

肥胖专题

· 综述 ·

Nesfatin-1 与肥胖的关系

高胜利 郭菲菲 徐璐 孙向荣

【摘要】 Nesfatin-1 是一种新发现的摄食抑制性脑肠肽,在中枢神经系统和多个外周组织中均有表达。Nesfatin-1 基因多态性或蛋白表达异常均可能引发摄食增多和肥胖。Nesfatin-1 可直接作用于摄食相关神经元,减轻肥胖程度;也可通过影响催产素、神经肽 Y 等神经肽的表达和功能,间接发挥降低体重的作用。

【关键词】 Nesfatin-1; Nucleobindin 2; 摄食抑制; 神经肽; 肥胖症

基金项目:国家自然科学基金青年项目(81500414);山东省优秀中青年科学家科研奖励基金(BS2014YY009)

Relationship between nesfatin-1 and obesity Gao Shengli, Guo Feifei, Xu Luo, Sun Xiangrong. Department of Pathophysiology, School of Basic Medicine, Qingdao University, Qingdao 266021, China

Corresponding author: Guo Feifei, Email: gff72@163.com

【Abstract】 Nesfatin-1 is a novel anorexigenic brain-gut peptide and expressed in central nerve system and multiple peripheral tissues. Polymorphism and abnormal protein expression of nesfatin-1 might lead to hyperphagia and obesity. Nesfatin-1 not only directly abates obesity by influencing feeding-related neurons, but also indirectly decreases body weight by affecting the expressions and functions of many neuropeptides, such as oxytocin, neuropeptide Y, and so on.

【Key words】 Nesfatin-1; Nucleobindin 2; Feeding inhibition; Neuropeptide; Obesity

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81500414); Research Award Fund for Out-standing Middle-aged and Young Scientist of Shandong Province (BS2014YY009)

Nesfatin-1 是近年发现的一种新型神经肽,早期实验证实,中枢脑室或部分核团注射 nesfatin-1 可显著减少摄食量,外周静脉注射也能够轻度抑制摄食^[1-2]。但 nesfatin-1 的受体或直接作用通路一直没有明确,作用机制仍不清楚。目前,研究仅发现 nesfatin-1 的作用是瘦素非依赖性的^[1]。提示其可能直接传递信号,刺激神经元放电或胃肠道平滑肌舒缩,且肥胖时瘦素抵抗现象非常普遍^[3]。因此非瘦素依赖的 nesfatin-1 则成为一个非常有潜力的抗肥胖靶点。这是否能够为肥胖治疗提供一种新药物和方法?为进一步明确 nesfatin-1 的研究方向及其与肥胖的关系,本文将从发现、分布、摄食抑制和肥胖治疗等方面进行综述。

1 Nesfatin-1 的发现

2006 年,Oh-I 等^[1]在研究过氧化物酶体增殖物活化受体 δ 的配体——曲格列酮时发现,其注射后可引起脂肪细胞和成神经管细胞瘤细胞内编码核连蛋白 2 (nucleobindin 2, NUCB2) 的基因表达升高,分子生物学技术表明 NUCB2 基因转录翻译为由 396 个氨基酸组成的蛋白片段。研究发现,NUCB2 蛋白在哺乳动物和非哺乳动物中序列高度保守,故可作为一种动物种系相关性研究的参考性指标^[4]。体内激素原转化酶可将翻译后的 NUCB2 蛋白剪切为 3 段: N 端的 nesfatin-1 (1 ~ 82 氨基酸)、nesfatin-2 (85 ~ 163 氨基酸) 和 C 端的 nesfatin-3 (166 ~ 396 氨基酸)^[1]。其中,nesfatin-1 具有多种生物学作用,而有关 nesfatin-2 和 nesfatin-3 功能的研究则未见任何实验报道。

在作为配体被发现 10 年之后,虽然在表达分布方面已对 NUCB2/nesfatin-1 有较深入的研究,但仍然未发现此蛋白对应的受体。推测受体在下丘脑有表

达,因为实验结果显示放射性标记的 nesfatin-1 能够与小鼠下丘脑来源的细胞膜制备物结合^[5]。此外,实验显示 nesfatin-1 受体是一种 Gi/o 蛋白耦联受体,能够调控迷走传入结节神经元中 N 型、迷走神经背核神经元中 T 型和下丘脑神经元中 L 及 P/Q 型钙离子通道,引起钙离子内流^[6-7]。另外,在小鼠成纤维神经瘤细胞系 NB41A3 中, nesfatin-1 可增加 cAMP 反应元件受体活性, L 型钙离子通道阻断剂能够阻断此作用^[5]。

2 体内 NUCB2/nesfatin-1 的表达

2.1 中枢神经系统中的表达 免疫组化、核酸杂交和 RNA 提取等方法发现, NUCB2/nesfatin-1 在中枢神经系统中分布广泛。弓状核、室旁核、视上核和下丘脑外侧区等脑内摄食调控相关的核团均有 NUCB2 蛋白和 mRNA 的表达^[1]。此外,岛叶皮层、中央杏仁核、室周核、下丘脑结节区、下丘脑背内侧核、动眼神经副交感核、延髓中缝核、延髓腹外侧区、蓝斑、小脑、迷走神经运动背核、孤束核和脊髓的节前交感、副交感神经元等核团中也存在大量的 NUCB2/nesfatin-1 免疫阳性细胞^[6]。NUCB2/nesfatin-1 在脑内的广泛分布,提示其功能应该不局限于原先发现的摄食调控功能,可能还参与其他的神经功能,如自主神经调控和应激反射等。

2.2 外周组织中的表达 Nesfatin-1 与多种脑-肠肽类激素类似,除了大脑外,外周组织中也有表达,包括大鼠和金鱼的脑垂体前叶、脂肪组织、心脏、胰腺、胃和睾丸^[8-9]。更重要的是,胃中 NUCB2 mRNA 的表达水平超过大脑中表达水平的 10 多倍^[10]。进一步筛选发现, NUCB2/nesfatin-1 大部分表达在胃的小分泌细胞内,其在大鼠胃 X/A 样细胞中与 ghrelin 存在共表达现象^[10]。人体内也存在 NUCB2/nesfatin-1 和 ghrelin 共存的 P/D1 细胞^[11]。此种细胞可以进行饥饿和饱食两种摄食取向的调控,引起两种神经肽产物不同步的释放(ghrelin 刺激摄食而 nesfatin-1 抑制摄食)。在胰腺内, NUCB2/nesfatin-1 与胰岛素共存于朗格汉斯小岛的 β 细胞中^[12]。

3 Nesfatin-1 与肥胖的关系

在基因水平,通过调查 1 049 例肥胖患者和 315 名正常体重白人发现, NUCB2 基因中有 3 个单核苷酸多态性与肥胖有关,且性别分析表明此相关性只发生在男性,提示基因突变可能是男性肥胖患者的一种危险因素^[13]。在 471 例肥胖的儿童和青少年体内共发现 7 个基因突变序列,虽然这些突变并

没有影响 NUCB2/nesfatin-1 外周血液中的浓度,但有可能导致 nesfatin-1 在中枢生理功能的变化,从而增加肥胖发生的风险^[14]。因此,基因突变可能引起 NUCB2/nesfatin-1 信号通路的改变,从而增加肥胖发生的可能。

在蛋白水平, Ramanjaneya 等^[15]首先发现在肥胖动物和人外周血中 nesfatin-1 含量增加。另外,肥胖患者在袖状胃切除术后胃组织中 NUCB2/nesfatin-1 表达随体重指数增加而升高^[11]。这种升高也许是一种代偿性调节机制,以激活 NUCB2/nesfatin-1 摄食抑制信号,达到抑制过多摄食的目的。但也有研究结果与此相反,如长期高脂饮食降低小鼠胃内 NUCB2 mRNA 表达^[16]。肥胖患者接受手术治疗后 12 个月内血浆 NUCB2/nesfatin-1 浓度维持在较低水平^[17]。还有研究发现,肥胖儿童血液 NUCB2/nesfatin-1 浓度与体重指数并无相关性^[18]。因此,仍然需要更多的研究观察是否存在年龄、性别、不同评价方法、体重范围等影响因素,以便明确 nesfatin-1 与肥胖发生的关系。

4 Nesfatin-1 在肥胖治疗中的作用

4.1 脑内直接摄食抑制作用 脑内注射实验显示, nesfatin-1 可直接刺激中枢神经系统抑制摄食。最早研究发现,通过第四脑室注射 nesfatin-1 能够呈剂量依赖性地降低大鼠夜间进食量,后续在小鼠、大鼠和金鱼的脑室或下丘脑室旁核、下丘脑外侧区、背侧迷走复合体等核团中注射 nesfatin-1 都可明显减少进食量^[1,8,19-20]。

药物代谢动力学研究探讨 nesfatin-1 抑制摄食的时效特点发现,侧脑室注射 nesfatin-1 对大鼠夜间摄食量的抑制作用具有延迟启动的特性,在注射后第 3 小时其抑制作用方可达到最大功效,摄食量减少约 87% 左右,持续时间较长(约 6 ~ 48 h)^[21]。Nesfatin-1 在小鼠体内也如此,脑室内注射约 2 h 后发挥最大作用,药效持续约 48 h^[22]。但在大鼠第三脑室、第四脑室或小脑延髓池注射 nesfatin-1 后,其抑制摄食作用在给药后 1 h 内就可观察到,提示 nesfatin-1 在前脑和后脑有不同的下游作用通路^[1]。

进一步通过摄食自动监控系统分析 nesfatin-1 抑制摄食的作用方式,结果发现, nesfatin-1 快速注射入小鼠脑室内后减少其夜间摄食的原因,包括每餐摄食量的减少(提示饱食感增加)和就餐频率的降低,以及就餐间隔延长(饱食感已经提高的指标)^[19]。实验还发现, nesfatin-1 蛋白 30 ~ 59 氨基酸之间的

片段是其活性的关键区域,将此段多肽注入大鼠脑室后也可降低其摄食量,主要原因是增加就餐间隔,但并不影响每餐进食量^[2,23]。以上不同结果也许与大鼠和小鼠间种属差异有关,也许与蛋白全长和片段与不同的受体/受体区域结合而引发不同的下游信号通路有关,从而激活产生不同的作用通路。

4.2 间接摄食抑制作用 最初发现nesfatin-1摄食抑制作用为非瘦素依赖性^[1]。然而,有实验发现应用腺病毒载体编码的shRNA抑制下丘脑室旁核中NUCB2 mRNA表达后,外周和中枢注射瘦素均不能抑制小鼠摄食,说明瘦素信号有可能反过来依赖NUCB2/nesfatin-1发挥作用^[24]。

类似于常见的肽类激素,NUCB2/nesfatin-1也可通过影响其他中枢神经递质表达和功能而发挥摄食抑制作用,如减少神经肽Y、促甲状腺激素释放激素等的表达和信号传递,增加促皮质素释放因子2、催产素、 α -黑色素细胞刺激素和5-羟色胺等神经元活性和表达^[25]。

4.3 外周肥胖治疗作用 Nesfatin-1在外周对摄食和体重的调控作用也备受关注,但外周功能的研究相对较少。禁食后外周血液循环中NUCB2/nesfatin-1的浓度降低,重新摄食后恢复,提示nesfatin-1参与摄食和体重的调控^[26]。

静脉注射 nesfatin-1 30-59(功能核心部分)或高剂量nesfatin-1均降低夜间摄食量^[2]。外周连日注射nesfatin-1后大鼠摄食抑制现象逐渐加重,体重明显减轻^[27]。Nesfatin-1激活体外原代培养的结状神经节细胞,引起 Ca^{2+} 内流,推测大脑和肠道间的信号通路通过迷走神经发挥作用^[28]。后来也有研究在大鼠和小鼠体内使用类似实验条件和药物剂量,但未能得出相同的实验结果^[19,26]。是否实验动物种系或者其他未知因素在其中发挥关键作用,还需要进一步实验观察。

此外,还有实验发现经脑室注射高剂量的nesfatin-1后金鱼摄食被强烈抑制,而外周注射引起的摄食抑制却很弱^[8]。因此,在外周NUCB2/nesfatin-1所发挥的抑制摄食的作用可能不是其唯一或主要的功能。

5 总结

从2006年发现nesfatin-1以来,已经对其有了相当程度的了解,明确了其生理性调控摄食的功能,了解了其中枢和外周的摄食抑制作用,发现了其对肥胖状态下机体仍有很强的摄食抑制和体重控制作

用,为下一步工作提供了方向和信心。虽然nesfatin-1调控摄食、体重的主要通路和作用方式,其基因多态性或病理变化在肥胖发病中的参与程度,肥胖时nesfatin-1变化是代偿机制还是发病原因仍不清楚,但随着对nesfatin-1研究的不断深入,相信这些问题的答案都将被发现,对肥胖的预防和治疗也将更进一步完善。

参 考 文 献

- [1] Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus [J]. *Nature*, 2006, 443 (7112): 709-712. DOI: 10.1038/nature05162.
- [2] Shimizu H, Oh-I S, Hashimoto K, et al. Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice: the leptin-independent mechanism [J]. *Endocrinology*, 2009, 150 (2): 662-671. DOI: 10.1210/en.2008-0598.
- [3] Sáinz N, Barrenetxe J, Moreno-Aliaga MJ, et al. Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin [J]. *Metabolism*, 2015, 64 (1): 35-46. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.10.015.
- [4] Mohan H, Unniappan S. Phylogenetic aspects of nucleobindin-2/nesfatin-1 [J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19 (39): 6929-6934.
- [5] Ishida E, Hashimoto K, Shimizu H, et al. Nesfatin-1 induces the phosphorylation levels of cAMP response element-binding protein for intracellular signaling in a neural cell line [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (12): e50918. DOI: 10.1371/journal.pone.0050918.
- [6] Brailoiu GC, Dun SL, Brailoiu E, et al. Nesfatin-1: distribution and interaction with a G protein-coupled receptor in the rat brain [J]. *Endocrinology*, 2007, 148 (10): 5088-5094. DOI: 10.1210/en.2007-0701.
- [7] Xia ZF, Fritze DM, Li JY, et al. Nesfatin-1 inhibits gastric acid secretion via a central vagal mechanism in rats [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 303 (5): G570-G577. DOI: 10.1152/ajpgi.00178.2012.
- [8] Gonzalez R, Kerbel B, Chun A, et al. Molecular, cellular and physiological evidences for the anorexigenic actions of nesfatin-1 in goldfish [J]. *PLoS One*, 2010, 5 (12): e15201. DOI: 10.1371/journal.pone.0015201.
- [9] Feijóo-Bandín S, Rodríguez-Penas D, García-Rúa V, et al. Nesfatin-1 in human and murine cardiomyocytes: synthesis, secretion, and mobilization of GLUT-4 [J]. *Endocrinology*, 2013, 154 (12): 4757-4767. DOI: 10.1210/en.2013-1497.
- [10] Stengel A, Goebel M, Yakubov I, et al. Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa [J]. *Endocrinology*, 2009, 150 (1): 232-238. DOI: 10.1210/en.2008-0747.
- [11] Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, et al. Ghrelin and NUCB2/nesfatin-1 are expressed in the same gastric cell and differentially correlated with body mass index in obese subjects [J]. *Histochem Cell Biol*, 2013, 139 (6): 909-918. DOI: 10.1007/s00418-

- 013-1087-8.
- [12] Foo KS, Brauner H, Ostenson CG, et al. Nucleobindin-2/nesfatin in the endocrine pancreas: distribution and relationship to glycaemic state[J]. J Endocrinol, 2010, 204(3): 255-263. DOI: 10.1677/JOE-09-0254.
 - [13] Zegers D, Beckers S, Mertens IL, et al. Association between polymorphisms of the nesfatin gene, NUCB2, and obesity in men[J]. Mol Genet Metab, 2011, 103(3): 282-286. DOI: 10.1016/j.ymgme.2011.03.007.
 - [14] Zegers D, Beckers S, de Freitas F, et al. Identification of mutations in the NUCB2/nesfatin gene in children with severe obesity[J]. Mol Genet Metab, 2012, 107(4): 729-734. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.10.014.
 - [15] Ramanjaneya M, Chen J, Brown JE, et al. Identification of nesfatin-1 in human and murine adipose tissue; a novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity[J]. Endocrinology, 2010, 151(7): 3169-3180. DOI: 10.1210/en.2009-1358.
 - [16] Mohan H, Ramesh N, Mortazavi S, et al. Nutrients differentially regulate nucleobindin-2/nesfatin-1 *in vitro* in cultured stomach ghrelinoma (MGN3-1) cells and *in vivo* in male mice[J]. PLoS One, 2014, 9(12): e115102. DOI: 10.1371/journal.pone.0115102.
 - [17] Lee WJ, Chen CY, Ser KH, et al. Differential influences of gastric bypass and sleeve gastrectomy on plasma nesfatin-1 and obestatin levels in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(32): 5830-5835.
 - [18] Anık A, Çatlı G, Abacı A, et al. Fasting and postprandial levels of a novel anorexigenic peptide nesfatin in childhood obesity[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2014, 27(7-8): 623-628. DOI: 10.1515/jpem-2013-0475.
 - [19] Goebel M, Stengel A, Wang L, et al. Central nesfatin-1 reduces the nocturnal food intake in mice by reducing meal size and increasing inter-meal intervals[J]. Peptides, 2011, 32(1): 36-43. DOI: 10.1016/j.peptides.2010.09.027.
 - [20] Dong J, Guan HZ, Jiang ZY, et al. Nesfatin-1 influences the excitability of glucosensing neurons in the dorsal vagal complex and inhibits food intake[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e98967. DOI: 10.1371/journal.pone.0098967.
 - [21] Köncz I K, Pintér O, Ferenczi S, et al. Nesfatin-1 exerts long-term effect on food intake and body temperature[J]. Int J Obes (Lond), 2012, 36(12): 1514-1521. DOI: 10.1038/ijo.2012.2.
 - [22] Atsuchi K, Asakawa A, Ushikai M, et al. Centrally administered nesfatin-1 inhibits feeding behaviour and gastroduodenal motility in mice[J]. Neuroreport, 2010, 21(15): 1008-1011. DOI: 10.1097/WNR.0b013e32833f7b96.
 - [23] Stengel A, Goebel-Stengel M, Wang L, et al. Nesfatin-1 (30-59) but not the N- and C-terminal fragments, nesfatin-1 (1-29) and nesfatin-1 (60-82) injected intracerebroventricularly decreases dark phase food intake by increasing inter-meal intervals in mice[J]. Peptides, 2012, 35(2): 143-148. DOI: 10.1016/j.peptides.2012.03.015.
 - [24] Darambazar G, Nakata M, Okada T, et al. Paraventricular NUCB2/nesfatin-1 is directly targeted by leptin and mediates its anorexigenic effect[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 456(4): 913-918. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.12.065.
 - [25] Stengel A. Nesfatin-1--More than a food intake regulatory peptide[J]. Peptides, 2015, 72: 175-183. DOI: 10.1016/j.peptides.2015.06.002.
 - [26] Stengel A, Goebel M, Wang L, et al. Central nesfatin-1 reduces dark-phase food intake and gastric emptying in rats: differential role of corticotropin-releasing factor 2 receptor[J]. Endocrinology, 2009, 150(11): 4911-4919. DOI: 10.1210/en.2009-0578.
 - [27] Gonzalez R, Perry RL, Gao X, et al. Nutrient responsive nesfatin-1 regulates energy balance and induces glucose-stimulated insulin secretion in rats[J]. Endocrinology, 2011, 152(10): 3628-3637. DOI: 10.1210/en.2010-1471.
 - [28] Iwasaki Y, Nakabayashi H, Kakei M, et al. Nesfatin-1 evokes Ca^{2+} signaling in isolated vagal afferent neurons via Ca^{2+} influx through N-type channels[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 390(3): 958-962. DOI: 10.1016/j.bbrc.2009.10.085.

(收稿日期: 2015-12-10)

(上接第 383 页)

- [16] Russell-Jones D. Molecular, pharmacological and clinical aspects of liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue[J]. Mol Cell Endocrinol, 2009, 297(1-2): 137-140. DOI: 10.1016/j.mce.2008.11.018.
- [17] Nauck MA, Niedereichholz U, Ettler R, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans[J]. Am J Physiol, 1997, 273(5 Pt 1): E981-E988.
- [18] Arai K, Matoba K, Hirao K, et al. Present status of sulfonylurea treatment for type 2 diabetes in Japan: second report of a cross-sectional survey of 15,652 patients[J]. Endocr J, 2010, 57(6): 499-507.
- [19] Madsbad S, Schmitz O, Rasmussen J, et al. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial[J]. Diabetes Care, 2004, 27(6): 1335-1342.
- [20] Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met + TZD)[J]. Diabetes Care, 2009, 32(7): 1224-1230. DOI: 10.2337/dc08-2124.

(收稿日期: 2016-02-11)