

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.10.013
文章编号: 1005-8982 (2020) 10-0063-04

白脂素在代谢性疾病中的作用研究进展

谷倩倩, 肖新华

(南华大学附属第一医院 内分泌科, 湖南 衡阳 421001)

摘要: 白脂素是近年来新发现的脂肪因子, 主要功能是诱导肝脏葡萄糖的合成, 促进胰岛 β 细胞炎症、功能障碍、凋亡, 抑制胰岛素分泌, 升高血糖。白脂素与肥胖、2型糖尿病及多囊卵巢综合征等代谢性疾病的病理生理过程关系密切。该文对白脂素进行概述, 综述其在代谢性疾病中的新作用。

关键词: 糖尿病; 肥胖症; 代谢; 综述

中图分类号: R589

文献标识码: A

Research progress of asprosin in metabolic diseases

Qian-qian Gu, Xin-hua Xiao

(Department of Metabolism and Endocrinology, the First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract: Asprosin is a newly discovered adipokines. Its main function is to induce hepatic glucose synthesis, promote islet β -cell inflammation, dysfunction, apoptosis, inhibit insulin secretion, and raise blood sugar. In recent years, there is increasing evidence that Asprosin is closely related to the pathophysiological processes of obesity, type 2 diabetes, polycystic ovary syndrome, and other metabolic diseases. This article reviews the new role of asprosin in metabolic diseases from the overview of Asprosin, its clinical observations of its changes in the above diseases and the possible mechanisms involved.

Keywords: diabetes mellitus; obesity; metabolism; review

代谢性疾病是指葡萄糖、蛋白质及脂质在体内代谢异常引起的一类疾病, 包括代谢综合征、肥胖症、糖尿病、多囊卵巢综合征及非酒精性脂肪肝等, 遗传因素(如遗传、种族和家族史)和生活方式(吸烟、药物治疗、超重缺乏身体活动)可能参与这类疾病的发生、发展。脂肪组织作为一种活跃的内分泌器官通过释放脂肪因子调节多种生理过程, 如能量消耗、食欲控制、葡萄糖稳态、胰岛素敏感性、炎症及组织修复等^[1-4]。随着研究的深入, 人们逐渐认识到许多脂肪因子可以调节多种代谢性疾病的发生、发展, 如脂联素、瘦素、鸢尾素及锌 α 2 糖蛋白等。本文综述新型

脂肪因子—白脂素在代谢性疾病中的作用研究进展。

1 白脂素的概述

ROMERE 等^[5]于2016年研究新生儿型类早衰症(neonatal progeroid syndrome, NPS)发病机制时发现一种新型脂肪因子, NPS患者空腹胰岛素水平约为健康人的50%, 而血糖水平却保持正常, 原因是患者体内缺乏白脂素。白脂素能够促进肝糖原分解升高血糖, 故NPS患者虽然胰岛素水平下降, 但血糖水平并不升高。白脂素由原纤维蛋白1(profibrillin 1, FBN1)基因的第65和66个外显子编码^[5], FBN1基因位于人的

收稿日期: 2019-11-23

[通信作者] 肖新华, E-mail: xiaoxinhua139@163.com; Tel: 13974703153

15 号染色体长臂 2 区 1 带第 1 亚带 (15q21.1), 该基因由 66 个外显子组成, 编码一个含有 2 871 个氨基酸的蛋白质前体^[6]。该蛋白质前体经弗林蛋白酶裂解产生一个成熟的 FBN1 蛋白和一个含 140 个氨基酸残基的 C 末端多肽白脂素^[7]。

2 白脂素与代谢性疾病的关系

2.1 白脂素与 2 型糖尿病

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是指以胰岛素抵抗、胰岛素分泌相对缺乏、糖原分解及糖异生增强为主要特征, 并伴有慢性炎症反应的慢性代谢性疾病。研究发现在禁食状态下, 白脂素以嗅觉感受器 OLF1R734 为受体, 通过激活 G 蛋白-环磷酸腺苷-依赖性蛋白激酶通路, 促进肝脏释放葡萄糖, 发挥升高血糖的作用^[5,8]。另外, 给小鼠注射白脂素重组蛋白可以提高小鼠的血糖水平, 提示白脂素与 T2DM 关系密切。ZHANG 等^[9] 研究发现, 与健康人相比, T2DM 患者血清白脂素浓度较高, 且与空腹血糖、胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 指数呈正相关。多元逐步回归分析显示, 空腹血糖是血清白脂素的独立影响因素。其他学者的研究也支持这一结论^[10-11]。上述研究说明, 白脂素可作为 T2DM 的风险因子参与 T2DM 的发生、发展, 其可能的机制涉及提高 IR 指数、胰岛素抵抗指数, 加强胰岛 β 细胞功能障碍及炎症。研究发现, IR 人群或小鼠的白脂素浓度高于对照组^[5], 且与 IR 指数呈正相关^[9-11], 提示白脂素含量的增加可能促进 IR。胰岛 β 细胞功能障碍是参与 T2DM 发展的重要机制^[12-13]。WANG 等^[11] 发现, 白脂素浓度与第 1 阶段 (0 ~ 10 min) 胰岛素分泌、急性胰岛素反应和葡萄糖处置指数曲线下面积等第 1 阶段胰岛素分泌指标呈负相关。胰岛素作为经典的降低葡萄糖的激素, 由胰岛 β 细胞分泌。白脂素可能通过抑制胰岛 β 细胞功能, 影响胰岛素的分泌。LEE 等^[14] 进一步发现, 用棕榈酸处理小鼠胰岛素瘤 MIN6 细胞和含有 β 细胞的人原代胰岛细胞, 增加白脂素的分泌, 而分泌的白脂素通过 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR-4) / c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 途径导致胰岛 β 细胞炎症、功能障碍及凋亡。白脂素不仅扰乱胰岛 β 细胞功能, 而且可以影响炎症, 慢性炎症是 T2DM 的重要特征。研究发现, 白脂素浓度与炎症标志物超敏 C 反应蛋白呈正相关^[15], 并且可以通过蛋白激酶 C- δ (protein kinase C- δ , PKC- δ) 激

活骨骼肌中内质网应激和炎症, 减弱胰岛素信号通路, 进一步抑制胰岛素的分泌^[16]。

2.2 白脂素与肥胖

肥胖是指机体脂肪过度堆积, 超过 20% 标准体重的慢性炎症性病理状态^[17]。除遗传因素外, 活动过少、过度进食等生活方式也可导致肥胖。研究发现, 相比非肥胖人群, 肥胖人群白脂素的浓度较高^[9, 18-20], 且与肥胖参数, 如体重指数 (BMI)、腰围 (waist circumference, WC) 和腰臀比 (waist-to-hip ratio, WHR) 呈正相关, 而利用白脂素中和抗体消融白脂素可以降低肥胖小鼠的体重和食欲, 提示高白脂素血症可能是肥胖发生的危险因素。而刘师伟等^[10] 提出, 白脂素在肥胖人群与非肥胖人群比较无差异, 且与 BMI、WC 及 WHR 无关。对这一相反结论, 可以认为脂肪组织并非白脂素的唯一来源, 肺、心脏及胃肠道也可分泌白脂素^[5], 未来需要进一步验证肥胖患者中非脂肪组织来源白脂素的作用。此外, WANG 等^[18] 报道, 肥胖患者术前血清白脂素浓度越高, 减重手术效果越好。由于减重手术后体重减轻的机制涉及多种途径, 包括食物吸收减少, 食欲调节, 多种胃肠激素变化和肠道微生物菌群谱改变等^[21-22], 所以白脂素可能与这些机制相互作用, 而影响减重手术的效果。

关于白脂素影响肥胖的机制尚未完全阐明。ROMERE 等^[5] 发现, 人或动物体内白脂素缺乏会引起食欲减退和消瘦, 提示白脂素可能通过影响食欲参与肥胖的发生、发展。AgRP+ 神经元位于下丘脑弓状核中, 是一个促进食欲的神经元群。DUERRSCHMID 等^[19] 研究发现, 血清中的白脂素可以通过血脑屏障, 到达中枢系统, 并通过 cAMP 依赖途径直接激活 AgRP+ 神经元, 该信号以氨基酸依赖的方式抑制下游的厌食神经元的活动, 引起食欲增加, 进而导致肥胖。

2.3 白脂素与多囊卵巢综合征

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是以稀发排卵、高雄激素及 IR 为特征的内分泌紊乱疾病。IR 和慢性炎症是 PCOS 发病机制的中心环节, 此外, PCOS 本身又可能诱发及加重 IR 和炎症, 引起恶性循环^[23-25]。白脂素可加重 IR, 引起胰岛 β 细胞及骨骼肌的炎症^[5, 9-11, 14-16], 提示其可能参与 PCOS 的发生、发展, 但目前关于白脂素与 PCOS 的研究较少。ALAN 等^[26] 在 78 例胰岛素敏感性较高的健康女性和 78 例胰岛素敏感性受损的 PCOS 女性的横断面研究中发现, PCOS 患者血清白脂素浓度高于健康女性, 且在

健康的个体中,白脂素浓度越高,患 PCOS 的风险越大,这与以往的研究结果相似^[15],提示高白脂素血症可能是 PCOS 的危险因素。然而发现,PCOS 患者的白脂素水平与正常对照组比较无差异。此外在 PCOS 患者中,血清白脂素的水平与 IR、血脂异常等合并症亦无相关性。CHANG 等^[27]认为 T2DM 患者白脂素升高可能是疾病的特异性,因为 T2DM 和 PCOS 患者的 IR 与血脂异常的机制不同,所以白脂素介导的 T2DM 代谢指标(如血脂、血糖等)改变的机制,可能并不适用于 PCOS 患者。但由于以上研究纳入的人群,影响血糖、血脂变化的因素,检测方法及样本量不同等,可能会对判断白脂素与 PCOS 的直接关系带来干扰。因此,需要进一步研究不同的检测技术,更加科学的实验设计,更大样本量的临床研究来明确 PCOS 与白脂素的关系。

3 总结

综上所述,肥胖、糖尿病、PCOS 患者的血脂素浓度与健康人群存在不同程度的差异,而这些差异是否会影响疾病转归仍未可知。可以肯定的是,白脂素在这类疾病中发挥着重要作用,有望成为上述疾病的治疗靶点,未来可以尝试在病理状态下适当拮抗或激活其活性,从而使特定的人群收益。然而目前关于白脂素的研究大多为临床相关性研究,动物及细胞实验方面研究较少,需要进一步的实验去探索白脂素促进 IR 的分子机制,以及对糖脂代谢的作用。

参 考 文 献:

- [1] OUCHI N, PARKER J L, LUGUS J J, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(2): 85-97.
- [2] OUCHI N, KIHARA S, ARITA Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- κ B signaling through a cAMP dependent pathway[J]. *Circulation*, 2000, 102(11): 1296-1301.
- [3] OUCHI N, KIHARA S, FUNAHASHI T, et al. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2003, 14: 561-566.
- [4] RONTI T, LUPATTELLI G, MANNARINO E. The endocrine function of adipose tissue: an update[J]. *Clin Endocrinol Oxf*, 2006, 64(4): 355-365.
- [5] ROMERE C, DUERRSCHMID C, BOURNAT J, et al. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone[J]. *Cell*, 2016, 165(3): 566-579.
- [6] RITTY T M, BROEKELMANN T, TISDALE C, et al. Processing of the fibrillin-1 carboxyl-terminal domain[J]. *Biol. Chem*, 1999, 274(13): 8933-8940.
- [7] 胡芬, 张运峰. Fc-Asprosin 融合蛋白表达及糖尿病患者血清 Asprosin 水平检测[J]. *基因组学与应用生物学*, 2018, 37(8): 3647-3651.
- [8] LI E W, SHAN H L, CHEN L Q, et al. OLFMR734 mediates glucose metabolism as a receptor of Asprosin[J]. *Cell Metab*, 2019, 30: 1-10.
- [9] ZHANG L, CHEN C, ZHOU N, et al. Circulating Asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 489: 183-188.
- [10] 刘师伟, 吴亚茹, 段瑞雪, 等. 2 型糖尿病患者血清 Asprosin 水平及其与代谢指标的相关性研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2018, 43(12): 1613-1618.
- [11] WANG Y, QU H, XIONG X, et al. Plasma Asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first-phase insulin secretion[J]. *Mediators Inflamm*, 2018, DOI: 10.1155/2018/9471583.
- [12] DEL PRATO S, TIENGO A. The importance of first-phase insulin secretion: implications for the therapy of type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2001, 17(3): 164-174.
- [13] BUNT J C, KRAKOFF J, ORTEGA E, et al. Acute insulin response is an independent predictor of type 2 diabetes mellitus in individuals with both normal fasting and 2-h plasma glucose concentrations[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2007, 23(4): 304-310.
- [14] LEE T, YUN S, JEONG J H, et al. Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK mediated inflammation[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2019, 486: 96-104.
- [15] LI X, LIAO M, SHEN R, et al. Plasma Asprosin levels are associated with glucose metabolism, lipid, and sex hormone profiles in females with metabolic-related diseases[J]. *Mediators Inflamm*, 2018, DOI: 10.1155/2018/7375294.
- [16] JUNG T W, KIM H C, KIM H U, et al. Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKC δ -activated ER stress and inflammation in skeletal muscle[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 20888-20899.
- [17] ODEGAARD J I, CHAWLA A. Mechanisms of macrophage activation in obesity-induced insulin resistance[J]. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2008, 4(11): 619-626.
- [18] WANG C Y, LIN T A, LIU K H, et al. Serum Asprosin levels and bariatric surgery outcomes in obese adults[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2019, 43(5): 1019-1025.
- [19] DUERRSCHMID C, HE Y, WANG C, et al. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone[J]. *Nat Med*, 2017, 23(12): 1444-1453.
- [20] UGUR K, AYDIN S. Saliva and blood Asprosin hormone concentration associated with obesity[J]. *Int J Endocrinol*, 2019, 27, DOI: 10.1155/2019/2521096.
- [21] IONUT V, BURCH M, YODIM A, et al. Gastrointestinal

- hormones and bariatric surgery-induced weight loss[J]. *Obesity*, 2013, 21(6): 1093-1103.
- [22] ARON-WISNEWSKY J, DORÉ J, CLEMENT K. The importance of the gut microbiota after bariatric surgery[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 9: 590-598.
- [23] MCCARTNEY C H R, MARSHALL J C. Polycystic ovary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(14): 1398-1399.
- [24] STEPTO N K, CASSAR S, JOHAM A E, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp[J]. *Hum Reprod*, 2013, 28: 777-784.
- [25] DUNAIF A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis[J]. *Endocr Rev*, 1997, 18: 774-800.
- [26] ALAN M, GURLEK B, YILMAZ A, et al. Asprosin: a novel peptide hormone related to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2019, 35(3): 220-223.
- [27] CHANG C L, HUANG S Y, HSU Y C, et al. The serum level of irisin, but not Asprosin, is abnormal in polycystic ovary syndrome patients[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1), DOI: 10.1038/s41598-019-42061-9.

(唐勇 编辑)

本文引用格式: 谷倩倩, 肖新华. 白脂素在代谢性疾病中的作用研究进展 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(10): 63-66.