

抵抗素与胰岛素抵抗及肥胖关系的研究进展

陈 信, 张琼方, 何颂华, 张 意, 周时高

陈信, 张琼方, 何颂华, 张意, 周时高, 上海中医药大学附属龙华医院示范科 上海市 200032

陈信, 在读硕士, 主要从事代谢综合征的基础与临床研究。

传统医学示范中心建设基金资助项目, No. ZYSN XD-YL-CTXK

作者贡献分布: 本文综述由陈信完成; 文献搜集由陈信、张琼方及张意完成; 何颂华与周时高审核。

通讯作者: 何颂华, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 200032, 上海市徐汇区宛平南路725号, 上海中医药大学附属龙华医院示范科. songhuahe3032@sina.com

收稿日期: 2013-12-26 修回日期: 2014-01-22

接受日期: 2014-02-03 在线出版日期: 2014-03-28

Role of resistin in insulin resistance and obesity

Xin Chen, Qiong-Fang Zhang, Song-Hua He, Yi Zhang, Shi-Gao Zhou

Xin Chen, Qiong-Fang Zhang, Song-Hua He, Yi Zhang, Shi-Gao Zhou, Department of Demonstration, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Supported by: the Construction Project of Traditional Medicine Demonstration Center, No. ZYSN XD-YL-CTXK

Correspondence to: Song-Hua He, Professor, Chief Physician, Master Tutor, Department of Demonstration, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. songhuahe3032@sina.com

Received: 2013-12-26 Revised: 2014-01-22

Accepted: 2014-02-03 Published online: 2014-03-28

Abstract

Resistin is an adipose-derived hormone postulated to link adiposity to insulin resistance. Rodent animal experiments and *in vitro* experimental studies showed that resistin can induce insulin resistance, glucose and lipid metabolism disorders, and be closely related to metabolic syndrome. However, the specific mechanisms of action of resistin in humans are not clear. There is still controversy over the relationship between resistin and obesity. This review aims to elucidate the role of resistin in insulin resistance and discuss the relationship between resistin and obesity.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Resistin; Insulin resistance; Obesity

Chen X, Zhang QF, He SH, Zhang Y, Zhou SG. Role of resistin in insulin resistance and obesity. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(9): 1241-1246 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1241.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i9.1241>

摘要

抵抗素是由脂肪组织特异表达分泌的细胞因子。在啮齿类动物实验和离体实验研究显示抵抗素可以诱导机体的胰岛素抵抗, 引起糖脂代谢紊乱, 和代谢综合征密切相关。但是抵抗素在人体的作用机制尚需更多的研究, 另外抵抗素和肥胖的关系也有争议, 故本文就抵抗素和胰岛素抵抗及肥胖之间的关系作一综述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 抵抗素; 胰岛素抵抗; 肥胖

核心提示: 对抵抗素的深入研究会为临床治疗以胰岛素抵抗为中心的代谢综合征提供新的思路和方法, 本文重点综述了抵抗素诱发胰岛素抵抗的机制以及抵抗素与肥胖的关系, 可供科研及临床参考。

陈信, 张琼方, 何颂华, 张意, 周时高. 抵抗素与胰岛素抵抗及肥胖关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2014; 22(9): 1241-1246 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1241.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i9.1241>

0 引言

当今社会经济发展迅速, 随着人们生活质量的改善和方式的改变, 代谢综合征的发病率日益增高。目前认为胰岛素抵抗是代谢综合征一重要的发病基础, 而导致胰岛素抵抗的原因和具体机制尚不甚明确。近年来, 脂肪细胞的功能和胰岛素抵抗的关系备受重视。抵抗素作为一种脂肪分泌因子在肥胖和胰岛素抵抗的发病过程中发挥着重要的作用。

1 抵抗素概述

1.1 抵抗素的发现 2001年Steppan等^[1]在研究胰

■背景资料

我国代谢综合征的发病率逐年上升, 按WHO或NCEP-ATP III标准, MS患病率在西方普通人群为20%-30%, 我国为12.7%-14.2%。抵抗素在以胰岛素抵抗为中心的MS的发病过程中起着重要的作用。

■同行评议者

何继满, 教授, 南方医科大学南方医院消化研究所

■研究前沿

目前关于抵抗素的研究仍集中在啮齿类动物和离体实验上, 研究结论还不完全一致, 仍有一些问题未解决, 比如抵抗素作用受体及靶器官是什么? 在人体作用的研究以及临床研究中都存在不少争议, 尚需进一步探究。

胰岛素增敏剂噻唑烷二酮类(thiazolidinedione, TZDs)药物的机制时发现了一种由3T3-L1脂肪细胞特异分泌的富含半胱氨酸的蛋白质。由于该蛋白通过抑制胰岛素信号转导通路, 从而导致胰岛素抵抗, 故称之为抵抗素。

1.2 抵抗素的结构 2004年, Arnal等^[2]使用X-射线晶体学方法解析了抵抗素的多聚体结构特性, 发现抵抗素是一种多肽类激素。啮齿类的抵抗素基因位于第8号染色体, 由114个氨基酸残基组成, 共有591个碱基对, 相对分子质量为11 kDa^[3]; 人类的抵抗素基因位于第19号染色体, 由108个氨基酸残基组成, 共有476个碱基对, 相对分子质量为12.5 kDa^[4]。啮齿类和人类编码抵抗素的基因组片段, 在氨基酸水平, 两种蛋白有59%的同源性, 在mRNA水平有64.4%的一致性^[5]。抵抗素是以二硫键连接的同型二聚体, 其二聚作用由一单半胱氨酸残基完成, 其余的10个半胱氨酸残基可能参与分子内的二硫键连接, 形成高度保守的多肽结构^[6]。

1.3 抵抗素的分布 人抵抗素在脂肪组织^[1]、胎盘滋养层细胞^[7]、肝脏^[8]、胰岛细胞^[9]、骨骼肌细胞^[10]、外周血单核细胞和巨噬细胞、人急性白血病细胞、髓系细胞U937和HL60都有分布, 而以外周血单核细胞和巨噬细胞中的抵抗素表达比较丰富^[11]。鼠类的抵抗素分布和人类不同, 由于目前对抵抗素的研究还限于动物和离体实验, 所以关于人抵抗素对胰岛素抵抗及肥胖的作用机制尚有争议。

1.4 抵抗素的表达调控 抵抗素的表达受多种因素的调控。甲状腺激素^[12]、肾上腺素^[13]、异丙肾上腺素^[14]、瘦素、内皮素-1、禁食^[4]、维生素A^[15]等抑制抵抗素mRNA的表达, 而二甲双胍^[16]、生长激素^[17]、地塞米松^[13]、睾酮^[18]、脱氢异雄酮、神经肽Y^[19]、白介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6、脂多糖^[20]、衰老等因素可以诱导其基因的表达。TZDs^[1,21,22]、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)^[13,14]和胰岛素^[21,23]对抵抗素表达是诱导还是抑制的报道都有, 尚待进一步研究。

2 抵抗素与胰岛素抵抗

2.1 抵抗素诱导的糖代谢异常与胰岛素抵抗

2.1.1 抵抗素诱导肝脏的胰岛素抵抗: 抵抗素通过拮抗空腹状态胰岛素抑制肝糖输出的作用, 导致肝脏胰岛素抵抗。Rajala等^[24]采用正葡钳技术, 给成年雄鼠颈动脉输注重组抵抗素, 结果可

以迅速诱导肝脏的胰岛素抵抗, 肝糖输出增加, 但不会引起外周组织的胰岛素抵抗。Muse等^[25]予小鼠3 wk高脂饮食使其产生胰岛素抵抗, 发现其肝糖产生(glucose production, GP)比正常组增高了2倍。用针对抵抗素mRNA的特异性反义寡核苷酸(antisense oligodeoxynucleotide, ASO)处理1 wk使抵抗素降至正常组水平后, GP也降至正常组水平。然后急性输注重组抵抗素蛋白, 则GP再次升高。认为抵抗素可以导致肝糖产生增多, 从而引起肝脏IR。Rangwala等^[26]在转基因小鼠的实验中也得出了类似的结论。但其具体机制还不是特别清楚, 目前认为可能的机制如下: 抵抗素过表达抑制肝脏AMPK活性, 肝糖原输出增加, 从而导致胰岛素抵抗。Satoh等^[27]给雄鼠静脉注射腺病毒编码的大鼠抵抗素, 使其体内抵抗素过表达, 发现肝脏葡萄糖输出减少, 在肌肉和脂肪组织中胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)-1、IRS-2的磷酸化和蛋白激酶B(protein kinase B, PKB/Akt)的活化受损。重要的是在肝脏、骨骼肌、脂肪组织中AMPK的激活明显减少。在Banerjee等^[28]的小鼠实验中, 通过5-氨基-4-咪唑甲酰胺核苷酸(5-amino-4-imidazole-carboxamide ribonucleotide, AICAR)激活AMPK和糖异生酶的减少而使肝糖生成减少, 从而降低血糖水平。另外, 由于磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(phosphoenol-pyruvate carboxykinase, PEPCK)及葡萄糖-6-磷酸酶(G6Pase)可以抑制AMPK的激活, 所以Samuel等^[29]在小鼠研究中用Foxo1减少PEPCK及G6Pase的表达后, AMPK的生成增加, 糖异生受到抑制, 血糖降低, 胰岛素抵抗改善。同样, 后来Viana等^[30]在研究中用腺病毒介导的基因转移方法, 使显性负相(dominant negative, DN)小鼠和组成性激活突变基因(constitutively active, CA)小鼠AMPK α 1亚基和LacZ基因过表达, 结果DN小鼠比CA小鼠的肝脏AMPK活性高5倍, PEPCK的表达在DN小鼠和CA小鼠分别增加了131.54%和48.92%, 他们也同时研究了地塞米松处理的大鼠肝, 小鼠肝脏以及原代肝细胞, AMPK的表达也都增加了。Li等^[31]的研究中抵抗素过表达也可升高小鼠G6Pase、PEPCK的表达以及胰岛素水平, 抑制AMPK的活化、降低肝糖原水平、葡萄糖耐量和胰岛素敏感性。

抵抗素高表达损害肝细胞胰岛素的正常信号转导通路, 导致胰岛素抵抗。Zhou等^[32]研究抵抗素对人肝细胞影响的过程中, 从糖代谢的关键基因和胰岛素信号通路分析表明, 抵抗素可

以刺激G6Pase, 固醇调节元件结合蛋白1(sterol regulatory element-binding protein 1c, SREBP1c)和细胞因子信号转导抑制因子3(suppressor of cytokine signaling 3, SOCS-3)的表达, 抑制过氧化物酶体增殖蛋白激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ)以及IRS-2, 而没有影响葡萄糖激酶(glucokinase, GK)活性和葡萄糖转运蛋白(glucose transporter, GLUT)-2的表达. 抵抗素可以刺激SOCS-3的表达, 表明它损害糖耐量可能是通过阻断胰岛素信号转导通路而实现的. Luo等^[33]后来在人肝癌HepG2细胞的研究中也得出同样的结论, 并且发现抵抗素抑制胰岛素诱导的Akt磷酸化不依赖AMPK, 认为抵抗素诱导SOCS-3的表达和抑制Akt磷酸化而导致肝脏HepG2细胞的胰岛素抵抗的机制是非AMPK依赖性的.

2.1.2 抵抗素诱导脂肪组织的胰岛素抵抗: Stepan等^[34]利用重组抵抗素处理3T3-L1脂肪细胞, 可明显抑制胰岛素刺激下脂肪细胞的葡萄糖摄取能力. 改用从抵抗素抗血清中纯化得到的抵抗素抗体IgG处理3T3-L1脂肪细胞, 结果在抗体的作用下, 胰岛素刺激下的葡萄糖的摄取显著高于基础状态下的摄取量. 说明抵抗素可以诱导脂肪组织的IR. 机制可能是抵抗素诱导SOCS-3抑制胰岛素信号通路. SOCS-3可以抑制胰岛素的传导, 抵抗素可以刺激脂肪细胞增加SOCS-3表达, 促进SOCS-3与胰岛素受体竞争性结合. Stepan等^[35]后来的研究表明, 抵抗素对胰岛素的影响包括胰岛素受体及IRS-1的磷酸化水平降低, 磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)的激活减弱, 磷脂酰肌醇三磷酸的生产减少和Akt的激活减少等, 从而导致脂肪细胞的胰岛素抵抗. 而且SOCS-3诱导胰岛素抵抗是独立的. SOCS-3的诱导作用可能是脂肪细胞中抵抗素对胰岛素信号传导抑制的主要机制.

2.1.3 抵抗素诱导骨骼肌的胰岛素抵抗: Satoh等^[27]在其研究中发现: 在动物实验中, 抵抗素作用于骨骼肌细胞的胰岛素信号转导途径, 使AMPK激活减少、IRS-1和IRS-2磷酸化减少, Akt激活减少, 从而减少骨骼肌对葡萄糖的摄取. 在体外实验中, 抵抗素可使骨骼肌细胞葡萄糖摄取减少, 但是对其胰岛素信号转导及GLUT-4的膜转位没有影响. Fan等^[36]发现抵抗素可以抑制小鼠骨骼肌的胰岛素信号传导, 减少胰岛素刺激的2-脱氧葡萄糖摄取和GLUT-4的转位. 突触相关蛋白

23(synaptosomal-associated protein 23, SNAP23)含量降低, GLUT-4和GLUT-1蛋白含量均无影响. SNAP23表达的下降可能因为给予抵抗素后骨骼肌对葡萄糖摄取的减少, 所以有可能参与了抵抗素诱导骨骼肌胰岛素抵抗的过程. Jørgensen等^[37]用培养的小鼠趾长伸肌和比目鱼肌(extensor digitorum longus, EDL)研究低聚人抵抗素对胰岛素信号和骨骼肌葡萄糖代谢的影响, 结果表明抵抗素诱导的胰岛素刺激的葡萄糖摄取降低是不减少Akt激活和IRS-1的磷酸化或增加SOCS-3 mRNA的表达. 测量AS160/TBC1d4苏氨酸(642)在肌管磷酸化和GLUT-4易位, 抵抗素不损害TBC1d4磷酸化, 但没有减少胰岛素与AICAR刺激的GLUT-4膜易位. 结论认为抵抗素损害胰岛素刺激的葡萄糖摄取是通过降低血浆膜GLUT-4易位而不依赖AMPK和SOCS-3. 新的胰岛素信号研究表明^[38], 磷酸化的开始是通过胰岛素受体调节键GLUT-4转运蛋白实现的, 包括小GTP酶, 圈状复合物(tethering complexes)和囊泡融合组织(the vesicle fusion machinery). 这些蛋白质能通过胞内系统控制GLUT-4转运, 形成专门的GLUT-4囊泡和针对这些囊泡的胞吐作用.

2.2 抵抗素引起脂代谢异常与胰岛素抵抗 Sato等^[39]用表达抵抗素的腺病毒(admres)处理C57BL/6小鼠, admres处理的小鼠与对照组之间空腹血糖没有不同, 但admres处理小鼠的基础胰岛素浓度、总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白明显升高, 而高密度脂蛋白水平显著降低. 此外, 在体内的Triton WR-1339研究表明admres处理小鼠的极低密度脂蛋白产生增多. 低密度脂蛋白受体和载脂蛋白在肝脏的基因表达减少. 表明抵抗素表达诱导小鼠血脂异常, 而且在胰岛素抵抗状态下最常见. Liu等^[40]通过给小鼠肌注射表达猪抵抗素基因的重组真核表达载体pcDNA3.1-retn发现: pcDNA3.1-retn处理组与对照组相比血清抵抗素水平、血清葡萄糖、总胆固醇显著增加; 游离脂肪酸、高密度脂蛋白、脂肪酶的活性明显降低, 而低密度脂蛋白和甘油三酯水平两组之间没有差异. 数据表明, 小鼠抵抗素的高表达和脂代谢异常有关.

脂代谢紊乱可以导致胰岛素抵抗. 游离脂肪酸的增高直接影响胰岛素的合成和分泌, 而且可以影响胰岛素的信号转导, 抑制胰岛素与受体的结合, 减少靶组织细胞的胰岛素受体数量从而抑制外周组织对葡萄糖的摄取和葡萄糖的

■ 相关报道

Liu等的研究提示: 抵抗素诱导大鼠肝细胞胰岛素抵抗的途径可能是通过抑制胰岛素信号传导的IRS磷酸化. Hegarty等研究表明抵抗素可抑制AMPK在肝脏和骨骼肌中的活性, 导致胰岛素抵抗. Yang等的研究发现抵抗素仅在蛋白质水平上影响糖代谢.

■创新盘点

目前对脂肪因子的研究比较多,而抵抗素是一种新发现的脂肪因子,和胰岛素抵抗密切相关。本文总结了近年来国内外对抵抗素的研究成果,并重点阐述了抵抗素诱导胰岛素抵抗的机制,具有有理论及实践意义。

有氧化,促进糖异生,引起胰岛素抵抗。高甘油三酯长期与葡萄糖竞争进入细胞内,阻碍葡萄糖的氧化和利用,并且可以产生过多的游离脂肪酸,干扰胰岛素在周围组织中与受体结合,使胰岛素生物效应降低从而导致胰岛素抵抗。

3 抵抗素与肥胖

最早在Steppan^[1]研究中就提示抵抗素可能介导饮食性肥胖相关的胰岛素抵抗。Milan等^[41]在研究中发现随着胖鼠体质量的减少,抵抗素的表达也明显降低,指出抵抗素和脂肪量密切相关。Asensio等^[42]的研究发现,在C57BL/6J野生型小鼠高脂饲料喂养,抵抗素表达增加,并且和肥胖ob/ob小鼠抵抗素基因表达之间呈显著正相关。同样,Rajala等^[43]的研究也发现,肥胖小鼠抵抗素mRNA表达受到抑制,循环抵抗素水平明显升高,并且和胰岛素、血糖、血脂呈正相关,在瘦素治疗抑制后抵抗素mRNA及蛋白表达水平、血糖、胰岛素并行减少。野生小鼠在禁食后抵抗素mRNA及蛋白表达水平、空腹血糖、胰岛素水平下降,在恢复喂食后这些指标又恢复到禁食前水平。这些说明抵抗素参与了肥胖的发病,抵抗素的变化受到营养的调节。后来Lee等^[44]在研究中发现,小鼠血清抵抗素水平与体质量相关,与血清胰岛素、血糖水平无关。抵抗素mRNA的表达水平与三者皆无关。

关于人的研究中,McTernan等^[45]证实在人类腹部皮下脂肪组织和大网膜脂肪有抵抗素mRNA表达,且远高于大腿部的脂肪组织,表明抵抗素的表达与中心性肥胖有关。在人群研究中,Norata等^[46]通过对1090例的研究发现血浆抵抗素水平与甘油三酯、腰围、腰臀比、收缩压、apoAI/apoB比值高度正相关,而与高密度脂蛋白、ApoAI水平呈负相关。尤其在女性更显著。在Malo等^[47]对1508例芬兰男性和年龄45-74岁女性的研究中发现,高抵抗素水平是代谢综合征的患病率的独立预测因子。抵抗素与腰围、体质量指数(body mass index, BMI)、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇,低密度脂蛋白胆固醇相关。Ortega等^[48]研究712例随机选择的12-16岁儿童,发现抵抗素水平与脂肪量呈显著正相关,而与BMI无关。Bai等^[49]研究发现单纯肥胖大学生血浆抵抗素和男学生BMI、腰臀围比(waist-to-hip ratio, WHR)相关,但和女性没有相关性。然而,Heilbronn等^[50]的小样本研究发现血清抵抗素与BMI、脂肪百分比、脂肪细胞大

小不相关。认为抵抗素不太可能是人类肥胖和胰岛素抵抗之间的主要环节。Krohn等^[51]研究认为抵抗素可能参与调节体质量,但在肥胖发病中抵抗素不参与诱导胰岛素抵抗。Reinehr等^[52]对肥胖儿童的研究发现:胖瘦儿童的抵抗素水平没有差异。1年内抵抗素水平的变化与SDS-BMI(standard deviation score-body mass index, SDS-BMI)、身体脂肪百分比、WHR、胰岛素抵抗指数的变化无关。16例减肥后儿童抵抗素水平也无显著变化。数据不支持抵抗素与儿童的体质量状况有关。抵抗素与中心型肥胖的关系目前尚无定论。

4 结论

抵抗素通过不同途径诱导糖脂代谢的异常,从而在胰岛素抵抗以及肥胖的发病过程中充当着重要的角色。然而,关于抵抗素的研究虽然在啮齿类动物和离体实验取得了一定进展,但在人体的作用机制尚需更多的研究。在临床上,抵抗素与肥胖的关系研究的不同结果也需要进一步探究。虽然如此,对抵抗素研究的深入,必将为治疗胰岛素抵抗为中心的代谢综合征提供新的方法。

5 参考文献

- 1 Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, Patel HR, Ahima RS, Lazar MA. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-312 [PMID: 11201732 DOI: 10.1038/35053000]
- 2 Arnal JF, Dinh-Xuan AT, Pueyo M, Darblade B, Rami J. Endothelium-derived nitric oxide and vascular physiology and pathology. *Cell Mol Life Sci* 1999; 55: 1078-1087 [PMID: 10442089 DOI: 10.1126/science.1093466]
- 3 Juan CC, Kan LS, Huang CC, Chen SS, Ho LT, Au LC. Production and characterization of bioactive recombinant resistin in *Escherichia coli*. *J Biotechnol* 2003; 103: 113-117 [PMID: 12814870 DOI: 10.1016/S0168-1656(03)00099-3]
- 4 Kim KH, Lee K, Moon YS, Sul HS. A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 2001; 276: 11252-11256 [PMID: 11278254 DOI: 10.1074/jbc.C100028200]
- 5 Ghosh S, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ehtesham NZ. The genomic organization of mouse resistin reveals major differences from the human resistin: functional implications. *Gene* 2003; 305: 27-34 [PMID: 12594039 DOI: 10.1016/S0378-1119(02)01213-1]
- 6 Banerjee RR, Lazar MA. Dimerization of resistin and resistin-like molecules is determined by a single cysteine. *J Biol Chem* 2001; 276: 25970-25973 [PMID: 11358969 DOI: 10.1074/jbc.M103109200]
- 7 Yura S, Sagawa N, Itoh H, Kakui K, Nuamah MA,

- Korita D, Takemura M, Fujii S. Resistin is expressed in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1394-1397 [PMID: 12629135 DOI: 10.1210/jc.2002-011926]
- 8 Szalowska E, Elferink MG, Hoek A, Groothuis GM, Vonk RJ. Resistin is more abundant in liver than adipose tissue and is not up-regulated by lipopolysaccharide. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3051-3057 [PMID: 19454585 DOI: 10.1210/jc.2008-2787]
 - 9 Minn AH, Patterson NB, Pack S, Hoffmann SC, Gavrilova O, Vinson C, Harlan DM, Shalev A. Resistin is expressed in pancreatic islets. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 310: 641-645 [PMID: 14521959]
 - 10 Dietze D, Koenen M, Röhrig K, Horikoshi H, Hauner H, Eckel J. Impairment of insulin signaling in human skeletal muscle cells by co-culture with human adipocytes. *Diabetes* 2002; 51: 2369-2376 [PMID: 12145147]
 - 11 Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam Horm* 2006; 74: 443-477 [PMID: 17027526 DOI: 10.1016/S0083-6729(06)74018-3]
 - 12 Nogueiras R, Gualillo O, Caminos JE, Casanueva FF, Diéguez C. Regulation of resistin by gonadal, thyroid hormone, and nutritional status. *Obes Res* 2003; 11: 408-414 [PMID: 12634438 DOI: 10.1038/oby.2003.55]
 - 13 Shojima N, Sakoda H, Ogihara T, Fujishiro M, Katagiri H, Anai M, Onishi Y, Ono H, Inukai K, Abe M, Fukushima Y, Kikuchi M, Oka Y, Asano T. Humoral regulation of resistin expression in 3T3-L1 and mouse adipose cells. *Diabetes* 2002; 51: 1737-1744 [PMID: 12031960]
 - 14 Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Isoproterenol inhibits resistin gene expression through a G(S)-protein-coupled pathway in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2001; 500: 60-63 [PMID: 11434927]
 - 15 Felipe F, Bonet ML, Ribot J, Palou A. Modulation of resistin expression by retinoic acid and vitamin A status. *Diabetes* 2004; 53: 882-889 [PMID: 15047602]
 - 16 Fujita H, Fujishima H, Morii T, Koshimura J, Narita T, Kakei M, Ito S. Effect of metformin on adipose tissue resistin expression in db/db mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 298: 345-349 [PMID: 12413946]
 - 17 Delhanty PJ, Mesotten D, McDougall F, Baxter RC. Growth hormone rapidly induces resistin gene expression in white adipose tissue of spontaneous dwarf (SDR) rats. *Endocrinology* 2002; 143: 2445-2448 [PMID: 12021211 DOI: 10.1210/endo.143.6.8947]
 - 18 Ling C, Kindblom J, Wennbo H, Billig H. Increased resistin expression in the adipose tissue of male prolactin transgenic mice and in male mice with elevated androgen levels. *FEBS Lett* 2001; 507: 147-150 [PMID: 11684088]
 - 19 Yuzuriha H, Inui A, Goto K, Asakawa A, Fujimiya M, Kasuga M. Intracerebroventricular administration of NPY stimulates resistin gene expression in mice. *Int J Mol Med* 2003; 11: 675-676 [PMID: 12684710]
 - 20 Kaser S, Kaser A, Sandhofer A, Ebenbichler CF, Tilg H, Patsch JR. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 309: 286-290 [PMID: 12951047]
 - 21 Way JM, Görgün CZ, Tong Q, Uysal KT, Brown KK, Harrington WW, Oliver WR, Willson TM, Klierer SA, Hotamisligil GS. Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Biol Chem* 2001; 276: 25651-25653 [PMID: 11373275 DOI: 10.1074/jbc.C100189200]
 - 22 Viengchareun S, Zennaro MC, Pascual-Le Tallec L, Lombes M. Brown adipocytes are novel sites of expression and regulation of adiponectin and resistin. *FEBS Lett* 2002; 532: 345-350 [PMID: 12482590]
 - 23 Kawashima J, Tsuruzoe K, Motoshima H, Shirakami A, Sakai K, Hirashima Y, Toyonaga T, Araki E. Insulin down-regulates resistin mRNA through the synthesis of protein(s) that could accelerate the degradation of resistin mRNA in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetologia* 2003; 46: 231-240 [PMID: 12627322 DOI: 10.1007/s00125-002-1022-3]
 - 24 Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest* 2003; 111: 225-230 [PMID: 12531878 DOI: 10.1172/JCI16521]
 - 25 Muse ED, Obici S, Bhanot S, Monia BP, McKay RA, Rajala MW, Scherer PE, Rossetti L. Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance. *J Clin Invest* 2004; 114: 232-239 [PMID: 15254590 DOI: 10.1172/JCI21270]
 - 26 Rangwala SM, Rich AS, Rhoades B, Shapiro JS, Obici S, Rossetti L, Lazar MA. Abnormal glucose homeostasis due to chronic hyperresistinemia. *Diabetes* 2004; 53: 1937-1941 [PMID: 15189975 DOI: 10.2337/db04-0422]
 - 27 Satoh H, Nguyen MT, Miles PD, Imamura T, Usui I, Olefsky JM. Adenovirus-mediated chronic "hyperresistinemia" leads to in vivo insulin resistance in normal rats. *J Clin Invest* 2004; 114: 224-231 [PMID: 15254589 DOI: 10.1172/JCI20785]
 - 28 Banerjee RR, Rangwala SM, Shapiro JS, Rich AS, Rhoades B, Qi Y, Wang J, Rajala MW, Poci A, Scherer PE, Steppan CM, Ahima RS, Obici S, Rossetti L, Lazar MA. Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science* 2004; 303: 1195-1198 [PMID: 14976316 DOI: 10.1126/science.1092341]
 - 29 Samuel VT, Choi CS, Phillips TG, Romanelli AJ, Geisler JG, Bhanot S, McKay R, Monia B, Shutter JR, Lindberg RA, Shulman GI, Veniant MM. Targeting foxo1 in mice using antisense oligonucleotide improves hepatic and peripheral insulin action. *Diabetes* 2006; 55: 2042-2050 [PMID: 16804074 DOI: 10.2337/db05-0705]
 - 30 Viana AY, Sakoda H, Anai M, Fujishiro M, Ono H, Kushiyama A, Fukushima Y, Sato Y, Oshida Y, Uchijima Y, Kurihara H, Asano T. Role of hepatic AMPK activation in glucose metabolism and dexamethasone-induced regulation of AMPK expression. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 73: 135-142 [PMID: 16503364 DOI: 10.1016/j.diabres.2005.12.011]
 - 31 Li FP, He J, Li ZZ, Luo ZF, Yan L, Li Y. Effects of resistin expression on glucose metabolism and hepatic insulin resistance. *Endocrine* 2009; 35: 243-251 [PMID: 19184634 DOI: 10.1007/s12020-009-9148-4]
 - 32 Zhou L, Li Y, Xia T, Feng S, Chen X, Yang Z. Resistin overexpression impaired glucose tolerance in hepatocytes. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17: 189-195 [PMID: 17194639]

■应用要点

研究抵抗素对临床诊断及治疗胰岛素抵抗为中心的疾病的疾病有重要的意义。

■同行评价

本文从抵抗素的侧面综述了其于胰岛素抵抗及肥胖的关系。立题重要, 理据合理, 有实际意义。

- 33 Luo Z, Zhang Y, Li F, He J, Ding H, Yan L, Cheng H. Resistin induces insulin resistance by both AMPK-dependent and AMPK-independent mechanisms in HepG2 cells. *Endocrine* 2009; 36: 60-69 [PMID: 19440859 DOI: 10.1007/s12020-009-9198-7]
- 34 Steppan CM, Brown EJ, Wright CM, Bhat S, Banerjee RR, Dai CY, Enders GH, Silberg DG, Wen X, Wu GD, Lazar MA. A family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 502-506 [PMID: 11209052 DOI: 10.1073/pnas.98.2.502]
- 35 Steppan CM, Wang J, Whiteman EL, Birnbaum MJ, Lazar MA. Activation of SOCS-3 by resistin. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 1569-1575 [PMID: 15684405 DOI: 10.1128/MCB.25.4.1569-1575.2005]
- 36 Fan HQ, Gu N, Liu F, Fei L, Pan XQ, Guo M, Chen RH, Guo XR. Prolonged exposure to resistin inhibits glucose uptake in rat skeletal muscles. *Acta Pharmacol Sin* 2007; 28: 410-416 [PMID: 17303005 DOI: 10.1111/j.1745-7254.2007.00523.x]
- 37 Jørgensen SB, Højman J, Oakhill JS, Fazakerley D, Stöckli J, Kemp BE, Steinberg GR. Oligomeric resistin impairs insulin and AICAR-stimulated glucose uptake in mouse skeletal muscle by inhibiting GLUT4 translocation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297: E57-E66 [PMID: 19435854 DOI: 10.1152/ajpendo.90744.2008]
- 38 Leto D, Saltiel AR. Regulation of glucose transport by insulin: traffic control of GLUT4. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13: 383-396 [PMID: 22617471 DOI: 10.1038/nrm3351]
- 39 Sato N, Kobayashi K, Inoguchi T, Sonoda N, Imamura M, Sekiguchi N, Nakashima N, Nawata H. Adenovirus-mediated high expression of resistin causes dyslipidemia in mice. *Endocrinology* 2005; 146: 273-279 [PMID: 15471967 DOI: 10.1210/en.2004-0985]
- 40 Liu Y, Wang Q, Pan YB, Gao ZJ, Liu YF, Chen SH. Effects of over-expressing resistin on glucose and lipid metabolism in mice. *J Zhejiang Univ Sci B* 2008; 9: 44-50 [PMID: 18196612 DOI: 10.1631/jzus.B071479]
- 41 Milan G, Granzotto M, Scarda A, Calcagno A, Pagano C, Federspil G, Vettor R. Resistin and adiponectin expression in visceral fat of obese rats: effect of weight loss. *Obes Res* 2002; 10: 1095-1103 [PMID: 12429872 DOI: 10.1038/oby.2002.149]
- 42 Asensio C, Cettour-Rose P, Theander-Carrillo C, Rohner-Jeanraud F, Muzzin P. Changes in glycemia by leptin administration or high-fat feeding in rodent models of obesity/type 2 diabetes suggest a link between resistin expression and control of glucose homeostasis. *Endocrinology* 2004; 145: 2206-2213 [PMID: 14962997 DOI: 10.1210/en.2003-1679]
- 43 Rajala MW, Qi Y, Patel HR. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. *Diabetes* 2004; 53: 1671-1679 [PMID: 15220189 DOI: 10.2337/diabetes.53.7.1671]
- 44 Lee JH, Bullen JW, Stoyneva VL, Mantzoros CS. Circulating resistin in lean, obese, and insulin-resistant mouse models: lack of association with insulinemia and glycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: E625-E632 [PMID: 15522996 DOI: 10.1152/ajpendo.00184.2004]
- 45 McTernan CL, McTernan PG, Harte AL, Levick PL, Barnett AH, Kumar S. Resistin, central obesity, and type 2 diabetes. *Lancet* 2002; 359: 46-47 [PMID: 11809189 DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07281-1]
- 46 Norata GD, Ongari M, Garlaschelli K, Raselli S, Grigore L, Catapano AL. Plasma resistin levels correlate with determinants of the metabolic syndrome. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 279-284 [PMID: 17287419 DOI: 10.1530/eje]
- 47 Malo E, Ukkola O, Jokela M, Moilanen L, Kähönen M, Nieminen MS, Salomaa V, Jula A, Kesäniemi YA. Resistin is an indicator of the metabolic syndrome according to five different definitions in the Finnish Health 2000 survey. *Metab Syndr Relat Disord* 2011; 9: 203-210 [PMID: 21332410 DOI: 10.1089/met.2010.0106]
- 48 Ortega L, Riestra P, Navarro P, Gavela-Pérez T, Soriano-Guillén L, Garcés C. Resistin levels are related to fat mass, but not to body mass index in children. *Peptides* 2013; 49: 49-52 [PMID: 24012666 DOI: 10.1016/j.peptides.2013.08.019]
- 49 Bai Y, Zhang J, Jiang S, Sun J, Zheng C, Wang K, Qian J, Nie L. [Effects of the body fat mass and blood sugar and plasma resistin to slim exercise prescription for overweight and obesity students]. *Weisheng Yanjiu* 2013; 42: 538-542, 549 [PMID: 24024360]
- 50 Heilbronn LK, Rood J, Janderova L, Albu JB, Kelley DE, Ravussin E, Smith SR. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1844-1848 [PMID: 15070954 DOI: 10.1210/jc.2003-031410]
- 51 Krohn K, Boczan C, Bauer CP. Resistin decreases after weight loss in obese children: PN1-08. *Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2005; 40: 689 [DOI: 10.1097/00005176-200505000-00223]
- 52 Reinehr T, Roth CL, Menke T, Andler W. Resistin concentrations before and after weight loss in obese children. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 297-301 [PMID: 16189500 DOI: 10.1038/sj.ijo.0803116]

编辑 田滢 电编 鲁亚静

