

# 脂联素和高分子质量脂联素在糖尿病治疗方面的研究进展<sup>Δ</sup>

苏楠<sup>1,2\*</sup>, 罗明俐<sup>1</sup>, 冯青<sup>1</sup>, 吴新荣<sup>1#</sup> (1.广州军区广州总医院药学部, 广州 510010; 2.广州中医药大学, 广州 510010)

中图分类号 R977.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)13-1231-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.13.28

**摘要** 目的:综述脂联素和高分子质量(HMW)脂联素在糖尿病治疗方面的研究进展。方法:介绍并总结了脂联素及其胰岛素的敏感性和改善胰岛素敏感性的分子生物学机制,以及HMW脂联素在胰岛素抵抗和2型糖尿病中的作用。结果与结论:脂联素通过基因突变或者环境因素的影响,在体循环中水平的降低已经被证实有助于糖尿病和代谢综合征的发展。HMW脂联素是更具活性的蛋白形式,并且在胰岛素敏感性和抵抗糖尿病方面更具有相关性。在治疗代谢综合征、糖尿病、肥胖症方面,脂联素尤其是HMW脂联素更应该得到重视,这将成为一种治疗这些疾病的新思路和新方法。

**关键词** 脂联素;高分子质量脂联素;2型糖尿病;代谢综合征;研究进展

近年来,全球糖尿病(DM)患病率正以惊人的速度急剧上升,截至2008年患者已达1亿多人,其中约90%为2型DM(T2DM)患者<sup>[1]</sup>。随着对DM基础研究的深入和临床药理学的迅速发展,越来越多的治疗药物被研制成功并投入临床使用<sup>[1]</sup>。脂肪组织不仅可以贮存能量,也可以分泌多种有生物活性的脂肪因子。如新近发现的脂联素(Adiponectin),它由脂肪细胞分泌,在调节糖脂代谢过程中发挥着重要作用,具有改善胰岛素抵抗、抗炎、抗动脉粥样硬化等作用,是防治胰岛素抵抗综合征的潜在靶点,同时也是预测胰岛素抵抗综合征发生、发展的重要生物学标志物。本文主要讨论脂联素在代谢综合征(MS)、尤其是DM方面的研究进展,并且论述新发现的高分子质量(HMW)脂联素这种特异性活性更强的蛋白形式在胰岛素抵抗和T2DM方面的最新研究结果。

## 1 脂联素及其在MS的效用

### 1.1 脂联素

脂联素是脂肪细胞分泌的一种内源性生物活性多肽或蛋白质,也是脂肪组织基因表达最丰富的蛋白质产物之一。其由羧基端球形结构域、胶原样纤维结构域、氨基端非螺旋功能区以及氨基端信号序列4部分组成。球形结构域为该蛋白的活性部位,在体内循环时,脂联素以全长蛋白和经蛋白水解成的C端球形结构域的形式存在,后者可能比前者有增强的生物学活性。血浆中有三聚体、六聚体、多聚体等形式,其中绝大部分为高分子质量多聚体。1995年Scherer PE等<sup>[2]</sup>在小鼠3T3L1前体脂肪细胞中首次发现脂联素,其编码基因位于16号染色体端粒部,分子质量为28 Da。1999年Arita Y等<sup>[3]</sup>在人类脂肪细胞中也成功发现脂联素,并进行蛋白质分离及基因克隆。人体内的脂联素由244个氨基酸组成,分子质量为30 Da。由氨基末端的分泌信号序列(aa1-18)、一段特异序列(aa19-41)、一组由22个氨基酸组成的胶原重复序列

(aa42-107)、一段球状序列(aa108-244)组成。

### 1.2 脂联素的胰岛素敏感性

脂联素的胰岛素敏感性效应在2001年首次被3个独立的工作组鉴定得到<sup>[4-5]</sup>。研究者针对MS和T2DM相关的肥胖症模型,考察脂联素是否能够改善KKAY小鼠的胰岛素抵抗。在高脂饲料喂养的KKAY小鼠中血浆胰岛素水平降低,补充胰岛素可以显著改善高脂饮食导致的胰岛素抵抗和高甘油三酯症,这引导研究者提出脂联素是一种胰岛素敏化脂肪因子的观点<sup>[4]</sup>。这些数据也提示高脂饮食诱导的肥胖症相关的脂联素水平降低是导致肥胖型胰岛素抵抗和MS的原因。Berg AH等<sup>[4]</sup>报道,脂联素在体循环中的水平增加触发了基础血糖水平短暂降低,此效应是通过在1型DM和T2DM小鼠中阻止肝脏葡萄糖异生酶的表达和降低内源性葡萄糖的产生来达到的,并且提出脂联素使人体对胰岛素致敏<sup>[4]</sup>。脂联素分解的形式是从全长脂联素中进行蛋白水解得到的球形域,已经被证明了存在于血浆中,尽管非常少量<sup>[5]</sup>。

在体内胰岛素抵抗方面,脂联素的持久作用是通过脂联素转基因小鼠研究证明的<sup>[6-7]</sup>,也有用脂联素缺乏的小鼠研究<sup>[8-9]</sup>。球形脂联素转基因ob/ob小鼠显示出部分胰岛素抵抗和DM改善效果<sup>[6]</sup>。全长脂联素转基因小鼠显示出抑制胰岛素介导的内源性葡萄糖产生<sup>[7]</sup>。当用标准饲料喂养时,因为葡萄糖不耐性,胰岛素缺乏小鼠显示出弱的胰岛素抵抗<sup>[8]</sup>。Maeda N等<sup>[9]</sup>用脂联素缺乏小鼠研究,当喂养标准饲料时显示出接近标准的胰岛素敏感性,但是在2周的高脂肪和高糖喂养条件下引起强烈的胰岛素抵抗,特别是在骨骼肌糖原中。Ma K等<sup>[10]</sup>报道,无论是喂养标准饲料还是高脂饲料,脂联素缺乏小鼠显示出增强骨骼肌中的脂肪酸氧化作用,但对胰岛素敏感性和葡萄糖耐受量都无影响。有研究<sup>[11]</sup>报道,当喂养标准饲料时,脂联素缺乏小鼠显示弱的胰岛素抵抗作用。另一方面,已经通过脂联素缺乏小鼠证明,可能是由于遗传背景的差异引起的。此外,脂联素缺乏小鼠也显示出其他的MS特点,比如高血脂症和高血压病等<sup>[12]</sup>。

### 1.3 脂联素改善胰岛素敏感性的分子生物学机制

有研究发现全长脂联素刺激肝脏中的单磷酸腺苷活性蛋

Δ 基金项目:广东省科技重点项目资助(No.2008A030201031)

\* 硕士研究生。研究方向:中药新药研究。电话:020-36654670。E-mail:sunan5856@126.com

# 通信作者:主任药师,博士研究生导师,硕士。研究方向:药理学、药剂学。电话:020-36653476。E-mail:gzwrxong@yahoo.com

白激酶(AMPK)磷酸化而使之激活,球形脂联素在骨骼肌和肝脏中皆有此种作用<sup>[13]</sup>。利用主导反向突变体,阻滞AMPK磷酸化来阻止全长或球形脂联素的此类效应,结果发现脂联素引发的葡萄糖利用和脂肪酸氧化作用是通过AMPK的活化作用来实现的<sup>[13]</sup>。因此,脂肪细胞衍生的抗DM激素、脂联素和活化产物AMPK等,直接调节葡萄糖代谢和胰岛素敏感性<sup>[13]</sup>。研究同时显示,对于亲和性不同的球形脂联素和全长脂联素,肝脏和骨骼肌中可能有2个脂联素受体。有研究<sup>[14]</sup>发现,通过AMPK的激活和乙酰辅酶A羧化酶的抑制,球形脂联素可以增强肌肉中脂肪酸的氧化作用和葡萄糖的转运作用。有报道<sup>[7]</sup>研究,在脂联素转基因小鼠中,降低葡萄糖异生酶的表达,诸如磷酸烯醇丙酮酸羧化酶和葡萄糖-6-磷酸酶,都和肝脏中AMPK的磷酸化有关,这可能和脂联素抑制内源性葡萄糖产物有关<sup>[13,15]</sup>。脂联素增加脂肪酸的氧化作用和能量的消耗,一部分原因是通过激活过氧化物酶体增殖物活化受体 $\alpha$ (PPAR $\alpha$ ),导致了肝脏和肌肉中甘油三酯的量降低,从而增加了体内胰岛素的敏感性<sup>[6]</sup>。

## 2 HMW脂联素在胰岛素抵抗和T2DM中的作用

研究证明, HMW脂联素是更具活性的蛋白形式,并且在胰岛素敏感性和抵抗DM方面更具有相关性。首先,在胶原区域中罕见的突变-G84R和-G90S与T2DM密切相关,2种突变中的任何一种都会导致HMW脂联素水平显著下降<sup>[16-18]</sup>。而且, G90S突变脂联素重组表达于NIH 3T3成纤维细胞,不能够形成脂联素的高分子形式。第二,增加血浆中HMW脂联素在总脂联素中的比率,发现其与胰岛素增敏剂噻唑烷二酮(TZD)类药物改善DM小鼠和人类DM患者的胰岛素敏感性存在良好的相关性;然而增加血浆中总脂联素水平,与TZD类药物治疗DM时改善胰岛素敏感性无相关性<sup>[9]</sup>。第三,在人群调查中发现,血浆中HMW脂联素水平与体内葡萄糖稳态的参数相关联<sup>[20]</sup>。值得注意的是,血浆中总脂联素中HMW脂联素的比率与血糖和胰岛素水平的相关性,要比总脂联素高很多,这些都说明血浆中HMW脂联素水平的改变相对于血浆中总脂联素水平的改变带来的胰岛素抵抗有更大的关联性。与之相一致的是,总脂联素水平、HMW脂联素水平、低分子质量脂联素水平和HMW-总脂联素比率都与肥胖和胰岛素受激、葡萄糖代谢速度的关键特征有相当大的关系<sup>[21]</sup>。HMW脂联素水平,而非总脂联素水平,是导致这些相关关系的最首要因素, HMW脂联素水平的测定可能要优先于总脂联素的测定<sup>[21]</sup>。HMW脂联素的测定选择酶联免疫吸附测定系统<sup>[22]</sup>。研究者也发现对于人体胰岛素抵抗和MS的预测上, HMW脂联素和HMW-总脂联素比率更具优势<sup>[23]</sup>。因此,对于胰岛素抵抗、MS和T2DM方面, HMW脂联素可能是更加优良的生物标志物。

## 3 展望

脂联素近期得到了更多的关注,因为其具有抗DM和抗动脉粥样硬化作用,也被认为是一种新型的治疗DM和MS的工具。目前脂联素已成为心内科和DM医师共同关注的热点,国内外至今对它的认知争议颇多。事实上,脂联素在体循环中水平的升高已经被证实有碍于DM和MS的发展。HMW脂联素是更具活性的蛋白形式,并且在胰岛素敏感性和抵抗DM方

面更具有相关性。因此,在治疗MS、DM、肥胖症方面,脂联素尤其是HMW脂联素更应该得到重视,这将成为一种治疗这些疾病的新思路和新方法。

## 参考文献

- [1] 李桂荣,李琳琳,王建华.治疗2型糖尿病药物的研究进展[J].中国药房,2008,19(5):383.
- [2] Scherer PE, Williams S, Fogliano M, *et al.* A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes[J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(45):26 746.
- [3] Arita Y, Kihara S, Ouchi N, *et al.* Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 257(1):79.
- [4] Berg AH, Combs TP, Du X, *et al.* The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action[J]. *Nat Med*, 2001, 7(8):947.
- [5] Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, *et al.* Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(4):2 005.
- [6] Yamauchi T, Kamon J, Waki H, *et al.* Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(4):2 461.
- [7] Combs TP, Pajvani UB, Berg AH, *et al.* A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity[J]. *Endocrinology*, 2004, 145(1):367.
- [8] Kubota N, Teravchi Y, Yamauchi T, *et al.* Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(29):25 863.
- [9] Maeda N, Shimomura I, Kishida K, *et al.* Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30[J]. *Nat Med*, 2002, 8(7):731.
- [10] Ma K, Cabrer A, Saha PK, *et al.* Increased beta-oxidation but no insulin resistance or glucose intolerance in mice lacking adiponectin[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(38):34 658.
- [11] Nawrocki AR, Rajala MW, Tomas E, *et al.* Mice lacking adiponectin show decreased hepatic insulin sensitivity and reduced responsiveness to peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(5):2 654.
- [12] Ouchi N, Ohishi M, Kihara S, *et al.* Association of hypoadiponectinemia with impaired vasoreactivity[J]. *Hypertension*, 2003, 42(3):231.
- [13] Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, *et al.* Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase[J]. *Nat Med*,

# 多靶点酪氨酸激酶抑制剂的研究进展

王灵杰<sup>1\*</sup>, 胡雅芳<sup>2</sup>, 汪凤梅<sup>3</sup>(1.浙江嵊州市人民医院, 浙江 嵊州 312400; 2.杭州容立医药科技有限公司, 杭州 310023; 3.浙江大学附属妇产科医院, 杭州 310006)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)13-1233-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.13.29

**摘要** 目的: 为多靶点酪氨酸激酶抑制剂在临床治疗肿瘤方面提供参考。方法: 查阅国内外相关文献、网站, 对已经上市的和正在进行Ⅲ期临床研究、具有良好前景的酪氨酸激酶抑制剂进行总结、分析。结果与结论: 多靶点抑制剂在治疗方面优于单靶点抑制剂, 多靶点联合阻断信号传导是肿瘤治疗和药物开发的新发展方向。多靶点酪氨酸激酶抑制剂作为新的靶向抗肿瘤药物, 为临床治疗肿瘤提供了更多选择, 特别是正在进行Ⅲ期临床试验的药物, 其前景较好, 值得关注。

**关键词** 多靶点酪氨酸激酶抑制剂; 抗肿瘤; 临床试验; 研究进展

酪氨酸激酶是最常见的生长因子受体, 在细胞内的信号转导通路中占据十分重要的地位, 调节着细胞生长、分化、死亡等一系列生理过程, 其异常表达将直接导致肿瘤的发生。通过阻断酪氨酸激酶可破坏肿瘤细胞的信号传递, 从而达到抗肿瘤的目的<sup>[1-2]</sup>。酪氨酸激酶抑制剂包括单靶点和多靶点酪氨酸激酶抑制剂。后者通过抑制多种传导通路达到抗肿瘤作用, 相对于前者, 其在疗效及患者耐受性方面都有很大优势。因此, 以酪氨酸激酶为靶点进行的药物研发成为国际上抗肿瘤药物研究的热点。笔者查阅国内外相关文献、网站, 着重就近年来批准上市的及正在进行Ⅲ期临床试验的多靶点酪氨酸激酶抑制剂的研究进展作如下综述。

## 1 已经批准上市的多靶点酪氨酸激酶抑制剂

已经批准上市的多靶点酪氨酸激酶抑制剂及其适应证见表1。表1中多种药物已经有综述报道, 笔者仅对美国FDA最新批准上市的Ruxolitinib和阿西替尼进行介绍。其结构式见图1。

### 1.1 Ruxolitinib

美国FDA于2011年11月16日通过优先审查程序, 正式批准Incyte公司生产的Ruxolitinib(商品名: Jakafi, 结构见图1-1)为首个专门用于骨髓纤维化的治疗药物, 并授予其罕见病用药资格。骨髓纤维化表现为体内骨髓被瘢痕组织替代, 导致血细胞在肝脏和脾脏等器官中生成, 其特征包括脾肿大、贫

\*\*\*\*\*

- 2002, 8(11): 1 288.
- [14] Tomas E, Tsao TS, Saha AK, *et al.* Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(25): 16 309.
- [15] Combs TP, Berg AH, Obici S, *et al.* Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30[J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(12): 1 875.
- [16] Waki H, Yamauchi T, Kamon J, *et al.* Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes: molecular structure and multimer formation of adiponectin[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(41): 40 352.
- [17] Hara K, Boutin P, Mori Y, *et al.* Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population [J]. *Diabetes*, 2002, 51(2): 536.
- [18] Tasanen K, Eble JA, Aumailley M, *et al.* Collagen X VII is destabilized by a glycine substitution mutation in the cell adhesion domain Col15[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(5): 3 093.
- [19] Pajvani UB, Hawkins M, Combs TP, *et al.* 2004. Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(13): 12 152.
- [20] Lara-Castro C, Luo N, Wallace P, *et al.* Adiponectin multimeric complexes and the metabolic syndrome trait cluster [J]. *Diabetes*, 2006, 55(1): 249.
- [21] Fisher FM, Trujillo ME, Hanif W, *et al.* Serum high molecular weight complex of adiponectin correlates better with glucose tolerance than total serum adiponectin in Indo-Asian males[J]. *Diabetologia*, 2005, 48(6): 1 084.
- [22] Ebinuma H, Miyazaki O, Yago H, *et al.* A novel ELISA system for selective measurement of human adiponectin multimers by using proteases[J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 372(1/2): 47.
- [23] Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T, *et al.* Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(6): 1 357.

\*副主任药师。研究方向: 医院药学。E-mail: wlj\_852@126.com

(收稿日期: 2012-05-28 修回日期: 2012-06-19)