

肥胖专题

· 综述 ·

白脂素:一种新型的脂肪细胞因子

许瀚元 朱惠娟 龚凤英

【摘要】 白脂素(Asprosin)是2016年由Romere等研究发现的一种新型脂肪细胞因子。其主要由白色脂肪细胞产生并分泌,它一方面能够与肝细胞表面的受体结合,刺激肝细胞葡萄糖输出,直接使血糖升高;另一方面,能透过血-脑屏障,激活下丘脑中枢摄食相关的刺鼠基因相关蛋白(AgRP)神经元活性,并抑制厌食相关阿片-促黑素细胞皮质素原(POMC)神经元活性,促进摄食,间接发挥升血糖作用。此外,血清白脂素水平在胰岛素抵抗者与小鼠中均显著升高;而以白脂素特异性抗体中和,使小鼠血清白脂素水平下降,则能够显著改善小鼠糖耐量,增加胰岛素的敏感性。因此,白脂素作为一种新型的细胞因子,在糖代谢调节中发挥着重要作用,有望在未来成为治疗2型糖尿病的新靶点。

【关键词】 白脂素;脂肪细胞因子;糖代谢;AgRP神经元;POMC神经元

基金项目:国家自然科学基金(30540036,30771026,81370898);北京市自然科学基金(7082079,7182130);人社部留学人员科技活动项目择优资助经费(启动类);国家临床重点专科建设项目单位(WBYZ2011-873);协和中青年基金(2013-020)

Asprosin: a newly identified adipokine Xu Hanyuan, Zhu Huijuan, Gong Fengying. Key Laboratory of Endocrinology of National Health Commission, Department of Endocrinology, The Translational Medicine Center of Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Gong Fengying, Email:fygong@sina.com

【Abstract】 Asprosin, which was identified by Romere et al in 2016, is a novel adipokine mainly secreted by white adipose tissue. On one hand, it binds to the surface receptors of hepatocyte to stimulate hepatic glucose release, therefore directly increases plasma glucose levels. On the other hand, it crosses through the blood-brain barrier, activating hypothalamic orexigenic agouti gene-related protein (AgRP), neurons as well as suppressing anorexigenic pro-opiomelanocortin (POMC) neurons, thus indirectly increasing plasma glucose levels. Moreover, it has been reported that serum asprosin level was significantly increased in patients and mouse with insulin resistance. Whereas insulin resistance of mouse was remarkably improved after serum asprosin is neutralized by asprosin-specific antibody. Therefore, asprosin, as a newly identified adipokine and an appetite stimulator, plays an important role in the regulation of glucose metabolism and may bring potential opportunity for the treatment of type 2 diabetes in the future.

【Key words】 Asprosin; Adipokines; Glucose metabolism; AgRP neurons; POMC neurons

Fund program: National Natural Science Foundation of China (30540036, 30771026, 81370898); Natural Science Foundation of Beijing of China (7082079, 7182130); Scientific Research Foundation for the Selected Returned Overseas Chinese Scholars, Ministry of Human Resources and Social Security of China; Program of National Key Clinical Specialty Construction(WBYZ2011-873); Peking Union Medical College Hospital Foundation (2013-020)

既往研究表明,脂肪组织不仅是能量储存器官,同时还是活跃的内分泌器官^[1]。脂肪组织能够通

过分泌多种脂肪细胞因子,以自分泌、旁分泌及内分泌等方式参与生理活动及代谢相关疾病的病理进程^[2]。2016年,Chase Romere团队在对新生儿早衰样综合征(Neonatal progeroid syndrome, NPS)患者的研究中,首次发现了一种主要由白色脂肪组织分泌,且缺失会导致皮下白色脂肪组织萎缩的脂肪细胞因子,并将其命名为Asprosin(希腊语意为“白色”,白

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2018.06.010

作者单位:100730 北京,中国医学科学院,北京协和医学院,北京协和医院内分泌科,国家卫生健康委员会内分泌重点实验室,协和转化医学中心

通信作者:龚凤英,Email:fygong@sina.com

脂素)^[3]。研究发现,白脂素在空腹状态下能够刺激肝糖释放,并能透过血-脑屏障直接作用于中枢神经系统下丘脑与摄食相关的神经元,促进摄食行为,直接和间接地调节血糖水平^[3]。此外,临床研究还发现,胰岛素抵抗者体内血清白脂素水平明显升高^[4]。提示白脂素可能与胰岛素抵抗的发生、发展相关。本文将对白脂素的结构、分布、作用通路、及其与胰岛素抵抗关系的最新研究进展综述如下。

1 白脂素概述

1.1 白脂素的结构和来源 原纤维蛋白 1(FBN1)基因定位在染色体 15q21.1,全长235 kb,共含有 66 个外显子,编码原纤维蛋白前体^[5]。生理状态下,原纤维蛋白前体在弗林蛋白酶作用下,酶切产生氨基端及羧基端两部分^[6]。其中,氨基端部分为成熟的原纤维蛋白-1,而羧基端蛋白则在 2016 年由 Romere 等^[3]首次发现并命名。他们在对以重度脂肪组织萎缩及糖、脂代谢异常为特征的 NPS 患者致病基因进行研究时,发现 8 例患者 FBN1 基因 3'末端编码区域均出现了截短或错义突变,而这一突变导致原纤维蛋白前体羧基端的蛋白结构异常,这可能是患者重度脂肪萎缩及糖、脂代谢异常的致病原因^[7]。由于缺乏该蛋白的患者主要表现为白色脂肪组织的明显减少,故将此羧基端蛋白命名为白脂素。进一步研究发现,白脂素由 140 个氨基酸组成,其中,氨基端的 11 个氨基酸由 FBN1 基因第 65 外显子编码,另 129 个氨基酸由第 66 外显子编码。此外,它还含有 3 个 N 末端糖基化位点及其他潜在的翻译后修饰区^[3]。

同一研究团队进一步采用组织基因表达(Genotype-Tissue Expression Project, GTEx)技术发现,白脂素几乎在所有组织内都有表达,但在白色脂肪组织内表达水平最高。随后,研究人员建立了先天性重度脂肪萎缩的 Bsc12(-/-)小鼠模型,发现此类小鼠的血清白脂素水平较正常小鼠显著下降,进一步证实了白色脂肪组织是白脂素的主要来源。此外,研究人员在前脂肪细胞诱导成熟过程中,检测不同时相下脂肪细胞培养液中白脂素的浓度,发现随着脂肪细胞分化程度加深,白脂素表达量逐渐增加。此结果在同样可被诱导为成熟脂肪细胞的 C3H10T1/2 间充质干细胞中得到证实^[3]。这些研究结果表明,白脂素主要由成熟的白色脂肪组织分泌,是一种新的脂肪细胞因子。

1.2 白脂素的分布特点与生理功能 尽管白脂素主要来源于脂肪组织,但其作用却集中在其他部位。研究人员利用放射示踪技术发现,白脂素在多个器官如肝脏、大脑、脂肪组织等均有分布,但主要浓集部位为肝脏,提示肝脏可能是白脂素发挥作用的

主要靶器官。再进一步以不同浓度生物素标记的白脂素处理体外培养的小鼠肝细胞,发现肝细胞表面生物素水平随白脂素浓度的增加而升高,并在白脂素浓度达到 100 nmol/L 后维持稳定,说明白脂素能够与肝细胞表面受体直接结合,且具有剂量依赖性及饱和性的特点^[3]。

进一步研究发现,在生理状态下,血清白脂素水平受血糖水平的调控。在血糖降低时表达量增加,并以肝脏为主要靶器官,通过直接与肝细胞表面受体结合激活下游信号通路,刺激肝糖释放,升高血糖。研究人员还发现,白脂素能够透过血-脑屏障,直接对下丘脑摄食相关神经元产生影响,间接发挥对糖代谢的调节作用^[8]。这些研究结果提示,白脂素能够通过外周及中枢两方面共同发挥升血糖作用。

2 白脂素调节血糖的作用及其机制

2.1 白脂素与外周血糖调节的关系 Romere 等^[3]将小鼠置于 12 h 光照 12 h 黑暗的昼夜循环中饲养,并利用 ELISA 技术,对其血浆白脂素水平进行测定。结果发现,白脂素的分泌存在明显的昼夜节律,且与进食状态显著相关。摄食后,随着血糖水平升高,小鼠血浆白脂素水平立即下降,而与之相反,空腹过夜后,在小鼠血糖下降的同时,出现血清白脂素水平升高,提示白脂素的分泌与血糖水平相关,低血糖是促进白脂素分泌的因素之一。为了进一步明确白脂素与血糖调节的关系,同一研究团队将小鼠分为两组,其中一组利用腺病毒转染技术,使小鼠 FBN1 全基因过表达;另一组则每日皮下注射 30 μg 白脂素,仅使血清中的白脂素维持在高浓度状态。结果发现,与正常未干预小鼠相比,两组小鼠血糖水平均明显上升,而且上升幅度无明显差异,提示在 FBN1 基因表达的产物中,白脂素是发挥升糖作用的主要因子。更有趣的是,在给空腹 2 h 的小鼠直接注射重组白脂素后,发现在无摄食情况下,小鼠血糖及胰岛素水平均迅速升高,且胰岛素升高曲线落后于血糖。提示白脂素具有升高血糖的作用,而胰岛素水平的升高可能是血糖升高的代偿反应。

由于肝糖释放是机体在空腹状态下维持血糖稳定的主要机制,Romere 等^[3]进一步以不同浓度白脂素处理体外培养的小鼠肝细胞,结果发现,肝糖释放量随着白脂素浓度的升高而增加。此外,与对照组相比,肝细胞内 cAMP 及蛋白激酶 A(PKA)活性也随着肝糖释放水平升高而增强。而再采用 cAMP 及 PKA 抑制剂分别处理后发现,肝糖释放水平均明显下降。同时,以 G 蛋白抑制剂苏拉明(suramin)对肝细胞进行处理后也出现类似结果。这些结果提示,白脂素具有直接促进肝糖释放的作用,而这种作用

是通过激活 G 蛋白-cAMP-PKA 的信号通路来实现的。既往研究报道,其他具有升糖作用的激素如胰高血糖素及肾上腺素等,同样能够通过该通路发挥促进肝糖释放作用^[9]。因此,为了进一步探究白脂素与其他升糖激素在激活肝糖释放中的关系,研究人员以特异性抑制剂分别阻断胰高血糖素及肾上腺素能受体,发现白脂素促进肝糖释放的作用并不受影响。这些结果提示,白脂素虽与其他升糖激素通过同一胞内信号转导通路激活肝糖释放,但它们所识别的肝细胞膜受体却并不相同^[3]。然而,肝细胞表面所存在的独特白脂素受体,其结构与特性目前尚不明确,仍有待进一步研究。

2.2 白脂素与中枢系统摄食相关神经元的关系

促进摄食是机体在低血糖状态下维持血糖水平稳定的重要机制。2017 年, Duerrschmid 等^[8]利用基因敲除技术,构建了 FBN1 基因 3' 末端外显子缺失的 NPS 小鼠模型,发现与野生型小鼠相比, NPS 小鼠血清白脂素水平显著降低,并出现摄食量显著减少及低体重等表现,提示白脂素可能具有调节摄食作用。研究人员利用实验动物能量代谢检测系统 (CLAMS) 测定 NPS 小鼠在正常饮食喂养下能量摄入及消耗情况。结果发现, NPS 小鼠出现摄食显著下降,而热量消耗虽然与野生型小鼠相比同样下降,但此效应在给予高脂饮食喂养后消失,说明 NPS 小鼠体重降低的原因在于摄食量的显著减少,而不是能量消耗的增加。因此提示,白脂素主要通过促进摄食,而非降低能量消耗来调控机体的能量代谢。

众所周知,下丘脑弓状核中存在两类食欲调节相关神经元,其中一类神经元表达刺鼠基因相关神经蛋白 (AgRP),活化后能够促进食欲;另一种神经元则表达阿片-促黑素细胞皮质素原 (POMC),活化后能够抑制食欲^[11]。为了明确白脂素发挥促进摄食的机制,研究人员对小鼠静脉注射 His 标记的白脂素,1 h 后,他们在小鼠脑脊液中检测到标记信号,首次证实了白脂素能够透过血-脑屏障。再进一步检测 NPS 及野生型小鼠食欲调节相关神经元活性后发现,与野生型小鼠相比, NPS 小鼠的 AgRP 神经元活性明显下降,且在经空腹 12 h 后,其活性也无明显变化。但当给予小鼠白脂素干预后,其 AgRP 神经元活性显著升高,同时 POMC 神经元活性则明显下降,小鼠摄食明显增多^[12]。这些结果提示,白脂素能够透过血-脑屏障,通过增强下丘脑摄食相关 AgRP 神经元的活性,抑制厌食相关 POMC 神经元的活性,发挥促进食欲的中枢作用。

Duerrschmid 等^[8]发现,白脂素主要通过增大神经元放电幅度及改变膜电位使 AgRP 神经元活性增强,从而激动摄食中枢,产生食欲。而在将 AgRP 神

经元破坏后,白脂素介导的这种促摄食作用大大降低,提示 AgRP 神经元是白脂素发挥中枢作用的关键细胞^[8]。为进一步探究白脂素激活神经元的胞内信号转导通路,同一研究团队分离出小鼠的神经元细胞,分别以不同的细胞内信号转导分子抑制剂对白脂素预处理后的细胞进行干预,发现 G 蛋白抑制剂苏拉明、G 蛋白异源三聚体 Gαs 亚组抑制剂 NKY80、PKA 抑制剂 PKI,均可显著抑制白脂素对神经元放电幅度及膜电位的影响。也就是说,只要 G 蛋白 (特别是 Gαs 亚组)-腺苷酸环化酶-cAMP-PKA 途径受损,白脂素活化 AgRP 神经元的功能就会受损。提示白脂素可能依赖 Gαs 蛋白-腺苷酸环化酶-cAMP-PKA 信号转导通路激活下丘脑的 AgRP 神经元^[8]。

Duerrschmid 等^[8]还发现,与前述对 AgRP 神经元的直接激动作用不同,白脂素主要通过影响周边 γ-氨基丁酸能神经元 (GABAergic neurons) 功能,使 POMC 神经元超极化,并降低其神经元放电幅度,发挥抑制 POMC 神经元活性作用。有趣的是, AgRP 摄食相关神经元也属于 γ-氨基丁酸能神经元家族^[13]。研究发现,白脂素对 POMC 神经元的抑制作用与 AgRP 神经元的存在密切相关,而将 AgRP 神经元破坏后, POMC 神经元活性不再受白脂素的影响^[6]。由此推测, AgRP 神经元是将白脂素信号转导入 POMC 神经元的上游 γ-氨基丁酸能神经元之一,白脂素可能是通过直接激动 AgRP 神经元,从而发挥间接抑制 POMC 神经元作用。上述结果提示,白脂素能够透过血-脑屏障直接作用于中枢,通过激动 AgRP 神经元并间接抑制 POMC 神经元活性,促进摄食,发挥升糖作用。

3 白脂素与胰岛素抵抗的关系

3.1 白脂素水平在胰岛素抵抗患者和小鼠中升高

2016 年, Zhang 等^[10]对新确诊的 2 型糖尿病 (T2DM) 患者的研究发现,与对照组相比,患者的血清白脂素水平较正常人明显升高 ($P < 0.001$),且无性别差异。此外,研究人员还发现,患者血浆白脂素水平也与胰岛素抵抗相关指标如空腹血糖及稳态模型评估-胰岛素抵抗指数等呈正相关。2016 年, Romere 等^[3]在对 8 名胰岛素抵抗者的研究中也发现,血清白脂素水平随胰岛素抵抗程度的进展而升高。这种现象在同一团队构建的胰岛素抵抗小鼠模型中也同样存在。这些研究提示,血清白脂素水平与胰岛素抵抗的发生和发展关系密切。

3.2 以特异性抗体中和白脂素能够改善胰岛素抵抗

以白脂素特异性单克隆抗体 (mAb) 中和白脂素,能够通过调节肝糖释放及影响中枢摄食,改善胰岛素抵抗。2016 年, Romere 等^[3]给予胰岛素抵抗小鼠模型注射 mAb,结果发现,小鼠循环白脂素水平

降低,同时体重、体脂率下降,糖耐量也得到了显著改善。他们进一步分离出正常小鼠肝脏,将肝细胞在含有白脂素的培养液中进行体外培养,再以 mAb 中和肝细胞培养液中的游离白脂素,结果发现,与对照组相比,中和后培养液中的白脂素浓度显著下降,同时葡萄糖浓度也出现明显下降,提示以 mAb 中和白脂素能够显著抑制肝细胞葡萄糖的释放。既往研究表明,肝脏持续过量释放葡萄糖所导致的空腹及餐后血糖升高是 T2DM 的重要的病理特点^[14]。而近期发现表明,在胰岛素抵抗者及小鼠模型中高表达的白脂素可能是肝糖释放增加的原因。因此,以 mAb 中和血清白脂素,降低血清白脂素水平,可能能够通过抑制肝细胞葡萄糖释放,改善糖代谢状态,为胰岛素抵抗者提供代谢保护作用。

此外,Duerrschmid 等^[8]还发现,在以 mAb 中和白脂素后,还能够通过影响下丘脑中中枢神经元活性改善胰岛素抵抗。研究人员首先检测自发性胰岛素抵抗的 ob/ob 小鼠模型血清白脂素的水平。结果发现,其血清白脂素水平明显高于正常对照组小鼠。在注射 mAb 使血清白脂素水平下降后,发现小鼠脑脊液中白脂素水平同样降低,同时,其 AgRP 神经元膜电位改变,放电幅度减小,POMC 神经元放电幅度增大,小鼠摄食显著减少,出现体重降低,空腹胰岛素水平下降等糖代谢状况改善的表现。在另一类同样表现出自发性胰岛素抵抗的 db/db 小鼠模型中,也观察到了类似现象^[15]。这些结果提示,以 mAb 中和白脂素后,可通过降低脑脊液中白脂素水平,使 AgRP 神经元活化水平下降;同时调控下游 POMC 神经元,使 POMC 神经元活性上升,从而降低小鼠摄食行为,达到减轻体重,改善胰岛素抵抗小鼠代谢异常的目的。

综上所述,白脂素作为一种新型脂肪细胞因子,在白色脂肪细胞和组织中高表达。它能够直接与肝细胞表面受体结合,通过刺激肝糖释放使血糖水平升高,是机体在空腹状态下维持血糖稳定的重要激素之一。此外,白脂素还能够透过血-脑屏障,直接激动下丘脑 AgRP 神经元并间接抑制下游 POMC 神经元,促进食欲,间接使血糖升高。这表明白脂素不仅可以在外周组织,特别是以肝脏为主要靶器官,通过直接与肝细胞表面受体结合促进肝糖释放,还可以通过血-脑屏障到达中枢,通过直接调节下丘脑摄食及厌食相关神经元活性促进摄食,共同发挥升血糖作用。此外,与正常人群相比,胰岛素抵抗者体内白脂素水平较高。在动物实验中已经证实,以 mAb 中和白脂素后能够通过外周及中枢作用改善胰岛素抵抗。因此,鉴于白脂素与糖代谢的紧密关系,其有望在未来成为治疗 T2DM 的新靶点。

参 考 文 献

- [1] Esteve Ràfols M. Adipose tissue: cell heterogeneity and functional diversity[J]. *Endocrinol Nutr*, 2014, 61(2): 100-112. DOI: 10.1016/j.endonu.2013.03.011.
- [2] McGown C, Bireddine A, Younossi ZM. Adipose tissue as an endocrine organ[J]. *Clin Liver Dis*, 2014, 18(1): 41-58. DOI: 10.1016/j.cld.2013.09.012.
- [3] Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, et al. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone[J]. *Cell*, 2016, 165(3): 566-579. DOI: 10.1016/j.cell.2016.02.063.
- [4] Tokumoto S, Okamura E, Abe M, et al. Inverse association between fasting insulin levels and postprandial changes of plasma asprosin concentration in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(1): S270.
- [5] Sakai LY, Keene DR, Renard M, et al. FBN1: the disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders[J]. *Gene*, 2016, 591(1): 279-291. DOI: 10.1016/j.gene.2016.07.033.
- [6] Lönnqvist L, Reinhardt D, Sakai L, et al. Evidence for furin-type activity-mediated C-terminal processing of profibrillin-1 and interference in the processing by certain mutations[J]. *Hum Mol Genet*, 1998, 7(13): 2039-2044.
- [7] O'Neill B, Simha V, Kotha V, et al. Body fat distribution and metabolic variables in patients with neonatal progeroid syndrome[J]. *Am J Med Genet A*, 2007, 143A(13): 1421-1430. DOI: 10.1002/ajmg.a.31840.
- [8] Duerrschmid C, He Y, Wang C, et al. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone[J]. *Nat Med*, 2017, 23(12): 1444-1453. DOI: 10.1038/nm.4432.
- [9] Fabbri E, Caselli F, Piano A, et al. Cd²⁺ and Hg²⁺ affect glucose release and cAMP-dependent transduction pathway in isolated eel hepatocytes[J]. *Aquat Toxicol*, 2003, 62(1): 55-65.
- [10] 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*, 2017, [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.cca.2017.10.034.
- [11] Belgardt BF, Okamura T, Brüning JC. Hormone and glucose signalling in POMC and AgRP neurons[J]. *J Physiol*, 2009, 587(Pt 22): 5305-5314. DOI: 10.1113/jphysiol.2009.179192.
- [12] Santos PL, Brito RG, Matos JPSCF, et al. Fos protein as a marker of neuronal activity: a useful tool in the study of the mechanism of action of natural products with analgesic activity[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(6): 4560-4579. DOI: 10.1007/s12035-017-0658-4.
- [13] Wu Q, Palmiter RD. GABAergic signaling by AgRP neurons prevents anorexia via a melanocortin-independent mechanism[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 660(1): 21-27. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.10.110.
- [14] Titchenell PM, Lazar MA, Birnbaum MJ. Unraveling the regulation of hepatic metabolism by insulin[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28(7): 497-505. DOI: 10.1016/j.tem.2017.03.003.
- [15] Polotsky VY, Li J, Punjabi NM, et al. Intermittent hypoxia increases insulin resistance in genetically obese mice[J]. *J Physiol*, 2003, 552(Pt 1): 253-264.

(收稿日期:2018-04-28)