

DOI: 10.13376/j.cblls/2014170

文章编号: 1004-0374(2014)11-1200-07

· 评述与综述 ·

乳酸受体GPR81的研究进展

赵乃倩¹, 荣青峰¹, 郭娜¹, 张策^{2*}

(1 山西医科大学第二医院老年病科, 太原 030001; 2 山西医科大学生理学教研室, 太原 030001)

摘要: GPR81 是乳酸的特异性受体, 具有调节脂肪细胞发育和分化、抑制脂肪分解、抑制炎症反应, 以及调节脑能量代谢、脑血流量和神经元功能的协同变化等生物学功能。GPR81 生物学功能的分子机制包括: (1) 通过 GPR81/Gi/cAMP 信号转导通路抑制脂肪分解和调节脑能量代谢、脑血流量和神经元功能的协同变化; (2) 通过 GPR81/ β -arrestin 2/NF- κ B 及 GPR81/ β -arrestin 2/NLRP3 信号通路抑制巨噬细胞炎症反应。GPR81 功能异常与肥胖、血脂异常、胰岛素抵抗、糖耐量减低和 2 型糖尿病密切相关, 还可能参与了颞叶癫痫、中枢性疲乏及缺血性脑血管疾病的发生发展。就乳酸受体 GPR81 在脂质代谢、炎症反应及中枢神经系统中的作用进行综述。

关键词: 乳酸受体; GPR81; 脂解作用; 炎症; 神经保护

中图分类号: Q73; R587.1 **文献标志码:** A

Progress in lactate receptor GPR81

ZHAO Nai-Qian¹, RONG Qing-Feng¹, GUO Na¹, ZHANG Ce^{2*}

(1 Department of Geriatrics, Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China;

2 Department of Physiology, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract: GPR81 functions as a specific receptor for glycolytic metabolite 2-hydroxy-propionic acid (lactate) and mediates various physiological roles such as the regulation of adipocyte development and differentiation, antilipolytic effects, anti-inflammatory effects and the coordinated regulation of brain energy metabolism, cerebral blood flow, and neuronal function. GPR81 exerts its physiological functions by two different mechanisms, one by Gi-type G protein-dependent inhibition of adenylyl cyclase to depress lipolysis in adipocytes or to link brain energy metabolism, cerebral blood flow and neuronal activity in brain tissue, the other by β -arrestin 2-coupled inhibition of NF- κ B and NLRP3 to repress inflammation in macrophages. GPR81 dysfunction is closely related to obesity, dyslipidemia, insulin resistance, impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. GPR81 dysfunction may be also involved in the occurrence and development of temporal lobe epilepsy, central fatigue and ischemic cerebrovascular disease. This article summarized the roles of lactate receptor GPR81 in lipid metabolism, inflammation and the central nervous system.

Key words: lactate receptor; GPR81; lipolysis; inflammation; neuro-protection

乳酸是机体葡萄糖分解代谢过程中的中间产物, 是肝糖异生的原料和包括中枢神经系统在内的多种组织的重要能量来源。近来研究显示, 乳酸尚可作为信号分子对多种生理和病理生理过程进行调节^[1-4]。细胞膜上存在一类 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptors, GPCRs), 因其内源性配体均为细胞能量代谢过程中生成的羟基羧酸类中间

代谢物, 被统称为羟基羧酸 (hydroxy-carboxylic acid, HCA) 受体^[5]。这一受体家族目前主要包括 GPR81 (HCA₁)、GPR109A (HCA₂) 和 GPR109B

收稿日期: 2014-07-05; 修回日期: 2014-08-30

基金项目: 国家自然科学基金项目(31171023); 山西省自然科学基金项目(2014011043-1)

*通信作者: E-mail: cezh2002@yahoo.com

(HCA₃)3个成员, 其中GPR81是乳酸的受体, GPR109A是β羟丁酸的受体, GPR109B是脂肪酸β氧化中间产物3-羟基辛酸的受体。GPR81在脂肪细胞发育和分化、脂肪分解代谢、炎症反应及脑能量代谢、脑血流量和神经元功能相偶联的调节中均具有重要作用。GPR81功能异常与肥胖、血脂异常、胰岛素抵抗、糖耐量减低和2型糖尿病密切相关, 还可能参与了颞叶癫痫、中枢性疲乏及缺血性脑血管疾病的发生发展。因此, 回溯GPR81的研究进展具有重要意义。

1 GPR81的结构特征和组织分布

1.1 GPR81基因序列的结构特征

GPR81是Lee等^[6]采用数据挖掘技术, 利用TBLAST算法识别的一种GPCRs。随后, GPR81 cDNA由定位于人染色体12q的细菌人工染色体基因组克隆获得^[6]。编码GPR81、GPR109A和GPR109B受体的基因位于12号染色体12q24.31上, 三者呈串联排列, GPR81和GPR109A分居于GPR109B的两侧(图1)^[5]。GPR81基因全长1 056 bp, 为单外显子基因, 在接近GPR81基因启动子的-141/-129 bp区域具有保守的PPAR反应元件(PPAR response element, PPRE), 与PPAR γ 、维甲酸X受体(retinoid X receptor, RXR)形成的异源二聚体结合后具有基因转录功能^[7]。

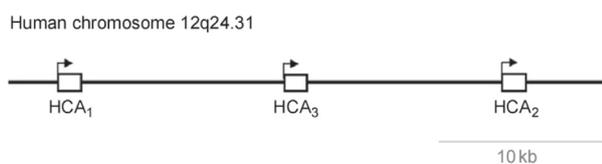


图1 人GPR81基因的染色体定位示意图^[5]

1.2 GPR81氨基酸序列的结构特征

GPCRs是一大类与异源三聚体G蛋白偶联的细胞表面受体, 其立体结构均包含由 α 螺旋组成的7个跨膜结构域, 这些结构域将受体分为膜外N端、膜内C端、3个胞外环和3个胞内环。人GPR81基因编码一种由347个氨基酸组成的蛋白质, 与GPR109A和GPR109B的氨基酸序列呈现55%的同源性, 提示这3种GPCRs的配体可能有非常类似的结构。位于GPR81第3跨膜螺旋的Arg99残基在GPR81、GPR109A和GPR109B等3种受体之间是高度保守的, 推测可能是其配体结合所必需

的^[8]。对斑马鱼和人这两种远缘物种GPR81的氨基酸序列进行比对发现, GPR81第二胞外环中的C165-E166-S167-F168基序、散在于胞外域中的6个Cys残基、第二跨膜螺旋的Arg71残基、第三跨膜螺旋的Arg99残基和第六跨膜螺旋的Arg240残基在斑马鱼和人之间都是高度保守的^[9]。定点突变分析及计算机模型设计显示, GPR81的特异性配体乳酸可直接与GPR81的Arg71、Arg99、Glu166和Arg240相互作用。第二胞外环中的C165-E166-S167-F168基序除了提供与乳酸直接作用的Glu166残基外, 尚可通过调节GPR81配体结合袋的刚性和细胞表面的GPR81表达水平影响乳酸与GPR81的结合。胞外域中的6个Cys残基可能通过形成3对二硫键使GPR81的膜外N端和3个胞外环彼此靠近形成一个致密结构, 进而引起跨膜结构域空间距离的缩短而构成配体结合袋。胞外域的致密结构同时构成了空间阻隔, 对与GPR81结合的配体分子大小进行限制, 决定了GPR81配体为小分子化合物的特性(图2)^[9]。

1.3 GPR81的组织分布和亚细胞定位

在人胚胎组织中, GPR81分布由高到低依次为: 肝、心、胎盘、胰腺、脾、大脑、胆囊、肾、脊髓、脑干、肾上腺和小脑, 大肠、肺、小肠、肠腺及中脑则未见表达, 提示GPR81可能参与了胚胎期相关组织器官的发育^[10]。在正常人体组织中, GPR81分布由高到低的顺序为: 脂肪组织(包括白色脂肪组织和棕色脂肪组织)、胎盘、脾、前列腺、垂体、肾、胃、肺、骨骼肌、中枢神经系统、骨、肠、软骨、心、骨髓、胰腺、胎肝、淋巴细胞和肝, 其中脂肪组织的表达水平远远高于其他组织^[1,6,11]。在小鼠组织中, GPR81主要表达在内脏、附睾和皮下等白色脂肪组织和棕色脂肪组织中, 卵巢、胚胎、肺、肾和脾等器官虽有表达, 但表达水平并不高^[2,12]。在人外周血多形核白细胞、小鼠巨噬细胞系RAW264.7细胞及小鼠肝Kupffer细胞中, GPR81亦有表达^[3]。在小鼠中枢神经系统中, GPR81高表达于小脑浦肯野神经元及其树突、海马锥体细胞、齿状回门区神经元、大脑新皮质及一些脑干区域如黑质神经元, 而纹状体神经元仅有微弱表达^[13]。小脑和海马皮质的双重免疫荧光染色证实, GPR81位于神经元、星形胶质细胞及毛细血管内皮细胞^[13]。免疫胶体金电子显微镜显像显示, 在大鼠网膜脂肪细胞中, GPR81沿质膜分布并位于质膜下吞饮小泡中; 在小鼠脑组织中, GPR81沿血管内皮细胞腔内和腔外质

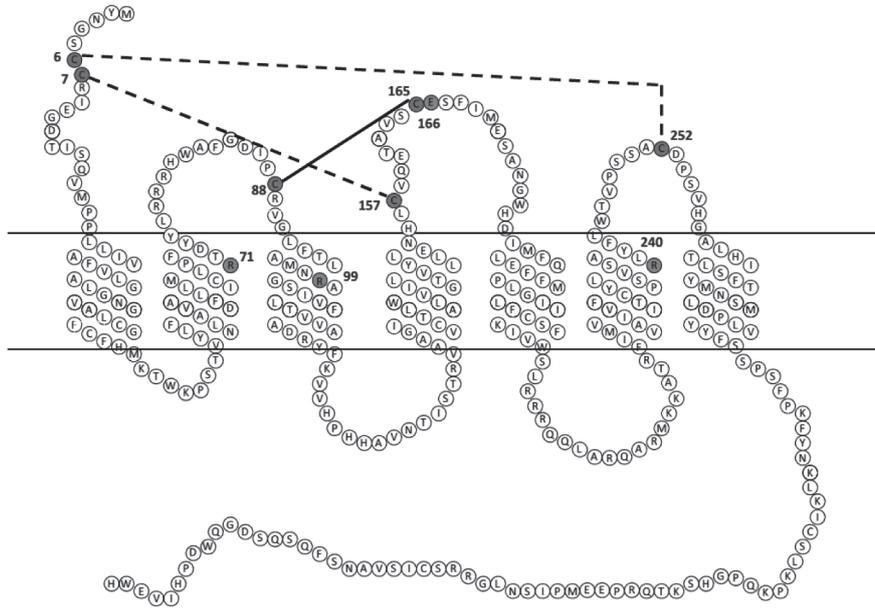


图2 人GPR81的氨基酸序列^[9]

膜、血管周围星形胶质细胞终足质膜、兴奋性突触前膜和后膜、突触周围星形胶质细胞突起质膜分布,并位于突触质膜下吞饮小泡中^[13]。

2 GPR81的配体

Cai等^[4]采用³⁵S-GTP γ S结合分析等药理学和遗传学方法发现,在稳定表达GPR81的CHO-K1细胞中,乳酸刺激GTP γ S与CHO-K1细胞膜结合的半数有效浓度(half-maximal effective concentration, EC₅₀)为1.3 mmol/L,抑制福斯高林(forskolin)刺激的cAMP生成的EC₅₀为2.1 mmol/L;在共表达G蛋白G_{q15}和GPR81的CHO-K1细胞中,乳酸诱导细胞内Ca²⁺释放反应的EC₅₀为4.7 mmol/L;乳酸对GPR109A和GPR109B受体无影响,L-乳酸活化GPR81的效力为D-乳酸的2倍;在所检测的其他羧酸中,仅丙酸可活化GPR81,其EC₅₀为3.0 mmol/L。由于相对较低的血浓度,丙酸不可能是生理状态下GPR81的配体。Liu等^[1]采用色谱纯化等方法从猪脑提取物中鉴别乳酸为GPR81的特异性激动剂,其诱导GTP γ S结合和抑制cAMP生成的EC₅₀分别为5和4.2 mmol/L。Ahmed等^[2]进一步证实乳酸为GPR81的特异性激动剂,其刺激GTP γ S结合和诱导细胞内Ca²⁺释放反应的EC₅₀分别为1.5和7.0 mmol/L。通常情况下,血乳酸浓度波动于0.5~2 mmol/L之间,不足以使GPR81完全活化;但在葡萄糖摄入及剧烈运动等情况下,脂肪

组织局部或全身乳酸浓度可较基础状态升高数倍,可使GPR81完全活化。因此,在这些代谢状态下,乳酸是GPR81内源性的天然配体。Liu等^[14]对一组小分子有机羟基羧酸进行了筛选,发现3,5-二羟基苯甲酸(3,5-dihydroxybenzoic acid, 3,5-DHBA)是GPR81选择性的激动剂,其刺激GTP γ S结合和抑制cAMP生成的EC₅₀分别约为150和100 μ mol/L,表明其活化GPR81的效力显著高于L-乳酸。Sakurai等^[15]采用高通量筛选技术筛选出4类新的GPR81化学激动剂,并从其中的氨基噻唑类衍生物中鉴别出一个前导化合物,其抑制cAMP生成的EC₅₀约为50 nmol/L,表明这一化合物活化GPR81的效力得到了显著提高。这一化合物不仅可抑制分化成熟的3T3-L1脂肪细胞的脂解作用,腹腔注射尚可抑制小鼠的脂解作用。

3 GPR81的生物学功能及其分子机制

3.1 调节脂肪细胞发育和分化

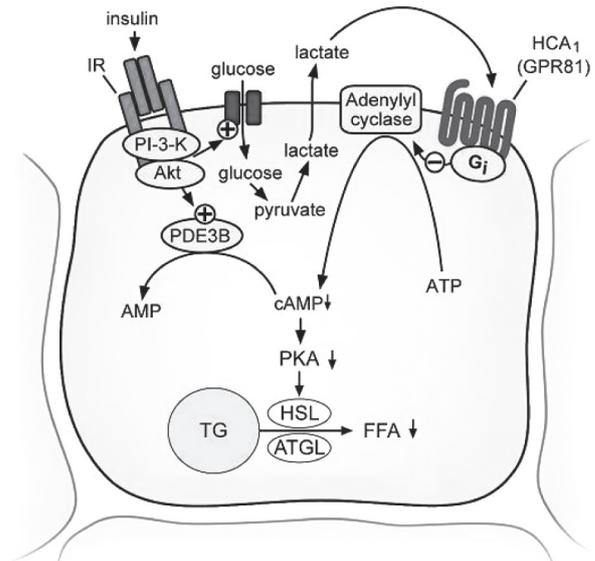
在3T3-L1前脂肪细胞分化为成熟脂肪细胞的过程中,GPR81 mRNA和蛋白表达水平逐渐升高,PPAR γ 及其靶基因Fabp4蛋白表达水平逐渐升高,且PPAR γ 蛋白表达升高的起始时间要早于Fabp4,而Fabp4蛋白表达升高的起始时间要早于GPR81^[1,7,12]。PPAR γ 的重要功能之一是调节脂肪细胞分化和脂肪形成,Fabp4是脂肪细胞分化的标记,因此,GPR81可能介导了PPAR γ 对脂肪细胞发育

和分化的调节作用。

3.2 抑制脂肪分解

Ge 等^[12]的研究显示, 利用嵌合体 G 蛋白将 Gi 偶联受体引发的信号转导转换为 Gq 介导的信号转导, GPR81 可增加 HEK293 细胞中的磷酸肌醇蓄积; 半胱氨酰白三烯 2 受体 (cysteinyl leukotriene 2 receptor, CysLT2R) 配体白三烯 D4 (leukotriene D4, LTD4) 作用于由 CysLT2R 胞外域和 GPR81 胞内域构成的嵌合体受体, 可通过活化 Gi 信号转导通路引起细胞内 Ca^{2+} 释放反应; 在表达 CysLT2R/GPR81 嵌合体受体的原代小鼠脂肪细胞中, LTD4 可抑制脂肪细胞的脂解作用。在稳定表达 GPR81 的 CHO-K1 细胞中, 百日咳毒素 (pertussis toxin, PTX) 可抑制乳酸刺激的 GTP γ S 与 CHO-K1 细胞膜的结合^[4]; 在共表达 GPR81 和 β_2 肾上腺素能受体的 CHO-K1 细胞中, PTX 可阻断乳酸引起的细胞内 cAMP 水平的减少^[2]; 在小鼠附睾脂肪组织中, PTX 可阻断乳酸抑制脂肪分解的作用^[4]。与 Gi 偶联的 GPCRs 活化后可抑制腺苷酸环化酶的活性, 进而减少 cAMP 生成^[1]。在脂肪细胞中, cAMP 是一种重要的第二信使, 通过激活 PKA 活化包括激素敏感脂肪酶在内的脂解酶类, 从而诱导脂肪分解^[16]。在分化成熟的 3T3-L1 脂肪细胞、大鼠原代脂肪细胞、人原代脂肪细胞及小鼠中, 乳酸可通过活化 GPR81 抑制脂肪分解^[1-2]。这些研究提示, GPR81 通过 Gi/cAMP 信号通路发挥其抗脂解作用。Ahmed 等^[2]研究了剧烈运动期间 GPR81 抑制脂肪分解的作用, 发现当在一定的运动强度下血乳酸水平达到足以活化 GPR81 的程度时, 野生型小鼠和 GPR81 基因缺陷小鼠的血游离脂肪酸和甘油水平并无显著差异, 提示 GPR81 在剧烈运动脂肪分解代谢的调节中并无关键作用。他们进一步研究了胰岛素诱导葡萄糖利用过程中 GPR81 和脂肪组织脂解作用的关系, 发现野生型小鼠和 GPR81 基因缺陷小鼠在摄入葡萄糖后, 血糖、血胰岛素、血乳酸及脂肪组织乳酸水平并无明显差异, 但 GPR81 基因缺陷小鼠的血游离脂肪酸、血甘油及脂肪组织游离脂肪酸水平显著升高^[2]; 在胰岛素和葡萄糖共同作用下, GPR81 基因缺陷小鼠脂肪组织游离脂肪酸及甘油水平显著升高, 细胞内 cAMP 生成显著增加, 提示胰岛素依赖的葡萄糖利用使得脂肪细胞释放乳酸增加, 脂肪组织局部浓度升高的乳酸以自分泌和旁分泌的方式通过其 GPR81 受体抑制脂肪细胞内 cAMP 生成, 从而介导了餐后胰岛素诱导的抗脂解

作用 (图 3)。与野生型小鼠相比, 长期普通饲料喂养的 GPR81 基因缺陷小鼠即具有胰岛素抗脂解作用的减低, 在长期高脂饲料喂养下胰岛素抗脂解作用更为减低, 体重增加也明显低于野生型小鼠^[2], 进一步从活体水平上证实了 GPR81 抑制脂肪分解的作用。



PI-3-K: 磷脂酰肌醇-3激酶; PDE3B: 磷酸二酯酶3B。

图3 餐后GPR81介导的胰岛素抗脂解作用机制示意图(改编自^[17])

3.3 抑制炎症反应

在内毒素诱导的肝脏和胰腺损伤中, 由 NLRP3 炎性体所介导的炎性级联反应具有至关重要的作用^[3,18]。信号 1 和信号 2 两条通路参与了 NLRP3 炎性体的活化过程。信号 1 为 TLR4 在细菌脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 等配体作用下, 募集 MyD88, 通过一系列级联反应, 活化核因子 NF- κ B 诱导 Pro-IL-1 β 等细胞因子原和 NLRP3 炎性体组分的表达。信号 2 为 TLR4 在 LPS 等配体作用下, 募集 TRIF, 通过一系列级联反应, 激活 NLRP3 炎性体诱导 Pro-caspase1 生成 caspase1, caspase1 进而将 Pro-IL-1 β 转化为其活性形式 IL-1 β , 并最终导致肝脏和胰腺损伤。LPS 在活化巨噬细胞 TLR4 信号通路的同时可显著增强其需氧糖酵解活性, 引起乳酸生成增加。Hoque 等^[3]对乳酸及其受体 GPR81 对炎症反应的影响进行了研究, 发现在小鼠腹膜巨噬细胞、RAW264.7 细胞及人外周血单核细胞中, 乳酸可抑制 TLR4 介导的 NF- κ B 活化, 进而抑制

Pro-IL-1 β 、Nlrp3 及 Casp1 基因表达；在小鼠腹膜巨噬细胞及人外周血单个核细胞中，乳酸可抑制 TLR4 介导的 NLRP3 依赖的 Casp1 活化和 IL-1 β 生成；在小鼠 RAW264.7 细胞中，GPR81 与 β -arrestin2 相结合而存在，以 GPR81 siRNA 下调 GPR81 表达或以 β -arrestin2 siRNA 下调 β -arrestin2 表达均可致乳酸的上述抑制作用减弱，而 GPR81/Gi/cAMP 信号通路则对乳酸的抗炎作用无影响；在 NF- κ B GFP 报告基因转基因小鼠的肝、脾和胰腺巨噬细胞中，乳酸可抑制 LPS 及半乳糖胺或 LPS 及蛙皮素诱导的 NF- κ B 活化；在给予 LPS 及半乳糖胺诱发肝炎的小鼠中，乳酸可抑制肝 Pro-IL-1 β 、Nlrp3 及 Casp1 基因表达、血清丙氨酸氨基转氨酶释放、肝细胞凋亡和肝出血，以 GPR81 siRNA 下调 GPR81 表达可

减弱乳酸的抗肝损伤作用；在给予 LPS 及蛙皮素诱发胰腺炎的小鼠中，乳酸可抑制胰腺组织损伤、血清淀粉酶释放及胰蛋白酶、Casp1 和髓过氧化酶的活性，以 GPR81 siRNA 下调 GPR81 表达可减弱乳酸的抗胰损伤作用。 ω -3 脂肪酸可活化 GPR81 相关蛋白 GPR120，使 β -arrestin2 易位至细胞膜与 GPR120 结合，GPR120 和 β -arrestin2 复合物经过受体胞吞作用进入细胞，与 TAK1 结合蛋白 1 (TAK1 binding protein 1, TAB1) 结合，从而阻断 NF- κ B 的活化^[19]。GPR120 和 β -arrestin2 的复合物也可直接与 NLRP3 炎性体结合，从而抑制 NLRP3 炎性体的活化^[20]。因此，乳酸可能通过 GPR81/ β -arrestin 2/NF- κ B 及 GPR81/ β -arrestin 2/NLRP3 信号通路抑制巨噬细胞炎症反应(图 4)。

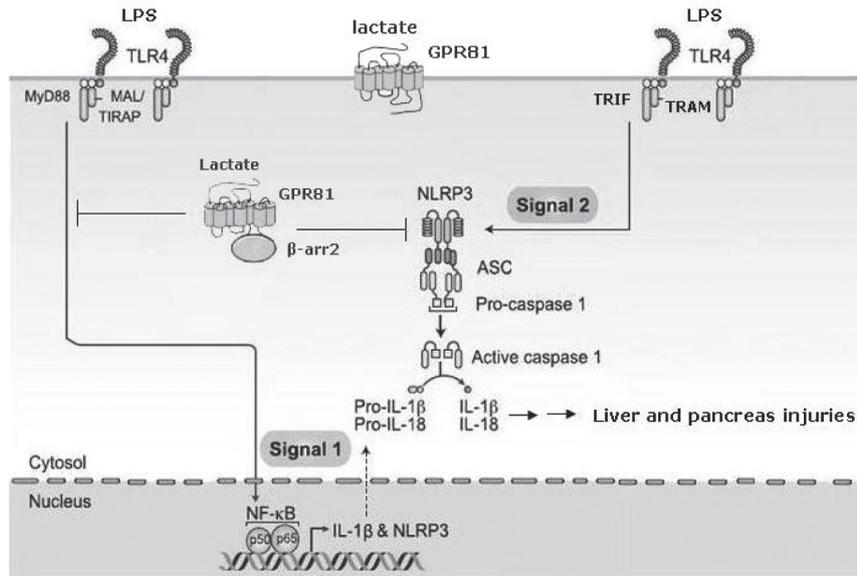


图4 GPR81抑制巨噬细胞炎症反应分子机制整合模型

3.4 调节脑能量代谢、脑血流量和神经元功能的协同变化

在小鼠脑组织中，兴奋性突触前后膜处及其质膜下吞饮小泡中 GPR81 表达水平最高，血管内皮细胞质膜次之，星形胶质细胞终足质膜更为减低，而突触周围星形胶质细胞突起质膜仅有微量表达^[13]。在大鼠海马切片中，腺苷酸环化酶激活剂福斯高林可刺激 cAMP 生成，生理浓度范围的乳酸和 3,5-DHBA 可浓度依赖地抑制福斯高林刺激的 cAMP 生成，两者的浓度-效应曲线均与已知相应的 Gi 偶联受体 GPR81 活化后的特征一致，证实脑

组织 GPR81 具有抑制 cAMP 生成的生理功能^[13]。高浓度谷氨酸在引起大鼠大脑皮层兴奋性毒性损害的同时可增加细胞外液乳酸浓度和减低其葡萄糖浓度，加入乳酸后除可缩小神经元兴奋性毒性损害的范围外，尚可防止细胞外液葡萄糖浓度的减低^[21]。谷氨酸可显著增加大鼠小脑皮层攀缘纤维突触后活性，并显著增加相应部位葡萄糖和氧的消耗、血流量及细胞外液乳酸浓度^[22]。低氧状态下，大鼠脑组织乳酸浓度增加，可通过诱导脑血管舒张引起脑血流量增加^[23]。 β_1 肾上腺素受体阻断剂可抑制儿茶酚胺刺激的 cAMP 合成，在脑卒中及机械性脑损伤中

具有神经保护作用, 与乳酸的神经保护作用相类似^[24]。因此, 乳酸可能通过 GPR81/Gi/cAMP 信号转导通路调节脑能量代谢、脑血流量和神经元功能的协同变化。

4 GPR81基因表达的影响因素

在 3T3-L1 前脂肪细胞分化为成熟脂肪细胞的过程中, GPR81 mRNA 和蛋白表达水平逐渐升高, 提示脂肪细胞发育、分化过程可影响 GPR81 基因表达^[1,7,12]。Jeninga 等^[7]的研究发现, 噻唑烷二酮类药物罗格列酮可增加人和小鼠成熟脂肪细胞及小鼠附睾脂肪垫 GPR81 mRNA 表达, 以 PPAR γ siRNA 下调 3T3-L1 脂肪细胞的 PPAR γ 蛋白表达, 基础状态和罗格列酮诱导的 GPR81 蛋白表达显著减少; PPAR γ /RXR 异源二聚体可与 GPR81 基因上游区的 PPRE 结合, 进而激活 GPR81 基因转录; 以 GPR81 siRNA 下调 3T3-L1 脂肪细胞的 GPR81 蛋白表达, 罗格列酮引起的细胞培养液甘油浓度减少明显减低, 罗格列酮诱导的抗脂解作用显著降低, 证实噻唑烷二酮类药物可增强 GPR81 基因表达, 且 GPR81 介导了这类药物的部分抗脂解作用。Feingold 等^[25]的研究发现, LPS 可通过激活 TLR4 抑制小鼠脂肪组织 GPR81 mRNA 表达, 可引起真细菌性炎症反应的酵母聚糖和可引起无菌性炎症反应的松节油都可抑制小鼠脂肪组织 GPR81 mRNA 表达。肥胖 2 型糖尿病 ob/ob 小鼠及高脂肥胖 C57BL/6 小鼠脂肪组织 GPR81 mRNA 表达显著减低, 提示无论是基因缺陷还是环境因素所致肥胖均可抑制脂肪组织 GPR81 基因表达^[25-26]。

5 GPR81与临床疾病的相关性

普通饲料喂养的 GPR81 基因缺陷小鼠即具有胰岛素抗脂解作用的减低, 在高脂饲料喂养下胰岛素抗脂解作用更为减低, 体重增加明显低于野生型小鼠, 但糖耐量及胰岛素耐量并无显著差异^[2]。在胰岛素和葡萄糖共同作用下, GPR81 基因缺陷小鼠脂肪组织脂解作用显著增强, 表明 GPR81 介导了餐后胰岛素诱导的抗脂解作用^[2]。这些研究提示, GPR81 功能异常与肥胖、血脂异常、胰岛素抵抗、糖耐量减低和 2 型糖尿病的发生发展密切相关。

颞叶癫痫是成人最常见的药物难治性癫痫之一, 其中 40%~65% 的患者共存海马硬化的病理改变。正常情况下, 转运乳酸的单羧酸载体 1 (monocarboxylate transporters 1, MCT1) 主要分布于

血脑屏障的内皮细胞, MCT2 主要分布于神经元和星形胶质细胞, 构成对乳酸在脑组织和血循环之间转运进行调控的生理性屏障。位于星形胶质细胞终足的 MCT2 使得其与血管内皮细胞之间的乳酸浓度升高, 进而通过血脑屏障内皮细胞 MCT1 的转运进入血液循环^[27]。在颞叶癫痫患者硬化的海马结构内, 血脑屏障内皮细胞的 MCT1 及星形胶质细胞终足的 MCT2 表达均显著减少, 星形胶质细胞面对神经元的质膜处 MCT2 表达显著增加, 使得神经元和星形胶质细胞之间的乳酸浓度显著升高。 $\alpha 2$ 肾上腺素受体激动剂可减少 cAMP 生成, 将其显微注射入海马区域可抑制癫痫发作, 而海马正是 GPR81 高表达的区域, GPR81 活化后也可减少 cAMP 生成^[27], 表明 GPR81 功能异常可能与颞叶癫痫的发作密切相关。此外, 脑组织乳酸浓度持续升高是中枢性疲乏的特征, 这种状态下的脑表现与去甲肾上腺素上调 cAMP 生成伴有的脑表现相反; 乳酸在缺血性脑损伤中具有神经保护作用, 与可抑制 cAMP 生成的 β 肾上腺素受体阻断剂的神经保护作用相似, 提示乳酸可能通过活化 GPR81 抑制 cAMP 生成, 进而影响神经元功能^[28]。因此, GPR81 功能异常可能与中枢性疲乏及缺血性脑血管疾病的发生发展密切相关。

6 结论和展望

综上所述, GPR81 是乳酸的特异性受体, 具有调节脂肪细胞发育和分化、抑制脂肪分解、抑制炎症反应, 以及调节脑能量代谢、脑血流量和神经元功能的协同变化等生物学功能。GPR81 功能异常与肥胖、血脂异常、2 型糖尿病、中枢性疲乏及缺血性脑血管疾病等临床疾病密切相关。另有最新研究显示, 胰腺癌肿瘤细胞高表达 GPR81, 提示 GPR81 在胰腺癌肿瘤细胞的生长和转移中具有重要作用^[29]。有关 GPR81 的研究同时揭示了一些尚未解决的问题, 如脑组织的 GPR81 表达呈现特定的规律性, 且可活化 Gi 信号通路抑制 cAMP 生成, 结合脑组织乳酸分布的特点、神经保护作用及血管舒张作用, 推测 GPR81 可能调节脑能量代谢、脑血流量和神经元功能的协同变化, 但这一推论并无直接证据。口服降糖药物二甲双胍在临床上应用广泛, 其降糖作用主要是增加周围组织葡萄糖的无氧酵解, 是致乳酸水平增加的另一常见情形。对于那些长期服用二甲双胍的患者, GPR81 表达出现了怎样的变化, GPR81 又在其降糖作用中发挥了怎样

的作用等等, 这些问题有待深入研究。因此, GPR81 是阐明相关疾病发病机制, 改进其防治策略的又一个新的靶点。

[参 考 文 献]

- [1] Liu C, Wu J, Zhu J, et al. Lactate inhibits lipolysis in fat cells through activation of an orphan G-protein-coupled receptor, GPR81. *J Biol Chem*, 2009, 284(5): 2811-22
- [2] Ahmed K, Tunaru S, Tang C, et al. An autocrine lactate loop mediates insulin-dependent inhibition of lipolysis through GPR81. *Cell Metab*, 2010, 11(4): 311-9
- [3] Hoque R, Farooq A, Ghani A, et al. Lactate reduces liver and pancreatic injury in toll-like receptor- and inflammasome-mediated inflammation via GPR81-mediated suppression of innate immunity. *Gastroenterology*, 2014, 146(7): 1763-74
- [4] Cai TQ, Ren N, Jin L, et al. Role of GPR81 in lactate-mediated reduction of adipose lipolysis. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 377(3): 987-91
- [5] Offermanns S, Colletti SL, Lovenberg TW, et al. International union of basic and clinical pharmacology. LXXXII: nomenclature and classification of hydroxy-carboxylic acid receptors (GPR81, GPR109A, and GPR109B). *Pharmacol Rev*, 2011, 63(2): 269-90
- [6] Lee DK, Nguyen T, Lynch KR, et al. Discovery and mapping of ten novel G protein-coupled receptor genes. *Gene*, 2001, 275(1): 83-91
- [7] Jenning EH, Bugge A, Nielsen R, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ regulates expression of the anti-lipolytic G-protein-coupled receptor 81 (GPR81/Gpr81). *J Biol Chem*, 2009, 284(39): 26385-93
- [8] Blad CC, Ahmed K, IJzerman AP, et al. Biological and pharmacological roles of HCA receptors. *Adv Pharmacol*, 2011, 62: 219-50
- [9] Kuei C, Yu J, Zhu J, et al. Study of GPR81, the lactate receptor, from distant species identifies residues and motifs critical for GPR81 functions. *Mol Pharmacol*, 2011, 80(5): 848-58
- [10] 吴芳明, 黄火高, 胡明, 等. 人孤儿受体GPR81分子克隆、组织分布及表达工程细胞株的建立. *生物工程学报*, 2006, 22(3): 408-12
- [11] Wise A, Foord SM, Fraser NJ, et al. Molecular identification of high and low affinity receptors for nicotinic acid. *J Biol Chem*, 2003, 278(11): 9869-74
- [12] Ge H, Weiszmann J, Reagan JD, et al. Elucidation of signaling and function activities of an orphan GPCR, GPR81. *J Lipid Res*, 2008, 49(4): 797-803
- [13] Lauritzen KH, Morland C, Puchades M, et al. Lactate receptor sites link neurotransmission, neurovascular coupling, and brain energy metabolism. *Cereb Cortex*, 2014, 24(10): 2784-95
- [14] Liu C, Kuei C, Zhu J, et al. 3,5-Dihydroxybenzoic acid, a specific agonist for hydroxycarboxylic acid 1, inhibits lipolysis in adipocytes. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 341(3): 794-801
- [15] Sakurai T, Davenport R, Stafford S, et al. Identification of a novel GPR81-selective agonist that suppresses lipolysis in mice without cutaneous flushing. *Eur J Pharmacol*, 2014, 727:1-7
- [16] Duncan RE, Ahmadian M, Jaworski K, et al. Regulation of lipolysis in adipocytes. *Annu Rev Nutr*, 2007, 27: 79-101
- [17] Ahmed K. Biological roles and therapeutic potential of hydroxy-carboxylic acid receptors. *Front Endocrinol: Lausanne*, 2011, 2: 51
- [18] Tsutsui H, Imamura M, Fujimoto J, et al. The TLR4/TRIF-mediated activation of NLRP3 inflammasome underlies endotoxin-induced liver injury in mice. *Gastroenterol Res Pract*, 2010, 2010: 641865
- [19] Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, et al. GPR120 is an Ω -3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell*, 2010, 142(5): 687-98
- [20] Yan Y, Jiang W, Spinetti T, et al. Ω -3 fatty acids prevent inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome activation. *Immunity*, 2013, 38(6): 1154-163
- [21] Ros J, Pecinska N, Alessandri B, et al. Lactate reduces glutamate-induced neurotoxicity in rat cortex. *J Neurosci Res*, 2001, 66(5): 790-4
- [22] Caesar K, Hashemi P, Douhou A, et al. Glutamate receptor-dependent increments in lactate, glucose and oxygen metabolism evoked in rat cerebellum *in vivo*. *J Physiol*, 2008, 586(5): 1337-49
- [23] Gordon GR, Choi HB, Rungta RL, et al. Brain metabolism dictates the polarity of astrocyte control over arterioles. *Nature*, 2008, 456(7223): 745-9
- [24] Goyagi T, Nishikawa T, Tobe Y. Neuroprotective effects and suppression of ischemia-induced glutamate elevation by β 1-adrenoreceptor antagonists administered before transient focal ischemia in rats. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2011, 23(2): 131-7
- [25] Feingold KR, Moser A, Shigenaga JK, et al. Inflammation inhibits GPR81 expression in adipose tissue. *Inflamm Res*, 2011, 60(10): 991-5
- [26] Wanders D, Graff EC, Judd RL. Effects of high fat diet on GPR109A and GPR81 gene expression. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 425(2): 278-83
- [27] Lauritzen F, Eid T, Bergersen LH. Monocarboxylate transporters in temporal lobe epilepsy: roles of lactate and ketogenic diet. *Brain Struct Funct*, 2013, [Epub ahead of print]
- [28] Bergersen LH, Gjedde A. Is lactate a volume transmitter of metabolic states of the brain? *Front Neuroenergetics*, 2012, 4: 5
- [29] Roland CL, Arumugam T, Deng D, et al. Cell surface lactate receptor GPR81 is crucial for cancer cell survival. *Cancer Res*, 2014, 74(18): 5301-10