

· 综述 ·

新型脂肪细胞因子 Metrnl 在糖脂代谢中作用的研究进展

李小红 陈频

福建医科大学福总临床医学院内分泌科, 福州 350025

通信作者: 陈频, Email: chenpin@21cn.com

【摘要】 新型脂肪细胞因子 Meteorin-like (Metrnl) 是神经营养调节因子 Meteorin (Metrn) 的同源蛋白。研究发现, Metrnl 密切参与糖脂代谢性疾病, 如血脂异常、肥胖、2 型糖尿病、冠心病及非酒精性脂肪性肝病等的调控。其机制可能与诱导米色脂肪形成、调节腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 和过氧化物酶体增殖物激活受体 δ/γ (PPAR δ/γ) 通路、激活 WNT/ β -连环蛋白 (β -catenin) 通路有关。因此, 深入探讨 Metrnl 在糖脂代谢中的作用及机制, 以期提高对脂肪细胞因子 Metrnl 的认识, 有望使其成为治疗糖脂代谢性疾病的新靶点。

【关键词】 Metrnl; 脂肪细胞因子; 糖脂代谢

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81870581)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20201027-10034

Research progress on the role of novel secretory adipokine-Metrnl in glucose and lipid metabolism

Li Xiaohong, Chen Pin. Department of Endocrinology, Fujian Medical University of Fuzong Clinical Medical College, Fuzhou 350025, China

Corresponding author: Chen Pin, Email: chenpin@21cn.com

【Abstract】 The novel secretory adipokine named Meteorin-like (Metrnl) related is a protein homologous to the neurotrophic regulator factor Meteorin (Metrn). Studies have found that Metrnl is closely involved in the regulation of glucose and lipid metabolism related diseases such as dyslipidemia, obesity, type 2 diabetes, coronary heart disease and non-alcoholic fatty liver disease. The mechanism may be related to the induction of beige fat formation, regulation of AMP-activated protein kinase (AMPK) and peroxisome proliferator-activated receptor δ/γ (PPAR δ/γ) pathways, and activation of WNT/ β -catenin pathways. Therefore, further explore the role and possible mechanism of Metrnl in glucose and lipid metabolism, in order to improve the understanding of the adipose secretion factor Metrnl, which is expected to be a novel target for the treatment of glucose and lipid metabolism related diseases.

【Keywords】 Metrnl; adipokine; Glucose and lipid metabolism

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81870581)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20201027-10034

Meteorin-like (Metrnl) 是近年新发现的一类重要的分泌型脂肪细胞因子, 与同源蛋白 Metrn 在中枢神经系统中特异性高表达不同, Metrnl 广泛表达于全身, 提示其可能具有更广泛的生物学功能。目前研究表明, Metrnl 不仅密切参与糖脂代谢的调控, 而且在免疫应答、骨代谢及营养神经等生理调控中发挥重要作用。其中, Metrnl 在血脂异常、肥胖、2 型糖尿病 (T2DM)、冠心病及非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 等糖脂代谢性疾病中的调控作用已成为近年来的研究热点。本文着重对 Metrnl 在糖脂代谢

性疾病中的作用及其机制进行综述。

1 Metrnl 概述

Metrnl, 又称 Cometin、Subfatin、白细胞介素 (IL)-39 或 IL-41, 运动或冷刺激时能分别刺激肌肉组织和脂肪组织的 Metrnl 表达上调并分泌至全身循环系统^[1-3]。Metrnl 基因位于人类 17q25.3 染色体上, 大小为 28 kDa^[4]。2009 年, Surace 等^[5] 通过生物信息学分析, 在人类 17 号染色体上首次发现并报道了 Metrnl 基因的存在。但直至 2014 年, Rao 等^[6] 报道利用过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子

(PGC)-1 α 作为发现工具,指出在运动后的肌肉和寒冷暴露后的脂肪组织中可诱导 Metrn1 的合成和分泌,并发现其与米色脂肪产热和抗炎细胞因子相关的基因表达有关, Metrn1 才真正引起了人们的关注。研究发现, Metrn1 在全身多种组织都有表达,其中在皮下白色脂肪组织(WAT)、消化道和皮肤有较高水平的表达^[7],也预示着 Metrn1 可能具有较广泛的生物学功能或作用靶点。因此,深入研究 Metrn1 在疾病中的调控作用具有重要意义。

2 Metrn1 在糖脂代谢疾病中的调控作用

2.1 Metrn1 与脂代谢 动物实验发现,脂肪组织特异性敲除 Metrn1 可增加高脂饮食小鼠的血液甘油三酯(TG)水平,而脂肪组织特异性过表达 Metrn1 可降低高脂饮食小鼠的 TG 水平^[2]。提示脂肪组织参与 Metrn1 对 TG 的调节,升高 Metrn1 水平可用于治疗高 TG 血症。进一步分别通过全身敲除、肝脏和肠道特异性敲除 Metrn1 小鼠实验发现:全身敲除 Metrn1 可使高脂饮食小鼠血中 TG 水平增加 14%,高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)水平降低 24%,而低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)水平没有改变;肝脏特异性敲除 Metrn1 可使高脂饮食小鼠血中 HDL-C 水平下降 24%, LDL-C 水平下降 16%,而 TG 水平没有改变。由上述结果可知,肝脏特异性敲除 Metrn1 可使小鼠血液 HDL-C 水平下降,与 Metrn1 全身敲除相似,提示肝脏参与 Metrn1 缺乏所诱导的 HDL-C 水平下调,升高 Metrn1 水平可能是提高 HDL-C 的有效方式;而肝脏特异性敲除 Metrn1 同时伴有小鼠血液 LDL-C 水平下降,这在全身敲除 Metrn1 小鼠中并没有观察到,可能提示机体某些组织可代偿肝脏 Metrn1 缺乏引起的 LDL-C 水平的降低。此外,肠道特异性敲除 Metrn1 并不影响高脂饮食小鼠的上述血脂参数的变化,表明肠道不参与 Metrn1 对脂代谢调节的影响^[8]。因此, Metrn1 蛋白可通过不同组织特别是脂肪和肝脏组织参与脂代谢的调节,可能成为降低血 TG 及提高 HDL-C 的新靶点,但 Metrn1 对血脂的确切作用有待进一步研究阐明。

2.2 Metrn1 与肥胖 哺乳动物主要有两种脂肪组织:储存能量的 WAT 和消耗能量的棕色脂肪组织(BAT)。而在寒冷或交感神经兴奋等条件下,能观察到机体 WAT 棕变为棕色样的脂肪组织,被称为

米色脂肪组织。米色脂肪能促进能量消耗,改善糖脂代谢^[9]。动物研究发现,在高脂饮食诱导肥胖小鼠模型中,肥胖显著增加了 WAT 中 Metrn1 的表达水平,这种表达上调可能是机体反馈性的保护机制,可提高脂肪处置能力以增加脂类的消耗,进而反馈性地调节自身机体能量代谢^[10]。但在一项成人临床研究发现,肥胖患者的血清 Metrn1 水平低于正常受试者,而对肥胖患者进行腹腔镜袖式胃切除术(LSG),结果显示肥胖患者术后血液中 Metrn1 水平升高。进一步研究发现,血液中 Metrn1 的增加与胰岛素敏感性呈正相关,其机制可能为减重手术后通过上调血液 Metrn1 表达水平而促进 WAT 棕色化,导致能量消耗增加,从而改善机体糖脂代谢稳态^[11]。成人临床研究提示,血清 Metrn1 水平在肥胖时表达降低,升高 Metrn1 水平可延缓肥胖的进展。综上, Metrn1 表达水平在肥胖小鼠的脂肪组织和肥胖成人的血液循环中呈不一致的结果, Metrn1 与肥胖的确切关系及作用机制有待进一步研究。

2.3 Metrn1 与 T2DM 多项研究表明, Metrn1 具有增强胰岛素敏感性从而改善机体糖代谢的作用^[4,12-13]。Li 等^[2]通过特异性敲除和过表达小鼠脂肪细胞 Metrn1,发现脂肪细胞特异性敲除 Metrn1 加重了小鼠高脂饮食引起的胰岛素抵抗(IR),而脂肪细胞特异性过表达 Metrn1 则改善了小鼠高脂饮食或瘦素缺失引起的 IR。一项临床研究发现, T2DM 组患者血清 Metrn1 水平较糖耐量正常组明显降低(61.17 pg/ml 比 112.42 pg/ml)。进一步相关分析显示,患者血清 Metrn1 水平与 IR 呈负相关^[14]。以上提示升高 Metrn1 水平具有改善 IR 而降低 T2DM 发病的风险。而另一项临床研究显示,糖尿病患者循环 Metrn1 水平明显高于非糖尿病患者(1 219.9 pg/ml 比 1 131.2 pg/ml)。在对各种混杂因素进行调整后,考虑 T2DM 患者循环 Metrn1 水平反常升高可能是对抗代谢压力的一种防御机制,如胰岛素或瘦素抵抗。另一方面, T2DM 患者可能被鼓励增加运动锻炼,从而促使 Metrn1 表达上调,作为一种代偿性保护机制,反馈性调节糖代谢^[4]。此外,近年有临床研究对 T2DM 患者血清 Metrn1 水平与肾功能相关性进行分析显示,大量白蛋白尿组患者血清 Metrn1 水平较正常白蛋白尿和微量白蛋白尿组显著降低,进一

步分析显示高Metnrl水平与糖尿病肾病风险降低相关^[15]。而笔者团队的近期临床研究发现,T2DM患者血清Metnrl水平与肾小球滤过率呈负相关,与微量白蛋白/肌酐比值(UACR)和血清单核细胞趋化蛋白(MCP)-1呈正相关,提出Metnrl具有反映糖尿病肾脏病病情进展和炎症反应的优势^[16]。但目前Metnrl在糖尿病肾病中的确切作用机制尚无相关研究证实。综上,目前大部分研究支持高水平Metnrl具有改善IR而降低T2DM发病的风险。然而,由于受病程进展、治疗方式等各种因素影响,在不同的临床研究中,血液Metnrl水平在T2DM患者中的表达呈不一致的结果。未来,糖尿病及其慢性并发症,如糖尿病肾病患者血液中Metnrl的水平变化及作用机制还需进一步大样本确证。

2.4 Metnrl与冠心病 动物研究发现,在Metnrl特异性敲除模型小鼠内皮细胞中,Metnrl缺乏可引起血管内皮功能受损并加剧动脉粥样硬化的发生、发展^[17]。一项横断面临床研究发现,冠心病患者的血清Metnrl水平低于健康对照组,Metnrl与冠心病存在相关性,与IR和炎症因子IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 呈负相关^[18]。另一项临床研究发现,血清Metnrl水平低的患者患冠心病的风险比血清Metnrl水平高的患者高近1.5倍,且Metnrl水平随着冠脉血管狭窄数量的增加而降低。提示Metnrl水平与冠心病严重程度呈负相关,血清Metnrl的降低可加速动脉粥样硬化的发展^[1]。综上,Metnrl在冠心病发病机制中发挥作用,有望成为治疗冠状动脉疾病的潜在靶点。

2.5 Metnrl与NAFLD 一项临床研究发现,NAFLD患者的血清Metnrl水平显著低于健康对照组,进一步研究显示,血清Metnrl水平与谷丙转氨酶(ALT)、谷氨酰转肽酶(GGT)、体重指数、稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、TG、LDL-C等呈负相关,与HDL-C呈正相关。多因素logistic回归分析发现,体重指数、TG、HDL-C和血清Metnrl是NAFLD的独立影响因素。提示Metnrl与NAFLD及代谢性疾病相关指标密切相关^[19]。而另有临床研究发现,NAFLD活动评分较高的患者肝脏Metnrl水平较高,腹腔镜可控性胃束带术(LAGB)治疗肥胖相关的体重减轻与肝脏Metnrl表达减少相关^[20]。然

而目前关于Metnrl与NAFLD的研究尚不足,其相关因果关系仍需进一步的研究来证实。

3 Metnrl在糖脂代谢性疾病中调控作用的可能机制

3.1 Metnrl诱导米色脂肪形成,调节能量代谢

Rao等^[6]观察到Metnrl在诱导米色脂肪组织形成中具有一定的调节作用。当PGC-1 α 过表达时,可促进Metnrl的合成和分泌,刺激皮下和内脏脂肪组织中产热基因、 β 氧化和线粒体相关基因,尤其是产热基因解耦联蛋白1(UCP1)基因的表达,从而促进米色脂肪的形成。而采用抗Metnrl抗体抑制Metnrl的作用后,冷暴露下小鼠产热基因表达降低,能量消耗降低,米色脂肪生成减少^[6,21]。Metnrl诱导米色脂肪形成并调节代谢的机制可能为以下两方面:(1)Metnrl激活嗜酸性粒细胞分泌IL-4和(或)IL-13,经由信号转导与转录活化因子6(STAT6)信号通路,即通过IL-4/IL-13-STAT6信号通路,调控产热基因UCP1等的表达,从而诱导米色脂肪生成,促进能量消耗及改善葡萄糖耐量。(2)Metnrl可激活M2型巨噬细胞释放儿茶酚胺,诱导米色脂肪形成的同时增加抗炎因子IL-10、转化生长因子(TGF)- β 等的表达,从而改善糖脂代谢^[22]。综上,Metnrl在活化米色脂肪形成及调节能量代谢中发挥重要作用。

3.2 Metnrl通过腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)和过氧化物酶体增殖活化受体(PPAR) δ/γ 通路改善IR,调节能量代谢 AMPK作为糖代谢和脂代谢主要的调控分子,是T2DM、肥胖等代谢性疾病的潜在治疗靶点^[23]。PPARs是一类由配体激活的核转录因子,与糖脂代谢及炎症反应等密切相关,目前已发现有PPAR α 、PPAR δ (β)、PPAR γ 3种亚型^[24]。研究显示,Metnrl可通过AMPK和PPAR δ/γ 通路改善IR,调节机体糖脂代谢。Jung等在细胞和动物研究中发现,Metnrl治疗可改善棕榈酸处理的C2C12细胞和高脂饮食诱导的小鼠骨骼肌的核转录因子(NF- κ B)核转位和核因子 κ B抑制因子 α (I κ B α)的磷酸化,降低炎症因子的表达。通过免疫印迹检测发现,敲减AMPK或PPAR δ 后抑制了Metnrl对炎症和IR的改善作用。首次提示Metnrl在小鼠骨骼肌中可通过AMPK和PPAR δ 信号通路改善脂质诱导的炎症和IR^[25]。此外,Metnrl还可通过上调脂肪细胞PPAR γ ,抑制脂肪炎症,改善IR。细胞和动物研究

发现,脂肪细胞分化的关键调控因子PPAR γ 在Metrl过表达的小鼠脂肪细胞和Metrl转基因小鼠脂肪组织中明显增加。而在高脂饮食喂养的Metrl转基因小鼠中,抑制或下调PPAR γ 消除了Metrl的胰岛素增敏作用,提示Metrl介导的胰岛素增敏作用可能是通过PPAR γ 通路调节脂肪细胞功能而发生的^[2]。综上,Metrl可通过AMPK和PPAR δ/γ 通路调节脂肪功能,改善胰岛素敏感性,从而调节能量代谢。

3.3 Metrl 通过激活 WNT/ β -连环蛋白(β -catenin)通路,改善 β 细胞功能,调节糖代谢 WNT/ β -catenin信号通路是一条重要的细胞内信号传导通路,在器官发育、组织稳态和损伤修复中起关键作用^[26]。研究显示, Metrl可通过激活 WNT/ β -catenin通路抑制 β 细胞凋亡,促进 β 细胞增殖。在 db/db 小鼠模型中,高糖可以诱导凋亡相关因子半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3) 表达增加,使 WNT/ β -catenin通路标记物 β -catenin表达降低。而尾静脉注射Metrl可改善高糖诱导的 β 细胞凋亡,增加WNT/ β -catenin通路相关蛋白表达。采用免疫荧光和胰岛素抗体检测 β 细胞增殖结果显示,与糖尿病对照组相比,尾静脉注射Metrl的糖尿病组小鼠 β 细胞增殖明显增加。此外,研究还显示, Metrl改善了糖尿病小鼠的血糖^[27]。综上, Metrl可通过激活 WNT/ β -catenin通路,抑制 β 细胞凋亡,促进 β 细胞增殖,调节糖代谢。

综上所述,基础和临床研究均表明Metrl参与了脂代谢、肥胖、T2DM、冠心病和NAFLD的调节,是一种有临床应用前景的靶向分子。然而,目前Metrl与糖脂代谢性疾病的相关性及具体机制尚未全面且系统地阐明,仍有待于进一步大样本确证。未来,深入研究Metrl与糖脂代谢相关的信号通路及上下游分子的关系,针对Metrl靶点的干预对糖脂代谢相关性疾病的防治具有重要意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Liu ZX, Ji HH, Yao MP, et al. Serum Metrl is associated with the presence and severity of coronary artery disease[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(1): 271-280. DOI: 10. 1111/jcmm. 13915.
- [2] Li ZY, Song J, Zheng SL, et al. Adipocyte Metrl antagonizes in-

- sulin resistance through PPAR γ signaling[J]. Diabetes, 2015, 64(12): 4011-4022. DOI: 10. 2337/db15-0274.
- [3] 李燕, 薛灏, 陈丝丝, 等. IL-41/Metrl 的生物学特性及在代谢与炎症相关疾病中的作用[J]. 生物化学与生物物理进展, 2020, 47(12): 1285-1293. DOI: 10. 16476/j. pibb. 2020. 0145.
- [4] Chung HS, Hwang SY, Choi JH, et al. Implications of circulating Meteorin-like (Metrl) level in human subjects with type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 136: 100-107. DOI: 10. 1016/j. diabres. 2017. 11. 031.
- [5] Surace C, Piazzolla S, Sirteto P, et al. Mild ring 17 syndrome shares common phenotypic features irrespective of the chromosomal breakpoints location[J]. Clin Genet, 2009, 76(3): 256-262. DOI: 10. 1111/j. 1399-0004. 2009. 01203. x.
- [6] Rao RR, Long JZ, White JP, et al. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis[J]. Cell, 2014, 157(6): 1279-1291. DOI: 10. 1016/j. cell. 2014. 03. 065.
- [7] Miao ZW, Hu WJ, Li ZY, et al. Involvement of the secreted protein Metrl in human diseases[J]. Acta Pharmacol Sin, 2020, 41(12): 1525-1530. DOI: 10. 1038/s41401-020-00529-9.
- [8] Qi Q, Hu WJ, Zheng SL, et al. Metrl deficiency decreases blood HDL cholesterol and increases blood triglyceride [J]. Acta Pharmacol Sin, 2020, 41(12): 1568-1575. DOI: 10. 1038/s41401-020-0368-8.
- [9] Cheng L, Wang J, Dai H, et al. Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus [J]. Adipocyte, 2021, 10(1): 48-65. DOI: 10. 1080/21623945. 2020. 1870060.
- [10] 郭玲玲, 张喜, 李志勇. Metrl 在肥胖小鼠模型中的表达[J]. 解剖学杂志, 2017, 40(3): 250-253. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-1633. 2017. 03. 002.
- [11] Pellitero S, Piquer-Garcia I, Ferrer-Curriu G, et al. Opposite changes in meteorin-like and oncostatin m levels are associated with metabolic improvements after bariatric surgery [J]. Int J Obes (Lond), 2018, 42(4): 919-922. DOI: 10. 1038/ijo. 2017. 268.
- [12] Jung TW, Pyun DH, Kim TJ, et al. Meteorin-like protein (METRNL)/IL-41 improves LPS-induced inflammatory responses via AMPK or PPAR δ -mediated signaling pathways[J]. Adv Med Sci, 2021, 66(1): 155-161. DOI: 10. 1016/j. advms. 2021. 01. 007.
- [13] Baht GS, Bareja A, Lee DE, et al. Meteorin-like facilitates skeletal muscle repair through a Stat3/IGF-1 mechanism[J]. Nat Metab, 2020, 2(3): 278-289. DOI: 10. 1038/s42255-020-0184-y.
- [14] El-Ashawy HM, Selim FO, Hosny TAM, et al. Association of low serum Meteorin like (Metrl) concentrations with worsening of glucose tolerance, impaired endothelial function and atherosclerosis[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 150: 57-63. DOI: 10. 1016/j. diabres. 2019. 02. 026.
- [15] Wang R, Hu D, Zhao X, et al. Correlation of serum meteorin-like concentrations with diabetic nephropathy[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2020, 169: 108443. DOI: 10. 1016/j. diabres. 2020. 108443.

(下转第 145 页)

- based study [J]. *Heart Lung*, 2017, 46 (5): 369-374. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2017.06.004.
- [14] Washburn LK, Nixon PA, Russell GB, et al. Preterm birth is associated with higher uric acid levels in adolescents [J]. *J Pediatr*, 2015, 167 (1): 76-80. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.03.043.
- [15] Qiu X, Gao F, Qiu Y, et al. Association of maternal serum homocysteine concentration levels in late stage of pregnancy with preterm births: a nested case-control study [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 31 (20): 2673-2677. DOI: 10.1080/14767058.2017.1351534.
- [16] Le TM, Nguyen LH, Phan NL, et al. Maternal serum uric acid concentration and pregnancy outcomes in women with pre-eclampsia/eclampsia [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2019, 144 (1): 21-26. DOI: 10.1002/ijgo.12697.
- [17] Brien ME, Duval C, Palacios J, et al. Uric acid crystals induce placental inflammation and alter trophoblast function via an IL-1-dependent pathway: implications for fetal growth restriction [J]. *J Immunol*, 2017, 198 (1): 443-451. DOI: 10.4049/jimmunol.1601179.
- [18] Liu L, Yu C, Yang F, et al. Maternal hyperuricemia superimposed on maternal hypertension aggravates the risk of small-for-gestational-age fetus [J]. *Life Sci*, 2019, 228: 215-220. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.04.033.
- [19] Bellos I, Fitrou G, Pergialiotis V, et al. Random urine uric acid to creatinine and prediction of perinatal asphyxia: a meta-analysis [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32 (22): 3864-3870. DOI: 10.1080/14767058.2018.1471677.
- [20] Cremona A, Saunders J, Cotter A, et al. Maternal obesity and degree of glucose intolerance on neonatal hypoglycaemia and birth weight: a retrospective observational cohort study in women with gestational diabetes mellitus [J]. *Eur J Pediatr*, 2020, 179 (4): 653-660. DOI: 10.1007/s00431-019-03554-x.
- [21] Domanski G, Lange AE, Ittermann T, et al. Evaluation of neonatal and maternal morbidity in mothers with gestational diabetes: a population-based study [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2018, 18 (1): 367. DOI: 10.1186/s12884-018-2005-9.
- [22] Zhen H, Gui F. The role of hyperuricemia on vascular endothelium dysfunction [J]. *Biomed Rep*, 2017, 7 (4): 325-330. DOI: 10.3892/br.2017.966.
- [23] Wang SF, Shu L, Wang S, et al. Gender difference in the association of hyperuricemia with hypertension in a middle-aged Chinese population [J]. *Blood Press*, 2014, 3 (6): 339-344. DOI: 10.3109/08037051.2014.906131.
- [24] Yokokawa H, Fukuda H, Suzuki A, et al. Association between serum uric acid levels/hyperuricemia and hypertension among 85,286 Japanese workers [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2016, 18 (1): 53-59. DOI: 10.1111/jch.12627.
- [25] Wang J, Tan GJ, Han LN, et al. Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2017, 14 (2): 135-150. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2017.02.008.
- [26] 曹雯, 孙洪平, 范尧夫, 等. 2 型糖尿病患者尿酸水平与胰岛素抵抗的相关性分析 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2020, 40 (3): 145-149. DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20191018-10047.

(收稿日期: 2020-11-14)

(上接第 141 页)

- [16] 林佳颖, 陈频, 徐向进, 等. 2 型糖尿病患者血清脂肪分泌因子 Metrnl 水平与糖尿病肾病的相关性分析 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13 (7): 708-712. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20201026-00640.
- [17] 郑斯莉. Metrnl 对血管张力及动脉粥样硬化的影响及机制研究 [D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2018.
- [18] Dadmanesh M, Aghajani H, Fadaei R, et al. Lower serum levels of Meteorin-like/Subfatin in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus are negatively associated with insulin resistance and inflammatory cytokines [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (9): e0204180. DOI: 10.1371/journal.pone.0204180.
- [19] 王育林, 姜友昭, 练渝, 等. 镍纹样蛋白与非酒精性脂肪性肝病的相关性研究 [J]. *第三军医大学学报*, 2018, 40 (21): 1996-2000. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201808169.
- [20] Grander C, Grabherr F, Enrich B, et al. Hepatic meteorin-like and krüppel-like factor 3 are associated with weight loss and liver injury [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2021, [Epub ahead of print]. DOI: 10.1055/a-1537-8950.
- [21] Amano Y, Nonaka Y, Takeda R, et al. Effects of electrical stimulation-induced resistance exercise training on white and brown adipose tissues and plasma meteorin-like concentration in rats [J]. *Physiol Rep*, 2020, 8 (16): e14540. DOI: 10.14814/phy2.14540.
- [22] 刘美娟, 朱惠娟, 龚凤英. Metrnl: 新的调节米色脂肪形成的细胞因子 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2015, 35 (6): 398-401. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2015.06.010.
- [23] Rodríguez C, Muñoz M, Contreras C, et al. AMPK, metabolism, and vascular function [J]. *FEBS J*, 2021, 288 (12): 3746-3771. DOI: 10.1111/febs.15863.
- [24] Christofides A, Konstantinidou E, Jani C, et al. The role of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) in immune responses [J]. *Metabolism*, 2021, 114: 154338. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154338.
- [25] Jung TW, Lee SH, Kim HC, et al. METRNL attenuates lipid-induced inflammation and insulin resistance via AMPK or PPAR δ -dependent pathways in skeletal muscle of mice [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50 (9): 1-11. DOI: 10.1038/s12276-018-0147-5.
- [26] Senouthai S, Wang J, Fu D, et al. Fractalkine is involved in lipopolysaccharide-induced podocyte injury through the Wnt/ β -Catenin pathway in an acute kidney injury mouse model [J]. *Inflammation*, 2019, 42 (4): 1287-1300. DOI: 10.1007/s10753-019-00988-1.
- [27] Hu W, Wang R, Sun B. Meteorin-like ameliorates β cell function by inhibiting β cell apoptosis and promoting β cell proliferation via activating the WNT/ β -Catenin pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 627147. DOI: 10.3389/fphar.2021.627147.

(收稿日期: 2020-10-27)