

# Metnrl 与人类疾病关系的研究进展

宋丹丹<sup>1,2</sup> 宋志慧<sup>1</sup> 柴金杰<sup>1,2</sup> 蔡苗苗<sup>1,2</sup> 姚春风<sup>3</sup>

(1.唐山市妇幼保健院; 2.华北理工大学; 3.唐山市工人医院)

**摘要:** Metnrl (Meteorin-like) 是一种新型的脂肪细胞因子, 是神经营养调节因子 (Meteorin) 的同源蛋白。其生物学功能包括: 一、促进脂肪褐色化及能量消耗; 二、调节机体免疫; 三、调节脂肪细胞增殖、分化; 四、调节骨生成。这些生物学功能在人类疾病中发挥重要作用。本文就 Metnrl 与人类疾病的研究进展予以综述, 得出结论, 在人类疾病中, Metnrl 参与呼吸系统、消化系统、内分泌系统及免疫系统等多种疾病的发生发展, 但 Metnrl 在人体中的功能有待进一步验证, 还需要做大量的工作来研究 Metnrl 的结构-功能关系及其在相关疾病中的调控机制, 以开发其作为新的治疗靶点。

**关键词:** Metnrl 蛋白、脂代谢、II 型糖尿病、冠心病、炎症性疾病 Metnrl 的概述

Metnrl 是神经营养调节因子的同源蛋白, 其与神经营养调节因子具有 40% 的同源性所以命名为 Meteorin-like (Metnrl)<sup>[1]</sup>。该蛋白首次提出是在宫伟雁医生<sup>[2]</sup>的博士论文中, 它是来源于骨膜 cDNA 文库的基因为目的基因序列, 通过 PCR 方法扩增未知功能基因蛋白编码区并构建真核表达载体, 并利用双荧光素酶报告基因系统筛选出来影响通路的基因, 进一步对其进行生物信息学分析结果显示, Metnrl 蛋白由 311 个氨基酸组成, N 端 45 个氨基酸可能为信号肽, 由此可见 Metnrl 可能是一种分泌蛋白, 通过对 Metnrl 上游启动子区转录因子的分析显示, 其启动子区至少存在 3 个 SP1/GC box, 在成骨细胞中, SP1 决定了 Metnrl 的表达, 生物信息学分析表明, 其在人体染色体中定位于 17 号染色体 q25.3 上, 在小鼠染色体中定位于 11 号染色体上, Metnrl 基因在种属之间高度保守, 人与小鼠的同源性为 77.49%, 小鼠与大鼠的同源性为 97.75%。Metnrl 在体内分布广泛, 在血液、脂肪、肌肉、血管、神经、心、肝、脾、肺、肾、胰腺、肠道以及骨中均能检测到 Metnrl 表达。

## 1. Metnrl 的生理作用

Metnrl 具有许多生理作用, 虽然其与神经营养调节因子 Meteorin 具有 46% 的同源, 但不同于 Meteorin 在大脑中枢神经系统集中表达这一特点, Metnrl 大量存在于白色脂肪组织和屏障组织之中<sup>[3]</sup>。研究表明, Metnrl 不仅使神经突起延伸, 还有增加白色脂肪的褐色变、改变血脂、调节胰岛素敏感性及调节炎症免疫反应等一系列的生理作用<sup>[4]</sup>。

### 1.1 神经营养因子

神经营养因子 (neurotrophin, NT) 是一类由神经所支配的组织 (如肌肉) 和星形胶质细胞产生的且为神经元生长与存活所必需的蛋白质分子<sup>[5]</sup>, 可以促进神经突起的生长、迁移和神经保护。Metnrl 与 Dclk1 和 Serpinb1a 可作为候选基因, 协同表达增强神经生长因子诱导的神经突起的延伸<sup>[6]</sup>。这可能与 Metnrl 的 N-末端显示与流星蛋白的 N-末端同源有关<sup>[7]</sup>。

### 1.2 脂肪因子

脂肪因子是指主要由具有内分泌功能的白色脂肪组织分泌的化合物, 主要表现为蛋白, 以自分泌、旁

分泌或内分泌方式起作用, 是连接脂肪组织和炎症的介质<sup>[8]</sup>。Metnrl 是近几年发现并被鉴定为一种由脂肪组织释放的新型脂肪因子, 其在白色脂肪中表达丰富, 而在棕色脂肪中表达量相对较低<sup>[9]</sup>。Metnrl 在脂肪生物学和代谢稳态中具有长期作用, 一是 Metnrl 可以调节脂肪细胞的分化, 在过表达 Metnrl 的前脂肪细胞分化诱导中表明, 脂肪细胞成熟特异性标志物上调, 并促进脂质的累聚<sup>[10]</sup>, 二是改善胰岛素抵抗, 通过使用脂肪细胞特异性敲除和过表达模型, 证明了 Metnrl 可以通过自分泌或旁分泌的作用方式来达到胰岛素的增敏作用<sup>[11]</sup>。

### 1.3 细胞因子

细胞因子被认为是一类可以调节人体免疫反应及介导炎症过程的小分子分泌蛋白, 发挥抗炎及促炎的作用<sup>[12]</sup>。通过对基因表达综合数据库进行生物信息学分析发现 Metnrl 是一种由特征不明显的基因编码的小分泌蛋白。除了在上述提到的脂肪组织中表达以外, 其在活化的巨噬细胞、黏膜组织和皮肤中也呈高表达状态, Metnrl 是由 M-CSF 培养的骨髓源性巨噬细胞产生的, 由静息 ThP1 细胞表达, 其表达在 PGE2 处理后显著增加; 巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF) 可以诱导巨噬细胞, 快速产生 IL-10<sup>[13]</sup>; Metnrl 作用可能与白介素-10 有异曲同工之妙, 作为抗炎蛋白发挥作用。

## 2. Metnrl 在疾病中的作用

### 2.1 II 型糖尿病

II 型糖尿病是一种慢性代谢性疾病, 胰岛素抵抗和  $\beta$  细胞功能障碍是主要的潜在机制<sup>[14]</sup>。多种脂肪因子参与 2 型糖尿病的发病机制, 如脂联素<sup>[15]</sup>、瘦素<sup>[16]</sup>等, 其中脂联素作为胰岛素的增敏激素; 瘦素通过中枢神经系统作用, 抑制食欲, 减少糖原的合成, 从而达到降糖的作用。Lee<sup>[17]</sup>等人提出, 与正常人相比, Metnrl 在 II 型糖尿病患者的血清中含量低。Hu<sup>[18]</sup>等人在动物实验中发现高糖不仅诱导 MIN6 细胞凋亡, caspase 3 表达升高, 还导致  $\beta$  细胞中  $\beta$ -连环蛋白和 TCF4 的 mRNA 和蛋白表达降低, WNT/ $\beta$ -catenin 通路减少导致促进细胞凋亡并抑制  $\beta$  细胞增殖, 而经 Metnrl 处理后逆转上述作用, 表明 Metnrl 可以通过 WNT/ $\beta$ -catenin 途径抑制  $\beta$  细胞凋亡并促进  $\beta$  细胞增殖来改善  $\beta$  细胞功能; 这可能是 Metnrl 参与

II型糖尿病的机制。D L<sup>[19]</sup>等人的研究认为Metnrl过表达已被证明会减少脂肪生成并抑制人脂肪细胞中PPAR  $\gamma$  的表达,这可能致使高胰岛素血症和胰岛素抵抗。虽然Metnrl在2型糖尿病中的作用尚存争议,但大多数研究表明, Metnrl在胰岛素抵抗过程中起到有益作用。

### 2.2 心血管疾病

在我国,心血管疾病的发病率和致死率高居榜首,因农村和城市中心血管导致的死亡人数占总死亡人数的比例分别为2019年的48%和45.86%<sup>[20]</sup>。冠状动脉疾病是心血管疾病的一种,是长期的高脂血症导致胆固醇和氧化低密度脂蛋白对血管内皮产生损伤引起的<sup>[21]</sup>。Metnrl蛋白的表达与血脂代谢相关,内皮 Metnrl缺乏会导致血管内皮功能障碍,其机制包括通过减少 Ser1177 位点 eNOS 磷酸化损伤血管舒张,及通过增强 NF  $\kappa$  B 通路激活炎症,促进动脉粥样硬化的易感性<sup>[22]</sup>。近期研究表明, Metnrl 低表达不仅与冠心病的发病相关,且与疾病的严重程度成负相关<sup>[23]</sup>。Metnrl通过激活AMPK-PAK2 信号转导<sup>[24]</sup>及cAMP/PKA信号轴<sup>[25]</sup>等通路对于心肌细胞起保护作用。在心脏损伤后,单核细胞和巨噬细胞迁移到心脏分泌Metnrl,刺激表达 KIT 受体的血管内皮细胞亚群的扩增,导致血管生成反应,从而限制损伤<sup>[26]</sup>。

### 2.3 炎症性疾病

Metnrl作为炎症因子在气管、肠道、皮肤黏膜等组织中表达。在慢性阻塞性肺疾病患者中Metnrl升高,主要与炎症和巨噬细胞活性增加有关<sup>[27]</sup>。在过敏性哮喘中, Metnrl通过抑制 DC 介导的免疫反应来改善过敏性炎症<sup>[28]</sup>,为治疗过敏性炎症提供新的策略。Metnrl通过STAT5/PPAR- $\gamma$  信号通路激活促进脂肪细胞功能和分化来减轻肠系膜病变改善克罗恩结肠炎<sup>[29]</sup>。Metnrl在银屑病、特应性皮炎、结节性痒疹和光化性角化病中均呈上调状态<sup>[30]</sup>,这些研究支持了Metnrl在慢性炎症性疾病中的作用。中等强度的运动通过增加 Metnrl 释放来改善炎症和细胞焦亡,从而抑制 PI3K/Akt/NF- $\kappa$  B 和进一步的NLRP3/caspase-1/GSDMD 信号通路<sup>[31]</sup>。Metnrl可以通过AMPK或PPAR  $\delta$  介导的信号通路改善内皮细胞LPS诱导的炎症反应<sup>[32]</sup>,这一结果表明了Metnrl对内皮炎症的抑制潜力。

### 2.4 总结与展望

综上所述, Metnrl 已在一些临床疾病中显示出新的效果。尽管临床证据表明Metnrl与某些代谢和炎症性疾病相关,但Metnrl在人体中的功能有待进一步验证,其机制在很大程度上尚不明确。Metnrl与Metnrl可能涉及的其他人类疾病之间仍缺少充足的临床研究,除了探索Metnrl在其他疾病中的功能外,还需要做大量的工作来研究Metnrl的结构-功能关系及其在相关疾病中的调控机制,以开发其作为新的治疗靶点。

#### 参考文献:

[1] Jesper Roland, Jørgensen, Anette, Fransson, Lone, Fjord-Larsen, Lachlan H, Thompson, Jeffrey P, Houchins, Nuno, Andrade, Malene, Torp,

Nisse, Kalkkinen, Elisabet, Andersson, Olle, Lindvall, Mats, Ulfendahl, Søren, Brunak, Teit E, Johansen, Lars U, Wahlberg. Cometin is a novel neurotrophic factor that promotes neurite outgrowth and neuroblast migration in vitro and supports survival of spiral ganglion neurons in vivo. [J]. Experimental neurology, 2012, 233(1): 172-81. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.09.027.

[2] 宫伟雁. METEORIN样分泌性蛋白在骨组织中的表达及其功能研究[D]. 中国协和医科大学, 2007.

[3] Zhi-Yong L, Si-Li Z, Pei W, et al. Subfatin is a novel adipokine and unlike Meteorin in adipose and brain expression. [J]. CNS neuroscience therapeutics, 2014, 20(4): 344-54.

[4] Rao R R, Long Z J, White P J, et al. Meteorin-like Is a Hormone that Regulates Immune-Adipose Interactions to Increase Beige Fat Thermogenesis [J]. Cell, 2014, 157(6): 1279-1291.

[5] 黄芳, 费俭. 神经营养因子[J]. 中国细胞生物学学报, 1996, 018(001): 17-21. DOI: CNKI: SUN: XBZZ.0.1996-01-006.

[6] Kanako W, Yuki A, Katsuyuki Y, et al. Latent process genes for cell differentiation are common decoders of neurite extension length. [J]. Journal of cell science, 2012, 125 (Pt 9): 2198-211.

[7] Jinsuke N, Kimiyo Y, Hiromi H, et al. Meteorin: a secreted protein that regulates glial cell differentiation and promotes axonal extension. [J]. The EMBO journal, 2004, 23(9): 1998-2008.

[8] Kiliaan J A, Arnoldussen C A I, Gustafson R D. Adipokines: a link between obesity and dementia? [J]. The Lancet Neurology, 2014, 13(9): 913-923.

[9] Yuhei, Amano, Yudai, Nonaka, Reo, Takeda, Yutaka, Kano, Daisuke, Hoshino. Effects of electrical stimulation-induced resistance exercise training on white and brown adipose tissues and plasma meteorin-like concentration in rats. [J]. Physiological reports, 2020, 8(16): e14540. DOI: 10.14814/phy2.14540.

[10] 정태우, 김형천, 방준석 등. METRNL attenuates lipid-induced inflammation and insulin resistance via AMPK or PPAR  $\delta$ -dependent pathways in skeletal muscle of mice [J]. Experimental and Molecular Medicine, 2018, 50(S2): 1-11.

[11] Zheng S L, Wang P, Xu J, et al. Adipocyte Metnrl Antagonizes Insulin Resistance Through PPAR  $\gamma$  Signaling. [J]. Diabetes: A Journal of the American Diabetes Association, 2015.

[12] J J O. Cytokines: past, present, and future. [J]. International journal of hematology, 2001, 74(1): 3-8.

[13] Irina, Ushach, Gerardo, Arrebillaga-Boni, Gina N, Heller, Egest, Pone, Marcela, Hernandez-Ruiz, Jovani, Catalan

-Dibene, Peter, Hevezi, Albert, Zlotnik. Meteorin-like/Meteorin- $\beta$  Is a Novel Immunoregulatory Cytokine Associated with Inflammation. [J]. Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950), 2018, 201(12):3669-3676. DOI:10.4049/jimmunol.1800435.

[14] The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux [J]. The Journal of Clinical Investigation: The Official Journal of the American Society for Clinical Investigation, 2016, 126(1):12-22.

[15] Hadi, Khodabandehloo, Sattar, Gorgani-Firuzjaee, Ghodrattollah, Panahi, Reza, Meshkani. Molecular and cellular mechanisms linking inflammation to insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction. [J]. Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine, 2016, 167(1):228-56. DOI: 10.1016/j.trsl.2015.08.011.

[16] Sacramento F J, Andrzejewski K, Melo F B, et al. Exploring the Mediators that Promote Carotid Body Dysfunction in Type 2 Diabetes and Obesity Related Syndromes [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(15):

[17] Lee H J, Kang E Y, Kim M J, et al. Serum Meteorin-like protein levels decreased in patients newly diagnosed with type 2 diabetes [J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2018, 1357-10.

[18] Wenchao H, Rui W, Bei S. Meteorin-Like Ameliorates  $\beta$  Cell Function by Inhibiting  $\beta$  Cell Apoptosis of and Promoting  $\beta$  Cell Proliferation via Activating the WNT/ $\beta$ -Catenin Pathway [J]. Frontiers in Pharmacology, 2021, 12627147-627147.

[19] D L, K L, D R, et al. METRNL decreases during adipogenesis and inhibits adipocyte differentiation leading to adipocyte hypertrophy in humans. [J]. International journal of obesity (2005), 2017, 41(1):112-119.

[20] 《中国心血管健康与疾病报告2022》概要 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2023, 31(07):485-508.

[21] Saif A, Roshan A, Haseeb A, et al. Role of adipokines (omentin and visfatin) in coronary artery disease [J]. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 2023, 33(3):483-493.

[22] Zheng S, Li Z, Song J, et al. Endothelial METRNL determines circulating METRNL level and maintains endothelial function against atherosclerosis [J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2023, 13(04):1568-1587.

[23] Zheng-Xia L, Hui-Hong J, Min-Peng Y, et al. Serum Metrnl is associated with the presence and severity of coronary artery disease. [J]. Journal of cellular and molecular medicine, 2019, 23(1):271-280.

[24] Xu L, Cai Y, Wang Y, Xu C. Meteorin-Like (METRNL) Attenuates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury-Induced Cardiomyocytes Apoptosis by Alleviating Endoplasmic Reticulum Stress via Activation of AMPK-PAK2 Signaling in H9C2 Cells [J]. Med Sci Monit. 2020;26:e924564 H9C2 Cells. Med Sci Monit. 2020 Jun 28;26:e924564.

[25] Hu C, Zhang X, Song P, et al. Meteorin-like protein attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via activating cAMP/PKA/SIRT1 pathway [J]. Redox Biology, 2020, 37101747-101747.

[26] R M R, Stefanie K, H M T, et al. Meteorin-like promotes heart repair through endothelial KIT receptor tyrosine kinase. [J]. Science (New York, N.Y.), 2022, 376(6599):1343-1347.

[27] Buğra K, Erol D A, Ferhan K, et al. Is Metrnl an Adipokine Involved in the Anti-inflammatory Response to Acute Exacerbations of COPD? [J]. Lung, 2020, 198(2):307-314.

[28] Gao X, Leung T, Wong W, et al. Meteorin- $\beta$ /Meteorin like/IL-41 attenuates airway inflammation in house dust mite-induced allergic asthma [J]. 中国免疫学杂志: 英文版, 2022.

[29] Lugen Z, Sitang G, Yuanyuan G, et al. The Adipokine Metrnl Ameliorates Chronic Colitis in Il-10-/- Mice by Attenuating Mesenteric Adipose Tissue Lesions During Spontaneous Colitis. [J]. Journal of Crohn's colitis, 2019, 13(7):931-941.

[30] Bridgewood C, Russell T, Weedon H, et al. The novel cytokine Metrnl/IL-41 is elevated in Psoriatic Arthritis synovium and inducible from both enthesal and synovial fibroblasts [J]. Clinical Immunology, 2019, 208108253.

[31] Jiabao L, Shuangshuo J, Yue Y, et al. Exercise induced meteorin-like protects chondrocytes against inflammation and pyroptosis in osteoarthritis by inhibiting PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B and NLRP3/caspase-1/GSDMD signaling [J]. Biomedicine Pharmacotherapy, 2023, 158114118-114118.

[32] Woo T J, Hyeon D P, Jin T K, et al. Meteorin-like protein (METRNL)/IL-41 improves LPS-induced inflammatory responses via AMPK or PPAR $\delta$ -mediated signaling pathways [J]. Advances in Medical Sciences, 2021, 66(1):155-161.

作者简介: 姓名: 宋志慧, 性别: 女, 民族: 汉族, 出生年月: 1974年01月, 籍贯: 河北唐山, 学历: 研究生, 研究方向: 围产医学, 职称主任医师

【作者简介】宋丹丹 (1994 - ), 女, 在读硕士研究生。研究方向: 围产医学。