·综　　述·

基于脂联素及脂联素受体的代谢综合征干预通路的研究进展

朱文华　陈丽英　张佳　潘健将　陆梅佳　祝悦　方力争

脂联素是最重要脂肪因子激素，与代谢综合征的脂肪代谢紊乱关系密切，脂联素效应由脂联素受体（Adiponectin receptor，AdipoR）介导，包括AdipoR1、AdipoR2。代谢综合征是由遗传因素与环境因素共同决定的以向心性肥胖、血脂紊乱、高血压、高血糖、胰岛素抵抗为共同病理生理基础，以多种代谢紊乱合并出现为临床特点的一组临床症候群。研究表明脂肪组织的内分泌功能失调，在代谢综合征发病机制中发挥关键作用，而其中脂联素是最重要脂肪组织中的脂肪因子激素，与代谢综合征的脂肪代谢紊乱关系密切，研究脂联素及通路与代谢综合征的相关性，对代谢性疾病的防治有重要作用[1]。本文根据脂联素及AdipoR1、AdipoR1表达研究情况，分析代谢综合征者与脂联素及AdipoR的关系及干预路径；通过脂联素及AdipoR1、AdipoR2及相关的腺苷酸活化蛋白激酶（adenosine monophos phate-activated protein kinase，AMPK）、过氧化物酶体增殖物激活受体（peroxisome proliferator activated receptor，PPAR）通路，进而调节骨骼肌、肝及脂肪细胞代谢，建立基于脂联素及受体的干预代谢综合征的通路，以达到干预代谢综合征的目的。

1　脂联素基因、结构及生理功能

1.1　脂联素的结构　脂联素属于脂肪因子，是基因apMI的产物，又称脂肪细胞补体相关蛋白（Acrp30），脂联素是由244个氨基酸组成的蛋白质，在血液循环中，主要是全长蛋白和其形成的多聚体以及蛋白酶酶切产生的球状结构域序列，人类脂联素基因是单拷贝基因，位于染色体3 q27上，长约17 kb，有3个外显子和2个内含子组成；人类脂肪细胞、骨骼和心肌细胞及内皮细胞等均产生脂联素。

1.2　脂联素具有多种重要的生理功能　①脂联素可抑制脂肪酸合成酶，减少脂质的产生、转运、聚集，抑制糖异生，降低胰岛素抵抗。②通过抑制血管细胞黏附分子及细胞间黏附分子在人类主动脉内皮细胞的表达，起到抗动脉粥样硬化的作用。③脂联素可能通过提高胰岛素敏感性，改善糖脂代谢，可使肥胖者体重减轻。④通过抑制巨噬细胞前体细胞的生长与抑制成熟巨噬细胞的功能调节炎症反应[2]。

1.3　脂联素的通路　脂联素能通过受体效应再激活AMPK、PPAR通路，调节骨骼肌、肝及脂肪细胞代谢。通过增强胰岛素受体底增加骨骼肌磷酸化，抑制乙酰辅酶A羧化酶从而增加组织脂肪氧化，减少肝、骨骼肌细胞甘油三酯、游离脂肪酸含量。而血脂水平的改善则有利于提高肝对胰岛素的敏感性，影响代谢综合征病理表型，从而改善代谢综合征。

2　脂联素与代谢综合征

2.1　脂联素的效应　血清脂联素是脂肪分泌的细胞因子[3]，也是脂肪细胞分泌的最丰富的肽，在减少肥胖等相关疾病，如胰岛素抵抗、2型糖尿病中发挥核心作用。高分子量脂联素的同种型具有最大的生物活性，其水平减低与2型糖尿病等有关。

2.2　脂联素对代谢综合征的调节作用　代谢综合征发生发展以胰岛素抵抗及脂质代谢紊乱为核心，尤其是中心性肥胖中脂肪组织的内分泌功能失调，在代谢综合征发病机制中起关键作用。其中脂联素作为脂肪细胞因子是脂肪细胞、血管调节轴上起

DOI：10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2020.012.015

基金项目：浙江省科技厅公益类基金项目（LGF18H070003、LGF19H070006）；浙江省医药卫生科技计划基金项目（2018KY105、2020KY598）

作者单位：310016　浙江杭州，浙江大学医学院附属邵逸夫医院全科医学科

通讯作者：方力争，Email：3197056@zju.edu.cn

最关键作用的激素,是联系腹内肥胖、代谢综合征与心血管疾病的枢纽;脂联素通过提高胰岛素敏感性、促进脂肪酸氧化和葡萄糖吸收,抑制肝葡萄糖生成,发挥抗脂肪代谢等效应,脂联素缺乏常与肥胖相关联,并与代谢综合征、胰岛素抵抗、线粒体功能障碍密切相关;高脂联素水平可能是作为代谢综合征发病的一个保护性因素,因此,检测血浆脂联素可成为预测及防治代谢综合征发生及发展的敏感指标之一。目前,国内研究报道提示脂联素及其受体已作为诊断和干预代谢综合征的新靶点[4]。

研究表明血清脂联素水平与代谢综合征有关,代谢综合征的发展可能与肥胖、脂肪组织含量和激素水平有关。一项前瞻性研究发现,基线血清脂联素水平低和随访期间脂联素水平下降均与代谢综合征风险增加相关[5]。无代谢综合征的社区一般人群中,内脏脂肪与血清脂联素水平呈负相关,血浆脂联素水平与血糖、胰岛素水平、三酰甘油以及肥胖程度呈负相关,与胰岛素敏感性和高密度脂蛋白胆固醇呈正相关[6]。因此,肥胖个体脂联素水平较低,脂联素水平和内脏脂肪比例随年龄增长而降低,内脏脂肪组织中相对不足的脂联素可能与代谢综合征进展的风险增加有关。

3 AdipoR的结构和作用与代谢综合征

3.1 AdipoR的结构 脂联素作为脂肪源性激素,在脂肪组织与其他器官的交流中起重要的信使作用。由于脂联素以激素的方式作用,需要通过AdipoR介导才能发挥作用,而代谢综合征的核心中心性肥胖引起的胰岛素抵抗可导致肌肉和肝脏中脂联素受体的下调。因此,脂联素及AdipoR介导脂联素的多种生物学效应,成为研究防治代谢综合征发生与进一步发展的关键点。

脂联素效应由其受体介导,脂联素受体包括AdipoR1、AdipoR2亚型。AdipoR1和AdipoR2蛋白都具有7次跨膜结构,羧基端在胞外,氨基端在胞内,G蛋白偶联受体呈拓扑异构体[7]。脂联素通过同源受体诱导,抑制肝脏葡萄糖生成,增强骨骼肌脂肪酸氧化,共同促进机体能量稳态有益代谢作用。

3.2 AdipoR表达与代谢综合征的关系 AdipoR1以骨骼肌、胰岛、心脏、动脉内皮细胞的表达最为丰富,其他表达于胰岛、肺、肾脏、肝脏等组织,其中骨骼肌细胞及心肌细胞中的AdipoR1mRNA与体内胰岛素及C肽浓度、第一时相胰岛素分泌、血浆胆固醇浓度呈正相关。AdipoR2则主要表达于肝脏,也可表达于胰岛,AdipoR2 mRNA的表达和血浆三酰甘油浓度及极低密度脂蛋白相关。球状和全长脂联素蛋白通过AdipoR1/2,通过激活AMPK、PPAR,提高胰岛素敏感性,加速脂肪酸氧化与葡萄糖的摄取。脂联素两种受体可以通过激活AMPK,进而刺激活化PPAR,并可通过抑制基因的转录活化而发挥效应,因此,AMPK很可能是AdipoR的重要作用底物,AdipoR通路的表达调控成为防治代谢综合征者新的研究关键。

4 AdipoR1的调控作用

AdipoR分为AdipoR1和AdipoR2,脂联素与AdipoR1结合通过一系列生物机制介导后具有抗炎、抗糖尿病、调节胰岛素敏感性的作用。

4.1 AdipoR1的表达 骨骼肌是葡萄糖代谢的重要器官,人骨骼肌中以AdipoR1表达为主,且与胰岛素敏感度呈正相关。人骨骼肌细胞中的AdipoR1 mRNA与体内胰岛素及C肽浓度、第一时相胰岛素分泌、胆固醇浓度呈正相关,而AdipoR2 mRNA的表达和血浆三酰甘油浓度相关[8]。

4.2 AdipoR1的调控 研究表明,运动可以使正常人及有胰岛素抵抗的成年人骨骼肌中AdipoR mRNA表达升高[9],尤其是运动可使肥胖糖尿病小鼠肝脏AdipoR1增加1.3倍,这是因为运动促进了AMPK磷酸化、增加了糖类和脂类物质的消耗,进而提高了胰岛素的敏感性,较大的运动强度或较长的运动时间(2周)可明显增加骨骼肌AdipoR1的表达。其中剧烈运动能上调细胞中AdipoR1 mRNA的表达,这是因为加强运动增加了叉头框蛋白01的表达,进而促进了叉头框蛋白01与AdipoR启动子的结合,最终导致AdipoR1mRNA表达的增加[10]。

4.3 AdipoR1的调控通路 研究表明通过运动可能调节骨骼肌AdipoR1为主的通路;通过增加AdipoR通路中AMPK、PPAR的调控,可进一步调节提高胰岛素敏感性、促进脂肪酸氧化和葡萄糖吸收,发挥调节中心性肥胖的效应。有学者认为长期运动对胰岛素抵抗的改善作用并不是由于其单纯增加的AdipoR水平影响了机体的胰岛素敏感性,而是运动过程增加了AdipoR的表达水平,从而影响了下游的信号通路[11]。因此,一定的运动强度和较长的运动时间对上调骨骼肌AdipoR1的表达和增强对胰岛素的敏感性是必需的。骨骼肌AdipoR1表达增加时还会出现脂肪酸氧化受损及氧化应激增高,且运动能够改善AdipoR1信号通路,运动能够部分地补偿

不充足的脂联素信号。

当AdipoR1的减少还可导致细胞外钙内流的缺陷，脂联素介导的钙内流是钙调蛋白依赖性蛋白激酶β激活所必需的，反之可通过多条信号通路影响转录辅助活化因子α。脂联素信号促进转录辅助活化因子1α激活和线粒体生物合成。脂联素与Adipo R1结合可引起骨骼肌钙内流，从而激活钙调蛋白依赖性蛋白激酶β，并可通过AMPK激活脱乙酰酶产量增高的级联反应诱导转录辅助活化因子1α的表达和激活。AMPK的磷酸化和脱乙酰作用提高了转录辅助活化因子1α的转录活性，导致线粒体生物合成增高[12]，从而进一步加强运动对改善脂联素及代谢综合征的调控作用。

5　AdipoR2的调控作用

5.1　AdipoR2的表达　肝脏是调节能量代谢的重要器官，AdipoR表达丰富，且以AdipoR2为主，且AdipoR2的表达与血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶水平及肝脏纤维化程度呈负相关。脂肪细胞在分化成熟过程中AdipoR1和AdipoR2表达增加，且AdipoR2增加更为明显，说明AdipoR2对促进分化成熟的激素更敏感，在介导脂联素作用中更重要。

5.2　AdipoR2的调控通路　研究提示高脂饮食诱导的2型糖尿病AdipoR1和AdipoR2表达下降，禁食后肝脏AdipoR1和AdipoR2表达增加，再进食后表达下降，尤其是AdipoR2的表达。同时还表现出转录辅助活化因子1α活性降低，线粒体特异性蛋白和DNA数量下降，表明线粒体生物合成减少。提示不饱和脂肪酸可促进β细胞的AdipoR的表达，膳食脂肪酸构成比与脂肪酸组织的AdipoR表达密切相关，限制饮食可以加强骨骼肌组织中胰岛素介导的葡萄糖摄取。有研究提示肥胖患者通过膳食控制，在12周后血浆脂联素水平出现明显上升，因此饮食结构调控与节食可加强AdipoR尤其是AdipoR2的表达[13]。

6　AdipoR和AMPK及PPARa通路与代谢综合征

6.1　AdipoR和AMPK及PPARa通路　AdipoR1/2能通过AMPK及PPARa通路，调节骨骼肌、肝及脂肪细胞的糖代谢。脂联素能增强胰岛素受体底物-1相关P13K的激活，增加骨骼肌胰岛素刺激的Akt磷酸化，抑制乙酰辅酶A羧化酶从而增加组织脂肪氧化，减少肝、骨骼肌细胞三酰甘油、游离脂肪酸含量及循环中游离脂肪酸水平，而血脂水平的改善则有利于提高肝对胰岛素的敏感性，影响代谢综合征病理表型转变[14]。因此，通过脂联素及AdipoR通路抑制肝脏的生糖作用而发挥降血糖作用，通过增加肌肉的脂肪酸燃烧和能量释放，降低肌肉和肝脏三酰甘油的含量，而产生改善代谢综合征的作用。

6.2　AMPK及PPARa通路与代谢综合征　AdipoR1、AdipoR2都可增加细胞内AMP激酶和PPARa的活性，PPARa参与脂联素对脂肪酸氧化的激活作用；AMPK主要参与脂联素激活的脂肪酸氧化和糖代谢[15]。通过AdipoR通路可能激活AMPK、PPAR1，进一步激活脂肪酸氧化、激活线粒体功能，改善胰岛素敏感性、调节糖代谢、脂肪代谢[16]，从而为改善代谢综合征提供重要干预途径。

7　总结和展望

AdipoR调控的路径研究表明，通过运动可调节AdipoR1为主的通路，通过饮食调节可调控AdipoR2为主的通路，通过增加AdipoR通路中AMPK、PPAR、钙调蛋白依赖性蛋白激酶的调控，可进一步调节提高胰岛素敏感性、促进脂肪酸氧化和葡萄糖吸收，抑制肝葡萄糖生成，发挥调节代谢综合征的效应。因此，研究AdipoR通路可更好地探索脂联素以及AdipoR与胰岛素抵抗、脂肪代谢紊乱、肥胖相关疾病等的分子干预机制，从而设计以AdipoR1和AdipoR2作为分子靶点的干预措施。

未来研究中有待于对饮食与运动干预代谢综合征进一步研究观察AdipoR的调控的路径改善代谢综合征的效应。进一步研究AdipoR在机体各组织内的表达及调节机制，探索代谢综合征干预的切入点，并进行相应的干预机制的研究，长期观察脂联素及AdipoR个性化代谢综合征干预方法的有效性，为防治代谢综合征发生及发展提供重要干预依据。

参考文献

1　李兰兰，任建功.瘦素、脂联素与代谢综合征的相关性研究进展[J].中国糖尿病杂志，2019，27(8)：632-634.

2　黄坤，缪洪明，甘立霞.脂肪细胞因子与胰岛素抵抗[J].国际内分泌代谢杂志，2014，31(11)：274-276.

3　孙晓龙，血清脂联素诊断高脂血症的临床价值分析[J].检验医学与临床，2019，16(4)：554-556.

4　徐晓丽，丁攀，李晓霞，等.瘦素、脂联素与代谢综合征相关指标的关系[J].宁夏医科大学学报，2016，38(2)：169-170.

5　Lindberg S，Jensen JS，Bjerre M，et al.Low adiponectin

levels at baseline and decreasing adiponectin levels over 10 years of follow-up predict risk of the metabolic syndrome[J].Diabetes Metab,2017,43(2):134-139.
6 Sang AC,Joon JH,Jae-Young C,et al.Visceral fat area and serum adiponectin level predict the development of metabolic syndrome in a community-based asymptomatic population[J].PLoS One,2017,12(1): e0169289.
7 徐玉顺,蔡辉.脂联素受体与动脉粥样硬化研究进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2010,12(12):1140-1142.
8 黄凤珍,刘军,庞栋.脂联素基因多态性与代谢综合征和血浆脂联素水平的相关性[J].中国老年医学杂志,2014,7(4):3579-3582.
9 张鹏,汪南平.脂肪因子与代谢综合征[J].基础医学与临床,2006,26(1):21-26.
10 古艳芳,王琦.脂联素受体基因多态性与非酒精性脂肪性肝病的关系[J].中华消化杂志,2011,31(5):343-344.
11 张珊,傅力.不同运动形式对脂联素影响的研究进展[J].中国运动医学杂志,2016,35(10):972-975.
12 黄坤,缪洪明,甘立霞.脂肪细胞因子与胰岛素抵抗[J].国际内分泌代谢杂志,2014,31(11):274-276.
13 康国栋,郭脂荣,胡晓抒,等.代谢综合征患者血浆脂肪细胞因子的观察[J].中华内分泌代谢杂志,2008,24(1):19-20.
14 黄凤珍,刘军,庞栋.脂联素基因多态性与代谢综合征和血浆脂联素水平的相关性[J].中国老年医学杂志,2014,13(34):3579-3582.
15 Burlet E,Jain SK.Manganese supplementation increases adiponectin and lowers ICAM-1 and creatinine blood levels in Zucker type 2 diabetic rats,and downregulates ICAM-1 by upregulating adiponectin multimerization protein (DsbA-L) in endothelial cells[J].Mol Cell Biochem,2017,429(1/2):1-10.
16 程芳洲,刘翔宇.综合干预对代谢综合征患者的疗效及血清脂肪细胞因子水平的影响[J].中国循证心血管医学杂志,2012,4(1):29-32.

(收稿日期 2020-08-11)
(本文编辑 蔡华波)

·消 息·

《全科医学临床与教育》杂志社微信公众号开通通知

2019年8月起,《全科医学临床与教育》杂志社全面开通“全科医学临床与教育杂志社”微信公众号,实现与在线投稿系统同步,主要包括投稿审稿(我要投稿、专家审稿、稿件追踪、投稿指南、缴费指南)、期刊在线(当期目录、过刊浏览、总目录)、本刊资讯(期刊介绍、编委会、期刊动态、关于我们)。欢迎广大医务人员、教育学者关注并投稿!

《全科医学临床与教育》编辑部