

· 综述 ·

整合素相关蛋白及其配体在糖脂代谢中的作用

沈祯敏 邵莉

【摘要】 整合素相关蛋白(CD47)是在体内广泛分布的跨膜蛋白,其主要配体包括信号调节蛋白- α (SIRP- α)与血小板反应蛋白(TSP)-1。近年来,CD47 与其主要配体在糖、脂代谢方面的研究取得了多方面的突破,尤其是与饮食诱导的肥胖、1 型糖尿病的发生以及胰岛素功能的调节都有一定的相关性。探索CD47及其配体在糖、脂代谢中的作用机制,将为治疗糖尿病及肥胖提供新思路 and 潜在靶点。

【关键词】 整合素相关蛋白;信号调节蛋白- α ;血小板反应蛋白-1;糖脂代谢

基金项目:上海市自然科学基金(18ZR1430900);同济大学中央高校基本科研业务费专项资金(22120170136)

Roles of integrin associated protein and its ligands in glucose and lipid metabolism Shen Zhenmin, Shao Li. The VIP Department, Shanghai East Hospital, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 200120, China

Corresponding author: Shao Li, Email: dongfangshaoli@163.com

【Abstract】 Integrin associated protein (CD47) is a widely distributed trans-membrane protein including two major ligands, signal regulatory protein- α (SIRP- α) and thrombospondin-1 (TSP-1). In recent years, CD47 and the major ligands have made great breakthroughs in the study of glucose and lipid metabolism. Especially, the protein and its ligands have a certain degree of correlation with diet-induced obesity, the occurrence of type 1 diabetes, and regulation of insulin function. Investigation of the mechanisms of CD47 and its ligands in glucose and lipid metabolism will further provide potential targets and new ideas for the treatment of diabetes and obesity.

【Key words】 Integrin associated protein; Signal regulatory protein- α ; Thrombospondin-1; Glucose and lipid metabolism

Fund program: Natural Science Foundation of Shanghai of China(18ZR1430900); Fundamental Research Funds for the Central Universities (22120170136)

整合素相关蛋白(CD47)是一种 5 次跨膜糖蛋白,其主要配体包括信号调节蛋白(SIRP)- α 及血小板反应蛋白(TSP)-1。CD47 与其配体相结合,产生细胞-细胞间的相互作用,参与调节免疫识别、细胞黏附、应激反应以及细胞存活等途径。近年来研究发现,CD47 与SIRP- α 参与调控 T 细胞介导的 1 型糖尿病的发生^[1]。同时,CD47 的表达与体重及胰岛素抵抗具有相关性^[2-5]。CD47 有望成为自身免疫性糖尿病、肥胖型 2 型糖尿病的治疗新靶点,但具体机制尚不明确。以下就 CD47 与其主要配体SIRP- α 及TSP-1在糖、脂代谢方面相关研究进展作一综述。

1 CD47 的结构分布与作用

CD47 是一种相对分子质量为 50 000 的细胞表面糖蛋白,其最初被认为是红细胞上 Rh 血型抗原复合物的组分,并在胎盘中与整合素 $\alpha_v\beta_3$ 一起被分离获得^[6]。CD47 具有 IgV 样细胞外结构域,属于免疫球蛋白超家族成员,基本结构分为 3 个部分,包括胞外 N-末端 IgV 结构域,5 个跨膜结构域和一个短 C-末端可变剪接的胞质结构域。CD47 在体内分布广泛,在肝细胞、红细胞、淋巴细胞、脂肪细胞、胰岛细胞、免疫细胞等多种组织器官中都有表达,其中在红细胞表面表达较高,而在衰老或者稳定储存的血红细胞表面表达量降低,使衰老红细胞更易被吞噬,对于维持新生红细胞的稳态具有重要功能^[7]。CD47 主要参与炎症反应、细胞黏附、应激反应、细胞存活以及 T 细胞免疫应答等不同的细胞间相互作用。

用^[1,6,8]。同时参与调节多种信号转导途径,包括钙稳态、环磷酸腺苷的合成、一氧化氮和硫化氢介导的信号转导以及调节干细胞转录因子^[9]。

2 CD47 相关配体的结构与作用

2.1 TSP-1 CD47 与多个 TSP 家族成员具有相互作用,特别是 TSP-1、TSP-2、TSP-4。研究表明,TSP-1 是 CD47 的高亲和性可溶性配体,而 TSP-2 和 TSP-4 与 CD47 的相互作用相对较弱。TSP-1 是一种同源三聚糖蛋白,能与细胞表面不同的受体结合,参与调节各种信号通路^[9]。TSP-1 与 CD47 相互作用,调节血管内皮细胞中的一氧化氮/cGMP 信号转导,并且抑制硫化氢刺激的 T 细胞活化^[10]。广泛的体外和体内研究表明,TSP-1 是转化生长因子(TGF)- β 的关键激活因子,发挥重要的血管抑制作用,通过对单核/巨噬细胞的作用调节炎症级联反应,与 CD47 结合,促进人外周调节性 T 细胞的产生,对糖尿病、纤维化疾病、急性缺血性损伤的治疗具有重要作用^[11]。

2.2 SIRP- α SIRP 家族包括 SIRP- α 、SIRP- β 和 SIRP- γ ,这些基因很可能是由于基因重复而产生的,其中高度多态性的 SIRP- α 与 CD47 相互作用的研究较多^[1]。SIRP- α 又称 SHPS-1,在成纤维细胞、髓样细胞、内皮细胞中都有高度表达^[12]。其胞外区含有 3 个 Ig 样结构域,胞质区含有 2 个酪氨酸磷酸化位点,N-末端 IgV 样结构域能结合细胞基质外 CD47 的 Ig 样结构域,形成 CD47-SIRP- α 的细胞间信号转导通路^[13]。CD47-SIRP- α 信号转导通路在自身免疫性疾病、白血病及恶性肿瘤的治疗领域受到广泛关注。当细胞表面的 CD47 结合巨噬细胞上的 SIRP- α 时,SIRP- α 发生酪氨酸磷酸化,随后与磷酸酶 SHP-1 结合,产生“Don't eat me”信号,抑制巨噬细胞的吞噬作用^[14]。阻断 CD47 能够有效促进小鼠和人巨噬细胞的细胞因子分泌,进一步招募巨噬细胞,从而刺激巨噬细胞对肿瘤细胞的吞噬作用,这种阻断疗法被视为肿瘤及血液疾病的新型靶向疗法之一^[14]。此外,CD47-SIRP- α 的相互作用还能刺激 T 细胞介导的抗原递呈反应并影响树突状细胞(DC)的成熟^[4,11]。CD47 为 T 细胞提供共刺激信号并且参与调节 DC 稳态、增强细胞迁移。当阻断 CD47 与 SIRP- α 结合时,可刺激 CD4⁺ DC 的活化,调节 CD4⁺ T 细胞免疫应答^[15]。

3 CD47 与相关配体在糖、脂代谢中的影响

3.1 CD47 与糖、脂代谢 近年来,通过大规模的全基因组关联分析(GWAS)发现,CD47 可能是参与调控糖、脂代谢及能量平衡的新候选基因。Ried 等^[2]在 65 项肥胖基因座相关研究的基础上,采用新的计算方式,对衡量身体形态的指标(体重指数、身高、

体重、腰围、臀围、腰臀比)进行组合分析,发现 CD47 单核苷酸多态性(SNP) rs7640424 是影响体重指数与身高的新基因位点。Justice 等^[3]对 51 080 名吸烟者与 190 178 名非吸烟者进行 GWAS,发现在女性肥胖人群中,CD47 SNP(rs670752)表达明显下降,同时与肥胖相关指数(体重指数、腰围、臀围)呈负相关。Wiewiora 等^[4]通过流式细胞分选方法对 25 例肥胖患者及 20 名健康人群红细胞表面 CD47 表达水平进行比较。结果表明,肥胖患者红细胞表面 CD47 表达水平明显下降(P 均 < 0.01),与患者的体重指数及腰围呈负相关(P 均 < 0.01)。Maimaitiyiming 等^[5]利用 CD47 基因敲除小鼠研究其在高脂饮食下体重及血糖变化,在经过 16 周高脂饮食诱导肥胖后,CD47 基因敲除小鼠的胰岛素敏感性显著优于对照组,葡萄糖耐受不良得以改善。这可能与 CD47 基因缺失小鼠脂肪组织中巨噬细胞浸润减轻,脂肪组织相关炎症因子包括补体受体 4、肿瘤坏死因子- α 、单核细胞趋化蛋白-1、趋化因子受体 2 表达水平下调有关。同时,高脂饮食的 CD47 基因敲除小鼠未出现明显的体重增长,而其每日能量消耗明显增加,表明 CD47 的缺失一定程度上可保护小鼠免受饮食诱导的肥胖并且改善体内葡萄糖稳态。

CD47-SIRP- α 相互作用参与调控 T 细胞介导的自身免疫性疾病的易感性,Dugas 等^[1]通过使用 T 细胞受体(TCR)转基因小鼠模型研究 T 细胞介导的 1 型糖尿病的免疫发病机制,发现 CD47 基因的缺失足以打破小鼠体内免疫耐受平衡,使体内成熟的 CD4⁺ 与 CD8⁺ T 细胞数量明显减少,从而加速自身免疫性糖尿病的进展。

3.2 TSP-1 与糖、脂代谢 TSP-1 是一种潜在的脂肪因子,参与调节肥胖相关代谢功能障碍,其表达水平与腹型肥胖、高血糖、高血压具有相关性^[16]。研究表明,在肥胖与糖尿病患者的脂肪组织中,TSP-1 的表达水平上调^[17]。Kong 等^[18]发现,高脂饮食后的 C57BL/6J 小鼠脂肪组织中 TSP-1 水平上调。高脂饮食后的 TSP-1 基因敲除小鼠体重增长明显低于对照组,脂肪组织中的 TGF- α 表达下调,导致巨噬细胞浸润程度减轻,提示 TSP-1 基因敲除能够缓解高脂饮食诱导的体重增加并减轻脂肪组织炎症反应。同时,TSP-1 缺失还改善了高脂饮食诱导的胰岛素抵抗^[18]。已有实验证明,TSP-1 与 CD47 相互作用可抑制血管内一氧化氮-cGMP-蛋白激酶 G 信号通路,参与血管平滑肌细胞收缩和炎症反应的作用,然而,在肥胖条件下由 TSP-1 基因敲除引起的巨噬细胞浸润减轻是否也由 CD47 介导尚不清楚^[5,10]。Matsugi 等^[19]研究证实,TSP-1 能激活骨骼肌细胞中 c-Jun 氨

基末端激酶、p38 蛋白激酶和核因子- κ B 抑制蛋白激酶信号途径,抑制胰岛素信号转导,表明 TSP-1 作为新型脂肪因子,参与调节肥胖引起的胰岛素抵抗,有望成为治疗胰岛素抵抗的新靶点。

大量研究表明,在 2 型糖尿病的发展过程中,内质网应激与氧化应激反应是诱发胰岛 β 细胞功能障碍的重要因素之一^[20]。Cunha 等^[21]发现, TSP-1 通过促进蛋白激酶 R 样内质网激酶活化,激活转录因子 NF-E2 相关因子,从而诱导细胞抗氧化应激反应,保护胰岛 β 细胞免受脂毒性损伤,表明 TSP-1 对受到脂毒性影响的胰岛 β 细胞的存活具有保护作用,同时是预防 2 型糖尿病出现氧化应激反应的新治疗靶点。

3.3 SIRP- α 与糖代谢 SIRP- α 与在胰岛中的表达主要局限于胰岛 β 细胞中,而 CD47 在胰岛 α 、 β 、 δ 、PP 细胞都有显著表达^[24]。人类 GWAS 鉴定了超过 40 个与 1 型糖尿病易感性相关的 SNP,其中包括 SIRP 的多态性^[22]。Wong 等^[23]发现,在非肥胖糖尿病小鼠中 SIRP- α 的多态性调控 CD47-SIRP- α 的结合能力,并与 1 型糖尿病的发病风险相关。SIRP- α 是胰岛素依赖性糖尿病基因座 13.2 (Idd 13.2) 上的候选基因,其与骨髓细胞上的 CD47 具有强结合力,促进胰岛抗原特异性 T 细胞的增殖,进而促进胰岛炎的发展,从而诱导 T 细胞介导的 1 型糖尿病的发生。

然而, Kobayashi 等^[24]发现,相较于高脂饮食诱导的野生型肥胖小鼠, SIRP- α 基因敲除肥胖小鼠糖耐量受损更加明显,血浆胰岛素水平降低,表明 SIRP- α 在一定程度上能促进胰岛素分泌。此外,他们使用 α 2-肾上腺素能受体处理肥胖的 SIRP- α 基因敲除小鼠,发现其糖耐量受损得到改善,提示 α 2-肾上腺素能受体介导的信号转导途径可能参与 SIRP- α 对胰岛素分泌的作用^[24]。因此, SIRP- α 对不同类型糖尿病患者胰岛功能的影响可能与其参与的不同信号途径相关,具体机制还需要更多深入研究。

现阶段的研究发现, CD47 与其配体 TSP-1 及 SIRP- α 间的相互作用与糖、脂代谢之间存在不同程度的相关性。此外, CD47-SIRP- α 还参与调节高糖环境下的动脉粥样硬化的发展。动脉粥样硬化的发病机制复杂,包括内皮功能障碍引起的炎症反应和平滑肌细胞增生。研究发现,在人动脉粥样硬化的血管组织中的 CD47 表达水平上升,使用抗 CD47 抗体靶向治疗能有效抑制 SIRP- α 的磷酸化,中断“Don't eat me”信号通路,激活病变血管中对堆积的凋亡平滑肌细胞及巨噬细胞的清除能力,改善动脉粥样硬化进程^[25]。这些作用机制能够缓解高血糖并发的动脉粥样硬化,为治疗糖尿病动脉粥样硬化提供了新思路。然而许多机制尚不明确,如 CD47-

SIRP- α 对自身免疫性糖尿病发生的具体作用机制有待研究; SIRP- α 在不同类型糖尿病中的作用不同,可能与其参与的信号途径相关; CD47 的表达对饮食诱导的肥胖及胰岛素抵抗的作用机制,主要参与的信号通路尚不明确。总之,探索 CD47 与 TSP-1、SIRP- α 之间相互作用可以为糖尿病及肥胖的预防、治疗提供崭新的视角。

参 考 文 献

- [1] Dugas V, Beauchamp C, Chabot-Roy G, et al. Implication of the CD47 pathway in autoimmune diabetes[J]. J Autoimmun, 2010, 35(1): 23-32. DOI: 10.1016/j.jaut.2010.01.002.
- [2] Ried JS, Jeff MJ, Chu AY, et al. A principal component meta-analysis on multiple anthropometric traits identifies novel loci for body shape[J]. Nat Commun, 2016, 7: 13357. DOI: 10.1038/ncomms13357.
- [3] Justice AE, Winkler TW, Feitosa MF, et al. Genome-wide meta-analysis of 241,258 adults accounting for smoking behaviour identifies novel loci for obesity traits[J]. Nat Commun, 2017, 8: 14977. DOI: 10.1038/ncomms14977.
- [4] Wiewiora M, Piecuch J, Sedek L, et al. The effects of obesity on CD47 expression in erythrocytes[J]. Cytometry B Clin Cytom, 2017, 92(6): 485-491. DOI: 10.1002/cyto.b.21232.
- [5] Maimaitiyming H, Norman H, Zhou Q, et al. CD47 deficiency protects mice from diet-induced obesity and improves whole body glucose tolerance and insulin sensitivity[J]. Sci Rep, 2015, 5: 8846. DOI: 10.1038/srep08846.
- [6] Barclay AN, Van den Berg TK. The interaction between signal regulatory protein alpha (SIRP α) and CD47: structure, function, and therapeutic target[J]. Annu Rev Immunol, 2014, 32: 25-50. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032713-120142.
- [7] Per-Arne O. Role of CD47 and signal regulatory protein alpha (SIRP α) in regulating the clearance of viable or aged blood cells[J]. Transfus Med Hemother, 2012, 39(5): 315-320. DOI: 10.1159/000342537.
- [8] Rogers NM, Yao M, Novelli EM, et al. Activated CD47 regulates multiple vascular and stress responses; implications for acute kidney injury and its management[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2012, 303(8): F1117-F1125. DOI: 10.1152/ajprenal.00359.2012.
- [9] Soto-Pantoja DR, Kaur S, Roberts DD. CD47 signaling pathways controlling cellular differentiation and responses to stress[J]. Crit Rev Biochem Mol Biol, 2015, 50(3): 212-230. DOI: 10.3109/10409238.2015.1014024.
- [10] Roberts DD, Kaur S, Isenberg JS. Regulation of cellular redox signaling by matricellular proteins in vascular biology, immunology, and cancer[J]. Antioxid Redox Signal, 2017, 27(12): 874-911. DOI: 10.1089/ars.2017.7140.
- [11] Murphy-Ullrich JE, Suto MJ. Thrombospondin-1 regulation of latent TGF- β activation: a therapeutic target for fibrotic disease[J]. Matrix Biol, 2017, pii: S0945-053X(17)30359-1. DOI: 10.1016/j.matbio.2017.12.009.

- Dis, 2017, 32 (2) : 585-593. DOI: 10.1007/s11011-016-9949-0.
- [16] Sun T, Rong Y, Hu X, et al. Plasma alkylresorcinol metabolite, a biomarker of whole-grain wheat and rye intake, and risk of type 2 diabetes and impaired glucose regulation in a Chinese population [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41 (3) : 440-445. DOI: 10.2337/dc17-1570.
- [17] Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, et al. Cohort profile: the Japan diabetes complications study: a long-term follow-up of a randomised lifestyle intervention study of type 2 diabetes [J]. *Int J Epidemiol*, 2014, 43 (4) : 1054-1062. DOI: 10.1093/ije/dyt057.
- [18] Zhao J, Zhu Y, Hyun N, et al. Novel metabolic markers for the risk of diabetes development in American Indians [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38 (2) : 220-227. DOI: 10.2337/dc14-2033.
- [19] Floegel A, Stefan N, Yu Z, et al. Identification of serum metabolites associated with risk of type 2 diabetes using a targeted metabolomic approach [J]. *Diabetes*, 2013, 62 (2) : 639-648. DOI: 10.2337/db12-0495.
- [20] Ni Y, Zhao L, Yu H, et al. Circulating unsaturated fatty acids delineate the metabolic status of obese individuals [J]. *EBioMedicine*, 2015, 2 (10) : 1513-1522. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.09.004.
- [21] Chen T, Ni Y, Ma X, et al. Branched-chain and aromatic amino acid profiles and diabetes risk in Chinese populations [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20594. DOI: 10.1038/srep20594.
- [22] Chen T, Zheng X, Ma X, et al. Tryptophan predicts the risk for future type 2 diabetes [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (9) : e0162192. DOI: 10.1371/journal.pone.0162192.
- [23] Cobb J, Eckhart A, Motsinger-Reif A, et al. α -hydroxybutyric acid is a selective metabolite biomarker of impaired glucose tolerance [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39 (6) : 988-995. DOI: 10.2337/dc15-2752.
- [24] Pena MJ, de Zeeuw D, Andress D, et al. The effects of atrasentan on urinary metabolites in patients with type 2 diabetes and nephropathy [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19 (5) : 749-753. DOI: 10.1111/dom.12864.
- [25] Tao Y, Chen X, Cai H, et al. Untargeted serum metabolomics reveals Fu-Zhu-Jiang-Tang tablet and its optimal combination improve an impaired glucose and lipid metabolism in type II diabetic rats [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2017, 1040: 222-232. DOI: 10.1016/j.jchromb.2016.11.012.
- [26] Xu T, Brandmaier S, Messias AC, et al. Effects of metformin on metabolite profiles and LDL cholesterol in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38 (10) : 1858-1867. DOI: 10.2337/dc15-0658.
- [27] Zhao T, Zhang H, Zhang X, et al. Metabolomic and lipidomic study of the protective effect of Chaihuang-Yishen formula on rats with diabetic nephropathy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 166: 31-41. DOI: 10.1016/j.jep.2015.02.019.

(收稿日期: 2017-10-25)

(上接第 338 页)

- [12] Holm CK, Engman S, Sulniute R, et al. Lack of SIRP α phosphorylation and concomitantly reduced SHP-2-PI3K-Akt2 signaling decrease osteoblast differentiation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478 (1) : 268-273. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.07.048.
- [13] Koh E, Lee EJ, Nam GH, et al. Exosome-SIRP α , a CD47 blockade increases cancer cell phagocytosis [J]. *Biomaterials*, 2017, 121: 121-129. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2017.01.004.
- [14] Weiskopf K. Cancer immunotherapy targeting the CD47/SIRP α axis [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 76: 100-109. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.02.013.
- [15] Dai H, Friday AJ, Abou-Daya KI, et al. Donor SIRP α polymorphism modulates the innate immune response to allogeneic grafts [J]. *Sci Immunol*, 2017, 2 (12) : pii: eaam6202. DOI: 10.1126/sciimmunol.aam6202.
- [16] Matsuo Y, Tanaka M, Yamakage H, et al. Thrombospondin 1 as a novel biological marker of obesity and metabolic syndrome [J]. *Metabolism*, 2015, 64 (11) : 1490-1499. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.07.016.
- [17] Kong P, Cavallera M, Frangogiannis NG, et al. The role of thrombospondin (TSP)-1 in obesity and diabetes [J]. *Adipocyte*, 2014, 3 (1) : 81-84. DOI: 10.4161/adip.26990.
- [18] Kong P, Gonzalez-Quesada C, Li N, et al. Thrombospondin-1 regulates adiposity and metabolic dysfunction in diet-induced obesity enhancing adipose inflammation and stimulating adipocyte proliferation [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 305 (3) : E439-E450. DOI: 10.1152/ajpendo.00006.2013.
- [19] Matsugi K, Hosooka T, Nomura K, et al. Thrombospondin 1 suppresses insulin signaling in C2C12 myotubes [J]. *Kobe J Med Sci*, 2016, 62 (1) : E13-E18.
- [20] Thivolet C, Vial G, Cassel R, et al. Reduction of endoplasmic reticulum-mitochondria interactions in beta cells from patients with type 2 diabetes [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (7) : e0182027. DOI: 10.1371/journal.pone.0182027.
- [21] Cunha DA, Cito M, Carlsson PO, et al. Thrombospondin 1 protects pancreatic β -cells from lipotoxicity via the PERK-NRF2 pathway [J]. *Cell Death Differ*, 2016, 23 (12) : 1995-2006. DOI: 10.1038/cdd.2016.89.
- [22] Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, et al. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes [J]. *Nat Genet*, 2009, 41 (6) : 703-707. DOI: 10.1038/ng.381.
- [23] Wong AS, Mortin-Toth S, Sung M, et al. Polymorphism in the innate immune receptor SIRP α controls CD47 binding and autoimmunity in the nonobese diabetic mouse [J]. *J Immunol*, 2014, 193 (10) : 4833-4844. DOI: 10.4049/jimmunol.1401984.
- [24] Kobayashi M, Ohnishi H, Okazawa H, et al. Expression of Src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase substrate-1 in pancreatic beta-cells and its role in promotion of insulin secretion and protection against diabetes [J]. *Endocrinology*, 2008, 149 (11) : 5662-5669. DOI: 10.1210/en.2008-0236.
- [25] Kojima Y, Volkmer JP, McKenna K, et al. CD47-blocking antibodies restore phagocytosis and prevent atherosclerosis [J]. *Nature*, 2016, 536 (7614) : 86-90. DOI: 10.1038/nature18935.

(收稿日期: 2018-02-13)