XXXX DOI:

甘油激酶与甘油转运蛋白在肥胖和糖尿病肝脏和脂肪组织中表达变化的研究进展

彭淑红[1],张蒙雨[1],姜家旺[1],高喜月[1],安香霖[1],朱卫丰[2]
(1.江西中医药大学中医基础理论分化发展研究中心/江西省中医病因生物学重点实验室,南昌 330004;
2.江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室,南昌 330004)

【摘 要】目前,肥胖与糖尿病(diabetes mellitus,DM)的患病率持续上升,脂质代谢紊乱是两者的典型特征,常伴循环甘油水平升高。甘油作为糖异生的重要前体,其在体内的水平主要受甘油激酶(glycerol kinase,GK)和水甘油通道蛋白(aquaglyceroporins,AQPs)的调控。脂肪组织与肝脏分别是机体甘油生成和利用的主要场所。GK参与甘油的分解代谢,其在肝脏和脂肪组织中的表达模式不同。水甘油通道蛋白7(aquaglyceroporin 7,AQP7)和水甘油通道蛋白9(aquaglyceroporin 9,AQP9)分别是脂肪组织和肝脏中主要表达的AQPs,脂肪组织中的AQP7负责甘油的外排,而肝脏中的AQP9负责甘油的摄取,以便在肝脏丰富的GK催化下进一步代谢。在肥胖和DM状态下,GK与AQPs表达异常,这种异常与机体甘油水平的变化密切相关。本文系统梳理肥胖及DM状态下肝脏和脂肪组织GK与AQPs的表达变化,从而为解释代谢性疾病中甘油水平异常提供理论参考,并为肥胖和DM的治疗提供潜在靶点。

【关键词】甘油激酶;水甘油通道蛋白7;水甘油通道蛋白9;肥胖;糖尿病;脂肪组织;肝脏
【中图分类号】R587.1 【文献标志码】A

Research progress on expression changes of glycerol kinase and aquaglyceroporins in the liver and adipose tissue of obesity and diabetes

Peng Shuhong[1], Zhang Mengyu[1], Jiang Jiawang[1], Gao Xiyue[1], An Xianglin[1], Zhu Weifeng[2]
(1.Research Center for Differentiation and Development of Basic Theories of Traditional Chinese Medicine, Jiangxi University of Chinese Medicine/Jiangxi Province Key Laboratory of Etiology and Pathogenesis of Chinese Medicine; 2.Key Laboratory of Modern Traditional Chinese Preparations, Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine)

【Abstract】Recently, there have been constant increases in the prevalence of obesity and diabetes mellitus, and lipid metabolism disorders are the characteristic features of these two diseases, which are often accompanied by an increase in circulating glycerol. Glycerol, an important precursor for gluconeogenesis, is mainly regulated by glycerol kinase (GK) and aquaglyceroporins (AQPs) in the body. Adipose tissue is the primary site for glycerol production, while the liver is the primary site for glycerol utilization. GK is involved in the catabolism of glycerol, with different expression patterns in the liver and adipose tissue. Aquaglyceroporin 7 (AQP7) and aquaglyceroporin 9 (AQP9) are the main aquaglyceroporins expressed in adipose tissue and the liver, respectively. AQP7 mediates glycerol efflux in adipose tissue, and AQP9 mediates the uptake of glycerol for further metabolism catalyzed by abundant GK in the liver. Abnormal expression of GK and AQPs is observed in obesity and diabetes, and such abnormalities are closely associated with changes in glycerol levels in the body. This article systematically reviews the changes in the expression of GK and AQPs in the liver and adipose tissue under the conditions of obesity and diabetes, in order to provide a theoretical basis for explaining abnormal glycerol level in metabolic diseases, as well as for identifying potential targets for the treatment of obesity and diabetes.

【Key words】glycerol kinase; aquaglyceroporin 7; aquaglyceroporin 9; obesity; diabetes mellitus; adipose tissue; liver

作者介绍:彭淑红,Email:yaomoon@126.com,
研究方向:中医药防治代谢性疾病。
通信作者:朱卫丰,Email:zwf0322@126.com。
基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82160830、82360799);江西省教育厅2025年研究生创新专项资助项目(编号:YC2025-B173)。

当前,随着经济的发展,肥胖与糖尿病(diabetes mellitus,DM)常合并存在,其共患率持续升高,已成为严峻的全球性公共卫生挑战。脂质代谢紊乱是二者共有的核心病理特征,在临床上常表现为循环中甘油三酯(triglycerides,TG)、游离脂肪酸(free fatty acids,FFA)和胆固醇[包括总胆固醇(total cholesterol,TC)与低密度脂蛋白胆固醇(low-

density lipoprotein cholesterol，LDL-C)]水平的升高[1]。此外，在肥胖和DM状态下常伴有血清甘油的异常升高[2]。甘油不仅是脂肪分解的重要产物，也是肝脏糖异生的关键前体，其水平的变化受水甘油通道蛋白(aquaglyceroporins，AQPs)介导的甘油跨膜转运与甘油激酶(glycerol kinase，GK)催化的甘油磷酸化反应的调控。越来越多的研究者关注到AQPs、GK与肥胖和DM的密切关系[3-4]。脂肪组织是机体甘油的主要来源，而肝脏是甘油代谢的主要器官。然而，目前关于GK和AQPs表达的变化，不同的研究者的发现尚不一致。本文将分析GK与AQPs在肥胖和DM患者及动物模型肝脏和脂肪组织中的表达变化，旨在为研究者系统认识甘油在代谢性疾病中的作用提供参考，并呈现相对全面的研究概况。

1 GK及AQPs概述

1.1 GK的生物学功能及其在肝脏和脂肪组织中的差异

GK是甘油代谢的关键限速酶，其核心功能是催化甘油与三磷酸腺苷(adenosine triphosphate，ATP)反应生成甘油-3-磷酸(glycerol-3-phosphate，G3P)，将甘油引入糖异生及脂质合成等中心代谢途径[5]。该催化步骤处于甘油利用的起始环节，其酶活性变化可直接改变细胞对甘油的代谢效率。在哺乳动物体内，GK的活性和表达具有组织特异性。肝脏是GK表达丰富的器官之一，这与肝脏作为全身甘油摄取与利用的重要枢纽相符，而脂肪组织GK的基础表达相对较低[6]。特殊情况下，脂肪组织GK表达会上调，如在腺苷琥珀酸合成酶1缺陷的小鼠和胱硫醚-γ-裂解酶敲除小鼠皮下脂肪组织中GK的表达上调[7-8]，从而推动甘油依赖性的脂肪酸再酯化，驱动脂质合成-氧化循环，激活产热程序，导致小鼠体重下降。但是，肝脏GK活性的升高会推动甘油转化为G3P，通过糖异生途径生成葡萄糖，这虽然有助于在饥饿状态下维持血糖的稳态[9]，然而其在病理状态下的高活性也可能驱动肝脏脂肪变性，例如，代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease，MAFLD)小鼠中，GK表达明显上调，加剧了肝脏脂质堆积[10]。因此，GK的生物学功能存在组织特异性。所以在评价GK“上调/下调”时，还需要结合组织来源、代谢状态等进行综合解读，仅依托表达量分析甘油代谢的影响，可能导致结论偏差。

1.2 AQPs家族的生物学功能及其在肝脏和脂肪组织中的协同作用

AQPs是一个跨膜蛋白超家族，其成员不仅介导水的跨膜转运，部分亚型还能选择性通透甘油等小分子溶质[11]。在哺乳动物中，已鉴定出13种AQPs，根据其序列和转运特性，可主要分为仅通透水的经典水通道蛋白和可通透水及甘油等小分子的AQPs[12]。AQPs通过调控甘油在组织间的流动，参与脂质代谢和糖异生等过程[13]。其中，水甘油通道蛋白7(aquaglyceroporin 7，AQP7)和水甘油通道蛋白9(aquaglyceroporin 9，AQP9)是参与全身甘油代谢调控的两个核心成员。AQP7主要分布于脂肪组织中，是脂肪细胞将脂解释放的甘油转运进入血液循环的关键通道，在肥胖或DM状态下，脂肪组织AQP7的表达常发生改变，导致甘油转运失调，进而影响全身的甘油和葡萄糖代谢平衡[14]。AQP9则主要表达于肝脏，负责从门静脉血液中摄取甘油[15]。进入肝细胞的甘油可作为重要的代谢底物，在GK的催化下，一方面通过糖异生途径转化为葡萄糖，另一方面用于合成TG[13]。AQP7与AQP9在功能上协同配合，AQP7介导脂肪组织甘油释放，提高血浆甘油水平；而AQP9则用于肝脏摄取循环中的甘油，为糖异生和脂质合成提供前体。这一“释放-摄取”轴构成了机体甘油循环的核心，其稳态是维持全身能量平衡的基础，其紊乱则直接参与肥胖、DM等代谢性疾病的病理进程。

2 GK在肥胖及DM受累者中的表达变化

2.1 肝脏GK表达变化

肥胖和DM状态下，肝脏GK表达常表现为上调。如，与瘦型DM小鼠(db/+)相比，肥胖DM小鼠(db/db)肝脏中GK的信使核糖核酸(messenger ribonucleic acid，mRNA)水平和蛋白水平均升高[16]。以猪油/红花油饲喂KK雄性小鼠8周后，其肝脏GK蛋白水平也显著升高[17]。C57BL/6JRj雌性小鼠经高脂饮食(high fat diet，HFD)诱导12周后，GK蛋白水平呈升高趋势，诱导24周后GK蛋白水平显著升高；C57BL/6JRj雄性小鼠诱导12周后，GK蛋白水平即显著升高[18]。肝脏GK的表达调控是一个多层次复杂过程。转录共激活因子过氧化物酶体增殖物激活受体α参与GK的转录调控，从而影响GK的表达[19]。也有研究者指出，DM状态下GK的上调可能与核受体亚家族4群A成员1(nuclear receptor subfamily 4 group A member 1，NR4A1)有关，*Nr4a1*基因敲除小鼠GK的mRNA水平和蛋白水平均显著上调[20]。转录后水平研究表明，微小RNA-451在饮食性和遗传性DM小鼠模型的肝脏组织中表达上调，并通过靶向GK的mRNA负向调控肝脏糖异生和血糖水平[21]。鉴于肝脏GK上调与DM状态相关，以及高活性GK对于肝脏糖异生和脂质沉积的促进作用，靶向肝脏GK的表达或干预其上游调控因子以开发特异性抑制剂，可能成为缓解DM代谢紊乱的有效策略。

2.2 脂肪组织GK的表达变化

脂肪组织中GK的表达水平通常较低，但在肥胖和DM状态下，其表达可以发生显著的变化。小鼠经HFD饲喂8周后，小鼠后腹膜脂肪组织和附睾白色脂肪组织(epididymal white adipose tissue，eWAT)的GK含量和活性增加[22]。在饮食诱导的肥胖大鼠模型中，高脂高糖饮食显著增加了棕色脂肪组织中GK的水平[23]。此外，在肥胖和胰岛素抵抗(insulin resistance，IR)的db/db小鼠模型中，胰岛素增敏剂吡格列酮的治疗增加了白色脂肪组织(white adipose tissue，WAT)中GK的表达，这与其改善机体健康代谢的作用相一致[24]。研究发现，寒冷刺激诱导的WAT“褐变”过程中，GK的表达会上调激活产热程序[7]。米色脂肪细胞中，GK通过调节脂肪酸代谢来刺激解偶联蛋白1(uncoupling protein 1，UCP1)的表达，从而促进产热；当GK被敲低时，硬脂酰辅酶A去饱和酶1表达被上调使单不饱和脂肪酸在脂肪细胞积累，抑制了UCP1表达[25]，从而可能促进肥胖的发展。因此，GK的表达水平是决定脂肪细胞是倾向于储存能量还是消耗能量的关键因素之一。HFD诱导的脂肪细胞GK活性增加，可能是肥胖鼠应对能量过剩的精细调控。

3 甘油转运蛋白AQP7和AQP9在肥胖和DM中的表达变化

3.1 AQP7在脂肪组织中的表达变化

AQP7在脂肪组织中表达，是脂肪细胞释放甘油的主要途径；当脂肪分解时，AQP7从细胞质转运至细胞膜，促进甘油外流至血液。AQP7缺陷小鼠表现为甘油释放减少，脂肪量增加。肥胖是发展为2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）的重要危险因素，那肥胖以及T2DM状态下，脂肪组织AQP7表达发生了怎样的变化呢？不同部位的脂肪组织，肥胖及T2DM表达变化似乎存在差异。

3.1.1 AQP7在内脏脂肪组织（visceral adipose tissue，VAT）中的表达变化 对于VAT，多数研究者报道肥胖/T2DM状态下AQP7表达呈升高趋势。C57BL/6JRj小鼠经HFD诱导12周后，雌性腹主动脉和性腺周围脂肪组织AQP7蛋白水平均升高，24周后，雄性eWAT AQP7蛋白水平升高[3]。HFD诱导SD大鼠，12周后，大鼠eWAT AQP7 mRNA和蛋白水平均显著高于对照组[26]。HFD诱导Wistar大鼠5个月后，eWAT AQP7 mRNA水平也显著升高，但蛋白水平未见变化[27]。临床研究显示白种人T2DM患者VAT中AQP7 mRNA表达水平升高，相对于瘦型血糖正常人群，肥胖型T2DM人群VAT的AQP7蛋白水平有升高趋势[28]。对中国的T2DM患者腹部脂肪AQP7的表达研究显示，其mRNA和蛋白水平均高于对照组，与无DM的肥胖人群相比，肥胖T2DM患者VAT组织AQP7 mRNA水平显著升高[29]。

然而也有研究者发现，肥胖或DM患者VAT中AQP7表达无显著改变。雄性Swiss小鼠经HFD诱导8周后，VAT中的AQP7蛋白水平与对照组比较无显著差异[22]。高脂高果糖（high-fat and high-fructose diet，HFFD）干预Wistar大鼠6周后，未显著改变eWAT中的AQP7的mRNA和蛋白水平[30]。上身肥胖的女性与正常体重的女性相比，VAT的AQP7蛋白水平无显著差异[31]。甚至有研究者发现，肥胖或DM患者VAT中AQP7表达降低。李国生等[32]采用HFD诱导中国地鼠建立IR模型，并进一步用链脲佐菌素（streptozotocin，STZ）诱导建立T2DM模型，发现AQP7 mRNA水平在IR地鼠和T2DM模型地鼠中均降低，并且较IR鼠，T2DM鼠该基因mRNA水平进一步降低。还有研究发现db/db小鼠eWAT AQP7 mRNA水平降低，可能与脂肪细胞中过量脂质的积累有关[16]。在N-3多不饱和脂肪酸（n-3 polyunsaturated fatty acids，n3-PUFA）缺乏的大鼠eWAT中，AQP7的蛋白表达降低，而mRNA水平无变化[33]。有研究将正常瘦型人和肥胖者VAT的脂肪细胞体外培养，研究AQP7蛋白水平的变化，发现来自肥胖者样本脂肪细胞中AQP7的37 kDa和34 kDa同工型表达下降[34]。肥胖和DM受试者VAT中AQP7表达变化见表1。

3.1.2 AQP7在皮下脂肪组织（subcutaneous adipose tissue，SAT）中的表达变化 AQP7在肥胖及DM患者SAT中的表达变化与在VAT中有相似之处，但也存在差异。多数研究者报道AQP7在肥胖及DM患者SAT中无显著改变，用HFD诱导SD大鼠12周后SAT的AQP7基因表达无显著变化[26]。自发性2型糖尿病模型大鼠（Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rat，OLETF）SAT中的蛋白水平与同龄对照组相比无显著改变[35]。上身肥胖的女性与正常体重的女性相比，SAT中AQP7蛋白水平无显著差异[31]。肥胖型T2DM男性的SAT的AQP7与瘦型健康人相比，表达丰度相似[36]。相对于“健康”肥胖人群，高血脂肥胖人群以及高血脂合并DM人群中SAT的AQP7表达水平无显著变化[37]。与VAT相比，SAT具有更强的扩张能力和较好的胰岛素敏感性，在肥胖/DM早期，SAT可能通过维持AQP7表达的相对稳定，以保证甘油的有效外排，从而避免脂质在脂肪细胞内过度蓄积，这可能是维持局部甘油代谢稳态的适应性表现。

还有一部分研究者发现，AQP7在肥胖及DM患者SAT中出现显著下调。雄性C57BL/6J小鼠经21周HFD诱导后，腹股沟脂肪组织*Aqp7* mRNA水平显著降低[38]。还有研究者将正常瘦型人和肥胖者SAT的脂肪细胞体外培养，发现来自肥胖者SAT样本脂肪细胞中AQP7的37 kDa和34 kDa同工型表达下降；进一步将肥胖者按是否有DM进行分组，发现

表1 肥胖和DM受试者VAT中AQP7表达变化

模型/受试对象	造模过程	造模时间	mRNA变化	蛋白变化	参考文献
肥胖小鼠[a/b]（57BL/6JRj）	HFD诱导	12周/24周	-	↑	[3]
肥胖大鼠[b]（SD）	HFD诱导	12周	↑	↑	[26]
Wistar大鼠[b]	HFD诱导	5个月	↑	无差异	[27]
肥胖/T2DM人群[a/b]	-	-	↑	升高趋势	[28]
肥胖/T2DM人群[a/b]	-	-	↑	-	[29]
Swiss小鼠[b]	HFD诱导	8周	-	无差异	[22]
Wistar大鼠[b]	HFFD诱导	6周	无差异	无差异	[30]
上身肥胖人群[a]	-	-	-	无差异	[31]
T2DM大鼠[a/b]（中国地鼠）	HFD+STZ	15周	↓	-	[32]
肥胖小鼠[b]（db/db）	常规饲料	14周	↓	-	[16]
肥胖大鼠子代[a/b]（品系不明）	N3-PUFA缺乏	12周	无差异	↓	[33]
肥胖人群[a/b]	-	-	-	↓	[34]

注：a，雌性/女性；b，雄性/男性；-，未涉及

无DM的肥胖者较正常健康人样本AQP7的34 kDa同工型下降；有DM的肥胖者与无DM肥胖者相比较，该同工型的AQP7蛋白进一步下降[34]。AQP7表达下调可能是甘油外排功能衰竭的标志之一，提示脂肪细胞失去有效释放甘油的能力，从而导致脂质在细胞内异常蓄积，并加剧IR和局部炎症。

少数研究者发现，在肥胖及DM患者SAT中AQP7被显著上调。ob/ob肥胖小鼠SAT的AQP7 mRNA与蛋白水平均显著升高[39]，Wistar大鼠HFD饮食5个月后SAT中的AQP7蛋白水平也显著增加[27]。在2月龄~7岁的儿童中，也发现肥胖者较瘦弱者SAT来源的脂肪细胞中41 kDa的AQP7蛋白水平高[40]。肥胖和DM受试者SAT中AQP7表达变化见表2。

不同研究之间AQP7表达趋势并不一致，可能与物种差异、脂肪组织类型、肥胖或DM的病程阶段以及分子调控机制有关。一项关于饮食诱导肥胖大鼠的研究发现，AQP7的表达受到生长激素、瘦素和胰岛素等激素的调控[41]。IR的程度不同，对于AQP7的表达水平产生影响也不同。AQP7的亚细胞定位呈现动态变化，亦影响其功能表达。Miyauchi T等[42]研究发现，AQP7在WAT的质膜上有表达，在儿茶酚胺刺激下还会重新定位到细胞内膜结构。肥胖状态下，脂肪细胞肥大以及脂质积累可能会改变AQP7的亚细胞定位，影响其功能活性，但是蛋白表达水平未发生变化，导致部分研究中mRNA和蛋白水平表达不一致。AQP7存在多种亚型，不同分子量的亚型可能对应不同的翻译后修饰或者剪接变体，有不同的调控特性以及功能活性。肥胖处于不同病程阶段，T2DM发展到不同阶段，这些疾病亚型的表达会出现特异性变化。此外，不同种族、性别以及遗传背景的个体可能有不同的AQP7表达调控模式，这可解释研究间的结果差异。

3.2 AQP9在肝脏中的表达变化

AQP9是肝脏中表达的主要AQPs，是肝细胞糖异生而摄取甘油的主要途径，肝脏代谢着70%~90%的血浆甘油[43]。多数研究报道肥胖或DM患者肝脏组织中，其表达水平是升高的。瘦素缺乏(ob/ob)小鼠由常规实验饲料诱导12周，肝脏AQP9 mRNA水平较野生型小鼠显著升高[44]。ob/ob小鼠肝脏AQP9 mRNA水平与野生型小鼠无显著差异，但其蛋白水平有升高趋势(P=0.082)[39]。与对照组相比，HFD饲料组给予C57BL/6小鼠2周和6周后，其肝脏组织AQP9 mRNA水平显著升高[45]。用猪油/红花油饲喂KK雄性小鼠8周，肝脏AQP9蛋白水平也显著升高[17]。与对照组相比，1型和2型DM肝脏中AQP9的表达均显著升高[46]。然而也有研究者报道，肥胖或DM患者肝脏组织AQP9表达降低：4周龄雄性Wistar大鼠经5个月HFD诱导后，肝脏AQP9 mRNA和蛋白水平显著降低[27]。肥胖和DM受试者肝脏中AQP9表达变化见表3。

AQP9表达变化会受到疾病阶段、动物模型差异、饮食干预的时间与类型以及IR等多种因素的影响。在肥胖和DM的早期阶段，肝脏为支持糖异生，需要增加甘油摄取量，使得AQP9的表达出现上调[17]。然而随着疾病的进展以及IR的加重，肝脏可能会通过下调AQP9表达来减少甘油摄取，以此限制的TG积累以及糖异生，这属于机体的一种代偿性保护机制[47]。肥胖和DM患者常伴有MAFLD，肝脏脂肪变性的严重程度同样会对AQP9在肝脏中的表达产生影响，不

表2 肥胖和DM受试者SAT中AQP7表达变化

模型/受试对象	造模过程	造模时间	mRNA变化	蛋白变化	参考文献
肥胖大鼠[b](SD)	HFD	12周	无差异	无差异	[26]
OLETF大鼠[b]	常规饲料+蔗糖饮水	8周/18周/28周	无差异	无差异	[35]
上身肥胖人群[a]	–	–	–	无差异	[31]
肥胖T2DM人群[b]	–	–	–	无差异	[36]
T2DM人群[a/b]	–	–	无差异	–	[37]
肥胖小鼠[b](57BL/6J)	HFD	21周	↓	–	[38]
肥胖T2DM人群[a/b]	–	–	–	↓	[34]
肥胖小鼠[b](ob/ob)	常规饲料	4周	↑	↑	[39]
Wistar大鼠[b]	HFD	5个月	无差异	↑	[27]
肥胖儿童[a/b]	–	–	–	↑	[40]

注：a，雌性/女性；b，雄性/男性；–，未涉及

表3 肥胖和DM受试者肝脏中AQP9表达变化

模型/受试对象	造模过程	造模时间	mRNA变化	蛋白变化	参考文献
肥胖小鼠[b](ob/ob)	常规饲料	12周	↑	–	[44]
肥胖小鼠[b](ob/ob)	常规饲料	4周	无差异	↑(P=0.082)	[39]
C57Bl/6JRj小鼠[a/b]	HFD诱导	2周和6周	↑	–	[45]
KK小鼠[b]	猪油/红花油	8周	–	↑	[17]
DM人群[a/b]	–	–	–	↑	[46]
Wistar大鼠[b]	HFD	5个月	↓	↓	[27]

注：a，雌性/女性；b，雄性/男性–，未涉及

同研究里MAFLD的严重程度不同，致使其肝脏中AQP9表达并不一致。此外AQP9的表达还涉及转录后调控机制，因为有些研究中发现AQP9蛋白水平的变化并不与mRNA水平的变化保持一致。此外，在肥胖和DM发展进程中，AQP9的表达还可能受到DNA甲基化、组蛋白修饰等表观遗传机制调控[14]。

4 小结与展望

GK、AQP7以及AQP9是调控体内甘油水平的核心分子，本综述对它们在脂肪组织和肝脏中的表达变化以及相关机制做了系统梳理。GK的表达具有组织特异性，在肥胖或者DM状态时，肝脏中GK的表达上调，是推动甘油糖异生以及新生脂肪生成、加剧代谢紊乱的关键因素，也是机体负反馈调节的一部分。而在脂肪组织当中，GK的表达变化和脂肪细胞的功能状态密切相关，其上调和能量消耗增加与胰岛素敏感性的改善相关。相比之下，AQP7在脂肪组织里的表达变化呈现出高度的异质性与矛盾性，其表达水平受到物种、脂肪组织类型、疾病病程以及分子亚型等多种因素的影响，导致不同研究之间的结果存在差异，体现了其表达调控在转录、翻译后修饰以及亚细胞定位等多个层次的复杂性。AQP9在肝脏中的表达受疾病进程影响，在早期常高表达来促进糖异生，而在晚期或者严重IR状态下低表达，限制TG积累和糖异生。脂肪组织通过AQP7完成甘油释放，肝脏通过AQP9完成甘油摄取，甘油经过GK催化进入代谢通路，这三者共同构成了“脂肪-肝脏-甘油轴”。在肥胖/DM的病理状态下，这一代谢轴的失调是致使循环甘油水平升高以及肝脏糖异生增强和脂质堆积的核心环节。GK与AQPs的表达变化相互关联，共同影响全身代谢平衡。

尽管目前对于肥胖及DM状态下GK、AQP7和AQP9的表达变化已有初步认识，但该领域仍存在大量未知亟待探索。未来研究可从以下几个方面深入展开。首先，针对GK在肝脏组织和脂肪组织所表现出的生物效应的差异，开展靶向特定组织的抑制剂或激活剂的研究，以开发有效缓解DM症状的药物；其次，探究同一疾病状态下AQP7表达趋势不一致的机制，以明确AQP7与代谢性疾病之间的确切关系；最后，基于甘油是联系GK、AQP7和AQP9重要代谢分子，可能是肝脏和脂肪组织之间对话的关键纽带，未来可以深入探讨甘油或甘油代谢物作为信息分子的可能性以及背后的机制，为代谢性疾病的治疗提供潜在靶点。总之，未来通过深入探究GK与AQPs在肥胖及DM中的作用机制，有望为防治代谢性疾病开辟新路径。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 彭淑红：负责本文构思与设计、研究资料的收集与整理、论文撰写；朱卫丰：负责本文质量控制及审核，对文章整体负责；张蒙雨、姜家旺：负责本文资料的收集与整理；高喜月、安香霖：负责本文内容和格式的修订

参 考 文 献

[1] Marushchak M, Kozak K, Krynytska I. Comorbid overweight/obesity and chronic pancreatitis exacerbate the dyslipidemia progression in type 2 diabetic patients[J]. Endocr Regul, 2022, 56(3): 168-177.

[2] Dyar KA, Lutter D, Artati A, et al. Atlas of circadian metabolism reveals system-wide coordination and communication between clocks [J]. Cell, 2018, 174(6): 1571-1585.

[3] Michurina SS, Beloglazova IB, Agareva MY, et al. Glycerol kinase overexpression suppresses lipid synthesis but increases mitochondrial membrane potential and thermogenesis activity in adipocytes[J]. Biochemistry(Moscow), 2025, 90(5): 622-634.

[4] Galli M, Hameed A, Żbikowski A, et al. Aquaporins in insulin resistance and diabetes: More than channels![J]. Redox Biol, 2021, 44: 102027.

[5] Balogun EO, Ogra IO, Ndidi US, et al. Structure, mutation, functional domain roles and medical implications of glycerol kinase[J]. Protein J, 2026, 45(1): 55-82.

[6] Rani RM, Syngkli S, Nongkhlaw J, et al. Expression and characterisation of human glycerol kinase: the role of solubilising agents and molecular chaperones[J]. Biosci Rep, 2023, 43(4): 1-18.

[7] Sun JJ, Alimujiang M, Li WF, et al. Adenylosuccinate synthase 1 deficiency improves energy metabolism by promoting adipose tissue re-esterification *via* glycerol kinase upregulation[J]. Adv Sci, 2026, 13(1): e06270.

[8] Lee AH, Orliaguet L, Youm YH, et al. Cysteine depletion triggers adipose tissue thermogenesis and weight loss[J]. Nat Metab, 2025, 7(6): 1204-1222.

[9] Lorenzetti F, Capiglioni AM, Marinelli RA, et al. Hepatic glycerol metabolism is early reprogrammed in rat liver cancer development[J]. Biochimie, 2020, 170: 88-93.

[10] Ouyang SY, Zhuo S, Yang MM, et al. Glycerol kinase drives hepatic *de novo* lipogenesis and triglyceride synthesis in nonalcoholic fatty liver by activating SREBP-1c transcription, upregulating DGAT1/2 expression, and promoting glycerol metabolism[J]. Adv Sci, 2024, 11(46): 2401311.

[11] Sachdeva R, Priyadarshini P, Gupta S. Aquaporins display a diversity in their substrates[J]. J Membr Biol, 2023, 256(1): 1-23.

[12] Xu L, Guo XD, Wang WD, et al. Classification and gene structure of aquaporins[J]. Adv Exp Med Biol, 2023, 1398: 1-13.

[13] Calamita G, Delporte C. Involvement of aquaglyceroporins in energy metabolism in health and disease[J]. Biochimie, 2021, 188: 20-34.

[14] Liu J, Xia ZW, Peng SH, et al. The important role of aquaglyceroporin 7 in health and disease[J]. Biomolecules, 2024, 14(10): 1228.

[15] Ye YW, Ran JH, Yang BX, et al. Aquaporins in digestive system [J]. Adv Exp Med Biol, 2023, 1398: 145-154.

[16] Hirako S, Wakayama Y, Kim H, et al. Association of aquaporin 7 and 9 with obesity and fatty liver in db/db mice[J]. Zoolog Sci, 2023, 40(6): 455-462.

[17] Iizuka Y, Hirako S, Kim H, et al. Fish oil-derived n-3 polyunsaturated fatty acids downregulate aquaporin 9 protein expression of liver and white adipose tissues in diabetic KK mice and 3T3-L1 adipocytes[J]. J Nutr Biochem, 2024, 124: 109514.

[18] Iena FM, Jul JB, Vegger JB, et al. Sex-specific effect of high-fat diet on glycerol metabolism in murine adipose tissue and liver[J]. Front Endocrinol, 2020, 11: 577650.

[19] Patsouris D, Mandard S, Voshol PJ, et al. PPARalpha governs glycerol metabolism[J]. J Clin Invest, 2004, 114(1): 94-103.

[20] Miao LL, Yang YS, Liu Y, et al. Glycerol kinase interacts with nuclear receptor NR4A1 and regulates glucose metabolism in the liver

[J]. FASEB J, 2019, 33(6): 6736-6747.

[21] Zhuo S, Yang MM, Zhao YN, et al. MicroRNA-451 negatively regulates hepatic glucose production and glucose homeostasis by targeting glycerol kinase-mediated gluconeogenesis[J]. Diabetes, 2016, 65(11): 3276-3288.

[22] Buzelle SL, Przygodda F, Rossi-Valentim R, et al. Activation of adipose tissue glycerokinase contributes to increased white adipose tissue mass in mice fed a high-fat diet[J]. Endocrine, 2020, 69(1): 79-91.

[23] Da Eira D, Jani S, Ceddia RB. An obesogenic diet impairs uncoupled substrate oxidation and promotes whitening of the brown adipose tissue in rats[J]. J Physiol, 2023, 601(1): 69-82.

[24] Collier JJ, Batdorf HM, Merrifield KL, et al. Pioglitazone reverses markers of islet beta-cell de-differentiation in db/db mice while modulating expression of genes controlling inflammation and browning in white adipose tissue from insulin-resistant mice and humans[J]. Biomedicines, 2021, 9(9): 1189.

[25] Iwase M, Tokiwa S, Seno S, et al. Glycerol kinase stimulates uncoupling protein 1 expression by regulating fatty acid metabolism in beige adipocytes[J]. J Biol Chem, 2020, 295(20): 7033-7045.

[26] 潘 伟, 沈飞霞, 谷雪梅. 高脂诱导胰岛素抵抗大鼠对不同脂肪组织水通道蛋白7的影响[J]. 浙江医学, 2017, 39(22): 1953-1956, 1975.

Pan W, Shen FX, Gu XM. Effects of aquaporin 7 in different adipose tissues of rats with insulin resistance[J]. Zhejiang Med J, 2017, 39(22): 1953-1956, 1975.

[27] Méndez-Giménez L, Becerril S, Moncada R, et al. Gastric plication improves glycemia partly by restoring the altered expression of aquaglyceroporins in adipose tissue and the liver in obese rats[J]. Obes Surg, 2017, 27(7): 1763-1774.

[28] Miranda M, Escoté X, Ceperuelo-Mallafré V, et al. Paired subcutaneous and visceral adipose tissue aquaporin-7 expression in human obesity and type 2 diabetes: differences and similarities between depots[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(7): 3470-3479.

[29] 田新灵, 贾春静. 水通道蛋白7与2型糖尿病发病风险的关联分析[J]. 华夏医学, 2025, 38(1): 51-57.

Tian XL, Jia CJ. Association between aquaporin 7 and risk of type 2 diabetes[J]. Acta Med Sin, 2025, 38(1): 51-57.

[30] Gómez-Zorita S, Trepiana J, Fernández-Quintela A, et al. Resveratrol and pterostilbene, two analogue phenolic compounds, affect aquaglyceroporin expression in a different manner in adipose tissue[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(9): 2654.

[31] Nørholm A, Kjær IG, Søndergaard E, et al. Glycerol handling in paired visceral and subcutaneous adipose tissues in women with normal weight and upper-body obesity[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(16): 9008.

[32] 李国生, 刘栩晗, 李欣宇, 等. 黄连素对2型糖尿病地鼠内脏脂肪组织RIP140调控通路基因mRNA表达的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(15): 1268-1273.

Li GS, Liu XH, Li XY, et al. Effects of Berberine on gene mRNA expression of RIP140 regulative pathway in visceral adipose tissues from type 2 diabetic hamsters[J]. Chin J Hosp Pharm, 2016, 36(15): 1268-1273.

[33] Portois L, Zhang Y, Perret J, et al. Glycerol metabolism alteration in adipocytes from n3-PUFA-depleted rats, an animal model for metabolic syndrome[J]. Horm Metab Res, 2012, 44(1): 28-32.

[34] Mourelatou R, Kostopoulou E, Rojas-Gil AP, et al. Decreased adipocyte glucose transporter 4 (GLUT4) and aquaglyceroporin-7 (AQP7) in adults with morbid obesity: possible early markers of metabolic dysfunction[J]. Hormones, 2019, 18(3): 297-306.

[35] 段玉敏, 袁振芳, 张婷婷, 等. 自发2型糖尿病模型OLETF大鼠脂肪组织水通道蛋白7表达水平的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2011, 19(3): 216-220.

Duan YM, Yuan ZF, Zhang TT, et al. Study of aquaporin 7 expression in adipose tissue of OLETF rats[J]. Chin J Diabetes, 2011, 19(3): 216-220.

[36] Lebeck J, Søndergaard E, Nielsen S. Increased AQP7 abundance in skeletal muscle from obese men with type 2 diabetes[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2018, 315(3): 367-373.

[37] Ferrer R, Pardina E, Rossell J, et al. Decreased lipases and fatty acid and glycerol transporter could explain reduced fat in diabetic morbidly obese[J]. Obesity, 2014, 22(11): 2379-2387.

[38] Zhang J, Wang T, Shi Y, et al. Abdominal massage ameliorates inguinal fat accumulation via augmentation of PPARgamma signaling in high-fat diet-induced obese mice[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2023, 16: 2409-2418.

[39] Rodríguez A, Moreno NR, Balaguer I, et al. Leptin administration restores the altered adipose and hepatic expression of aquaglyceroporins improving the non-alcoholic fatty liver of ob/ob mice[J]. Sci Rep, 2015, 5: 12067.

[40] Oikonomou E, Kostopoulou E, Rojas-Gil AP, et al. Adipocyte aquaporin 7(AQP7) expression in lean children and children with obesity. Possible involvement in molecular mechanisms of childhood obesity[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2018, 31(10): 1081-1089.

[41] Frühbeck G, Méndez-Giménez L, Becerril S, et al. Increased aquaporin-7 expression is associated with changes in rat brown adipose tissue whitening in obesity: impact of cold exposure and bariatric surgery[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(4): 3412.

[42] Miyauchi T, Yamamoto H, Abe Y, et al. Dynamic subcellular localization of aquaporin-7 in white adipocytes[J]. FEBS Lett, 2015, 589(5): 608-614.

[43] Jelen S, Wacker S, Aponte-Santamaría C, et al. Aquaporin-9 protein is the primary route of hepatocyte glycerol uptake for glycerol gluconeogenesis in mice[J]. J Biol Chem, 2011, 286(52): 44319-44325.

[44] Hirako S, Wakayama Y, Kim H, et al. The relationship between aquaglyceroporin expression and development of fatty liver in diet-induced obesity and ob/ob mice[J]. Obes Res Clin Pract, 2016, 10(6): 710-718.

[45] Hatem-Vaquero M, Griera M, Garcia-Ayuso D, et al. Integrin linked kinase (ILK) downregulation as an early event during the development of metabolic alterations in a short-term high fat diet mice model[J]. Cell Physiol Biochem, 2020, 54(1): 71-87.

[46] Hou JJ, Li Y, Ren X, et al. Similar Aquaporin9 and MAPK expression profiles in the liver of types 1 and 2 diabetes mellitus[J]. Horm Metab Res, 2018, 50(5): 414-421.

[47] Rodríguez A, Gena P, Méndez-Giménez L, et al. Reduced hepatic aquaporin-9 and glycerol permeability are related to insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Int J Obes, 2014, 38(9): 1213-1220.

(收稿: 2026-02-09; 修回: 2026-03-14; 录用: 2026-03-26)

(责任编辑: 曾 玲)

本文引用格式:

彭淑红, 张蒙雨, 姜家旺, 等. 甘油激酶与甘油转运蛋白在肥胖和糖尿病肝脏和脂肪组织中表达变化的研究进展[J]. 重庆医科大学学报, XXXX, XX(XX): 1-6.