

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2019.05.016

• 文献综述 •

肿瘤坏死因子 α 转化酶在胰岛素抵抗中的作用及有关机制*

周 聪¹ 高 峰² 张皎月² 于丽秀³ 秦 铀⁴ 卢芙蓉^{1△}

华中科技大学同济医学院附属协和医院¹ 中西医结合科,² 内分泌科,³ 药剂科,⁴ 肿瘤科, 武汉 430022

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是指一定量的胰岛素与其特异性受体结合后所产生的生物效应低于正常,表现为外周组织尤其是肌肉、脂肪组织对葡萄糖的摄取减少及抑制肝脏葡萄糖输出的作用减弱。IR 的发生与多种因子有关,如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、抵抗素、瘦素、IL-6 等^[1-2],其中 TNF- α 在 IR 中起核心调节作用。人体内 TNF- α 主要有 2 种形态:TNF- α 胞外段(transmembrane tumor necrosis factor- α , TM-TNF- α)和可溶性 TNF- α (secretory TNF- α , sTNF- α); TM-TNF- α 需要在肿瘤坏死因子 α 转化酶(tumor necrosis factor- α converting enzyme, TACE)的水解作用下形成 sTNF- α ,才能进入循环系统,参与各种炎症和免疫反应^[3]。现本文就 TACE 与 IR 的关系作如下综述。

1 TACE 基因结构与功能

Black 等^[4]于 1997 年发现了一种新的特异性催化 TNF- α 前体裂解的金属蛋白酶,命名为 TNF- α 转化酶(TACE),并测定了其氨基酸序列;同年, Moss 等^[5]克隆了 TACE 基因。TACE 属于解整合素金属蛋白酶(a disintegrin and metalloprotease, ADAM)家族成员,是一种在体内广泛分布的 I 型跨膜蛋白^[6]。人 TACE cDNA 由 3523 个碱基组成,蛋白质由 824 个氨基酸组成,相对分子量为 86 kD,其前结构域可与锌催化位点相结合,只有去掉前结构域才能形成具有活性的 TACE,即将 26 kD 膜结合型 TNF- α 前体水解为具有生物活性的可溶性 17 kD TNF- α 。TACE 基因的开放阅读框编码 824 个氨基酸,全长包括 N 端 1~17 的信号肽序列,18~214 前导肽(包括一个半胱氨酸开关),215~473 为金属蛋白酶活性区,474~572 为解整合素区,573~602 为 EGF 样区,603~671 为

Crambin 样区,672~694 为跨膜区,695~824 为胞浆尾。

2 TNF- α 的来源与 TACE 的关系

TNF- α 是一类由组织中巨噬细胞分泌的促炎性细胞因子,成熟的心肌细胞在某些应激状态下也具有产生 TNF- α 的能力;过量的 TNF- α 在许多疾病病理过程中起着关键作用,如休克、关节炎、胸膜炎、神经炎、风湿病、艾滋病性痴呆、阿尔兹海默症等。肿瘤坏死因子的发现由来是 Carswell 等对接种卡介苗的小鼠在注射脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)后,小鼠血清中出现一种活性蛋白因子可引起肿瘤出血,且能抑制和杀死肿瘤细胞,遂称之为肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF),又叫恶病质因子(cachectin)^[7]。TNF 分为 α 和 β 两种,TNF- α 由活化的单核巨噬细胞产生,又称恶病质素(cachectin);TNF- β 由活化的淋巴细胞产生,又称淋巴毒素(lymphotoxin),二者具有相似的活性。除以上细胞外,平滑肌细胞、成纤维细胞、内皮细胞、表皮细胞、角质细胞、星形细胞、成骨细胞等体内多种细胞均具有产生和释放 TNF 的能力。巨噬细胞能表达 TM-TNF- α 和 sTNF- α ,其中 sTNF- α 与全身性免疫反应有关,TM-TNF- α 则介导寄主体内局部炎症反应^[8]。TNF- α 以跨膜形式表达于细胞表面,为 26 kD 的前体分子,即 TM-TNF- α ;经 TACE 特异性水解作用,其胞外端被释放,成为具有 17 kD 的 sTNF- α ,进入循环系统发挥生物学作用。

3 TNF- α 与 IR 的关系

TNF- α 直接作用于细胞内胰岛素信号转导系统,干扰胰岛素受体信号传导而抑制胰岛素的敏感性^[9]。细胞在接受到 TNF- α 刺激后能诱导胰岛素受体底物 1(insulin receptor substrate-1, IRS-1)丝氨酸残基的磷酸化,这种磷酸化能阻碍 IRS-1 正常的酪氨酸磷酸化,降低 IRS-1 与胰岛素受体的结合能力,从而抑制胰

* 国家自然科学基金资助项目(Na 81573765)

△通信作者,Corresponding author, E-mail: furongluove@163.com

胰岛素下游信号通路,阻碍胰岛素发挥作用^[10]。TNF- α 通过抑制葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter-4, GLUT4)的产生和转位来降低胰岛素刺激的葡萄糖摄取,导致胰岛素抵抗^[11]。有研究^[12]表明, TM-TNF- α 在 IR 中可能发挥局部作用: TM-TNF- α 在细胞间传导信号的方式比较特殊,它既作为配体与 TNF- α 受体结合,又作为受体接受细胞外信号传导作用于表达 TNF- α 的细胞,这种双极性因子模式在 IR 中的作用还待进一步研究^[13]。

4 TACE 与 IR 的关系

已经证实 IR 与慢性炎症状态相关,并且已经鉴定出从各种细胞类型(包括免疫细胞和脂肪细胞)释放的多种炎性介质参与 IR 的发生发展^[14]。炎性细胞因子,如胰岛素受体途径的主要负调节因子 TNF- α ,与 IR 的发生高度相关^[15]。研究^[16]发现,胰岛素抵抗啮齿动物模型的脂肪组织中 TNF- α 表达增加。TACE 被认为是人体内最主要的 TNF- α 裂解蛋白酶,体内 90% TNF- α 的裂解需要依靠其发挥作用。TACE 能特异性水解 TM-TNF- α 前体,使其成为可溶性的 sTNF- α 进入循环系统。研究报道,高脂饮食模型小鼠脂肪组织中 TACE 活性显著增加,TACE 过表达显著抑制 AKT、GSK3 和 FoxO1 的磷酸化,导致胰岛素抵抗和糖尿病的发生^[17]。TACE 缺失(TACEMx1)转基因小鼠表现为葡萄糖耐量和胰岛素敏感性的改善,并伴随 TNF- α 和巨噬细胞浸润减弱^[18]。TACE 杂合子(TACE^{+/+})缺失的小鼠脂肪组织中 sTNF- α 降低,胰岛素抵抗指数和游离脂肪酸显著下降^[19]。游离脂肪酸可影响胰岛素信号转导通路的蛋白,如抑制 IRS-1 的表达与酪氨酸磷酸化,降低组织器官对胰岛素的敏感性,参与 IR 的发生。TACE/TNF- α 平衡在胰岛素抵抗和糖尿病发病中的作用已经非常明确:其主要通过多种途径导致胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)的丝氨酸磷酸化增加,阻碍正常的 IRS 酪氨酸磷酸化,导致 IRS 和胰岛素受体结合能力降低,IRS 激活下游磷脂减弱,干扰胰岛素信号传导的磷酸肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)磷酸化,最终导致胰岛素信号通路受阻^[20]。抑制 TACE 的活性,可抑制 sTNF- α 分泌,抑制 IRS-1 丝氨酸残基磷酸化,增加 GLUT4 表达,增加葡萄糖的利用率及 IRS-1 酪氨酸残基磷酸化,有效改善胰岛素抵抗症状^[21-22]。血管紧张素转换酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)是一种主要催化血管紧张素-Ⅱ(angiotensin-Ⅱ)转化为血管紧张素 1-

7(angiotensin1-7, Ang1-7)的酶,ACE2 通过将血管紧张素 II 水解成 Ang1-7 而作为内源性 ACE 抑制剂^[23]。最新研究^[24]发现,在糖尿病小鼠胰腺 β 细胞中,细胞 ACE2 水平下降和 TACE 过度表达。以往的研究证实,ACE2 基因敲除小鼠表现出葡萄糖耐受不良和选择性降低第一相胰岛素分泌^[25]。ACE2 基因治疗可改善 db/db 小鼠的葡萄糖耐量,增强胰岛功能,增加 β 细胞增殖和胰岛素含量,并阻止 β 细胞凋亡^[26]。因此,TACE/ACE2 可能通过水解胰岛 β 细胞膜上的 ACE2 并使其脱落而导致胰岛 β 细胞功能障碍,从而导致糖尿病和胰岛素抵抗的发生。

5 前景与展望

由前所述,TACE 是 ADAM 家族中的一员,能特异性的水解 TM-TNF- α 前体,使其成为可溶性的 sTNF- α 。sTNF- α 与全身性免疫反应有关,它通过不同的途径干扰胰岛素信号的转导,促进 IR 的发生,通过各种手段抑制 TNF- α 有可能改善 IR。因此 TNF- α 拮抗作用似乎对糖尿病的治疗有效。但迄今为止,TNF- α 拮抗作用尚未在人类 2 型糖尿病中发挥明显疗效^[27]。因此,TACE 作为治疗 IR 的主要靶点之一,越来越受到学者的推崇,由此可以预测抑制 TACE 在治疗 2 型糖尿病中具有潜在优势。

近年来广泛研究表明抑制 TACE 可能在改善 IR 方面起关键作用。组织金属蛋白酶组织抑制剂 3(tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 3, TIMP3)现在被认为是 TACE 的天然抑制剂^[28]。TIMP3 纯合子缺失(TIMP3^{-/-})在高脂肪饮食诱导下表现出 TACE 活性增强,并显示为空腹、餐后葡萄糖和胰岛素水平显著增加,葡萄糖耐受性、胰岛素敏感性变差。葫芦巴种子历来被用于烹饪和作为草药,具有良好的抗糖尿病作用。研究^[29]表明,葫芦巴有效活性成分 4-羟基异亮氨酸(4-hydroxyisoleucine, 4-HIL)具有促进胰岛素分泌并降低空腹血糖、改善糖耐量的作用。进一步研究^[30]发现,4-HIL 通过增强 TIMP3、抑制 TACE 的活性来改善 IR 状态。一项临床研究^[31]发现,非糖尿病患者接受葫芦巴种子治疗后,葡萄糖耐量改善 20% 以上。在另一项试验^[32]中,24 名糖尿病患者接受了葫芦巴种子治疗 8 周,结果发现患者空腹血糖、甘油三酯和极低密度脂蛋白胆固醇显著降低。未来中药葫芦巴应用于糖尿病及胰岛素抵抗的治疗,还需进一步大规模的临床及基础研究加以验证、开发。

参 考 文 献

- [1] Carey AL, Lamont B, Andrikopoulos S, et al. Interleukin-6 gene

- expression is increased in insulin-resistant rat skeletal muscle following insulin stimulation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 302(4): 837-840.
- [2] Kern PA, Ranganathan S, Li C, et al. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001, 280(5): e745-e751.
- [3] Tzanavari T, Giannogonas P, Karalis KP. TNF- α and obesity[J]. *Curr Dir Autoimmun*, 2010, 11: 145-156.
- [4] Black RA, Rauch CT, Kozlosky CJ, et al. A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor- α from cells[J]. *Nature*, 1997, 385(6618): 729-733.
- [5] Moss ML, Jin SL, Milla ME, et al. Cloning of a disintegrin metalloproteinase that processes precursor tumour-necrosis factor- α [J]. *Nature*, 1997, 385(6618): 733-736.
- [6] Moss ML, White JM, Lambert MH, et al. TACE and other ADAM proteases as targets for drug discovery[J]. *Drug Discov Today*, 2001, 6(8): 417-426.
- [7] Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1975, 72(9): 3666-3670.
- [8] Löfgren P, van Harmelen V, Reynisdottir S, et al. Secretion of tumor necrosis factor- α shows a strong relationship to insulin-stimulated glucose transport in human adipose tissue[J]. *Diabetes*, 2000, 49(5): 688-692.
- [9] Hube F, Birgel M, Lee YM, et al. Expression pattern of tumour necrosis factor receptors in subcutaneous and omental human adipose tissue; role of obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus[J]. *Eur J Clin Invest*, 1999, 29(8): 672-678.
- [10] Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance; serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and increased expression of p85 α ; the two sides of a coin[J]. *Diabetes*, 2006, 55(8): 2392-2397.
- [11] Stephens JM, Lee J, Pilch PF. Tumor necrosis factor- α -induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(2): 971-976.
- [12] Zahorska-Markiewicz B, Janowska J, Olszanecka-Glinianowicz M, et al. Serum concentrations of TNF- α and soluble TNF- α receptors in obesity[J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000, 24(11): 1392-1395.
- [13] 郑娜, 谢焯明, 余海, 等. TNF- α 与肥胖相关胰岛素抵抗的研究进展[J]. *中西医结合研究*, 2012, 4(4): 199-202.
- [14] Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance[J]. *Mol Med*, 2008, 14(3-4): 222-231.
- [15] Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders[J]. *Nature*, 2007, 444(7121): 860-867.
- [16] Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α ; direct role in obesity-linked insulin resistance[J]. *Science*, 1992, 259(5091): 87-89.
- [17] Fiorentino L, Vivanti A, Cavalera M, et al. Increased tumor necrosis factor α -converting enzyme activity induces insulin resistance and hepatosteatosis in mice[J]. *Hepatology*, 2010, 51(1): 103-110.
- [18] Kaneko H, Anzai T, Horiuchi K, et al. Tumor necrosis factor- α converting enzyme inactivation ameliorates high-fat diet-induced insulin resistance and altered energy homeostasis[J]. *Cir J*, 2011, 75(10): 2482-2490.
- [19] Serino M, Menghini R, Fiorentino L, et al. Mice heterozygous for tumor necrosis factor- α converting enzyme are protected from obesity-induced insulin resistance and diabetes[J]. *Diabetes*, 2007, 56(10): 2541-2546.
- [20] Cawthorn WP, Sethi JK. TNF- α and adipocyte biology[J]. *FEBS Lett*, 2008, 582(1): 117-131.
- [21] Gao F, Du W, Zafar MI, et al. 4-Hydroxyisoleucine ameliorates an insulin resistant-like state in 3T3-L1 adipocytes by regulating TACE/TIMP3 expression[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 5727-5736.
- [22] Lu F, Cai Q, Zafar MI, et al. 4-Hydroxyisoleucine improves hepatic insulin resistance by restoring glycogen synthesis in vitro[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(6): 8626-8633.
- [23] Lambert DW, Yarski M, Warner FJ, et al. Tumor necrosis factor- α convertase(ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2(ACE2)[J]. *J Bio Chem*, 2005, 280(34): 30113-30119.
- [24] Pedersen KB, Chodavarapu H, Porretta C, et al. Dynamics of ADAM17-mediated shedding of ACE2 applied to pancreatic islets of male db/db mice[J]. *Endocrinology*, 2015, 156(12): 4411-4425.
- [25] Niu MJ, Yang JK, Lin SS, et al. Loss of angiotensin-converting enzyme 2 leads to impaired glucose homeostasis in mice[J]. *Endocrine*, 2008, 34(1-3): 56-61.
- [26] Bindom SM, Hans CP, Xia H, et al. Angiotensin I-converting enzyme type 2(ACE2) gene therapy improves glycaemic control in diabetic mice[J]. *Diabetes*, 2010, 59(10): 2540-2548.
- [27] Stanley TL, Zanni MV, Johnsen S, et al. TNF- α antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(1): e146-e150.

(下转第 275 页)

教学方法,提高教学质量。基于 TCM-Mini-CEX 评价量表的中西医临床教学评估模式对提高中医临床教学水平,提高学生实践能力和中医临床思维具有积极的推动作用。

参 考 文 献

- [1] Norcini JJ, Blank LL, Duffy FD, et al. The mini-CEX: a method for assessing clinical skills[J]. *Ann Intern Med*, 2003,138(6):476-481.
- [2] de Lima AA, Henquin R, Thierer J, et al. A qualitative study of the impact on learning of the mini clinical evaluation exercise in postgraduate training[J]. *Med Teach*, 2005,27(1):46-52.
- [3] Corrigan G, Bowden FJ, Owen C. Mini-clinEx versus min-

i-CEX[J]. *Med Educ*, 2006,40(6):599-600.

- [4] 黄平,宋巧玲,姚定国,等. TCM-Mini-CEX 在中医临床考核评估中的应用[J]. *中国高等医学教育*, 2012(9):94-96.
- [5] 陈敏,张振贤,黄瑶. 基于 Mini-CEX 评价量表的中医内科临床教学效果分析[J]. *中国高等医学教育*, 2015(5):73-74.
- [6] 赵琛,沈宇弘,刘隽. 基于 Mini-CEX 评价量表的临床技能考核结果和分析[J]. *中国高等医学教育*, 2010(8):92-93,107.
- [7] 林燕玉,郑峰,吴雁,等. 迷你临床演练评估在中医临床教学中的应用[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2018, 16(22):27-29.

(收稿日期:2019-08-11)

(上接第 272 页)

- [28] Amour A, Slocombe PM, Webster A, et al. TNF-alpha converting enzyme(TACE) is inhibited by TIMP-3[J]. *FEBS Lett*, 1998,435(1):39-44.
- [29] Broca C, Breil V, Cruciani-Guglielmacci C, et al. Insulinotropic agent ID-1101(4-hydroxyisoleucine) activates insulin signaling in rat[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004,287(3):e463-e471.
- [30] Broca C, Gross R, Petit P, et al. 4-Hydroxyisoleucine: experimental evidence of its insulinotropic and antidiabetic

properties[J]. *Am J Physiol*, 1999,277(4):e617-e623.

- [31] Robert SD, Ismail AA, Rosli WI. Reduction of postprandial blood glucose in healthy subjects by buns and flatbreads incorporated with fenugreek seed powder[J]. *Eur J Nutr*, 2016,55(7):2275-2280.
- [32] Sharma RD, Raghuram TC, Rao NS. Effect of fenugreek seeds on blood glucose and serum lipids in Type I diabetes[J]. *Eur J Clin Nutr*, 1990,44(4):301-306.

(收稿日期:2019-05-12)