

· 综述 ·

Spexin 在内分泌系统中作用的研究进展

杨琦雯^{1,2} 陈树春² 宋田田³ 王飞⁴ 齐丽翠⁵¹河北北方学院, 张家口 075000; ²河北省人民医院内分泌科, 石家庄 050051; ³石家庄市第二医院 050000; ⁴天津市第一中心医院 300110; ⁵中国科学院大学深圳学院 518106

通信作者: 陈树春, Email: Guang6701@sina.com

【摘要】 Spexin 是新发现的一种生物活性肽, 在生物体内的各种组织尤其是内分泌组织广泛表达。具有抑制摄食、促进能量代谢、调节葡萄糖代谢、调控心血管和肾脏功能等多种生物学作用。Spexin 在内分泌组织的高表达使其在内分泌系统的作用备受关注, 本文就 spexin 在内分泌系统中的作用展开综述。

【关键词】 Spexin; 肥胖; 胰岛素; 肾上腺

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210106-01016

Research progress of spexin in endocrine system Yang Qiwen^{1,2}, Chen Shuchun², Song Tiantian³, Wang Fei⁴, Qi Licui⁵. ¹Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China; ²Department of Endocrinology and Metabolism, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China; ³The Second Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050000, China; ⁴Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300110, China; ⁵University of Chinese Academy of Sciences Shenzhen Hospital, Shenzhen 518106, China
Corresponding author: Chen Shuchun, Email: Guang6701@sina.com

【Abstract】 Spexin, a newly discovered bioactive peptide, is widely expressed in various tissues, especially endocrine tissues. It can inhibit food intake, promote energy metabolism, regulate glucose metabolism, regulate cardiovascular and renal functions. Spexin is highly expressed in endocrine tissues, and its role in the endocrine system has attracted much attention. This paper reviews the role of spexin in endocrine system.

【Keywords】 Spexin; Obesity; Insulin; Adrenal glands

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210106-01016

内分泌系统由经典内分泌腺和能产生激素的器官和组织共同构成, 是发布信息整合机体功能的调节系统。可感受内、外环境的刺激, 最终通过作为化学信使的激素产生调节效应。甲状腺、肾上腺、性腺、胰岛、脂肪等是常见的内分泌组织, 其分泌的激素在机体调节过程中发挥重要作用。Spexin 是近年来发现的一种生物活性肽, 广泛表达于生物体内各种组织, 而且在内分泌组织高度表达, 尤其在调节血糖稳态、改善脂肪代谢方面发挥重要作用, 本文就 Spexin 在内分泌系统中的作用进行阐述。

1 Spexin 的概述

Spexin 是 Mirabeau 等^[1] 使用隐马尔可夫模型首次筛选出的一种由 *Ch12:ORF39* 基因编码的新型生物活性肽。紧接着, 另一研究小组通过不同的生物

信息方法鉴定出了与 spexin 相同的基因序列, 并将其命名为神经肽 Q (NPQ)^[2]。动物和人类研究均表明, spexin 在呼吸系统、消化系统、生殖系统、神经系统及内分泌系统中广泛表达, 且在内分泌系统呈高表达^[3,4]。Spexin 在体内各组织的广泛表达提示其可能具有多种生物学作用, 已有研究证实 spexin 具有促进胃肠蠕动、抑制摄食、促进能量代谢、调节葡萄糖代谢、调控心血管和肾脏功能、调节疼痛敏感性等多种作用^[5]。Spexin 在内分泌组织的高表达使其在内分泌系统的作用备受关注, 目前, spexin 在内分泌系统中的研究已成为研究热点。

2 Spexin 与内分泌系统

2.1 Spexin 与肾上腺 肾上腺作为经典的内分泌腺之一, 拥有较高的 spexin mRNA 表达。大鼠研究

证实, spexin mRNA 在肾上腺皮质细胞中高表达而在肾上腺髓质细胞中低表达。在体试验证实促肾上腺皮质激素 (ACTH) 可降低 spexin 的基因表达, 而在离体培养的肾上腺皮质细胞中, ACTH 干预对 spexin 的基因表达无影响, 推测 ACTH 并非直接调控 spexin 而是通过某种因素间接调控 spexin 表达。另外, 在体试验还证实肾上腺摘除可显著上调 spexin 表达, 同时, 体外 spexin 温育可以诱导离体肾上腺皮质细胞分泌皮质醇和醛固酮^[6]。由此推测 spexin 参与肾上腺损伤后肾上腺皮质细胞的增殖及皮质类固醇激素的生成。众所周知, 糖皮质激素和醛固酮是典型的皮质类固醇激素, 糖皮质激素作为升糖激素之一, 主要通过减少外周组织对葡萄糖的利用并加速肝糖异生而升高血糖, 血糖的升高继发引起胰岛素分泌增加从而促进脂肪合成, 增加脂肪沉积。最近的研究还指出, 醛固酮会损伤葡萄糖代谢, 且醛固酮与葡萄糖稳态和糖尿病风险相关^[7]。推测 spexin 可能通过参与皮质类固醇激素的调节进而参与糖脂代谢。然而目前关于 spexin 与肾上腺之间的研究较少, 而且仅限于动物层面, 有必要进行更多的动物及临床研究明确 spexin 与肾上腺之间的关系。

2.2 Spexin 与下丘脑-垂体-性腺轴 性腺也是常见的内分泌腺, 鱼类模型研究显示, spexin 主要在脑和卵巢中表达, 而且 spexin 表达水平与性腺发育阶段相关。斑马鱼大脑 spexin 的表达随卵泡成熟周期而变化, 雌性金鱼下丘脑 spexin 水平在繁殖期下降而在非繁殖期显著增加。随后的体内试验发现 spexin 呈剂量依赖性抑制黄体生成素 (LH) 的释放。由于性腺功能主要受下丘脑-垂体-性腺轴的调节, 该研究小组进一步验证了下丘脑 spexin 是否受性腺激素的调节, 结果显示切除卵巢可显著上调金鱼下丘脑 spexin 的表达, 而对切除卵巢的金鱼进行雌激素替代治疗可使上调的 spexin 恢复至基线水平^[8]。由此推测 spexin 通过调节促性腺激素来调节性腺功能, 且雌激素对下丘脑 spexin 的表达具有抑制作用。腹腔注射 spexin 可抑制罗非鱼体内卵泡刺激素 (FSH) 和 LH 的释放, 而且将 spexin 应用于垂体切片可显著降低 LH 细胞的放电率^[9]。提示 spexin 可直接作用于垂体组织。一项有关青春期末女性的研究表明, spexin 与睾丸激素和硫酸脱氢表雄酮存在相关性^[10]。另有研究显示多囊卵巢综合征患者中 spexin 水平明显降低, 且与 LH、雄激素呈负相关^[11]。推测 spexin 可能参与下丘脑-垂体-卵巢轴的调节。性激素除参与性

腺功能的调节外还参与人体其他多种代谢, 雌激素可以降低低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C) 而增加高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C), 调节脂代谢, 预防动脉粥样硬化的发生。而雄激素则降低 HDL-C 而增加 LDL-C, 对脂代谢产生不利影响, 同时研究还指出过多的雄激素减弱靶组织对胰岛素的敏感性, 而增加游离脂肪酸转化, 进而诱发或加重胰岛素抵抗^[12]。提示 spexin 可能通过调节下丘脑-垂体-性腺轴参与糖脂代谢。动物层面研究证实 spexin 通过负反馈机制参与下丘脑-垂体-性腺轴的调节, 然而相关临床研究较少, 尚不能明确 spexin 对人类下丘脑-垂体-性腺轴的调节作用。

2.3 Spexin 与胰腺内分泌功能 胰腺是内外分泌的混合腺, 外分泌部是分泌胰液的消化腺, 内分泌部是分泌胰岛素、胰高血糖素、生长抑素等激素的胰岛。有关猪胰腺的免疫荧光试验证实胰腺内存在 spexin, 且 spexin 与胰岛素存在于同一细胞即胰岛 β 细胞。该试验还发现 spexin 的基因表达随葡萄糖浓度的升高而明显减少, 而经胰岛素处理后的 spexin 基因表达和分泌均减少^[13]。以金鱼为模型的实验显示进食可诱导血浆葡萄糖、胰岛素、spexin 水平升高, 并上调肝脏胰岛素及 spexin 基因的表达, 同时腹腔注射葡萄糖和胰岛素可上调肝脏及控制食欲的大脑区域 spexin mRNA 的表达, 而胰岛素拮抗剂和胰岛素受体抑制剂可下调胰岛素诱导的肝脏和大脑 spexin mRNA 表达并降低血浆 spexin 水平。由此推测胰岛素对 spexin 的调控具有双重作用, 一方面, 胰岛素可能作为自分泌或旁分泌信号诱导肝脏 spexin 基因的表达; 另一方面, 胰岛素可充当内分泌信号激活大脑 spexin mRNA 的表达^[14]。

大鼠的研究表明, 在高浓度葡萄糖水平下, spexin 干预可减少离体大鼠胰岛和 INS-1E 细胞胰岛素的分泌, 而在低浓度葡萄糖水平时未见此变化。同时, 聚合酶链式反应 (PCR) 测定发现 spexin 处理可减少大鼠胰岛和 INS-1E 细胞中胰岛素基因的表达。另外, 体内试验也证实腹腔注射 spexin 可减少肥胖大鼠胰岛素的分泌^[15]。提示 spexin 可调节体内胰岛素的分泌且这种调节与葡萄糖水平相关。另外一项关于大鼠的研究也表明外源性 spexin 干预可减少高脂饮食喂养大鼠的胰岛素浓度, 降低其稳态模型评估-胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 值, 但对正常饮食喂养的大鼠胰岛素和 HOMA-IR 值无明显影响。该研究还表明 spexin 呈剂量依赖性地抑制叉头转录

因子 O1 (FoxO1)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α (PGC-1 α)、磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (PEPCK)、葡萄糖-6-磷酸酶 (G-6-Pase) 的 mRNA 表达^[16]。提示 spexin 可通过抑制 FoxO1/PGC-1 α 途径和糖异生的关键酶 (PEPCK 和 G-6-Pase) 来调节糖异生。

人类研究也表明,正常健康人群行口服葡萄糖耐量试验后,spexin 随血糖浓度的升高而降低,随血糖的恢复而恢复至基础水平。而且,与正常健康人群相比,T2DM 患者 spexin 水平降低且与血糖、胰岛素、C 肽、HOMA-IR 呈负相关^[4]。Al-Daghri 等^[17] 观察了 6 个月的生活方式干预对糖尿病前期患者循环 spexin 水平的影响,结果显示空腹血糖改善的女性患者循环 spexin 水平较基线增加。细胞、动物和人类研究均证实 spexin 参与血糖和胰岛素调节,在葡萄糖稳态过程中起保护作用,并且与 β 细胞功能密切相关,有望成为糖代谢紊乱疾病新的治疗靶点。

2.4 Spexin 与脂肪组织内分泌功能 除经典内分泌腺外,脂肪因其可分泌瘦素、脂联素、视黄醇结合蛋白 4 等多种脂肪因子而被称作内分泌组织。研究显示,肥胖的成年和儿童患者血清 spexin 水平较正常体重者明显降低,而且血清 spexin 与瘦素呈负相关^[18]。Kumar 等^[19] 探讨胃旁路手术对重度肥胖青少年患者内源性 spexin 浓度的影响,结果显示术后 spexin 浓度明显增加,且浓度稳定长达 1 年。Gambaro 等^[20] 也发现 spexin 可减轻饮食诱导肥胖小鼠的体重。

基因结果已经证实肥胖和非肥胖人群白色脂肪组织中,编码 spexin 的基因 *Ch12:ORF39* 是表达差异最大的基因,肥胖人群下调了约 15 倍^[21]。另外有研究显示,肥胖患者的皮下和网膜脂肪细胞中长链脂肪酸 (LCFA) 的摄取显著上调,而 spexin 可以抑制 LCFA 的摄取,且 spexin 抑制 LCFA 摄取的剂量-效应曲线呈双向型^[22]。动物研究表明,外源性 spexin 可以降低高脂饮食喂养小鼠的血清游离脂肪酸水平并改善肝细胞脂肪变性,逆转脂肪细胞的肥大,减少肥胖脂肪肝小鼠肝脏脂肪含量^[16, 22]。Kolodziejski 等^[23] 在小鼠 3T3-L1 脂肪细胞及人脂肪组织中检测到 spexin mRNA 的表达,该研究还证实 spexin 可下调脂肪酸合成酶 mRNA 的表达,而上调激素敏感性脂肪酶的磷酸化,通过减少脂肪合成和促进脂肪分解参与脂质代谢。另外,Lin 等^[24] 研究表明,外源性 spexin 注射可降低大鼠血清总胆汁酸和胆固醇水平,

进一步的基因研究提示 spexin 显著下调胆汁酸合成酶中胆固醇 7 α -羟化酶基因的表达,提示 spexin 通过抑制胆汁酸合成酶减少血清胆汁酸水平,参与胆汁酸代谢进而影响脂质代谢的调节。基因及动物研究均证实了 spexin 参与脂质代谢的调节,同时动物及人类研究还证实 spexin 在减重及体重维持方面发挥重要作用,推测 spexin 可能通过调节脂质代谢进而参与体重调节,有望为肥胖及脂代谢紊乱的防治提供新的思路。

3 Spexin 与其他系统

Lin 等^[25] 的研究发现,在功能性便秘患者中,血清 spexin 水平显著降低。而且,在饥饿的小鼠中,小肠和结肠中 spexin mRNA 的表达显著下调。同时,spexin 可剂量依赖性地刺激小鼠小肠、结肠平滑肌收缩。提示 spexin 可以调节胃肠蠕动。Toll 等^[26] 证实大鼠侧脑室注射 spexin 可显著升高平均动脉压并减慢心率,同时还可以增加尿钠排泄并降低尿流率,还可以延长辐射热甩尾疼痛刺激的缩尾反应的潜伏期。提示 spexin 在心血管及肾脏调节及镇痛调节中发挥一定作用。有关金鱼的研究表明,食物摄入可以提高金鱼端脑、视顶盖和下丘脑的 spexin mRNA 水平,而且脑内注射 spexin 可抑制其摄食行为,降低食欲刺激因子的 mRNA 水平而提高食欲减退因子的 mRNA 水平。同时,基因证据表明,与野生型斑马鱼相比,spexin 基因敲除斑马鱼下丘脑刺鼠相关肽 1 (AgRP1) 表达和食物摄入量明显升高,颅内注射 spexin 可显著降低下丘脑 AgRP1 的 mRNA 表达^[27]。推测 spexin 可能通过作用于大脑中的食欲因子而充当饱腹感信号分子,有望为肥胖和进食障碍疾病的治疗提供新的思路。然而 spexin 在其他系统作用的研究较少,且大多停留在基础研究,日后需要更多临床研究证实 spexin 在其他系统的作用。

4 展望

激素分泌异常是内分泌疾病常见临床表现,目前研究已证实 spexin 在内分泌组织广泛表达,同时与胰岛素、肾上腺激素、性腺激素及肥胖相关激素等存在明显相关性,尤其调节胰岛素及肥胖相关激素的分泌。因此,笔者推测 spexin 可能作为一种新型肽类激素,为肥胖及糖尿病的防治提供新的思路。然而,目前有关 spexin 与相关内分泌疾病的研究有限,需要更深入地研究揭示 spexin 在内分泌疾病中潜在临床应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Mirabeau O, Perlas E, Severini C, et al. Identification of novel peptide hormones in the human proteome by hidden Markov model screening[J]. *Genome Res*, 2007, 17 (3): 320-327. DOI: 10.1101/gr.5755407.
- [2] Sonmez K, Zaveri NT, Kerman IA, et al. Evolutionary sequence modeling for discovery of peptide hormones[J]. *PLoS Comput Biol*, 2009, 5 (1): e1000258. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1000258.
- [3] Porzionato A, Rucinski M, Macchi V, et al. Spexin expression in normal rat tissues[J]. *J Histochem Cytochem*, 2010, 58(9): 825-837. DOI: 10.1369/jhc.2010.956300.
- [4] Gu L, Ma Y, Gu M, et al. Spexin peptide is expressed in human endocrine and epithelial tissues and reduced after glucose load in type 2 diabetes[J]. *Peptides*, 2015, 71: 232-239. DOI: 10.1016/j.peptides.2015.07.018.
- [5] Lv SY, Zhou YC, Zhang XM, et al. Emerging roles of NPQ/Spexin in physiology and pathology[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 457. DOI: 10.3389/fphar.2019.00457.
- [6] Rucinski M, Porzionato A, Ziolkowska A, et al. Expression of the Spexin gene in the rat adrenal gland and evidences suggesting that Spexin inhibits adrenocortical cell proliferation[J]. *Peptides*, 2010, 31 (4): 676-682. DOI: 10.1016/j.peptides.2009.12.025.
- [7] Joseph JJ, Echouffo Tcheguigui JB, Effeo VS, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone system, glucose metabolism and incident type 2 diabetes mellitus; MESA[J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7 (17): e009890. DOI: 10.1161/JAHA.118.009890.
- [8] Liu Y, Li S, Qi X, et al. A novel neuropeptide in suppressing luteinizing hormone release in goldfish, *Carassius auratus* [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 374 (1-2): 65-72. DOI: 10.1016/j.mce.2013.04.008.
- [9] Cohen Y, Hausken K, Bonfil Y, et al. Spexin and a novel Cichlid-Specific Spexin paralog both inhibit FSH and LH through a specific galanin receptor (Galr2b) in tilapia[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 71. DOI: 10.3389/fendo.2020.00071.
- [10] Bacopoulou F, Apostolaki D, Mantzou A, et al. Serum Spexin is correlated with lipoprotein (a) and androgens in female adolescents[J]. *J Clin Med*, 2019, 8 (12): 2103. DOI: 10.3390/jcm8122103.
- [11] Guler A, Demir I. Decreased levels of Spexin are associated with hormonal and metabolic disturbance in subjects with polycystic ovary syndrome[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2021, 41 (3): 408-413. DOI: 10.1080/01443615.2020.1737660.
- [12] 叶英, 王雪敏, 刘苗苗. 多囊卵巢综合征患者雄激素异常表达与胰岛素抵抗的相关性[J]. *中国实用医刊*, 2020, 47 (19): 45-48. DOI: 10.3760/cma.j.cn115689-20200520-02446.
- [13] Sassek M, Kolodziejcki PA, Szczepankiewicz D, et al. Spexin in the physiology of pancreatic islets-mutual interactions with insulin[J]. *Endocrine*, 2019, 63 (3): 513-519. DOI: 10.1007/s12020-018-1766-2.
- [14] Ma A, He M, Bai J, et al. Dual role of insulin in Spexin regulation; functional link between food intake and spexin expression in a fish model[J]. *Endocrinology*, 2017, 158 (3): 560-577. DOI: 10.1210/en.2016-1534.
- [15] Sassek M, Kolodziejcki PA, Strowski M Z, et al. Spexin modulates functions of rat endocrine pancreatic cells[J]. *Pancreas*, 2018, 47 (7): 904-909. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001083.
- [16] Gu L, Ding X, Wang Y, et al. Spexin alleviates insulin resistance and inhibits hepatic gluconeogenesis via the FoxO1/PGC-1 α pathway in high-fat-diet-induced rats and insulin resistant cells[J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15 (13): 2815-2829. DOI: 10.7150/ijbs.31781.
- [17] Al-Daghri NM, Wani K, Yakout SM, et al. Favorable changes in fasting glucose in a 6-month Self-Monitored lifestyle modification programme inversely affects spexin levels in females with prediabetes[J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 9454. DOI: 10.1038/s41598-019-46006-0.
- [18] Chen T, Wang F, Chu Z, et al. Circulating spexin decreased and negatively correlated with systemic insulin sensitivity and pancreatic β cell function in obese children[J]. *Ann Nutr Metab*, 2019, 74 (2): 125-131. DOI: 10.1159/000496459.
- [19] Kumar S, Hossain MJ, Inge T, et al. Roux-en-Y gastric bypass surgery in youth with severe obesity: 1-year longitudinal changes in Spexin[J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2018, 14 (10): 1537-1543. DOI: 10.1016/j.soard.2018.07.007.
- [20] Gambaro SE, Zubiria MG, Giordano AP, et al. "Spexin improves adipose tissue inflammation and macrophage recruitment in obese mice" [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2020, 1865 (7): 158700. DOI: 10.1016/j.bbalip.2020.158700.
- [21] Walewski JL, Ge F, Gagner M, et al. Adipocyte accumulation of Long-Chain fatty acids in obesity is multifactorial, resulting from increased fatty acid uptake and decreased activity of genes involved in fat utilization[J]. *Obes Surg*, 2010, 20 (1): 93-107. DOI: 10.1007/s11695-009-0002-9.
- [22] Ge JF, Walewski JL, Anglade D, et al. Regulation of hepatocellular fatty acid uptake in mouse models of fatty liver disease with and without functional leptin signaling: roles of NF κ B and SREBP-1C and the effects of spexin[J]. *Semin Liver Dis*, 2016, 36 (4): 360-372. DOI: 10.1055/s-0036-1597248.
- [23] Kolodziejcki PA, Pruszyńska-Oszmalek E, Micker M, et al. Spexin: A novel regulator of adipogenesis and fat tissue metabolism[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2018, 1863 (10): 1228-1236. DOI: 10.1016/j.bbalip.2018.08.001.
- [24] Lin CY, Zhao L, Huang T, et al. Spexin acts as novel regulator for bile acid synthesis[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 378. DOI: 10.3389/fphys.2018.00378.
- [25] Lin CY, Zhang M, Huang T, et al. Spexin enhances bowel movement through activating L-type Voltage-dependent calcium channel via galanin receptor 2 in Mice[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 12095. DOI: 10.1038/srep12095.
- [26] Toll L, Khroyan TV, Sonmez K, et al. Peptides derived from the prohormone proNPQ/Spexin are potent central modulators of cardiovascular and renal function and nociception[J]. *FASEB J*, 2012, 26 (2): 947-954. DOI: 10.1096/fj.11-192831.
- [27] Zheng B, Li S, Liu Y, et al. Spexin suppress food intake in Zebrafish: evidence from gene knockout study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 14643. DOI: 10.1038/s41598-017-15138-6.

(收稿日期: 2021-01-06)