

脂肪细胞因子的免疫功能研究进展

杨崇志 胡大海

长期以来脂肪组织被认为是储存体内剩余能量的器官。自从发现脂肪细胞能够分泌细胞因子和激素后,人们认识到脂肪组织具有重要的内分泌功能,并把由脂肪细胞分泌的生物活性物质统称为脂肪细胞因子。随着研究的深入,人们了解到脂肪组织与免疫反应亦有密切联系,脂肪细胞因子在炎症反应中发挥着重要作用。理解把握相关作用机制,可能会对烧伤患者全身、局部的免疫反应及严重烧伤后胰岛素抵抗等相关机制的研究有更加全面的认识。

1 瘦素

瘦素是由 *ob* 基因编码的蛋白,相对分子质量 16×10^3 ,在脊椎动物中其结构高度保守。瘦素主要由脂肪细胞合成和分泌,脑、胎盘、胃肠黏膜和骨骼肌也有少量分泌。瘦素主要通过位于下丘脑弓状核的受体结合来引起食欲下降、刺激脂肪细胞发生分解代谢和产热,从而达到控制体质量和减少脂肪沉积的目的。

瘦素具有前炎性介质效应。研究显示,在创伤修复初期的炎症反应阶段,它可促进 T 淋巴细胞、白细胞等免疫细胞增殖,激活巨噬细胞分泌细胞因子,增加前炎性介质如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6)、IL-12 的含量,使其水平在感染和炎症反应时迅速增高。Kino 等^[1]报道,烧伤后 1 h 的患者血清瘦素水平与前炎性介质 IL-1 β 、IL-6 水平呈正相关。

瘦素对免疫细胞的非特异性免疫功能具有调节作用。最近研究表明,瘦素作用于单核巨噬细胞,可增加 TNF- α 、IL-6、IL-12、单核细胞化学吸引蛋白 1 及内皮生长因子的表达^[2]。瘦素作用于中性粒细胞,可增加 CD11b 及中性粒细胞趋化因子的表达,且使 CD25、CD71 等活性标志高表达^[3]。上述因子在调节皮肤、黏膜的非特异性免疫功能方面具有重要作用。

Cakir 等^[4]将外源性瘦素应用于烧伤大鼠,观察

到瘦素可抑制由烧伤所引起的内脏器官(肺脏除外)髓过氧化物酶活性升高。与伤后未给予瘦素组比较,用药大鼠单核细胞、粒细胞的凋亡率显著降低。因此外源性瘦素有助于调节机体免疫反应,对烧伤后多器官功能衰竭的治疗有很大帮助。

2 脂联素

脂联素主要由脂肪细胞合成,骨骼肌、心肌及内皮细胞也可少量合成。脂联素在人类血清中浓度较高,约为 5 ~ 10 mg/ml(瘦素为 10 ~ 15 ng/ml)。在体外脂肪细胞系中,脂联素的表达受炎症介质调节,如 TNF 和 IL-6 可抑制脂肪细胞系中脂联素的转录和翻译,体质量下降可诱导脂联素的合成。

脂联素所具有的抗炎效应已被众多研究成果证实。以往认为,脂联素通过下调 TNF 诱导的内皮细胞黏附分子表达水平而发挥抗炎作用。Maeda 等^[5]利用胰岛素抵抗大鼠模型观察到,体内缺乏脂联素的大鼠 TNF mRNA 高表达,且血清中 TNF 的浓度较高。脂联素可抑制内皮细胞中核因子 κ B (NF- κ B) 的活性,降低巨噬细胞的功能。用脂联素干预体外培养的巨噬细胞,其吞噬活性及 TNF 的生成受到明显抑制^[6]。此外,脂联素诱导单核巨噬细胞和抗原呈递细胞产生抗炎细胞因子如 IL-10 和 IL-1 受体拮抗剂等,抑制受到内毒素/脂多糖(LPS)刺激的巨噬细胞产生大量干扰素 γ ^[7]。脂联素通过与细胞表面的 Toll 样受体(TLR)结合而抑制由其介导的 NF- κ B 的激活,从而负性调节巨噬细胞对 TLR 配体的反应,其机制可能与先天免疫反应有关^[8]。

严重烧伤后出现的胰岛素抵抗,不但加重烧伤病程中的代谢紊乱、影响创面愈合,而且使感染和多器官功能障碍的发生率升高。发生胰岛素抵抗可能缘于胰岛素受体前、受体及受体后多环节障碍的整体作用,目前防治措施有限。脂联素可改善组织细胞对胰岛素的敏感性,这一点为今后防治胰岛素抵抗带来了新希望。有研究显示,肥胖症大鼠接受外源性脂联素治疗,其较高的血糖和游离脂肪酸水平可降低,组织细胞对胰岛素的敏感性得到改善^[9]。体内的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ)

作者单位:710032 西安,第四军医大学西京医院全军烧伤中心

通讯作者:胡大海,Email:burns@fmmu.edu.cn,电话:029-

84775298

被激活后,血液循环中的脂联素水平显著升高,因此特异性的 PPAR- γ 增效剂噻唑烷二酮类药物也可改善组织细胞对胰岛素的敏感性^[10]。

C 反应蛋白质(CRP)与烧伤严重程度及是否发生感染关系密切,常被作为反映病情的重要检测指标。有研究表明,人类血清 CRP 水平与脂联素水平呈负相关^[11]。在人类脂肪组织中有 CRP mRNA 的表达,故有学者推测脂联素通过负性调节脂肪组织中 CRP mRNA 表达来降低血清中的 CRP 水平。支持该推断的有力证据是,当体内脂联素水平下降时,常伴有 CRP 水平上升^[12]。IL-6 和 TNF- α 可负性调节脂联素的表达,这样就在前炎性介质、脂联素、CRP 之间建立了一条负反馈调节通路,应是烧伤后 CRP 水平升高的机制之一。

3 抵抗素

抵抗素为富含半胱氨酸的由 114 个氨基酸组成的多肽。最初的研究显示,抵抗素可诱导大鼠胰岛素抵抗,后来观察到它还可调节炎症反应进程。抵抗素在人类外周血单核细胞(PBMC)中的基因表达水平高于脂肪细胞^[13],但相应的蛋白水平情况鲜见报道。人类 PBMC 中,在前炎性细胞因子(IL-1、IL-6、TNF、LPS)表达上调的情况下,抵抗素水平显著上升^[14],同时抵抗素也有较强的上调 TNF 和 IL-6 表达的作用。

抵抗素具有前炎性介质效应。Bokarewa 等^[15]将抵抗素注入健康小鼠关节囊引发关节炎,该前炎性介质效应可被 NF- κ B 抑制剂抵消,提示 NF- κ B 在抵抗素诱导炎症反应中具有重要性。通过 NF- κ B 依赖途径,人类抵抗素可刺激多种组织细胞的前炎性介质如 TNF、IL-1、IL-6 和 IL-12 的合成^[16]。

尽管抵抗素对人体的生物学功能尚未完全明了,但其特性说明它和脂联素对血管内皮细胞的作用是相反的:抵抗素可诱导血管细胞黏附分子、胞间黏附分子 1 的表达,而脂联素下调这些分子的表达^[17],二者的平衡可能与炎症反应的发展阶段有关。Dasu 等^[18]检测到烫伤小鼠脂肪组织和血清中抵抗素的表达均升高。烧伤后抵抗素水平的升高是否反映了全身和局部炎症反应的开始,是否也预示着创面愈合开始启动,有待深入研究。

4 TNF- α 和 IL-6

TNF- α 和 IL-6 被认为是免疫反应中“经典”的炎性细胞因子,在烧伤后早期血清中 TNF- α 和 IL-6

的含量即增加。IL-6 可诱导肝细胞合成急性相蛋白质、诱导 B 淋巴细胞分泌抗体;TNF- α 在感染性休克的发病机制中居重要地位^[19]。目前的研究表明,脂肪细胞可分泌大量 TNF- α 和 IL-6,体内近 1/3 的 IL-6 来源于脂肪细胞^[9]。那么,烧伤后患者血清中升高的 TNF- α 和 IL-6 极有可能大量来源于脂肪组织。

5 新近发现的脂肪细胞因子

Fukuhara 等^[20]于 2004 年发现由内脏脂肪细胞分泌的一种新蛋白质可结合并激活胰岛素受体,但不会与胰岛素竞争,他们将这种新发现的蛋白质命名为 visfatin,并推测 visfatin 与胰岛素结合在胰岛素受体的不同部位,从而发挥类胰岛素作用。有文献报道,激活的中性粒细胞中 visfatin 表达上调,其作用是抑制中性粒细胞凋亡^[21]。深入研究 visfatin 可逐步明确其在胰岛素抵抗和炎症反应紊乱等相关疾病中的作用。Hida 等^[22]于 2005 年报道了另一种新脂肪细胞因子,命名为 vaspin,它是来源于内脏脂肪细胞的一种丝氨酸蛋白酶抑制剂,可改善胰岛素的敏感性。初步研究显示,vaspin 有抗炎效应,可抑制 TNF、瘦素和抵抗素的生成。

综上所述,笔者认为脂肪组织与免疫反应联系密切,可以说,脂肪组织不仅是重要的“内分泌器官”,而且也是重要的“免疫器官”。脂肪组织与免疫系统的相互作用,进一步表明生命是由多系统组成的复杂有机体。随着对相关领域研究的不断深入,可能为某些疾病的治疗找到新的途径。

参考文献

- [1] Kino Y, Kato M, Ikehara Y, et al. Plasma leptin levels in patients with burn injury: a preliminary report. *Burns*, 2003, 29(5): 449-453.
- [2] Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(10): 772-783.
- [3] Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. Leptin in immunology. *J Immunol*, 2005, 174(6): 3137-3142.
- [4] Cakir B, Cevik H, Contuk G, et al. Leptin ameliorates burn-induced multiple organ damage and modulates postburn immune response in rats. *Regul Pept*, 2005, 125(1/3): 135-144.
- [5] Maeda N, Shimomura I, Kishida K, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med*, 2002, 8(7): 731-737.
- [6] Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood*, 2000, 96(5): 1723-1732.
- [7] Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, et al. Adiponectin induces the

anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 323 (2): 630 - 635.

[8] Yamaguchi N, Argueta JG, Masuhiro Y, et al. Adiponectin inhibits Toll-like receptor family-induced signaling. *FEBS Lett*, 2005, 579 (30): 6821 - 6826.

[9] Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allerg Clin Immunol*, 2005, 115 (5): 911 - 919.

[10] Iwaki M, Matsuda M, Maeda N, et al. Induction of adiponectin, a fat-derived antidiabetic and antiatherogenic factor, by nuclear receptors. *Diabetes*, 2003, 52 (7): 1655 - 1663.

[11] Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension*, 2004, 43 (6): 1318 - 1323.

[12] Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K, et al. Inverse association between adiponectin and C-reactive protein in substantially healthy Japanese men. *Atherosclerosis*, 2006, 188 (1): 184 - 189.

[13] Kusminski CM, McTernan PG, Kumar S. Role of resistin in obesity, insulin resistance and type II diabetes. *Clin Sci (Lond)*, 2005, 109 (3): 243 - 256.

[14] Kaser S, Kaser A, Sandhofer A, et al. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 309 (2): 286 - 290.

[15] Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, et al. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol*, 2005, 174 (9): 5789 - 5795.

[16] Silswal N, Singh AK, Aruna B, et al. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-12 in macrophages by NF- κ B-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 334 (4): 1092 - 1101.

[17] Kawanami D, Maemura K, Takeda N, et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 314 (2): 415 - 419.

[18] Dasu MR, LaGrone L, Mileski WJ. Alterations in resistin expression after thermal injury. *J Trauma*, 2004, 56 (1): 118 - 122.

[19] 黎鳌. 烧伤治疗学. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1995: 138.

[20] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, 2005, 307 (5708): 426 - 430.

[21] Jia SH, Li Y, Parodo J, et al. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest*, 2004, 113 (9): 1318 - 1327.

[22] Hida K, Wada J, Eguchi J, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102 (30): 10610 - 10615.

(收稿日期: 2007 - 01 - 25)
(本文编辑: 赵敏)

烧创伤后免疫功能障碍识别研究进展

于燕 杨红明 姚咏明

脓毒症是烧(创)伤后的严重并发症之一。欧洲一组临床流行病学资料显示, 2527 例全身炎症反应患者中, 脓毒症发生率为 26.0%, 病死率 16.0%。笔者曾回顾性分析了 1970—1999 年烧伤面积 > 30% TBSA 的 657 例患者, 并发脓毒症患者占 36.4%。脓毒症已成为影响烧(创)伤患者预后的重大难题。其发生的根本原因是烧(创)伤后机体处于炎症反应失控及免疫功能紊乱并存的状态^[1]。对烧(创)伤后免疫功能状态进行检测, 将有助于脓毒症的早期诊断。笔者现对烧(创)伤后免疫功能障碍识别的研究进展作一综述。

1 单核巨噬细胞系统

严重烧(创)伤打击后, 单核巨噬细胞系统发生

一系列应答反应, 并且影响其他免疫活性细胞的功能。既往研究烧伤后免疫功能障碍, 主要是观察伤后巨噬细胞吞噬功能的变化及探讨其机制。业已明确, 骨髓单核系干细胞首先发育分化成单核细胞, 在血液中停留 12 ~ 24 h 后, 进入组织器官或表皮层成为巨噬细胞。近年来, 对烧(创)伤后免疫功能障碍研究较多的是外周血 CD14⁺ 单核细胞人白细胞抗原 DR (human leucocyte antigen DR, HLA-DR) 分子表达的改变及其意义, 该指标稳定, 检测方便, 可较好地体现患者的免疫功能状况。

HLA 复合体编码的细胞膜糖蛋白, 按其结构和功能不同分为 HLA-I 类 (HLA-A、B、C) 和 HLA-II 类 (HLA-DR、DQ、DP) 2 种抗原。目前了解较多的是 HLA-DR, 它主要存在于 B 淋巴细胞、活化的 T 淋巴细胞、单核巨噬细胞、树突状细胞 (dendritic cells, DC) 中。HLA-DR 是人类单核巨噬细胞表面表达最多的 II 类组织相容性抗原, 其中 CD14⁺ 单核细胞 HLA-DR 的表达水平反映该细胞的抗原呈递能力。

基金项目: 首都医学发展科研基金联合攻关项目 (2002 - 1010); 国家重点基础研究发展规划 (2005CB522602)

作者单位: 100037 北京, 解放军总医院第一附属医院全军烧伤研究所