

肌肉因子与代谢性疾病

祝凌妃 杨震 秦利

【摘要】 近来的研究发现,骨骼肌不仅是人体重要的运动器官,也是活跃的内分泌器官。肌肉因子(myokine)是指由骨骼肌合成、分泌的细胞因子和活性多肽。肌肉因子不仅可以作用于骨骼肌本身,还可通过血液循环到达外周,作用于肝脏、脂肪、心脏等器官,调节机体的代谢。研究表明,肌肉因子与肥胖、2 型糖尿病、代谢综合征等代谢相关性疾病的发生、发展密切相关,可能是治疗代谢性疾病的潜在靶点。

【关键词】 肌肉因子;骨骼肌;代谢性疾病

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81370953);上海市卫生系统培养计划(XYQ2013098);上海市科学技术委员会科研计划项目(14ZR1427400)

Myokines and metabolic disease Zhu Lingfei, Yang Zhen, Qin li. Department of Endocrinology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, to Shanghai 200092, China

Corresponding author: Qin Li, Email:qinli@medmail.com.cn

【Abstract】 Skeletal muscle represents the largest organ of the body in non-obese individuals and is now considered to be an active endocrine organ. Those cytokines and peptides expressed by and released from skeletal muscle have been termed myokines. Myokines have been shown to affect muscle physiology and additionally exert systemic effects on the liver, adipose tissue, brain and other organs. Recent data suggest that myokines may play a key role in the initiation and progression of obesity, type 2 diabetes, metabolic syndrome and other metabolic diseases.

【Key words】 Myokine; Skeletal muscle; Metabolic disease

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81370953); Shanghai Health System Excellent Talent Training Plan(XYQ2013098); Shanghai Science and Technology Committee Scientific Program(14ZR142740)

骨骼肌占机体总重量的40%,是非肥胖人群体内最大的器官,在人体姿势的维持和生命运动中起重要作用。近年来,大量研究表明,骨骼肌不仅是运动器官,更是内分泌器官,具有强大的内分泌功能^[1]。骨骼肌合成、分泌的细胞因子和活性多肽被称为肌肉因子(myokine)。肌肉因子不仅能作用于骨骼肌本身,调节其糖、脂和蛋白质的代谢,还可通过血液循环到达外周,担当骨骼肌与肝脏、脂肪组织、心脏、大脑及其他器官之间对话的信使,进而调节机体代谢^[2]。近年来,肌肉因子与肥胖、2 型糖尿病、代谢综合征等代谢性疾病的相关性受到广泛关注,研究认为其可能是代谢性疾病治疗的潜在靶点。

1 白细胞介素(IL)-6

IL-6 是一种多功能细胞因子,具有调节免疫应答、调节造血系统、诱导急性期蛋白产生、调节肿瘤生长、产生疲劳等多种生物学活性,在不同组织和器官中起不同作用。持续性运动时,骨骼肌收缩,肌小管合成并释放较高水平的 IL-6。研究提示 IL-6 不仅是多功效的细胞因子,更是对机体代谢起重要作用的肌肉因子之一^[3]。运动后血浆 IL-6 水平可增加至基线水平的100倍^[4]。其主要的影响因素是运动的强度、持续时间以及肌肉的能量状态,而运动的类型对其影响极微^[5]。研究表明,肌源性IL-6的表达主要受 c-Jun 氨基末端激酶/激活蛋白 1(JNK/AP1)信号通路的调控:肌肉收缩时, JNK 和 AP1 被激活,促进肌小管中 IL-6 mRNA 的表达,使 IL-6 的合成和释放增多^[6]。肌源性 IL-6 不仅作用于骨骼肌本身,还能在释放进入血后作用于其他组织,调节机体的糖、脂代谢和胰岛素敏感性。

研究证实,无论在体内还是体外,肌源性 IL-6 均可促进胰岛素相关的葡萄糖吸收和葡萄糖转运蛋白-4 (GLUT-4) 的转位,且在运动时能促进肝糖原的合成^[7]。一项在 C2C12 肌小管上进行的研究表明,IL-6 对胰岛素敏感性的调节与暴露时间密切相关:短期急性的 IL-6 暴露使 C2C12 肌小管中葡萄糖的吸收增加,而长期暴露则能通过损害胰岛素信号通路引起胰岛素抵抗^[8]。体外实验证明,IL-6 可通过激活 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK) 促进肌小管的脂肪氧化和脂解作用,促进糖原的合成及葡萄糖的吸收,但这一效应在 2 型糖尿病患者的肌细胞中并不存在^[9]。

另外,肌源性 IL-6 在胰岛细胞代谢和胰岛素的分泌中起重要作用。Ellingsgaard 等^[10] 的最新研究发现,IL-6 能促进胰岛 α 、 β 细胞增殖,且能阻止代谢应激引起的 α 细胞凋亡。IL-6 还能促进小肠 L 细胞和胰岛 α 细胞合成和分泌胰高血糖素样肽-1 (GLP-1),从而促进 β 细胞分泌胰岛素,改善葡萄糖耐量。由于 GLP-1 促进胰岛素分泌依赖于葡萄糖的含量,故 IL-6 诱导 GLP-1 的合成主要发生在运动后进食中。

2 成纤维细胞生长因子 21 (FGF21)

FGF21 是 FGF 家族的新成员,最早由 Nishimura 于小鼠胚胎中发现,属于 FGF19 亚族。人源 FGF21 由 181 个氨基酸组成,与鼠源 FGF21 具有 75% 的同源性。FGF21 主要在肝脏合成,在其他参与糖、脂代谢的组织中如脂肪组织、胰腺中也有表达。Izumiya 等^[11] 发现,蛋白激酶 B (Akt) 1 转基因小鼠的骨骼肌中 FGF21 的表达增多,其循环中浓度升高,说明 FGF21 不仅是重要的脂肪因子和肝因子,亦是重要的肌肉因子,且其在骨骼肌中的表达受磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/Akt1 信号通路的调控。

作为肌肉因子,FGF21 的表达受多种应激的调节,在机体代谢中起重要作用。Keipert 等^[12] 研究发现,解耦联蛋白 1 转基因小鼠骨骼肌和循环中 FGF21 水平均高于与其同源的野生型小鼠,证实 FGF21 可诱导白色脂肪组织 (WAT) 棕色化以促进产热、减少脂肪的堆积。另一项研究发现,自噬缺陷和随之出现的线粒体功能失调可通过诱导肌源性 FGF21 的表达来对抗饮食诱发的肥胖,增强胰岛素敏感性,并改善胰岛素抵抗^[13]。但 FGF21 改善胰岛素抵抗的机制并不明确,可能是通过增加骨骼肌中葡萄糖的吸收来实现的。

近些年大量研究发现,代谢性疾病患者血清 FGF21 水平升高,可能是相关性疾病早期诊断和评

估的分子标志物。一项对 440 名高加索人平均随访 5 年的研究发现,FGF21 可以作为代谢综合征和 2 型糖尿病的独立预测因子^[14]。Lenart-Lipińska 等^[15] 对 87 例糖尿病患者进行 2 年的随访,发现 FGF21 对 2 型糖尿病患者的心血管事件有预测价值。Li 等^[16] 对 808 名中国人进行前瞻性的研究表明,血清 FGF21 水平是非酒精性脂肪性肝病的一个独立预测因子,这对早期诊断和干预非酒精性脂肪性肝病具有重要价值。

3 Irisin

Irisin 是最新发现的肌肉因子,是 III 型纤连蛋白组件包含蛋白 5 (FNDC5) 被蛋白水解酶剪切后形成的一段含 110 个氨基酸的可分泌多肽片段。运动能通过促进过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 协同刺激因子-1 α (PGC-1 α) 诱导 FNDC5 基因的表达,进而促进 irisin 的分泌^[17]。FNDC5 mRNA 不仅存在于骨骼肌中,在其他的组织如心 (包括心包)、直肠、脂肪、脑脊液等均有不同程度的表达^[18-19]。年龄、骨骼肌重量等是影响循环中 irisin 水平的重要因素,运动和寒冷,可刺激 irisin 产生,但其调节机制并不明确^[17,20-21]。有研究推测,激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) 信号通路是 irisin 分泌的主要调节机制^[22]。

Irisin 能诱导 WAT 棕色化,导致能量消耗增多,减轻体质量,改善胰岛素抵抗和糖耐量。Irisin 通过刺激 WAT 中解耦联蛋白 1 的表达,促进其向棕色脂肪组织转变,从而增加机体的产热和消耗多余能量以维持机体的能量平衡,但也有研究认为其仅在锻炼后短期内有调节产热、代谢作用,并无长期效应^[17,23]。动物实验证实 irisin 可以改善高脂饮食小鼠的糖耐量,并且降低空腹胰岛素水平,表明 irisin 可以改善胰岛素抵抗。最新研究发现,irisin 可通过 p38 MAPK-PGC-1 α -irisin-betatrophin 轴调节胰岛 β 细胞的功能,从而改善胰岛素抵抗^[22]。

Irisin mRNA 的表达和 (或) 其在循环中的水平与人体某些可测量代谢参数和生化指标密切相关。Boström 等^[17] 首先通过小鼠实验研究证实,irisin 可以改善高脂饮食小鼠的糖耐量,并且降低空腹胰岛素和餐后血糖水平。Liu 等^[24] 观察到在非糖尿病人群中,循环中 irisin 水平与空腹血糖、胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白-胆固醇均呈正相关。

另外,irisin 与肥胖及其相关性疾病如糖尿病、心血管疾病等的发生风险密切相关,这意味着 irisin 可能成为治疗肥胖、2 型糖尿病等代谢性疾病的新靶点^[17,24-25]。但相关研究得出的结论并不一致,还存

在很多争议和分歧,需要大量的研究进一步探索,以为临床治疗肥胖、糖尿病等代谢性疾病提供新方向。

4 卵泡抑素样蛋白 1 (FSTL1)

FSTL1 又名转化生长因子 $\beta 1$ 诱导蛋白 36 (TSC-36),属于卵泡抑素家族,是一种分泌型糖蛋白,参与多种生物学过程,包括细胞增殖、分化、凋亡和机体的新陈代谢、免疫反应及内分泌等。FSTL1 存在于大部分哺乳动物中,可由多种细胞分泌,其分布没有器官特异性,与多器官、多系统均有密切联系。骨骼肌是 FSTL1 合成和分泌的场所之一,且其合成受肌肉收缩的调节,运动后 FSTL1 在骨骼肌中的表达增加,循环中浓度也随之升高^[26]。Norheim 等^[27]分离提取肌力训练前、后的人骨骼肌组织,并进行蛋白质组学鉴定,发现训练后股外侧肌和斜方肌中 FSTL1 的浓度分别是训练前的 1.7 倍和 2.6 倍,进一步证实了 FSTL1 是受收缩调节的肌肉因子之一。Ouchi 等^[28]发现,在小鼠骨骼肌中,FSTL1 的表达受 Akt 信号通路的调节,Akt 的过表达和肌肉组织缺血均可诱导 FSTL1 的分泌增加。这与 Görgens 等^[26]的结论相悖。Görgens 等^[26]认为,FSTL1 在骨骼肌中的合成、分泌主要与肌细胞的分化程度相关,部分炎性细胞因子如干扰素- γ 、IL-1 β 的刺激也能促进其表达及分泌,而与 Akt 信号通路并不存在明显相关性。

动物实验发现,肌组织局部缺血时 FSTL1 的表达增强,同时合成的 FSTL1 又能促进局部缺血组织的血管重建^[28]。FSTL1 还能减少内皮细胞的凋亡,并促进其向血管样结构分化。在潜伏期的缺血-再灌注动物模型中,FSTL1 可通过激活 AMPK、抑制细胞凋亡和炎症反应保护心肌,避免发生缺血-再灌注损伤^[29]。因此,FSTL1 又被称为心肌保护因子,可能是参与心血管应激的临床相关因子。目前,FSTL1 在机体代谢中的作用并不十分明确,其与肥胖、糖尿病等疾病的相关性需要进一步的研究。

5 脑源性神经营养因子 (BDNF)

BDNF 是神经营养因子家族中重要成员之一。BDNF 分子单体是由 119 个氨基酸组成的分泌型多肽,成熟 BDNF 的氨基酸序列高度保守,且在人和猪、小鼠等动物中具有高度同源性。BDNF 主要由脑组织合成、分泌,其主要功能是调节神经元的生长、分化并维持神经元的存活,同时可影响人中枢神经的可塑性、介导学习和记忆。动物实验发现,BDNF 还可通过影响能量代谢、抑制食欲、胰岛素增敏等效应来调节机体代谢,具有良好的降血糖作用^[30]。

很早之前就有研究发现,骨骼肌收缩时 BDNF mRNA 的表达增强,但有人认为其来源是肌肉组织中的神经细胞并非肌细胞本身^[31]。然而近年来有研究证实,BDNF mRNA 在人类骨骼肌和 C2C12 细胞中均有表达,运动时骨骼肌中 BDNF mRNA 的表达增加,血清 BDNF 水平也相应升高^[32]。近期一项荟萃分析也证实,运动可诱导 BDNF 的合成和分泌,且与运动的强度和持续时间密切相关^[33]。体外实验发现,肌细胞合成的 BDNF 可通过促进 AMPK 及其下游信号分子乙酰辅酶 A 羧化酶 β 的磷酸化,激活 AMPK 信号通路,从而促进脂肪酸的氧化^[32]。人体研究发现,2 型糖尿病及其并发症患者血清中 BDNF 水平显著下降,推测 BDNF 可能是治疗糖尿病的新方向^[34]。但由于循环中 70% ~ 80% 的 BDNF 均来源于大脑,其作为肌肉因子对机体全身糖、脂代谢的作用并不明确,需要大量研究进一步证实。

综上所述,骨骼肌是非肥胖人群体内最大的器官,是消耗利用葡萄糖的重要外周组织,也是胰岛素的主要效应器官。骨骼肌分泌合成的肌肉因子如 IL-6、FGF21、irisin 等可通过内分泌、自分泌和旁分泌的方式发挥作用,调节机体全身的能量、糖、脂代谢,与肥胖、糖尿病、代谢综合征等代谢性疾病的发生密切相关,可能是相关疾病潜在的治疗靶点。但目前对于肌肉因子调节代谢机制的了解仍然非常有限,需要进一步研究,以为代谢性疾病的治疗提供新方向。

参 考 文 献

- [1] Febbraio MA, Pedersen BK. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? [J]. *Exerc Sport Sci Rev*, 2005, 33(3): 114-119.
- [2] Raschke S, Eckardt K, Björklund Holven K, et al. Identification and validation of novel contraction-regulated myokines released from primary human skeletal muscle cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e62008. DOI: 10.1371/journal.pone.0062008.
- [3] Steensberg A, van Hall G, Osada T, et al. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6 [J]. *J Physiol*, 2000, 529 Pt 1: 237-242.
- [4] Pedersen BK, Fischer CP. Beneficial health effects of exercise: the role of IL-6 as a myokine [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2007, 28(4): 152-156.
- [5] Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? [J]. *Exerc Immunol Rev*, 2006, 12: 6-33.
- [6] Whitham M, Chan MH, Pal M, et al. Contraction-induced interleukin-6 gene transcription in skeletal muscle is regulated by c-Jun terminal kinase/activator protein-1 [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(14): 10771-10779. DOI: 10.1074/jbc.M111.310581.
- [7] Carey AL, Steinberg GR, Macaulay SL, et al. Interleukin-6 in-

- creases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation *in vitro* via AMP-activated protein kinase[J]. *Diabetes*, 2006, 55 (10) :2688-2697.
- [8] Nieto-Vazquez I, Fernández-Veledo S, de Alvaro C, et al. Dual role of interleukin-6 in regulating insulin sensitivity in murine skeletal muscle[J]. *Diabetes*, 2008, 57 (12) :3211-3221. DOI: 10.2337/db07-1062.
 - [9] Jiang LQ, Duque-Guimaraes DE, Machado UF, et al. Altered response of skeletal muscle to IL-6 in type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes*, 2013, 62 (2) :355-361. DOI: 10.2337/db11-1790.
 - [10] Ellingsgaard H, Hauselmann I, Schuler B, et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells[J]. *Nat Med*, 2011, 17 (11) :1481-1489. DOI: 10.1038/nm.2513.
 - [11] Izumiya Y, Bina HA, Ouchi N, et al. FGF21 is an Akt-regulated myokine[J]. *FEBS Lett*, 2008, 582 (27) :3805-3810. DOI: 10.1016/j.febslet.2008.10.021.
 - [12] Keipert S, Ost M, Johann K, et al. Skeletal muscle mitochondrial uncoupling drives endocrine cross-talk through the induction of FGF21 as a myokine[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 306 (5) :E469-E482. DOI: 10.1152/ajpendo.00330.2013.
 - [13] Kim KH, Jeong YT, Oh H, et al. Autophagy deficiency leads to protection from obesity and insulin resistance by inducing Fgf21 as a mitokine[J]. *Nat Med*, 2013, 19 (1) :83-92. DOI: 10.1038/nm.3014.
 - [14] Bobbert T, Schwarz F, Fischer-Rosinsky A, et al. Fibroblast growth factor 21 predicts the metabolic syndrome and type 2 diabetes in Caucasians[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36 (1) :145-149. DOI: 10.2337/dc12-0703.
 - [15] Lenart-Lipińska M, Matyjaszek-Matuszek B, Gernand W, et al. Serum fibroblast growth factor 21 is predictive of combined cardiovascular morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes at a relatively short-term follow-up[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 101 (2) :194-200. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.04.010.
 - [16] Li H, Dong K, Fang Q, et al. High serum level of fibroblast growth factor 21 is an independent predictor of non-alcoholic fatty liver disease: a 3-year prospective study in China[J]. *J Hepatol*, 2013, 58 (3) :557-563. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.10.029.
 - [17] Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis[J]. *Nature*, 2012, 481 (7382) :463-468. DOI: 10.1038/nature10777.
 - [18] Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise[J]. *Metabolism*, 2012, 61 (12) :1725-1738. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.09.002.
 - [19] Piya MK, Harte AL, Sivakumar K, et al. The identification of irisin in human cerebrospinal fluid: influence of adiposity, metabolic markers, and gestational diabetes[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 306 (5) :E512-E518. DOI: 10.1152/ajpendo.00308.2013.
 - [20] Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulinresistance[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 (4) :E769-E778. DOI: 10.1210/jc.2012-2749.
 - [21] Lee P, Linderman JD, Smith S, et al. Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans[J]. *Cell Metab*, 2014, 19 (2) :302-309. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.12.017.
 - [22] Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C. The p38-PGC-1 α -irisin-beta-trophin axis: exploring new pathways in insulin resistance[J]. *Adipocyte*, 2014, 3 (1) :67-68. DOI: 10.4161/adip.27370.
 - [23] Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6[J]. *Physiol Rev*, 2008, 88 (4) :1379-1406. DOI: 10.1152/physrev.90100.2007.
 - [24] Liu JJ, Wong MD, Toy WC, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Complications*, 2013, 27 (4) :365-369. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2013.03.002.
 - [25] Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M, et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 (12) :4899-4907. DOI: 10.1210/jc.2013-2373.
 - [26] Görgens SW, Raschke S, Holven KB, et al. Regulation of follistatin-like protein 1 expression and secretion in primary human skeletal muscle cells[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2013, 119 (2) :75-80. DOI: 10.3109/13813455.2013.768270.
 - [27] Norheim F, Raastad T, Thiede B, et al. Proteomic identification of secreted proteins from human skeletal muscle cells and expression in response to strength training[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 301 (5) :E1013-E1021. DOI: 10.1152/ajpendo.00326.2011.
 - [28] Ouchi N, Oshima Y, Ohashi K, et al. Follistatin-like 1, a secreted muscle protein, promotes endothelial cell function and revascularization in ischemic tissue through a nitric-oxide synthase-dependent mechanism[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283 (47) :32802-32811. DOI: 10.1074/jbc.M803440200.
 - [29] Ogura Y, Ouchi N, Ohashi K, et al. Therapeutic impact of follistatin-like 1 on myocardial ischemic injury in preclinical models[J]. *Circulation*, 2012, 126 (14) :1728-1738. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115089.
 - [30] Rothman SM, Griffioen KJ, Wan R, et al. Brain-derived neurotrophic factor as a regulator of systemic and brain energy metabolism and cardiovascular health[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1264:49-63. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06525.x.
 - [31] Dupont-Versteegden EE, Houlé JD, Dennis RA, et al. Exercise-induced gene expression in soleus muscle is dependent on time after spinal cord injury in rats[J]. *Muscle Nerve*, 2004, 29 (1) :73-81.
 - [32] Matthews VB, Aström MB, Chan MH, et al. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase[J]. *Diabetologia*, 2009, 52 (7) :1409-1418. DOI: 10.1007/s00125-009-1364-1.
 - [33] Szuhany KL, Bugatti M, Otto MW. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor[J]. *J Psychiatr Res*, 2015, 60:56-64. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2014.10.003.
 - [34] Ola MS, Nawaz MI, El-Asrar AA, et al. Reduced levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) in the serum of diabetic retinopathy patients and in the retina of diabetic rats[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2013, 33 (3) :359-367. DOI: 10.1007/s10571-012-9901-8.