

抵抗素样分子与炎症反应

孙妍 综述, 韩秀珍 审校

(山东大学山东省立医院儿科, 山东 济南 250021)

[中图分类号] R364.5 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2007)06-0616-03

抵抗素样分子家族(resistin-like molecules, RELMs)又称炎症区域分子(found in inflammatory zone family, FIZZ),是由105~117个氨基酸组成的蛋白质家族,富含半胱氨酸。家族成员均含有3个结构域:N端信号肽、中间可变区和相对保守的富含半胱氨酸的羧基末端序列(C-X11-C-X8-C-X-C-X3-C-X10-C-X-C-X-C-X9-CC)。家族成员包括RELMA/FIZZ1, RELMB/FIZZ2, 抵抗素resistin/FIZZ3和RELM γ 。RELMA经微序列测定为536bp cDNA,有111个氨基酸残基,29%与抵抗素氨基酸序列相同。人类抵抗素研究较多,由108个氨基酸残基组成,分子量为12.5 kD,基因编码区位于19号染色体。抵抗素通过末端半胱氨酸形成的二硫键构成二聚体,可以分解为单体,还可形成多聚体。自2001年美国科学家Steppan^[1]在研究胰岛素增敏剂-噻唑烷二酮衍生物的作用机制时发现抵抗素以来,国内外的研究焦点主要集中在其与肥胖、糖尿病之间的关系。新近研究表明,抵抗素在动脉粥样硬化和类风湿等多种炎症高表达。本文就抵抗素及其他抵抗素样分子在炎症反应中的意义进行综述。

1 抵抗素样分子的表达

抵抗素样分子家族成员均有严格的组织分布:RELMA主要表达于鼠类的肺组织,与肺部疾病关系密切,心脏和骨骼肌的表达比在肺中低10倍。RELM β 主要在啮齿类动物和人类的胃肠道表达,特别是结肠,盲肠和回肠中也可检测到。鼠类多器官的白脂肪组织均有抵抗素表达,表达高于棕色脂肪组织。女性性腺脂肪组织抵抗素表达最多,大网膜和皮下脂肪较胸部、大腿脂肪的表达高,在人循环单核细胞及下丘脑、皮质和垂体也有表达。抵抗素在腹型肥胖、2型糖尿病等代谢性疾病中有重要作用,

其表达受多种因素影响:碳水化合物、生长激素和地塞米松起正性调节作用;肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、异丙肾上腺素起负性调节作用。RELM γ 基因编码117个氨基酸,主要在骨髓、脾脏、外周血粒细胞等造血器官表达,肺及白脂肪组织也有表达。表达RELM γ 的质粒转染前髓细胞HL60后,细胞增殖率明显提高,提示RELM γ 参与前髓细胞的分化^[2]。鼠RELM γ 与RELMA有69.4%的同源性,人RELM γ 与RELMA有72.1%的同源性;高同源性导致两者在白脂肪组织的表达中存在交叉反应。

2 抵抗素与炎症反应

一系列抵抗素与细胞因子相互关系的研究表明,抵抗素是联系炎症和胰岛素抵抗之间的桥梁^[3]。此外,严重感染患者抵抗素水平比正常人显著增高^[4],急性内毒素血症患者血清抵抗素水平增高7倍^[5],慢性肾病患者的炎症指标(C反应蛋白、IL-6、TNF- α 等)与抵抗素水平独立相关^[6]。体外实验发现,单核细胞分化获得巨噬细胞表型时,抵抗素mRNA水平较分化前增加了4倍,提示抵抗素与单核/巨噬细胞的功能相关。用内毒素刺激巨噬细胞,抵抗素表达增加。而且,抵抗素激活核转录因子NF- κ B后可促进巨噬细胞表达TNF- α , IL-12等炎症因子^[7]。

3 抵抗素与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化作为慢性炎症改变,涉及多种炎症细胞(主要是单核/巨噬细胞)、血管内皮细胞、平滑肌细胞以及各种细胞因子。多项实验表明,单核/巨噬细胞与抵抗素密切相关,抵抗素参与单核/巨噬

[收稿日期]2007-01-30;[修回日期]2007-03-13
[作者简介]孙妍,女,博士研究生。主攻方向:小儿心血管疾病。

细胞致动脉粥样硬化作用。有冠心病遗传危险的无症状患者,血浆抵抗素水平与炎症标志物(IL-6、可溶性肿瘤坏死因子受体2)正相关,抵抗素的高表达预示冠状动脉粥样硬化的发生^[8]。冠心病患者血清抵抗素水平显著增高,随着冠脉病变只数的增加,血清抵抗素水平呈增高趋势,提示抵抗素参与动脉粥样硬化的发病^[9]。

动脉粥样硬化易感性 apoE^{-/-}小鼠大动脉组织抵抗素高表达;用抵抗素培养鼠内皮细胞,单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)和可溶性血管黏附分子(soluble vascular cell adhesion molecules, sVCAM)表达增加,提示抵抗素通过促进内皮细胞 MCP-1 和 sVCAM 表达,激活内皮细胞致动脉粥样硬化^[10]。此外,抵抗素还促进内皮细胞表达细胞间黏附分子1、pentraxin 3^[11]。而且,抵抗素有促进血管平滑肌细胞迁移和增殖作用^[12]。总之,单核/巨噬细胞高表达抵抗素,抵抗素以旁分泌方式作用于血管平滑肌细胞,促进其增殖;同时促使内皮细胞活化、表达黏附分子及趋化蛋白,从而趋化更多的单核细胞黏附于内皮细胞并进入内膜层分化为巨噬细胞,形成一个恶性循环。

4 抵抗素与类风湿性关节炎

类风湿性关节炎是以关节组织慢性炎症病变为主要表现的自身免疫性疾病。在鼠膝关节注射重组抵抗素会诱导关节炎,而注射球蛋白的对照组无关节炎发生;关节炎鼠膝关节的滑膜组织发生白细胞浸润、滑膜层增生;C57/6J 鼠注射抵抗素同样有发生关节炎的报道,核转录因子 NF- κ B 的抑制剂能减弱抵抗素引起的炎症反应^[13]。在临床实验中发现,类风湿性关节炎患者的关节滑液、滑膜组织和血清抵抗素水平较骨关节炎患者显著高表达,血清表达水平与 C 反应蛋白呈正相关。

5 抵抗素样分子 α 与气道炎症反应

RELM α 是选择性活化巨噬细胞的重要标志物,炎症和低氧可诱导表达,又称低氧诱导的有丝分裂因子(hypoxia-induced mitogenic factor, HIMF)。RELM α 在正常小鼠表达很低,在卵清蛋白 OVA 诱导的气道过敏性炎症小鼠的支气管灌洗液、增生肥大的上皮细胞和 II 型肺泡细胞高表达^[14]。腹腔注射 LPS 后,肺组织表达显著升高,而心、肾等器官无明显变化^[15]。博莱霉素诱导的肺间质纤维化动物

模型的气道和肺泡上皮细胞 RELM α 表达明显增高,可促进肌成纤维细胞的分化;IL-4 和 IL-13 通过 STAT-6 途径增加其表达^[16],而 IL-4/IL-13^{-/-}鼠,RELM α 的表达完全被抑制。RELM α 还能促进肺动脉和肺微血管平滑肌增殖,促血管收缩效应强于内皮素-1 和血管紧张素^[17]。此外,吸烟在引起明显肺部炎症的同时,支气管平滑肌、肺泡和支气管上皮细胞 RELM α 表达上调,平滑肌收缩反应增强,导致气道高反应性;肺动脉的内皮细胞和平滑肌细胞表达上调,肺动脉收缩反应增强;这是吸烟引起慢性阻塞性肺病、肺动脉高压以及肺源性心脏病的一个重要因素^[18]。

6 RELM β 与胃肠道炎症

RELM β 主要在胃肠道表达,结肠表达量高,盲肠和回肠也有表达。肠隐窝黏膜上皮细胞 RELM β 的表达较绒毛高,呈节段性强表达。细菌感染后,结肠末段和盲肠的杯状细胞特异表达 RELM β ^[19];右旋糖酐钠诱导的无菌性大肠炎也有 RELM β 高表达^[20]。进一步的研究发现,Th1 细胞分泌的因子 IFN- γ 抑制 RELM β 的表达,而 Th2 细胞分泌的因子 IL-4 能促进其表达,IL-4 受体缺失的小鼠 RELM β 的表达量明显减少^[21]。

总之,新近研究发现,抵抗素不仅调节代谢性疾病,还参与动脉粥样硬化和类风湿性关节炎等多种炎症。抵抗素样分子 α 与气道炎症密切相关,抵抗素样分子 β 在胃肠道炎症中高表达。抵抗素样分子家族在多种炎症反应中高表达,具有炎症指标意义,进一步明确其生物学作用为炎症治疗提供了新途径。

[参 考 文 献]

- [1] Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes[J]. Nature, 2001, 409 (6818):307-312.
- [2] Schinke T, Haberland M, Jamshidi A, Nollau P, Rueger JM, Amling M. Cloning and functional characterization of resistin-like molecule gamma[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 314 (2):356-362.
- [3] Kaser S, Kaser A, Sandhofer A, Ebenbichler CF, Tilg H, Patsch JR. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 309(2):286-290.
- [4] Stejskal D, Adamovska S, Bartek J, Jurakova R, Proskova J. Resistin -concentrations in persons with type 2 diabetes mellitus and in individuals with acute inflammatory disease[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2003, 147(1): 63-69.

- [5] Lehrke M, Reilly MP, Millington SC, Iqbal N, Rader DJ, Lazar MA. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans[J]. *PLoS Med*, 2004, 1(2):e45.
- [6] Axelsson J, Bergsten A, Qureshi AR, Heimbürger O, Barany P, Lonnqvist F, et al. Elevated resistin levels in chronic kidney disease are associated with decreased glomerular filtration rate and inflammation, but not with insulin resistance [J]. *Kidney Int*, 2006, 69(3):596-604.
- [7] 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(4):1092-1101.
- [8] Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans[J]. *Circulation*, 2005, 111(7):932-939.
- [9] 俞璐, 陈彬, 徐伟斌, 金凤, 傅雪莲, 周文中, 等. 血清抵抗素水平与动脉粥样硬化的相关性研究[J]. *中国实用内科杂志*, 2006, 26(12):904-906.
- [10] Bumett MS, Lee CW, Kinnaird TD, Stabile E, Durrani S, Dullum MK, et al. The potential role of resistin in atherogenesis[J]. *Atherosclerosis*, 2005, 182(2):241-248.
- [11] Kawanami D, Maemura K, Takeda N, Harada T, Nojiri T, Imai Y, et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 314(2):415-419.
- [12] Jung HS, Park KH, Cho YM, Chung SS, Cho HJ, Cho SY, et al. Resistin is secreted from macrophages in atheromas and promotes atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 69(1):76-85.
- [13] Bokarewa M, Dahlberg L, Tarkowski A, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties[J]. *J Immunol*, 2005, 174(9):5789-5795.
- [14] Holcomb IN, Kabakoff RC, Chan B, Baker TW, Gurney A, Henzel W, et al. FIZZI, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family[J]. *EMBO J*, 2000, 19(15):4046-4055.
- [15] Tong Q, Zheng L, Kang Q, Dodd-O J, Langer J, Li B, et al. Up-regulation of hypoxia-induced mitogenic factor in bacterial lipopolysaccharide-induced acute lung injury[J]. *FEBS Lett*, 2006, 580(9):2207-2215.
- [16] Liu T, Jin H, Ullenbruch M, Hu B, Hashimoto N, Moore B, et al. Regulation of found in inflammatory zone 1 expression in bleomycin-induced lung fibrosis: role of IL-4/IL-13 and mediation via STAT-6[J]. *J Immunol*, 2004, 173(5):3425-3431.
- [17] Teng X, Li D, Champion HC, Johns RA. FIZZI/RELMalpha, a novel hypoxia-induced mitogenic factor in lung with vasoconstrictive and angiogenic properties [J]. *Circ Res*, 2003, 92(10):1065-1067.
- [18] 叶红, 马万里, 张少华, 徐清, 付世欧, 刘声远, 等. 慢性吸烟大鼠肺组织 FIZZI/RELM α 表达的变化[J]. *中国病理生理杂志*, 2006, 22(5):938-942.
- [19] He W, Wang ML, Jiang HQ, Stepan CM, Shin ME, Thurnheer MC, et al. Bacterial colonization leads to the colonic secretion of RELMbeta/FIZZ2, a novel goblet cell-specific protein[J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(5):1388-1397.
- [20] McVay LD, Keilbaugh SA, Wong TM, Kierstein S, Shin ME, Lehrke M, et al. Absence of bacterially induced RELMbeta reduces injury in the dextran sodium sulfate model of colitis[J]. *Clin Invest*, 2006, 116(11):2914-2923.
- [21] Artis D, Wang ML, Keilbaugh SA, He W, Brenes M, Swain GP, et al. RELMbeta/FIZZ2 is a goblet cell-specific immune-effector molecule in the gastrointestinal tract[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(37):13596-13600.

(本文编辑:吉耕中)

· 消息 ·

第5届国际新生儿医学新进展研讨会通知

《第5届国际新生儿医学新进展研讨会》将于2008年10月2~5日在德国伍茨堡举行。《新生儿医学新进展研讨会》是美国以外的最大的科学、教育论坛。来自48个国家的600名新生儿专家参加了上一届新生儿医学新进展研讨会,会上他们分享了高水平的学术报告,也有机会与其他参会学者一起探讨相关的临床问题。

欢迎大家参会!请登录网站(www.recent-advances.com)了解详情。

Recent Advances in Neonatal Medicine

5th International Symposium "Recent Advances in Neonatal Medicine" is to be held in Würzburg, Germany in October 2-5, 2008. "Recent Advances in Neonatal Medicine" has become the largest scientific and educational forum outside the United States of America. At the last meeting 600 neonatologists from 48 nations enjoyed the exceptionally high quality of the scientific presentations and the unique opportunity to discuss relevant clinical topics with the members of the faculty.

Welcome to join the symposium "Recent Advances in Neonatal Medicine".

Please visit www.recent-advances.com for the detailed information on this symposium.