

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.04.043

脂肪因子 omentin 与临床疾病的研究进展*

倪克¹ 李冬梅¹ 潘红艳² 李娜² 李文志^{1Δ}

(1 哈尔滨医科大学附属第二医院麻醉科 黑龙江 哈尔滨 150001;

2 哈尔滨医科大学附属第三医院内分泌科 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要: Omentin 是主要由内脏脂肪组织的基质细胞分泌的一种具有广泛生物学效应的细胞因子,它参与调节肥胖、胰岛素抵抗、糖脂代谢、炎症反应、动脉粥样硬化、内皮细胞功能等病理生理过程。具有增强胰岛素的敏感性、抗动脉粥样硬化、减轻炎症反应、调节血管内皮细胞功能、心血管保护作用,并且与糖尿病、心血管疾病、自身免疫性疾病、肿瘤等多种临床疾病密切相关。但是它具体的作用方式及途径还不清楚,应成为下一步研究的重点。

关键词: Omentin; 脂肪因子; 胰岛素抵抗; 临床疾病

中图分类号: Q591.5; Q578 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2018)04-791-03

Relationships Between Omentin and Clinical Diseases*

NI Ke¹, LI Dong-mei¹, PAN Hong-yan², LI Na², LI Wen-zhi^{1Δ}

(1 Department of Anaesthesia, Second Affiliated Hospital Of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China;

2 Department of Endocrinology, Second Affiliated Hospital Of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150081, China)

ABSTRACT: Omentin is a multifunctional adipokine mainly secreted by visceral adipose tissue. Omentin is participated in the pathophysiology of obesity, insulin resistance, glucose and lipoprotein metabolism, inflammation, atherosclerosis, and endothelial cell function. Omentin enhances insulin-sensitizing effect, reduces inflammatory response, It is the properties of anti-inflammation, an atherosclerosis, regulating endothelial cell function and cardiovascular protective. It is closely associated with type 2 diabetes, cardiovascular diseases, autoimmunity disease, and tumor. The mechanism of its biological function is unclear, So it become the emphasis the next study.

Key words: Omentin; Adipokine; Insulin resistance; Clinical disease

Chinese Library Classification(CLC): Q591.5; Q578 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)04-791-03

前言

脂肪组织不仅储存能量,还能分泌多种炎症介质和细胞因子。它分泌产生的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6)、瘦素、视黄醇结合蛋白、抵抗素、脂联素、内脂素等参与、影响碳水化合物和脂质代谢,在胰岛素抵抗、2型糖尿病、动脉粥样硬化、炎症反应、血管内皮功能失调等病理生理过程中发挥重要作用^[1-3]。Omentin 是最近发现的一种新的脂肪细胞因子,主要由内脏脂肪组织分泌产生。近几年的研究表明,它广泛参与了肥胖、胰岛素抵抗、炎症反应、动脉粥样硬化的形成、血管内皮功能的调节等多种病理生理过程。本文就 omentin 的来源、结构及其与临床疾病的关系作一综述。

1 Omentin 的来源、结构

Omentin 主要由内脏脂肪组织的血管基质层细胞分泌,而不产生于成熟的脂肪细胞,因为血管基质层细胞成分包括各种不同的细胞种类,如前脂肪细胞、内皮细胞、成纤维细胞、巨噬细胞等,目前尚不明确 omentin 具体来自于哪一种细胞类型。

Omentin mRNA 还少量表达于小肠,肺脏,心脏,但在骨骼肌和肾脏中几乎检测不到 omentin mRNA 的表达^[5-7]。Omentin 基因位于染色体 1q22-q23 区^[7,8],人类 omentin 是由全长 1269 个碱基对的 cDNA 编码 313 个氨基酸的蛋白质,分子量 35KDa。血浆中有两种高度同源的 omentin 单体,omentin-1 和 omentin-2,omentin-1 是血液循环中 omentin 的主要形式^[9]。Omentin 基因的表达受何种因素调节,是否存在特异性 omentin 受体目前还未见报道。

2 Omentin 与临床疾病的关系

2.1 Omentin 与糖尿病的关系

糖尿病的发生与肥胖和胰岛素抵抗密切相关,在超重、肥胖、2型糖尿病的人群中 Omentin 的浓度都明显低于正常对照组,并且它还与炎症因子、体重指数、胰岛素抵抗指数呈负相关,与血浆脂联素和高密度脂蛋白水平呈正相关^[9-12]。Omentin 虽不具备类胰岛素的生物活性,但可以增强人内脏和皮下脂肪细胞中胰岛素刺激的葡萄糖的摄取,这种效应是通过活化 Akt 实现的^[6]。多项研究结果表明,它具有改善胰岛素抵抗的作用。

* 基金项目:黑龙江省教育厅科学技术研究项目(12531398)

作者简介:倪克(1989-),男,硕士研究生,主要研究方向:临床麻醉学,E-mail: 512111439@qq.com,电话:18045021309

Δ 通讯作者:李文志(1960-),男,博士生导师,主要研究方向:围手术期多器官功能保护的基础和临床研究,E-mail: wenzhili9@126.com

(收稿日期:2017-02-28 接受日期:2017-03-23)

Omentin 与肥胖和胰岛素抵抗明显的相关性可能参与构成 2 型糖尿病的病理生理基础。在 1 型糖尿病患者,尤其是病程在 5 年以上的患者的血清 omentin 水平明显降低^[13,14]。此外 omentin 也与糖尿病大血管病变、微血管病变及神经病变相关,在合并有颈动脉斑块的糖尿病患者中血浆 omentin 水平降低,基线时有较高血清 omentin 浓度的个体,一年后发生动脉硬化的程度减轻。血清 omentin 水平的降低也可能是发生外周动脉病变的独立危险因素^[15,16]。在合并糖尿病的慢性肾病的患者中,血清 omentin 水平降低。在增殖性糖尿病视网膜病变的患者中血清和玻璃体内 omentin 的浓度明显低于非增殖性视网膜病变和糖尿病不合并视网膜病变的患者,并且血清和玻璃体 omentin 比值与视网膜病变的发生和严重程度相关^[17,18]。虽然 omentin 与糖尿病及其合并症显示出密切相关,但它是通过何种确切机制影响糖尿病的发生发展还不清楚。

2.2 Omentin 与心血管疾病

心血管疾病的发生与动脉粥样硬化的形成和血管内皮功能失调密切相关,目前研究发现 omentin 具有抗动脉硬化作用。Omentin 通过活化 AMPK-eNOS 磷酸化诱导 NO 合成,提高血管内皮功能。Omentin 通过抑制 TNF- α 介导的多条信号通路,下调血管粘附分子的表达和减少活性氧的产生,减少炎症细胞对血管壁的浸润,从而起到抗炎、抗动脉粥样硬化的作用^[19-21]。Omentin 通过选择性激活 PI3K 下游的效应分子 Akt,抑制碱性磷酸酶和骨钙素 mRNA 的表达,抑制动脉血管平滑肌细胞向成骨细胞的分化,从而抑制动脉血管钙化^[22]。此外 omentin 对心肌细胞也具有保护作用。在缺血再灌注小鼠模型和体外培养的心肌细胞中证实,omentin 通过增强 AMPK 和 Akt 磷酸化作用减小心肌梗死面积和心肌细胞凋亡,保护心肌免受缺血性损伤^[23,24]。然而最近有报道称,在对 295 名进行冠状动脉造影的人员进行数年的随访观察发现,在高血浆 omentin 浓度组中,致命性心肌梗死、心脏性猝死、冠心病相关的充血性心衰、致命性缺血性卒中、冠状动脉搭桥手术等心血管事件的发生高于低血浆 omentin 浓度组,在调整了性别、年龄、体重指数、糖尿病、高血压、血脂水平等因素后高血浆 omentin 水平仍可作为一个心血管事件独立的预测因子^[25]。这与有多项临床研究显示血清 omentin 水平在有心血管疾病的患者中明显降低不一致,omentin 在心血管疾病的发生和发展中究竟起什么作用,还有待于大规模的临床和基础研究来证实。

2.3 Omentin 与自身免疫性疾病的关系

Omentin 不但参与血管的炎症反应,也参与全身炎症反应,在许多文献中血清 omentin 与炎症介质 TNF- α 、IL-6 呈负相关^[10]。在一项针对 192 名炎症肠病(包括克隆病和溃疡性结肠炎)患者的研究发现,与健康对照组相比,炎症肠病组患者血清 omentin 水平明显降低,其降低程度与疾病的活动性相关,病情活动组患者的血清 omentin 浓度明显低于非活动组^[26]。在白塞氏病患者血清中 omentin 浓度明显低于正常对照组,在合并眼部病变的白塞氏病患者中浓度进一步降低。在系统性硬化的患者中血清 omentin 水平下降,推测它参与系统性硬化早期血管炎及肺动脉高压的产生。在银屑病患者中血清 omentin 水平低于健康对照组,并且它的浓度与银屑病的面积和疾病严重程度成负相关。类风湿性关节炎病人关节滑液中 omentin 的浓

度也是下降的^[27-31]。虽然文献报道 omentin 具有抗炎特性,但它如何参与与自身免疫性疾病的发生还有待于进一步研究。

2.4 Omentin 与肿瘤的关系

现代研究表明,许多肿瘤的发生与肥胖、胰岛素抵抗、炎症反应等因素密切相关,如乳腺癌、消化系统肿瘤,子宫内膜癌等。Omentin 与肿瘤关系方面的研究的报道不多,omentin 血清浓度在不同类型肿瘤患者中变化不一。在肾细胞癌患者中,omentin 血清浓度明显低于对照组,而在前列腺癌和结肠癌患者中血清 omentin 浓度升高,在经手术和化学治疗后的 III 期结肠癌患者中血清 omentin 水平也高于对照组^[32-35]。在一项 omentin 对两种类型的人类肝癌细胞 HepG2 和 HuH-7 的研究发现,omentin-1 在 1-2 $\mu\text{g/mL}$ 浓度时,能抑制这两种肿瘤细胞的增殖,膜联蛋白 +TT 染色法和 TUNEL 分析表明,omentin 诱导这两种细胞凋亡。进一步的研究发现 omentin 通过减少 P53 脱乙酰作用,从而增加 P53 蛋白的稳定性上调 P53 蛋白的水平^[36]。p53 基因是一种重要的抑癌基因,P53 蛋白具有抑制 DNA 复制、细胞分裂的作用。Omentin 能够上调 P53 蛋白水平,是否具有间接抗癌作用,需要我们在其他肿瘤细胞中做进一步观察。

3 小结与展望

综上所述,omentin 是一种主要由内脏脂肪组织分泌的脂肪因子,目前的研究发现,它具有增强胰岛素的敏感性、抗炎、抗动脉硬化、改善内皮细胞功能、心血管保护作用,并与多种临床疾病密切相关。目前,大多数的研究只是集中在观察血清 omentin-1 的水平在不同的疾病中的变化情况,判断与该疾病是否存在关联。但 omentin 与疾病之间具体的相互作用机制与作用途径的研究甚少,而对于 omentin 更详细的分子结构、生物学特性、是否存在特异性 omentin 受体、它的作用靶点以及与其他细胞因子之间的相互作用都是我们进一步研究的重点。期待通过对 omentin 认识的不断深入,能够更充分认识糖尿病、心血管疾病、自身免疫性疾病、肿瘤等疾病的发病机制,为这些疾病的预防和治疗找到新的靶点。

参考文献(References)

- [1] Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 80: 2548-2556
- [2] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin [J]. Science, 2005, 307(5708): 426-430
- [3] 顾卫琼,洪洁,张翼飞,等. 肥胖人群中血清瘦素、游离脂肪酸和脂联素水平的相互关系[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2003, 19(3): 169-172
Gu Wei-qiong, Hong Jie, Zhang Yi-fei, et al. The relationship between the level of serum leptin and free fatty acid as well as adiponectin in the obesity [J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2003, 19(3): 169-172
- [4] Tschritter, Fritsche A, Thamer C, et al. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism[J]. Diabetes, 2003, 52(2): 239-243
- [5] Yang R, Xu A, Pray J, et al. Cloning of omentin, a new adipocytokine from omental fat tissue in human[J]. Diabetes, 2005, 52 Suppl 1: A1
- [6] 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: E1253-1261
- [7] Schaffler A, Neumeier M, Herfart H, et al. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1732(1): 96-102
- [8] Fu M, Gong DW, Damcott C, et al. Systematic analysis Of omentin 1 and omentin 2 on 1q23 as candidate genes for type 2 diabetes in the Old Order Amish[J]. *Diabetes*, 2004, 53(1): A59
- [9] 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
- [10] Pan H.Y, 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 Research and Clinical Practice*, 2010, 88(1): 29-33
- [11] Aktas G., Alcelik A, Ozlu T, et al. Association between omentin levels and insulin resistance in pregnancy [J]. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 2014, 122(3): 163-166
- [12] 蔡润策,魏丽,吴海娅,等. 肥胖及2型糖尿病患者血清网膜素水平及其相关因素分析[J]. *中华内科杂志*, 2008, 29(4): 189-192
Cai Run-ce, Wei Li, Wu Hai-ya, et al. Relative factors analysis of obesity and the omentin level in type 2 diabetic patients [J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2008, 29(4): 189-192
- [13] 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
- [14] Polkowska A, Szczepaniak I, Bossowski A. Assessment of Serum Concentrations of Ghrelin, Obestatin, Omentin-1, and Apelin in Children with Type 1 Diabetes [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016, 8379294, doi: 10.1155/2016/8379294. Epub 2016 Jan 19
- [15] Yoo HJ, Hwang SY, Hong HC, et al. Implication of circulating omentin-1 level on the arterial stiffening in type 2 diabetes mellitus [J]. *Endocrine*, 2013, 44(3): 680-687
- [16] Onur I, Oz F, Yildiz S, et al. A decreased serum omentin-1 level may be an independent risk factor for peripheral arterial disease [J]. *Dis Markers*, 2015, 2015: 754312
- [17] Serum omentin-1 levels in diabetic and nondiabetic patients with chronic kidney disease [J]. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 2014, 122: 451-456
- [18] Wencui Wan, Qiuming Li, Fengyan Zhang, et al. Serum and Vitreous Concentrations of Omentin-1 in Diabetic Retinopathy [J]. *JinCardiovasc Diabetol*, 2015, 14; 14: 140. doi: 10.1186/s12933-015-0303-3
- [19] Watanabe K, Watanabe R, Konii H, et al. Counteractive effects of omentin-1 against atherogenesis [J]. *Cardiovasc Res*, 2016. pii: cvw016[Epub ahead of print]
- [20] Yamawaki H, Kuramoto J, Kameshima S, et al. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2011, 408(2): 339-343
- [21] Kazama K, Usui T, Okada M., et al. Omentin plays an anti-inflammatory role through inhibition of TNF- α -induced superoxide production in vascular smooth muscle cells [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2012, 686(1-3): 116-123
- [22] 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
- [23] Hiramatsu-Ito M, Shibata R, Ohashi K, et al. Omentin attenuates atherosclerotic lesion formation in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Cardiovasc Res*, 2015, Dec 28. pii: cvv282[Epub ahead of print]
- [24] Kataoka Y, Shibata R, Ohashi K, et al. Omentin prevents myocardial ischemic injury through AMP-activated protein kinase- and Akt-dependent mechanisms [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(24): 2722-2733
- [25] Saeely CH, Leisherer A, Muendlein A, et al. Coronary patients with high plasma omentin are at a higher cardiovascular risk [J]. *Data Brief*, 2015, 11(6): 158-161
- [26] Yin J, Hou P, Wu Z, et al. Decreased levels of serum omentin-1 in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 10;21:118
- [27] Türkçü FM1, Sahin A, Cingü AK, et al. Serum omentin, resistin and tumour necrosis factor- α levels in Behcet patients with and without ocular involvement [J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2015, 253(9): 1565-1568
- [28] Miura S, Asano Y, Saigusa R, et al. Serum omentin levels: A possible contribution to vascular involvement in patients with systemic sclerosis [J]. *Dermatol*, 2015, 42(5): 461-466
- [29] Zhang C1, Zhu KJ, Liu JL, et al. Omentin-1 plasma levels and omentin-1 expression are decreased in psoriatic lesions of psoriasis patients[J]. *Arch Dermatol Res*, 2015, 307(5): 455-459
- [30] Sİsmaıl SA, Mohamed SA. Serum levels of visfatin and omentin-1 in patients with psoriasis and their relation to disease severity [J]. *Br J Dermatol*, 2012, 167(2): 436-439
- [31] Šenolt L, Polanská M, Filková M, et al. Vaspın and omentin: new adipokines differentially regulated at the site of inflammation in rheumatoid arthritis [J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2010, 69(7): 1410-1411
- [32] Shen XD, Zhang L, Che H, et al. Circulating levels of adipocytokine omentin-1 in patients with renal cell cancer [J]. *Cytokine*, 2016, 77: 50-55
- [33] Uyeturk U, Sarc H, Kn Tekce B, et al. Serum omentin level in patients with prostate cancer [J]. *Med Oncol*, 2014, 31(4): 923
- [34] Fazeli MS, Dashti H, Akbarzadeh S, et al. Circulating levels of novel adipocytokines in patients with colorectal cancer [J]. *Cytokine*, 2013, 62(1): 81-85
- [35] Uyeturk U, Alcelik A, Aktas G, et al. Post-treatment plasma omentin levels in patients with stage III colon carcinoma [J]. *BUON*, 2014, 19(3): 681-685
- [36] Zhang YY, Zhou LM. Omentin-1, a new adipokine, promotes apoptosis through regulating Sirt1-dependent p53 deacetylation in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 698(1-3): 137-144