

脂联素的病理生理学研究进展

万春燕 刘 芬 傅正伟*

(浙江工业大学生物与环境工程学院, 杭州 310014)

摘要 脂联素是一种特异的脂肪因子, 主要由脂肪细胞分泌, 在脂肪组织中大量表达。它有两种受体, 脂联素受体 1 和脂联素受体 2, 它们能与脂联素结合发挥抵抗糖尿病的作用。因此, 脂联素及其受体是与胰岛素抵抗相关的肥胖性疾病的治疗靶点。本文概述了脂联素及其受体的特征, 机体内脂联素水平的多种调控因素, 以及脂联素在胰岛素抵抗、糖尿病及其它代谢疾病过程中的作用机制。

关键词 脂联素; 脂联素受体; 胰岛素抵抗

近年来, 许多脂肪细胞因子不断被发现, 如瘦素(leptin)、抵抗素(resistin)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6)、游离脂肪酸(FFA)、脂联素(adiponectin, ADP)等, 说明脂肪组织不仅是能量储存器官, 也是活跃的内分泌器官^[1]。其中, 脂联素是一种具有多种生物学效应的细胞因子, 由脂肪细胞分泌, 并在脂肪组织中大量表达。脂联素通过与其受体结合, 调节糖代谢、脂代谢、炎症反应、胰岛素抵抗及动脉粥样硬化等, 具有降血糖、降血脂、抗炎、增加胰岛素敏感性和抗动脉粥样硬化等生理功能, 在代谢疾病的发生、发展中发挥着重要的作用。

1 脂联素及其受体概述

脂联素又被称为 Acrp30、AdipoQ、apM1 或 GBP28^[2-4], 这些最初被认为是 4 组不同形式的独立体。apM1 来源于人脂肪组织 cDNA 文库, GBP28 分离于人血浆的明胶结合蛋白 28, 而 Acrp30 和 AdipoQ 则分别来源于小鼠 3T3-L1 和 3T3-F442A 细胞脂联素 cDNA^[2,4]。脂联素主要是通过与其细胞膜上的特异性受体——脂联素受体结合发挥生理作用的。

1.1 脂联素基因及其结构

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。人体内的脂联素由 244 个氨基酸组成, 分子量为 30 kDa; 鼠类脂联素由 247 个氨基酸组成^[2,3]。脂联素基因是单拷贝基因^[2-4], 人类脂联素基因位于 3q27 染色体上, 全长约 17 kb, 由 3 个外显子和 2 个内含子组成, 外显子 1 为非翻译区, 外显子 2 编码信号序列、非螺旋功能区及胶原结构域的大约 1/2, 外显子 3 编码胶原区的另一半及整个球状区。

该基因的调控序列含有公认的启动子元件, 但无 TATAbox。小鼠的脂联素基因位于 16 号染色体上, 与人类脂联素基因在 cDNA 水平有 85% 的同源性。

脂联素的结构类似于血清补体 1q, 是构成特征多聚体形式的一个蛋白质家族。单体分子(图 1)包括 N 端信号肽(signal peptide)、(氨基端)非螺旋功能区、胶原结构域(collagen-like domain)以及 C 端球形结构域(globular domain), 翻译后修饰为 8 种不同的同源蛋白。其胶原化区域的 4 个赖氨酸的羟基化和糖基化与脂联素的胰岛素增敏作用有密切关系, 其活性形式是蛋白酶裂解后的 C 端球形功能域。脂联素的部分生物活性依赖于其本身的多聚体化, 自然状态下尚未发现非聚合的脂联素单体。在血清中, 脂联素存在一系列的多聚体复合物^[2,4], 通过其胶原结构域形成三个主要的低聚物形式: 低分子量脂联素(LMW)、中分子量脂联素(MMW)及高分子量脂联素(HMW), 它们通过不同的信号途径发挥生理作用。脂联素的血浆浓度为 5~30 $\mu\text{g/ml}$ ^[3], 有全长和球形两种循环形式^[5,6]。

1.2 脂联素受体及其特点

脂联素通过与细胞膜上的受体结合发挥多种生理功能。2003 年, Kadowaki 等^[6]应用分子克隆技术确定脂联素受体存在两种异构体, 分别称为脂联素受体 1 (AdipoR1)和脂联素受体 2 (AdipoR2), AdipoR2 与 AdipoR1 结构高度相似, 有 67% 的同源性, 与过氧化物酶体增殖激活物受体 α (PPAR- α)、腺苷酸活

收稿日期: 2008-09-22 接受日期: 2009-01-09

浙江省科技厅重点项目(No.2004C14003)

* 通讯作者。Tel: 0571-88320599, E-mail: azwfu2003@yahoo.com.cn

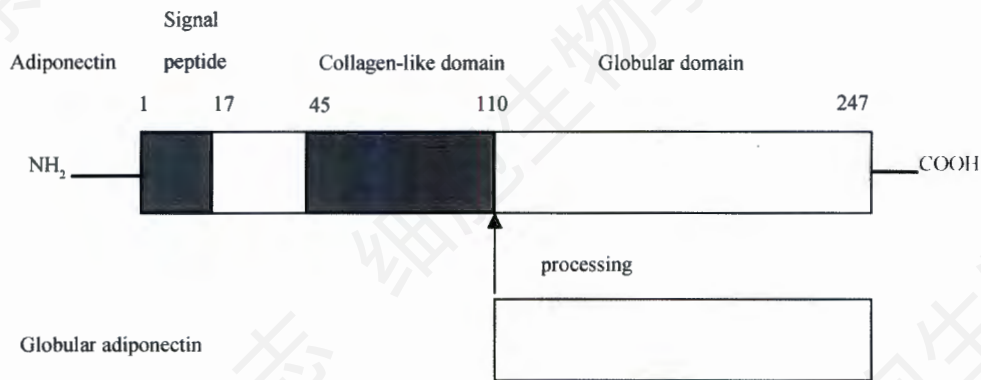


Fig.1 Structure of adiponectin

化蛋白激酶(AMPK)和p38有丝分裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)一样都包含7个跨膜结构域和活化分子信号。AdipoR1和AdipoR2都是完整的细胞膜蛋白,N末端在细胞内,C末端在细胞外,与所有其它报道的G蛋白偶联受体(GPCRs)的拓扑结构是相反的。AdipoR1对球型脂联素有高度亲和力,对全长型脂联素的亲和力则很低;而AdipoR2对球型和全长型脂联素都有中度的亲和力。AdipoR1在许多组织中都有表达,尤其在骨骼肌中表达量相当丰富;而AdipoR2主要在肝脏中表达^[2-8]。另外还发现,视丘下部和大脑内皮细胞^[9,10]、胰岛β细胞亦大量表达这两种受体,且都具有生理功能。

2 影响机体内脂联素水平的因素

脂联素主要存在于血液中,血浆中的浓度变化无明显的昼夜节律,即白天与夜间无明显差异性;不受进餐影响;具有明显的性别差异,女性高于男性,青春期后表现得更加显著^[11]。肥胖者脂联素水平低于消瘦者,体质量(BMI)与脂联素水平呈负相关^[12]。肥胖者降低体质量后,脂联素水平会有所提升,推测可能存在着反馈调节机制。目前对脂联素表达的研究已经有了很大的进展,它的合成及分泌受许多因素的影响。

2.1 遗传因素

脂联素全基因扫描显示^[4],在染色体2、3、9、10上有一定数量脂联素连锁的特征性位点,可能对流通中脂联素的水平有一定的影响。血浆脂联素水平的可加性遗传率为46%,外显子2的基因多态性及外显子3的错义突变都会影响脂联素水平。大量证据表明,脂联素基因是2型糖尿病的易感性基因^[13-15]。脂联素基因翻译起始位点下游276bp处的单核苷酸多态性(SNPs)导致血浆脂联素水平的减少及胰岛素

抵抗的增加,从而增加了患2型糖尿病的风险,如SNP276位基因型为G/G的个体与基因型为T/T的个体相比,患2型糖尿病的风险显著提升了^[16]。基因突变改变了脂联素的正常合成和分泌,但是否影响其生物活性尚需进一步研究。

2.2 性激素

Utgal等^[16]发现,雌鼠血浆脂联素水平高于雄鼠,可能与体内不同浓度性激素水平有关,目前认为主要是雄激素的影响。人体研究也表明,脂联素在流通中的水平具有性别差异性,与男性相比,女性的血浆脂联素水平更高^[17],这说明,性激素能调节脂联素的形成,但是,对于参与调节血浆脂联素水平的这些性激素,如雌激素和睾丸激素仍然存在着很多争议。

2.3 胰岛素

体外研究发现胰岛素对脂联素基因表达的调控因剂量和时间的不同而不同。对体外培养的脂肪前体细胞(3T3-L1)给予短期的胰岛素刺激,可看到胰岛素通过促进脂联素基因的表达和转录而增加脂联素的合成和分泌,从而影响机体内脂联素的水平。胰岛素对脂联素具有促进作用,但是胰岛素对脂联素的促进作用需要磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)的辅助^[2-4,8]。

2.4 PPAR-γ

PPAR-γ是脂肪细胞特异性分化转录因子^[18],而脂联素启动子区域存在PPAR-γ的结合位点^[2,8]。脂肪细胞中脂联素的表达和血循环中脂联素水平的增加可能是PPAR-γ介导的引起胰岛素敏感性改善的机制之一,脂联素可能是体内PPAR-γ活化的生物标记物。噻唑烷二酮类药物(TZDs)是PPAR-γ的特异性高亲和力配体,它们可通过PPAR-γ以剂量和时间依赖方式增强脂联素mRNA的表达和分泌,提高糖尿病个体血浆脂联素水平,增强胰岛素的抗糖尿病能力。TZDs通过对脂联素启动子的作用或拮抗TNF-α对

启动子的作用而诱导脂联素的产生, 脂联素的产生就意味着 PPAR- γ 的活化^[18,19]。

2.5 TNF- α

TNF- α 是巨噬细胞和脂肪细胞分泌的一种细胞因子, 能诱导胰岛素抵抗、降低胰岛素敏感性。TNF- α 能够抑制脂联素的表达, 且呈时间剂量依赖性。TNF- α 结构与脂联素类似, 两者可以互为受体拮抗剂, 在脂肪组织中相互抑制各自的基因表达产物, 在肌肉组织中互相抑制对方的功能^[2-4,8]。

2.6 白色脂肪数量

白色脂肪组织(WAT)是能量储存的主要位点, 在能量的动态平衡中发挥着重要的作用, WAT 被作为一种重要的内分泌器官, 分泌一系列的生物活性因子“脂肪因子”。其中某些脂肪因子通过调节胰岛素信号和糖脂代谢过程中的分子可以对胰岛素的敏感性发生直接或间接效应。增加白色脂肪的数量可以引起一种至今仍未查明的某种蛋白质的表达, 它可以使脂联素 mRNA 的表达不稳定, 从而减少脂联素的合成。脂联素编码的基因主要在白色脂肪组织和褐色脂肪组织中表达, 当脂肪体积增大时, 其分泌反而减少。

2.7 脂联素

有关研究^[20-22]指出, 脂联素可以诱导其自身基因的表达, 脂联素的水平相应升高, 因此血液中脂肪组织来源的脂联素可能通过诱导局部组织脂联素的表达来保持其靶细胞的胰岛素敏感性。

2.8 生活方式

肥胖程度与血浆脂联素水平呈明显的负相关^[4,8,23], 血浆中脂质组成和食物成分对脂联素水平影响很大。有些食物要素, 如大豆蛋白、鱼油和亚油酸都能增加血浆脂联素含量, 这与摄入这些因子对糖尿病具有抵抗作用的事实是相吻合的。不同类型的脂肪酸对血浆脂联素浓度有不同程度的影响, 食物中饱和脂肪酸如软脂酸与低脂联素血症有关, 而 ω -3 多不饱和脂肪酸以及 ω -9 多不饱和脂肪酸中的花生酸可以促进脂联素的表达。另外, 富含碳水化合物的饮食也能降低血浆脂联素含量, 氧化应激也能抑制脂联素的表达。尽管具体的调节机制尚不清楚, 但是却对降低肥胖患者体内的血浆脂联素水平有所启示。

3 脂联素与其受体的表达调控

3.1 脂联素受体的表达调控

脂联素受体的表达受许多因素的调节作用。有研究发现^[24], 在胰岛素抵抗的 *ob/ob* 小鼠肌肉组织和

脂肪组织中, *AdipoR1* 和 *AdipoR2* 的表达量均显著降低, 而且骨骼肌中脂联素对 AMPK 活化的诱导作用也显著减弱。胰岛素分泌的第一阶段, *AdipoR1* mRNA 的表达与体内胰岛素和 C 肽的浓度密切相关, 而 *AdipoR2* mRNA 的表达只与血浆甘油三酯的浓度密切相关。此外, 将 β 细胞暴露于不饱和油酸盐中, *AdipoRs* 表达增加, 而暴露于棕榈酸盐中, *AdipoRs* 表达并不增加。

AdipoR1 和 *AdipoR2* 通过与脂联素结合, 调节增加 AMPK、PPAR- α 、p38 MAPK 的活性, 增加脂肪酸氧化和葡萄糖的摄入。*Lep^r* 大鼠肝脏中^[8,24], 腺病毒介导的 *AdipoR1* 与 *AdipoR2* 的表达都能激活 AMPK 路径, 从而直接调控葡萄糖代谢和胰岛素的敏感性, 同时, 它们也能激活 PPAR- α 信号通路。用脂联素处理脂肪萎缩型或肥胖型糖尿病大鼠, 或是脂联素过量表达的 *ob/ob* 大鼠^[8,25], 结果导致 PPAR- α 靶基因表达的增加, 这些靶基因有 *CD36*、CoA 氧化酶、解偶联蛋白 2 (*UCP2*)。因此, 研究者推测脂联素能激活 PPAR- α , 通过激活 PPAR- α , 能够减少肝脏和骨骼肌中的甘油三酯含量, 从而增加体内胰岛素的敏感性, 进而改善 2 型糖尿病症状。如果 *AdipoR1* 和 *AdipoR2* 靶点发生中断, 即脂联素结合物被破坏, 其功能也就遭到损坏, 结果会导致组织甘油三酯的含量增加, 引起炎症反应和氧化应激, 进一步导致胰岛素抵抗和显著的葡萄糖不耐受性^[26]。因此 *AdipoR1* 和 *AdipoR2* 在脂联素信号通路中具有不同的功能, 即 *AdipoR1* 与 AMPK 路径联系更加紧密, 而 *AdipoR2* 则与 PPAR- α 的路径有联系, 同时抑制炎症和氧化应激。

3.2 脂联素与其受体结合改善胰岛素抵抗的机制

脂联素的单体和三聚体是其生物活性形式或受体亲和配基, 其通过特异性结合骨骼肌或肝脏细胞膜上的脂联素受体, 调节脂肪酸氧化和糖代谢。脂联素改善糖代谢和胰岛素抵抗的作用机制尚未完全明了, 推测可能的机制主要包括以下四方面^[3,21]: ①增加脂质氧化; ②增加脂联素受体水平和受体后的胰岛素信号强度; ③抑制肝脏糖异生; ④抑制脂肪组织 TNF- α 信号转导。

脂联素对胰岛素敏感作用的内在分子机制十分复杂(图 2), 研究发现全长脂联素能激活肝脏 AMPK 磷酸化酶, 球型脂联素也能激活肝细胞和骨骼肌细胞 AMPK 的磷酸化, 阻断 AMPK 的激活就会抑制全长或球型脂联素分子的作用。活化的 AMPK 通过刺激 GLUT4 的迁移而增加葡萄糖的运输和脂肪酸氧

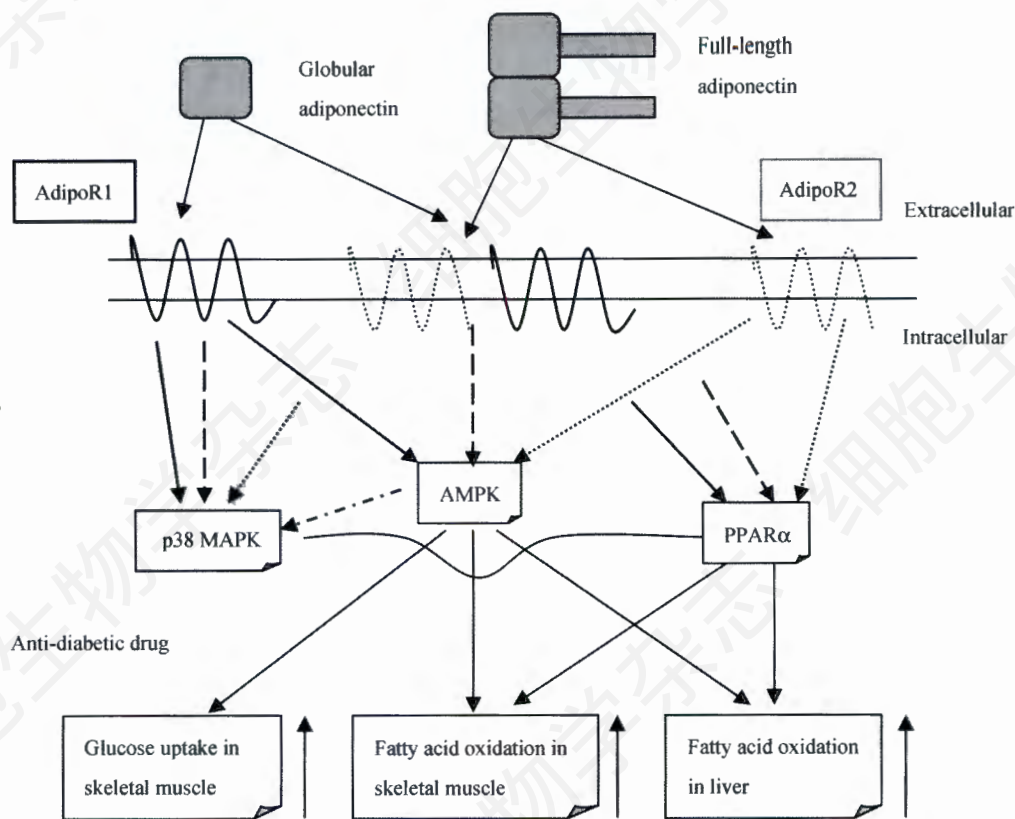


Fig.2 Molecular mechanism of adiponectin action

化^[27~29],从而直接调节葡萄糖代谢和胰岛素的敏感性。Yamauchi等^[6]报道,球形脂联素通过对AMPK的活化作用和对乙酰-CoA羧化酶的抑制作用增强肌肉中脂肪酸的氧化和葡萄糖转运。Park等^[26]报道,脂联素突变型大鼠中糖异生作用酶表达减少,如肝脏AMPK磷酸化作用的磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶和葡萄糖-6-磷酸酯酶的表达减少,这很可能是脂联素抑制内源性葡萄糖产生的原因^[25~27]。Okamoto等^[30]和Kadowaki等^[31]的最新研究发现,在低糖浓度下,AMPK与脂联素刺激的胰岛素分泌无关。禁食条件下,脂联素信号会增加^[31,32],视丘下部的AMPK被激活,进而刺激食物的摄入。另一方面,瘦素信号增加导致AMPK活性降低,从而又减少食物摄入,所以,脂联素和瘦素通过协同调控食物的摄取,调节能量平衡,改善胰岛素抵抗。脂联素通过AMPK改善胰岛素抵抗的作用机制有待进一步深入研究。

脂联素通过PPAR- α 的活化作用促进骨骼肌细胞的脂肪酸氧化和葡萄糖的吸收,增强胰岛素的糖异生作用,抑制肝脏中糖的生成,导致肝脏和骨骼肌中甘油三酯含量的下降^[21,25,31],从而调节胰岛素的敏感性,它是机体内脂质代谢和血糖稳态调控网络中的重

要调节因子。

P38 MAPK可以激活PPAR- α ,并增强PPAR协同刺激因子1(PGC1)的活性,从而促进脂肪酸氧化,同时它还可以促进PGC1的磷酸化和活化,增强骨骼肌选择性转录因子(MEF)2的转录活性,从而促进葡萄糖转运,增加葡萄糖的摄取^[6]。

有人对脂联素敲除 $Adipo^{-/-}$ 的小鼠胰岛素抵抗的分子机制进行了专门的研究^[33]发现, $Adipo^{-/-}$ 小鼠只表现出肝的胰岛素抵抗,肝脏中胰岛素刺激的胰岛素受体底物1(IRS-1)和胰岛素受体底物2(IRS-2)的酪氨酸磷酸化作用都减弱了。其内在机制之一是这些小鼠体内IRS-1残余物的丝氨酸/苏氨酸磷酸化作用的增加、IRS-2蛋白水平的急剧性减少使胰岛素刺激的Akt磷酸化作用显著性降低。 $Adipo^{-/-}$ 小鼠肝脏中甘油三酯的水平没有增加,很可能是随着生脂基因SREBP-1和SCD-1表达量降低,瘦素的敏感性增加。

4 小结与展望

脂联素作为一种特异的脂肪因子,在胰岛素抵抗、2型糖尿病、心血管疾病及代谢综合征的发生发展过程中发挥着重要的作用。研究发现,1型糖尿

病与2型糖尿病患者血清脂联素水平有显著性差异,通过检测血浆脂联素水平可以帮助区别1型糖尿病和2型糖尿病,1型糖尿病与对照组的血清脂联素浓度相似,但2型糖尿病显著降低,这一发现有一定的临床意义,也有益于糖尿病发病机制的探索和针对性预防。肥胖患者、2型糖尿病患者、脂肪营养不良患者、高血压患者等都普遍存在着低水平脂联素。血清脂联素水平与机体的胰岛素敏感性呈显著正相关^[5],而与血糖、游离脂肪酸、体重指数呈负相关,表明脂联素很可能成为代谢综合征的一种新的生化标志物,并可用于流行病学的研究。

大量动物试验表明,外源注入脂联素会引起血糖浓度、甘油三酯及低密度脂蛋白水平的显著性降低,增加高密度脂蛋白的含量,同时提高胰岛素的敏感性,缓解或减轻肥胖、心血管疾病、2型糖尿病及动脉粥样硬化的症状。因此,脂联素很可能成为一种新的胰岛素增敏剂及降脂药物。也有植物试验表明,植物体内的逆渗透蛋白(osmotin,一种在通常情况下能够保护植物不被真菌感染的蛋白质)能够模仿动物体内脂联素的活性和作用,与脂联素受体结合,从而发挥调节糖分的吸收等类似于脂联素的生物活性。因此,渗透蛋白有望成为脂联素的一种替代物,在糖尿病及代谢综合征的治疗中作出重要贡献。

研究脂联素在糖尿病、心血管疾病以及炎症等发生发展过程中的表达和释放以及脂联素的亚型、单聚体、三聚体和其特异性受体的相互关系,对进一步揭示代谢综合征的发病机制以及寻找内源性毒副作用小的新一代药物具有重要意义。

参考文献(References)

- [1] Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease, *Nature*, 2006, 444(7121): 875-880
- [2] Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, *et al.* Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome, *J Clin Invest*, 2006, 116 (7): 1784-1792
- [3] 魏文清. 脂联素的研究现状与展望, *标记免疫分析与临床*, 2007, 14(2): 122-125
- [4] Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors, *Endocr Rev*, 2005, 26(3): 439-451
- [5] Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome, *Nature*, 2006, 444(7121): 881-887
- [6] Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, *et al.* Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects, *Nature*, 2003, 423(6941): 762-769
- [7] Gable DR, Hurel SJ, Humphries SE. Adiponectin and its gene variants as risk factors for insulin resistance, the metabolic syndrome and cardiovascular disease, *Atherosclerosis*, 2006, 188(2): 231-244
- [8] Yamauchi T, Nio Y, Maki T, *et al.* Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions, *Nat Med*, 2007, 13(3): 332-339
- [9] Kubota N, Yano W, Kubota T, *et al.* Adiponectin stimulates AMP-activated protein kinase in the hypothalamus and increases food intake, *Cell Metab*, 2007, 6(1): 55-68
- [10] Spranger J, Verma S, Gohring I, *et al.* Adiponectin does not cross the blood-brain barrier but modifies cytokine expression of brain endothelial cells, *Diabetes*, 2006, 55(1): 141-147
- [11] Mazaki-Tovi S, Kanety H, Pariente C, *et al.* Maternal serum adiponectin levels during human pregnancy, *J Perinatol*, 2007, 27(2): 77-81
- [12] Hopkins TA, Ouchi N, Shibata R, *et al.* Adiponectin actions in the cardiovascular system, *Cardiovasc Res*, 2007, 74(1): 11-18
- [13] Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, *et al.* Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity, *Diabetes Metab*, 2008, 34(1): 2-11
- [14] 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, *Diabetes*, 2002, 51(2): 536-540
- [15] Stumvoll M, Tschrirer O, Fritsche A, *et al.* Association of the T-G polymorphism in adiponectin (exon 2) with obesity and insulin sensitivity: interaction with family history of type 2 diabetes, *Diabetes*, 2002, 51(1): 37-41
- [16] Pajvani UB, Dux, Combs TP, *et al.* Structure-function studies of the adipocyte-secreted hormone Acrp30/adiponectin. Implications for metabolic regulation and bioactivity, *J Biol Chem*, 2003, 278(11): 9073-9085
- [17] 陈巍, 向娟, 梁晓正, 等. 上海地区汉族健康人群血清脂联素水平分析, *中国心血管病研究杂志*, 2008, 6(1): 11-13
- [18] Barish GD, Narkar VA, Evans RM. PPAR δ : a dagger in the heart of the metabolic syndrome, *J Clin Invest*, 2006, 116(3): 591-597
- [19] Bruun JM, Roeske-Nielsen A, Richelsen B, *et al.* Sulfatide increases adiponectin and decreases TNF- α , IL-6 and IL-8 in human adipose tissue *in vitro*, *Mol Cell Endocrinol*, 2007, 263(1-2): 142-148
- [20] Xie L, O'Reilly CP, Chapes SK, *et al.* Adiponectin and leptin are secreted through distinct trafficking pathways in adipocytes, *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1782(2): 99-108
- [21] 陈明, 李兴. 脂联素及其受体表达的调节因素, *医学综述*, 2007, 13(8): 575-577
- [22] Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, *et al.* Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys, *Diabetes*, 2001, 50(5): 1126-1133
- [23] Bonnard C, Durand A, Vidal H, *et al.* Changes in adiponectin, its receptors and AMPK activity in tissues of diet-induced diabetic mice, *Diabetes Metab*, 2008, 34(1): 52-61
- [24] Damcott CM, Ott SH, Pollin TI, *et al.* Genetic variation in adiponectin receptor 1 and adiponectin receptor 2 is associated with type 2 diabetes in the old order amish, *Diabetes*, 2005, 54(7): 2245-2250
- [25] Yamauchi T, Kamon J, Waki H, *et al.* Globular adiponectin protected *ob/ob* mice from diabetes and apoE-deficient mice

- from atherosclerosis, *J Biol Chem*, 2003, 278(4): 2461-2468
- [26] Park JH, Lee M, Kim SW. Non-viral adiponectin gene therapy into obese type 2 diabetic mice ameliorates insulin resistance, *J Control Release*, 2006, 114(1): 118-125
- [27] Tsao TS, Tomas E, Murrey HE, *et al.* Role of disulfide bonds in Acrp30/adiponectin structure and signaling specificity. Different oligomers activate different signal transduction pathways, *J Biol Chem*, 2003, 278(50): 50810-50817
- [28] Trujillo ME, Scherer PE. Adiponectin--journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome, *J Intern Med*, 2005, 257(2): 167-175
- [29] Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis, *Nature*, 2006, 444(7121): 847-853
- [30] Okamoto M, Ohara-Imaizumi M, Kubota N, *et al.* Adiponectin induces insulin secretion *in vitro* and *in vivo* at a low glucose concentration, *Diabetologia*, 2008, 51(5): 827-835
- [31] Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N. The physiological and pathophysiological role of adiponectin and adiponectin receptors in the peripheral tissues and CNS, *FEBS Lett*, 2008, 582(1): 74-80
- [32] Nishio S, Gibert Y, Bernard L, *et al.* Adiponectin and adiponectin receptor genes are coexpressed during zebrafish embryogenesis and regulated by food deprivation, *Dev Dyn*, 2008, 237(6): 1682-1690
- [33] Yano W, Kubota N, Itoh S, *et al.* Molecular mechanism of moderate insulin resistance in adiponectin-knockout mice, *Endocr J*, 2008, 55(3): 515-522

The Progress in Research on the Physiological and Pathophysiological Role of Adiponectin

Chun-Yan Wan, Fen Liu, Zheng-Wei Fu*

(College of Biological and Environment Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China)

Abstract Adiponectin is an adipokine that is expressed specifically and abundantly in adipose tissue. The adiponectin receptors, AdipoR1 and AdipoR2, which mediate the antidiabetic metabolic actions of adiponectin. Adiponectin and adiponectin receptors represent potential versatile therapeutic targets to combat obesity-linked diseases characterized by insulin resistance. This review describes the characteristics, molecular mechanisms, and several important regulating factors of adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and other metabolism diseases.

Key words adiponectin; adiponectin receptors; insulin resistance

Received: September 22, 2008 Accepted: January 9, 2009

This work was supported by the Key Program of the Science and Technology Department of Zhejiang Province (No.2004C14003)

*Corresponding author. Tel: 86-571-88320599, E-mail: azwfu2003@yahoo.com.cn