

# 脂肪因子 Omentin-1 对代谢综合征小鼠的影响及可能机制

罗茜<sup>1</sup>, 张恒全<sup>2</sup>, 王译蔓<sup>2</sup>, 喇莉<sup>2</sup>, 廖麟<sup>2</sup>

(1. 四川省攀枝花市中心医院 检验科, 攀枝花 617000; 2. 盐源县人民医院 检验科, 凉山彝族自治州 615700)

**摘要:** 探讨脂肪因子 Omentin-1 对代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 小鼠的影响及可能机制。选择 6~8 周龄 SPF 级雄性 BALB/c 小鼠, 通过高脂高糖饮食建立 MS 模型, 将小鼠随机分为模型组及治疗组。治疗组给予腹腔注射 Omentin-1 [8  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ], 模型组给予腹腔注射等量生理盐水。干预 4 周后, 采用免疫组化、ELISA 及 Western blotting 等方法评估 Omentin-1 治疗对 MS 小鼠糖、脂质代谢及系统性炎症的影响, 并进一步分析 Omentin-1 对小鼠内脏脂肪组织炎症及过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferators-activated receptor- $\gamma$ , PPAR- $\gamma$ ) 信号的影响。研究发现治疗组小鼠空腹血糖 (fasting blood-glucose, FBG)、甘油三酯 (triglyceride, TG) 及低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平均显著低于模型组 ( $P < 0.05$ ), 而高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 水平显著高于模型组 ( $P < 0.05$ )。治疗组小鼠外周血 IL-8 及 TNF- $\alpha$  水平均显著低于模型组 ( $P < 0.05$ )。治疗组小鼠脂肪组织巨噬细胞浸润及 IL-6 水平均显著低于模型组 ( $P < 0.05$ ), 但 IL-10 水平显著高于模型组 ( $P < 0.05$ )。治疗组小鼠脂肪组织 PPAR- $\gamma$  及脂联素水平显著高于模型组 ( $P < 0.05$ )。这提示 Omentin-1 可有效改善 MS 小鼠系统性炎症及糖、脂质代谢, 可能与激活脂肪组织 PPAR- $\gamma$  信号通路有关。

**关键词:** Omentin-1; 代谢综合征; 炎症; 动物模型

**中图分类号:** R392.6

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-2478(2019)01-0037-04

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是一种症候群, 表现为糖、脂质等代谢紊乱<sup>[1]</sup>。虽然其不是一种独立的疾病, 但却是心脑血管疾病、DM 等的高危因素<sup>[2]</sup>。MS 发生的具体机制尚不明确, 但已知肥胖、高脂饮食是其主要的发病原因<sup>[3]</sup>。此外, 系统性炎症反应不仅是 MS 的表现, 而且参与 MS 的发生与发展<sup>[4]</sup>。Omentin-1 是一种新型分泌型脂肪因子, 被证实具有糖、脂质代谢调节及抗炎作用<sup>[5]</sup>。据报道, Omentin-1 在 MS 患者外周血中表达降低, 且其水平与高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 水平呈正相关<sup>[6]</sup>。有动物实验结果显示, Omentin-1 对 DM 大鼠具有保护作用<sup>[7-8]</sup>, 但 Omentin-1 对 MS 是否具有治疗效果尚未见报道。本研究尝试建立高脂饮食的 MS 小鼠模型, 观察 Omentin-1 对模型小鼠的治疗作用, 并重点分析 Omentin-1 对内脏脂肪炎症的调控机制, 以期对 MS 的临床治疗和病理生理学研究提供参考。

## 1 材料与方 法

### 1.1 材 料

选择 6~8 周龄 SPF 级雄性 BALB/c

小鼠, 体质量 18~22 g, 饲养于标准的 SPF 环境中。抗 CD68、过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (peroxisome proliferators-activated receptor- $\gamma$ , PPAR- $\gamma$ ) 及脂联素抗体, 购于美国 Sigma-Aldrich 公司。IL-8、IL-6、IL-10 及 TNF- $\alpha$  检测试剂盒, 购于美国 R&D 公司。

**1.2 动物模型及干预** 小鼠适应性饲养 1 周后, 给予高脂高糖饲料 (1.25% 胆固醇、10% 脂肪、10% 糖, Research Diets<sup>®</sup>, 美国) 喂养 4 周建立 MS 小鼠模型<sup>[9-10]</sup>。模型建立成功后将小鼠随机分为模型组和治疗组, 每组 10 只, 模型组小鼠体质量为 29.24~37.24 (34.54 $\pm$ 2.15)g, 治疗组小鼠体质量为 28.97~38.24 (35.79 $\pm$ 2.08)g。治疗组给予腹腔注射 Omentin-1 [8  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ], 模型组给予腹腔注射等量生理盐水, 共干预 4 周<sup>[11]</sup>。干预结束后处死小鼠, 进行相关检测。

### 1.3 检测及观察指标

**1.3.1 血液学评估** 干预结束后, 使小鼠禁食 12 h 并予以处死, 处死前采用眼眶取血法留取 0.1~0.2 mL 血液, 检测空腹血糖 (fasting blood-glucose, FBG)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、HDL-C 及低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C), 使用 ELISA 检测外周血

收稿日期: 2018-04-11

作者简介: 罗茜 (1984-), 女, 学士, 主管技师, 主要从事生化检验及基础研究

通信作者: 罗茜 (E-mail: xiahuaqinvv@163.com)

IL-8 及 TNF- $\alpha$  水平。

1.3.2 组织学评估 取小鼠内脏脂肪组织(肾周围)用福尔马林固定 48 h, 制作石蜡切片, 采用常规免疫组化法检测巨噬细胞(CD68), ELISA 检测脂肪组织 IL-6 及 IL-10 的表达水平。

1.3.3 蛋白质检测 取小鼠内脏脂肪组织充分研磨后提取蛋白质, 采用 Western blotting 检测 PPAR- $\gamma$  及脂联素水平。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。定量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 用 *t* 检验进行比较。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 Omentin-1 对 MS 小鼠糖、脂质代谢的影响

治疗组小鼠 FBG、TG 及 LDL-C 水平均显著低于模型组( $P < 0.05$ ), 而 HDL-C 水平显著高于模型组( $P < 0.05$ )。见图 1。

### 2.2 Omentin-1 对 MS 小鼠系统性炎症反应的影响

治疗组小鼠外周血 IL-8 及 TNF- $\alpha$  水平均显著低于模型组( $P < 0.05$ )。见图 2。

### 2.3 Omentin-1 对 MS 小鼠脂肪组织炎症反应的影响

治疗组小鼠脂肪组织巨噬细胞浸润及 IL-6 水

平均显著低于模型组( $P < 0.05$ ), 但 IL-10 水平显著高于模型组( $P < 0.05$ )。见图 3。

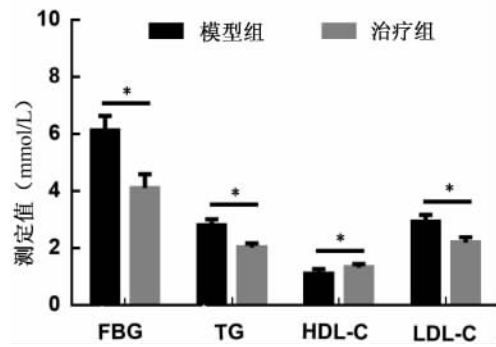


图 1 两组 MS 小鼠糖、脂质代谢指标比较

注: \*  $P < 0.05$

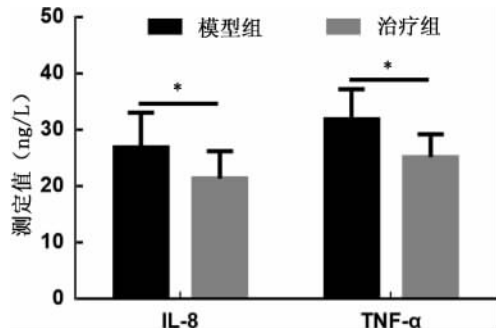


图 2 两组 MS 小鼠外周血炎症介质水平比较

注: \*  $P < 0.05$

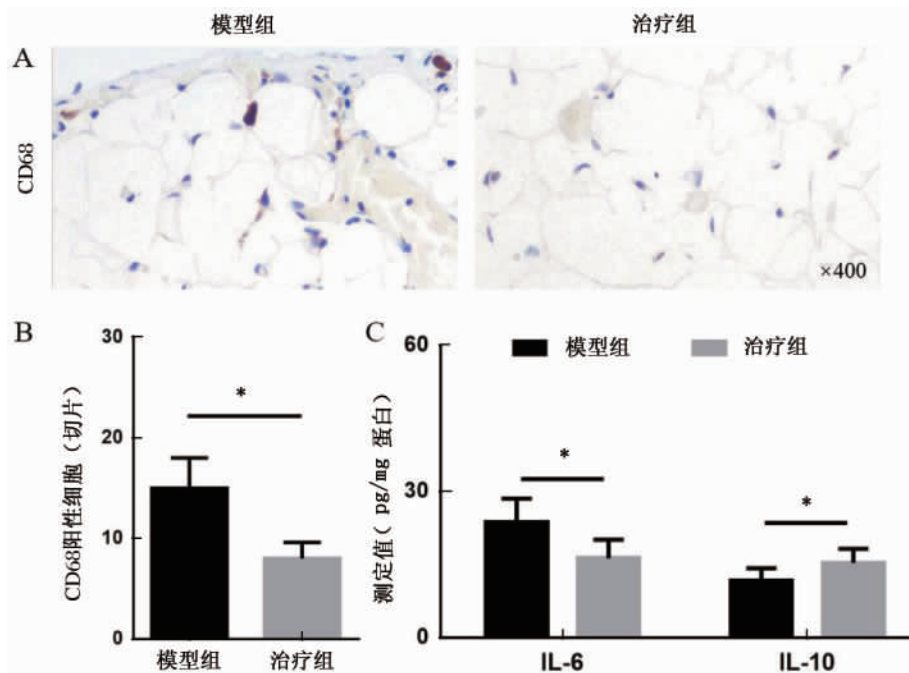


图 3 两组 MS 小鼠脂肪组织炎症比较

注: \*  $P < 0.05$

## 2.4 Omentin-1 对 MS 小鼠脂肪组织 PPAR- $\gamma$ 信号的影响

治疗组小鼠脂肪组织 PPAR- $\gamma$  及脂联素水平显著高于模型组 ( $P < 0.05$ )。见图 4。

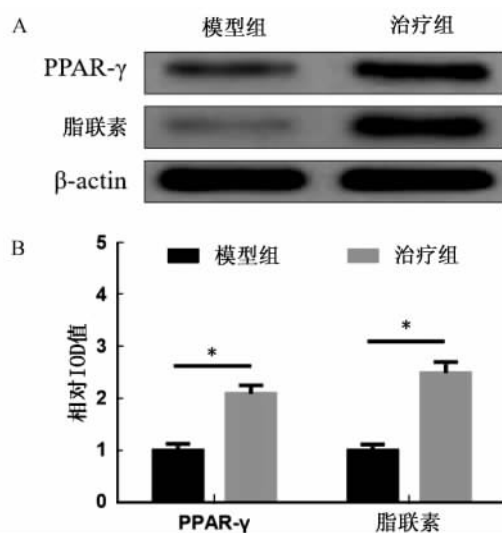


图 4 两组 MS 小鼠脂肪组织 PPAR- $\gamma$  信号的检测结果  
注: \*  $P < 0.05$

## 3 讨论

随着人们生活水平的提高和体力劳动量的下降,包括我国在内的世界范围肥胖者数量在不断增加。这一基本人口体质的改变使疾病谱发生了明显变化,MS 是这一过程中发生率升高的症候群之一。胰岛素抵抗、脂质代谢障碍及系统性慢性炎症状态是 MS 的基本病理生理过程,而肥胖是 MS 发生的基本条件之一<sup>[12]</sup>。人体摄取过多能量后以脂肪的形式储存,而过多堆积的脂肪除可引发表观上的肥胖外还是机体代谢紊乱的根源。新近的理论认为,脂肪细胞过度增殖导致部分脂肪细胞因为无法获得足够的血供而发生缺氧性坏疽,这种脂肪细胞不仅没有正常的功能,而且会引发脂肪组织炎症和胰岛素抵抗。脂肪组织调节自身功能的媒介是脂肪因子,在众多的脂肪因子中 Omentin-1 是新近被发现的具有维持脂肪细胞正常功能及抗炎等生物学作用的因子<sup>[13-14]</sup>。本研究尝试分析 Omentin-1 对 MS 小鼠的治疗作用,并重点探索其对内脏脂肪组织炎症的调节机制。

本研究结果显示,经 Omentin-1 治疗后的 MS 小鼠,其外周血 FBG、TG 及 LDL-C 水平均显著降低,但 HDL-C 水平显著升高。这提示 Omentin-1 在治疗 MS 小鼠的糖、脂质代谢紊乱上具有一定作用。同时本研究的数据显示,Omentin-1 治疗显著

降低了 MS 小鼠外周血 IL-8 及 TNF- $\alpha$  水平。慢性炎症状态是 MS 的疾病特征之一,且是糖、脂质代谢紊乱的病理生理机制之一<sup>[15]</sup>。本研究免疫组化及 ELISA 结果显示,Omentin-1 可有效抑制 MS 小鼠内脏脂肪组织巨噬细胞浸润,降低炎症介质水平。这提示 Omentin-1 可能具有脂肪组织炎症调节作用。鉴于 Omentin-1 是一种脂肪因子,本研究进一步分析其对脂肪细胞炎症的调节机制,结果显示 Omentin-1 治疗可激活 PPAR- $\gamma$  信号通路,使脂联素水平升高。有研究显示,PPAR- $\gamma$  通路是维持脂肪细胞正常功能的关键信号通路<sup>[16]</sup>,而通路下游表达的脂联素具有显著抗炎及代谢调节功能<sup>[17]</sup>。这提示 Omentin-1 对脂肪细胞自身功能的调节可能是其发挥治疗作用的机制之一。但本研究存在创新性不足的缺陷,在证实 Omentin-1 可能通过 PPAR- $\gamma$  通路影响 MS 小鼠时,未评估 Omentin-1 的其他作用,除 PPAR- $\gamma$  信号通路外,在 Omentin-1 的治疗机制中还可能还存在其他因素。

综上所述,Omentin-1 可有效改善 MS 小鼠系统性炎症及糖、脂质代谢,这可能与激活脂肪组织 PPAR- $\gamma$  信号通路有关。

## 参考文献

- [1] Li SW, Yu HR, Sheen JM, *et al.* A maternal high-fat diet during pregnancy and lactation, in addition to a postnatal high-fat diet, leads to metabolic syndrome with spatial learning and memory deficits; Beneficial effects of resveratrol[J]. *Oncotarget*, 2017,8(67):111998-112013.
- [2] Saleem F, Rizvi SW. New therapeutic approaches in obesity and metabolic syndrome associated with polycystic ovary syndrome[J]. *Cureus*, 2017,9(11):e1844.
- [3] Thomas D, Apovian C. Macrophage functions in lean and obese adipose tissue[J]. *Metabolism*, 2017,72:120-143.
- [4] Huh JY, Jung I, Piao L, *et al.* 8-Hydroxy-2-deoxyguanosine ameliorates high-fat diet-induced insulin resistance and adipocyte dysfunction in mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017,491(4):890-896.
- [5] Bozkurt Doğan S, Öngöz Dede F, Ballı U, *et al.* Levels of vaspin and omentin-1 in gingival crevicular fluid as potential markers of inflammation in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus[J]. *J Oral Sci*, 2016,58(3):379-389.
- [6] Vu A, Sidhom MS, Bredbeck BC, *et al.* Evaluation of the relationship between circulating omentin-1 concentrations and components of the metabolic syndrome in adults without type 2 diabetes or cardiovascular disease[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2014,6(1):4.

- [7] Song J, Zhang H, Sun Y, *et al.* Omentin-1 protects renal function of mice with type 2 diabetic nephropathy via regulating miR-27a-Nrf2/Keap1 axis[J]. *Biomed Pharmacother.* 2018,107:440-446.
- [8] 张琳, 费雯婕, 宋光耀. 网膜素与代谢综合征[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2016,36(1):42-44.
- [9] Prokudina ES, Maslov LN, Ivanov VV, *et al.* The role of reactive oxygen species in the pathogenesis of adipocyte dysfunction in metabolic syndrome. Prospects of pharmacological correction[J]. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2017,72(1):11-16.
- [10] Patel VS, Chan ME, Pagnotti GM, *et al.* Incorporating refractory period in mechanical stimulation mitigates obesity-induced adipose tissue dysfunction in adult mice[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2017,25(10):1745-1753.
- [11] Brunetti L, Di NC, Recinella L, *et al.* Effects of vaspin, chemerin and omentin-1 on feeding behavior and hypothalamic peptide gene expression in the rat[J]. *Peptides.* 2011, 32(9): 1866-1871.
- [12] Varlamov O, Bishop CV, Handu M, *et al.* Combined androgen excess and western-style diet accelerates adipose tissue dysfunction in young adult, female nonhuman primates[J]. *Hum Reprod.* 2017,32(9):1892-1902.
- [13] Chen Q, Shang X, Yuan M, *et al.* Effect of atorvastatin on serum omentin-1 in patients with coronary artery disease[J]. *Coron Artery Dis.* 2017,28(1):44-51.
- [14] Arman Y, Kirna K, Ugurlukisi B, *et al.* The effects of blood glucose regulation in omentin-1 levels among diabetic patients[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2017,125(4): 262-266.
- [15] Marcelin G, Ferreira A, Liu Y, *et al.* A PDGFR $\alpha$ -mediated switch toward CD9<sup>high</sup> adipocyte progenitors controls obesity-induced adipose tissue fibrosis[J]. *Cell Metab.* 2017,25(3): 673-685.
- [16] Ishibashi K, Takeda Y, Nakatani E, *et al.* Activation of PPAR $\gamma$  at an early stage of differentiation enhances adipocyte differentiation of MEFs derived from type II diabetic TSOD mice and alters lipid droplet morphology[J]. *Biol Pharm Bull.* 2017,40(6):852-859.
- [17] Jeong W, Bae H, Lim W, *et al.* Adiponectin: A prosurvival and proliferation signal that increases bovine mammary epithelial cell numbers and protects them from endoplasmic reticulum stress responses[J]. *J Anim Sci.* 2017,95(12): 5278-5289.

## Effect of Omentin-1 on mouse metabolic syndrome and its possible mechanism

LUO Xi<sup>1</sup>, ZHANG Heng-quan<sup>2</sup>, WANG Yi-man<sup>2</sup>, LA Li<sup>2</sup>, LIAO Lin<sup>2</sup>(1. *Department of Medical Laboratory, Panzhihua Central Hospital of Sichuan, Panzhihua 617000, China*; 2. *Department of Medical Laboratory, Yanyuan County People's Hospital, Liangshan Yi Autonomous Prefecture 615700, China*)

**Abstract:** In order to investigate the effect of Omentin-1 on mouse metabolic syndrome (MS) and its possible mechanism, we selected 6-8 weeks old SPF male BALB/c mice and established a MS model through high-fat and high-sugar diet. The mice were divided into the model group and the treatment group. The treatment group was given intraperitoneal injection of Omentin-1 [8  $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ], and the model group was given an equal amount of normal saline. After 4 weeks of intervention, immunohistochemistry, ELISA and Western blotting were performed to evaluate the effects of Omentin-1 treatment on glucose and lipid metabolism, and systemic inflammation. In addition, the effect on inflammation in the visceral fat tissue and on peroxisome proliferators-activated receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) signaling were also examined. The results showed that after treatment, the levels of fasting blood-glucose (FBG), triglyceride (TG) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were significantly lower than those in the model group ( $P < 0.05$ ), while the high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level was significantly higher than those in the model group ( $P < 0.05$ ). The levels of IL-8 and TNF- $\alpha$  in peripheral blood in the treatment group were significantly lower than those in the model group ( $P < 0.05$ ). The macrophage infiltration and IL-6 levels in the adipose tissue of the treatment group were significantly lower than those in the model group ( $P < 0.05$ ), but the IL-10 level was significantly higher than that in the model group ( $P < 0.05$ ). The levels of PPAR- $\gamma$  and adiponectin in the adipose tissue of the treatment group were significantly higher than those in the model group ( $P < 0.05$ ). The findings suggest that Omentin-1 could improve the glycolipid metabolism and systemic inflammatory response which may be regulated through PPAR- $\gamma$  signaling pathway.

**Key words:** Omentin-1; metabolic syndrome; inflammation; animal model