

· 综述 ·

Spexin 与肥胖、2 型糖尿病的研究进展

刘琴 武革

【摘要】近年来研究发现的 Spexin 是一种肽类激素,是甘丙肽受体(GALR)2 和 GALR3 的自然配体。Spexin 在人体内分泌组织广泛表达,其可能通过调节摄食行为、抑制长链脂肪酸的摄取,参与体重调节,并可通过结合 GALR2 调节胰岛素的释放和活化葡萄糖代谢通路,进而改善胰岛素抵抗、调节血糖稳态,在肥胖、2 型糖尿病(T2DM)、胰岛素抵抗的发生机制中起到一定作用。

【关键词】Spexin;肥胖;2 型糖尿病;胰岛素抵抗

Research progress of spexin and obesity, type 2 diabetes mellitus Liu Qin, Wu Ge. Department of Endocrinology, The Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China

Corresponding author: Wu Ge, Email: wuge427427@126.com

【Abstract】Spexin is a kind of peptide hormone discovered in recent years. It is a natural ligand for galanin receptor(GALR) 2/3 and is widely expressed in human endocrine tissues. It may be involved in weight regulation by regulating feeding behavior and inhibiting the uptake of long-chain fatty acids. By combining GALR2, Spexin can regulate insulin release and activate glucose metabolism pathways, and then attenuate insulin resistance and regulate glucose homeostasis. It plays a role in the pathogenesis of obesity, type 2 diabetes mellitus(T2DM) and insulin resistance.

【Key words】Spexin; Obesity; Type 2 diabetes mellitus; Insulin resistance

随着人们生活方式的改变,2 型糖尿病(T2DM)和肥胖的患病率呈快速上升趋势,已经成为全球性公共卫生问题。2015 年,全球 12% 的成年人和 5% 的儿童为肥胖,成人和儿童的肥胖人数分别为 6.037 亿和 1.077 亿^[1]。2013 年我国慢性病及其危险因素监测显示,成人糖尿病患病率为 10.9%^[2]。肥胖和 T2DM 关系密切,中国超重与肥胖人群的糖尿病患病率分别为 12.8% 和 18.5%^[3]。近年来新发现的肽类激素 Spexin 具有抑制摄食行为、促进能量代谢、调节血糖稳态等多种重要作用,与肥胖、T2DM、胰岛素抵抗密切相关。本文就 Spexin 与肥胖、T2DM 的相关性及其可能的作用机制作一综述。

1 Spexin 概述

Spexin 是在 2007 年通过 Hidden Markov Model (HMM) 筛选出来的一种新的肽类激素,人类 Spexin 由 Ch12:orf39 (SPX) 编码,成熟的 Spexin 包含 14 个氨基酸残基^[4,6]。SPX (SPX1) 的另一同源物命名为 SPX2^[7]。但 SPX2 未在哺乳动物中发现,且关于 SPX2 的生物学功能未知,本文中提到的 Spexin 均为 SPX1。同线分析与重新定位 SPXs 及其邻近基因发现,SPXs 与甘丙肽家族、kisspeptin 相邻,这 3 种肽类

序列存在一定程度的相似,基因结构分析揭示 SPXs 与甘丙肽家族关系更密切,Spexin 是甘丙肽受体(GALR)2 和 GALR3 的自然配体^[7]。其在人类、鼠类、鱼类各组织均广泛表达^[8-11],在内分泌组织如胰岛、内脏脂肪、肾上腺、甲状腺的表达高于肌肉和结缔组织^[10]。提示 Spexin 具有多种生物学功能,且与内分泌系统功能密切相关。近年来,研究者们已发现 Spexin 具有抑制摄食行为、促进能量代谢、调节血糖稳态、促进胃肠运动、参与心血管及肾脏功能以及疼痛感受的调节等多种重要作用^[9, 12-15]。Spexin 在能量代谢方面作用机制的研究已成为目前的热点。

2 Spexin 与肥胖、T2DM 的关系

临床研究表明,肥胖与 T2DM 患者中的 Spexin 水平降低,且与胰岛素抵抗程度相关,提示 Spexin 在体重调节、血糖稳态、胰岛素抵抗中的作用。微阵列分析结果表明,SPX 基因在肥胖人群脂肪组织显著下调,肥胖者的网膜和皮下脂肪层的 SPX 基因表达与正常人相比下降了 14.9 倍,血清 Spexin 浓度仅是非肥胖者的 10%^[9]。Kołodziejki 等^[16]研究发现,与非肥胖者相比,女性肥胖人群 Spexin 水平更低,且 Spexin 水平与稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)呈负相关,与定量胰岛素敏感性检测指数(QUICKI)、McAuley 指数呈正相关;同样地在肥胖儿童中的研究也发现,与正常体重儿童相比,肥胖儿童中 Spexin 水平较低^[17]。但是也有学者的研究未显

示Spexin在儿童中存在差异,Hodges等^[18]研究发现,与正常体重青少年相比,单纯肥胖和肥胖合并2型糖尿病青少年患者血清Spexin水平并不存在差异。目前已知的不同人群中Spexin水平的相关研究结论,大多数属于小样本资料,需要更多的数据来论证Spexin与肥胖及胰岛素抵抗的相关性。Gu等^[10]研究发现,T2DM患者Spexin水平与正常人群相比更低。血清Spexin水平与空腹血糖、糖化血红蛋白、甘油三酯、低密度脂蛋白-胆固醇呈负相关,T2DM患者Spexin水平改变及与血糖之间的相关性进一步支持Spexin在糖代谢中的作用。此外,在正常健康人群75 g口服葡萄糖耐量试验(OGTT)30 min后,血清Spexin水平较空腹时下降30%,3 h后逐渐恢复至基础水平,与血糖水平呈负相关^[10]。而国外学者对10名正常体重者予以75 g OGTT后测量30 min、120 min后的Spexin水平,发现其与空腹时的水平相比变化不大^[18]。Spexin是否在正常人的糖代谢中起作用需要进一步探索。

相关的动物实验也显示Spexin与肥胖、胰岛素抵抗及T2DM相关。Spexin[35 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]的处理可减少肥胖雌性大鼠32%的热量摄取,且Spexin处理组大鼠体重减轻,而相同剂量的Spexin处理并没有使正常大鼠体重减轻^[9]。这可能与Spexin仅在肥胖大鼠的体重调节中起作用有关。此外,在肥胖T2DM小鼠中,使用Spexin治疗不仅使小鼠体重减轻,而且改善了糖耐量和胰岛素抵抗,同时使糖化血红蛋白降低^[12]。

瘦素是一种在体重调节和食物摄取方面起重要作用的脂肪因子,同时与T2DM、胰岛素抵抗也密切相关^[19-20]。多项研究结果显示,循环Spexin水平与瘦素呈高度非线性负相关关系,进一步支持Spexin与肥胖、T2DM、胰岛素抵抗之间的相关性^[9, 16]。此外,与非肥胖志愿者相比,肥胖者血清Spexin水平与胰岛素、胰高血糖素、生长素释放肽呈负相关,与肥胖抑制素、胰高血糖素样肽-1、脂联素、食欲素A呈正相关^[16]。Spexin与多种脂肪因子及血糖调节激素之间的相关性及其内在机制很可能是肥胖、T2DM未来研究的突破点。

3 Spexin在肥胖中的作用机制

多项研究支持Spexin影响肥胖者的食物摄入和能量消耗,Spexin可能是一种食欲调节因子,从而参与体重调节。Spexin mRNA在雅鱼(齐口裂腹鱼)大脑中表达丰富,餐后Spexin的表达显著高于餐前水平,禁食1周后的Spexin表达下降,而在恢复喂养后迅速上升^[21]。说明Spexin与食物摄入密切相关。在金鱼的大脑中注入Spexin能抑制基础水平和神经肽Y、增食欲素诱导的摄食行为和食物消耗,其机制可能是通过调节大脑不同区域食欲促进因子与食欲抑制因子的表达^[11]。Zheng等^[22]研究亦表明,Spexin可减少食物摄入量,而且与野生型斑马鱼相

比,SPX基因突变鱼有更高的葡萄糖、甘油三酯和血清胆固醇水平,可能与下调刺鼠基因相关蛋白1的表达水平有关。

肥胖实际上是长链脂肪酸过多的保留和储存,长链脂肪酸的摄入是导致肥胖的关键因素,适宜浓度的Spexin抑制长链脂肪酸的摄取可能是其参与体重调节的另外一个重要作用机制。1 $\mu\text{g}/\text{L}$ 的Spexin可最大程度的(73%)抑制肥胖小鼠脂肪细胞长链脂肪酸的摄取,其剂量-效应曲线呈双相型^[9]。在非酒精性脂肪性肝病的肥胖小鼠离体肝细胞中,Spexin浓度在15 $\mu\text{g}/\text{L}$ 时最大程度的抑制长链脂肪酸的摄取,浓度为40 $\mu\text{g}/\text{L}$ 时长链脂肪酸摄入量恢复至基线水平。给予肥胖脂肪肝小鼠Spexin[25 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]4周后,可使肝脏脂肪减少60%^[12]。以上两项研究中,Spexin浓度与长链脂肪酸摄入量的剂量-效应曲线均呈现毒物兴奋效应,提示Spexin可能通过与受体结合从而发挥生物学作用。

4 Spexin在T2DM、胰岛素抵抗中的作用机制

研究表明,胰岛素作为一种饱腹因子,通过调节食欲促进因子与食欲抑制因子的表达调节进食行为^[23]。Ma等^[24]使用金鱼作为模型来研究胰岛素作为餐后信号在Spexin调节中的作用,结果显示,胰岛素在Spexin调节中的双重角色,即葡萄糖诱导的胰岛素分泌信号作为自分泌/旁分泌信号触发了Spexin mRNA在肝脏中的表达,同时作为内分泌信号诱导了大脑Spexin基因表达上调,但二者何为因何为果抑或相互制约或协同关系未知,而胰岛素拮抗剂S961或胰岛素受体抑制剂HNMPA能阻断血糖升高诱导的Spexin分泌和Spexin mRNA在大脑和肝脏中的表达;在胰岛 β 细胞的分泌囊泡中,Spexin与胰岛素共存,提示Spexin调节血糖稳态的机制可能是胰岛素分泌的结果,以及可能与中枢对食欲的抑制协同作用有关^[9]。

Spexin是GALR2和GALR3的自然配体,其可能是通过与GALR相结合发挥生物学作用^[7]。甘丙肽是一种含29个氨基酸残基的多肽,能抑制大鼠胰岛细胞中高血糖诱导的胰岛素释放^[25]。腹腔内注射GALR2激动剂M1145能抑制肥胖小鼠的胰岛素释放,在肥胖小鼠的葡萄糖耐量试验和胰岛素耐量试验中,注射M1145后显著降低血糖水平和HOMA-IR。研究还发现,在肥胖小鼠的骨骼肌中活化的GALR2还可通过p38丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)/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)/葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)和蛋白激酶B(Akt)/蛋白激酶B底物蛋白160(AS160)/GLUT4通路,减轻胰岛素抵抗^[26]。GLUT4是肌肉以及脂肪细胞中在胰岛素作用下的主要的葡萄糖转运载体,p38MAPK和PGC-1 α 是与GLUT4表达相关的信号蛋白^[27]。GALR2激动剂M1145能促进p38MAPK和PGC-1 α 的表达,进而促进GLUT4的表达和增加葡萄

糖吸收。注射 M1145 可增加肥胖小鼠骨骼肌中 Akt 和 AS160 的表达, AS160 是 Akt 的底物蛋白, 其参与 GLUT4 转运和组织细胞对葡萄糖的摄取与利用^[28]。因此, Spexin 可能是通过激活 GALR2, 负反馈调节胰岛素的释放、调节血糖稳态及改善胰岛素抵抗, 这为进一步研究 Spexin 发挥各种生物学功能的作用机制提供了新的思路。

综上所述, Spexin 作为新近发现的肽类激素, 在机体的许多内分泌组织和器官均可表达, 从人类观察性研究到动物、细胞研究中的机制探讨, 均已证实 Spexin 具有调节食欲、抑制长链脂肪酸的摄入、参与及协同胰岛素的分泌、调节血糖稳态等生物学功能。Spexin 能激活 GALR2 和 GALR3, 进而活化能量代谢、葡萄糖转运等通路, 将有可能揭示肥胖、T2DM、胰岛素抵抗的发病机制。随着不断地深入研究, Spexin 的潜在价值和临床应用前景将不断体现, 其可能是治疗肥胖、T2DM 的有效方法。

参 考 文 献

- [1] GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years [J]. N Engl J Med, 2017, 377 (1): 13-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1614362.
- [2] Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013 [J]. JAMA, 2017, 317 (24): 2515-2523. DOI: 10.1001/jama.2017.7596.
- [3] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. N Engl J Med, 2010, 362 (12): 1090-1101. DOI: 10.1056/NEJMoa0908292.
- [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] 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.575407.
- [6] Wan B, Wang XR, Zhou YB, et al. C12ORF39, a novel secreted protein with a typical amidation processing signal [J]. Biosci Rep, 2009, 30 (1): 1-10. DOI: 10.1042/BSR20080156.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Wong MK, Sze KH, Chen T, et al. Goldfish spexin: solution structure and novel function as a satiety factor in feeding control [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2013, 305 (3): E348-E366. DOI: 10.1152/ajpendo.00141.2013.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Moazen P, Taherianfard M, Ahmadi Soleimani M, et al. Synergistic effect of spexin and progesterone on pain sensitivity attenuation in ovariectomized rats [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2018, 45 (4): 349-354. DOI: 10.1111/1440-1681.12862.
- [16] Kołodziejewski PA, Pruszyńska-Oszmałek E, Korek E, et al. Serum levels of spexin and kisspeptin negatively correlate with obesity and insulin resistance in women [J]. Physiol Res, 2018, 67 (1): 45-56.
- [17] Kumar S, Hossain J, Nader N, et al. Decreased circulating levels of spexin in obese children [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101 (7): 2931-2936. DOI: 10.1210/jc.2016-1177.
- [18] Hodges SK, Teague AM, Dasari PS, et al. Effect of obesity and type 2 diabetes, and glucose ingestion on circulating spexin concentration in adolescents [J]. Pediatr Diabetes, 2018, 19 (2): 212-216. DOI: 10.1111/vedi.12549.
- [19] Di Spiezio A, Sandin ES, Dore R, et al. The LepR-mediated leptin transport across brain barriers controls food reward [J]. Mol Metab, 2018, 8: 13-22. DOI: 10.1016/j.molmet.2017.12.001.
- [20] Moonishaa TM, Nanda SK, Shamraj M, et al. Evaluation of leptin as a marker of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus [J]. Int J Appl Basic Med Res, 2017, 7 (3): 176-180. DOI: 10.4103/ijabmr.IJABMR_278_16.
- [21] Wu H, Lin F, Chen H, et al. Ya-fish (Schizothorax prenanti) spexin: identification, tissue distribution and mRNA expression responses to periprandial and fasting [J]. Fish Physiol Biochem, 2016, 42 (1): 39-49. DOI: 10.1007/s10695-015-0115-0.
- [22] 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.
- [23] Abraham MA, Filippi BM, Kang GM, et al. Insulin action in the hypothalamus and dorsal vagal complex [J]. Exp Physiol, 2014, 99 (9): 1104-1109. DOI: 10.1113/expphysiol.2014.079962.
- [24] 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.
- [25] Ruczyński J, Cybał M, Wójcikowski C, et al. Effects of porcine galanin, galanin(1-15)NH₂ and its new analogues on glucose-induced insulin secretion [J]. Pol J Pharmacol, 2002, 54 (2): 133-141.
- [26] Fang P, Zhang L, Yu M, et al. Activated galanin receptor 2 attenuates insulin resistance in skeletal muscle of obese mice [J]. Peptides, 2018, 99: 92-98. DOI: 10.1016/j.peptides.2017.11.018.
- [27] Wright DC. Mechanisms of calcium-induced mitochondrial biogenesis and GLUT4 synthesis [J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2007, 32 (5): 840-845. DOI: 10.1139/H07-062.
- [28] Xie B, Chen Q, Chen L, et al. The inactivation of RabGAP function of AS160 promotes lysosomal degradation of GLUT4 and causes postprandial hyperglycemia and hyperinsulinemia [J]. Diabetes, 2016, 65 (11): 3327-3340. DOI: 10.2337/db16-0416.

(收稿日期: 2018-04-08)