

· 综述 ·

脂质运载蛋白 2 在肥胖及其相关疾病中的作用

温馨 路晓洁 邬瑞金 程晓芸 尤慧 杨蓬 钱春花 盛春君
崔冉 李虹 曲仲 卜乐

【摘要】 脂质运载蛋白 2 (LCN2) 也称中性粒细胞酶相关脂质运载蛋白, 由成骨细胞、脂肪细胞和多种上皮细胞释放, 可通过下丘脑影响摄食, 调节炎症反应通路和能量代谢, 造成脂肪组织功能紊乱, 并可影响胰岛素受体信号转导通路, 促进全身系统性炎症微环境的形成及胰岛素抵抗的发生, 从而促进肥胖和相关疾病的发生、发展。基于其表达广泛性和易检测性, LCN2 已经成为一种重要的生物标志物。研究 LCN2 在肥胖和相关疾病中的作用及调控机制, 对于预防和治疗相关疾病有着重要意义。

【关键词】 脂质运载蛋白 2; 糖尿病; 肥胖

基金项目: 上海市青年科技英才扬帆计划项目 (14YF1412400)

Effects of lipocalin 2 in obesity and its related diseases Wen Xin, Lu Xiaojie, Wu Ruijin, Cheng Xiaoyun, You Hui, Yang Peng, Qian Chunhua, Sheng Chunjun, Cui Ran, Li Hong, Qu Shen, Bu Le. Department of Endocrinology and Metabolism, Tenth People's Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200072, China

Corresponding author: Bu Le, Email: geyingjun@hotmail.com

【Abstract】 Lipocalin 2 (LCN2), also known as neutrophil gelatinase-associated lipocalin, is released by osteoblasts, adipocytes and various epithelial cells. LCN2 affects food intake through the hypothalamus, leads to dysfunction of adipose tissue by regulating inflammatory pathway and energy metabolism, as well as, promotes the formation of systemic inflammatory microenvironment and the occurrence of insulin resistance by regulating insulin receptor signal transduction pathway. LCN2 has been shown to be associated with the development of obesity and its related diseases. It has emerged as an important biomarker based on its extensive expression and easy detection. Study the role and regulation of LCN2 in obesity and obesity related diseases is of great significance for the prevention and treatment of related diseases.

【Key words】 Lipocalin 2; Diabetes mellitus; Obesity

Fund program: Shanghai Sailing Science Fund for Youth Scholars (14YF1412400)

肥胖已经成为一个日趋严重的全球公共卫生问题。2016 年 WHO 报告显示, 全球肥胖仍呈现持续上升趋势, 超过 6 亿人体重指数 $> 30 \text{ kg/m}^2$ 。且肥胖能够引起多种严重的相关并发症, 包括代谢综合征、心血管疾病、呼吸系统疾病以及多种癌症等。能量代谢紊乱和炎症反应对于肥胖和相关疾病起着重要作用。而脂质运载蛋白 2 (LCN2) 可能通过参与饮食调控、葡萄糖代谢、炎症反应等机制促进肥胖、2 型糖尿病、脂肪肝等的发生、发展^[1]。

1 LCN2 家族及其受体生物学特点

LCN2 又称中性粒细胞酶相关脂质运载蛋白 (NAGL)、嗜铁蛋白 (siderocalin) 以及 24p3 等, 在体内有 3 种存在形式: 单体、同源二聚体和与基质金属蛋白酶 (MMP) 结合的异源二聚体。它是脂质运载蛋白超家族的成员。该家族的主要成员包括脂质运载蛋白 1、视黄醇结合蛋白、 $\alpha 1$ 微球蛋白、载脂蛋白 D 和前列腺素 D 合酶等。它们通常与疏水性的小分子和特定的细胞表面受体结合, 还能与可溶性大分子形成复合物。

LCN2 主要的两种膜结合受体分别是巨蛋白/糖蛋白 GP330 和溶质载体家族 22 成员 77 (SLC22A17 或 24p3R)。第一种受体巨蛋白是一种

具有胞吞作用的多配体受体,主要在肾脏上皮表达,以促进 LCN2 在肾脏的重吸收。第二种受体 24p3R 则属于阳离子蛋白转运家族,在多种组织中表达^[2]。基于受体表达的广泛性,LCN2 也因此许多组织和细胞中表达,包括中性粒细胞、巨噬细胞、脂肪、肾、肝、肺、骨、胸腺和小肠等。

2 LCN2 与肥胖及其相关疾病

2.1 LCN2 与肥胖 一项研究报道,体重指数 $> 30 \text{ kg/m}^2$ 的肥胖个体与体重指数 $< 23 \text{ kg/m}^2$ 的正常个体相比,血清 LCN2 水平升高 60%^[3]。另一项研究中则没有观察到肥胖个体与正常个体血清 LCN2 水平的差异,而是检测到肥胖个体内脏脂肪组织中 LCN2 的显著上调及血清中 LCN2-基质金属蛋白酶-9 复合物的上调^[4]。因此,仅依靠血清 LCN2 水平来判断肥胖的程度尚缺乏充分的证据支持,不同性别的肥胖患者血清 LCN2 水平的差异可能与性别相关的脂肪组织构成比有关。最近,我国的一项研究表明,在中国男性中,血清 LCN2 水平与内脏脂肪含量呈正相关^[5]。研究显示,诱导脂肪细胞中的 LCN2 表达需要信号转导与转录激活因子 1 (STAT1) 和核因子- κ B,它们能够结合人类 LCN2 的启动子^[6]。STAT1 是脂肪细胞中干扰素- γ 诱导 LCN2 表达所必需的。敲除脂肪细胞中核因子- κ B 信号通路中的关键因子 p65 证明了核因子- κ B 信号通路对于肿瘤坏死因子 α (TNF α) 介导 LCN2 表达的也是必需的。

LCN2 可能通过调节炎性因子来影响慢性低度炎性反应的程度,进一步影响机体代谢。禁食期间,白色脂肪组织、棕色脂肪组织及肝脏中 LCN2 上调,并且各种细胞因子如 TNF α 、白细胞介素-1 β 和白细胞介素-6 以及各种营养素如棕榈酸酯、油酸酯和胰岛素主要以核因子- κ B 依赖的方式诱导 LCN2 表达^[16]。脂多糖在早期通过激活蛋白 1 途径诱导 LCN2 的表达,后期则通过 CCAAT 增强子结合蛋白 8 途径诱导 LCN2 持久表达,这两种途径都依赖于白细胞介素-1 受体相关激酶 1^[7]。LCN2 不仅在炎症状态中升高,还具有抗炎作用。LCN2 能中和 TNF α 对脂肪细胞和巨噬细胞的作用,降低脂多糖刺激的巨噬细胞中炎性因子的过表达。同时,LCN2 还能上调脂肪细胞中的过氧化物酶体增殖物活化受体- γ 和其目的基因水平,增加脂联素和瘦素的分泌以及脂肪酸和脂蛋白脂肪酶的合成^[8]。

除此之外,LCN2 还能够调节能量代谢,进一步

影响肥胖。几项研究均报道了 LCN2 降低能量代谢的作用。LCN2 可以避免饮食诱导的肥胖、脂肪肝、血脂异常和胰岛素抵抗,抑制肝脏糖异生并促进适应性产热,激活棕色脂肪组织和脂肪酸的氧化^[9]。同时,长期低剂量给予瘦和肥胖小鼠外源性 LCN2,其可与下丘脑中的黑皮质激素 4 受体 (MC4R) 结合,减少它们的食物摄入量、脂肪含量和体重增加量,并且改善了葡萄糖稳态和能量消耗^[10]。这也进一步为 LCN2 调节能量代谢提供了证据。

2.2 LCN2 与胰岛素抵抗及糖尿病 LCN2 在糖尿病的临床研究中得到不同的结果。一项中国的研究发现,在 1 型糖尿病、成人隐匿性自身免疫性糖尿病和 2 型糖尿病患者中,血清 LCN2 水平升高^[11]。造成糖尿病患者血清 LCN2 浓度升高的因素尚不清楚,但是饮食因素(不饱和脂肪酸)已被证明可导致人类循环 LCN2 水平急剧增加^[12]。而 De la Chesnaye 等^[13]观察到长病程(8.5 年)的糖尿病患者血浆 LCN2 水平下降,且与患者的体重和糖化血红蛋白呈负相关。类似地,Guo 等^[14]观察到 LCN2 缺陷的小鼠饮食诱导的有害作用增强,如血脂异常、脂肪肝、胰岛素抵抗,且线粒体氧化作用降低。Jun 等^[15]却并没有发现高脂饮食喂养的野生型小鼠和 LCN2 缺陷小鼠胰岛素敏感性的差异,但大部分研究都支持 LCN2 在胰岛素抵抗中的促进作用,如:通过 siRNA 降低 LCN2 的表达可以增强 3T3-L1 脂肪细胞中胰岛素刺激的葡萄糖摄取,同时,补充外源性重组 LCN2 可增加肝细胞中葡萄糖的产生^[16]。更进一步的研究发现,LCN2 缺陷小鼠可以通过降低葡萄糖和(或)胰岛素水平、改善胰岛素敏感性来避免饮食和遗传诱导的肥胖^[17]。这些差异可能是敲除了 LCN2 基因不同的外显子靶标,从而引起表型的不一致;也可能是不同的高脂饮食配方导致了不同的肠道微生物群变化,最终结果出现差异。

LCN2 与胰岛素抵抗的关系可能是通过炎性因子介导胰岛素受体信号转导通路实现的。研究者发现,LCN2 缺陷的小鼠 TNF α 和十二脂氧合酶的表达下降,而十二脂氧合酶是代谢花生四烯酸的酶且 TNF α 可以介导胰岛素受体底物 1 的丝氨酸磷酸化,影响胰岛素受体信号转导通路,导致胰岛素抵抗。同时,Law 等^[18]证实胰岛素可以通过磷脂酰肌醇 3 激酶和丝裂原活化蛋白激酶信号通路上调 LCN2。LCN2 在心肌细胞(H9C2 细胞)中引起的胰

胰岛素抵抗可能与自噬抑制相关。同时, LCN2 可能通过促进细胞凋亡, 减弱 β 细胞活力。总之, 尽管还存在一些相互矛盾的结果, 但 LCN2 与胰岛素抵抗和糖尿病是存在一定关联的, 需进一步研究。

2.3 LCN2 与脂肪肝 脂肪肝是由一种或多种原因引起的肝脏内脂类物质蓄积的病理状态, 分为非酒精性脂肪肝和酒精性脂肪肝。非酒精性脂肪性肝炎和酒精性脂肪性肝炎都伴有中性粒细胞浸润。而 LCN2 在肝脏中主要定位于髓过氧化物酶阳性中性粒细胞, 并且可以作为各种炎性肝病的重要介质, 通过促炎方式来发挥作用^[19]。

非酒精性脂肪性肝炎的 FLS 小鼠模型与单纯性脂肪变的 DS 小鼠相比, LCN2 的表达明显增加, 且能够特异性表达于被炎性细胞包绕的肝细胞^[19]。同时, 用高脂、高胆固醇饮食和蛋氨酸-胆碱缺乏饮食构建非酒精性脂肪性肝炎模型, 观察到两种模型中肝脏和循环中的 LCN2 水平均升高^[20]。进一步研究发现, LCN2^{-/-} 小鼠能免受肝脏损伤、炎症反应和中性粒细胞浸润。反之, 输注重组的 LCN2 则加剧了肝脏的损伤, 直到中性粒细胞逐渐耗竭才终止这种恶化作用。这些可能是 LCN2 诱导趋化因子 CXCR2 的表达, 从而导致细胞外信号调节激酶 1/2 的激活和促炎趋化因子的产生。LCN2 不仅在非酒精性脂肪性肝炎中起着关键作用, 还能促进酒精性肝病的发生。Cai 等^[21] 在实验中观察到, LCN2 在酒精性肝损伤中发挥作用, 其机制可能是 LCN2 干扰了烟酰胺磷酸核糖转移酶去乙酰化酶 3 轴。

3 结语

LCN2 在代谢性疾病中发挥着重要作用, 基于其表达的广泛性和易检测性, 甚至可以作为一项重要的生物标志物。它可以通过调节炎症因子、巨噬细胞、中性粒细胞等来参与炎症和免疫反应, 进一步参与脂肪组织功能紊乱 (影响炎症通路和能量代谢调节)、全身系统性炎症微环境的形成及胰岛素抵抗 (影响胰岛素受体信号转导通路) 等。考虑其多功能性, LCN2 或将成为治疗代谢性疾病的新靶点。尽管最近越来越多的研究揭示了其部分机制, 但是仍有很多问题尚未解决, 如: (1) LCN2 在健康和疾病中的生物学功能以及相互作用。(2) 抗 LCN2 抗体是否可以治疗代谢性疾病。(3) LCN2 是否可以作为生物标志物来预测疾病的治疗效果。(4) LCN2 在代谢性疾病中的作用和调控机制。这些都将成为 LCN2 未来研究的方向。

参 考 文 献

- [1] Abella V, Scotece M, Conde J, et al. The potential of lipocalin-2/NGAL as biomarker for inflammatory and metabolic diseases [J]. *Biomarkers*, 2015, 20 (8): 565-571. DOI: 10.3109/1354750X.2015.1123354.
- [2] Xiao X, Yeoh BS, Vijay-Kumar M. Lipocalin 2: an emerging player in iron homeostasis and inflammation [J]. *Annu Rev Nutr*, 2017, 37: 103-130. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071816-064559.
- [3] Wang Y, Lam KS, Kraegen EW, et al. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans [J]. *Clin Chem*, 2007, 53 (1): 34-41. DOI: 10.1373/clinchem.2006.075614.
- [4] Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, et al. Increased adipose tissue expression of lipocalin-2 in obesity is related to inflammation and matrix metalloproteinase-2 and metalloproteinase-9 activities in humans [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2009, 87 (8): 803-813. DOI: 10.1007/s00109-009-0486-8.
- [5] Luo Y, Ma X, Pan X, et al. Serum lipocalin-2 levels are positively associated with not only total body fat but also visceral fat area in Chinese men [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (30): e4039. DOI: 10.1097/MD.0000000000004039.
- [6] Zhao P, Elks CM, Stephens JM, et al. The induction of lipocalin-2 protein expression *in vivo* and *in vitro* [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289 (9): 5960-5969. DOI: 10.1074/jbc.M113.532234.
- [7] Glaros T, Fu Y, Xing J, et al. Molecular mechanism underlying persistent induction of LCN2 by lipopolysaccharide in kidney fibroblasts [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (4): e34633. DOI: 10.1371/journal.pone.0034633.
- [8] Zhang J, Wu Y, Zhang Y, et al. The role of lipocalin 2 in the regulation of inflammation in adipocytes and macrophages [J]. *Mol Endocrinol*, 2008, 22 (6): 1416-1426. DOI: 10.1210/me.2007-0420.
- [9] Zhang Y, Guo H, Deis JA, et al. Lipocalin 2 regulates brown fat activation via a nonadrenergic activation mechanism [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289 (32): 22063-22077. DOI: 10.1074/jbc.M114.559104.
- [10] Mosialou I, Shikhel S, Liu JM, et al. MC4R-dependent suppression of appetite by bone-derived lipocalin 2 [J]. *Nature*, 2017, 543 (7645): 385-390. DOI: 10.1038/nature21697.
- [11] Xiang Y, Zhou P, Li X, et al. Heterogeneity of altered cytokine levels across the clinical spectrum of diabetes in China [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34 (7): 1639-1641. DOI: 10.2337/dc11-0039.
- [12] Moreno-Navarrete JM, Manco M, Ibáñez J, et al. Metabolic endotoxemia and saturated fat contribute to circulating NGAL concentrations in subjects with insulin resistance [J]. *Int J Obes*

- (Lond), 2010, 34(2):240-249. DOI:10.1038/ijo.2009.242.
- [13] De la Chesnaye E, Manuel-Apolinar L, Zarate A, et al. Lipocalin-2 plasmatic levels are reduced in patients with long-term type 2 diabetes mellitus [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(2):2853-2859.
- [14] Guo H, Jin D, Zhang Y, et al. Lipocalin-2 deficiency impairs thermogenesis and potentiates diet-induced insulin resistance in mice [J]. Diabetes, 2010, 59(6):1376-1385. DOI: 10.2337/db09-1735.
- [15] Jun LS, Siddall CP, Rosen ED. A minor role for lipocalin 2 in high-fat diet-induced glucose intolerance [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2011, 301(5):E825-E835. DOI: 10.1152/ajpendo.00147.2011.
- [16] Zhang Y, Foncea R, Deis JA, et al. Lipocalin 2 expression and secretion is highly regulated by metabolic stress, cytokines, and nutrients in adipocytes [J]. PLoS One, 2014, 9(5):e96997. DOI:10.1371/journal.pone.0096997.
- [17] Tan BK, Adya R, Shan X, et al. *Ex vivo* and *in vivo* regulation of lipocalin-2, a novel adipokine, by insulin [J]. Diabetes Care, 2009, 32(1):129-131. DOI:10.2337/dc08-1236.
- [18] Law IK, Xu A, Lam KS, et al. Lipocalin-2 deficiency attenuates insulin resistance associated with aging and obesity [J]. Diabetes, 2010, 59(4):872-882. DOI:10.2337/db09-1541.
- [19] Wang Y, Lam KS, Kraegen EW, et al. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans [J]. Clin Chem, 2007, 53(1):34-41. DOI:10.1373/clinchem.2006.075614.
- [20] Ye D, Yang K, Zang S, et al. Lipocalin-2 mediates non-alcoholic steatohepatitis by promoting neutrophil-macrophage crosstalk via the induction of CXCR2 [J]. J Hepatol, 2016, 65(5):988-997. DOI:10.1016/j.jhep.2016.05.041.
- [21] Cai Y, Jogasuria A, Yin H, et al. The detrimental role played by lipocalin-2 in alcoholic fatty liver in mice [J]. Am J Pathol, 2016, 186(9):2417-2428. DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.05.006.

(收稿日期:2018-04-04)

(上接第 396 页)

- [10] Yang WJ, Ma PF, Li SP, et al. MicroRNA-146a contributes to CD4⁺ T lymphocyte differentiation in patients with thyroid ophthalmopathy [J]. Am J Transl Res, 2017, 9(4):1801-1809.
- [11] Boyd AL, Reid JC, Salci KR, et al. Acute myeloid leukaemia disrupts endogenous myelo-erythropoiesis by compromising the adipocyte bone marrow niche [J]. Nat Cell Biol, 2017, 19(11):1336-1347. DOI:10.1038/ncb3625.
- [12] Zhang S, Gu H, Hu N. Role of peroxisome proliferator-activated receptor γ in ocular diseases [J]. J Ophthalmol, 2015, 2015:275435. DOI:10.1155/2015/275435.
- [13] Ferrari SM, Fallahi P, Vita R, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ in thyroid autoimmunity [J]. PPAR Res, 2015, 2015:232818. DOI:10.1155/2015/232818.
- [14] Pawlak-Adamska E, Daroszewski J, Bolanowski M, et al. PPAR γ 2 Ala variant protects against Graves' orbitopathy and modulates the course of the disease [J]. Immunogenetics, 2013, 65(7):493-500. DOI:10.1007/s00251-013-0702-0.
- [15] Bedoya SK, Lam B, Lau K, et al. Th17 cells in immunity and autoimmunity [J]. Clin Dev Immunol, 2013, 2013:986789. DOI: 10.1155/2013/986789.
- [16] Kurebayashi Y, Nagai S, Ikejiri A, et al. Recent advances in understanding the molecular mechanisms of the development and function of Th17 cells [J]. Genes Cells, 2013, 18(4):247-265. DOI:10.1111/gtc.12039.
- [17] Chen ML, Sundrud MS. Cytokine networks and T-cell subsets in inflammatory bowel diseases [J]. Inflamm Bowel Dis, 2016, 22(5):1157-1167. DOI:10.1097/MIB.0000000000000714.
- [18] Gaffen SL, Jain R, Garg AV, et al. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing [J]. Nat Rev Immunol, 2014, 14(9):585-600. DOI:10.1038/nri3707.
- [19] Hu D, Notarbartolo S, Croonenborghs T, et al. Transcriptional signature of human pro-inflammatory TH17 cells identifies reduced IL10 gene expression in multiple sclerosis [J]. Nat Commun, 2017, 8(1):1600. DOI:10.1038/s41467-017-01571-8.
- [20] Picelli S. Single-cell RNA-sequencing: the future of genome biology is now [J]. RNA Biol, 2017, 14(5):637-650. DOI: 10.1080/15476286.2016.1201618.
- [21] Shalek AK, Gaublotte JT, Wang L, et al. Nanowire-mediated delivery enables functional interrogation of primary immune cells: application to the analysis of chronic lymphocytic leukemia [J]. Nano Lett, 2012, 12(12):6498-6504. DOI:10.1021/nl3042917.

(收稿日期:2018-03-28)