

DOI: 10.13376/j.cbls/2025023

文章编号: 1004-0374(2025)03-0233-09

· 评述与综述 ·

# 肥胖防治的潜在靶点：中脑星形胶质 细胞源性神经营养因子

陈方, 刘彦, 吴鑫淼, 李良鸣\*, 杨文琦\*

(广州体育学院国家体育总局运动技战术诊断与机能评定重点实验室, 广州 510500)

**摘要:** 中脑星形胶质细胞源性神经营养因子 (MANF) 除神经保护作用外, 还是一种内质网应激诱导蛋白, 关键的结构域使其具有抑制内质网应激和减轻内质网应激诱导的凋亡的作用。慢性内质网应激既是肥胖诱发的重要病理改变, 又可进一步加剧能量失衡、扰乱糖脂代谢、促进炎症反应, 进而推动肥胖及其相关慢病的进展。越来越多的证据表明, MANF 的表达受营养状况的调节, 并且在调控能量代谢、减轻炎症反应方面扮演着重要的角色, 是肥胖及其相关慢性代谢性疾病防治的潜在靶点。本文将介绍 MANF 的表达与分泌、结构与功能, 并从能量稳态、糖脂代谢和炎症反应方面总结 MANF 在肥胖中的作用。

**关键词:** 肥胖; MANF; 能量稳态; 糖脂代谢; 炎症; 内质网应激

中图分类号: Q493 文献标志码: A

## A potential target for obesity prevention and treatment: midbrain astrocyte-derived neurotrophic factor

CHEN Fang, LIU Yan, WU Xin-Miao, LI Liang-Ming\*, YANG Wen-Qi\*

(Key Laboratory of Sports Technique, Tactics and Physical Function of General Administration of Sport of China, Scientific Research Center, Guangzhou Sport University, Guangzhou 510500, China)

**Abstract:** In addition to its neuroprotective effects, mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor (MANF) is recognized as an endoplasmic reticulum stress-inducing protein. Its key structural domain enables it to inhibit endoplasmic reticulum stress (ERS) and alleviate ERS-induced apoptosis. Chronic ERS is not only a critical pathological change induced by obesity, but can also further exacerbate energy imbalance, disrupt glucose and lipid metabolism, and promote inflammatory responses, thereby advancing the progression of obesity and its related chronic diseases. Growing evidence indicates that the expression of MANF is regulated by nutritional status, and MANF plays a vital role in maintaining energy homeostasis, regulating glucose and lipid metabolism, and reducing inflammatory responses. Thus, it presents a potential target for the management of obesity and obesity associated chronic metabolic diseases. This article discusses the expression and secretion, as well as the structure and function of MANF. Additionally, we summarize the role of MANF in obesity concerning energy homeostasis, glucose and lipid metabolism, and inflammatory responses.

**Key words:** obesity; MANF; energy homeostasis; glucose and lipid metabolism; inflammation; endoplasmic reticulum stress

收稿日期: 2024-08-02; 修回日期: 2024-10-11

基金项目: 广东省教育厅, 广东省普通高校重点领域专项(生物医药与健康)(2021ZDZX2054)

\*通信作者: E-mail: shuixianyuhuai@126.com (杨文琦); liliangming@gzsport.edu.cn (李良鸣)

随着能量过度摄入和久坐生活方式的流行,全球的肥胖发生率持续攀升,成为一项重大的健康挑战<sup>[1]</sup>,全世界已有将近20亿人超重或肥胖,约占总人口的30%<sup>[2-3]</sup>。我国约有一半的成人和五分之一的儿童超重或肥胖,已成为世界上超重和肥胖人数最多的国家。预测到2030年,我国成人超重和肥胖率可达65.3%<sup>[4]</sup>。肥胖使糖尿病、心血管疾病、非酒精性脂肪性肝病等慢性代谢性疾病的发病率和死亡率大幅度上升<sup>[5-7]</sup>。根据预测,到2030年中国用于肥胖及其相关慢性病的医疗成本将达4180亿元人民币,约占全国总医疗成本的22%<sup>[4]</sup>。肥胖所引发的健康问题和经济后果给我国医疗保健系统带来了巨大的负担,因此寻找防治肥胖的可能靶点一直以来是研究的热点。慢性内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)既是肥胖引发的重要病理改变,又在推动肥胖进展和促进肥胖相关慢病的发生发展中发挥着关键的作用。慢性内质网应激已被证实可破坏能量稳态、扰乱糖脂代谢、促进炎症反应,进而加剧肥胖和其相关慢病的发展<sup>[8]</sup>。MANF是一种内质网应激诱导蛋白,可减轻内质网应激和抑制内质网应激诱导的凋亡,防止过度内质网应激对机体造成的损害<sup>[9]</sup>。MANF在负责进食的大脑区域以及代谢比较活跃和分泌旺盛的组织中高度表达并受营养状态的调节<sup>[10-12]</sup>。越来越多的证据表明,MANF可能是治疗肥胖和其相关慢病的潜在靶点。本文将从能量稳态、糖脂代谢、炎症反应方面对MANF在肥胖中的作用进行总结。

MANF是神经营养因子(neurotrophic factors, NTFs)家族的新成员。与其他已知的NTFs相比,MANF有许多不同的特征:(1)不同于经典NTFs仅存于脊椎动物中,在无脊椎动物中也发现MANF的表达<sup>[13-14]</sup>;(2)与经典NTFs无氨基酸序列同源性<sup>[15]</sup>;(3)不同于经典NTF依赖受体的单一作用模式<sup>[16]</sup>,MANF除作为分泌性蛋白通过一种未知的跨膜受体发挥胞外作用外<sup>[17]</sup>,还有一部分MANF驻留于内质网发挥胞内作用<sup>[18]</sup>。这些特征表明MANF可能具备不同于经典NTFs的功能。事实上,MANF不仅与经典NTFs相似,在神经元的存活、生长和成熟中发挥重要作用<sup>[9, 19-20]</sup>,还具有抑制内质网应激和减轻内质网应激诱导的凋亡的作用<sup>[21]</sup>。此外,MANF可调控能量稳态<sup>[22]</sup>、调节糖脂代谢<sup>[12, 23-24]</sup>、减轻炎症反应<sup>[25]</sup>。越来越多的证据表明,MANF在肥胖及其相关慢性代谢性疾病的发生发展中扮演着重要的角色。

## 1 MANF的表达和分泌

MANF是2003年由Petrova等首次在大鼠星形胶质细胞培养基中分离而得<sup>[13]</sup>。除神经系统外,MANF在机体其他组织器官也广泛表达,其中在肝脏、胰腺和下丘脑等代谢活跃的器官中高度表达<sup>[10]</sup>。MANF是一种内质网应激诱导蛋白:在正常情况下,MANF大部分驻留于内质网,小部分分泌至细胞外;当发生内质网应激时,MANF的表达和分泌均显著上升<sup>[19]</sup>。已有研究对内质网应激诱导MANF表达和分泌的机制进行了阐释。MANF的启动子区域具有内质网应激反应元件I(ERS element I, ERSE-I)和ERSE-II<sup>[26-27]</sup>,这使MANF响应内质网应激,转录与表达增加。内质网应激促进MANF分泌的机理如下:正常情况下,MANF C端的RTDL序列与KDEL受体(KDEL receptor, KDELR)结合,使大部分MANF滞留在内质网中。同时MANF还可以与内质网分子伴侣葡萄糖调节蛋白78(glucose regulated protein, GRP78)通过钙依赖性相互作用保留在内质网中。发生内质网应激时,含有KDEL序列(例如GRP78)和RTDL(例如MANF)序列的蛋白水平增加,共同竞争KDELR,而与RTDL相比,KDEL对KDELR具有更高的亲和力,从而使含有RTDL序列的MANF与KDELR结合减少,分泌增加<sup>[28-30]</sup>。

除内质网应激外,MANF的表达和分泌还受自身营养状况的调节。值得注意的是,不同组织MANF的表达受营养状况的影响并不一致。超重和肥胖人群研究显示,维持低热量摄食15d后循环MANF的含量显著上升;动物研究表明,高脂饲料转换为正常饲料后小鼠循环MANF的水平明显增加<sup>[31]</sup>。上述结果提示能量摄入的减少会提高循环MANF的含量。下丘脑MANF的表达受能量摄入的影响情况与循环相类似。Yang等<sup>[32]</sup>报道小鼠禁食48h后,下丘脑MANF的表达显著提高;而再进食4h后,下丘脑MANF的水平有所降低。他们还发现肝脏MANF的表达并不受禁食的影响。然而,Wu等<sup>[12]</sup>发现,禁食24h状态下肝脏MANF表达下调,再进食后水平显著增加。造成研究结果不一致的原因可能是上述实验控制饮食的时间有所不同。关于饮食对各组织细胞MANF表达的长期和短期影响值得深入研究。

## 2 MANF结构与功能

MANF由两个结构域构成,分别为N端的

Saposin-like 结构域和 C 端的 SAP (SAFA/B、Acinus 和 PIAS) 结构域。这两个结构域相对独立,中间由一段短肽相连,支撑 MANF 的双功能<sup>[33]</sup>(图 1)。

MANF 的 N 端结构域与鞘脂激活蛋白样蛋白 (saposin-like protein, SAPLIP) 同源。SAPLIP 是一种富含半胱氨酸的蛋白质,可与脂质和细胞膜相互作用,研究证明该结构是 MANF 与细胞表面的硫酸酯结合的关键<sup>[15,34]</sup>。

MANF 的 C 端 SAP 结构域可与 GRP78 的核苷酸结合域选择性结合,抑制腺嘌呤核苷二磷酸 (adenosine diphosphate, ADP) 自 GRP78 释放以及三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 与 GRP78 结合,进而稳定 GRP78 与蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、肌醇需求酶 1 (inositol requiring enzyme 1, IRE1)、活化转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 形成的复合物,改善内质网应激<sup>[19,35]</sup>。MANF 的 C 端结构域还与 Ku70 蛋白的 SAP 结构域同源,Ku70 已被证实是促凋亡蛋白 Bax 的抑制剂。Ku70 的过表达可抑制 Bax 诱导的细胞凋亡;反之,Ku70 的下调则促进 Bax 诱导的细胞凋亡<sup>[36]</sup>。与 Ku70 类似,MANF 能够保护细胞免受 Bax 依赖性细胞凋亡<sup>[33]</sup>。这是 MANF 抑制内质网应激诱导的细胞凋亡的关键。此外,C 端 SAP 样结构域还促进了 MANF 与 NF- $\kappa$ B 亚基 p65 的相互作用,抑制了内质网应激和炎症条件下 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活<sup>[37]</sup>。

MANF 包含两个 CXXC 基序,一个位于 N 末端,另一个位于 C 末端<sup>[38]</sup>。MANF 促进细胞生存的能力依赖于该基序,虽然 CXXC 是硫氧还蛋白家族氧化还原酶中的经典基序,但 MANF 并不具有氧化还原酶活性。值得注意的是,CXXC 基序常见于蛋白质二硫异构酶 (protein disulfide isomerase, PDI)。发生内质网应激时,PDI 合成增加,催化内质网内的蛋白质分子内二硫键的形成,促进蛋白质折叠的恢复。MANF 可能具有协助蛋白质折叠过程中二硫键形成的作用,进而在内质网应激时发挥保护细胞的作用<sup>[39]</sup>。

上述 MANF 的特殊结构使其具有抑制内质网

应激,减轻内质网应激诱导的凋亡和炎症反应的作用。此外,MANF 可以以高亲和力结合 IRE1,抑制 IRE1 寡聚化和磷酸化,降低 IRE1 的核糖核酸内切酶活性,使转录因子 X 盒结合蛋白 1 (X-box binding protein 1, XBP1) 的 mRNA 剪切减少,抑制内质网应激 IRE1-XBP1 通路<sup>[9]</sup>。

### 3 MANF在肥胖中的作用

内质网应激可引发脂肪组织产热障碍、抑制脂肪组织脂解、诱导胰岛  $\beta$  细胞凋亡、促进胰岛素抵抗、加重炎症反应,加剧肥胖,并促进肥胖相关慢病的发生发展<sup>[40]</sup>。MANF 作为内质网应激时重要的细胞保护蛋白,是否具有改善肥胖及其相关慢病的作用,越来越多的研究团队对这一问题进行了探讨。

目前,几大研究团队在肥胖对循环 MANF 水平的影响问题上并未取得一致的结果。Galli 等<sup>[31]</sup>检测了正常、超重和肥胖人群的 MANF 血清水平,并未发现此三类人群循环 MANF 水平存在差异。Wei 等<sup>[41]</sup>在女性人群中发现,与正常体重研究对象相比,超重/肥胖者的血清 MANF 水平明显降低,并且血清 MANF 含量与 BMI、体脂百分率、胰岛素抵抗指数 HOMA-IR 呈负相关。与前两项研究结果均不一致,Wu 等<sup>[12]</sup>的研究表明,在非糖尿病人群中,相较于正常体重人群,超重/肥胖人群具有更高的循环 MANF 水平,而且循环 MANF 水平和 BMI 呈正相关。以上分歧提示,除肥胖外,性别、代谢性疾病(如糖尿病)可能都会对循环 MANF 的水平造成影响。

尽管肥胖对循环 MANF 水平的影响仍未明确,越来越多的证据表明 MANF 在肥胖及其相关性代谢性疾病中发挥着重要的作用。一项临床外显子组测序研究发现,在一名 22 岁的年轻女性患者中,MANF 同源突变是肥胖、2 型糖尿病和其他异常的潜在致病因素<sup>[42]</sup>。在基因所致和饮食诱导的肥胖小鼠中均可观察到重组 MANF 蛋白具有降低体重、增加葡萄糖耐量和减轻胰岛素抵抗的作用<sup>[12]</sup>。肝脏特异性 MANF 敲除抑制脂肪组织产热,加重高脂饮食诱导的脂肪组织炎症和肝脏脂肪变性,加剧肥

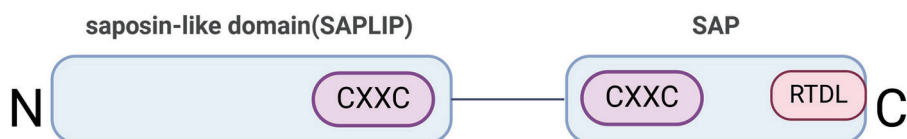


图1 MANF结构图



胖；而脂肪组织特异性 MANF 敲除并不引起上述现象<sup>[12]</sup>；下丘脑特异性 MANF 敲除则降低摄食量，减少体重的增加<sup>[32]</sup>。以上证据表明了 MANF 在肥胖中的重要作用，引人深思的是，不同组织的 MANF 可能对肥胖的影响并不一致。下文将从能量代谢稳态、糖脂代谢与炎症反应三大肥胖产生的关键机制阐述 MANF 在肥胖中的作用。

### 3.1 MANF与能量代谢稳态调控

#### 3.1.1 MANF与能量摄入

下丘脑是调节能量稳态与神经内分泌的关键大脑区域，可对瘦素、胰岛素、胃肠激素和营养素传递的信号作出反应。当下丘脑发生瘦素、胰岛素抵抗，内质网应激或神经回路的关键因子发生突变时，能量摄入与消耗出现异常，引发或加重饮食诱导性和遗传性肥胖<sup>[43-44]</sup>。MANF 在鼠下丘脑外侧、背内侧、腹内侧和弓状核能量摄入区富集<sup>[32]</sup>，与脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 和胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor, CNTF) 抑制摄食的作用不同<sup>[45-46]</sup>，下丘脑 MANF 被证实具有增加摄食促进肥胖的效应<sup>[32]</sup>。Yang 等<sup>[32]</sup>发现，与野生型小鼠相比，下丘脑特异性 MANF 过表达的小鼠出现明显的食欲旺盛，伴随体重的增加；而特异性敲低下丘脑神经元中的 MANF 后，小鼠每日的摄食量显著降低，并且伴随着生长迟缓、脂质沉积减少。在进一步对下丘脑 MANF 增加摄食促进肥胖的机制研究中，他们发现 MANF 可与调控胰岛素信号通路的激酶——PIP4k2b 直接作用，增加 PIP4k2b 的内质网定位和活性。随后，他们使用 siRNA 干扰敲低 PIP4k2b，发现 MANF 过表达引起神经 PC12 细胞胰岛素抵抗的作用有所减弱；在动物实验中利用 shRNA 抑制下丘脑 PIP4k2b 表达，发现 MANF 过表达小鼠胰岛素抵抗明显减轻，摄食量和体重均显著减少，证实了 MANF 可通过增加 PIP4k2b 的内质网定位和活性，诱导下丘脑胰岛素抵抗，进而增加摄食量，促进肥胖。此外，该研究还发现下丘脑 MANF 主要在神经元而非星形胶质细胞中表达<sup>[32]</sup>。有趣的是，Tang 等<sup>[47]</sup>发现在下丘脑“抑食”神经元阿黑皮素原 (proopiomelanocortin, POMC) 中 MANF 的过表达或缺失只改变了小鼠的能量消耗，而不影响其摄食量，而且无论在正常饮食或高脂饮食的情况下皆如此。上述研究结果的不一致提示下丘脑中不同种类的细胞在调控能量稳态方面的功能多样而复杂，MANF 在不同种类的细胞中所起的作

用也可能不尽相同。此外，POMC 神经元也具有异质性，分泌的神经递质和表达的受体有所不同，最终对摄食的影响也存在差异，不同亚型 POMC 神经元 MANF 对摄食的作用仍有待进一步探讨。

除下丘脑外，MANF 还在涉及神经内分泌轴的垂体、甲状腺、肾上腺中高度表达，这些部位参与调节机体摄食、生长等。研究发现 MANF 全身缺陷的小鼠垂体前叶较小，且生长激素 (growth hormone, GH) 的水平出现下降<sup>[10]</sup>。GH 在增加食物摄入量，减少能量消耗方面发挥着重要作用<sup>[48]</sup>，可见 MANF 对能量摄入的影响还涉及对内分泌的调节。

#### 3.1.2 MANF与能量消耗

MANF 不仅调控能量摄入，在能量消耗中也发挥着重要的作用，这与其作为内质网应激保护性蛋白密不可分。在上述 Tang 等<sup>[47]</sup>的研究中，POMC 神经元特异性 MANF 敲除虽对小鼠的摄食量无明显影响，却诱发下丘脑内质网应激和瘦素抵抗，降低交感神经依赖性棕色脂肪组织产热，致使小鼠更易肥胖；反之，POMC 神经元特异性 MANF 过表达小鼠下丘脑内质网应激显著减轻，棕色脂肪组织交感神经活性增强，产热增多，饮食诱导的肥胖明显得到改善。除中枢神经系统外，外周组织的 MANF 在增加能量消耗中也起着关键的作用。Wu 等<sup>[12]</sup>发现肝脏特异性 MANF 过表达促进米色脂肪棕色化，减轻高脂膳食诱导的肥胖；而肝脏特异性 MANF 敲除表现出米色脂肪棕色化受损和饮食诱导的肥胖的加重；重组 MANF 蛋白干预可减轻饮食诱导和遗传性肥胖小鼠的体重和相关代谢异常。在体外实验中，他们验证了肝细胞分泌的 MANF 具有增加脂肪细胞产热基因表达的作用，并且发现这种作用依赖于 p38 MAPK 信号通路。

### 3.2 MANF与糖脂代谢

#### 3.2.1 MANF与糖代谢

肥胖和糖代谢紊乱之间存在密切的关系。在肥胖状态下，脂质代谢紊乱、内质网应激、炎症通路激活和线粒体功能障碍等原因使胰岛素的效应通路受到影响，导致胰岛素抵抗，出现糖代谢紊乱<sup>[49]</sup>；而糖代谢紊乱反过来又进一步加剧肥胖并推动相关慢病的发生发展。胰岛素是机体降血糖的主要激素。胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞受损所致的胰岛素分泌减少都会引发糖代谢紊乱，加重肥胖<sup>[50]</sup>。

研究表明糖代谢紊乱影响循环 MANF 水平。Galli 团队<sup>[51]</sup>发现 1 型糖尿病儿童的血清 MANF 浓度升高。Wu 等<sup>[52]</sup>的研究也表明新诊断的糖尿病前

期患者和糖尿病患者的血清 MANF 水平显著高于正常对照组。与他们的研究结果相一致, Fu 等<sup>[23]</sup>报道, 伴或不伴有高脂血症的糖尿病患者循环 MANF 水平增加。然而, Wang 等<sup>[24]</sup>发现 2 型糖尿病患者的循环 MANF 水平与骨桥蛋白、高密度脂蛋白显著相关, 但与对照组相比显著降低。造成上述研究结果不一致的原因可能是糖尿病进程中 MANF 水平会发生变化: MANF 是内质网应激诱导蛋白, 在糖尿病的早期阶段, 循环 MANF 升高可能是人体代谢应激的暂时性反应, MANF 的代偿性增加可能作为抗内质网应激保护剂来减缓疾病进展。但随着疾病的发展, 糖毒性或脂毒性持续时间较长(破坏 MANF 表达通路、应激反应减弱), MANF 表达降低, 又反过来加剧疾病。循环 MANF 的水平与糖尿病进展的具体关系仍有待进一步明确。

许多研究表明 MANF 可调控胰岛素敏感性, 但值得注意的是 MANF 对机体不同组织器官的胰岛素敏感性的作用不尽相同。如前文所述, 下丘脑特异性 MANF 过表达可通过促进 PIP4k2b 的内质网定位和活性引发下丘脑胰岛素抵抗<sup>[32]</sup>, 而肝脏特异性 MANF 过表达则可改善高脂饮食诱导的胰岛素抵抗, 增加糖耐量; 反之, 肝脏特异性 MANF 敲除则促进胰岛素抵抗, 加重糖代谢紊乱。通过 MANF 蛋白注射或过表达质粒的方法增加全身 MANF, 肥胖小鼠的葡萄糖耐量和胰岛素抵抗均得到显著改善<sup>[12]</sup>。

MANF 在胰岛  $\beta$  细胞中高表达。除调节胰岛素敏感性外, MANF 还可通过提高胰岛  $\beta$  细胞的活性和数量, 促进胰岛素的分泌。Lindahl 团队<sup>[53-54]</sup>的研究证实 MANF 对于出生后胰岛  $\beta$  细胞的增殖以及成年后胰岛细胞的维持都是必需的。他们发现 MANF 全身敲除性小鼠胰岛发生慢性内质网应激, 胰岛  $\beta$  细胞增殖减少, 凋亡增加, 出现严重的糖尿病; MANF 胚胎胰岛特异性敲除也会引发出生后胰岛  $\beta$  细胞数量减少并出现糖尿病表型; 敲除成年小鼠胰岛  $\beta$  细胞 MANF 亦引发胰岛  $\beta$  细胞内质网应激和凋亡, 其细胞数量显著减少。他们亦发现重组 MANF 蛋白具有抑制高糖诱导的内质网应激, 促进胰岛  $\beta$  细胞增殖的作用, MANF 与一种  $\beta$  细胞的有丝分裂原——胎盘催乳素(placenta lactogen, PL) 结合, 进一步促进了  $\beta$  细胞的增殖。此外, Hakonen 等<sup>[55]</sup>在体外人胰岛和人胰岛  $\beta$  细胞系 EndoC- $\beta$ H1 细胞中也证实了 MANF 可通过减轻内质网应激和抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路, 减少炎症因子诱导的胰岛  $\beta$

细胞死亡。

### 3.2.2 MANF与脂质代谢

脂肪组织和肝脏是机体脂质代谢的关键组织器官<sup>[56]</sup>。MANF 被定义为一种进食诱导的肝脏因子, 在肝脏中高表达<sup>[12]</sup>。此外, MANF 独特的结构使之可以与脂质结合<sup>[34]</sup>。这些都提示 MANF 可能具有调控脂质代谢的作用。事实上, 越来越多的证据表明, MANF 在改善肝脏和脂肪组织脂质代谢方面具有积极的作用。

Wu 等<sup>[12]</sup>发现肝脏特异性 MANF 过表达可显著减轻高脂饮食小鼠的体重, 减少肝脏脂质蓄积, 增加脂肪组织脂解相关蛋白激素敏感性脂肪酶(hormone-sensitive lipase, HSL)、甘油三酯脂肪酶(adipose triglyceride lipase, ATGL)和脂滴蛋白 1(perilipin 1, PLIN1)的磷酸化水平。肝脏特异性 MANF 敲除则加重高脂饮食诱导的肥胖和肝脏脂肪变性, 并抑制脂肪组织脂解。他们还发现肝脏来源而非脂肪组织来源的 MANF 发挥着改善肝脏和脂肪组织脂质代谢的作用。Sousa-Victor 等<sup>[57]</sup>的研究也表明, 与野生型小鼠相比, 中年 MANF 敲除杂合子小鼠循环 MANF 水平显著降低, 肝组织病理染色显示肝脏出现脂肪变性, 肝脏甘油三酯水平升高; 与之相反, MANF 全身性过表达小鼠肝脏脂质蓄积则明显减少。肝脏由多种细胞构成, 进一步研究发现肝细胞来源而非免疫细胞来源的 MANF 是改善肝脏脂质代谢的关键<sup>[12]</sup>。MANF 可改善游离脂肪酸诱导的肝细胞脂肪变性<sup>[58]</sup>。肝脏转录组学提示 MANF 可抑制  $G_0/G_1$  开关基因 2 ( $G_0/G_1$  switch gene 2, G0S2) 的表达, 而 G0S2 具有抑制脂解的作用, 这可能是 MANF 促进肝脏脂解的重要原因<sup>[57]</sup>。除此之外, 目前已发现的 MANF 改善肝脏脂质代谢的机制还涉及: 通过减少固醇调节元件结合蛋白 1 (sterol regulatory element binding protein 1, SREBP1) 的表达抑制肝脏脂质合成<sup>[59]</sup>; 通过调节脂肪酸结合蛋白 1 (fatty acid-binding protein-1, FABP-1)、白细胞分化抗原 36 (cluster of differentiation 36, CD36) 来影响脂肪酸的摄取、降低负责胆固醇合成的关键酶 3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶 (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, HMGCR) 的表达<sup>[58]</sup>; 通过增加精氨酸代琥珀酸合成酶 (argininosuccinate synthase 1, ASS1) 的活性激活腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK) 通路<sup>[60]</sup>, 以及激活信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription

3, STAT3) 介导的自噬<sup>[61]</sup>。

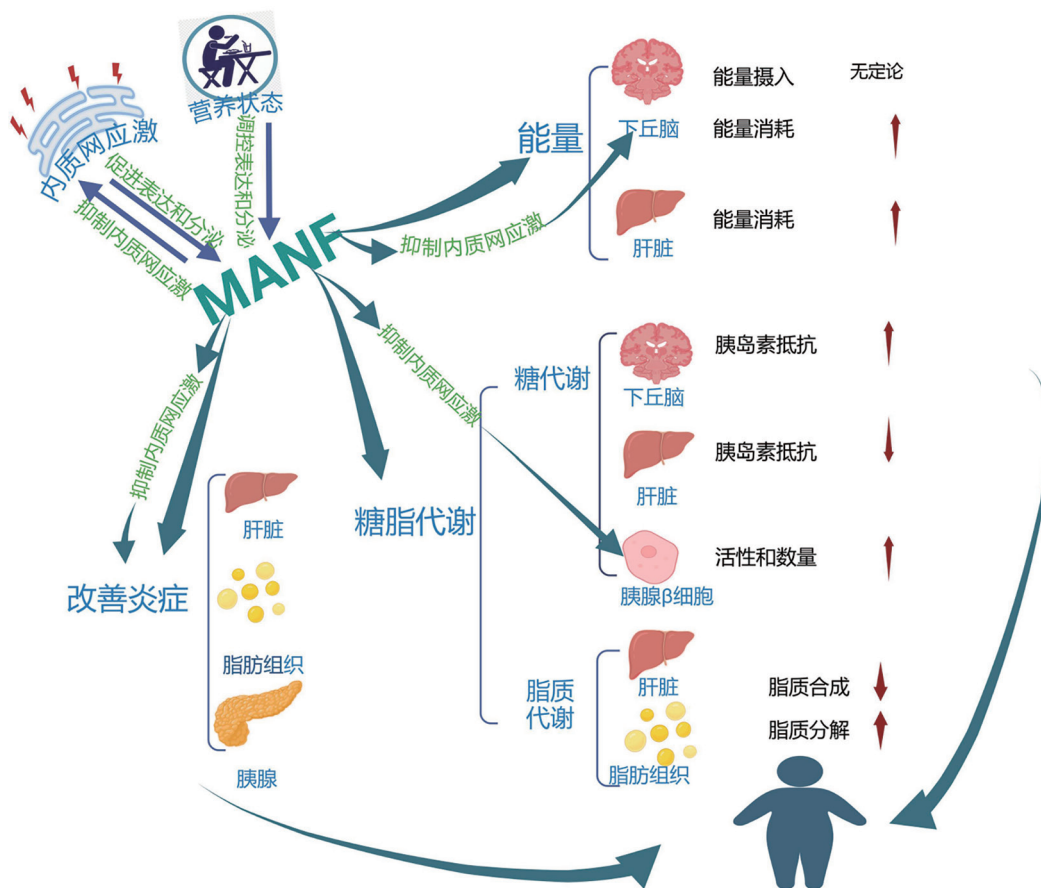
### 3.3 炎症反应

炎症在肥胖的发生发展中发挥着重要的作用。MANF 抑制炎症的作用已在多种组织细胞中被证实。MANF 干预可抑制炎症因子刺激诱导的胰岛  $\beta$  细胞凋亡<sup>[55]</sup>；MANF 敲除杂合子小鼠体内 MANF 水平降低，肝脏、白色脂肪组织和胰腺均出现巨噬细胞浸润和活化增加<sup>[57]</sup>；髓性特异性 MANF 敲除增加具有促炎促损伤作用的 Ly6C<sup>hi</sup> 亚群巨噬细胞的数量，推动肝脏炎症反应和纤维化进程<sup>[25]</sup>，而肝脏特异性 MANF 过表达则抑制高脂饮食小鼠 M1 巨噬细胞的活化，减轻脂肪组织炎症反应。抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路是 MANF 减轻炎症反应的关键机制。MANF 的 C 端 SAP 样结构域与 p65 的 DNA 结合结构域相互作用，进而抑制 NF- $\kappa$ B 信号转导通路<sup>[37]</sup>。近年的研究还证实了 MANF 可与炎症相关

S100 钙结合蛋白 A8 (S100 calcium binding protein A8, S100A8) 相互作用，竞争性阻断 S100A8/A9 二聚体的形成，进而抑制 S100A8/A9 介导的 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/NF- $\kappa$ B 信号通路的激活<sup>[25]</sup>。此外，MANF 还可通过抑制内质网应激相关蛋白 (C/EBP-homologous protein, CHOP)—碱性亮氨酸拉链转录因子 2 (basic leucine zipper ATF-like transcription factor 2, BATF2) 通路，减少促炎巨噬细胞的分化，减轻炎症反应<sup>[62]</sup>。

### 4 小结和展望

越来越多的证据表明 MANF 在调节能量稳态和糖脂代谢、减轻炎症反应中发挥着重要的作用，有望成为治疗肥胖的重要靶点 (图 2)。MANF 的上述作用与其作为内质网应激时的细胞保护性蛋白密不可分，但仍有许多问题需进一步明确：(1) 不同



注：MANF是一种内质网应激诱导蛋白，具有抑制内质网应激的作用。MANF的表达分泌还受营养状态的调节。MANF调控能量稳态、糖脂代谢，减轻炎症反应，是肥胖的潜在治疗靶点。MANF的上述作用与其作为内质网应激时的细胞保护性蛋白密不可分。现研究证实，MANF可通过抑制内质网应激，增加下丘脑调控的能量消耗，减轻胰岛 $\beta$ 细胞凋亡，增加胰岛 $\beta$ 细胞的数量与活性，同时改善多组织器官的炎症反应。此外，MANF还具有促进外周组织介导的能量消耗，促进下丘脑胰岛素抵抗，减轻肝脏胰岛素抵抗，抑制肝脏与脂肪组织脂质合成，增加脂质分解的作用。

图2 MANF防治肥胖的可能机制图



组织细胞来源的 MANF 对能量代谢的调控作用不尽相同。在后续研究中,可利用组织特异性基因敲除技术进一步探讨不同组织细胞来源的 MANF 对能量代谢的具体调控作用;(2) MANF 作用模式复杂,既可作为内质网驻留蛋白起作用,又可作为分泌性蛋白通过受体发挥效应。MANF 在肥胖状态下的作用模式以及其受体也有待进一步明确;(3)目前在肥胖及相关慢病对 MANF 水平的影响上仍存在分歧,这是否和不同疾病阶段 MANF 的水平有所不同有关,机体是否存在 MANF 的代偿反应,这些问题也值得在今后研究中深入探讨。

### [参 考 文 献]

- [1] Søby SF, Sørensen TIA, Jepsen R, et al. Overweight, weight loss, and self-reported global life satisfaction: the lolland-falster health study. *Obesity Facts*, 2023, 16: 567-75
- [2] Caballero B. Humans against obesity: who will win? *Adv Nutr*, 2019, 10: S4-S9
- [3] Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15: 288-98
- [4] Wang Y, Zhao L, Gao L, et al. Health policy and public health implications of obesity in China. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9: 446-61
- [5] Doggrel SA. Retatrutide showing promise in obesity (and type 2 diabetes). *Expert Opin Investig Drugs*, 2023, 32: 997-1001
- [6] Beygi M, Ahi S, Zolghadri S, et al. Management of metabolic-associated fatty liver disease/metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: from medication therapy to nutritional interventions. *Nutrients*, 2024, 16: 2220
- [7] Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. Obesity and cardiovascular disease. *Circulation*, 2021, 143: e984-1010
- [8] Chen Y, Wu Z, Huang S, et al. Adipocyte IRE1 $\alpha$  promotes PGC1 $\alpha$  mRNA decay and restrains adaptive thermogenesis. *Nat Metab*, 2022, 4: 1166-84
- [9] Kovaleva V, Yu LY, Ivanova L, et al. MANF regulates neuronal survival and UPR through its ER-located receptor IRE1 $\alpha$ . *Cell Rep*, 2023, 42: 112066
- [10] Danilova T, Galli E, Pakarinen E, et al. Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor (MANF) is highly expressed in mouse tissues with metabolic function. *Front Endocrinol(Lausanne)*, 2019, 10: 765
- [11] Karlsson M, Zhang C, Méar L, et al. A single-cell type transcriptomics map of human tissues. *Sci Adv*, 2021, 7: eabh2169
- [12] Wu T, Liu Q, Li Y, et al. Feeding-induced hepatokine, MANF, ameliorates diet-induced obesity by promoting adipose browning via p38 MAPK pathway. *J Exp Med*, 2021, 218: e20201203
- [13] Petrova P, Raibekas A, Pevsner J, et al. MANF: a new mesencephalic, astrocyte-derived neurotrophic factor with selectivity for dopaminergic neurons. *J Mol Neurosci*, 2003, 20: 173-88
- [14] Palgi M, Lindström R, Peränen J, et al. Evidence that DmMANF is an invertebrate neurotrophic factor supporting dopaminergic neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106: 2429-34
- [15] Parkash V, Lindholm P, Peränen J, et al. The structure of the conserved neurotrophic factors MANF and CDFN explains why they are bifunctional. *Protein Eng Des Sel*, 2009, 22: 233-41
- [16] Herrmann KA, Broihier HT. What neurons tell themselves: autocrine signals play essential roles in neuronal development and function. *Curr Opin Neurobiol*, 2018, 51: 70-9
- [17] Yagi T, Asada R, Kanekura K, et al. Neuroplastin modulates anti-inflammatory effects of MANF. *iScience*, 2020, 23: 101810
- [18] Apostolou A, Shen Y, Liang Y, et al. Armet, a UPR-upregulated protein, inhibits cell proliferation and ER stress-induced cell death. *Exp Cell Res*, 2008, 314: 2454-67
- [19] Eesmaa A, Yu LY, Göös H, et al. The cytoprotective protein MANF promotes neuronal survival independently from its role as a GRP78 cofactor. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100295
- [20] Liu YY, Huo D, Zeng LT, et al. Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor (MANF): structure, functions and therapeutic potential. *Ageing Res Rev*, 2022, 82: 101763
- [21] Mizobuchi N, Hoseki J, Kubota H, et al. ARMET is a soluble ER protein induced by the unfolded protein response via ERSE- II element. *Cell Struct Funct*, 2007, 32: 41-50
- [22] Yang S, Li S, Li XJ. MANF: a new player in the control of energy homeostasis, and beyond. *Front Physiol*, 2018, 9: 1725
- [23] Fu J, Malale K, Luo X, et al. The relationship of mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor with hyperlipidemia in patients with or without type 2 diabetes mellitus. *Hormones (Athens, Greece)*, 2021, 20: 537-43
- [24] Wang C, Peng JJ, Miao H, et al. Decreased plasma MANF levels are associated with type 2 diabetes. *Biomed Environ Sci*, 2021, 34: 236-40
- [25] Hou C, Wang D, Zhao M, et al. MANF brakes TLR4 signaling by competitively binding S100A8 with S100A9 to regulate macrophage phenotypes in hepatic fibrosis. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13: 4234-52
- [26] Wang D, Hou C, Cao Y, et al. XBP1 activation enhances MANF expression via binding to endoplasmic reticulum stress response elements within MANF promoter region in hepatitis B. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 99: 140-6
- [27] Oh-Hashi K, Hirata Y, Kiuchi K. Transcriptional regulation of mouse mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor in Neuro2a cells. *Cell Mol Biol Lett*, 2013, 18: 398-415
- [28] Glembotski CC, Thuerauf DJ, Huang C, et al.

- Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor protects the heart from ischemic damage and is selectively secreted upon sarco/endoplasmic reticulum calcium depletion. *J Biol Chem*, 2012, 287: 25893-904
- [29] Glembocki CC. Functions for the cardiomyokine, MANF, in cardioprotection, hypertrophy and heart failure. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 51: 512-7
- [30] Henderson MJ, Richie CT, Airavaara M, et al. Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor (MANF) secretion and cell surface binding are modulated by KDELR receptors. *J Biol Chem*, 2013, 288: 4209-25
- [31] Galli E, Rossi J, Neumann T, et al. Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor is upregulated with therapeutic fasting in humans and diet fat withdrawal in obese mice. *Sci Rep*, 2019, 9: 14318
- [32] Yang S, Yang H, Chang R, et al. MANF regulates hypothalamic control of food intake and body weight. *Nat Commun*, 2017, 8: 579
- [33] Hellman M, Arumäe U, Yu L, et al. Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor (MANF) has a unique mechanism to rescue apoptotic neurons. *J Biol Chem*, 2011, 286: 2675-80
- [34] Bai M, Vozdek R, Hnizda A, et al. Conserved roles of *C. elegans* and human MANFs in sulfatide binding and cytoprotection. *Nat Commun*, 2018, 9: 897
- [35] Yan Y, Rato C, Rohland L, et al. MANF antagonizes nucleotide exchange by the endoplasmic reticulum chaperone BiP. *Nat Commun*, 2019, 10: 541
- [36] Vishnudas VK, Miller JB. Ku70 regulates Bax-mediated pathogenesis in laminin- $\alpha$ 2-deficient human muscle cells and mouse models of congenital muscular dystrophy. *Hum Mol Genet*, 2009, 18: 4467-77
- [37] Chen L, Feng L, Wang X, et al. Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor is involved in inflammation by negatively regulating the NF- $\kappa$ B pathway. *Sci Rep*, 2015, 5: 8133
- [38] Lindström R, Lindholm P, Kallijärvi J, et al. Characterization of the structural and functional determinants of MANF/CDNF in *Drosophila in vivo* model. *PLoS One*, 2013, 8: e73928
- [39] Mätlik K, Yu L, Eesmaa A, et al. Role of two sequence motifs of mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor in its survival-promoting activity. *Cell Death Dis*, 2015, 6: e2032
- [40] Ajoolahady A, Liu S, Klionsky DJ, et al. ER stress in obesity pathogenesis and management. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43: 97-109
- [41] Wei J, Wang C, Yang G, et al. Decreased circulating MANF in women with PCOS is elevated by metformin therapy and is inversely correlated with insulin resistance and hyperandrogenism. *Horm Metab Res*, 2020, 52: 109-16
- [42] Yavarna T, Al-Dewik N, Al-Mureikhi M, et al. High diagnostic yield of clinical exome sequencing in Middle Eastern patients with Mendelian disorders. *Hum Genetics*, 2015, 134: 967-80
- [43] Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, et al. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*, 2006, 443: 289-95
- [44] Le Thuc O, Garcia-Cáceres C. Obesity-induced inflammation: connecting the periphery to the brain. *Nat Metab*, 2024, 6: 1237-52
- [45] Unger TJ, Calderon GA, Bradley LC, et al. Selective deletion of BDNF in the ventromedial and dorsomedial hypothalamus of adult mice results in hyperphagic behavior and obesity. *J Neurosci*, 2007, 27: 14265-74
- [46] Gloaguen I, Costa P, Demartis A, et al. Ciliary neurotrophic factor corrects obesity and diabetes associated with leptin deficiency and resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94: 6456-61
- [47] Tang Q, Liu Q, Li J, et al. MANF in POMC neurons promotes brown adipose tissue thermogenesis and protects against diet-induced obesity. *Diabetes*, 2022, 71: 2344-59
- [48] Bartke A, Sun LY, Longo V. Somatotrophic signaling: trade-offs between growth, reproductive development, and longevity. *Physiol Rev*, 2013, 93: 571-98
- [49] Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflamm*, 2013, 2013: 139239
- [50] Ladrière L, Igoillo-Esteve M, Cunha DA, et al. Enhanced signaling downstream of ribonucleic acid-activated protein kinase-like endoplasmic reticulum kinase potentiates lipotoxic endoplasmic reticulum stress in human islets. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95: 1442-9
- [51] Galli E, Härkönen T, Sainio MT, et al. Increased circulating concentrations of mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor in children with type 1 diabetes. *Sci Rep*, 2016, 6: 29058
- [52] Wu T, Zhang F, Yang Q, et al. Circulating mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor is increased in newly diagnosed prediabetic and diabetic patients, and is associated with insulin resistance. *Endocrine J*, 2017, 64: 403-10
- [53] Danilova T, Belevich I, Li H, et al. MANF is required for the postnatal expansion and maintenance of pancreatic  $\beta$ -cell mass in mice. *Diabetes*, 2019, 68: 66-80
- [54] Lindahl M, Danilova T, Palm E, et al. MANF is indispensable for the proliferation and survival of pancreatic  $\beta$  cells. *Cell Rep*, 2014, 7: 366-75
- [55] Hakonen E, Chandra V, Fogarty CL, et al. MANF protects human pancreatic  $\beta$  cells against stress-induced cell death. *Diabetologia*, 2018, 61: 2202-14
- [56] Cnop M, Foufelle F, Velloso LA. Endoplasmic reticulum stress, obesity and diabetes. *Trends Mol Med*, 2012, 18: 59-68
- [57] Sousa-Victor P, Neves J, Cedron-Craft W, et al. MANF regulates metabolic and immune homeostasis in ageing and protects against liver damage. *Nat Metab*, 2019, 1: 276-90
- [58] He M, Wang C, Long XH, et al. Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor ameliorates steatosis in HepG2 cells by regulating hepatic lipid metabolism. *World J Gastroenterol*, 2020, 26: 1029-41
- [59] Yan J, Liu Q, Tang Q, et al. Mesencephalic astrocyte-



- derived neurotrophic factor alleviates non-alcoholic steatohepatitis induced by Western diet in mice. *FASEB J*, 2022, 36: e22349
- [60] Xu HY, Jiao YH, Li SY, et al. Hepatocyte-derived MANF mitigates ethanol-induced liver steatosis in mice via enhancing ASS1 activity and activating AMPK pathway. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44: 157-68
- [61] Zhang G, Liu Q, Li Y, et al. Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor alleviates alcohol induced hepatic steatosis via activating Stat3-mediated autophagy. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 550: 197-203
- [62] Yang L, Shen WW, Shao W, et al. MANF ameliorates DSS-induced mouse colitis via restricting Ly6C<sup>hi</sup>CX3CR1<sup>int</sup> macrophage transformation and suppressing CHOP-BATF2 signaling pathway. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44: 1175-90