

· 综述 ·

NPY/AgRP 与肥胖及其相关疾病研究进展

于璐 宋海燕

【摘要】 全球超重及肥胖症患者超过 14 亿，在发达国家中该人群数量更是翻倍。自 1980 年以来，发展中国家超重及肥胖症患者人数较此前增加了 3 倍。肥胖与许多疾病密切相关，包括糖尿病、脑卒中和某些类型的癌症。研究表明肥胖患者每年医疗费用比体型正常者多出约 42%。控制肥胖已迫在眉睫。近年来，许多国内外学者发现神经肽是调节食欲的关键信号分子。该文将着重阐述神经肽中的神经肽 Y/刺鼠相关蛋白与肥胖及其相关疾病的研究进展。

【关键词】 神经肽；神经肽 Y/刺鼠相关蛋白；肥胖；2 型糖尿病；动脉硬化性心血管疾病

Research progress on association between NPY/AgRP and obesity and related diseases Yu Lu, Song Haiyan. Department of Endocrine and Metabolic Diseases, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Key Laboratory of Hormone and Endocrine Diseases of Harbin Medical University, Harbin 150086, China
Correspondent author, Song Haiyan, E-mail: songhytky@126.com

【Abstract】 More than 1.4 billion of people are classified as overweight and obese patients across the world, and the number of such patients has been doubled in developed countries. Since 1980, the number of overweight and obesity patients has been increased threefold in developing countries. Obesity is closely related to multiple diseases, such as diabetes mellitus, stroke and certain types of cancer. Previous research has demonstrated that the medical expense of obese patients is approximately 42% more on that of their counterparts with normal weight. Control of obesity is an imminent task. Recently, many scholars at home and abroad have found that neuropeptide is a key signal molecule to regulate the appetite. In this article, the research progress on the correlation between neuropeptide Y/Agouti-related protein, obesity and related diseases was summarized.

【Key words】 Neuropeptide; Neuropeptide Y/Agouti-related protein; Obesity;
Type 2 diabetes mellitus; Atherosclerotic cardiovascular disease

神经肽是一类通过神经元调节分泌途径释放并作用于神经基底的小蛋白质。在中枢神经系统中，肽已被证实是重要的信号分子，可以增加或降低食欲，现通过研究已知大脑内神经肽 Y (NPY)/刺鼠相关蛋白 (AgRP) 神经元产生的肽类物质共同调控食欲和减少新陈代谢及能量的消耗。NPY 在人体的中枢和外周神经广泛分布，具有明确的调控食欲的功能。AgRP 是一种强效和长效的食欲刺激物质。研究与食欲相关的生物活性物质可以认识肥胖及其相关疾病的病因，为治疗找到新靶点。

一、NPY/AgRP 的来源、分布及作用

1. NPY 的来源及分布

NPY 于 1982 年由 Tatemoto 等首次从猪脑中分

离出，其结构与胰多肽、YY 肽相似，N 端为酪氨酸，C 端为酪氨酸酰胺，每个分子含有 5 个氨基酸残基。NPY 是一种遍布全体的生物活性信息物质，到目前为止，已经鉴定出 6 种哺乳动物 NPY 受体亚型，即 NPY-Y1~6 受体，NPY 通过结合其受体参与许多生理过程，包括皮层兴奋性、应激反应、食物摄取、能量储存、调节脂肪代谢、调节昼夜节律、减低饮酒欲、调节与控制血压。在自主系统中，NPY 是一种强血管收缩剂，也会引起脂肪组织的生长^[1]。在机体的中枢神经中，NPY 主要集中在下丘脑的弓状核，也分布于大脑皮层、脑干和纹状体^[2-3]。在外周神经中，NPY 主要分布于交感神经系统及肾上腺髓质^[4-6]。外周组织呼吸、循环、消化和泌尿等系统均存在 NPY。

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2019.02.004

基金项目：国家自然科学基金 (81370903)

作者单位：150086 哈尔滨，哈尔滨医科大学附属第二医院内分泌代谢病科 哈尔滨医科大学激素与内分泌疾病重点实验室

通信作者，宋海燕，E-mail: songhytky@126.com

2. AgRP 的来源及分布

AgRP 于 1992 年首次被发现, 其由 131 个氨基酸组成, 羧基端含有特征性的 Cys 结构域。AgRP 与 Agouti 蛋白具有 25% 的一致性, 人和啮齿动物 AgRP 分别由 132 和 131 个氨基酸组成, C 端含有特征性的 Cys 结构域^[7]。AgRP 主要表达于下丘脑和肾上腺组织, 在睾丸、肾和肺中的表达较少。

3. NPY/AgRP 对摄食行为的调节作用

在 1984 年, NPY 就被证实具有增加食欲的作用。随后发现了更多参与调节食欲的多肽, 其中即包括了 AgRP。当下丘脑弓形核 (ARC) 内 NPY/AgRP 神经元受到刺激后不仅可以释放 NPY, 与其受体结合调节摄食, 而且可以通过释放 AgRP 作用于室旁核内 MC3/4 受体并拮抗阿黑皮素原 (POMC) 调节摄食行为^[7]。相关研究表明, 即使在能量充足的状态下, 激活小鼠的 AgRP 神经元仍可刺激小鼠觅食, 而且中枢 NPY/AgRP 给药可显著增加小鼠的觅食欲望、食物囤积和食物摄入量^[8-9]。有小鼠研究表明, NPY 能促进快速但短暂的食物摄取行为, 而 AgRP 以缓慢但长期的方式驱动小鼠觅食, 在西伯利亚仓鼠中, 这些摄食行为的时间离散性尤为明显^[10]。NPY 增加了觅食欲望、食物囤积和食物摄入量, 但这种增加性是短暂的, 动物在注射 NPY 后 24 h 内食欲恢复到基线水平^[11]。NPY 引起的快速且短暂的摄食欲望和消耗行为是通过离散 NPY 受体介导的。选择性 NPY-Y1 受体激动剂能更强烈地促进动物的食物囤积行为而非食物摄入量, 而 NPY-Y5 受体激动剂能刺激动物食物摄取行为, 但仅轻微驱使其进行食物囤积^[12]。相反, AgRP 显著增加动物的食物囤积量, 远大于食物觅食欲望或食物摄入量, 这种作用在动物注射 AgRP 后的第 2~7 日尤为明显。上述研究为通过个体化调节摄食行为而控制肥胖及其并发症的发生发展提供了理论依据。

二、NPY/AgRP 与体质量调节

体质量受神经系统和内分泌系统的双重调节。中枢神经系统控制饥饿感和食欲, 影响能量消耗速率、调节与能量存储有关激素的分泌, 在脂肪代谢及体质量调节中发挥重要作用。脂肪组织分为白色脂肪组织 (WAT) 和棕色脂肪组织 (BAT) 两大类, 其中 WAT 参与能量储存和内分泌调节, BAT 参与热量的产生。过多的脂肪堆积将导致肥胖。肥胖的发生涉及过多的食物摄入和 (或) 能量消耗减少之间的复杂相互作用, 在这方面, NPY/

AgRP 是机体能量代谢的重要调节因子, 影响体质量的发展。

ARC 不仅与端脑、下丘脑、脑干中的其它核有广泛的神经联系, 而且还可接收外周激素和营养素的信号。这使得 ARC 成为整合内外信号、食欲和机体能量平衡的控制中心。NPY/AgRP 和 POMC 神经元在 ARC 区分布广泛, NPY/AgRP 神经元可通过受体 NPY-Y1 或神经递质 γ -氨基酸丁酸刺激 POMC, 抑制 POMC 神经元的食欲下降效应。外周组织来源的胰岛素和瘦素可抑制 NPY 的表达, 导致食欲下降, 但 Ghrelin 则相反。上述信号由 NPY/AgRP 和 POMC 神经元产生, 然后输送到下丘脑室旁核、背内侧核和其它区域, 以协调全身的摄食反应和能量代谢。外周神经中的 NPY 在促进 WAT 储存和减弱 BAT 的产热作用方面也起关键作用。WAT 分泌的 NPY 可与 NPY-Y1 和 NPY-Y2 受体相互作用, 促进腹壁血管生成和原 WAT 的增殖分化, 最终导致肥胖的发生。外国学者发现, 过表达小鼠下丘脑内 NPY 3 周后其体质量增加约 75%^[12]。NPY 也可以抑制 BAT 区域的交感神经活动, 并降低能量消耗。

三、NPY/AgRP 与 2 型糖尿病

2 型糖尿病患者中约 90% 的病例表现为胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能受损。糖尿病前期的特点是高胰岛素血症、糖耐量受损以及胰岛素抵抗, NPY 参与了这些病理生理过程。胰岛素和瘦素在中枢神经系统中的靶点是 ARC 中的 NPY 神经元^[13]。在生理条件下, 胰岛素和瘦素水平的升高可能对下丘脑 NPY 神经元产生负反馈作用并抑制其活性。有报道称, 在 2 型糖尿病模型中下丘脑 NPY 显著增加, 这与糖尿病自主神经病变、血管疾病、肾脏疾病和糖尿病眼病等并发症的发生有关^[14]。向脑室注射外源性 NPY 可刺激食欲, 导致血糖升高, 但并无增加外周血糖的消耗。有学者发现敲除大鼠 NPY-Y1、Y2、Y4 受体可逆转高胰岛素血症。其它研究表明, 下丘脑 NPY 表达的增加可通过 NPY-Y1 受体和 NPY-Y5 受体分别诱导肝细胞和脂肪细胞的胰岛素抵抗^[15]。NPY 神经元分布在胰腺, 胰岛细胞分泌 NPY, 有研究表明, 注射大剂量的外源性 NPY 胰岛细胞可以降低胰岛素的分泌。敲除胰岛细胞 NPY 基因后胰岛素分泌增加, 表明 NPY 可能局部抑制胰腺中胰岛素的分泌, 从而参与 2 型糖尿病的发病。

四、NPY/AgRP 与动脉硬化性心血管疾病

在心血管系统中, NPY 主要表达并存在于冠状动脉、内皮细胞和交感神经支配的心肌细胞中, 以及其它经典的神经递质如交感神经去甲肾上腺素。其中内皮细胞是血管壁和血液之间的屏障, 内皮功能障碍可导致脂质、炎症细胞、凝血物质、血管平滑肌细胞增殖和血管生成, 促进动脉粥样硬化斑块的形成。已有研究表明, NPY-Y1、Y2 和 Y5 受体分布在内皮细胞上, 在病理条件下, NPY 结合 NPY-Y1 受体发挥血管收缩作用, 增强去甲肾上腺素的血管收缩功能, 从而导致血压升高、局部血管狭窄和痉挛, 进而造成内皮细胞的退缩和不连续。此外, NPY 与 NPY-Y1 受体的结合会促进内皮细胞的有丝分裂, 在血管内膜增厚过程中起关键作用。动脉粥样硬化斑块中泡沫细胞的形成和斑块的慢性炎症是动脉粥样硬化形成的主要环节, 研究显示, NPY 在动脉粥样硬化斑块中的表达水平显著增加, 大量巨噬细胞易于聚集成泡沫细胞, 参与动脉粥样硬化斑块的形成, NPY-Y1、Y2 和 Y5 受体参与了这一过程。在动脉粥样硬化形成过程中, 血管平滑肌细胞的病理生理变化极为重要, NPY 在各方面影响血管平滑肌细胞, NPY 可增加血管平滑肌细胞胞质中钙离子的浓度, 激活蛋白激酶 C, 促进有丝分裂, 从而导致动脉粥样硬化。

五、展望

最近的小样本研究表明, 血浆 NPY/AgRP 的浓度与冠状动脉粥样硬化性心脏病和缺血性卒中相关。糖尿病与肥胖人群、高胆固醇血症、高血压病患者血浆的 NPY/AgRP 浓度明显高于正常人群, NPY/AgRP 基因的多态性决定了 NPY/AgRP 表达水平的高低, 也影响了相关疾病的发病率。NPY/AgRP 有可能成为上述疾病治疗的新靶点。

参 考 文 献

- [1] Crnkovic S, Egemnazarov B, Jain P, Seay U, Gattinger N, Marsh LM, Bólint Z, Kovacs G, Ghanim B, Klepetko W, Schermuly RT, Weissmann N, Olschewski A, Kwapiszewska G. NPY/Y₁ receptor-mediated vasoconstrictory and proliferative effects in pulmonary hypertension. *Br J Pharmacol*, 2014, 171 (16): 3895-3907.
- [2] Ogden CL, Carroll MD, Fryar CD, Flegal KM. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief*, 2015, (219): 1-8.
- [3] Chambers AP, Woods SC. The role of neuropeptide Y in energy homeostasis. *Handb Exp Pharmacol*, 2012, (209): 23-45.
- [4] Hirsch D, Zukowska Z. NPY and stress 30 years later: the peripheral view. *Cell Mol Neurobiol*, 2012, 32 (5): 645-659.
- [5] Bäckberg M, Madjid N, Ogren SO, Meister B. Down-regulated expression of agouti-related protein (AGRP) mRNA in the hypothalamic arcuate nucleus of hyperphagic and obese tub/tub mice. *Brain Res Mol Brain Res*, 2004, 125 (1-2): 129-139.
- [6] Ollmann MM, Wilson BD, Yang YK, Kerns JA, Chen Y, Gantz I, Barsh GS. Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. *Science*, 1997, 278 (5335): 135-138.
- [7] 贾敏, 贺媛, 张晓辉, 张淑苗, 李娟, 顾晓明, 王跃民, 樊荣, 裴建明. 肥胖相关性神经肽 Y 研究现状. *神经解剖学杂志*, 2017, 33(1): 107-110.
- [8] Atasoy D, Betley JN, Su HH, Sternson SM. Deconstruction of a neural circuit for hunger. *Nature*, 2012, 488 (7410): 172-177.
- [9] Teubner BJ, Keen-Rhinehart E, Bartness TJ. Third ventricular coinjection of subthreshold doses of NPY and AgRP stimulate food hoarding and intake and neural activation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2012, 302 (1): R37-R48.
- [10] Krashes MJ, Shah BP, Koda S, Lowell BB. Rapid versus delayed stimulation of feeding by the endogenously released AgRP neuron mediators GABA, NPY, and AgRP. *Cell Metab*, 2013, 18 (4): 588-595.
- [11] Day DE, Keen-Rhinehart E, Bartness TJ. Role of NPY and its receptor subtypes in foraging, food hoarding, and food intake by Siberian hamsters. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2005, 289 (1): R29-R36.
- [12] Bo E, Farinetti A, Marraudino M, Sterchele D, Eva C, Gotti S, Panzica G. Adult exposure to tributyltin affects hypothalamic neuropeptide Y, Y1 receptor distribution, and circulating leptin in mice. *Andrology*, 2016, 4 (4): 723-734.
- [13] Coppari R, Ichinose M, Lee CE, Pullen AE, Kenny CD, McGovern RA, Tang V, Liu SM, Ludwig T, Chua SC Jr, Lowell BB, Elmquist JK. The hypothalamic arcuate nucleus: a key site for mediating leptin's effects on glucose homeostasis and locomotor activity. *Cell Metab*, 2005, 1 (1): 63-72.
- [14] Abe M, Saito M, Ikeda H, Shimazu T. Increased neuropeptide Y content in the arcuate-paraventricular hypothalamic neuronal system in both insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetic rats. *Brain Res*, 1991, 539 (2): 223-227.
- [15] Long M, Zhou J, Li D, Zheng L, Xu Z, Zhou S. Long-term over-expression of neuropeptide Y in hypothalamic paraventricular nucleus contributes to adipose tissue insulin resistance partly via the Y5 receptor. *PLoS One*, 2015, 10 (5): e0126714.

(收稿日期: 2018-11-10)

(本文编辑: 洪悦民)