

网膜素的研究进展

赵 力 李田昌

【摘要】 网膜素是一种脂肪因子,选择性高表达于内脏脂肪组织,而较少表达于皮下脂肪组织。它广泛参与糖代谢、炎症、钙代谢、血管功能、血管钙化等过程,并与其他细胞及炎症因子相互调节。网膜素的表达受生活方式、药物及疾病状态等多种因素的调控,它有可能成为心血管保护因子和干预靶点之一。

【关键词】 网膜素;肥胖;脂肪因子;糖代谢;炎症;血管舒张;钙代谢

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2012.03.011

脂肪组织不仅是能量储存器官,更是人体内最大的内分泌器官。它分泌的各种脂肪因子在人体的能量调节以及心血管生理中发挥重要的作用,包括传统的脂肪因子如脂联素(adiponectin)、瘦素(leptin)等,也包括新的脂肪因子如内脂素(visfatin)等^[1]。网膜素(omentin)是一种新近发现的脂肪因子,它的独特生理作用给代谢及心血管疾病的诊疗带来了新的希望。

1 网膜素的发现

大量研究发现,腹型肥胖比皮下型肥胖更容易导致胰岛素抵抗、2 型糖尿病和心血管疾病,其可能原因是内脏脂肪组织与皮下脂肪组织存在解剖和功能上的巨大差异。为了明确两者之间差异的机制,Yang 等^[2]于 2004 年从网膜脂肪 cDNA 库中通过表达序列标签(expressed sequence tag,EST)分析,发现了一个选择性高表达于网膜脂肪组织的蛋白 EST2,后命名为网膜素。网膜素在内脏脂肪组织中的表达量超过皮下脂肪组织中的 150 倍,是迄今发现的在两种脂肪组织中表达差别最大的脂肪因子。

网膜素是一种由长 1 269 碱基对的 cDNA 编码的含 313 个氨基酸的蛋白质,通过功能鉴定和序列分析,网膜素与其他实验室独立发现的内凝集蛋白(intelectin),内皮凝集素和小肠乳铁蛋白受体是同一种蛋白^[3]。网膜素的基因位于染色体 1q22-q23,这一区域与 2 型糖尿病有密切关系,这表明网膜素有可能是决定 2 型糖尿病易感性的一种候选基因^[2]。核糖核酸印迹杂交分析发现,人网膜素高表

达于网膜脂肪,在小肠、肺和心脏中有少量表达,在肌肉和肾脏中微量表达,而在其他组织中不表达。网膜素不表达于皮下脂肪组织,这与瘦素的表达特点相反,后者主要表达于皮下脂肪而在网膜脂肪中表达较少。在恒河猴中也发现网膜素主要表达于网膜脂肪而较少表达于皮下脂肪。Fain 等^[4]发现,网膜素大量表达于心外膜脂肪,而较少表达于皮下脂肪组织。但在小鼠体内,网膜素高度表达于小肠,少量表达于肾周脂肪,而不表达于皮下、腹膜后及肠系膜脂肪组织,这与之前报道的内凝集蛋白的表达分布特点符合。网膜素主要由脂肪组织内的血管基质细胞合成,是一种分泌型的蛋白,可以在人血清中检测出,但血管基质细胞成分较复杂,具体由哪一种或几种细胞产生尚不清楚^[2]。

2 网膜素的分泌特点及调节

2.1 代谢综合征

网膜素的血清水平在正常体重人群明显高于超重和肥胖人群,网膜素水平与体重指数(BMI)、腰围、瘦素水平、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)呈负相关,而与脂联素水平和高密度脂蛋白(HDL)水平呈正相关,女性的网膜素水平高于男性^[5]。Moreno-Navarrete 等^[6]发现,伴随着节食引起的体重下降,血清网膜素水平显著升高,这一特点与脂联素相似。

糖耐量异常和 2 型糖尿病患者的血清网膜素水平显著低于正常人群,并且与 BMI、HOMA-IR、空腹胰岛素、血糖、肿瘤坏死因子(TNF- α)及白细胞介素(IL-6)等呈正相关^[7]。蔡润策等^[8]也发现,肥胖和 2 型糖尿病患者的脂肪组织网膜素表达下降。Tan 等^[9]发现,1 型糖尿病患者的血中网膜素水平也显著下降。

在胰岛素抵抗的多囊卵巢综合征(PCOS)患者

中,血清网膜素水平下降,而且通过在体和离体实验发现,胰岛素和葡萄糖两者均可以诱导网膜素表达下降^[10]。同时发现,在健康志愿者中,持续 26 h 的外源性高胰岛素血症(4~6 倍基础水平)可以导致血清网膜素下降至约 1/4 基础水平。但是,在健康志愿者中给予葡萄糖负荷后 2 h,网膜素水平与基线水平相比无明显变化,这可能与血清葡萄糖水平没有明显升高,同时胰岛素升高持续时间较短有关^[11]。

2.2 降糖药物和生活方式改变

2 型糖尿病患者的血清网膜素水平下降,而利拉鲁肽(长效胰高血糖素样肽类似物)可以上调其网膜素水平^[12]。Tan 等^[13]发现,PCOS 患者血清网膜素水平显著下降,伴随着其血清的促细胞迁移及促血管生成活性(炎症反应)升高。在经过二甲双胍治疗后,网膜素水平升高,同时患者血清促迁移及血管生成活性下降。网膜素可能通过核因子- κ B (NF- κ B)和丝氨酸/苏氨酸激酶(Akt)途径介导了二甲双胍的抗炎作用。李娜等^[14]发现,重组促胰岛素分泌素治疗 12 周在明显降低空腹胰岛素水平和胰岛素抵抗的同时,可以显著上调空腹血浆网膜素水平。

另有研究发现,12 周的有氧运动可以显著降低心血管危险因素包括胰岛素抵抗、血糖、腰围和耐力,伴有血清网膜素水平显著上升^[15]。

2.3 与其他脂肪因子的关系

Yan 等^[16]发现,脂联素和 HOMA-IR 可以独立预测网膜素水平。然而,他扎罗汀诱导基因 2 (chemerin)和瘦素水平与网膜素水平呈负相关^[5,17]。这些发现提示,网膜素可能与其他脂肪因子之间存在相互调节关系。

2.4 在其他炎症疾病中的表达

网膜素在青少年特发性关节炎中水平升高,而且升高的程度与受累关节的数目呈正相关^[18]。另外 2 项小样本的横断面观察研究发现,在川崎病和非酒精性脂肪肝患者中,网膜素的血清水平均明显升高^[19, 20]。网膜素水平与肝细胞的空泡化水平呈独立正相关,并与 C 反应蛋白(CRP)水平呈正相关。由于非酒精性脂肪肝患者往往同时为肥胖患者,这个结果与网膜素在肥胖人群中水平下调不一致,但因该研究样本较小,结论尚待进一步研究证实。网膜素在关节炎及川崎病等严重炎症性疾病条件下上调有可能是一种代偿性的升高,其机制尚待进一步研究阐明。

3 网膜素的生理作用

3.1 网膜素增强胰岛素敏感性

网膜素可以促进胰岛素诱导的葡萄糖摄取增加,但本身并不增加葡萄糖的摄取,提示它有增加胰岛素敏感性的作用^[2]。虽然网膜素参与糖代谢,但是它对于小鼠的摄食行为和下丘脑活性肽的分泌无明显影响^[21]。

3.2 网膜素促进内皮依赖性血管舒张

无论是在糖耐量受损(IGT)的患者还是在糖耐量正常的人,血清网膜素水平都与内皮依赖性血管舒张功能(EDV)呈正相关,而另外一些与 EDV 有关的指标如收缩压和 BMI 仅仅在 IGT 条件下与 EDV 有关,因此网膜素可能更全面地反映内皮舒张功能^[22]。Yamawaki 等^[23]在大鼠离体动脉环中发现,网膜素可通过磷酸化内皮型一氧化氮合酶(eNOS)而增加一氧化氮(NO)分泌,促进基础状态以及去甲肾上腺素预收缩后的 EDV,但并不增加 Akt 的磷酸化,提示其作用途径可能与磷脂酰肌醇 3 激酶(PI-3K)/Akt 无关,其上游通路尚待进一步明确。

3.3 网膜素抑制炎症反应

网膜素可以通过腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/eNOS/NO 途径抑制 TNF- α 诱导的人脐静脉内皮细胞中 Jun 氨基末端激酶(JNK)的激活和环氧合酶同工酶(COX-2)生成增多,从而抑制炎症反应^[23]。Tan 等^[13]通过体外实验表明,网膜素可以抑制 CRP 和血管内皮生长因子(VEGF)诱导的细胞迁移和血管生成。

3.4 网膜素减轻骨质疏松并抑制动脉钙化

在多发硬化症(multiple sclerosis, MS)患者中,血清网膜素水平与骨密度、骨桥蛋白(osteopontin)和骨钙素(osteocalcin)呈正相关^[24]。Xie 等^[25]进一步发现,网膜素可以通过下调骨保护素(OPG)而减少破骨细胞的生成,同时通过抑制成骨细胞中 NF- κ B 受体活化因子配基(RANKL)的表达而减少骨质丢失,增加骨密度和骨强度,缓解雌激素缺乏小鼠的骨质疏松。

另外,网膜素可以通过 PI-3K/Akt 途径而抑制钙化血管的平滑肌细胞向成骨细胞分化^[26]。体内研究表明网膜素可以通过 NF- κ B 受体活化因子(RANK)途径减轻动脉的钙化^[27]。

4 网膜素的预后预测价值

4.1 冠心病

血清网膜素水平与代谢综合征患者是否存在

冠心病以及冠状动脉造影证实的病变严重程度呈负相关^[28]。Shibata 等^[29]发现,在男性患者中,网膜素水平降低有可能预测冠心病。

4.2 颈动脉粥样硬化

血清网膜素水平与健康人群的颈动脉内-中膜厚度呈独立负相关^[30]。Liu 等^[31]发现,网膜素在伴有动脉粥样硬化的代谢综合征患者中显著低于不伴动脉粥样硬化的代谢综合征患者,而且网膜素水平与颈动脉内-中膜厚度呈负相关。

4.3 儿童的代谢异常早期监测和随访

一项儿童人群的横断面研究发现,网膜素-1 水平可以成为一个综合反映胰岛素敏感性、脂肪组织代谢相关指标和血压水平的代谢异常早期检测指标,或许可以用来进行儿童代谢异常的早期监测^[32]。

目前,对网膜素的了解仍很少,许多领域尚待明确,如网膜素在急性冠脉综合征以及心力衰竭患者中的表达,对脂代谢的影响等。随着研究的不断进展,网膜素有可能成为心血管疾病防治和新药开发的新突破点。

参 考 文 献

- [1] 秦 宇,吕 田,于红玖. 内脂素与冠心病[J]. 国际心血管病杂志. 2009, 36(5):260-263.
- [2] Yang RZ, Lee MJ, Hu H, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue; possible role in modulating insulin action[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 290(6):E1253-E1261.
- [3] Schäffler A, Neumeier M, Herfarth H, et al. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1732(1-3):96-102.
- [4] Fain JN, Sacks HS, Buehrer B, et al. Identification of omentin mRNA in human epicardial adipose tissue; comparison to omentin in subcutaneous, internal mammary artery periadventitial and visceral abdominal depots[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2008, 32(5):810-815.
- [5] de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity[J]. *Diabetes*, 2007, 56(6):1655-1661.
- [6] Moreno-Navarrete JM, Catalán V, Ortega F, et al. Circulating omentin concentration increases after weight loss[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2010, 7:27.
- [7] Pan HY, Guo L, Li Q. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects and in patients with impaired glucose regulation and with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 88(1):29-33.
- [8] 蔡润策,魏 丽,狄建忠,等. 肥胖和 2 型糖尿病患者脂肪组织

网膜素的 mRNA 表达[J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(6):381-384.

- [9] Tan BK, Pua S, Syed F, et al. Decreased plasma omentin-1 levels in Type 1 diabetes mellitus[J]. *Diabet Med*, 2008, 25(10):1254-1255.
- [10] Tan BK, Adya R, Farhatullah S, et al. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose[J]. *Diabetes*, 2008, 57(4):801-808.
- [11] Wurm S, Neumeier M, Weigert J, et al. Plasma levels of leptin, omentin, collagenous repeat-containing sequence of 26-kDa protein (CORS-26) and adiponectin before and after oral glucose uptake in slim adults[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2007, 6:7.
- [12] Yan P, Li L, Yang M, et al. Effects of the long-acting human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide on plasma omentin-1 levels in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 92(3):368-374.
- [13] Tan BK, Adya R, Farhatullah S, et al. Metformin treatment may increase omentin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Diabetes*, 2010, 59(12):3023-3031.
- [14] 李 娜,严宗逊,李 玲,等. Byetta 对 2 型糖尿病患者血浆网膜素水平的影响[J]. *当代医学*, 2011, 17(22):7-9.
- [15] Saremi A, Asghari M, Ghorbani A. Effects of aerobic training on serum omentin-1 and cardiometabolic risk factors in overweight and obese men[J]. *J Sports Sci*, 2010, 28(9):993-998.
- [16] Yan P, Liu D, Long M, et al. Changes of serum omentin levels and relationship between omentin and adiponectin concentrations in type 2 diabetes mellitus [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2011, 119(4):257-263.
- [17] El-Mesallamy HO, El-Derany MO, Hamdy NM. Serum omentin-1 and chemerin levels are interrelated in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without ischaemic heart disease[J]. *Diabet Med*, 2011, 28(10):1194-1200.
- [18] Cantarini L, Simonini G, Fioravanti A, et al. Circulating levels of the adipokines vaspin and omentin in patients with juvenile idiopathic arthritis, and relation to disease activity [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2011, 29(6):1044-104.
- [19] Fioravanti A, Simonini G, Cantarini L, et al. Circulating levels of the adipocytokines vaspin and omentin in patients with Kawasaki disease[J]. *Rheumatol Int*, 2011, Mar 26. [Epub ahead of print].
- [20] Yilmaz Y, Yonal O, Kurt R, et al. Serum levels of omentin, chemerin and adiponin in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2010, 46(1):91-97.
- [21] Brunetti L, Di Nisio C, Recinella L, et al. Effects of vaspin, chemerin and omentin-1 on feeding behavior and hypothalamic peptide gene expression in the rat[J]. *Peptides*, 2011, 32(9):1866-1871.

- [22] Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Castro A, et al. Circulating omentin as a novel biomarker of endothelial dysfunction[J]. Obesity (Silver Spring), 2011, 19(8):1552-1559.
- [23] Yamawaki H, Kuramoto J, Kameshima S, et al. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 408(2):339-343.
- [24] Assadi M, Salimipour H, Akbarzadeh S, et al. Correlation of circulating omentin-1 with bone mineral density in multiple sclerosis: the crosstalk between bone and adipose tissue[J]. PLoS One, 2011, 6(9):e24240.
- [25] Xie H, Xie PL, Luo XH, et al. Omentin-1 exerts bone-sparing effect in ovariectomized mice[J]. Osteoporos Int, 2012, 23(4):1425-1436.
- [26] Duan XY, Xie PL, Ma YL, et al. Omentin inhibits osteoblastic differentiation of calcifying vascular smooth muscle cells through the PI3K/Akt pathway[J]. Amino Acids, 2011, 41(5):1223-1231.
- [27] Xie H, Xie PL, Wu XP, et al. Omentin-1 attenuates arterial calcification and bone loss in osteoprotegerin-deficient mice by inhibition of RANKL expression[J]. Cardiovasc Res, 2011, 92(2):296-306.
- [28] Shang FJ, Wang JP, Liu XT, et al. Serum omentin-1 levels are inversely associated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome [J]. Biomarkers, 2011, 16(8):657-662.
- [29] Shibata R, Ouchi N, Kikuchi R, et al. Circulating omentin is associated with coronary artery disease in men[J]. Atherosclerosis, 2011, 219(2):811-814.
- [30] Shibata R, Takahashi R, Kataoka Y, et al. Association of a fat-derived plasma protein omentin with carotid artery intima-media thickness in apparently healthy men[J]. Hypertens Res, 2011, 34(12):1309-1312.
- [31] Liu R, Wang X, Bu P. Omentin-1 is associated with carotid atherosclerosis in patients with metabolic syndrome [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 93(1):21-25.
- [32] Prats-Puig A, Bassols J, Bargallo E, et al. Toward an early marker of metabolic dysfunction: omentin-1 in prepubertal children [J]. Obesity (Silver Spring), 2011, 19(9):1905-1907.

(收稿:2011-11-16 修回:2012-04-01)

(本文编辑:朱 映)

(上接第 159 页)

- [15] Atkinson A, Khalimonchuk O, Smith P, et al. Mzm1 influences a labile pool of mitochondrial zinc important for respiratory function[J]. J Biol Chem, 2010, 285(25):19450-19459.
- [16] King JC, Shames DM, Woodhouse LR. Zinc homeostasis in humans [J]. J Nutr, 2000, 130(5):1360-1366.
- [17] Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts) [J]. N Engl J Med, 1976, 295(7):369-377.
- [18] Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease[J]. Toxicology, 2011, 283(2-3):65-87.
- [19] Gorelik O, Almozni-Sarafian D, Feder I, et al. Dietary intake of various nutrients in older patients with congestive heart failure[J]. Cardiology, 2003, 99(4):177-181.
- [20] Shokrzadeh M, Ghaemian A, Salehifar E, et al. Serum zinc and copper levels in ischemic cardiomyopathy[J]. Biol Trace Elem Res, 2009, 127(2):116-123.
- [21] Singh RB, Niaz MA, Rastogi SS, et al. Current zinc intake and risk of diabetes and coronary artery disease and factors associated with insulin resistance in rural and urban populations of North India[J]. J Am Coll Nutr, 1998, 17(6):564-570.
- [22] Witte KK, Clark AL, Cleland JG. Chronic heart failure and micronutrients [J]. J Am Coll Cardiol, 2001, 37(7):1765-1774.
- [23] Etzion Y, Ganiel A, Beharier O, et al. Correlation between atrial ZnT-1 expression and atrial fibrillation in humans: a pilot study[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2008, 19(2):157-164.
- [24] Levy S, Beharier O, Etzion Y, et al. Molecular basis for zinc transporter 1 action as an endogenous inhibitor of L-type calcium channels [J]. J Biol Chem, 2009, 284(47):32434-32443.

(收稿:2012-02-06 修回:2012-04-05)

(本文编辑:金谷英)