

分泌蛋白Metrnl在糖尿病及其并发症中作用的研究进展

胡梦琳, 何煜暉*

青海大学研究生院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年7月16日; 录用日期: 2023年8月8日; 发布日期: 2023年8月15日

摘要

镍纹样蛋白(Metrnl)是一种新型细胞因子, 在人体组织中表达广泛。研究发现, Metrnl与糖尿病及其并发症的发生发展密切相关, 如糖尿病肾病(DN)、糖尿病视网膜病变(DR)、糖尿病心肌病(DCM)。但糖尿病患者血清中的Metrnl表达水平仍存在异议, 因此, 进一步探讨Metrnl在糖尿病及其并发症中的作用及机制, 以期加深对脂肪因子Metrnl的认识, 为糖尿病及其并发症的诊断和治疗提供新思路。

关键词

Metrnl, 胰岛素抵抗, 糖脂代谢, 糖尿病并发症

Research Progress on the Role of Secreted Protein Metrnl in Diabetes and Its Complications

Menglin Hu, Yuwei He*

Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jul. 16th, 2023; accepted: Aug. 8th, 2023; published: Aug. 15th, 2023

Abstract

Metrnl is a novel cytokine widely expressed in human tissues. Studies have found that Metrnl is closely related to the occurrence and development of diabetic mellitus and its complications, such as diabetic nephropathy (DN), diabetic retinopathy (DR) and diabetic cardiomyopathy (DCM). How-

*通讯作者。

ever, the expression level of serum Metrnl in diabetic patients is still controversial. Therefore, the role and mechanism of Metrnl in diabetes and its complications are further discussed in order to deepen the understanding of adipokine Metrnl and provide new ideas for the diagnosis and treatment of diabetes and its complications.

Keywords

Metrnl, Insulin Resistance, Glycolipid Metabolism, Diabetic Complications

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病作为世界高发病率、高致残率的疾病,由慢性高血糖诱发的血管、神经病变,严重影响了糖尿病患者的生活质量,增加了社会经济负担,关于糖尿病及相关并发症的分子学发病机制受到了普遍关注。近年来一种新型细胞因子 Metrnl 的发现,引发了研究热潮, Metrnl 可作为脂肪因子、肌肉因子、神经营养因子、抗炎因子、免疫调节因子参与机体多种病理生理过程。糖尿病的发病与遗传、肥胖、糖脂代谢紊乱密切相关,已有研究表明[1] [2] [3] Metrnl 在改善糖脂代谢及脂质炎症、拮抗胰岛素抵抗、加速能量代谢、促进葡萄糖摄取等方面发挥积极作用,有关 Metrnl 在糖尿病、肥胖、高脂血症等慢性代谢性疾病中的作用及机制也成为近年的研究热点,且 Metrnl 参与糖尿病的病程进展。但大部分研究均以动物模型为研究对象,本文着重对 Metrnl 在糖尿病及其并发症中的作用及机制进行综述。

2. Metrnl 概述

细胞因子是一类参与机体造血、生长发育、免疫反应等生命活动过程的一种小型分泌蛋白。Metrnl 是一种与神经营养因子 Meteorin 同源的新型分泌蛋白,两者共同构成了一种新的双成员蛋白家族[1]。Meteorin 主要分布于中枢神经系统,而 Metrnl 高表达于脂肪组织、骨骼肌、黏膜和皮肤等组织,在心、肝、肾、脾、肺等实质器官也可检测到 Metrnl 的表达,这也提示 Metrnl 可能在体内通过多个作用靶点发挥其生物学功能。根据 Metrnl 不同的生理功能,也被称为 Cometin (神经营养因子)、亚脂肪素(Subfatin) (脂肪因子)、IL-39 或 IL-41 (炎症因子)等。Rao [2]等人报道了 Metrnl 在不同生理刺激下的表达呈现出组织特异性,运动和寒冷环境暴露后 Metrnl 分别在骨骼肌和脂肪组织中表达,之间无交叉关系,并且通过调节产热、抗炎、 β -氧化等相关基因的表达参与米色脂肪调节能量代谢过程。同时, Metrnl 在改善葡萄糖耐量、拮抗胰岛素抵抗方面也存在积极作用[2] [3] [4]。预示着 Metrnl 可能在代谢性疾病中发挥重要作用。因此,深入研究 Metrnl 在糖尿病及并发症中的作用具有重要意义。

3. Metrnl 的生物学功能

3.1. 营养神经

在内耳发育的研究中发现[1], Metrnl mRNA 在中枢神经系统的背根神经节、神经管底板、内耳中均有表达,并且通过 Janus 激酶/信号转导与转录因子 3 (JAK/STAT3)和有丝分裂原激活蛋白激酶/细胞外调节激酶(MEK-ERK)介导的信号通路发挥促神经突起发育、神经母细胞迁移和螺旋神经节神经元保护作用,其促神经突起发育功能与 Meteorin 共同作用呈现出叠加效应。另外,有研究提出“肌肉-脑轴”学说[5],

通过量化血清和脑脊液(CSF)中 *Metnr1* 的含量,揭示了 *Metnr1* 具备血脑屏障通透性,并且 CSF 中的 *Metnr1* 浓度与血脑屏障功能受损程度相关。可见, *Metnr1* 可能作为肌肉 - 脑轴的中介因子在神经系统疾病中存在相关作用机制。在此之前,尚未报道在动物或人类 CSF 中检测到 *Metnr1* 的表达,CSF 细胞是否具有直接表达 *Metnr1* 的能力也尚未明确。

3.2. 改善糖脂代谢

3.2.1. 糖代谢

促进葡萄糖摄取 葡萄糖的摄取过程由多个磷酸化事件的信号级联反应组成,而 *Metnr1* 被证明增加了与葡萄糖摄取相关的磷酸化反应[6],主要通过刺激葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4)的转录促进葡萄糖向胞内转运,从而增加组织细胞对葡萄糖的利用,减少高血糖环境给机体带来的不利影响。腺苷酸活化激酶 (AMPK)是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,主要参与调节体内能量代谢。AMP/ATP 比值增大时被激活,AMPK 活化后可刺激骨骼肌细胞摄取葡萄糖、诱导脂肪酸氧化、减少肝糖原输出以维持细胞能量稳态。研究发现,*Metnr1* 的表达上调可以通过 AMPK 依赖的方式增加 GLUT4 转录抑制因子组蛋白去乙酰化 5 (HDAC5) 和 GLUT4 转录 Rab-GTP 酶激活蛋白(TBC1D1)的磷酸化,磷酸化的 HDAC5 与配偶蛋白 14-3-3 相互作用将 HDAC5 阻隔在细胞质中,消除其对 GLUT4 转位的抑制作用,从而促进 GLUT4 的转录、增加葡萄糖从细胞外向细胞内的转运。同时, *Metnr1* 增加 AMPK 及其下游乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)、P38 丝裂原活化蛋白激酶(P38MAPK)的磷酸化,以提高骨骼肌细胞对葡萄糖的利用,改善骨骼肌细胞代谢稳态。

抗胰岛素抵抗 2 型糖尿病(T2DM)患者血糖代谢功能障碍主要由外周组织胰岛素抵抗(Insulin Resistance)和胰岛 β 细胞胰岛素分泌不足所致。转录因子过氧化物酶增殖激活受体(PPAR)分为 α 、 δ 、 γ 三个亚型,其中 PPAR γ 在调节脂肪细胞分化和全身脂质代谢中发挥主要作用,而脂肪细胞的分化是胰岛素敏感性和功能型脂肪形成的关键因素[7]。有研究通过建立脂肪细胞 *Metnr1* 特异性敲除和 *Metnr1* 转基因过表达小鼠模型,发现 *Metnr1* 可以通过 PPAR γ 途径增加胰岛素敏感性、改善 IR [4]。*Metnr1* 特异性敲除的小鼠高脂饮食诱导的 IR 加重,而 *Metnr1* 转基因过表达的小鼠可以防止高脂饮食或瘦素缺乏引起的 IR,且 PPAR γ 抑制剂或 PPAR γ 基因敲除可消除 *Metnr1* 的胰岛素增敏效应。另一项研究结论与其相反[8],该研究观察到在人类脂肪细胞分化过程中,*Metnr1* 的表达下调。*Metnr1* 的过表达抑制了脂肪细胞分化和 PPAR γ 的表达、减少了脂肪的生成,可能导致高胰岛素血症和 IR 的发生。但多数研究的结果均提示 *Metnr1* 在机体代谢过程中发挥有利影响,但 *Metnr1* 对不同物种脂肪细胞分化的影响还需要更多更为全面的研究去佐证。

Hu 等[9]提出 *Metnr1* 可以改善高血糖作用于胰岛 β 细胞的不良效应。WNT/ β 连环蛋白(β -Catenin)信号传导通路与组织细胞的损伤修复相关[10],*Metnr1* 可通过激活 WNT/ β -Catenin 通路促进 β 细胞增殖以及抑制 β 细胞凋亡来促进胰岛素的分泌。*Metnr1* 通过改善胰岛 β 细胞功能障碍提高胰岛素分泌能力,并在体内发挥胰岛素增敏因子的作用,将来可能成为 T2DM 的靶向治疗手段。

3.2.2. 脂质代谢

脂肪组织可分为储存能量的白色脂肪和消耗能量的棕色脂肪,棕色脂肪的能量代谢依赖于其高线粒体含量和解偶联蛋白 UCP-1。UCP-1 存在于线粒体内膜中,通过转移质子穿透线粒体内膜,将氧化磷酸化与 ATP 合成解偶联,介导棕色脂肪产热过程[11]。巨噬细胞分为经典途径激活发挥促炎作用的 M1 型和交替途径激活的具有抗炎作用的 M2 型,*Metnr1* 可通过刺激嗜酸性粒细胞依赖的 IL-4/IL-13 的表达,增加脂肪细胞巨噬细胞的交替途径活化,然后进一步促进儿茶酚胺的分泌、上调产热和 β 氧化相关基因 UCP-1、过氧化物酶体增殖激活受体 γ -共激活受体-1 α (PGC-1 α),并增加抗炎因子 IL-10、转化生长因子 (TGF)- β 等的表达[2]。进而促进米色脂肪形成、加速全身能量消耗及改善葡萄糖耐量。*Metnr1* 还参与血

脂水平的调节, 在动物试验中[12], 研究者通过分析 *Metrn1* 基因全身敲除小鼠、肠道特异性 *Metrn1* 敲除小鼠及肝脏特异性 *Metrn1* 敲除小鼠在正常饮食和高脂饮食下血脂的变化情况发现, 正常饮食下, 小鼠的血脂水平无明显变化, 但在高脂饮食下, *Metrn1* 基因全身敲除小鼠的甘油三酯(TG)水平升高, 高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)水平降低, 但低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)水平无明显改变, 肝脏特异性 *Metrn1* 敲除小鼠 HDL-C 和 LDL-C 水平降低, 而 TG 水平没有改变。但肠道特异性 *Metrn1* 敲除并不影响高脂饮食小鼠的血脂水平。另外, *Metrn1* 过表达小鼠脂肪组织中脂肪酶活性增强, 促进 TG 降解, 降低血清 TG 的水平[4]。说明肠道不参与 *Metrn1* 对上述血脂参数的调节过程, 而脂肪组织和肝脏可能是 *Metrn1* 参与血脂代谢的靶器官, 有降低血清 TG、LDL-C 和升高 HDL-C 的治疗功效。

3.3. 抗炎作用

血清中游离脂肪酸水平升高会诱导胰岛素抵抗的发生[13]。在小鼠骨骼肌中, 外源性给予重组 *Metrn1* 后, 减弱了高脂饮食和棕榈酸诱导的促炎转录因子 $\text{NF}\kappa\text{B}$ 核转位和核因子 κB 抑制因子 α ($\text{I}\kappa\text{B}\alpha$)磷酸化, 同时降低白介素 6 (IL-6)、TNF- α 和单核细胞趋化因子 1 (MCP-1)的表达[3]。核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3)炎症小体作为固有免疫的重要组成部分在全身炎症反应和 2 型糖尿病的进展机制中具有重要作用[14]。运动后诱导的骨骼肌表达 *Metrn1* 可以通过刺激细胞外信号调节激酶(ERK)和 P38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路抑制 NLRP3 炎症小体的活化和 IL-1 β 的分泌, 产生抗炎作用[15]。提示 *Metrn1* 可以减轻骨骼肌中脂质介导的炎症活动。并且, *Metrn1* 在 M2 型巨噬细胞中高度表达, 还可调节巨噬细胞多种细胞因子和趋化因子的表达, *Metrn1* 基因全身敲除的小鼠巨噬细胞 II 类主要组织相容性复合体 (MHCII)表达水平显著升高, 还在子宫、肾脏和肝脏中发现了炎症病变[16]。另外, 在银屑病、特应性皮炎、类风湿性关节炎、光化性角化病等屏障组织自身免疫性疾病中, *Metrn1* 水平显著过表达[17], 说明 *Metrn1* 在先天性和获得性免疫反应中发挥潜在的功能作用, 其抗炎作用可能介导运动对代谢性疾病产生积极影响的作用机制。

4. *Metrn1* 在糖尿病及其并发症中的作用

4.1. *Metrn1* 与 T2DM

近年多项研究报道了 T2DM 患者血清中 *Metrn1* 水平的变化, 但得出的结论尚未达成一致。新诊断的 T2DM 患者血清 *Metrn1* 水平较糖耐量正常组和糖耐量受损组明显下降, 且与 IR 及内皮细胞功能障碍标志物 E 选择素、细胞间粘附分子 1 (ICAM-1)、血管细胞粘附分子 1 (VCAM-1)等呈负相关[18], 血清 *Metrn1* 水平降低可能是 T2DM 的潜在危险因素, 预示着增加血清 *Metrn1* 浓度可能降低 T2DM 发病的风险。而另一部分研究表明 T2DM 患者血清 *Metrn1* 水平升高[19] [20], 鉴于 *Metrn1* 在改善葡萄糖耐量、拮抗 IR、促进能量消耗等方面发挥的作用, T2DM 患者血清 *Metrn1* 水平升高可能与机体受到代谢应激反应诱发的防御机制有关, 另外, T2DM 患者通常被宣教加强运动训练, 运动后 *Metrn1* 的表达也会增加。总之, T2DM 患者血清 *Metrn1* 水平可能受到病程长短、药物治疗、生活方式等多种因素影响, T2DM 患者血清 *Metrn1* 水平的变化需进一步探索。

4.2. *Metrn1* 与糖尿病肾病(DN)

目前有关 DN 的发病机制表明与高血糖环境诱导的晚期糖基化终产物(AGCs)增加、氧化/抗氧化系统失衡、炎症反应、脂毒性等显著相关。AGE 修饰的蛋白质与细胞表面特异性受体结合后, 破坏细胞功能稳态, 诱导各种炎症细胞因子的表达和线粒体活性氧(ROS)的生成, 造成细胞组织损伤[21]。非脂肪组织中的脂质蓄积称为异位脂质沉积(ELD), ELD 引发的细胞功能障碍被定义为脂毒性, 肾脏的 ELD 与 DN

的病情发展密切相关, ELD 通过各种机制损伤肾小管上皮细胞、足细胞、系膜外基质细胞等, 造成肾脏损害[22]。研究证明肾脏组织也表达 *Metrn1*, 在糖尿病小鼠和 DN 患者肾脏中的 *Metrn1* 表达水平下降, 且与血清肌酐水平呈负相关[23]。通过 T2DM 患者尿蛋白程度不同分为正常尿蛋白组、微量尿蛋白组和大量尿蛋白组[24]。发现大量尿蛋白组血清 *Metrn1* 显著低于正常尿蛋白组及微量尿蛋白组, 而微量尿蛋白组血清 *Metrn1* 低于正常尿蛋白组, 血清 *Metrn1* 水平降低可能提示肾脏损害, 血清 *Metrn1* 水平的测定可能成为提示肾脏损害的新标志物。并且外源性重组 *Metrn1* 给药或过表达 *Metrn1*, 降低了小鼠的血清肌酐、尿素氮及尿蛋白水平, 减轻了肾小管损伤[23]。主要作用机制为 *Metrn1* 通过转录共激活因子 PGC-1 α 调节去乙酰化酶 3 (SIRT3) 的表达, 上调 SIRT3-AMPK 和 SIRT3-UCP-1 通路活化促进脂肪动员和产热、加强脂肪酸氧化, 并调节线粒体自噬循环和线粒体裂解和融合参与维持线粒体稳态及脂质消耗, 减少肾脏的脂质堆积从而减轻肾脏脂毒性, 发挥保护肾脏的作用。*Metrn1* 在调节肾脏脂质代谢方面有治疗前景, 有望成为延缓 DN 病程进展的治疗新靶点。

4.3. *Metrn1* 与糖尿病心肌病(DCM)

有研究首次表明心肌细胞以自分泌的方式表达 *Metrn1*。心脏来源的 *Metrn1* 受到 PPAR- α 调控并诱导心肌组织的脂肪酸氧化和 M2 型巨噬细胞激活, 发挥抑制心脏肥大、心肌纤维化及改善心功能障碍的作用[25]。在动物实验中, 与之前的研究结果不同, 心肌中的 *Metrn1* mRNA 的表达高于骨骼肌和脂肪组织中的表达[26]。生理情况下, *Metrn1* 在小鼠心脏和心肌细胞中高度表达, 阿霉素(DOX)处理后表达水平明显下降, DOX 诱导抑癌基因 P53 的表达及活化造成心肌毒性, 敲低内源性 *Metrn1* 在心肌组织中的表达进一步加剧了 DOX 诱导的心脏毒性及心肌细胞凋亡, 而 *Metrn1* 心脏特异性过表达后 DOX 暴露小鼠的心肌损害显著缓解。研究还发现, *Metrn1* 通过 CAMP/PKA 信号轴激活去乙酰化酶 1 (SIRT1)。SIRT1 激活后增强抗氧化转录因子 Nrf2 转录活性和 P53 去乙酰化减少心肌中 ROS 生成及细胞凋亡[27] [28]。综上, *Metrn1* 在心脏中发挥抗细胞凋亡、减轻组织氧化应激、心脏保护作用。DCM 的发生发展与糖尿病相关的糖脂代谢功能失调相关, 激发一系列氧化应激和炎症通路对全身组织器官造成损伤, 导致心肌重构和心功能障碍。在上述研究提出 *Metrn1* 对心脏的积极影响后, Lu 等人的研究报道 *Metrn1* 通过失活环鸟苷酸-腺苷酸合成酶/干扰素基因刺激蛋白(cGAS/STING)信号通路改善 DCM 的心肌肥厚、心肌纤维化及舒缩功能障碍[29]。cGAS/STING 信号传导通路激活与干扰素及其他炎症细胞因子的生成相关, *Metrn1* 通过激活磷酸化肝激酶 1/腺苷酸活化激酶/Unc-51 样自噬激活激酶(LKB1/AMPK/ULK1)信号通路激活心肌细胞自噬通路, 抑制 cGAS/STING 通路活化, 并且 ULK1 磷酸化后促进了 STING 的去磷酸化及线粒体转位, 在心肌细胞中 STING 与肿瘤坏死因子受体相关因子 2 (TRAF2)形成复合物, 增强 STING 的泛素化及降解, 加强心肌细胞的自噬活动, 改善高糖诱导的心脏损害。以上研究表明心肌中表达的 *Metrn1* 以自分泌的途径作用于心脏本身, 通过激活一系列信号通路, 在逆转心肌重构、保护心肌组织受损、改善心脏功能中具有重要作用, 为 DCM 的治疗提供了创新性的治疗动机。

4.4. *Metrn1* 与糖尿病视网膜病变(DR)

DR 是糖尿病常见的微血管并发症之一, 发生率随着糖尿病患病时间的延长而升高, 根据视网膜病变程度可分为非增殖型 DR (NPDR)和增殖型 DR (PDR), NPDR 主要以微血管瘤形成、出血点和渗出为主, 而 PDR 主要表现为新生血管形成、纤维血管增殖等。糖尿病改变了视网膜中神经-血管的相互作用, 导致视网膜“神经血管单元(NUV)”功能障碍, NUV 在创建血-视网膜屏障、维持视网膜内环境稳态、调节视网膜血流及代谢等方面具有重要作用[30]。目前的研究认为 DR 的发病机制与视网膜神经-血管功能紊乱有关, DR 患者除眼底微血管病变外还合并视网膜神经的病变, 另外, 炎症反应及氧化应激也参与

DR 的发病, 但糖尿病代谢紊乱在 DR 的发病机制中的作用尚待进一步明确阐述。现有关 Metrnl 与 DR 的关系的研究较少, 已有的研究中表明[31], PDR 组血清中 Metrnl 水平较 NPDR 组明显下降, DR 患者血清 Metrnl 水平可能受视网膜病变程度影响。上述结果说明 Metrnl 可能参与了 DR 的发病过程或其血清水平一定程度上可以代表视网膜病变的进展程度。另一项研究发现 PDR 患者玻璃体的 Metrnl 表达下降, PDR 和 NPDR 患者血清 Metrnl 水平均下降, Metrnl 在 DR 患者体内的表达受到抑制[32]。通过多焦视网膜电图(mf-ERG)评估视网膜功能发现, PDR 患者玻璃体或血清 Metrnl 表达越高, 其视网膜神经纤维层(RNFL)厚度越厚, 提示 Metrnl 对视网膜有一定保护作用, 但 Metrnl 在 DR 中的作用及机制仍需进一步探讨。

5. 总结

Metrnl 作为一种新型分泌蛋白, 其生理功能及其在疾病中发挥的作用有待更深入的研究。根据已知的研究结论, Metrnl 在全身组织中分布广泛, 具有功能多样性, 但 Metrnl 在体内如何发挥作用, 相关受体及信号通路尚不完全明确。基于 Metrnl 在能量代谢、葡萄糖利用、胰岛素抵抗、抗炎、调节免疫等多方面的生理学功能, 其可能在糖尿病等慢性代谢性疾病中发挥重要作用。针对 Metrnl 在糖尿病患者机体代谢中作用机制的研究, 对于预糖尿病的疾病进展及治疗具有重要意义。

参考文献

- [1] Jorgensen, J.R., Fransson, A., Fjord-Larsen, L., *et al.* (2012) Cometin Is a Novel Neurotrophic Factor That Promotes Neurite Outgrowth and Neuroblast Migration *in Vitro* and Supports Survival of Spiral Ganglion Neurons *in Vivo*. *Experimental Neurology*, **233**, 172-181. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.09.027>
- [2] Rao, R.R., Long, J.Z., White, J.P., *et al.* (2014) Meteorin-Like Is a Hormone That Regulates Immune-Adipose Interactions to Increase Beige Fat Thermogenesis. *Cell*, **157**, 1279-1291. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.065>
- [3] Jung, T.W., Lee, S.H., Kim, H.C., *et al.* (2018) METRNL Attenuates Lipid-Induced Inflammation and Insulin Resistance via AMPK or PPAR δ -Dependent Pathways in Skeletal Muscle of Mice. *Experimental & Molecular Medicine*, **50**, 1-11. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0147-5>
- [4] Li, Z.Y., Song, J., Zheng, S.L., *et al.* (2015) Adipocyte Metrnl Antagonizes Insulin Resistance through PPAR γ Signaling. *Diabetes*, **64**, 4011-4022. <https://doi.org/10.2337/db15-0274>
- [5] Berghoff, M., Hopfinger, A., Rajendran, R., *et al.* (2021) Evidence of a Muscle-Brain Axis by Quantification of the Neurotrophic Myokine METRNL (Meteorin-Like Protein) in Human Cerebrospinal Fluid and Serum. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article 3271. <https://doi.org/10.3390/jcm10153271>
- [6] Lee, J.O., Byun, W.S., Kang, M.J., *et al.* (2020) The Myokine Meteorin-Like (Metrnl) Improves Glucose Tolerance in Both Skeletal muscle Cells and Mice by Targeting AMPK α 2. *The FEBS Journal*, **287**, 2087-2104. <https://doi.org/10.1111/febs.15301>
- [7] Gatticchi, L., Petricciuolo, M., Scarpelli, P., *et al.* (2021) Tm7sf2 Gene Promotes Adipocyte Differentiation of Mouse Embryonic Fibroblasts and Improves Insulin Sensitivity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Cell Research*, **1868**, Article ID: 118897. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118897>
- [8] Loffler, D., Landgraf, K., Rockstroh, D., *et al.* (2017) METRNL Decreases during Adipogenesis and Inhibits Adipocyte Differentiation Leading to Adipocyte Hypertrophy in Humans. *International Journal of Obesity*, **41**, 112-119. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.180>
- [9] Hu, W., Wang, R. and Sun, B. (2021) Meteorin-Like Ameliorates β Cell Function by Inhibiting β Cell Apoptosis of and Promoting β Cell Proliferation via Activating the WNT/ β -Catenin Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 627147. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.627147>
- [10] Senouthai, S., Wang, J.J., Fu, D.D. and You, Y.W. (2019) Fractalkine Is Involved in Lipopolysaccharide-Induced Podocyte Injury through the Wnt/ β -Catenin Pathway in an Acute Kidney Injury Mouse Model. *Inflammation*, **42**, 1287-1300. <https://doi.org/10.1007/s10753-019-00988-1>
- [11] U-Din, M., Rebelos, E., Saari, T., *et al.* (2023) Thermogenic Capacity of Human Supraclavicular Brown Fat and Cold-Stimulated Brain Glucose Metabolism. *Metabolites*, **13**, Article 387. <https://doi.org/10.3390/metabo13030387>
- [12] Qi, Q., Hu, W.J., Zheng, S.L., *et al.* (2020) Metrnl Deficiency Decreases Blood HDL Cholesterol and Increases Blood Triglyceride. *Acta Pharmacologica Sinica*, **41**, 1568-1575. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-0368-8>

- [13] Kahleova, H., Hlozkova, A., Fleeman, R., *et al.* (2019) Fat Quantity and Quality, as Part of a Low-Fat, Vegan Diet, Are Associated with Changes in Body Composition, Insulin Resistance, and Insulin Secretion. A 16-Week Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, **11**, Article 615. <https://doi.org/10.3390/nu11030615>
- [14] Gora, I.M., Ciechanowska, A. and Ladyzynski, P. (2021) NLRP3 Inflammasome at the Interface of Inflammation, Endothelial Dysfunction, and Type 2 Diabetes. *Cells*, **10**, Article 314. <https://doi.org/10.3390/cells10020314>
- [15] Javaid, H., Sahar, N.E., ZhuGe, D.L. and Huh, J.Y. (2021) Exercise Inhibits NLRP3 Inflammasome Activation in Obese Mice via the Anti-Inflammatory Effect of Meteorin-Like. *Cells*, **10**, Article 3480. <https://doi.org/10.3390/cells10123480>
- [16] Ushach, I., Arrebillaga-Boni, G., Heller, G.N., *et al.* (2018) Meteorin-Like/Meteorin- β Is a Novel Immunoregulatory Cytokine Associated with Inflammation. *The Journal of Immunology*, **201**, 3669-3676. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800435>
- [17] Ushach, I., Burkhardt, A.M., Martinez, C., *et al.* (2015) METEORIN-LIKE Is a Cytokine Associated with Barrier Tissues and Alternatively Activated Macrophages. *Clinical Immunology*, **156**, 119-127. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2014.11.006>
- [18] El-Ashmawy, H.M., Selim, F.O., Hosny, T.A.M. and Almassry, H.N. (2019) Association of Low Serum Meteorin Like (Metrl) Concentrations with Worsening of Glucose Tolerance, Impaired Endothelial Function and Atherosclerosis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **150**, 57-63. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.02.026>
- [19] Wang, K., Li, F., Wang, C., *et al.* (2019) Serum Levels of Meteorin-Like (Metrl) Are Increased in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus and Are Associated with Insulin Resistance. *Medical Science Monitor*, **25**, 2337-2343. <https://doi.org/10.12659/MSM.915331>
- [20] AlKhairi, I., Cherian, P., Abu-Farha, M., *et al.* (2019) Increased Expression of Meteorin-Like Hormone in Type 2 Diabetes and Obesity and Its Association with Irisin. *Cells*, **8**, Article 1283. <https://doi.org/10.3390/cells8101283>
- [21] Rabbani, N. and Thornalley, P.J. (2018) Advanced Glycation End Products in the Pathogenesis of Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, **93**, 803-813. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.034>
- [22] Opazo-Rios, L., Mas, S., Marin-Royo, G., *et al.* (2020) Lipotoxicity and Diabetic Nephropathy: Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 2632. <https://doi.org/10.3390/ijms21072632>
- [23] Zhou, Y., Liu, L., Jin, B., *et al.* (2023) Metrl Alleviates Lipid Accumulation by Modulating Mitochondrial Homeostasis in Diabetic Nephropathy. *Diabetes*, **72**, 611-626. <https://doi.org/10.2337/figshare.22120454.v1>
- [24] Wang, R., Hu, D., Zhao, X.Y. and Hu, W.C. (2020) Correlation of Serum Meteorin-Like Concentrations with Diabetic Nephropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **169**, Article ID: 108443. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108443>
- [25] Ruperez, C., Ferrer-Curriu, G., Cervera-Barea, A., *et al.* (2021) Meteorin-Like/Meteorin- β Protects Heart against Cardiac Dysfunction. *Journal of Experimental Medicine*, **218**, e20201206. <https://doi.org/10.1084/jem.20201206>
- [26] Hu, C., Zhang, X., Song, P., *et al.* (2020) Meteorin-Like Protein Attenuates Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity via Activating cAMP/PKA/SIRT1 Pathway. *Redox Biology*, **37**, Article ID: 101747. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101747>
- [27] Wang, S.D., Wang, Y.G., Zhang, Z.G., Liu, Q. and Gu, J.L. (2017) Cardioprotective Effects of Fibroblast Growth Factor 21 against Doxorubicin-Induced Toxicity via the SIRT1/LKB1/AMPK Pathway. *Cell Death & Disease*, **8**, e3018. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.410>
- [28] Chen, H., Lin, X., Yi, X., *et al.* (2022) SIRT1-Mediated p53 Deacetylation Inhibits Ferroptosis and Alleviates Heat-stress-Induced Lung Epithelial Cells Injury. *International Journal of Hyperthermia*, **39**, 977-986. <https://doi.org/10.1080/02656736.2022.2094476>
- [29] Lu, Q.B., Ding, Y., Liu, Y., *et al.* (2022) Metrl Ameliorates Diabetic Cardiomyopathy via Inactivation of cGAS/STING Signaling Dependent on LKB1/AMPK/ULK1-Mediated Autophagy. *Journal of Advanced Research*. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2022.10.014>
- [30] Antonetti, D.A., Silva, P.S. and Stitt, A.W. (2021) Current Understanding of the Molecular and Cellular Pathology of Diabetic Retinopathy. *Nature Reviews Endocrinology*, **17**, 195-206. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00451-4>
- [31] 刘翠明, 马学芹, 唐正和, 等. 糖尿病视网膜病变患者血清 Metrl 和鸢尾素水平变化及其临床意义[J]. 眼科新进展, 2022, 42(6): 469-473.
- [32] 张蓝月. 镍纹样蛋白(Metrl)与糖尿病视网膜病变的关系[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2022.