

ate kidney disease in type 2 diabetes without overt proteinuria[J]. Diabetes Care, 2006, 29(4):864-868.

[34] ROY S. Normoalbuminuric diabetic kidney disease-an often missed entity [J]. Nephrol, 2018, 8(8):24-29.

[35] CARRERO J J, HECKING M, CHESNAYE N C, et al. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2018, 14(3):151-164.

(收稿日期:2019-12-05 修回日期:2020-02-15)

• 综 述 •

人新饱食分子蛋白 1 在妊娠期代谢异常中的研究进展<sup>\*</sup>

谢国丽 综述, 吴志宏, 秦艺畅, 马 健 审校

(成都市锦江区妇幼保健院, 四川成都 610000)

摘 要:人新饱食分子蛋白 1(Nesfatin-1)是一种分泌性肽,与抑食功能有关,但其作用机制尚未完全阐明。国内外学者研究发现, Nesfatin-1 不仅影响抑食功能,还参与能量代谢。目前, Nesfatin-1 在 2 型糖尿病、代谢综合征、妊娠期糖尿病及摄食行为中的研究较多,而在妊娠期代谢异常等方面涉及甚少。该文就 Nesfatin-1 在妊娠期代谢异常的研究进展作一综述。

关键词:新饱食分子蛋白 1; 妊娠期代谢异常; 前体核组蛋白 2; 抑食功能; 糖脂代谢

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.10.022 中图法分类号:R714.2;R589

文章编号:1673-4130(2020)10-1241-04 文献标识码:A

Research progress of human new satiety molecular protein 1 in metabolic abnormalities during pregnancy<sup>\*</sup>

XIE Guoli, WU Zhihong, QIN Yichang, MA Jian

(Chengdu Jinjiang District Maternal and Child Health Hospital, Chengdu, Sichuan 610000, China)

Abstract: Human neosatisfactory molecular protein 1(Nesfatin-1) is a secretory peptide related to anti-feeding function, but its mechanism of action has not been fully elucidated. Scholars at home and abroad have found that Nesfatin-1 not only affects anti-eating function, but also participates in energy metabolism. At present, Nesfatin-1 has been studied more in type 2 diabetes, metabolic syndrome, gestational diabetes and feeding behaviors, but in other aspects of metabolic abnormality during pregnancy, few domestic and foreign scholars have been involved. This article reviews the research progress on the metabolic abnormalities of Nesfatin-1 during pregnancy.

Key words: neosatisfactory molecular protein 1; metabolic abnormalities during pregnancy; precursor nuclear histone 2; antifeedant function; glucose and lipid metabolism

妊娠期代谢异常主要是指妊娠期间蛋白质、脂肪、碳水化合物等物质发生代谢紊乱的病理状态,是一组复杂的代谢紊乱综合征。表现为肥胖、高血糖、高血压、血脂异常、高血黏、高尿酸、高脂肪肝和高胰岛素血症。所以有学者把妊娠期代谢异常也称为妊娠期代谢综合征。常见相关的代谢异常并发症有妊娠期糖尿病(GDM)、妊娠期高血压、妊娠期肥胖等<sup>[1]</sup>。随着社会的高速发展及人们生活方式的转变,妊娠代谢异常的发生率大幅攀升。妊娠期代谢异常对母亲和胎儿都会造成巨大的影响。导致抽搐、昏迷、心肾功能衰竭、流产、早产、巨大儿、艰难产、胎儿死宫内及剖宫产的概率增加。新生儿易出现新生儿低血糖、呼吸障碍、高胆红素血症等。母亲产后患心血管疾病、代谢综合征、2 型糖尿病、高血压等代谢性疾病的可能性高于正常妊娠妇女<sup>[2]</sup>。国内外对妊娠期代谢异常的研究很多,但是妊娠期代谢异常的机制尚不明确。GDM 的发病机制与遗传基因、炎症因子、脂肪细胞因子及胰岛素抵抗有关。妊娠期高血压的病因也有遗传易感、免疫适应不良、胎盘缺血、氧化应激等。

1 人新饱食分子蛋白 1(Nesfatin-1)

1.1 Nesfatin-1 的生物学表达及分布 Nesfatin-1 最初是 2006 年由日本学者 OH-I 等<sup>[3]</sup>在 SQ-5 细胞株

<sup>\*</sup> 基金项目:四川省卫生健康委员会科研项目(17PJ525)。

本文引用格式:谢国丽,马健,秦艺畅,等.人新饱食分子蛋白 1 在妊娠期代谢异常中的研究进展[J].国际检验医学杂志,2020,41(10):1241-1244.

中发现的一种信号肽,是由前体核组蛋白 2(NUCB2)经激素原转化酶剪切形成的一种 82 个氨基酸组成的分泌性多肽,NUCB2 在激素原转换酶的作用下,除了水解成 1~82 位氨基酸组成的肽段 Nesfatin-1 外,还生成了 85~163 位氨基酸组成的肽段 Nesfatin-2 和 166~396 位氨基酸组成的肽段 Nesfatin-3,其中 Nesfatin-1 与抑制摄食作用强烈有关,而 Nesfatin-2 和 Nesfatin-3 不抑制摄食并且生物学功能尚不清楚<sup>[3]</sup>。Nesfatin-1 位于 NUCB2 的 N 末端,包含了 3 个结构域,分别为 N23、M30 和 C29。其中 M30 又是 Nesfatin-1 发挥抑制摄食的关键区域,其氨基酸排列位置为 Nesfatin-130-59。尽管对 Nesfatin-1 表达和调控有越来越多的了解,但介导 Nesfatin-1 的受体还尚未发现。最近一项研究中用放射自显影技术,显示 Nesfatin-1 在大脑区域的结合,包括大脑皮层、下丘脑室旁核、后应变区、迷走神经背侧运动核、小脑、外周内分泌器官(垂体、胃、小肠、胰腺、肾上腺、睾丸、内脏脂肪组织)及心脏、骨骼肌、肺、肝脏和肾脏等器质性器官。结果发现 125 i-Nesfatin-1 广泛与 Nesfatin-1 结合,被推测为 Nesfatin-1 的受体。在食物摄取调节性脑核(室旁核、弓状核和孤束核)中首次检测到 Nesfatin-1,随后的研究中在大鼠和小鼠的许多其他脑核也被检测到。Nesfatin-1 主要存在于神经元的胞体和原树突中,而在神经纤维中较少。Nesfatin-1 在胃黏膜、脂肪组织、胰腺  $\beta$  细胞、睾丸、卵巢、子宫、附睾和心肌细胞中也被检测到。外周 NUCB2/Nesfatin-1 主要存在于胃中,胃里 NUCB2 mRNA 水平高于其他外周器官和脑<sup>[4-5]</sup>。

## 1.2 Nesfatin-1 生物学功能及作用机制

### 1.2.1 Nesfatin-1 与抑食功能

摄食是由中枢摄食系统和外周饱食系统联合调控的过程。神经肽、胃肠肽和激素等各种增强或降低食欲的分子间相互作用也影响着摄食调节。目前已明确 Nesfatin-1 与抑食作用有关。Nesfatin-1 在中枢的抑食作用,研究的结果都较一致,从具有里程碑意义的 OH-I 等<sup>[3]</sup>的研究开始,到后面陆续研究中发现不同的物种中,中枢 Nesfatin-1 水平升高会减少食物的摄入量,增加能量的消耗,导致体质量减少。反之,阻断内源性 Nesfatin-1 的生成或特异性敲除 NUCB2,可导致摄食增加,体质量增长。与中枢抑食效应不同,Nesfatin-1 在外周的抑食效应有矛盾的数据,STENGEL 等<sup>[6]</sup>研究表明在外周注射 Nesfatin-1 对摄食行为没有任何影响。而 MORTAZAVI 等<sup>[7]</sup>研究表明,小鼠腹腔或皮下注射高剂量的 Nesfatin-1 之后,摄食量也减少了。造成数据矛盾的地方,可能与二者方法和小鼠模型选择不同及统计量的不同有关。其抑食作用机制可能与黑

色素皮质激素-CRF 信号通路、神经肽 Y 细胞、成纤维细胞生长因子 21 有关,最新的研究 ZHANG 等<sup>[8]</sup>指出,Nesfatin-1 会通过 MC3/4R-ERK 信号通路介导摄食行为。

### 1.2.2 Nesfatin-1 与糖脂代谢

近年来,许多研究都证实了 Nesfatin-1 在糖脂代谢方面起着重要的作用,YIN 等<sup>[9]</sup>在小鼠皮下小剂量长期注射 Nesfatin-1,结果小鼠血浆中胆固醇和三酰甘油水平降低,并且证明了脂类的水平降低与食物摄入量和体质量无关。ZHENG 等<sup>[10]</sup>也首次证实了在非酒精性脂肪肝老鼠体内,Nesfatin-1 水平升高,且与血脂水平和行为表现显著相关( $r=0.489, P=0.039$ )。在多种生物体内胰岛素共定位的胰腺内分泌胰岛,检测到了 Nesfatin-1。但是值得注意的是,现有的 Nesfatin-1 与糖代谢相关性研究有很多矛盾的结果。Nesfatin-1 与高血糖的减轻和促进胰岛素分泌有关,这些属性被认为是抑制糖尿病的<sup>[11-12]</sup>。而 MIRAKHOR 等<sup>[13]</sup>的研究表明 Nesfatin-1 可能在体质量相关异常和 2 型糖尿病的发病机理中起关键作用。血清 Nesfatin-1 水平与体质量的关联也存在争议。有研究指出肥胖患者空腹时 Nesfatin-1 的水平显著低于非肥胖者( $P<0.05$ )<sup>[14]</sup>,而另有研究则发现在肥胖状态下,啮齿动物和人体内的 Nesfatin-1 水平都有所提高( $P<0.05$ )<sup>[15]</sup>。对于 Nesfatin-1 与胰岛素抵抗(IR)的相关性研究,结果也不一致,ZHANG 等<sup>[16]</sup>证实 2 型糖尿病患者血清 Nesfatin-1 水平与体质量指数(BMI)、糖化血红蛋白、空腹血糖、空腹胰岛素、IR 呈正相关。而 DENIZ 等<sup>[17]</sup>研究显示内分泌紊乱者 Nesfatin-1 水平与 BMI、空腹血糖及 IR 呈负相关。遗憾的是造成这些矛盾数据的原因仍然未知,这可能是与疾病进展和样本人群的差异有关,或者是由于 2 型糖尿病某些阶段血浆 NUCB2/Nesfatin-1 的代偿性升高所致。

### 1.2.3 Nesfatin-1 与心血管功能

脑室注射 Nesfatin-1 或在孤束核内微量注射 Nesfatin-1 可提高大鼠血压<sup>[18]</sup>。高表达 NUCB2 的小鼠表现出收缩压、舒张压和平均血压升高,进一步证实了 Nesfatin-1 在调节血压中起作用<sup>[19]</sup>。外周 Nesfatin-1 对心血管系统有明显的影响,小鼠和大鼠静脉注射 Nesfatin-1 后血压升高,原发性高血压患者的循环 NUCB2/Nesfatin-1 水平高于正常血压对照组。在 DING 等<sup>[20]</sup>的一项研究中,显示 2 型糖尿病患者伴周围动脉血管病(PAD),血清 Nesfatin-1 水平明显低于无 PAD 患者。他们推测血清 Nesfatin-1 水平与 2 型糖尿病患者 PAD 的发生发展及严重程度呈负相关。

## 2 Nesfatin-1 在妊娠期代谢异常中的运用

目前,国内外对 Nesfatin-1 在妊娠期代谢异常的

研究很少,并且还集中在 Nesfatin-1 与 GDM 的研究上。多数研究表明 GDM 患者血清 Nesfatin-1 水平明显低于正常妊娠者<sup>[21-23]</sup>。也有研究表明 Nesfatin-1 与 GDM 相关性不大<sup>[24]</sup>。甚至国内外少数学者指出在 GDM 患者外周 Nesfatin-1 明显高表达,与多数研究得到相反的结论<sup>[25]</sup>。虽然在 Nesfatin-1 量的表达上,目前研究得到了不同甚至相反的结果,但是把 Nesfatin-1 与其他临床资料进行相关性分析,发现他们呈现出一定的相关性。KUCUKLER 等<sup>[21]</sup>观察到 Nesfatin-1 水平分别与体质量, BMI, 空腹血糖水平, 1h 血糖水平及 Homa-IR 之间呈负相关。ESRA 等<sup>[22]</sup>发现 Nesfatin-1 与孕龄相关。RADZISLAW 等<sup>[23]</sup>发现 Nesfatin-1 水平分别与空腹、1 h、2 h 葡萄糖水平呈正相关。研究结论较一致认为 Nesfatin-1 与 GDM 的发生、发展密切相关。也有研究对母体血清中 Nesfatin-1 水平和新生儿脐带血进行了比较,来试图阐明 Nesfatin-1 在 GDM 发生发展中的重要作用。有研究表明 GDM 母亲所生胎儿脐带血中 Nesfatin-1 比非 GDM 母亲所生的水平要高,且与高龄产妇新生儿相比,适龄产妇新生儿脐带血 Nesfatin-1 的水平显著降低<sup>[26]</sup>。国内学者也研究发现 GDM 组母血与脐带血 Nesfatin-1 的水平与对照组相比显著下降<sup>[27]</sup>。故就现有的国内外研究来看, Nesfatin-1 在 GDM 中的表达水平是否有显著变化及如何变化并没有一致性。可以从研究方案不同或者患者纳入标准存在差异来分析造成不一致的原因,比如说获得标本时孕龄不同, GDM 患者治疗方式不同,或者说判断糖代谢紊乱标准不同等。现有的文献中关于的 Nesfatin-1 与 GDM 的数据不多,并且就数据的可靠性而言还要进一步深入研究<sup>[25-27]</sup>。而 Nesfatin-1 在妊娠期高血压、妊娠期高血脂、妊娠期肝功异常等妊娠期代谢异常中的研究极少,故可以将不同孕龄的产妇分为 GDM 组、肝功异常组、血脂异常组、对照组。分别测定 Nesfatin-1 并且收集年龄、产次、孕次、孕前及分娩前 BMI 及腹围、糖化血红蛋白等相关临床资料,来进行分析比较,补充现有研究的不足。

### 3 小 结

妊娠期代谢异常对母亲及胎儿都会有着极大的影响,如上文所述,然而其病理机制并不是很清楚。根据 Nesfatin-1 的生理学功能及作用机制,可以推测它与妊娠期孕妇身体及心理健康状态相关,因此认为 Nesfatin-1 很大程度上与妊娠期代谢异常的病理发病机制相关,还可能会对新生儿生长发育有影响。目前, Nesfatin-1 与妊娠期代谢异常的研究集中在 GDM 上,而且研究结果还不一致,其参与 GDM 的发生机制也尚不清楚。故 Nesfatin-1 与妊娠期代谢异常的发

生发展还待进一步研究。本综述对 Nesfatin-1 的生物学表达和分布,生物学功能和作用机制及其在妊娠期代谢异常中的研究做了一个详细的阐述,这对重新认识 Nesfatin-1 有很大的帮助,并对其与妊娠期代谢异常的研究上提供了新的思路与线索。

### 参考文献

- [1] CHO N H, AHN C H, MOON J H, et al. Metabolic syndrome independently predicts future diabetes in women with a history of gestational diabetes mellitus[J]. *Medicine*, 2016, 95(35):4852-4851.
- [2] SOMASUNDARAM N P, SUBASINGHE C J, MAHESHI W K. Outcomes of offspring born to mothers with gestational diabetes[J]. *J Park Med Assoc*, 2016, 66(9):91-95.
- [3] OH-I S, SHIMIZU H, SATOH T, et al. Identification of Nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus[J]. *Nature*, 2006, 443(7112):709-712.
- [4] PRINZ P, GOEBEL-STENGEL M, TEUFFEL P, et al. Peripheral and central localization of the Nesfatin-1 receptor using autoradiography in rats[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 470(3):521-527.
- [5] GOEBEL-STENGEL M, WANG L. Central and peripheral expression and distribution of NUCB2/Nesfatin-1[J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(39):6935-6940.
- [6] STENGEL A, GOEBEL M, WANG L, et al. Central Nesfatin-1 reduces dark-phase food intake and gastric emptying in rats; differential role of corticotropin-releasing factor 2 receptor[J]. *Endocrinol*, 2009, 150(11):4911-4919.
- [7] MORTAZAVI S, GONZALEZ R, CEDDIA R, et al. Long-term infusion of Nesfatin-1 causes a sustained regulation of whole-body energy homeostasis of male Fischer 344 rats[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2015, 8(3):22.
- [8] ZHANG T Y, WANG M F, LIU L, et al. Hypothalamic Nesfatin-1 mediates feeding behavior via MC3/4R-ERK signaling pathway after weight loss in obese Sprague-Dawley rats[J]. *Peptides*, 2019, 119(1):170080.
- [9] YIN Y, LI Z, GAO L, et al. AMPK-dependent modulation of hepatic lipid metabolism by Nesfatin-1[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 4(17):20-26.
- [10] ZHENG C, Xu Y Y, RUI W, et al. Impaired learning and memory in rats induced by a high-fat diet: involvement with the imbalance of Nesfatin-1 abundance and copein 6 expression[J]. *J Neuroendocrinol*, 2017, 29(4):12462.
- [11] YANG Y F, ZHANG B Y, MASANORI N, et al. Islet  $\beta$ -cell-produced NUCB2/Nesfatin-1 maintains insulin secretion and glycemia along with suppressing UCP-2 in  $\beta$ -cells[J]. *J Physiol Sci*, 2019, 69(6):733-739.
- [12] SIMIN N, MAJID R, ASGHAR S, et al. Nesfatin-1 protects PC12 cells against high glucose-induced cytotoxicity via inhibiting oxidative Stress, autophagy and apoptosis

- [J]. *Neurotoxicol*, 2019, 74(1):196-202.
- [13] MIRAKHOR S, SAMANI H, GHASEMI K, et al. Serum Nesfatin-1 level in healthy subjects with weight-related abnormalities and newly diagnosed patients with type 2 diabetes mellitus; a case-control study[J]. *Acta Endocrinol*, 2019, 5(1):69-73.
- [14] TSUCHIYA T, SHIMIZU H, YAMADA M, et al. Fasting concentrations of Nesfatin-1 are negatively correlated with body mass index in non-obese males[J]. *Clin Endocrinol*, 2010, 7(3):484-490.
- [15] RAMANJANEYA M, CHEN J, BROWN J E, et al. Identification of Nesfatin-1 in human and murine adipose tissue: a novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity[J]. *Endocrinol*, 2010, 151(7):3169-3180.
- [16] ZHANG Z, LI L, YANG M, et al. Increased plasma levels of Nesfatin-1 in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2012, 120(2):91-95.
- [17] DENIZ R, GURATES B, AYDIN S, et al. Nesfatin-1 and other hormone alterations in polycystic ovary syndrome [J]. *Endocrine*, 2012, 42(3):694-699.
- [18] AYDIN B, GUVENC G, ALTINBAS B, et al. Modulation of Nesfatin-1-induced cardiovascular effects by the central cholinergic system[J]. *Neuropeptides*, 2018, 70(1):9-15.
- [19] KOVALYOVA O, ASHCHEULOVA T, DEMYDENKO A, et al. Nesfatin-1 activity in patients with essential hypertension and prediabetes, type 2 diabetes[J]. *Georgian Med News*, 2017, 263(1):44-49.
- [20] DING S, QU W, DANG S, et al. Serum Nesfatin-1 is reduced in type 2 diabetes mellitus patients with peripheral arterial disease[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21(1):987-991.
- [21] KUCUKLER F K, GORKEM U. Low level of Nesfatin-1 is associated with gestational diabetes mellitus[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2016, 6(5):1-3.
- [22] ESRA N A, SUHEYLA G, MUGE K, et al. Serum Nesfatin-1 levels are decreased in pregnant women newly diagnosed with gestational diabetes [J]. *Arch Endocrinol and Metab*, 2017, 1590(10):2359-2367.
- [23] RADZISLAW M, ELZBIETA P C, DOMINIK D, et al. Nesfatin-1 and vaspin as potential novel biomarkers for the prediction and early diagnosis of gestational diabetes mellitus[J]. *Molec Sci*, 2019, 20(1):159.
- [24] BELLOS I, FITOU G, PERQIALIOTIS V, et al. Serum levels of adipokines in gestational diabetes; a systematic review[J]. *J Endocrinol Invest*, 2018, 3(10):1007.
- [25] ZHANG Y, LU J H, ZHENG S Y, et al. Serum levels of Nesfatin-1 are increased in gestational diabetes mellitus [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017, 33(8):621-624.
- [26] BOUTSIKOU T, BRIANA D D, BOUTSIKOU M, et al. Cord blood Nesfatin-1 in large for gestational age pregnancies[J]. *Cytokine*, 2013, 61(2):591-594.
- [27] 高敏, 刘爱兰, 郭存九. Nesfatin-1 与 RBP4 在糖尿病巨大儿母血及脐血中的表达[J]. *山西医科大学学报*, 2014, 45(6):472-477.
- (收稿日期:2019-12-26 修回日期:2020-02-17)
- 
- (上接第 1229 页)
- [10] SIDDIQI Z, KAROLI R, KAUL A, et al. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C as early markers of diabetic nephropathy[J]. *Ann Afr Med*, 2017, 16(3):101-106.
- [11] VIJAY S, HAMIDE A, SENTHILKUMAR G P, et al. Utility of urinary biomarkers as a diagnostic tool for early diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2018, 12(5):649-652.
- [12] KAMIJO-IKEMORI A, SUGAYA T, YASUDA T, et al. Clinical significance of urinary liver type fatty acid binding protein in diabetic nephropathy of type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(3):691-696.
- [13] 梁雅灵, 杨茂君, 李衍辉, 等. 尿 L-FABP、KIM-1、NGAL 和血清 cystatin C 在糖尿病肾病中的变化及意义[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2016, 36(2):92-95.
- [14] MAHFOUZ M H, ASSIRI A M, MUKHTAR M H. Assessment of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and retinol-binding protein 4 (RBP4) in type 2 diabetic patients with nephropathy[J]. *Biomark Insights*, 2016, 11(2):31-40.
- [15] KAUL A, BEHERA M R, RAI M K, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; as a predictor of early diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus[J]. *Indian J Nephrol*, 2018, 28(1):53-60.
- [16] PANDURU N M, FORSBLOM C, SARAHEIMO M, et al. Urinary liver-type fatty acid binding protein is an independent predictor of stroke and mortality in individuals with type 1 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(9):1782-1790.
- [17] 朱珍, 祝超瑜, 高清歌, 等. 尿 L-FABP 与 2 型糖尿病患者肾功能变化的纵向研究[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2015, 14(5):335-341.
- [18] WU J, SHAO X, LU K, et al. Urinary RBP and NGAL levels are associated with nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(2):594-602.
- (收稿日期:2019-11-09 修回日期:2020-01-05)