

肥胖与代谢综合征专题

· 综述 ·

新型脂肪因子与肥胖相关代谢性疾病

张娴 陈宏

【摘要】 肥胖是一种慢性低度炎性反应疾病,与代谢性疾病风险增加密切相关。研究表明,脂肪组织在体内代谢平衡调节中具有关键作用,不仅参与能量存储,并作为关键的内分泌器官,分泌具有促炎或抗炎活性的脂肪因子,参与胰岛素抵抗、2 型糖尿病的发生。近期发现的几种新型脂肪细胞因子,如spexin、slit 家族、adipolin、Wnt1 诱导型信号通路蛋白 2 等在调节糖、脂代谢以及炎症反应等方面具有重要作用。

【关键词】 脂肪组织;脂肪因子;肥胖;2 型糖尿病;能量代谢

基金项目:国家自然科学基金(81570716,8177030041);广东省自然科学基金(2016A030313633)

Novel adipokines and obesity-related metabolic diseases Zhang Xian, Chen Hong. Department of Endocrinology and Metabolism, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, China

Corresponding author: Chen Hong, Email: chen hong82330@163. com

【Abstract】 Obesity is a chronic low-grade inflammatory disease, which is closely related to the increased risk of metabolic diseases. Adipose tissue has been shown to play an essential role in regulating metabolic balance. Adipose tissue is not only involved in energy storage, but also as a key endocrine organ with secretion of pro-inflammatory or anti-inflammatory adipokines, participates in the occurrence of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. Recently, several novel types of cytokines have been found to play important roles in regulating glucose and lipid metabolism and inflammation, such as spexin, slit family, adipolin, Wnt1 inducible signaling pathway protein 2, and so on.

【Key words】 Adipose tissue; Adipokines; Obesity; Type 2 diabetes mellitus; Energy metabolism

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81570716,8177030041); Natural Science Foundation of Guangdong Province of China (2016A030313633)

脂肪组织作为储能器官,在调节机体新陈代谢中具有关键作用,其代谢功能主要由自身分泌的具有生物活性的脂肪因子所介导。新型脂肪因子作为肥胖相关代谢性疾病的靶点已经成为研究热点,如何通过调节促炎和抗炎脂肪因子间的不平衡,进行合理有效的治疗是近年来新的研究方向。

1 脂肪组织生物学功能及脂肪因子概述

20 世纪 90 年代多项研究提出脂肪组织是一种动态的内分泌器官,能够分泌调节能量稳态的物质——脂肪因子。脂肪因子的失调可以导致体内葡萄糖稳态受损和炎症反应。

脂肪细胞是脂肪组织的主要组分,在能量储存

和发挥内分泌活性中至关重要^[1]。除了脂肪细胞,脂肪组织中同时还存在前体细胞(包括前脂肪细胞)、成纤维细胞、血管细胞和免疫细胞等,它们共同构成脂肪组织的血管基质部分。其中,成纤维细胞衍生的细胞外基质提供机械支持,过量的基质导致脂肪组织功能障碍。血管细胞包括内皮细胞和血管平滑肌细胞。脂肪组织中血流障碍可能导致缺血诱导的脂肪细胞坏死和巨噬细胞聚集引起炎症反应,同时炎症因子的释放可损伤内皮细胞的稳定性,诱发疾病发生。巨噬细胞和 T 细胞在脂肪组织的免疫状态方面起主要作用^[2]。目前发现,在肥胖状态下脂肪组织可以产生大量促炎因子,包括瘦素、肿瘤坏死因子、视黄醇结合蛋白 4 等。而抗炎脂肪因子如脂联素、分泌型卷曲相关蛋白 5、adipolin、神经调节蛋白 4 等可以抵抗肥胖的发生。表 1 汇总了目前研究相对成熟的经典脂肪因子的生理特点及作用。

表 1 脂肪细胞因子的来源及功能

名称	性质特点	主要来源	结合位点及受体	主要功能
瘦素 (Leptin)	促炎因子	主要由白色脂肪组织分泌;由肥胖基因编码	瘦素受体	通过中枢神经系统和外周组织调节糖、脂代谢及胰岛素抵抗
脂联素 (Adiponectin)	抗炎因子	脂肪细胞	脂联素受体 1 和 2、T-钙黏蛋白、钙网蛋白-CD91	作为胰岛素增敏剂、具有抗炎作用;参与酒精性/非酒精性脂肪性肝病、糖尿病、肿瘤等疾病发展
肿瘤坏死因子 (TNF)	促炎因子	SVF 细胞、脂肪细胞、巨噬细胞	TNF 受体	参与炎症反应、胰岛素抵抗,对抗胰岛素信号传导
视黄醇结合蛋白 4	促炎因子	脂肪细胞、肝脏细胞、巨噬细胞	视黄醇 (维生素 A)、甲状腺素运载蛋白	参与系统性、全身性胰岛素抵抗;促进肝脏糖异生,影响葡萄糖转运蛋白转运
降脂素 (Adipsin)	促炎因子	脂肪细胞	与补体因子 D 是同一种物质,在补体旁路途径中作用于 C3bB	激活补体旁路替代途径,促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素;受脂肪信号 Adipsin-酰化刺激蛋白系统介导,参与能量代谢平衡
白脂素 (Asprosin)	促炎因子	白色脂肪组织分泌的新型葡萄糖调控蛋白激素	与肝脏表面受体结合	激活 G 蛋白-cAMP-蛋白激酶 A 信号通路;诱导生成葡萄糖并且调控肝脏中葡萄糖的释放,上调肝脏合成与释放率,升高血糖、促进胰岛素抵抗
Apelin	ND	脂肪组织、大脑	血管紧张素样 G 蛋白耦联受体 (APJ) 或称血管紧张素 II 1 型受体相关的受体蛋白	刺激骨骼肌和脂肪组织摄取葡萄糖,降低胰岛 β 细胞分泌胰岛素
神经调节蛋白 4 (Neuregulin-4)	抗炎因子	脂肪细胞	与细胞信号转导的表皮生长因子受体 ErbB4 特异性结合	减轻肝脏脂肪合成代谢,抑制炎症因子表达;促进神经突生长;参与糖、脂代谢及肿瘤、心脏疾病等
血清分泌型卷曲相关蛋白 5	抗炎因子	脂肪细胞	Wnt5a	抑制 Wnt 炎症信号通路;调节胰岛素抵抗和脂肪炎症反应,参与机体氧化代谢

注:ND;不确定

2 新型脂肪细胞因子与肥胖相关的代谢性疾病

2.1 神经肽 Q (spexin) 肽类激素作为激素和神经递质由内分泌细胞分泌释放入血,在协调环境稳态和细胞反应方面发挥双重调节的作用。神经肽 Q 是人类 C12orf39 基因的蛋白产物,是由 14 个氨基酸组成的成熟肽,在生物进化中极度保守,从低等生物到高等哺乳动物中具有高度同源性及稳定性^[3]。

Walewski 等^[5]发现,神经肽 Q 存于胰腺细胞和白色脂肪组织中,在肥胖患者大网膜和皮下脂肪中神经肽 Q 基因表达下调,提示神经肽 Q 可能在能量稳态中发挥重要作用。实时荧光定量分析表明,神经肽 Q 同样存在于下丘脑。研究发现,腹腔注射神经肽 Q 可显著升高抑食因子前体阿黑皮素原水平,抑制下丘脑食欲素表达,加快代谢和能量消耗,可见神经肽 Q 抑制摄食行为的作用可能是通过刺激厌食信号,抑制摄食调控相关因子的表达来介导的,提示神经肽 Q 作为一种饱腹因子参与摄食活动的调节。多项研究表明,脂肪细胞摄取长链脂肪酸 (LCFA) 的调节是控制肥胖的关键点。Walewski 等^[6]对饮食诱导肥胖 (DIO) 小鼠连续给予神经肽 Q 腹腔注射 10 d,发现其具有显著的减重效果,DIO 小鼠 LCFA 最大摄取速度仅为对照小鼠的 28%。另外,将分离的 DIO 小鼠的脂肪细胞置于 0.01 ~

80 $\mu\text{g/L}$ 神经肽 Q 中孵育 2 h,发现神经肽 Q 对脂肪细胞摄取 LCFA 的抑制作用呈双峰效应,其中 1 $\mu\text{g/L}$ 神经肽 Q 的抑制作用最高[达 (73 \pm 6)%]。综上所述,神经肽 Q 不仅参与中枢介导的摄食作用,还对外周脂肪细胞有直接的抑制作用。另外,Ge 等^[7]研究发现,对合并肝脂肪变性/非酒精性脂肪性肝病的 DIO 小鼠给予神经肽 Q 治疗 4 周,肝细胞 LCFA 的摄取显著降低,肝脂肪含量减少 60%,同时伴有肝转氨酶降低,表明神经肽 Q 可改善肝脂肪变性及延缓疾病进展。

在哺乳动物中,甘丙肽通过甘丙肽受体 (GALR) 调节糖代谢、食物摄取,内源性甘丙肽通过促进葡萄糖转运蛋白 4 转运,减轻胰岛素抵抗。Kim 等^[8]发现,神经肽 Q 和甘丙肽之间的氨基酸相似,神经肽 Q 可以特异性激活 GALR2/3 受体。GALR2 受体激活后通过 L 型电压依赖性 Ca^{2+} 通道介导 Ca^{2+} 内流,促进胃肠平滑肌收缩,提示神经肽 Q 参与了机体胃肠运动,在改善肥胖等代谢综合征患者胃肠运动障碍方面存在一定作用。近期研究发现,胰岛素和神经肽 Q 水平呈正相关,胰岛素拮抗剂 S961 可以显著阻断由葡萄糖诱导的神经肽 Q 分泌和神经肽 Q 基因在肝和脑中的表达,胰岛素既可作为自分泌/旁分泌信号促进神经肽 Q 在肝脏组织

中的表达,同时可作为内分泌信号诱导大脑神经肽 Q 基因表达,使其发挥类胰岛素作用参与血糖调控^[9]。

2.2 Slit 家族 Slit 是一种分泌型蛋白质,slit 家族包括 slit1、slit2 和 slit3。近年来研究发现,slit2 在脂代谢和能量平衡中有重要作用。在体内,slit2 被切割成能与细胞膜紧密结合的相对分子质量为 140 000 的 N 末端 (slit2-N) 和相对分子质量为 55 000 ~ 60 000 的可扩散 C 末端 (slit2-C) 生物活性片段。

Slit1 和 slit3 存在于 α 细胞和 β 细胞中,而 slit2 主要在 β 细胞中表达,并且在胰岛 β 和 α 细胞中均检测到 slit 蛋白家族的受体 Robo 蛋白,即 Robo1 和 Robo2 受体^[10]。Slit 可以增强葡萄糖刺激的胰岛素分泌及葡萄糖诱导的 Ca^{2+} 内流,并保护 β 细胞免受内质网应激损伤。研究发现,敲除 MIN6 细胞中的 slit1、2、3 可显著抑制 β 细胞存活。此外,外源性 slit 在机体应激和高血糖状态下,可以通过 slit-Robo 信号调节 netrin 受体诱导的细胞凋亡来改善 β 细胞存活。Glawe 等^[11] 发现,高水平的趋化因子受体 4 (CXCR4) 可引起基质细胞衍生因子-1-CXCR4 信号转导增加,导致 T 细胞对内皮细胞的黏附亲和力增加,促进 T 细胞向胰腺聚集,引起胰岛 β 细胞自身损伤。研究显示,相比 C57BL/6J 小鼠,非肥胖糖尿病小鼠/ShiLtJ 小鼠 T 细胞中 CXCR4、Robo1 的表达增加并与高血糖的发生同步。进一步在动物研究发现,slit 与 Robo1 的免疫球蛋白保守区特异性结合,竞争性阻止基质细胞衍生因子-1 介导的非肥胖糖尿病小鼠 T 细胞黏附作用,改善胰岛内皮细胞功能。同样,Robo1-slit2 可有效调节糖尿病时 T 细胞募集,改善自身免疫性糖尿病。

近期发现,slit 在能量代谢的调节中具有重要作用。研究发现 slit2 是受 PRDM16 (PRD1-BF-1-RIZ1 结构域同源蛋白 16) 调节的分泌蛋白,在 PRDM16 和冷刺激条件的作用下高度表达。PRDM16 是目前已知的一个参与棕色脂肪和褐色脂肪调控的关键蛋白,可显著增加棕色脂肪细胞内线粒体的生成,促进脂肪氧化分解,增加产热。aP2-PRDM16 转基因小鼠过表达 PRDM16 后,褐色脂肪量增加,解耦联蛋白-1 和细胞色素 C 氧化酶 8 等产热相关基因高表达,同时 slit2 和 slit3 含量较未过表达 PRDM16 的对照组显著增加。而敲除 PRDM16 基因后发现棕色脂肪组织中 slit2 的表达减少,表明二者存在正相关关系。Svensson 等^[12] 发现,将腺病毒介导的 slit2 基因转染至 DIO 小鼠后全身能量消耗增加,产热基因表达显

著增加,其作用比完整的 slit2 更强,同时葡萄糖耐量改善,但摄食量、体重没有受到影响。机制研究显示,蛋白激酶 A 抑制剂 H89 显著降低蛋白激酶 A 底物磷酸化水平,同时抑制 slit2-C 诱导的解耦联蛋白 1 和 II 型脱碘酶基因等的表达。另外,腺苷酸环化酶抑制剂 SQ-22536 也具有类似作用。Slit2-C 通过脂肪细胞中的 cAMP/蛋白激酶 A 信号通路诱导机体产热,可能用于肥胖和相关代谢紊乱的治疗。

2.3 Adipolin/C1qdc2/肿瘤坏死因子相关蛋白 12 (CTRP12) C1qdc2/CTRP12 属于 CTRP 家族中一员,是主要由白色脂肪组织表达的胰岛素敏感型脂肪因子,参与葡萄糖代谢的调节,该脂肪因子也称为脂肪来源的胰岛素敏化因子——adipolin/Fam132a。Adipolin 与脂联素有 20% 的同源性,其水平下调与肥胖等代谢性疾病相关^[13]。Enomoto 等^[14] 发现,肥胖小鼠血清 adipolin 水平显著降低,但通过静脉注射 adipolin 后小鼠的葡萄糖耐量和胰岛素敏感性明显改善,同时肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 和单核细胞趋化蛋白-1 等促炎因子的表达受抑制,该研究首次提出,adipolin 可作为抗炎性脂肪因子家族的新成员治疗肥胖相关疾病。血浆 adipolin 存在全长和切割两种形式,在体内可能具有不同的生物学特性,但具体机制尚不明确。另外,在培养的肝细胞和脂肪细胞中,过表达 CTRP12 可以激活磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B 信号通路,抑制糖异生并促进葡萄糖摄取。Adipolin 可通过激活肝脏和脂肪组织中的胰岛素信号转导来改善肥胖小鼠的胰岛素敏感性^[15]。

Krüppel 样因子 (KLF) 是识别富含 GC 元件和 CACCC 盒的锌指转录因子家族,与肥胖等代谢性疾病相关。其中,KLF3 是一种参与脂肪调控的转录调节因子,KLF15 可以诱导 3T3-L1 细胞中葡萄糖转运蛋白 4 的表达,并调节脂肪细胞分化,敲除 KLF15 基因的小鼠出现糖代谢异常^[16]。Enomoto 等^[17] 发现,通过转染腺病毒过表达 KLF15 可以逆转肿瘤坏死因子- α 抑制的 3T3-L1 脂肪细胞中 adipolin 的表达,使用 c-Jun 氨基末端激酶抑制剂 SP600125 处理 3T3-L1 前脂肪细胞,可以阻断肿瘤坏死因子- α 对 adipolin 和 KLF15 表达的抑制作用。在肥胖状态下,脂肪炎症因子通过抑制脂肪细胞中 KLF15,下调 adipolin 的表达。因此,通过靶向调控 KLF 提高 adipolin 的水平可作为改善胰岛素抵抗的新方法。

2.4 Wnt1 诱导型信号通路蛋白 2 (WISP2) WISP2 又称 CNN5,属于 CCN 家族中的一员,近期研

究发现其与胰岛素抵抗、脂肪细胞分化等相关,是一种在间充质干细胞(MSC)、成纤维细胞和脂肪形成前体细胞中表达和分泌的新型脂肪因子。早期,经蛋白组学分析证实,WISP2在肥胖患者中高表达,并且其在腹部皮下脂肪的表达远高于内脏脂肪组织^[18]。进一步研究发现,敲除WISP2基因可以诱导3T3-L1和人前脂肪细胞的自发分化,而重组WISP2可抑制脂肪生成,在肥胖调节中起重要作用^[19]。研究发现,糖尿病患者WISP2与腰围呈正相关,进一步发现其在前脂肪细胞中高度表达,并与脂肪细胞体积呈正相关,同时与Wnt活化基因如骨形态发生蛋白4、过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 呈正相关,提示WISP2是Wnt和骨形态发生蛋白4信号转导途径之间的新型脂肪因子^[19]。Chowdhury等^[20]研究发现,CCN5可在小鼠胰岛 β 细胞中表达,表达CCN5可以激活蛋白激酶B和细胞外信号调节激酶2,促进细胞增殖和增加蛋白激酶B磷酸化水平,并抑制链脉佐菌素诱导的caspase-3的激活,抑制细胞凋亡。

在多囊卵巢综合征患者中,血清WISP2浓度与体重、脂肪量以及胰岛素抵抗无关,但与脂肪酸结合蛋白4呈显著正相关^[21]。Grünberg等^[22]研究发现,aP2-WISP2转基因小鼠血清WISP2水平升高,瘦体重以及全身能量消耗增加,棕色脂肪组织/白色脂肪组织比值增加。进一步将aP2-WISP2转基因小鼠皮下脂肪组织移植到肥胖小鼠后,葡萄糖耐量和胰岛素敏感性显著改善。

2.5 肌醇六磷酸激酶(IP6K) IP6K属于磷酸肌醇激酶超家族,存在于所有的真核细胞中,在哺乳动物中IP6K分为IP6K1、IP6K2及IP6K3 3种不同的亚型,参与细胞凋亡、代谢和脂肪分解等。IP6K1是目前已知的IP6K重要的亚型,主要在胰岛 β 细胞、脂肪组织中表达,通过多种途径参与调节能量代谢、胰岛素信号转导等^[23]。

Ghoshal等^[24]发现,短期使用IP6K抑制剂TNP可以提高胰岛素敏感性并减少DIO小鼠的脂肪积累,改善肝功能。在高脂饮食喂养(HFD)开始时给予TNP治疗10周,停止给予TNP后继续予以高脂饮食喂养8周后发现,TNP组与单纯高脂饮食组小鼠体重均增加,另外TNP治疗的HFD小鼠血清胰岛素水平降低至IP6K1基因敲除小鼠水平,保护IP6K1基因敲除小鼠免受HFD诱导的高胰岛素血症,进一步提示TNP治疗以可逆的方式减缓DIO的

启动和胰岛素抵抗。研究发现,通过腹腔注射TNP的小鼠,蛋白激酶B的S47和T308的磷酸化水平显著增加,蛋白激酶B下游靶点糖原合成酶激酶3 α/β (GSK3 α/β)的磷酸化水平下调^[24]。蛋白激酶B通过GSK3 β 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)途径分别调节葡萄糖稳态和蛋白质翻译。另外,Chakraborty等^[23]靶向敲除小鼠IP6K1基因后,蛋白激酶B/mTOR信号通路转导活性增加,引起GSK3 β 去磷酸化而抑制骨骼肌、白色脂肪组织和肝脏中GSK3 β 的活性,从而促进肝脏中糖原的合成,改善胰岛素敏感性,同时耐受高脂饮食引起的肥胖。

研究已证实,脂解调节蛋白(PLIN)通过调节脂肪酶的活性来调控脂肪分解。其中,对PLIN1的研究最多,磷酸化PLIN1可以刺激激素敏感性脂肪酶介导的脂肪分解,PLIN1基因敲除(PLIN1-KO)小鼠能抵抗肥胖,并且解耦联蛋白1表达增加。Ghoshal等^[25]发现,由蛋白激酶A/蛋白激酶C信号通路介导的IP6K1磷酸化可以促进其与PLIN1相结合,作为由PLIN1介导脂肪分解的新型调节剂参与脂肪代谢。IP6K1基因敲除小鼠PLIN1磷酸化、激素敏感性脂肪酶磷酸化水平升高,基础脂肪分解增加,血浆甘油三酯水平降低。Boregowda等^[26]发现,相比同龄野生型小鼠,IP6K1基因敲除小鼠的MSC表现出更强的成骨能力和更低的脂肪形成能力。另外,研究者予野生型小鼠8周HFD,同时每天腹腔注射IP6K1抑制剂TNP,在8周喂食期结束时,发现经TNP处理的HFD小鼠骨髓MSC的产量显著高于未经处理的HFD小鼠。可见通过抑制小鼠中IP6K1的表达,可保留MSC的完整性,增加MSC的产量,并保护机体免受HFD诱导的骨髓脂肪组织生成和骨量丢失。因此,抑制IP6K1的药物可能优于其他胰岛素增敏剂,可以避免出现类似噻唑烷二酮类对骨代谢产生的负面影响,降低糖尿病患者骨折风险。另外,TNP的血浆半衰期与二甲双胍相当,血浆蛋白结合率为90%~93%。综上所述,IP6K1抑制剂有望成为肥胖以及骨质疏松的新型治疗药物。

综上所述,由脂肪积聚引起脂肪因子的失调参与局部或全身炎症反应,促炎和抗炎脂肪因子间的不平衡加速肥胖相关疾病的发展。大多数脂肪因子仅在过去几年才被发现,其在疾病过程中的功能作用尚未明确。因此,需要进一步阐明新型脂肪因子的作用机制,更好地了解肥胖及其相关代谢性疾病的发病机制。

参 考 文 献

- [1] Choe SS, Huh JY, Hwang IJ, et al. Adipose tissue remodeling: its role in energy metabolism and metabolic disorders[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2016, 7;30. DOI:10.3389/fendo.2016.00030.
- [2] Lee BC, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(3):446-462. DOI: 10.1016/j.bbdis.2013.05.017.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Walewski JL, Ge F, Lobdell H 4th, et al. Spexin is a novel human peptide that reduces adipocyte uptake of long chain fatty acids and causes weight loss in rodents with diet-induced obesity[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2014, 22(7):1643-1652. DOI: 10.1002/oby.20725.
- [7] 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 NFkB and SREBP-1C and the effects of spexin[J]. *Semin Liver Dis*, 2016, 36(4):360-372. DOI:10.1055/s-0036-1597248.
- [8] Kim DK, Yun S, Son GH, et al. Coevolution of the spexin/galanin/kisspeptin family: Spexin activates galanin receptor type II and III[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(5):1864-1873. DOI:10.1210/en.2013-2106.
- [9] 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.
- [10] Yang YH, Manning Fox JE, Zhang KL, et al. Intra-islet SLIT-ROBO signaling is required for beta-cell survival and potentiates insulin secretion[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(41):16480-16485. DOI:10.1073/pnas.1214312110.
- [11] Glawe JD, Mijalis EM, Davis WC, et al. SDF-1-CXCR4 differentially regulates autoimmune diabetogenic T cell adhesion through ROBO1-SLIT2 interactions in mice[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(10):2222-2230. DOI:10.1007/s00125-013-2978-x.
- [12] Svensson KJ, Long JZ, Jedrychowski MP, et al. A secreted Slit2 fragment regulates adipose tissue thermogenesis and metabolic function[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(3):454-466. DOI:10.1016/j.cmet.2016.01.008.
- [13] Yamaguchi N, Argueta JG, Masuhiro Y, et al. Adiponectin inhibits Toll-like receptor family-induced signaling[J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(30):6821-6826. DOI:10.1016/j.febslet.2005.11.019.
- [14] Enomoto T, Ohashi K, Shibata R, et al. Adiponin/C1qdc2/CTRP12 protein functions as an adipokine that improves glucose metabolism[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(40):34552-34558. DOI:10.1074/jbc.M111.277319.
- [15] Wei Z, Peterson JM, Lei X, et al. C1q/TNF-related protein-12 (CTRP12), a novel adipokine that improves insulin sensitivity and glycemic control in mouse models of obesity and diabetes[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(13):10301-10315. DOI:10.1074/jbc.M111.303651.
- [16] Gray S, Wang B, Orihuela Y, et al. Regulation of gluconeogenesis by Krüppel-like factor 15[J]. *Cell Metab*, 2007, 5(4):305-312. DOI:10.1016/j.cmet.2007.03.002.
- [17] Enomoto T, Ohashi K, Shibata R, et al. Transcriptional regulation of an insulin-sensitizing adipokine adiponin/CTRP12 in adipocytes by Krüppel-like factor 15[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12):e83183. DOI:10.1371/journal.pone.0083183.
- [18] Dahlman I, Elsen M, Tennagels N, et al. Functional annotation of the human fat cell secretome[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2012, 118(3):84-91. DOI:10.3109/13813455.2012.685745.
- [19] Hammarstedt A, Hedjazifar S, Jenndahl L, et al. WISP2 regulates preadipocyte commitment and PPARγ activation by BMP4[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(7):2563-2568. DOI:10.1073/pnas.1211255110.
- [20] Chowdhury S, Wang X, Srikant CB, et al. IGF-I stimulates CCN5/WISP2 gene expression in pancreatic β-cells, which promotes cell proliferation and survival against streptozotocin[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(5):1629-1642. DOI:10.1210/en.2013-1735.
- [21] Almario RU, Karakas SE. Roles of circulating WNT-signaling proteins and WNT-inhibitors in human adiposity, insulin resistance, insulin secretion, and inflammation[J]. *Horm Metab Res*, 2015, 47(2):152-157. DOI:10.1055/s-0034-1384521.
- [22] Grünberg JR, Hoffmann JM, Hedjazifar S, et al. Overexpressing the novel autocrine/endocrine adipokine WISP2 induces hyperplasia of the heart, white and brown adipose tissues and prevents insulin resistance[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:43515. DOI:10.1038/srep43515.
- [23] Chakraborty A, Koldobskiy MA, Bello NT, et al. Inositol pyrophosphates inhibit Akt signaling, thereby regulating insulin sensitivity and weight gain[J]. *Cell*, 2010, 143(6):897-910. DOI:10.1016/j.cell.2010.11.032.
- [24] Ghoshal S, Zhu Q, Asteian A, et al. TNP[N2-(m-Trifluorobenzyl), N6-(p-nitrobenzyl) purine] ameliorates diet induced obesity and insulin resistance via inhibition of the IP6K1 pathway[J]. *Mol Metab*, 2016, 5(10):903-917. DOI:10.1016/j.molmet.2016.08.008.
- [25] Ghoshal S, Tyagi R, Zhu Q, et al. Inositol hexakisphosphate kinase-1 interacts with perilipin1 to modulate lipolysis[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 78:149-155. DOI:10.1016/j.biocel.2016.06.018.
- [26] Boregowda SV, Ghoshal S, Booker CN, et al. IP6K1 reduces mesenchymal stem/stromal cell fitness and potentiates high fat diet-induced skeletal involution[J]. *Stem Cells*, 2017, 35(8):1973-1983. DOI:10.1002/stem.2645.

(收稿日期:2017-09-20)