

# 11 $\beta$ /HSD1与糖脂代谢异常的相关关系研究

杨洁,童佩,奚玲,刘云\*

南京医科大学第一附属医院老年医学内分泌科,江苏 南京 210029

**[摘要]** 目的:探讨11 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶1(11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase, 11 $\beta$ /HSD1)对机体糖脂代谢异常的影响及其在肥胖和胰岛素抵抗发生发展过程中的作用及机制。方法:首先构建脂肪组织特异性敲除11 $\beta$ /HSD1(Fabp-11 $\beta$ /HSD1<sup>-/-</sup>)小鼠。然后选择5周龄Fabp-11 $\beta$ /HSD1<sup>-/-</sup>小鼠和正常C57BL/6小鼠各5只,建立高脂饮食诱导的肥胖(DIO)小鼠模型,分别在喂食5周和6周时进行腹腔葡萄糖耐量试验(IPGTT)和胰岛素耐量试验(ITT),喂食12周后处死并称量皮下及内脏脂肪重量,采用HE染色方法观察脂肪组织内脂肪空泡改变程度,取血检测血糖、甘油三酯、胆固醇、尿素、肌酐等血清生化指标,同时应用Western blot与QRT-PCR方法检测脂肪组织中11 $\beta$ /HSD1表达和糖脂代谢相关转录因子的蛋白表达情况。结果:脂肪组织特异性敲除11 $\beta$ /HSD1小鼠构建成功。高脂喂养12周后两组小鼠体重、内脏脂肪湿重没有明显差异。Fabp-11 $\beta$ /HSD1<sup>-/-</sup>组小鼠血清空腹血糖明显低于正常组,其他生化指标没有明显改变,但Fabp-11 $\beta$ /HSD1<sup>-/-</sup>组小鼠脂肪组织HE染色可见脂肪空泡比正常组小,且糖耐量和胰岛素敏感性明显高于对照组,Western blot与QRT-PCR结果显示Fabp-11 $\beta$ /HSD1<sup>-/-</sup>小鼠脂肪组织中11 $\beta$ /HSD1、PPAR- $\gamma$ 、C/EPB- $\alpha$ 的蛋白表达量明显低于正常组。结论:在高脂饮食下脂肪组织内11 $\beta$ /HSD1表达的下调可减少脂肪细胞内脂滴的沉积,一定程度上改善机体对胰岛素敏感性的下降。

**[关键词]** 转基因小鼠;11 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶1;肥胖;胰岛素敏感性;转录因子

**[中图分类号]** R589

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2018)04-464-06

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20180408

## The role of 11 $\beta$ /HSD1 on disorder of glycolipid metabolism

Yang Jie, Tong Pei, Xi Ling, Liu Yun\*

Department of Gerontology, the First Affiliated Hospital of NMU, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effect of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase1(11 $\beta$ /HSD1) on glycolipid abnormalities and its role in the development and progression of obesity and insulin resistance. **Methods:** The adipocyte-specific-11 $\beta$ /HSD1 knockout mice were constructed firstly. Five mice of 5 weeks-old adipocyte-specific-11 $\beta$ /HSD1 knockout mice and C57BL/6 mice were selected separately to establish the model of obesity (DIO) induced by high-fat diet. After feeding 5 and 6 weeks, mice were processed intraperitoneal glucose tolerance test (IPGTT) and insulin tolerance test (ITT), respectively. Mice were sacrificed after feeding 12 weeks, and the weight of body and visceral fat were measured, hematoxylin-eosin staining (HE) was subsequently used to assess the degree of fat vacuoles change. The levels of blood glucose, triglyceride, cholesterol, urea and creatinine were also detected. Expression of 11 $\beta$ /HSD1 and some markers associated with glycolipid metabolism were analyzed by Western blotting and quantitative real-time PCR. **Results:** The adipocyte-specific-11 $\beta$ /HSD1 knockout mice were constructed successfully. There was no significant difference in body weight, visceral fat weight between the two groups, but the adipocyte-specific-11 $\beta$ /HSD1 knockout mice decreased concentrations of serum glucose and size of adipocyte, and increased glucose tolerance and insulin sensitivity, compared with the control group. The protein levels of 11 $\beta$ /HSD1 and transcription factors peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- $\gamma$ ) and CCAAT enhancer-binding proteins alpha (C/EPB- $\alpha$ ) were obviously lower in the adipose tissues of adipocyte-specific-11 $\beta$ /HSD1 knockout mice than that of the control group. **Conclusion:** The down-regulation of 11 $\beta$ /HSD1 expression in adipose tissues can reduce the lipid droplets deposition and improve the insulin sensitivity in DIO.

**[Key words]** transgenic mice; 11 $\beta$ /HSD1; obese; insulin sensitivity; transcription factor

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(04):464-469]

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年基金(81600001);江苏省自然科学基金青年基金(BK20141026);江苏省医学重点人才(ZDRCA2016005);江苏省科技计划项目(BE2016002-4);南京市科技计划项目(201608003)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: liuyun@njmu.edu.cn

代谢综合征由一组复杂的代谢紊乱症候群组成,主要特征包括肥胖、高血糖、血脂异常、高血压等,与心血管疾病、2型糖尿病的发病密切相关<sup>[1]</sup>。肥胖又在其中扮演着格外重要的角色<sup>[2]</sup>。肥胖会诱发血脂异常和胰岛素抵抗等,最终导致心血管疾病和2型糖尿病<sup>[3]</sup>。肥胖的主要表现为体内脂肪过多,能量摄入与消耗不平衡。脂肪组织对于机体能量平衡又极其关键<sup>[4]</sup>。

11 $\beta$ -羟基类固醇脱氢酶(11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase, 11 $\beta$ /HSD)是一种微粒体酶,主要作用是糖皮质激素类及其代谢产物间的相互转换,分为两种类型。11 $\beta$ /HSD1是一种低亲和力的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADP)依赖性酶,具有氧化和还原两种作用,可以双重调节糖皮质激素类间的转换。11 $\beta$ /HSD1在体内主要介导无活性的可的松、脱氢皮质酮向有活性的皮质醇、皮质酮(糖皮质激素类固醇)间的转换,而在体外则发挥双重作用来调节糖皮质激素的代谢。11 $\beta$ /HSD2依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD),对底物亲和力高,只可单向催化有活性的糖皮质激素转化为无活性的可的松。在肝脏、脂肪组织、大脑、脉管系统中,主要是11 $\beta$ /HSD1发挥作用<sup>[5-9]</sup>。脂肪、肝脏等一些组织糖皮质激素代谢的改变对于代谢综合征的发生发展影响很大<sup>[10]</sup>。所以,11 $\beta$ /HSD1与肥胖及代谢综合征其他病症关系极为密切。因此11 $\beta$ /HSD1在治疗代谢综合征包括肥胖、胰岛素抵抗方面显得尤为重要。

本课题组委托南京大学模式动物研究所构建了11 $\beta$ /HSD1基因脂肪组织特异性敲除(Fabp-11 $\beta$ /HSD1<sup>-/-</sup>)的小鼠模型,为研究11 $\beta$ /HSD1在肥胖及胰岛素抵抗中的生物学功能提供了良好的动物模型;同时建立高脂饮食诱导的肥胖(DIO)小鼠模型来进一步研究11 $\beta$ /HSD1在脂肪组织中的作用和相关生理功能,有望为肥胖与胰岛素抵抗的防治提供新的线索。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

C57BL/6J小鼠购自南京大学模式动物研究所,Fabp-11 $\beta$ /HSD1<sup>-/-</sup>小鼠由南京大学模式动物研究所构建。高脂饮食购自美国Research Diets公司;血糖检测仪及试纸购自德国Bayer公司;11 $\beta$ /HSD1抗体购自美国Abcam公司;过氧化物酶体增生物激活受体- $\gamma$ (PPAR- $\gamma$ )抗体、CCAAT/增强子结合蛋白- $\alpha$ (C/EPB- $\alpha$ )抗体购自美国CST公司;羊抗兔IgG抗体购

自美国Santa Cruz公司; $\beta$ -actin抗体购自美国Proteintech公司;所用各种限制性内切酶、T4 DNA连接酶、DNA聚合酶、Taq酶及其PCR相关试剂SYBR Premix主要购自日本TaKaRa公司;TRIzol购自美国Invitrogen公司;蛋白酶K购自上海生工生物工程技术服务有限公司;DNA Marker DL2000、RIPA蛋白裂解液、PMSF蛋白酶抑制剂、5 $\times$ 电泳上样缓冲液购自上海碧云天公司;BCA蛋白浓度测定试剂盒购自美国Thermo公司;蛋白marker购自美国Fermentas公司;PVDF膜购自美国Millipore公司。引物由上海Invitrogen公司合成(表1)。

表1 脂肪组织特异性敲除11 $\beta$ /HSD1小鼠鉴定引物序列  
Table 1 Primer sequences specific for the identification of adipocyte-specific-11 $\beta$ /HSD1 knockout mice

引物名称	引物序列(5'→3')
HSD1(1)	CTGGGAGCTTGCTTACAGCATCA
HSD1(2)	CATTCTCAAGGTAGATTGAACTCTG
HSD1(3)	AGTCCATGCAATCAACTTCTCGTC
Cre-tF	TGCCACGACCAAGTGACAGCAATG
Cre-tR	ACCAGAGACGGAAATCCATCGCTC
11 $\beta$ /HSD1-F	AGGTCCTGTTTGATGGCA
11 $\beta$ /HSD1-R	CTGGCAGTCAATACCACATGG
GAPDH-F	TGTGTCCGTCGTGGATCTGA
GAPDH-R	CCTGCTTACCACCTTCTTGAT

### 1.2 方法

#### 1.2.1 小鼠基因型鉴定

PCR鉴定小鼠的基因型:剪取14日龄小鼠鼠尾,通过酚氯仿法提取基因组DNA,ddH<sub>2</sub>O溶解,4℃保存。普通PCR及琼脂糖凝胶电泳鉴定其基因型。PCR引物为:HSD1(1)、HSD1(2)、HSD1(3)、Cre-tF、Cre-tR,反应体系为20  $\mu$ L,反应条件:95℃预变性5 min;95℃变性30 s,58℃退火30 s,72℃延伸30 s,40个循环;72℃延伸3 min,4℃保存。PCR反应终产物10  $\mu$ L进行琼脂糖凝胶电泳鉴定小鼠基因型。

QRT-PCR检测脂肪组织11 $\beta$ /HSD1 mRNA的表达:随机选取8周龄PCR鉴定的Fabp-11 $\beta$ /HSD1<sup>-/-</sup>小鼠及同窝阴性对照C57BL/6J小鼠,通过颈椎脱臼法处死后,取其脂肪组织,做好标记,立即冻存于液氮保存。每种基因型随机取3只采用TRIzol法提取总RNA[D(260 nm)/D(280 nm)比值1.8~2.0],然后逆转录合成cDNA,放于4℃保存。定量PCR检测脂肪组织中11 $\beta$ /HSD1基因的表达情况。PCR反应体系20  $\mu$ L,反应程序:95℃预变性10 min;95℃变性15 s、

55 °C退火 30 s、72 °C延伸 1 min, 40个循环。反应结束后得到 $C_r$ 值。

Western blot 检测小鼠 11 $\beta$ /HSD1 蛋白水平的表达:提取 Fabp-11 $\beta$ /HSD1<sup>-/-</sup>小鼠及 C57BL/6J 小鼠脂肪组织蛋白质,BCA 法测定总蛋白浓度,再以 4:1 比例与 Buffer 混合,95 °C 变性 10 min,常规行 10%SDS-PAGE 凝胶电泳后转膜(95 V, 90 min),用 5%脱脂奶粉的 TBST 室温振摇封闭 2 h。分别加入一抗 11 $\beta$ /HSD1 抗体、 $\beta$ -actin 抗体,4 °C 过夜。TBST 洗涤,10 min  $\times$  3 次,加入相应的二抗,室温振摇孵育 2 h, TBST 洗涤,10 min  $\times$  3 次。ECL 化学发光法曝光显色。

### 1.2.2 建立小鼠 DIO 模型

分别取 5 只雄性 5 周龄 C57BL/6J 小鼠和 5 只雄性 5 周龄 Fabp-11 $\beta$ /HSD1<sup>-/-</sup>小鼠,给予 12 周高脂饮食(HFD),饲养于江苏省动物实验中心,饲养条件符合小鼠生活习性,每周称量体重,持续 12 周。

### 1.2.3 葡萄糖耐量试验(IPGTT)和胰岛素耐量实验(ITT)

小鼠喂养 5 周后,禁食过夜,第 2 天进行 IPGTT 试验,经腹腔注射葡萄糖(20%, 2 g/kg),分别于注射前和注射后 15、30、60 和 120 min 用血糖仪经尾静脉采血监测血糖变化。

小鼠喂养 6 周后,禁食过夜,第 2 天进行 ITT 试验,经腹腔注射胰岛素(1 U/kg),分别于注射前和注射后 15、30、60 和 120 min 用血糖仪经尾静脉采血监测血糖变化。

### 1.2.4 糖脂代谢指标测定

小鼠喂养 12 周后,进行实验动物麻醉,眼球穿刺取血,冰上静置 15 min,以 4 °C, 3 000 r/min 离心 20 min 后取上清,采用全自动生化分析仪,测定空腹血糖(GLU)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)等糖脂代谢相关指标。

### 1.2.5 脂肪组织相关处理

处死小鼠后取脂肪组织,标本分别做:①脂肪组织称重;②石蜡切片 HE 染色;③QRT-PCR 和 Western blot 检测 PPAR- $\gamma$ 、C/EPB- $\alpha$  的表达。

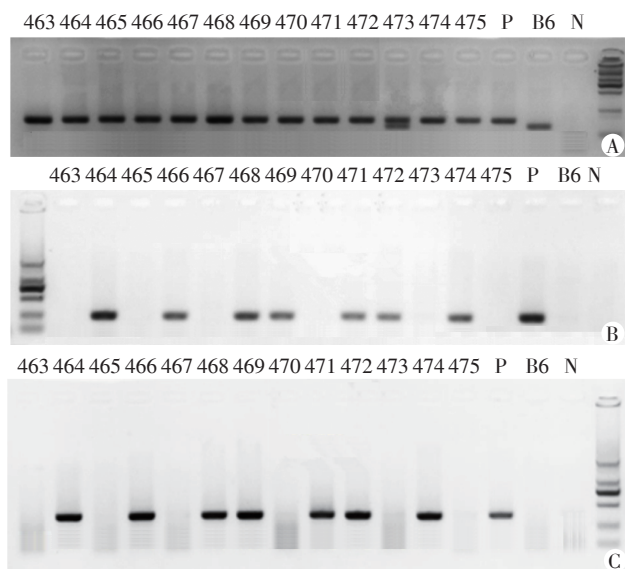
### 1.3 统计学方法

所得数据均以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。QRT-PCR 反应结束后通过分析 $C_r$ 值,所得值以内参 GAPDH 标化后计算  $2^{-\Delta\Delta C_r}$  定量结果。输入 SPSS 22.0 软件进行数据分析。输入 GraphPad Prism 5 软件进行作图。采用双侧  $t$  检验和单因素方差分析, $P \leq 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 PCR 鉴定脂肪组织特异性敲除 11 $\beta$ /HSD1 小鼠基因型

剪取 14 日龄小仔鼠尾,通过酚氯仿法提取鼠尾 DNA 进行鉴定(部分结果见图 1)。464、466、468、469、471、472、474 为 Fabp-11 $\beta$ /HSD1<sup>-/-</sup>小鼠,473 为 Fabp-11 $\beta$ /HSD1<sup>+/+</sup>小鼠。



A: HSD1(2)+HSD1(3)引物(172 bp)可识别野生型(于 138 bp 处出现单一条带)、纯合子(于 172 bp 处出现单一条带)、杂合子(于 138 bp 和 172 bp 处同时出现两条条带);B、C: HSD1(1)+HSD1(3)引物(242 bp)及 Cre 引物(377 bp)可识别脂肪组织特异性敲除 11 $\beta$ /HSD1 基因型小鼠。B6: 阴性对照 C57BL/6J, 为 B6 基因组 DNA; P: 阳性对照; N: 空白对照。

图 1 脂肪组织特异性敲除 11 $\beta$ /HSD1 小鼠 PCR 鉴定结果  
Figure 1 PCR identification for adipocyte-specific 11 $\beta$ /HSD1 knockout mice

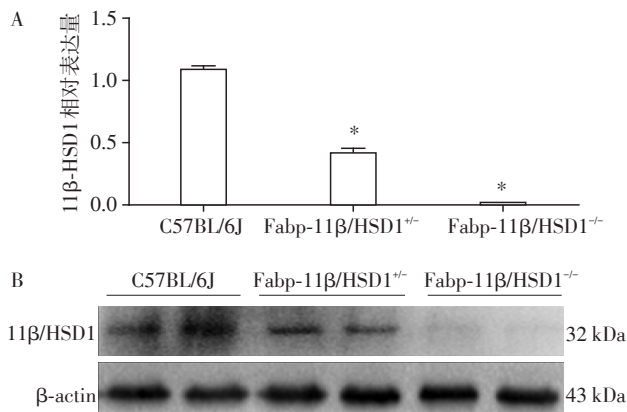
### 2.2 小鼠脂肪组织 11 $\beta$ /HSD1 基因的转录及其蛋白水平的表达

提取小鼠脂肪组织的 RNA 和蛋白质,通过 QRT-PCR 和 Western blot 技术鉴定脂肪组织中 11 $\beta$ /HSD1 的表达情况,可以看出 Fabp-11 $\beta$ /HSD1<sup>-/-</sup>小鼠 11 $\beta$ /HSD1 表达明显少于对照的正常小鼠, Fabp-11 $\beta$ /HSD1<sup>-/-</sup>小鼠 11 $\beta$ /HSD1 表达量非常少(图 2)。

### 2.3 高脂饮食对两组小鼠体重及脂肪湿重的影响

称量两组小鼠的原始体重后分别开始喂食高脂饮食,每周称重以观察体重变化(图 3A)。Fabp-11 $\beta$ /HSD1<sup>-/-</sup>小鼠与正常对照小鼠体重变化无明显差异。处死小鼠后,取腹部及皮下脂肪,称取其重量。两组小鼠脂肪湿重也无明显差异(图 3B)。

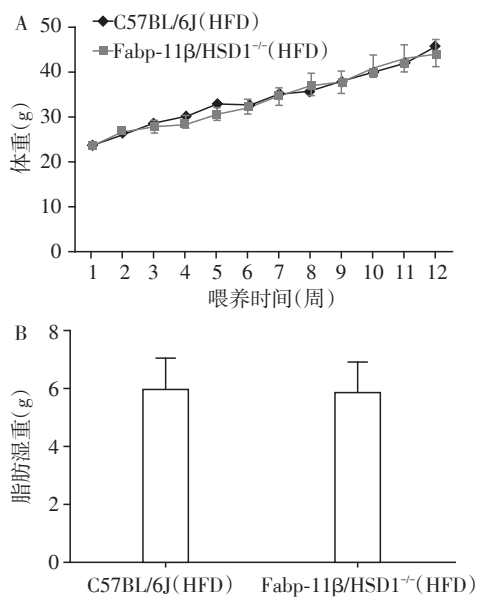




A: QRT-PCR 检测脂肪组织中 11 $\beta$ /HSD1 mRNA 相对表达量,与 C57BL/6J 小鼠比较, \* $P < 0.05$  ( $n=3$ ); B: Western blot 检测脂肪组织蛋白中 11 $\beta$ /HSD1 的表达。

图2 不同基因型小鼠脂肪组织 11 $\beta$ /HSD1 mRNA 相对表达量及蛋白表达

Figure 2 The expression of 11 $\beta$ /HSD1 in adipocyte of different mice



A: 高脂饮食喂养下两种基因型小鼠体重的变化; B: 高脂饮食喂养下两种基因型小鼠脂肪湿重的变化 ( $n=5$ )。

图3 高脂饮食对小鼠体重及脂肪湿重的影响

Figure 3 Effects of HFD on body weight and visceral adipocyte lipid accretion

#### 2.4 高脂饮食对两组小鼠糖脂代谢相关生化指标的影响

Fabp-11 $\beta$ /HSD1<sup>-/-</sup> 小鼠空腹血糖明显低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 而甘油三酯、总胆固醇、尿素氮、肌酐各组无显著差异 ( $P > 0.05$ , 表2)。

#### 2.5 高脂饮食诱导的肥胖对糖耐量及胰岛素敏感性的影响

IPGTT 结果表明腹腔注射高浓度葡萄糖溶液

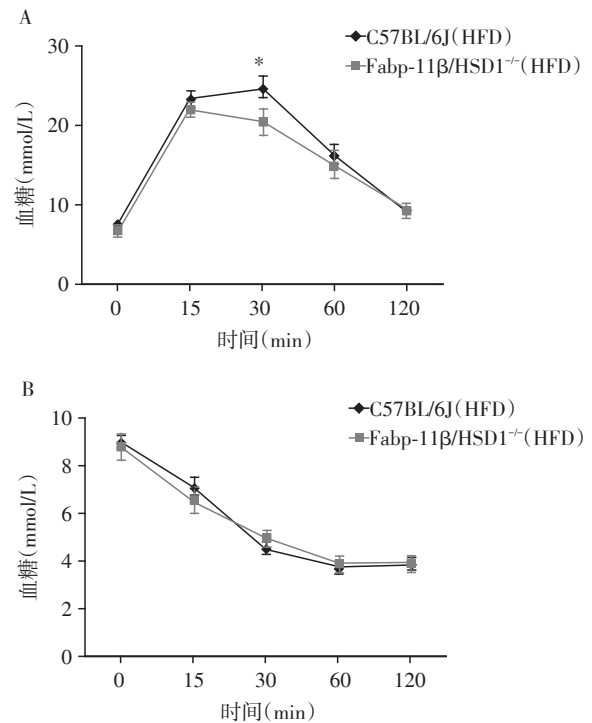
表2 高脂饮食对糖脂代谢相关生化指标的影响

Table 2 Effects of HFD on glycolipid metabolism related

生化指标	C57BL/6J	Fabp-11 $\beta$ /HSD1 <sup>-/-</sup>
空腹血糖	12.13 $\pm$ 0.90	9.14 $\pm$ 0.49*
甘油三酯	1.18 $\pm$ 0.38	1.35 $\pm$ 0.14
胆固醇	4.65 $\pm$ 1.15	5.63 $\pm$ 0.51
尿素	7.62 $\pm$ 0.63	6.96 $\pm$ 1.44
肌酐	28.20 $\pm$ 3.27	25.00 $\pm$ 4.85

与 C57BL/6J 小鼠比较, \* $P < 0.05$  ( $n=5$ )。

后, 正常 C57BL/6 小鼠血糖值在 30 min 后达到血糖高峰。但是, Fabp-11 $\beta$ /HSD1<sup>-/-</sup> 小鼠在 15 min 达到血糖峰值后立刻下降(图 4A)。ITT 结果表明腹腔注射胰岛素溶液后, 两组小鼠血糖变化值没有明显差异(图 4B)。



A: 小鼠喂养 5 周后进行腹腔葡萄糖耐量试验 (IPGTT), 尾静脉取血测血糖值, 组间比较, \* $P < 0.05$  ( $n=5$ )。B: 小鼠喂养 6 周后进行胰岛素耐量试验 (ITT), 尾静脉取血测血糖值 ( $n=5$ )。

图4 饮食诱导的肥胖对糖耐量及胰岛素敏感性的影响

Figure 4 Effects of DIO on IPGTT and IRT

#### 2.6 高脂饮食下两组小鼠脂肪组织的病理学改变

通过对比两组小鼠脂肪组织的 HE 染色切片后可以看出, 脂肪组织特异性敲除 11 $\beta$ /HSD1 小鼠的脂肪空泡明显小于正常 C57BL/6 小鼠(图 5)。

#### 2.7 高脂饮食下两组小鼠脂肪组织中 11 $\beta$ /HSD1 及糖脂代谢相关因子的蛋白表达情况

取脂肪组织, 通过 QRT-PCR 和 Western blot 技



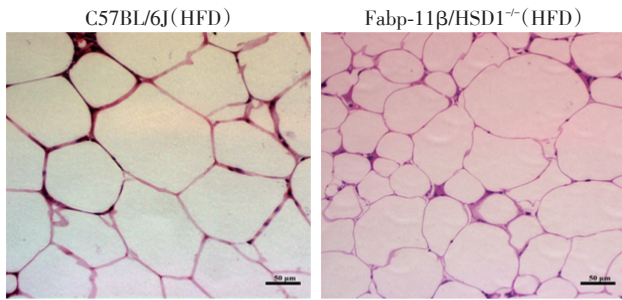


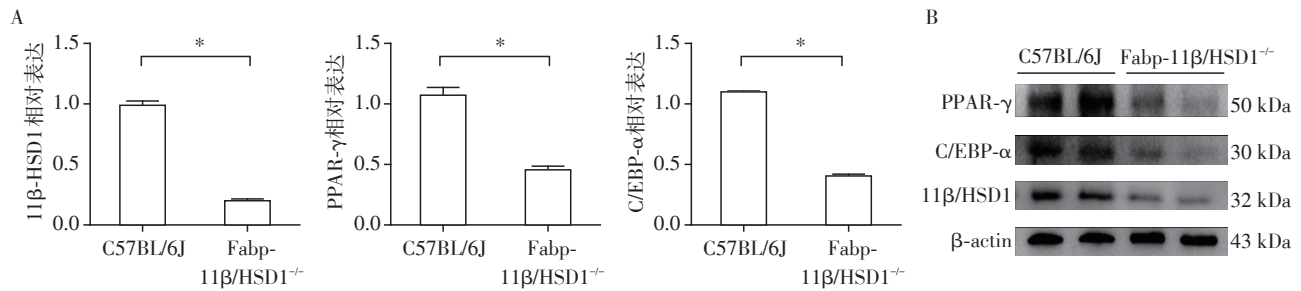
图5 DIO小鼠脂肪组织的病理学改变(×200)

Figure 5 HE staining of adipocyte from DIO mice (×200)

术检测脂肪组织中11β/HSD1的表达情况。结果显示,高脂饮食下Fabp-11β/HSD1<sup>-/-</sup>小鼠的11β/HSD1表达量明显少于正常C57BL/6小鼠组;糖脂代谢相关的重要转录因子PPAR-γ、C/EPB-α在脂肪组织中的表达与11β/HSD1的变化趋势一致(图6)。

### 3 讨论

许多代谢异常疾病如肥胖、高血压、高血脂、高血糖等患者血中的糖皮质激素水平都很高<sup>[8]</sup>。常用



A: QRT-PCR检测脂肪组织中11β/HSD1、PPAR-γ、C/EPB-α mRNA相对表达量, \*P < 0.05 (n=3); B: Western blot检测脂肪组织蛋白中11β/HSD1、PPAR-γ及C/EPB-α的表达。

图6 两组小鼠脂肪组织中11β/HSD1及糖脂代谢相关因子的蛋白表达情况

Figure 6 Expressions of 11β/HSD1, PPAR-γ and C/EPB-α in adipose tissue of DIO mice

糖皮质激素治疗炎症的患者也会产生许多像肥胖、胰岛素抵抗、血脂异常等不良反应<sup>[11]</sup>。11β/HSD1在体内的主要作用是将无活性的糖皮质激素激活使其发挥作用,而改变糖皮质激素活性对影响脂肪组织分布和胰岛素敏感性至关重要<sup>[12]</sup>。有活性的氢化可的松能促进前体脂肪细胞分化、促进脂质在细胞内聚集<sup>[13]</sup>。

脂肪组织堆积包括脂肪细胞体积增大和脂肪细胞数量增多<sup>[14]</sup>。脂质的形成分细胞增殖和脂肪细胞分化两个过程。脂肪细胞分化包含3个阶段,分别是前体脂肪细胞生长停滞融合,诱导分化下无性扩增以及终末分化。多种转录因子尤其是PPAR-γ和C/EPB-α在脂肪细胞的分化过程中发挥极其重要的作用,监控整个终末分化阶段<sup>[15-16]</sup>。

11β/HSD1同样具有促进脂肪细胞分化的作用<sup>[17]</sup>。PPAR-γ不仅可以调控细胞由增殖生长过程向脂肪细胞分化过程转变,还可作为胰岛素抵抗的标志基因<sup>[18-19]</sup>。已有文献报道在脂肪组织中,11β/HSD1可以通过JNK通路调控胰岛素抵抗<sup>[20]</sup>。C/EPB家族的转录因子直接调控11β/HSD1在体内的转录,C/EPB-α可以促进11β/HSD1的表达<sup>[21-22]</sup>。从前体脂肪细胞分化为成熟脂肪细胞的过程中,11β/HSD1的表达与PPAR-γ和C/EPB-α一样显著

增加<sup>[19]</sup>。高脂饮食是引起人类肥胖及产生胰岛素抵抗的重要原因,所以我们建立DIO模型观察高脂饮食下两组小鼠糖脂代谢的变化情况。脂肪细胞的体积是由前体脂肪细胞向成熟脂肪细胞分化程度决定的。本实验中,Fabp-11β/HSD1<sup>-/-</sup>小鼠脂肪细胞体积比正常C57BL/6小鼠组小。Fabp-11β/HSD1<sup>-/-</sup>小鼠脂肪组织中PPAR-γ、C/EPB-α的表达量均低于对照组。Fabp-11β/HSD1<sup>-/-</sup>小鼠的空腹血糖和IPGTT结果也表明该组小鼠的胰岛素敏感性高于正常C57BL/6小鼠。结果说明,11β/HSD1通过调控PPAR-γ和C/EPB-α参与调节脂肪细胞分化,从而参与脂质形成和胰岛素抵抗。小鼠脂肪组织特异性敲除11β/HSD1后,脂肪细胞变小,胰岛素抵抗也得到了改善。Fabp-11β/HSD1<sup>-/-</sup>小鼠和C57BL/6J小鼠在同时高脂喂养条件下,体重变化、脂肪湿重、一些生化指标和ITT无明显差异,可能是因为小鼠只是脂肪组织特异性敲除了11β/HSD1,小鼠许多代谢指标的改变受整个机体的影响,具体原因还有待进一步分析。

综上所述,11β/HSD1对脂肪细胞的分化起到一定作用,敲除11β/HSD1可以对胰岛素敏感性产生有益影响。11β/HSD1与肥胖及胰岛素抵抗更为深层的分子机制仍有待具体研究。11β/HSD1有望为

防治肥胖及胰岛素抵抗等更多代谢异常疾病提供新思路。

[参考文献]

- [1] Lopez-Pascual A, Bes-Rastrollo M, Sayon-Orea CA, et al. Living at a geographically higher elevation is associated with lower risk of metabolic syndrome: prospective analysis of the SUN cohort[J]. *Front Physiol*, 2017, 7: 658
- [2] Martin KA, Mani MV, Mani A. New targets to treat obesity and the metabolic syndrome [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 763(A): 64-74
- [3] Da Costa RM, Neves KB, Mestriner FL, et al. TNF- $\alpha$  induces vascular insulin resistance via positive modulation of PTEN and decreased Akt/eNOS/NO signaling in high fat diet-fed mice [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15(1): 119
- [4] Gautam J, Khedgikar V, Kushwaha PA, et al. Formononetin, an isoflavone, activates AMP-activated protein kinase/ $\beta$ -catenin signalling to inhibit adipogenesis and rescues C57BL/6 mice from high-fat diet-induced obesity and bone loss [J]. *Br J Nutr*, 2017, 117(5): 645-661
- [5] Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action [J]. *Physiol Rev*, 2013, 93(3): 1139-1206
- [6] Gathercole LL, Lavery GG, Morgan SA, et al. 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase 1: translational and therapeutic aspects [J]. *Endocr Rev*, 2013, 34(4): 525-555
- [7] Sun K, Yang K, Challis JR. Differential regulation of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 by nitric oxide in cultured human placental trophoblast and chorionic cell preparation [J]. *Endocrinology*, 1997, 138(11): 4912-4920
- [8] Morton NM. Obesity and corticosteroids: 11 $\beta$ -hydroxysteroid type 1 as a cause and therapeutic target in metabolic disease [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 316(2): 154-164
- [9] Odermatt A, Kratschmar DV. Tissue-specific modulation of mineralocorticoid receptor function by 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases: An overview [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 350(2, SI): 168-186
- [10] Livingstone DE, Grassick SL, Currie GL, et al. Dysregulation of glucocorticoid metabolism in murine obesity: comparable effects of leptin resistance and deficiency [J]. *J Endocrinol*, 2009, 201(2): 211-218
- [11] Bjorntorp P. Body fat distribution, insulin resistance, and metabolic diseases [J]. *Nutrition*, 1997, 13(9): 795-803
- [12] Michailidou Z, Turban S, Miller E, et al. Increased angiogenesis protects against adipose hypoxia and fibrosis in metabolic disease-resistant 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (HSD1)-deficient mice [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(6): 4188-4197
- [13] Chapman KE, Gilmour JS, Coutinho AE, et al. 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 - A role in inflammation? [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2006, 248(1/2): 3-8
- [14] Wang L, Di LJ. Wnt/ $\beta$ -Catenin mediates AICAR effect to increase GATA3 expression and inhibit adipogenesis [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(32): 19458-19468
- [15] Lefterova MI, Haakonsson AK, Lazar MA, et al. PPAR $\gamma$  and the global map of adipogenesis and beyond [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25(6): 293-302
- [16] Moseti D, Regassa A, Kim WK. Molecular regulation of adipogenesis and potential Anti-Adipogenic bioactive molecules [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(1): E124
- [17] Liu Y, Sun Y, Zhu T, et al. 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 promotes differentiation of 3T3-L1 preadipocyte [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28(8): 1198-1204
- [18] Kadowaki T, Hara K, Kubota N, et al. The role of PPAR $\gamma$  in high-fat diet-induced obesity and insulin resistance [J]. *J Diabetes Complications*, 2002, 16(1): 41-45
- [19] Senol-Cosar O, Flach RJ, Distefano MA, et al. Tenomodulin promotes human adipocyte differentiation and beneficial visceral adipose tissue expansion [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10686
- [20] Peng K, Pan Y, Li J, et al. 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 $\beta$ -HSD1) mediates insulin resistance through JNK activation in adipocytes [J]. *Sci Rep*, 2016: 37160
- [21] Esteves CL, Kelly V, Begay V, et al. Regulation of adipocyte 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 $\beta$ -HSD1) by CCAAT/enhancer-binding protein (C/EBP) $\beta$  isoforms, LIP and LAP [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37953
- [22] Williams LJ, Lyons V, Macleod I, et al. C/EBP regulates hepatic transcription of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1. A novel mechanism for cross-talk between the C/EBP and glucocorticoid signaling pathways [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(39): 30232-30239

[收稿日期] 2017-09-10