

• 研究进展 •

抵抗素与临床

洪蒙琪

摘要 抵抗素(Resistin)是一种肽激素,也称之为ADSF(脂肪组织特异性的分泌因子),抵抗素与胰岛素抵抗、肥胖、2型糖尿病以及炎症反应、肿瘤、代谢病、哮喘、风湿性关节炎和血管病变密切相关,近来发现抵抗素对动脉粥样硬化、高血压、冠心病等的发生和发展具有举足轻重作用。

关键词 抵抗素;糖尿病;冠心病、动脉粥样硬化;炎症;代谢综合征

中图分类号 R587.1 **文献标识码** A **文章编号** 1009-9727(2012)9-1157-03

Resistin and its role in clinical research. HONG Meng-qi. (Dingan County People's Hospital, Dingan 572900, Hainan, P. R. China)

Abstract: Resistin is a hormone of peptide and it is also called adipose-specific secreting factor. Resistin is closely associated with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes mellitus, inflammation, malignancy, metabolism, asthma, rheumatoid arthritis and vascular diseases. Recent researches disclosed that resistin might play a pivotal role in the occurrence and development of atherosclerosis, hypertension, coronary heart disease.

Key words: Resistin; Diabetes mellitus; Coronary heart disease; Atherosclerosis; Inflammation; Metabolism

抵抗素 Resistin, 是美国 Steppan 等^[1]发现的一种肽激素,近年来,抵抗素在临床上的作用日益被认识,研究证明抵抗素除在胰岛素抵抗和糖尿病各种生物学过程中的作用外,抵抗素具有重要的调节作用,如动脉粥样硬化和心血管病(CVD),非酒精性脂肪肝,自身免疫病、恶变、哮喘、炎症性肠道疾病和慢性肾病。研究表明抵抗素参与导致 CVD 的病理过程,包括炎症、内皮细胞功能异常、血栓形成、血管生成和平滑肌细胞功能异常^[2]。

1 抵抗素的生化特征

抵抗素属于 RELM 家族,也称之为 ADSF(脂肪组织特异性的分泌因子)和 FIZZ3(存在于炎症发生区),富含半胱氨酸的分泌蛋白。人的抵抗素含有一段 108 个氨基酸的前肽,在分泌前被剪切,全长为 476 个碱基对,相对分子质量为 12.5×10^3 ,基因编码区定位于染色体 19p13.3 上。抵抗素与抵抗素样分子 α (Resistin-like molecules- α , RELM- α)、RELM- β 、RELM- γ 等同属 RELMs 家族。鼠与人类的抵抗素基因片段具有高度同源性。抵抗素是一种脂肪细胞特异性激素,虽然起初认为抵抗素在脂肪细胞中表达,但抵抗素在人单核白细胞、巨噬细胞脾脏、骨髓细胞高水平表达。在外周血中存在的抵抗素是有两段 92 个氨基酸多肽组成的二聚体,通过 Cys26 进行二硫键的连接。抵抗素可能是肥胖和胰岛素抵抗之间的重要链接。抵抗素还是一种重要的脂肪组织旁分泌调质,参与内血管内皮细胞功能稳态的调节,抵抗素蛋白主要积聚在细胞核中,其作用靶点可能在细胞核,而胰岛素受

体在 DNA 水平不受抵抗素的调控。

2 抵抗素与临床

2.1 抵抗素与糖尿病 Kuzmicki M 等用 ELISA 法测定了 81 例妊娠期分别为 24~31 周的糖尿病患者和 82 例非妊娠糖尿病患者以及 25 例健康非妊娠妇女的血清抵抗素和 IL-6 的水平。结果表明妊娠糖尿病患者抵抗素浓度高于非妊娠糖尿病患者($P < 0.047$),也高于正常组妇女($P < 0.01$)^[3]。

Nogueiras R 等研究表明,抵抗素受性别、性激素、甲状腺激素和妊娠的影响。抵抗素可以解析在青春发育期胰岛素敏感性下降以及性类固醇和胰岛素敏感性的关联。抵抗素可以调节甲状腺激素的影响和妊娠期胰岛素抵抗的状态^[4]。抵抗素在妊娠糖尿病患者(GDM)患者中的水平明显低于正常糖耐量(NGT)妇女(4.32 ± 1.56 vs 9.30 ± 1.32 ng/ml, $P < 0.01$),在分娩后进一步下降。提示抵抗素在该病的发生中发挥作用,低血清抵抗素水平和 GDM 诊断之间联系与胰岛素敏感程度无关^[5]。

胰岛素抵抗是靶组织(脂肪、肝、骨骼和心肌)对正常胰岛素不应答,而分子水平上该抵抗在胰岛素信号通路任何地方均可发生。动物模型试验结果提示循环抵抗素水平升高引起高血糖症和胰岛素抵抗。在胰岛素抵抗小鼠模型中脂肪细胞抵抗素表达降低与胰岛素敏感性升高有关^[6]。

实验结果显示 2 型糖尿病组、冠心病组的血清抵抗素和 CRP 水平均比对照组高 1.2 倍以上($P = 0.01$),表明血清抵抗素作为一种循环蛋白与 2 型糖尿病和

作者单位 定安县人民医院,海南 定安 571200

作者简介 洪蒙琪(1972~),女,中专,主管护师,主要从事手术室护理工作。

冠心病有关^[7]。

表明抵抗素损害了胰岛素刺激葡萄糖利用,提示肝脏是抵抗素的靶组织。在葡萄糖代谢机制和胰岛素信号通路方面分析 mRNA 水平。结果表明,抵抗素刺激葡萄糖 6 磷酸酶,甾醇调节结合成分蛋白 1c (SREBP1c)及细胞因子信号 3 抑制因子(SOCS-3)的表达抑制了过氧化物酶体增殖花火受体伽马(PPAR- γ)以及胰岛素受体基质 2(IRS-2)抵抗素在刺激 SGCS-3 表达时抵抗素降低了 IRS-2 的 mRNA 水平,提示其通过阻断胰岛素信号转导通路损害葡萄糖耐量^[8]。

服用降糖药罗格列酮后循环抵抗素水平下降,而在饮食诱导和遗传形式肥胖症后抵抗素水平上升。用重组抵抗素治疗正常小鼠伤害葡萄糖耐量和胰岛素作用。通过中和抵抗素,胰岛素刺激葡萄糖摄取增加,而通过抵抗素治疗,则减少^[9]。

2.2 抵抗素与血管病变

2.2.1 抵抗素与动脉粥样硬化 高血浆抵抗素与动脉粥样化血栓性缺血性中风增加 5 年死亡率或致残的独立不利预测因子^[10]。

2.2.2 抵抗素与冠心病 研究结果显示,冠心病危险因子的现患率随着抵抗素浓度的增加而增加,并随着脂联素浓度的增加而下降,BMI、腰围、HOMA-IR 和 C 反应蛋白水平与抵抗素的浓度成正相关,而与脂联素的浓度成负相关。抵抗素促进胰岛素抵抗和炎症引起心力衰竭。抵抗素的浓度越高,胰岛素抵抗的程度也越高,而且基线 C 反应蛋白的浓度也增加。抵抗素可能通过不依赖于胰岛素抵抗和炎症机制而导致心力衰竭的发生^[11]。

2.2.3 抵抗素与心肌梗死 Lee SH 等随访 12 个月 28 例急性心肌梗死死亡患者,脂联素和抵抗素高者全因死亡率显著高于其他患者($P=0.002$, $P=0.002$),血浆脂联素和抵抗素水平高的急性心肌梗死患者全因死亡率独立于其他风险因素的指标^[12]。

2.2.4 抵抗素与高血压 魏天辉等发现高血压患者血清抵抗素水平与血管炎性标志物 TNF 具有显著的相关性,提示抵抗素可能通过增强血管炎性反应来影响高血压患者的血管弹性。急性心肌损伤通过斑块的破裂、炎性反应和应激等机制可刺激血浆抵抗素水平升高;另一方面,血浆抵抗素水平升高通过引起血管内皮细胞功能紊乱,诱导炎症反应和氧化应激,促进血管平滑肌细胞、血管内皮细胞增殖、迁移以及毛细血管生成和引起冠状动脉钙化等机制导致冠心病^[13]。高血压组血清抵抗素、TNF- α 水平、baPWV 与室间隔厚度 (IVST)及左室后壁厚度 (LVWPT)厚度均

高于正常对照组 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$);认为血清抵抗素水平是影响高血压患者的大动脉弹性和左室肥厚的重要因素,二者是导致高血压左室肥厚形成的主要原因^[13]。

2.3 抵抗素与炎性反应 促炎因子 CRP 可呈剂量依赖性和时间依赖性地诱导人单核细胞抵抗素 mRNA 和蛋白表达,可能是急性冠状动脉综合征患者循环中抵抗素水平升高的机制之一,也进一步证实了 ICRP 在血管炎症和动脉粥样硬化的病理生理过程中的直接作用。血清抵抗素升高与炎症有关。此外,肌肉内抵抗素上调和单核细胞中抵抗素诱导前炎症细胞因子的合成提示,抵抗素与炎症性疾病致病机理有关^[14]。

2.4 抵抗素与肿瘤 Pan B 等动物实验显示抵抗素 13 肽以剂量-时间依赖方式抑制了 MDA-MB-231 细胞的生长和群落形成,并以剂量依赖方式阻断其侵入和粘连的能力。抵抗素 13 肽降低了 MMP-1 和 MMP-2 的活性,提高了自 MDA-MB-231 细胞分泌的 TIMP-1 和 TIMP-2 的蛋白表达。抵抗素 13 肽抑制了肿瘤的增殖,对其他器官也有作用,尤其是卵巢未发生病理改变。因此,抵抗素 13 肽可能通过下调 MMPs 和上调 TIMPs 机制抑制肿瘤增殖、粘连和入侵^[15]。

2.5 抵抗素与代谢综合征 近来研究发现一些新调节肽对代谢综合征(MS)的发病机制起着关键作用^[16]。研究发现抵抗素与代谢综合征(Metabolic syndrome, MS)中多种炎症因子的产生分泌、动脉粥样硬化的发生发展及血栓性疾病的发生有着密切的联系。抵抗素能通过增加胰岛素抵抗和代谢酶转录引起 MS 和肥胖症^[17]。病例对照研究表明甲状腺机能亢进患者抵抗素浓度高于对照组,而在甲状腺素正常后抵抗素浓度明显下降。但抵抗素与体重、体脂肪和腰围(BMI)无关,因此认为抵抗素生热作用和体内能量平衡方面不起关键性作用^[18]。

2.6 抵抗素与哮喘气道支气管狭窄 LaRoche et al 研究表明类固醇治疗中重度哮喘病人是抵抗素水平高于对照,而且抵抗素的浓度随着哮喘的加重而升高,抵抗素可能是类固醇敏感基因型哮喘的生物标志物,活化与炎症有关的各种基因^[19]。同样,研究发现抵抗素能每年提高人巨噬细胞中前炎症细胞因子 IL-6 的产生。而 IL-1, IL-6, TNF- α and LPS 以 an NF- κ B 方式促进抵抗素的表达^[20]。

基础抵抗素浓度高与氟替卡松治疗期间血清嗜酸细胞阳离子蛋白(ECP)、嗜酸细胞蛋白(EPX)髓过氧化物酶(MPO)显著减少有关($P=0.013\sim0.019$)。有趣的是抵抗素促进了前炎症因子 IL-6 和 TNF- α 的产生

并因氟替卡松治疗而受到抑制。因此,认为抵抗素水平预示吸入糖皮质激素有抗炎作用,这提示抵抗素可能是哮喘病类固醇敏感基因型的标志物^[21]。

2.7 抵抗素与风湿性关节炎 Stofkova A报道抵抗素能激活补体系统,并在风湿性关节炎发病机制方面扮演重要角色。将重组抵抗素注入健康小鼠膝关节引起白细胞浸润和滑液增生,导致风湿性关节炎^[22]。

2.8 抵抗素与脂肪肝 男女非脂肪肝病(HAFLD)组男女患者的平均血清抵抗素水平和BMI均显著高于对照组($P < 0.01$)。多变量分析显示脂肪变性、性别、BMI百分率和体内平衡模型评价均与血清抵抗素水平有关。认为非脂肪肝病患者抵抗素升高与该病的组织学严重程度有关。

2.9 抵抗素与胎儿生长发育 血清和抵抗素在分娩3d内的母乳中浓度最高分别为($5\ 800 \pm 1100$ and $1\ 710 \pm 68$ pg/mL)。而在分娩4d后迅速下降,显示血清抵抗素的浓度与母乳呈正相关($r=0.822$, $P < 0.01$)。在母乳喂养婴儿体内血清抵抗素水平($4\ 915 \pm 340$ pg/mL)高于奶粉喂养婴儿体内的血清抵抗素水平($1\ 745 \pm 70$ pg/mL, $P < 0.01$)也高于母乳喂养母亲血清中的抵抗素水平($3\ 760 \pm 360$ pg/mL, $P < 0.05$)。表明血清抵抗素在母乳和血清中的浓度与各种生产、代谢激素的循环水平有关也与总的炎症标志物和C反应蛋白有关。

3 展望

尽管目前大量临床和试验证据都证明抵抗素对炎症反应有重要的调控作用,但是人们对这种作用的分子机制的了解还很少,由于抵抗素的受体还未找到,抵抗素与靶细胞的具体作用机制和信号通路或实现途径等还未明确,使其研究受到很大限制。抵抗素与动脉粥样硬化等心血管疾病、糖尿病抵抗等有关,但其水平与高危病人的预后之间的关系仍不清楚,这些问题还有待于深入研究。

参考文献:

- [1] Syeppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes[J]. Nature, 2001, 409
- [2] Jamaluddin MS, Weakley SM, Yao Q, Chen C Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease.[J]. Br J Pharmacol. 2012 Feb;165(3):622-32
- [3] Kuzmicki M, Telejko B, Szamatowicz J, et al.. High resistin and interleukin-6 levels are associated with gestational diabetes mellitus.[J]. Gynecol Endocrinol. 2009;25(4):258-63.
- [4] Nogueiras R, Gualillo G, Caminos JE.. Regulation of Resistin by Gonadal, Thyroid Hormone, and Nutritional Status[J]. Obesity Research, (2003,11:408-414;
- [5] Megia A, Vendrell J, Gutierrez C, et al. Insulin sensitivity and resistin levels in gestational diabetes mellitus and after parturition[J]. Eur J Endocrinol. 2008 Feb;158(2):173-8.
- [6] Derwahl D Resistin and obesity-associated insulin resistance[J].Trend Endocrinol Metab,2002,.13 (1): 18-23
- [7] Al-Daghri N, Chetty R, Chetty PG, et al. Serum resistin is associated with C-reactive protein and LDL-cholesterol in type 2 diabetes and coronary artery disease in a Saudi population[J]. Cardiovascular Diabetology 2005, 4:10
- [8] Zhou L, Li Y, Xia T, et al. Resistin overexpression impaired glucose tolerance in hepatocytes[J]. Eur Cytokine Netw. 2006 Sep;17(3):189-95.
- [9] Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes[J]. Nature, 2001, 409(18):307-312
- [10] Stamatis P, E, Aphrodite G, T, Dimitrios I, T, et al. Prognostic significance of plasma resistin levels in patients with atherothrombotic ischemic stroke[J]. Clinica Chimica Acta 2007, 378(1-2): 78-85
- [11] David SF, Ramachandran SV, Ralph B, et al. Resistin, Adiponectin, and Risk of Heart Failure: Title and subTitle Break The Framingham Offspring Study[J]. J Am Coll Cardiol. 2009;53(9): 754-762.
- [12] Lee SH, Ha JW, Kim JS, et al. Plasma adiponectin and resistin levels as predictors of mortality in patients with acute myocardial infarction: data from infarction prognosis study registry[J]. Coronary Artery Disease, 2009, 20(1):33-39
- [13] Wei TH, Zhao SZ. Correlation of resistin level with aortic atherosclerosis and left ventricular thickness[J]. Chin J Gerontol, 2011, 31:215-216 (In Chinese)
- [14] (魏天辉, 赵施竹. 老年高血压患者血清抵抗素水平与大动脉弹性和左室肥厚的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31: 215-216)
- [15] Filková M, Hulejová H, Kuncová K, et al.. Resistin in idiopathic inflammatory myopathies[J]. Arthritis Res Ther. 2012 May 11;14(3): R111
- [16] Pan B, Zhao MH, Chen Z, et al. Inhibitory effects of resistin-13-peptide on the proliferation, adhesion, and invasion of MDA-MB-231 in human breast carcinoma cells.[J]. Endocr Relat Cancer. 2007 Dec;14(4):1063-71.
- [17] Ukkola O and Bouchard C. Clustering of metabolic abnormalities in obese individuals: the role of genetic factors.[J]. Ann Med 2001;33: 79-90.
- [18] Chu S, Ding W, Li K, et al. Plasma resistin associated with myocardium injury in patients with acute coronary syndrome[J]. Circ J 2008; 72:1249-53. Eur J Gen Med 2011;8(2):92-7
- [19] Krassas GE, Pontikides N, Loustis K, Resistin levels in hyperthyroid patients before and after restoration of thyroid function: relationship with body weight and body composition[J]. Eur J Endocrinol. 2005 Aug;153(2):217-21.
- [20] Larochelle J, Freiler J, Dice J, Hagan L. Plasma resistin levels in asthmatics as a marker of disease state. J Asthma 2007, 44:509-513.
- [21] Silswal N, Singh AK, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ghosh S, Ehtesham NZ: Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappaB-dependent pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun 2005, 334:1092-1101.
- [22] Leivo-Korpela S, Lehtimäki L, Vuolteenaho K, et al. Adipokine resistin predicts anti-inflammatory effect of glucocorticoids in asthma[J]. J Inflammation 2011, 8:12
- [23] Stofkova A, Resistin and Visfatin: Regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity. Endocrine Regulations, 2010, 44: 25-36.

收稿日期 2012-09-17 编辑 谢永慧