

肥胖与脂肪因子专题

· 综述 ·

新型脂肪因子 FAM19A5 在代谢性疾病中的研究进展

黄宝亮 黄晓燕 黄文森 张翼

福建医科大学附属泉州第一医院内分泌科,泉州 362000

通信作者:张翼,Email:zhayisn@163.com

【摘要】 序列相似家族 19 成员 A5 (family with sequence similarity 19, member A5, FAM19A5) 是近年来新发现的脂肪因子。研究发现, FAM19A5 与肥胖、胰岛素抵抗、非酒精性脂肪肝病等代谢性疾病密切相关, 这表明 FAM19A5 有望成为新型代谢性疾病生物标记物。本文对 FAM19A5 与代谢性疾病的相关性及可能的作用机制进行归纳综述, 以为 FAM19A5 的相关研究提供线索。

【关键词】 序列相似家族 19 成员 A5; 脂肪因子; 代谢性疾病

基金项目: 泉州市科技计划项目 (2022NS066)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20230220-02039

Research progress of novel adipokine FAM19A5 in metabolic diseases Huang Baoliang, Huang Xiaoyan, Huang Wensen, Zhang Yi. Department of Endocrinology, First Hospital of Quanzhou Affiliated to Fujian Medical university, Quanzhou 362000, China

Corresponding author: Zhang Yi, Email: zhayisn@163.com

【Abstract】 Family with sequence similarity 19, member A5 (FAM19A5) is a newly discovered adipokine in recent years. It has been found that FAM19A5 is closely associated with metabolic diseases such as obesity, insulin resistance, and non-alcoholic fatty liver disease, which suggests that FAM19A5 is promising as a novel metabolic disease biomarker. In this paper, we summarize and review the correlation between FAM19A5 and metabolic diseases and the possible mechanisms of action, in order to provide clues for the related research of FAM19A5.

【Keywords】 Family with Sequence Similarity 19, Member A5; adipokine; Metabolic diseases

Fund program: Quanzhou Science and Technology Planning Project (2022NS066)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20230220-02039

白色脂肪组织 (WAT) 是由脂肪细胞和间质血管细胞 (包括免疫细胞) 组成的结缔组织。几十年的研究发现, WAT 不仅具有储存能量的功能, 而且是人体最重要的内分泌器官之一^[1]。WAT 能释放出许多生物活性物质, 这些物质被称为脂肪因子 (如瘦素、脂联素、粘脂肪素等)。大量证据表明, 脂肪因子在各种生物和生理功能中起着关键作用^[2-3]。最近, 序列相似家族 19 成员 A5 (family with sequence similarity 19, member A5, FAM19A5) 被鉴定为一种新型的脂肪因子^[4], 其在肥胖、胰岛素抵抗 (IR)、非酒精性脂肪肝病等多种代谢性疾病中发挥着重要作用。因此, 本文将对 FAM19A5 与代谢性疾病的关系及可能的作用机制进行综述。

1 FAM19A5 概述

FAM19A5, 也称作 TAF A5, 是一种脑特异性趋

化因子, 主要在大脑的某些特定区域和脂肪组织中表达^[5], 属于编码小分子蛋白 FAM19A 家族的一员^[6]。该家族由 5 个高度同源的基因 (FAM19A1-5) 组成, 每个家族成员的大小相似, 125 ~ 135 个氨基酸, 并在 N 端拥有一个用于分泌的信号肽。这些家族成员在固定位置含有 8 ~ 10 个高度保守的半胱氨酸残基, 可编码大约 100 个氨基酸。传统上, 趋化因子根据其保守半胱氨酸残基模式被分为 4 个家族: C 家族 (1 个成员)、CC 家族 (22 个成员)、CXC 家族 (12 个成员) 和 CX3C 家族 (1 个成员)^[7]。通过序列同源性分析, 发现 FAM19A 蛋白与 CC 趋化因子家族成员巨噬细胞炎症蛋白 1 α (MIP-1 α /CCL3) 有着远亲关系^[8]。趋化因子是免疫细胞 (如星形胶质细胞) 和非免疫细胞产生的小分泌蛋白 (8 ~ 15 kDa), 其作用在于调节免疫和大脑的神经发

育^[9]。因此,过去一直认为 FAM19A5 是调节免疫和神经细胞的脑特异性趋化因子^[10]。直到最近,才被鉴定为是一种新型脂肪因子^[11]。

人类 FAM19A5 基因座 (Gene ID: 25817; GenBank accession numbers: NM_001082967.3) 位于染色体 22q13.32 上,其氨基酸序列在真核物种中相当保守(图 1),通过使用 CLUSTALW 进行序列比对,发现人与小鼠的 FAM19A5 序列蛋白同源性高达 99.2%^[4],这提示 FAM19A5 可能具有跨物种的重要生物学功能。随着对 FAM19A5 的深入了解,发现其可能在代谢领域具有关键作用。

2 FAM19A5 与代谢性疾病的关系

2.1 FAM19A5 和肥胖 肥胖是指人体内脂肪积累超过正常水平。肥胖时, WAT 中的 M1 巨噬细胞数量增加,并分泌炎症细胞因子包括白细胞介素 (IL)-6、IL-1、肿瘤坏死因子 (TNF)- α , 从而激活 JNK 和 NF- κ B 炎症通路,促进脂肪组织炎症改变^[11]。持续性肥胖和慢性炎症又将导致脂肪组织功能障碍,引起脂肪因子分泌发生变化,即促炎脂肪因子的上调和抗炎脂肪因子的下调^[11]。为了探究 FAM19A5 的作用,许多研究者进行了不同的研究,但结果存在一定差异。Wang 等^[4]对比了肥胖小鼠和非肥胖小鼠脂肪组织中 FAM19A5 的 mRNA 和蛋白质的表达水平,研究结果表明非肥胖小鼠脂肪组织中 FAM19A5 高度表达,而肥胖小鼠的脂肪组织中 FAM19A5 表达量下降。Yari 等^[7]将研究对象从动物扩展到人群,他们选取了 69 名伊朗受试者进行横断面调查,结果同样显示血浆中 FAM19A5 水平与体重指数 (BMI) 呈现显著负相关。与此相反, Lee 等^[10]进行的另一项横断面研究选取了 223 名韩国

人作为研究对象,结果显示血清中 FAM19A5 浓度与腰围、腰臀比呈正相关,而与 BMI 无关。这些结果不一致可能是因为 FAM19A5 在疾病早期的代偿性升高以及研究未对肥胖和非肥胖人群进行分组比较有关。Xie 等^[12]和 Wesolek 等^[13]的研究则弥补了这些不足,Xie 等的研究涵盖了 103 名年龄在 4~14 岁的中国儿童,通过 BMI 将其分为肥胖组和健康组,结果显示肥胖儿童血清 FAM19A5 表达水平显著降低;Wesolek 等根据国际糖尿病联盟 (IDF)、美国心肺与血液研究所 (NHLBI)、美国心脏协会 (AHA) 和国际肥胖研究协会 (IASO) 共同制定的代谢综合征 (MS) 诊断标准,将 80 名波兰人分为 MS 组和非 MS 组,结果显示两组的血清 FAM19A5 浓度并无明显差异。这两项研究结论不同可能与种族不同相关,因为研究表明脂肪因子的表达在不同种族间存在差异^[14]。

目前关于 FAM19A5 调控肥胖的分子机制还不够明确。Wang 等^[4]的研究中试图揭示 FAM19A5 的调节机制,他们应用促炎因子、TNF- α 、IL-6 刺激大鼠脂肪细胞后,观察到大鼠脂肪细胞中的 FAM19A5 分泌显著降低,这表明 FAM19A5 的水平可能在肥胖期间被相关的促炎性脂肪因子下调。此外,研究人员通过免疫共沉淀等实验证实了鞘氨醇-1-磷酸受体 2 (S1PR2) 是 FAM19A5 的作用靶点^[4]。Yoshihiko 等^[15]构建了 S1PR2 缺陷小鼠模型,并选用野生型 (WT) 小鼠作为对照组。结果表明高脂肪饮食 (HFD) 可导致 WT 小鼠和 S1PR2 缺陷小鼠附睾脂肪组织重量及体重均显著增加,且两组之间没有显著差异,但是 HFD 喂养的 S1PR2 缺陷小鼠的附睾脂肪细胞更小,并表达更多的增殖细

Human	NP_001076436.1	MAPSPRTGSRQDATALPSMSSTFWAFMILASLLIAYCSQL	40
Mouse	NP_001239239.1	MAPSPRTSSRQDATALPSMSSTFWAFMILASLLIAYCSQL	40
Rat	NP_001178920.1	MAPSPRTSSRQDATALPSMSSTFWAFMILASLLIAYCSQL	40
Human	NP_001076436.1	AAAGTC[EIVTLDRDSSQPRRTIARQTARCA]CRKGQIAGTTR	80
Mouse	NP_001239239.1	AAAGTC[EIVTLDRDSSQPRRTIARQTARCA]CRKGQIAGTTR	80
Rat	NP_001178920.1	AAAGTC[EIVTLDRDSSQPRRTIARQTARCA]CRKGQIAGTTR	80
Human	NP_001076436.1	ARPA[C]VDARIKTKQ[W]CDMLP[C]LEGE[C]DLLINRSG[W]T[C]T	120
Mouse	NP_001239239.1	ARPA[C]VDARIKTKQ[W]CDMLP[C]LEGE[C]DLLINRSG[W]T[C]T	120
Rat	NP_001178920.1	ARPA[C]VDARIKTKQ[W]CDMLP[C]LEGE[C]DLLINRSG[W]T[C]T	120
Human	NP_001076436.1	QPGGRIKTTTVS	132
Mouse	NP_001239239.1	QPGGRIKTTTVS	132
Rat	NP_001178920.1	QPGGRIKTTTVS	132

注:FAM19A5:序列相似家庭 19 成员 A5;黑框代表保守的半胱氨酸残基

图 1 人、小鼠和大鼠 FAM19A5 的氨基酸序列

胞核抗原(PCNA)。同时,在 3T3-L1 和 3T3-F442A 前脂肪细胞系添加 S1PR2 信号阻断剂也发现了阻断 S1PR2 信号传导可以抑制成熟脂肪细胞的分化,但促进脂肪细胞的增殖^[15]。这项研究表明 S1PR2 介导了细胞的脂肪变性,因此推测 FAM19A5 可能是通过 S1PR2 影响肥胖的发生发展。总之,需要更多的研究来阐明 FAM19A5 与肥胖之间的关联, FAM19A5 是否以及如何参与肥胖的发生发展有待未来进一步的研究。

2.2 FAM19A5 和 IR IR 主要是由于肝脏、肌肉和脂肪组织长期对胰岛素的敏感性下降所致。在生理学上的定义为某些类型的组织无法对正常的胰岛素水平做出反应,因此需要高于正常水平的胰岛素来维持胰岛素的正常功能。当细胞长时间暴露于升高的胰岛素水平时,胰岛素信号传导会部分下调,由此产生 IR^[16]。多项研究揭示了脂肪因子与 IR 的发展有关^[17-18]。Lee 等^[10]的研究中比较了 2 型糖尿病患者与葡萄糖耐量正常的受试者,结果发现 2 型糖尿病患者的血清 FAM19A5 浓度显著高于非糖尿病患者,这表明 FAM19A5 可能在糖尿病的发生发展中发挥作用。Xie 等^[12]的研究进一步以发生 IR 的儿童为观察对象,未发生 IR 的儿童为对照,对比发现血清 FAM19A5 与 IR 指数、空腹血糖呈负相关,提示 FAM19A5 可能与 IR 的发病机制有关。然而,在 Wesolek 等^[13]的研究中则未发现相关性。研究显示甲酰肽受体 2(FPR2)是 FAM19A5 的另一个靶受体^[5],已证实 FPR2 通路可介导骨骼肌 IR 以及提高机体对胰岛素的敏感性^[19]。在胰岛素信号传导中,磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)和蛋白激酶 B(Akt)经典途径是胰岛素刺激的重要信号分子,可以促进葡萄糖摄取以及糖原和脂质的合成^[20]。另有研究证明,在肝细胞和骨骼肌细胞中可以依赖 FPR2 激活 AKT,从而降低 IR^[19, 21]。因此推测,血管周围脂肪组织或其他内脏脂肪释放的 FAM19A5 可能通过 FPR2 激活 AKT,从而减轻 IR。总之,虽然血清 FAM19A5 水平与 IR 存在相关性,但仍需要进行更多的研究以进一步阐明其潜在的病理生理机制,以确定 FAM19A5 在 IR 中的作用机制,并利用该机制开发新的治疗方法是当前研究的重点。

2.3 FAM19A5 和非酒精性脂肪肝病 非酒精性脂肪肝病(NAFLD)的一个典型特征是脂肪变性,即 IR 和自噬抑制等因素导致甘油三酯和胆固醇在肝细胞脂滴中过度积累^[22-23]。最近的一项研究结果显示,NAFLD 患者的血浆 FAM19A5 浓度明显低于对照组,并且血液中 FAM19A5 水平与谷丙氨酸氨基

转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、肝脏硬度呈显著负相关^[10]。这表明了 FAM19A5 可能与 NAFLD 的发生和发展有关,同时也提示了 FAM19A5 在 NAFLD 的诊断和评估病情方面具有潜在价值。据报道, FAM19A5 可能是通过调节脂肪细胞的生长、分化以及肝脏胰岛素敏感性来调控肝脏脂肪含量^[4, 12],从而影响 NAFLD 的形成和发展。Xie 等^[12]的研究显示, FAM19A5 可以抑制脂肪生成,并通过激活 S1PR2 来增强胰岛素敏感性。此外, Kwong 等^[24]的研究表明,敲除 S1PR2 的小鼠在 HFD 饮食下比 WT 小鼠更容易形成脂肪肝,这进一步证实了 S1PR2 在肝脏脂质代谢中的保护作用。鉴于先前的研究表明 S1PR2 和 FPR2 是 FAM19A5 的靶受体^[4-5],因此推测 FAM19A5 可能通过 S1PR2、FPR2 在一定程度上对 NAFLD 的发生发展起保护性作用。由此可见, FAM19A5 可能具有诊断和治疗 NAFLD 的潜力,是一个值得深入研究的重要因子。

2.4 FAM19A5 和其他代谢相关疾病 心血管疾病与代谢紊乱密切相关^[25],而 FAM19A5 作为一种新型脂肪因子,在心血管疾病中发挥重要作用。据报道,血液中 FAM19A5 浓度的变化与血管重塑和动脉粥样硬化等心血管疾病有关^[7, 10],这提示 FAM19A5 可能参与了这些疾病的发病过程。一项横断面研究显示,冠状动脉粥样硬化性心脏病(CAD)患者血清 FAM19A5 水平明显降低,且与 CAD 的严重程度呈负相关,表明血清 FAM19A5 水平降低是 CAD 的危险因素之一,可作为新型生物标志物用于识别和评估 CAD 严重程度^[26]。Wang 等^[4]的研究则揭示了 FAM19A5 在心血管疾病中的分子作用机制,他们在大鼠颈动脉球囊损伤模型中发现, FAM19A5 的过表达显著抑制了血管新内膜形成,并确认其通过 S1PR2 发挥保护作用。表明 FAM19A5 可能成为预防和治疗心血管疾病的潜在靶点。未来还需要更多的研究来验证 FAM19A5 在心血管疾病中的作用机制,推进其在临床中的应用,并确定将 FAM19A5 作为治疗靶点的最佳方法,为其在预防和治疗心血管疾病奠定坚实的基础。

破骨细胞是一种具有骨吸收活性的巨型多核细胞,其在维持骨代谢和体内血钙平衡方面扮演着不可或缺的角色。最新研究表明, FAM19A5 转基因小鼠可显著降低破骨细胞相关基因的表达水平,而在 FPR2 敲除的小鼠中,这种抑制作用不明显^[5],说明 FAM19A5 对破骨细胞形成的抑制是通过 FPR2 介导。这为 FAM19A5 成为治疗骨疾病的有效靶点带来了希望,然而这些体外研究的生理学意义仍需

在体内进一步确认。

3 展望

综上所述, FAM19A5 是一种新型的脂肪因子, 其在代谢性疾病中的作用正在得到越来越多的关注, 大多数的临床研究结果显示血清 FAM19A5 水平与肥胖、糖尿病、非酒精性脂肪肝等代谢性疾病密切相关, 具有广阔的研究前景。然而, 目前关于 FAM19A5 的研究仍较少, 对于 FAM19A5 在代谢性疾病中的作用尚有许多未知的问题需要进一步探究, 未来的研究应着重于弄清 FAM19A5 的生理机制以及信号转导途径, 以发掘其在代谢性疾病中的作用和潜在的治疗价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Frohlich J, Chaldakov GN, Vinciguerra M. Cardio-and neurometabolic adipobiology: consequences and implications for therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (8) : 4137. DOI: 10. 3390/ijms22084137.
- [2] Recinella L, Orlando G, Ferrante C, et al. Adipokines: new potential therapeutic target for obesity and metabolic, rheumatic, and cardiovascular diseases [J]. *Front Physiol*, 2020, 11 : 578966. DOI: 10. 3389/fphys. 2020. 578966.
- [3] 张娴, 陈宏. 新型脂肪因子与肥胖相关代谢性疾病 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2018, 38 (3) : 171-175. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4157. 2018. 03. 007.
- [4] Wang Y, Chen D, Zhang Y, et al. Novel adipokine, FAM19A5, inhibits neointima formation after injury through sphingosine-1-phosphate receptor 2 [J]. *Circulation*, 2018, 138 (1) : 48-63. DOI: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 117. 032398.
- [5] Park MY, Kim HS, Lee M, et al. FAM19A5, a brain-specific chemokine, inhibits rankl-induced osteoclast formation through formyl peptide receptor 2 [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1) : 15575. DOI: 10. 1038/s41598-017-15586-0.
- [6] Tom Tang Y, Emtage P, Funk WD, et al. Tafa; a novel secreted family with conserved cysteine residues and restricted expression in the brain [J]. *Genomics*, 2004, 83 (4) : 727-734. DOI: 10. 1016/j. ygeno. 2003. 10. 006.
- [7] Yari FA, Shabani P, Karami S, et al. Circulating levels of FAM19A5 are inversely associated with subclinical atherosclerosis in non-alcoholic fatty liver disease [J]. *BMC Endocr Disord*, 2021, 21 (1) : 153. DOI: 10. 1186/s12902-021-00820-8.
- [8] Sarver DC, Lei X, Wong GW. Fam19a (tafa) : an emerging family of neurokines with diverse functions in the central and peripheral nervous system [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2021, 12 (6) : 945-958. DOI: 10. 1021/acscchemneuro. 0c00757.
- [9] Li J, Li S, Song Y, et al. Association of serum FAM19A5 with cognitive impairment in vascular dementia [J]. *Dis Markers*, 2020, 2020 : e8895900. DOI: 10. 1155/2020/8895900.
- [10] Lee YB, Hwang HJ, Kim JA, et al. Association of serum FAM19A5 with metabolic and vascular risk factors in human subjects with or without type 2 diabetes [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2019, 16 (6) : 530-538. DOI: 10. 1177/1479164119860746.
- [11] Unamuno X, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, et al. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity [J]. *Eur J Clin Invest*, 2018, 48 (9) : e12997. DOI: 10. 1111/eci. 12997.
- [12] Xie K, Liu L, Yin C, et al. Follistatin-like 1 and family with sequence similarity to 19 member a5 levels are decreased in obese children and associated with glucose metabolism [J]. *Ann Nutr Metab*, 2022, 78 (4) : 213-221. DOI: 10. 1159/000524624.
- [13] Wesolek A, Skoracka K, Skrypnik K, et al. Assessment of progranulin and FAM19A5 protein blood levels in patients with metabolic syndrome [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2022, 73 (1) : 26402/jpp. 2022. 1. 13.
- [14] Lee S, Karvonen-Gutierrez C, Mukherjee B, et al. Race-specific associations of urinary phenols and parabens with adipokines in midlife women; the study of women's health across the nation (swan) [J]. *Environ Pollut*, 2022, 303 : 119164. DOI: 10. 1016/j. envpol. 2022. 119164.
- [15] Kitada Y, Kajita K, Taguchi K, et al. Blockade of sphingosine 1-phosphate receptor 2 signaling attenuates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and systemic glucose intolerance in mice [J]. *Endocrinology*, 2016, 157 (5) : 1839-1851. DOI: 10. 1210/en. 2015-1768.
- [16] Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies [J]. *Diabetes Metab J*, 2022, 46 (1) : 15-37. DOI: 10. 4093/dmj. 2021. 0280.
- [17] Li Y, Ding L, Hassan W, et al. Adipokines and hepatic insulin resistance [J]. *J Diabetes Res*, 2013, 2013 : 170532. DOI: 10. 1155/2013/170532.
- [18] 张梓涵, 杨丽霞, 贺云. 脂肪因子、炎症因子与胰岛素抵抗分子机制研究进展 [J]. *中医临床研究*, 2021, 13 (28) : 144-148. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-7860. 2021. 28. 045.
- [19] Yoon JH, Kim D, Jang JH, et al. Proteomic analysis of the palmitate-induced myotube secretome reveals involvement of the annexin a1-formyl peptide receptor 2 (fpr2) pathway in insulin resistance [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2015, 14 (4) : 882-892. DOI: 10. 1074/mcp. M114. 039651.
- [20] Kolb H, Kempf K, Röhling M, et al. Insulin: too much of a good thing is bad [J]. *BMC Med*, 2020, 18 (1) : 224. DOI: 10. 1186/s12916-020-01688-6.
- [21] Purvis GSD, Collino M, Loiola RA, et al. Identification of annexin A1 as an endogenous regulator of rhoA, and its role in the pathophysiology and experimental therapy of type-2 diabetes [J]. *Front Immunol*, 2019, 10 : 571. DOI: 10. 3389/fimmu. 2019. 00571.
- [22] Czaja MJ. Function of autophagy in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61 (5) : 1304-1313. DOI: 10. 1007/s10620-015-4025-x.
- [23] Álvarez-Mercado AI, Rojano-Alfonso C, Micó-Carnero M, et al. New insights into the role of autophagy in liver surgery in the setting of metabolic syndrome and related diseases [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9 : 670273. DOI: 10. 3389/fcell. 2021. 670273.
- [24] Kwong E, Li Y, Hylemon PB, et al. Bile acids and sphingosine-1-phosphate receptor 2 in hepatic lipid metabolism [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2015, 5 (2) : 151-157. DOI: 10. 1016/j. apsb. 2014. 12. 009.
- [25] Karlstaedt A, Moslehi J, De Boer RA. Cardio-onco-metabolism: metabolic remodelling in cardiovascular disease and cancer [J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2022, 19 (6) : 414-425. DOI: 10. 1038/s41569-022-00698-6.
- [26] Ma F, Hao J, Zhao J, et al. Circulating FAM19A5 level is associated with the presence and severity of coronary artery disease [J]. *Int J Cardiol*, 2022, 354 : 50-55. DOI: 10. 1016/j. ijcard. 2022. 03. 011.

(收稿日期: 2023-02-20)