



IL-41/Metrnl的生物学特性及在代谢与炎症相关疾病中的作用*

李 燕 薛 灏 陈丝丝 傅烨钦 李明才**

(宁波大学医学院, 浙江省病理生理学技术研究重点实验室, 宁波 315211)

摘要 白细胞介素(interleukin, IL)-41是一种新近发现和重新命名的细胞因子或脂肪因子。IL-41也曾分别被称为Metrnl、Cometin、Subfatin、Meteorin(Metrn)-like或Meteorin- β 、IL-39等。IL-41/Metrnl是一种小分子分泌蛋白,在体内广泛表达,特别是在皮肤、黏膜和白色脂肪组织中高表达。它在神经发育、白色脂肪褐变、胰岛素敏感、代谢与炎症相关疾病中起重要作用。IL-41/Metrnl的功能和作用机制有待进一步证实。本文将综述IL-41/Metrnl的生物学特性、表达及其在代谢与炎症相关疾病中的作用研究进展,为研究相关疾病的治疗靶点或药物提供新思路。

关键词 白细胞介素-41, 脂肪因子, 肌细胞因子, 神经营养因子, 分泌蛋白, 代谢性疾病, 炎症相关疾病

中图分类号 Q5, Q7, R3

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0145

白细胞介素(interleukin, IL)-41是一种新的免疫调节细胞因子或脂肪因子^[1-2],也称为Metrnl,它曾经还有Cometin、Subfatin、Meteorin(Metrn)-like或Meteorin- β 、IL-39等多个名称^[3-4]。由于文献中命名为Metrnl的很多,故将其表述为IL-41/Metrnl。最初发现Metrnl是一种与神经营养因子Metrn同源的蛋白质。Metrnl也曾暂定名为IL-39,但IL-39现在已被分类为无关的IL-12家族成员细胞因子^[5]。尽管Metrn的表达和功能已被广泛研究,但对IL-41/Metrnl的研究却少得多。不像Metrn在中枢神经系统中表达,IL-41/Metrnl在包括皮肤和黏膜在内的许多人体组织中高表达^[6]。IL-41/Metrnl的细胞来源、作用靶细胞、受体及激活的信号通路还有待进一步揭示。最初的小鼠研究表明,IL-41/Metrnl在肌肉中被诱导,并在减轻胰岛素抵抗中发挥作用,还参与了白色脂肪褐变的诱导^[4, 7-9]。对IL-41/Metrnl基因敲除小鼠的研究提供了一些有趣的观察结果。IL-41/Metrnl基因敲除小鼠,表现为免疫功能低下,血清抗体水平降低,子宫、肾脏和肝脏出现自发性炎症性病变,并增加败血症的死亡率^[3]。近年来关于IL-41/Metrnl的报道越来越多,它参与多种代谢及炎症相关疾病的病理

生理过程。本文中,我们对IL-41/Metrnl的发现、结构、表达、功能及在相关疾病中的作用等研究进展进行综述。

1 IL-41/Metrnl的生物学特性

人类基因组包含大约20 687种蛋白质编码基因^[10],但是大多数编码蛋白质的表达和功能还是未知的。生物信息技术在发现新的功能蛋白质上有很大的作用。多位研究者利用生物信息技术先于鉴定蛋白质功能之前发现了IL-41/Metrnl基因^[11-14]。IL-41/Metrnl基因存在于小鼠染色体11qE2和人类染色体17q25.3区域^[11, 15]。2004年,Nishino等^[16]首先报道了IL-41/Metrnl的同源蛋白Metrn。2012年,Jorgensen等^[15]证明IL-41/Metrnl蛋白具有与Metrn相似的神经营养因子作用。2014年,Li等^[11]用生物信息技术在全球不同脂肪表达基因库

* 国家自然科学基金(81970735)、浙江省自然科学基金(LY18H010003,LY17H010001)和宁波大学王宽诚幸福基金资助项目。

** 通讯联系人。

Tel:0574-87609893, E-mail: limingcai@nbu.edu.cn

收稿日期: 2020-05-14, 接受日期: 2020-07-03

中筛选鉴定一个新的脂肪因子 Subfatin (即 Metrn)。

生物信息学预测结果显示,小鼠、大鼠和人的 IL-41/Metrnl 蛋白由 311 个氨基酸组成,其 N 端含有一个由 45 个氨基酸组成的信号肽,但没有跨膜区,提示它分泌时是一个含有 266 个氨基酸 (~28 ku) 的成熟蛋白质。Jorgensen^[15] 和 Li 等^[11] 构建了小鼠 IL-41/Metrnl 真核表达载体,然后转染哺乳动物细胞,发现表达的 IL-41/Metrnl 蛋白是一种分泌蛋白。根据生物信息学预测,小鼠和人的 IL-41/Metrnl 蛋白中有 239 个氨基酸 (77%) 是相同的^[4]。IL-41/Metrnl 也在其他所有脊椎动物中被发现,包括斑马鱼和蛙 (非洲爪蟾),但在无脊椎动物如果蝇 (黑腹果蝇) 和线虫 (秀丽隐杆线虫) 中没有发现^[11, 15, 17]。

人 IL-41/Metrnl 与 Metrn 大约有 40% 的氨基酸相同,这两个蛋白质组成一个新的蛋白质家族^[11, 15, 17]。2004 年, Nishino 等^[16] 首先报道 Metrn 蛋白在诱导神经胶质细胞分化和轴突延长过程中起重要作用, Metrn 蛋白最初命名为 Meteorin。但作为 Metrn 的同源蛋白, IL-41/Metrnl 没有文献报道,因此以前的公开数据库中它被命名为 Meteorin-like^[11, 15]。

和 Metrn 不同,预测 IL-41/Metrnl 的 N-糖基化点仅有一个,存在于小鼠 IL-41/Metrnl 的第 103 位氨基酸处。Jorgensen 等^[15] 和 Li 等^[11] 都曾通过重组小鼠 IL-41/Metrnl 蛋白研究证实这一点。然而,小鼠 IL-41/Metrnl 的 N-糖基化点作用位点在 Metrn 或人类 IL-41/Metrnl 中不存在^[4],提示小鼠 IL-41/Metrnl 的糖基化可能在它的功能中不起主要作用。

2 IL-41/Metrnl 在不同组织中的表达

Metrn 在发育和成年后的小鼠中都集中在神经系统表达^[17]。在小鼠胚胎期发育过程中, Metrn 在未分化的神经祖细胞和星形胶质细胞中广泛表达^[16]。在成年小鼠脑内, Metrn 在伯格曼胶质细胞和离散神经元集群中高表达,在脑各处分散的星形胶质细胞中低表达^[17-19]。鉴于 Metrn 的表达和大脑紧密相关,关于 IL-41/Metrnl 的表达模式吸引了人们很大的兴趣,尤其考虑到这种新型蛋白质是否主要在脑中表达,以及是否在神经发生中与 Metrn 一样作为一种神经营养因子。但是,最近研究证明 IL-41/Metrnl 在成年小鼠组织中以不同水平广泛表

达,并且它最高的表达水平不在大脑^[11]。

2.1 在神经系统

通过原位杂交检测发现, IL-41/Metrnl 在大脑发育过程中的表达仅在非常有限的部位。IL-41/Metrnl mRNA 在鳉鱼胚胎的耳泡中微弱表达^[14]。在小鼠早期发育过程中, IL-41/Metrnl mRNA 仅表达于背根神经节和内耳,但在成年小鼠神经系统中没有表达^[15]。不过也有报道 IL-41/Metrnl 在成年小鼠大脑中的表达水平远低于其他组织,如白色脂肪组织和皮肤^[6, 11]。

2.2 在脂肪组织

实时 PCR 检测发现, IL-41/Metrnl 在啮齿动物和人类皮下白色脂肪组织中的表达水平最高,同时也在肝、脾、肌肉、心脏、胸腺、前脑、中脑、后脑、网膜脂肪组织、皮下脂肪组织、血管周围脂肪组织和肩胛间的脂肪组织等多种组织中检测到了它的表达^[11]。

Western blot 和 ELISA 在白色脂肪组织的培养液中很容易检测到 IL-41/Metrnl 蛋白^[8, 11]。为了进一步了解 IL-41/Metrnl 表达的主要细胞类型,发现它在脂肪细胞和基质细胞中的表达水平没有明显不同^[11]。而 IL-41/Metrnl 在 RAW264.7 巨噬细胞中的表达水平低于 3T3-L1 脂肪细胞^[11]。这些结果表明脂肪细胞和基质细胞是 IL-41/Metrnl 表达的主要细胞,而不是未激活的巨噬细胞。脂肪组织的免疫组织化学分析显示, IL-41/Metrnl 在脂肪组织中除脂滴以外的地方广泛分布^[11]。

2.3 在皮肤、黏膜和激活的巨噬细胞

根据人类 BIGE 数据库中的 IL-41/Metrnl 表达数据, IL-41/Metrnl 最高水平的表达在激活的单核细胞中,其次是在消化道、呼吸道黏膜组织和皮肤中^[6]。Ushach 等^[6] 进一步研究发现, IL-41/Metrnl 是由活化的巨噬细胞或巨噬细胞集落刺激因子刺激的骨髓来源巨噬细胞产生。

另外,在静息状态下, IL-41/Metrnl 在成纤维细胞而不是角质细胞或外周血单核细胞中表达,但是它在干扰素 (interferon, IFN) γ 诱导的角质细胞中表达增加^[6]。此外, IL-41/Metrnl 在家族性原发性皮肤淀粉样变性^[20]、牛皮癣、结节性痒疹、日光性角化病和特应性皮炎以及在人类类风湿关节炎的滑膜液中表达明显上调,证明 IL-41/Metrnl 在先天性和获得性免疫应答中起重要作用^[6]。

3 IL-41/Metrnl的作用

3.1 IL-41/Metrnl为一种神经营养因子

神经生长因子、胶质细胞源性神经营养因子和Metn等分泌蛋白都是神经营养因子,它们在神经发育、维持和再生中起关键作用^[16-17, 21-25]. Jorgensen等^[15]最近发现IL-41/Metrnl在体外的神经突生长和神经母细胞迁移及体内的螺旋神经节神经元生存中均有神经营养的活性.

首先分离背根神经节进行细胞培养,发现IL-41/Metrnl以剂量依赖的方式促进其神经突生长,并且与阳性对照Metn蛋白的作用比较没有明显差别.此外,IL-41/Metrnl和Metn同时处理培养物,比单独用它们其中一种处理会产生更多的神经突起^[15]. Janus激酶(Janus-activated kinase, JAK)抑制剂或丝裂原细胞外信号调节激酶(mitogen extracellular signal-regulated kinase, MEK)抑制剂能消除IL-41/Metrnl诱导的神经突起生长,证明JAK-信号传导及转录激活因子(singal transducers and activators of transcription, STAT)3和MEK-细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)通路参与IL-41/Metrnl的作用过程^[15].在大鼠脑室管下区移植中,IL-41/Metrnl诱导的神经母细胞迁移明显增加,这种作用与阳性对照基质细胞衍生因子-1 α 的作用相似^[15].为了进一步研究IL-41/Metrnl在成年大鼠内耳中可能的作用,Jorgensen等^[15]建立一个听觉感觉细胞被破坏的豚鼠模型.用重组IL-41/Metrnl处理听力受损动物,在保留听觉神经元电反应性方面显示出明显的治疗效果,并进一步得到了体视学分析的支持.结果显示重组IL-41/Metrnl处理组动物的螺旋神经节神经元比对照组多^[15].

Watanabe等^[26]以IL-41/Metrnl为靶点设计的小干扰RNA显著抑制神经生长因子诱导的PC12神经细胞株轴突延长,表明IL-41/Metrnl在轴突延长中起着不可或缺的作用.小干扰RNA沉默IL-41/Metrnl表达对大鼠原代海马神经元起延伸的抑制影响,提示IL-41/Metrnl在原代神经元突起延伸中的作用与PC12细胞系中一致^[26].鉴于ERK的持续激活是神经生长因子诱导PC12细胞分化所必需的,因此IL-41/Metrnl的表达依赖于ERK的活性^[26].

3.2 IL-41/Metrnl诱导白色脂肪棕色化

在哺乳动物中,脂肪组织主要有两种:用于储

能的白色脂肪组织和耗能的棕色脂肪^[27-29].白色脂肪组织和棕色脂肪组织在功能、形态和分子水平上都有所区别^[28, 30-31].然而,在热刺激下,白色脂肪组织具有产生棕色脂肪细胞(也称为米色脂肪细胞)的能力,这个过程被称为“褐变”或“米色化”^[30, 32].白色脂肪组织棕色化在发展代谢性疾病新疗法中具有很大前景,所以日益受到人们的关注.

最近,Rao等^[7]报道IL-41/Metrnl在白色脂肪棕色化中的作用.IL-41/Metrnl是骨骼肌中的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅活化因子-1 α 4(peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α 4, PGC-1 α 4)依赖的肌细胞因子(myokine),运动可以诱导肌肉中表达IL-41/Metrnl,同时生理刺激也能增加PGC-1 α 4的表达.肌肉中PGC-1 α 4特异表达能促进皮下和附睾白色脂肪组织的褐变^[7].这与身体在寒冷中维持体温有关^[30, 33-35].这些结果表明,IL-41/Metrnl介导肌肉-脂肪相互作用,促进与白色脂肪组织褐变相关的基因表达^[7].

Rao等^[7]通过注射表达IL-41/Metrnl的腺病毒载体或者重组IL-41/Metrnl蛋白以增加小鼠体内IL-41/Metrnl水平,发现IL-41/Metrnl能明显促进白色脂肪中的与褐色脂肪产热及抗炎细胞因子有关基因的表达.IL-41/Metrnl能增加脂肪组织中IL-4、IL-13和儿茶酚胺的产生.可通过诱导M2型细胞因子IL-4和IL-13诱导体内脂肪组织巨噬细胞的表型转变,并伴随促热源的儿茶酚胺类的产生^[7].IL-41/Metrnl诱导的小鼠白色脂肪组织棕色化是IL-4/IL-13依赖性的,因为在Stat6基因敲除小鼠中,IL-4/IL-13信号的中断不会引起巨噬细胞活化的改变,但会减弱IL-4/IL-13对产热基因或 β -氧化基因的调节作用,降低儿茶酚胺的含量^[7].IL-41/Metrnl处理后IL-4/IL-13的主要来源是嗜酸性粒细胞,当循环IL-41/Metrnl升高时,嗜酸性粒细胞在脂肪组织中的数量增加^[7].

另外,IL-41/Metrnl的表达可被寒冷和运动等因素调节.通过抗IL-41/Metrnl抗体阻断体内脂肪组织中IL-41/Metrnl的表达,可导致IL-4/IL-13 mRNA表达减少,以及急性冷暴露24 h诱导的嗜酸性粒细胞数量减少.抗IL-41/Metrnl抗体也显著抑制72 h冷暴露下M2型巨噬细胞特性和脂肪产热相关的基因表达,提示IL-41/Metrnl在寒冷中的作用^[7].研究超重青年妇女在温水(24 $^{\circ}$ C~25 $^{\circ}$ C)、热

水 (36.5°C~37.5°C) 和冷水 (16.5°C~17.5°C) 中运动后血清 IL-41/Metrnl 水平, 发现在温水和热水中运动后 IL-41/Metrnl 水平显著升高, 冷水中运动后 IL-41/Metrnl 水平显著降低. 与温水和冷水相比, 热水中锻炼对免疫细胞具有刺激和促进作用, 可能热水刺激 IL-41/Metrnl 的产生从而增强棕色脂肪产生^[36].

3.3 IL-41/Metrnl拮抗胰岛素抵抗

脂肪组织除了是体内最大的能量储存库外, 还是一种高度活跃的内分泌器官, 能合成和分泌蛋白质或多肽即脂肪因子^[37-38]. 脂肪因子参与多种生理功能的调节, 包括代谢、胰岛素敏感性、心脑血管功能、免疫和炎症^[37, 39]. 脂肪因子的产生或分泌失调与肥胖相关疾病的发病机理有关^[40-41]. 脂肪因子具有潜在的临床相关性, 有望成为治疗肥胖及其相关疾病的新治疗药物或靶点^[40, 42].

Li 等^[11] 证明 IL-41/Metrnl 是一种脂肪因子, 在大鼠、小鼠和人的皮下白色脂肪组织中大量表达, 棕色脂肪组织中的表达水平相对较低, 在大脑中的表达水平则更低. 此外, IL-41/Metrnl 在限制卡路里摄入的大鼠白色脂肪组织中下调, 但在白色脂肪细胞分化时和高脂饮食 (high-fat diet, HFD) 诱导肥胖小鼠的白色脂肪组织中显著上调^[11]. 这些结果提示, IL-41/Metrnl 在白色脂肪生物学和代谢稳态中的作用.

脂肪发生是指成纤维细胞样间充质干细胞分化为脂肪细胞, 在全身能量代谢调节中起中心作用^[43]. IL-41/Metrnl 在白色脂肪组织的培养液和原代脂肪细胞或 3T3-L1 脂肪细胞的培养液中均可检测到^[8, 11]. 为了研究 IL-41/Metrnl 的成脂潜能, 利用 3T3-L1 脂肪细胞作为体外成脂模型, 进行功能增强和功能丧失的实验, 证明 IL-41/Metrnl 能促进成熟脂肪细胞的脂质积累并上调成熟脂肪细胞的特异标记物^[8]. 而且, 脂肪细胞分化的关键调节因子过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ)^[44-46] 的表达是由 IL-41/Metrnl 蛋白以浓度依赖的方式诱导的, 表明分泌型 IL-41/Metrnl 能促进脂肪细胞分化^[8].

Li 等^[8] 利用基因工程小鼠模型进一步证明了 IL-41/Metrnl 的胰岛素增敏作用. HFD 诱导的胰岛素抵抗在脂肪细胞特异性 *Il-41/Metrnl* 基因敲除小鼠中加剧, 而在脂肪细胞特异性表达 IL-41/Metrnl 基因的转基因小鼠中则能防止饮食诱导的胰岛素抵抗. 此外, 脂肪组织过表达 IL-41/Metrnl 也能拮抗

瘦素敲除小鼠的胰岛素抵抗.

脂肪中 IL-41/Metrnl 可能以自分泌或旁分泌的方式作用于局部脂肪组织来改善整体的胰岛素抵抗^[8]. 在白色脂肪组织中, 脂肪细胞 IL-41/Metrnl 可增强胰岛素刺激的蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB, 常称为 AKT) 磷酸化, 但在其他主要代谢组织 (棕色脂肪组织、肌肉和肝脏) 中则无此作用. 通过静脉注射重组 IL-41/Metrnl 不能挽救 HFD 喂养的脂肪特异性 *Il-41/Metrnl* 基因敲除小鼠的胰岛素抵抗. 另外, 重组 IL-41/Metrnl 急性静脉注射对 HFD 喂养的 C57 肥胖小鼠或瘦素敲除肥胖小鼠没有降血糖作用^[8].

无论在体内还是体外, IL-41/Metrnl 都促进脂肪细胞分化, 这是形成胰岛素敏感性和脂质代谢功能性脂肪的关键因素. Li 等^[8] 检测了 HFD 喂养的 *Il-41/Metrnl* 基因敲除小鼠和 *Metrnl* 过表达转基因小鼠的白色脂肪组织中脂肪细胞分化和脂质代谢相关的基因标记物, 发现 IL-41/Metrnl 能上调脂肪细胞分化的关键转录因子 (如 PPAR γ) 和脂质转运、脂肪生成、脂解和脂质储存的脂质代谢基因. 此外, 过表达 IL-41/Metrnl 可降低小脂肪细胞的比例, 这和胰岛素胰岛素敏感性一致^[47-49].

转录因子 PPAR γ 是完全分化和胰岛素敏感的脂肪细胞表型的关键调节因子, 对脂肪组织的正常功能和全身胰岛素敏感性有影响^[44-46]. PPAR γ 在 *Il-41/Metrnl* 转基因小鼠脂肪组织中的表达明显增加, 与体外实验结果一致. Li 等^[8] 通过长期使用两种不同的 PPAR γ 小分子抑制剂以及 *Ppar γ* 敲除, 证明 PPAR γ 在 IL-41/Metrnl 介导的有益作用中起关键作用. PPAR γ 抑制或敲除可完全消除 IL-41/Metrnl 对 HFD 喂养的 *Il-41/Metrnl* 转基因小鼠的胰岛素增敏作用, 表明 IL-41/Metrnl 介导的胰岛素增敏是通过 PPAR γ 途径发生的.

Li 等^[8] 也研究了许多其他可能与 IL-41/Metrnl 介导的胰岛素增敏有关的因素. 例如, 脂肪细胞 IL-41/Metrnl 是通过慢性 HFD 喂养而不是急性脂多糖处理抑制炎症细胞因子肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) - α 水平增加, 证明 IL-41/Metrnl 具有抑制 HFD 诱导的脂肪炎症的作用. 脂肪 IL-41/Metrnl 可减轻 HFD 引起的高甘油三酯血症, 但不能减轻 HFD 引起的高胆固醇血症或肝脏甘油三酯的积累. IL-41/Metrnl 可增强血清甘油三酯的清除和增高脂肪组织中脂肪酶的表达和活性. 这些结果提示 IL-41/Metrnl 在脂肪脂质代谢中的激

活作用。但是与对照组相比, IL-41/Metrnl脂肪特异性基因敲除或转基因过表达小鼠的体重、食物摄入量、瘦/脂肪质量、脂肪组织分布或能量消耗均未发生变化^[8]。Qi等^[50]制备了IL-41/Metrnl肠特异性和肝特异性全基因敲除小鼠, 证明组织特异性IL-41/Metrnl控制血脂的不同成分, 脂肪中IL-41/Metrnl调节血中甘油三酯, 而肝脏中IL-41/Metrnl调节血中低密度脂蛋白胆固醇。Rao等^[7]报道IL-41/Metrnl可作为调节免疫-脂肪相互作用以增加米色脂肪产热的激素样分子在寒冷中具有生理作用。但Li等^[8]在IL-41/Metrnl转基因小鼠模型的白色脂肪组织中, 没有观察到IL-4/IL-13表达、M2巨噬细胞活化、嗜酸性粒细胞积聚或产热基因表达的任何显著变化, 表明白色脂肪组织没有发生褐变。这些研究之间的差异可能是由不同的动物模型和干预方法造成的, 例如, 前者使用的是急性模型, 而后者使用的是慢性模型。

最近, Jung等^[9]报道IL-41/Metrnl能减轻脂质诱导的炎症和胰岛素抵抗, 并通过骨骼肌中的磷酸腺苷活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)或PPAR δ 依赖性信号诱导脂肪酸氧化。IL-41/Metrnl处理可抑制炎症标志物, 如抑制核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)核转位、抑制NF- κ B抑制蛋白 α (inhibitor of NF- κ B α , I κ B α)磷酸化、抑制炎症性细胞因子IL-6、TNF- α 和单核细胞趋化蛋白(monocyte chemotactic protein, MCP)-1的表达。IL-41/Metrnl减弱棕榈酸酯处理的分化C2C12细胞和HFD喂养小鼠的骨骼肌中受损的胰岛素反应。此外, IL-41/Metrnl能解救小鼠糖耐量异常及减轻HFD所致体重增加; 但IL-41/Metrnl不影响卡路里的摄入。IL-41/Metrnl处理可增加分化的C2C12细胞和小鼠骨骼肌中AMPK磷酸化和PPAR δ 的表达。而siRNA介导的AMPK和PPAR δ 抑制可废除IL-41/Metrnl对棕榈酸诱导的炎症和胰岛素抵抗的抑制作用。此外, IL-41/Metrnl增加了脂肪酸氧化相关基因如肉毒碱棕榈酰转移酶1、酰基辅酶A氧化酶和脂肪酸结合蛋白3的mRNA表达。AMPK和PPAR δ 的siRNA则逆转这些改变。

3.4 IL-41/Metrnl与2型糖尿病和肥胖

有几个研究报道了2型糖尿病患者血清IL-41/Metrnl水平显著降低。Zheng等^[51]报道与健康对照组相比, 2型糖尿病患者的血清IL-41/Metrnl水平显著降低, IL-41/Metrnl水平无性别差异。Lee

等^[52]检测到糖尿病患者血清IL-41/Metrnl水平明显低于非糖尿病患者, 且血清IL-41/Metrnl与血糖水平、胰岛素抵抗呈负相关, 二甲双胍治疗12周后不增加血清IL-41/Metrnl水平。El-Ashmawy^[53]等研究显示, 2型糖尿病患者血清IL-41/Metrnl水平明显低于正常糖耐量患者。IL-41/Metrnl水平与空腹血糖、2 h负荷后血糖、空腹胰岛素、胰岛素抵抗的稳态模型评估、糖化血红蛋白、高敏C反应蛋白、IL-6、TNF- α 、颈动脉内膜中层厚度、肱动脉搏波速度、细胞间黏附分子-1、血管细胞黏附分子-1和E-选择素呈负相关。高血清IL-41/Metrnl水平与降低2型糖尿病风险显著相关。低血清IL-41/Metrnl水平可能与糖耐量下降、内皮功能受损和动脉粥样硬化有关。IL-41/Metrnl可能被认为是内皮功能障碍、动脉粥样硬化和2型糖尿病的独立危险因素。但是, 也有研究报道糖尿病患者血清IL-41/Metrnl水平显著升高。Wang等^[54]报道2型糖尿病患者血清IL-41/Metrnl水平明显升高, 并且血清IL-41/Metrnl水平与血脂、血糖、胰岛素抵抗呈显著正相关, 但它增加2型糖尿病的风险性并不依赖于胰岛素抵抗。另外, 妊娠期糖尿病可导致IL-41/Metrnl(Subfatin)水平升高, 提示这些细胞因子可能是妊娠期糖尿病诊断和治疗的潜在生物学标志物^[55]。

同时, 血清IL-41/Metrnl水平与2型糖尿病患者内脏脂肪性肥胖呈负相关^[56], 2型糖尿病患者血浆IL-41/Metrnl水平升高, 肥胖进一步加重^[57]。减肥手术是目前治疗2型糖尿病最有效的方法。然而, 其有益作用背后的机制仍然难以捉摸。与对照组相比, 肥胖患者的血清IL-41/Metrnl水平较低, 肥胖患者在腹腔镜套胃切除术后IL-41/Metrnl水平增加, 这与葡萄糖和脂质代谢的改善有关。表明减肥手术调节IL-41/Metrnl水平, 可能为肥胖和2型糖尿病的治疗提供一种新策略^[58]。

小鼠实验模型中的研究结果也与临床结果一致。Lee等^[59]发现在体外的电脉冲刺激下和运动的小鼠中, IL-41/Metrnl水平升高, 提示IL-41/Metrnl是在肌肉收缩过程中分泌的。此外, IL-41/Metrnl通过钙依赖性AMPK α 2途径增加骨骼肌细胞的葡萄糖摄取, 并以AMPK α 2依赖的方式增加葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter type4, GLUT4)转录抑制因子组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase5, HDAC5)的磷酸化。而腹腔注射重组IL-41/Metrnl可改善高脂饮食诱导肥胖或2型糖

尿病小鼠的糖耐量,但对AMPK- β 1 β 2肌肉特异性敲除小鼠无此作用.证明IL-41/Metrnl通过AMPK α 2改善葡萄糖代谢,是治疗2型糖尿病等葡萄糖相关疾病有希望的候选药物.运动引起肌肉IL-41/Metrnl增加,导致外周组织IL-41/Metrnl蛋白表达上调,可通过改善全身组织代谢,有效减少脂肪堆积和减轻肥胖^[60].

体外培养的人脂肪细胞分化过程中IL-41/Metrnl表达下降^[61].在分离的脂肪细胞中,IL-41/Metrnl的表达与人的基质血管成分细胞相比明显降低.肥胖儿童脂肪细胞中IL-41/Metrnl的表达高于瘦子,且与脂肪细胞大小有关,而基质血管成分中IL-41/Metrnl的表达与增殖能力有关.脂肪形成过程中IL-41/Metrnl的下调和基质血管成分细胞增殖的功能性诱导以及脂肪细胞分化的抑制可能导致脂肪堆积时的肥大.

3.5 IL-41/Metrnl与炎症性肠病

IL-41/Metrnl在炎症性肠病中也发挥重要作用.IL-41/Metrnl在人和小鼠肠道上皮细胞中均有高表达,主要影响肠道局部IL-41/Metrnl水平,IL-41/Metrnl在维持肠道抗菌肽方面发挥作用^[62].Zuo等^[63]发现克罗恩病(Crohn's disease, CD)患者肠系膜脂肪组织中的IL-41/Metrnl表达高于非CD患者肠系膜脂肪组织.全身性给予IL-41/Metrnl可显著改善IL-10基因敲除小鼠的慢性结肠炎,表现为疾病活动指数、炎症评分和促炎介质的降低.IL-41/Metrnl对肠系膜脂肪组织的保护作用包括减少肠系膜肥大、增加脂肪细胞大小、改善脂肪细胞的固有功能和减轻炎症.IL-41/Metrnl通过部分激活STAT5/PPAR γ 信号通路,促进肠系膜脂肪组织中的脂肪细胞功能和分化,减轻肠系膜损伤,从而改善小鼠CD样结肠炎.另外,通过制备肠上皮细胞特异性IL-41/Metrnl基因敲除小鼠,发现IL-41/Metrnl基因敲除能加重右旋糖酐硫酸钠诱导的小鼠结肠炎,表明IL-41/Metrnl敲除至少部分通过AMPK-雷帕霉素靶体蛋白(mTOR)-p70S6K途径抑制自噬而恶化溃疡性结肠炎,提示IL-41/Metrnl是溃疡性结肠炎的治疗靶点^[64].

3.6 IL-41/Metrnl与脓毒症

骨髓来源巨噬细胞产生IL-41/Metrnl由几种细胞因子诱导,包括TNF- α 、IL-17、IL-12和IL-4,并被IFN- γ 和转化生长因子- β 抑制.脂多糖可诱导巨噬细胞中的IL-41/Metrnl表达,IL-41/Metrnl调节巨噬细胞中几种细胞因子和趋化因子的产生,IL-

41/Metrnl循环水平与体内炎症反应相关.Ushach等^[3]发现IL-41/Metrnl基因敲除小鼠显示出正常的发育,但在脓毒症小鼠模型中,表现出细胞因子产生失调、IgG产生改变以及对脂多糖的高度敏感.此外,IL-41/Metrnl基因敲除的年老小鼠出现炎症性病变,表明IL-41/Metrnl参与炎症反应的调控.

3.7 IL-41/Metrnl与其他炎症性疾病

其他炎症性疾病,如银屑病关节炎患者滑膜中IL-41/Metrnl的表达水平升高^[1-2].慢性阻塞性肺病急性加重期和主动吸烟时IL-41/Metrnl水平升高,可能对平衡炎症反应很重要^[65].冠心病患者血清IL-41/Metrnl水平较健康者低,血清IL-41/Metrnl水平与代谢参数(包括体重指数、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇)及炎症标志物(包括高敏C反应蛋白、IL-1 β 和IL-11)呈负相关,血清IL-41/Metrnl与冠心病的存在和严重程度有显著相关性,提示IL-41/Metrnl可能是一个新的有前途的冠心病治疗靶点^[66].另外,IL-41/Metrnl在多囊卵巢综合征患者血清中水平下降^[67],而在恶性间皮瘤中表达升高^[68],有可能作为诊断这些疾病的一个新型标志物.

4 总 结

IL-41/Metrnl是一种具有多种新功能的新型分泌蛋白.首先,IL-41/Metrnl作为神经营养因子,在体外促进神经轴突的生长和神经母细胞的迁移,并在体内维持螺旋神经节神经元的存活.其次,IL-41/Metrnl通过调节免疫-脂肪相互作用来增加米色脂肪产热,诱导白色脂肪棕色化.第三,IL-41/Metrnl在白色脂肪棕色化、改善脂肪功能、拮抗肥胖诱导的胰岛素抵抗等方面发挥重要作用.第四,IL-41/Metrnl参与2型糖尿病和肥胖等代谢性疾病及炎症性肠病、脓毒症、关节炎、慢阻肺和冠心病等炎症相关疾病发病过程.该蛋白质具有神经营养活性和抗炎作用,有望为某些疾病的治疗提供新思路.然而,利用这种新的蛋白质作为治疗靶点或药物需要进一步研究它的生物学特性,如它的受体信号通路是什么?它在相关疾病中的功能,特别是起作用的关键机制.

参 考 文 献

- [1] Onuora S. Novel cytokine, IL-41, linked with PsA. Nat Rev Rheumatol, 2019, 15(11): 636
- [2] Bridgewood C, Russell T, Weedon H, et al. The novel cytokine

- Metrnl/IL-41 is elevated in psoriatic arthritis synovium and inducible from both entheseal and synovial fibroblasts. *Clin Immunol*, 2019, **208**: 108253
- [3] Ushach I, Arrevillaga-Boni G, Heller G N, *et al.* Meteorin-like/Meteorin-beta is a novel immunoregulatory cytokine associated with inflammation. *J Immunol*, 2018, **201**(12): 3669-3676
- [4] Zheng S L, Li Z Y, Song J, *et al.* Metrnl: a secreted protein with new emerging functions. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, **37**(5): 571-579
- [5] Bridgewood C, Alase A, Watad A, *et al.* The IL-23p19/EBI3 heterodimeric cytokine termed IL-39 remains a theoretical cytokine in man. *Inflamm Res*, 2019, **68**(6): 423-426
- [6] Ushach I, Burkhardt A M, Martinez C, *et al.* METEORIN-LIKE is a cytokine associated with barrier tissues and alternatively activated macrophages. *Clin Immunol*, 2015, **156**(2): 119-127
- [7] Rao R R, Long J Z, White J P, *et al.* Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. *Cell*, 2014, **157**(6): 1279-1291
- [8] Li Z Y, Song J, Zheng S L, *et al.* Adipocyte Metrnl antagonizes insulin resistance through PPARgamma signaling. *Diabetes*, 2015, **64**(12): 4011-4022
- [9] Jung T W, Lee S H, Kim H C, *et al.* METRNL attenuates lipid-induced inflammation and insulin resistance *via* AMPK or PPARdelta-dependent pathways in skeletal muscle of mice. *Exp Mol Med*, 2018, **50**(9): 122
- [10] Kim M S, Pinto S M, Getnet D, *et al.* A draft map of the human proteome. *Nature*, 2014, **509**(7502): 575-581
- [11] Li Z Y, Zheng S L, Wang P, *et al.* Subfatin is a novel adipokine and unlike Meteorin in adipose and brain expression. *CNS Neurosci Ther*, 2014, **20**(4): 344-354
- [12] Chung J, Kubota H, Ozaki Y, *et al.* Timing-dependent actions of NGF required for cell differentiation. *Plos One*, 2010, **5**(2): e9011
- [13] Surace C, Piazzolla S, Sirteto P, *et al.* Mild ring 17 syndrome shares common phenotypic features irrespective of the chromosomal breakpoints location. *Clin Genet*, 2009, **76**(3): 256-262
- [14] Ramialison M, Bajoghli B, Aghaallaei N, *et al.* Rapid identification of PAX2/5/8 direct downstream targets in the otic vesicle by combinatorial use of bioinformatics tools. *Genome Biol*, 2008, **9**(10): R145
- [15] Jorgensen J R, Fransson A, Fjord-Larsen L, *et al.* Cometin is a novel neurotrophic factor that promotes neurite outgrowth and neuroblast migration *in vitro* and supports survival of spiral ganglion neurons *in vivo*. *Exp Neurol*, 2012, **233**(1): 172-181
- [16] Nishino J, Yamashita K, Hashiguchi H, *et al.* Meteorin: a secreted protein that regulates glial cell differentiation and promotes axonal extension. *EMBO J*, 2004, **23**(9): 1998-2008
- [17] Jorgensen J R, Thompson L, Fjord-Larsen L, *et al.* Characterization of Meteorin-an evolutionary conserved neurotrophic factor. *J Mol Neurosci*, 2009, **39**(1-2): 104-116
- [18] Kim Y Y, Moon J S, Kwon M C, *et al.* Meteorin regulates mesendoderm development by enhancing nodal expression. *Plos One*, 2014, **9**(2): e88811
- [19] Jorgensen J R, Emerich D F, Thanos C, *et al.* Lentiviral delivery of meteorin protects striatal neurons against excitotoxicity and reverses motor deficits in the quinolinic acid rat model. *Neurobiol Dis*, 2011, **41**(1): 160-168
- [20] Tanaka A, Lai-Cheong J E, Van Den Akker P C, *et al.* The molecular skin pathology of familial primary localized cutaneous amyloidosis. *Exp Dermatol*, 2010, **19**(5): 416-423
- [21] Wong W K, Cheung A W, Yu S W, *et al.* Hepatocyte growth factor promotes long-term survival and axonal regeneration of retinal ganglion cells after optic nerve injury: comparison with CNTF and BDNF. *CNS Neurosci Ther*, 2014, **20**(10): 916-929
- [22] Revilla S, Ursulet S, Alvarez-Lopez M J, *et al.* Lenti-GDNF gene therapy protects against Alzheimer's disease-like neuropathology in 3xTg-AD mice and MC65 cells. *CNS Neurosci Ther*, 2014, **20**(11): 961-972
- [23] Li S T, Pan J, Hua X M, *et al.* Endothelial nitric oxide synthase protects neurons against ischemic injury through regulation of brain-derived neurotrophic factor expression. *CNS Neurosci Ther*, 2014, **20**(2): 154-164
- [24] Chen X M, Wang N N, Zhang T Y, *et al.* Neuroprotection by sildenafil: neuronal networks potentiation in acute experimental stroke. *CNS Neurosci Ther*, 2014, **20**(1): 40-49
- [25] Lanni C, Stanga S, Racchi M, *et al.* The expanding universe of neurotrophic factors: therapeutic potential in aging and age-associated disorders. *Curr Pharm Des*, 2010, **16**(6): 698-717
- [26] Watanabe K, Akimoto Y, Yugi K, *et al.* Latent process genes for cell differentiation are common decoders of neurite extension length. *J Cell Sci*, 2012, **125**(Pt 9): 2198-2211
- [27] Cristancho A G, Lazar M A. Forming functional fat: a growing understanding of adipocyte differentiation. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, **12**(11): 722-734
- [28] Cao L, Choi E Y, Liu X, *et al.* White to brown fat phenotypic switch induced by genetic and environmental activation of a hypothalamic-adipocyte axis. *Cell Metab*, 2011, **14**(3): 324-338
- [29] Zeve D, Tang W, Graff J. Fighting fat with fat: the expanding field of adipose stem cells. *Cell Stem Cell*, 2009, **5**(5): 472-481
- [30] Fenzl A, Kiefer F W. Brown adipose tissue and thermogenesis. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2014, **19**(1): 25-37
- [31] Cinti S. The role of brown adipose tissue in human obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2006, **16**(8): 569-574
- [32] Porter C, Chondronikola M, Sidossis L S. The therapeutic potential of brown adipocytes in humans. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2015, **6**: 156
- [33] Bai Z, Wuren T, Liu S, *et al.* Intermittent cold exposure results in visceral adipose tissue "browning" in the plateau pika (*Ochotona curzoniae*). *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2015, **184**: 171-178
- [34] Lee S D, Tontonoz P. Eosinophils in fat: pink is the new brown. *Cell*, 2014, **157**(6): 1249-1250
- [35] Bartelt A, Heeren J. Adipose tissue browning and metabolic health. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, **10**(1): 24-36
- [36] Saghebjo M, Einaloo A, Mogharnasi M, *et al.* The response of meteorin-like hormone and interleukin-4 in overweight women during exercise in temperate, warm and cold water. *Horm Mol Biol*

- Clin Investig, 2018, **36**(3):j/hmbci.2018.36.issue-3/hmbci-2018-0027/hmbci-2018-0027.xml
- [37] Miao C Y. Introduction: Adipokines and cardiovascular disease. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2011, **38**(12): 860-863
- [38] Ohashi K, Shibata R, Murohara T, *et al.* Role of anti-inflammatory adipokines in obesity-related diseases. Trends Endocrinol Metab, 2014, **25**(7): 348-355
- [39] Xu T Y, Lan X H, Guan Y F, *et al.* Chronic nicotine treatment enhances vascular smooth muscle relaxation in rats. Acta Pharmacol Sin, 2015, **36**(4): 429-439
- [40] Bluher M. Adipokines - removing road blocks to obesity and diabetes therapy. Mol Metab, 2014, **3**(3): 230-240
- [41] Ouchi N, Parker J L, Lugus J J, *et al.* Adipokines in inflammation and metabolic disease. Nat Rev Immunol, 2011, **11**(2): 85-97
- [42] Fasshauer M, Bluher M. Adipokines in health and disease. Trends Pharmacol Sci, 2015, **36**(7): 461-470
- [43] Ma X, Lee P, Chisholm D J, *et al.* Control of adipocyte differentiation in different fat depots; implications for pathophysiology or therapy. Front Endocrinol (Lausanne), 2015, **6**: 1
- [44] Semple R K, Chatterjee V K, O'rahilly S. PPAR gamma and human metabolic disease. J Clin Invest, 2006, **116**(3): 581-589
- [45] Siersbaek R, Nielsen R, Mandrup S. PPARgamma in adipocyte differentiation and metabolism--novel insights from genome-wide studies. FEBS Lett, 2010, **584**(15): 3242-3249
- [46] Gustafson B, Smith U. Regulation of white adipogenesis and its relation to ectopic fat accumulation and cardiovascular risk. Atherosclerosis, 2015, **241**(1): 27-35
- [47] McLaughlin T, Lamendola C, Coghlan N, *et al.* Subcutaneous adipose cell size and distribution: relationship to insulin resistance and body fat. Obesity (Silver Spring), 2014, **22**(3): 673-680
- [48] McLaughlin T, Deng A, Yee G, *et al.* Inflammation in subcutaneous adipose tissue: relationship to adipose cell size. Diabetologia, 2010, **53**(2): 369-377
- [49] McLaughlin T, Sherman A, Tsao P, *et al.* Enhanced proportion of small adipose cells in insulin-resistant vs insulin-sensitive obese individuals implicates impaired adipogenesis. Diabetologia, 2007, **50**(8): 1707-1715
- [50] Qi Q, Hu W J, Zheng S L, *et al.* Metrn1 deficiency decreases blood HDL cholesterol and increases blood triglyceride. Acta Pharmacol Sin, 2020, DOI: 10.1038/s41401-020-0368-8
- [51] Zheng S L, Li Z Y, Zhang Z, *et al.* Evaluation of two commercial enzyme-linked immunosorbent assay kits for the detection of human circulating Metrn1. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2018, **66**(4): 391-398
- [52] Lee J H, Kang Y E, Kim J M, *et al.* Serum Meteorin-like protein levels decreased in patients newly diagnosed with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract, 2018, **135**: 7-10
- [53] El-Ashmawy H M, Selim F O, Hosny T a M, *et al.* Association of low serum Meteorin like (Metrn1) concentrations with worsening of glucose tolerance, impaired endothelial function and atherosclerosis. Diabetes Res Clin Pract, 2019, **150**: 57-63
- [54] Wang K, Li F, Wang C, *et al.* Serum levels of Meteorin-like (Metrn1) are increased in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus and are associated with insulin resistance. Med Sci Monit, 2019, **25**: 2337-2343
- [55] Yavuzkir S, Ugur K, Deniz R, *et al.* Maternal and umbilical cord blood subfatin and spexin levels in patients with gestational diabetes mellitus. Peptides, 2020, **126**: 170277
- [56] Du Y, Ye X, Lu A, *et al.* Inverse relationship between serum Metrn1 levels and visceral fat obesity (VFO) in patients with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract, 2020, **161**: 108068
- [57] Alkhairi I, Cherian P, Abu-Farha M, *et al.* Increased expression of Meteorin-like hormone in type 2 diabetes and obesity and its association with irisin. Cells, 2019, **8**(10): 1283
- [58] 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. Int J Obes (Lond), 2018, **42**(4): 919-922
- [59] Lee J O, Byun W S, Kang M J, *et al.* The myokine meteorin-like (metrn1) improves glucose tolerance in both skeletal muscle cells and mice by targeting AMPKalpha2. FEBS J, 2020, **287**(10): 2087-2104
- [60] Bae J Y. Aerobic exercise increases Meteorin-like protein in muscle and adipose tissue of chronic high-fat diet-induced obese mice. Biomed Res Int, 2018, **2018**: 6283932
- [61] Loffler D, Landgraf K, Rockstroh D, *et al.* METRNL decreases during adipogenesis and inhibits adipocyte differentiation leading to adipocyte hypertrophy in humans. Int J Obes (Lond), 2017, **41**(1): 112-119
- [62] Li Z Y, Fan M B, Zhang S L, *et al.* Intestinal Metrn1 released into the gut lumen acts as a local regulator for gut antimicrobial peptides. Acta Pharmacol Sin, 2016, **37**(11): 1458-1466
- [63] Zuo L, Ge S, Ge Y, *et al.* The adipokine Metrn1 ameliorates chronic colitis in *Il-10*^{-/-} mice by attenuating mesenteric adipose tissue lesions during spontaneous colitis. J Crohns Colitis, 2019, **13**(7): 931-941
- [64] Zhang S L, Li Z Y, Wang D S, *et al.* Aggravated ulcerative colitis caused by intestinal Metrn1 deficiency is associated with reduced autophagy in epithelial cells. Acta Pharmacol Sin, 2020, **41**(6): 763-770
- [65] Kerget B, Afsin D E, Kerget F, *et al.* Is Metrn1 an adipokine involved in the anti-inflammatory response to acute exacerbations of COPD? Lung, 2020, **198**(2): 307-314
- [66] Liu Z X, Ji H H, Yao M P, *et al.* Serum Metrn1 is associated with the presence and severity of coronary artery disease. J Cell Mol Med, 2019, **23**(1): 271-280
- [67] Fouani F Z, Fadaei R, Moradi N, *et al.* Circulating levels of Meteorin-like protein in polycystic ovary syndrome: a case-control study. Plos One, 2020, **15**(4): e0231943
- [68] Kocaman N, Artas G. Can novel adipokines, asprosin and meteorin-like, be biomarkers for malignant mesothelioma? Biotech Histochem, 2020, **95**(3): 171-175

Biological Characteristics of IL-41/Metrnl and Its Role in Metabolism and Inflammation-related Diseases*

LI Yan, XUE Hao, CHEN Si-Si, FU Ye-Qin, LI Ming-Cai**

(Ningbo University School of Medicine, Zhejiang Key Laboratory of Pathophysiology, Ningbo 315211, China)

Abstract Interleukin (IL)-41 is a newly discovered and renamed cytokine or adipokine. IL-41 has also been called Metrnl, Cometin, Subfatin, Meteorin (metrn)-like or Meteorin- β , and IL-39, respectively. IL-41/Metrnl is a small secretory protein, which is widely expressed *in vivo*, especially in skin, mucosa and white adipose tissue. It plays an important role in neurodevelopment, white adipose browning, insulin sensitization, metabolism and inflammation-related diseases. The function and mechanism of IL-41/Metrnl need to be further confirmed. This paper reviews the biological characteristics, expression, and role of IL-41/Metrnl in metabolism and inflammation-related diseases, and provides new ideas for the research of therapeutic targets or drugs of related diseases.

Key words interleukin-41, adipokine, myokine, neurotrophic factor, secretory protein, metabolic diseases, inflammation-related diseases

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0145

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81970735), Zhejiang Provincial Natural Science Foundation of China (LY18H010003, LY17H010001) and sponsored by the K. C. Wong Magna Fund in Ningbo University.

** Corresponding author.

Tel: 86-574-87609893, E-mail: limingcai@nbu.edu.cn

Received: May 14, 2020 Accepted: July 3, 2020