

脂肪因子Metrnl在代谢性疾病中的研究进展

王 茜, 冯梅琪, 胡岭山, 李名帆, 张 磊*

山东医药大学附属医院内分泌科, 山东 滨州

收稿日期: 2026年8月9日; 录用日期: 2026年9月3日; 发布日期: 2026年9月10日

摘 要

肥胖、2型糖尿病、代谢相关脂肪性肝病、多囊卵巢综合征等代谢性疾病发病率逐年攀升, 已成为全球重要公共卫生问题, 其核心病理机制与胰岛素抵抗、糖脂代谢紊乱及多组织慢性低度炎症密切相关。Meteorin-like (Metrnl)是兼具脂肪因子与肌因子属性的新型多功能分泌蛋白, 广泛表达于机体核心代谢器官, 可通过AMPK、PPAR γ 、TLR4/NF- κ B等多条通路, 双向调控糖脂代谢与免疫炎症, 阻断代谢紊乱恶性循环。近年研究证实, Metrnl在不同代谢性疾病及病程中存在表达异质性, 可精准参与疾病发生、发展全过程, 具备重要的诊疗参考价值。本文系统梳理国内外Metrnl相关基础与临床研究, 总结其生物学特性、对各类代谢性疾病的调控作用及核心分子机制, 剖析当前研究争议与临床转化瓶颈, 展望其临床应用前景, 旨在为代谢性疾病的机制研究、早期筛查及靶向治疗提供理论依据。

关键词

Metrnl, 脂肪因子, 代谢性疾病, 胰岛素抵抗, 低度慢性炎症

Research Progress of Fat Factor Metrnl in Metabolic Diseases

Xi Wang, Meiqi Feng, Lingshan Hu, Mingfan Li, Lei Zhang*

Department of Endocrinology, Shandong Medical and Pharmaceutical University Hospital, Binzhou Shandong

Received: August 9, 2026; accepted: September 3, 2026; published: September 10, 2026

Abstract

The incidence rate of metabolic diseases, such as obesity, type 2 diabetes, metabolic fatty liver disease, polycystic ovary syndrome, has increased year by year, and has become an important global public health problem. Its core pathological mechanism is closely related to insulin resistance, glucose and lipid metabolism disorders, and chronic low-grade inflammation of multiple tissues.

*通讯作者。

文章引用: 王茜, 冯梅琪, 胡岭山, 李名帆, 张磊. 脂肪因子 Metrnl 在代谢性疾病中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 1230-1244. DOI: 10.12677/acm.2026.1693158

Meteorin like (Metrl) is a novel multifunctional secreted protein that combines the properties of adipokines and myokines. It is widely expressed in the core metabolic organs of the body and can bidirectionally regulate glucose and lipid metabolism and immune inflammation through multiple pathways such as AMPK, PPAR γ , TLR4/NF- κ B, blocking the vicious cycle of metabolic disorders. In recent years, research has confirmed that there is heterogeneity in the expression of Metrl in different metabolic diseases and disease courses, which can accurately participate in the entire process of disease occurrence and development, and has important diagnostic and therapeutic reference value. This article systematically reviews the basic and clinical research on Metrl at home and abroad, summarizes its biological characteristics, regulatory effects on various metabolic diseases, and core molecular mechanisms. It analyzes the current research controversies and clinical translation bottlenecks, and looks forward to its clinical application prospects. The aim is to provide theoretical basis for the mechanism research, early screening, and targeted treatment of metabolic diseases.

Keywords

Metrl, Fat Factor, Metabolic Diseases, Insulin Resistance, Low Degree Chronic Inflammation

Copyright © 2026 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

代谢性疾病是临床高发的慢性异质性疾病群体，以机体糖脂代谢紊乱、能量稳态失衡为核心特征，主要涵盖肥胖、2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)、多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)等[1]-[3]。此类疾病共享胰岛素抵抗、脂质异位沉积、组织低度慢性炎症等病理环节，各疾病间相互影响、互为危险因素，随生活方式改变其发病率持续升高且呈年轻化趋势，已成为威胁人群健康、增加社会医疗负担的重要公共卫生问题。目前代谢性疾病的具体发病机制尚未完全阐明，临床现有诊疗手段多以对症干预为主，缺乏早期特异性诊断指标与精准靶向治疗方案，因此挖掘兼具代谢调控与炎症介导作用的关键分子，对优化代谢疾病临床诊疗体系具有重要意义。

脂肪组织除储能功能外，可分泌多种活性脂肪因子，参与全身多组织代谢调控与免疫应答，脂肪因子功能失衡是代谢紊乱发生发展的重要诱因[4] [5]。Meteorin-like (Metrl)是 meteorin 家族的新型分泌型蛋白，兼具脂肪因子与肌因子双重生物学功能，可被运动、低温刺激、高脂饮食、慢性炎症等多种临床常见应激状态诱导表达，广泛参与多器官代谢重塑与炎症调控[6] [7]。相较于传统脂肪因子，Metrl 调控通路更广、生物学效应更复杂，在不同代谢疾病、不同病程阶段表现出差异化表达模式，对疾病发生、进展及预后具有潜在评估价值。当前国内针对 Metrl 与代谢性疾病的系统性临床综述较少，研究争议与转化问题缺乏统一梳理。基于此，本文结合近年基础与临床研究成果，系统总结 Metrl 的生物学特性及其在各类代谢性疾病中的研究进展，剖析现存研究局限与临床转化难点，为其临床应用推广提供理论依据。

2. 代谢性疾病整体概述

2.1. 代谢性疾病定义与疾病谱

代谢性疾病是一类由遗传、环境、生活方式等多因素共同介导的全身性慢性疾病，核心本质为机体

物质代谢与能量代谢调控网络紊乱,以糖代谢异常、脂质蓄积、能量稳态失衡、组织低度慢性炎症、胰岛素抵抗为通用病理内核,累及全身内分泌、循环、消化、生殖等多个系统。相较于急性器质性疾病,代谢性疾病具有起病隐匿、病程漫长、异质性高、相互共病、不可逆进展的典型特征,早期无特异性临床症状,确诊时多已伴随多器官功能损伤,是现代医学重点防控的慢性疾病群体。广义代谢性疾病涵盖糖类代谢疾病、脂质代谢疾病、蛋白质代谢疾病、矿物质代谢疾病及内分泌代谢紊乱相关疾病,其中临床发病率最高、社会危害最显著的疾病谱主要包括单纯性肥胖、2型糖尿病、代谢相关脂肪性肝病、多囊卵巢综合征,四类疾病互为危险因素、病理机制互通、临床共病率极高,构成了当代代谢疾病的核心研究体系。

肥胖是代谢紊乱的始发性基础疾病,以白色脂肪组织异常过度堆积、脂肪细胞肥大增生、脂肪微环境炎症活化为主要特征,是T2DM、MAFLD、PCOS发生的独立危险因素[8]。2型糖尿病是最常见的糖代谢紊乱疾病,核心病理为外周组织胰岛素抵抗合并胰岛 β 细胞功能进行性衰退,最终导致持续性高血糖状态,可诱发眼底病变、肾病、心脑血管病变等微血管及大血管并发症[3]。代谢相关脂肪性肝病是脂质异位沉积的代表性疾病,病变局限于肝脏,从单纯性肝细胞脂肪变性逐步进展为非酒精性脂肪性肝炎、肝纤维化、肝硬化甚至肝癌,是当前全球慢性肝病的首要病因[2]。多囊卵巢综合征是育龄女性专属的生殖代谢复合型疾病,同时存在内分泌紊乱与全身代谢异常,以高雄激素血症、排卵障碍、卵巢多囊样改变为生殖表型,以胰岛素抵抗、肥胖、糖脂紊乱为代谢表型,严重影响女性生殖健康与远期代谢预后[1]。四类疾病共同构成了本文研究的核心代谢疾病体系,其共性病理机制与差异化临床表型,为Metrn1的多功能调控研究提供了完整的疾病模型。

2.2. 代谢性疾病核心共性病理机制

近年来大量基础与临床共识证实,胰岛素抵抗、脂质异位沉积、多组织低度慢性免疫炎症是上述代谢疾病共享的三大核心病理环节,三者相互交织、彼此促进,形成不可逆的代谢紊乱恶性循环,是代谢性疾病持续进展的根本驱动力[9]。

胰岛素抵抗是所有代谢性疾病的核心始动病理改变,指骨骼肌、脂肪、肝脏、卵巢等外周靶组织对胰岛素的敏感性显著下降,胰岛素无法有效介导葡萄糖摄取与利用,机体代偿性分泌过量胰岛素,进而引发高胰岛素血症、糖代谢紊乱、脂质合成异常等一系列连锁反应[10]。在肥胖中,脂肪细胞肥大挤压导致胰岛素信号传导受阻[11];在T2DM中,全身广泛性胰岛素抵抗合并胰岛功能损伤;在MAFLD中,肝脏特异性胰岛素抵抗促进肝糖原异生与脂质合成;在PCOS中,卵巢局部胰岛素抵抗直接诱发高雄激素生成与卵泡发育障碍[12]-[14]。胰岛素抵抗贯穿四类疾病全程,是连接各类代谢紊乱的核心枢纽。

脂质异位沉积是代谢紊乱的重要病理表现,正常生理状态下脂质主要储存于皮下白色脂肪组织,当能量摄入长期大于消耗、脂肪代谢调控失衡时,脂质会异常沉积于肝脏、骨骼肌、胰腺、卵巢等非脂肪组织,引发脂毒性损伤[10]。脂质异位沉积可直接损伤靶细胞器功能、激活氧化应激反应、诱导炎症通路活化,进一步加重胰岛素抵抗,形成“脂质堆积-胰岛素抵抗-脂质进一步蓄积”的恶性循环,加速代谢疾病进展。

低度慢性免疫炎症是代谢疾病迁延进展的关键助推因素,区别于细菌病毒感染引发的急性炎症,代谢性炎症为非感染性、持续性、低强度的慢性炎症,无典型红肿热痛临床表现,仅表现为组织促炎通路持续活化、炎症因子低水平持续释放、固有免疫细胞异常浸润。脂肪、肝脏、骨骼肌、卵巢等代谢靶组织的慢性低度炎症,可持续干扰胰岛素信号通路、加剧脂毒性损伤、破坏组织正常结构与功能,是代谢疾病从代偿期进展为失代偿期、从单纯代谢紊乱进展为器质性病变的核心诱因[11][14][15]。

2.3. 代谢性疾病临床现状与诊疗困境

随着全球居民高脂高糖饮食、久坐少动、熬夜过劳等不良生活方式普及，代谢性疾病发病率呈现爆发式增长且显著年轻化。据近年全球流行病学数据统计，成人肥胖患病率超 30%，2 型糖尿病患病率超 11%，MAFLD 普通人群患病率达 25% 以上，育龄女性 PCOS 患病率高达 8%~13%，四类疾病重叠发病现象普遍，给全球医疗体系带来沉重负担[16]。在临床预后方面，代谢性疾病长期迁延可诱发心肌梗死、脑梗死、肝硬化、不孕不育、肿瘤等严重并发症，是当代人群致残、致死的主要慢性疾病之一。

目前临床针对代谢性疾病的诊疗仍存在显著短板与瓶颈，尚未实现精准化、早期化诊疗。其一，早期筛查缺失，代谢性疾病早期无特异性症状，现有血糖、血脂、肝功能等常规指标异常时，疾病多已进入中晚期，错失最佳干预时机；其二，治疗手段单一，临床现有干预方案以生活方式干预、对症降糖、降脂、保肝等对症治疗为主，仅能缓解临床症状，无法阻断疾病核心病理进展；其三，缺乏精准靶向靶点，尚未发现可同时调控糖脂代谢、胰岛素敏感性与慢性炎症的核心分子，无法实现多通路、全方位的精准干预；其四，机制争议较多，各类代谢疾病交互发病的分子机制尚未完全阐明，共病调控网络尚不清晰。因此，挖掘兼具多器官、多通路、多功能调控效应的新型代谢调控分子，是突破当前代谢性疾病诊疗困境的核心研究方向。

3. 脂肪因子家族功能与代谢调控体系

3.1. 脂肪组织功能认知革新

传统生理学将脂肪组织定义为单纯的能量储能器官，主要负责机体多余能量的储存与分解，维持机体能量供需平衡。随着分子生物学与内分泌研究技术的不断发展，学界对脂肪组织的认知发生颠覆性革新，证实脂肪组织是机体体积最大、功能最广泛的内分泌与免疫活性器官，可合成、分泌数十种活性蛋白、细胞因子、趋化因子及代谢介质，统称为脂肪因子(Adipokines)[5]。脂肪组织分为白色脂肪组织、棕色脂肪组织与米色脂肪组织，三类脂肪组织不仅功能差异化，其分泌的脂肪因子谱也存在显著差异，共同构成机体复杂的代谢调控网络[17]。

白色脂肪组织是机体主要的储能脂肪，主要分布于皮下与内脏，除储能外，可大量分泌炎症相关脂肪因子、代谢调控脂肪因子，是代谢紊乱与慢性炎症的主要发源地；棕色脂肪组织主要分布于颈部、肩胛区，以产热耗能为核心功能，分泌的脂肪因子多以抗炎、促代谢为主；米色脂肪组织是白色脂肪转化后的新型脂肪表型，兼具储能与产热功能，是代谢重塑的关键脂肪类型[18]。脂肪组织通过分泌脂肪因子，实现脂肪-肝脏、脂肪-肌肉、脂肪-卵巢、脂肪-血管的多器官信号交互，全面调控全身糖脂代谢、能量稳态、免疫炎症、细胞增殖与凋亡，成为代谢性疾病机制研究的核心载体[19]。

3.2. 经典脂肪因子分类与调控功能

根据生物学功能与病理效应，经典脂肪因子可分为保护性脂肪因子与致病性脂肪因子两大类，两类因子相互制衡、动态平衡，共同维持机体代谢稳态，一旦平衡失衡，即可诱发代谢紊乱与疾病发生。

保护性脂肪因子以脂联素、瘦素(生理浓度)、Omentin-1、Visfatin 为代表，主要发挥改善胰岛素抵抗、抗炎、抗氧化、调节糖脂代谢的作用。脂联素是目前研究最成熟的保护性脂肪因子，可通过激活 AMPK 通路促进糖代谢、抑制肝脏糖异生、减轻组织炎症，其水平降低与肥胖、糖尿病、脂肪肝密切相关；Omentin-1 主要表达于内脏脂肪，可显著提升胰岛素敏感性、抑制慢性炎症，在代谢疾病中呈低表达状态。

致病性脂肪因子以抵抗素、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6、趋化素为代表，主要发挥诱导胰岛素抵抗、激活炎症通路、加重脂质紊乱的作用。抵抗素可直接阻断胰岛素信号传导，诱发全身胰岛素抵抗；TNF- α 、IL-6 等炎症型脂肪因子可激活 NF- κ B、TLR4 促炎通路，介导多组织慢性低度炎症，加速代谢疾

病进展[5]。

传统脂肪因子普遍存在功能单一、组织特异性强、调控通路局限的问题，仅能作用于单一代谢通路或单一器官，无法全面解释代谢疾病多器官交互紊乱的病理特征。而新型脂肪因子的不断发现，完善了脂肪调控网络，其中 *Metnrl* 凭借脂肪因子与肌因子双重属性、多器官广泛表达、代谢与炎症双向调控的独特优势，弥补了传统脂肪因子的功能缺陷，成为代谢领域研究的新型核心分子。

3.3. 新型多功能脂肪因子 *Metnrl* 的研究价值

近年来学界陆续发现一批兼具多重调控功能的新型脂肪因子，包括 *Metnrl*、*Chemerin*、*Apelin* 等，其中 *Metnrl* 的生物学效应最全面、病理调控网络最复杂、临床转化潜力最大。与传统脂肪因子仅由脂肪组织分泌不同，*Metnrl* 可同时由白色脂肪、棕色脂肪、骨骼肌合成分泌，既是脂肪因子也是肌因子，可同步介导脂肪代谢、肌肉代谢、肝脏代谢与卵巢内分泌调控，是连接全身多器官代谢网络的关键枢纽分子。

相较于其他脂肪因子，*Metnrl* 具备三大独特优势：第一，表达应激依赖性，可被运动、低温、饮食、炎症等多种生理病理刺激动态调控，可精准反映机体代谢应激状态[18]；第二，通路广谱性，可同时调控 AMPK 代谢通路、PPAR γ 脂肪重塑通路、NF- κ B/TLR4/NLRP3 炎症通路，实现代谢与炎症的双重调控；第三，效应双向性，在疾病不同阶段发挥代偿性保护或病理性损伤作用，精准匹配代谢疾病的病程进展特征。基于上述特性，*Metnrl* 突破了传统脂肪因子的研究局限，为解析代谢性疾病异质性、双向发病机制提供了全新研究靶点。

4. *Metnrl* 分子生物学特性与表达调控机制

4.1. *Metnrl* 基因结构、蛋白特征与命名溯源

Meteorin-like (*Metnrl*) 是 meteorin 神经营养因子家族的新型分泌型蛋白，基因定位于人类 17 号染色体，基因序列在哺乳动物间高度保守，物种同源性极高，提示其具备重要的基础生理功能。*Metnrl* 最初于 2012 年在小鼠脂肪组织与骨骼肌中被首次鉴定，因结构与经典 Meteorin 蛋白高度相似、功能存在显著差异，故命名为 Meteorin-like。后续研究发现该蛋白存在多个别名，包括 Subfatin 与 IL-41：Subfatin 源于其在皮下脂肪高表达的特征，IL-41 源于其可介导免疫炎症调控的细胞因子属性，目前学界统一规范命名为 *Metnrl* [7]。

Metnrl 蛋白为无跨膜结构的可溶性分泌蛋白，合成后可直接释放进入血液循环，具备作为外周血清无创检测标志物的天然优势。生理状态下 *Metnrl* 无细胞毒性，不参与细胞凋亡的基础调控，主要作为信号分子介导细胞间、组织间的信息传递；病理应激状态下，*Metnrl* 合成与分泌水平发生显著波动，通过调控多条信号通路参与病理损伤与修复过程。

4.2. *Metnrl* 组织分布特征

Metnrl 具有广泛的组织表达谱，主要富集于机体代谢与内分泌核心器官，包括白色脂肪组织、棕色脂肪组织、骨骼肌、肝脏、卵巢，在心、肺、肾脏、脑组织中呈低水平基础表达[6]。其组织分布决定了其代谢调控的广谱性：脂肪组织中的 *Metnrl* 主要调控脂肪重塑与局部炎症；骨骼肌 *Metnrl* 主要介导运动相关代谢重塑与糖代谢调控；肝脏 *Metnrl* 参与肝糖脂代谢与肝损伤修复；卵巢 *Metnrl* 特异性调控卵泡发育与生殖内分泌稳态。多组织广泛分布的特征，使 *Metnrl* 可全方位参与全身代谢网络调控，这也是其能够影响多类代谢疾病的组织学基础。

值得注意的是，*Metnrl* 的组织表达具有显著的应激特异性，基础状态下各组织表达水平极低，当机

体受到高脂饮食、肥胖、高血糖、慢性炎症、运动、低温等刺激时，对应靶组织 *Metn1* 表达可特异性上调，快速响应机体代谢状态变化，发挥动态调控作用。

4.3. *Metn1* 生理状态下的基础生物学功能

生理状态下，*Metn1* 主要参与机体基础代谢稳态维持、脂肪表型重塑与免疫平衡调控，保障正常能量代谢与组织微环境稳定。第一，维持能量稳态，通过激活 AMPK 通路促进基础状态下葡萄糖摄取与脂肪酸氧化，抑制多余能量蓄积，预防脂质异常堆积；第二，调控脂肪可塑性，通过激活 PPAR γ 通路促进白色脂肪向米色脂肪转化，提升基础产热能力与能量消耗[17][20]；第三，维持免疫稳态，调控巨噬细胞基础极化平衡，抑制过度炎症活化，维持组织微环境稳定；第四，参与组织发育修复，通过 STAT3 通路参与骨骼肌、卵巢组织的正常发育与损伤修复，保障器官正常生理功能。生理状态下 *Metn1* 的低水平稳定表达，是机体代谢与免疫平衡的重要保障。

4.4. *Metn1* 病理应激下的双向表达调控特征

病理状态下 *Metn1* 的表达具有显著的病程依赖性双向调控特征，这是其在代谢疾病中发挥双向作用的核心机制，也是当前领域研究争议的主要来源[21]。在疾病早期、轻度代谢紊乱阶段，机体处于代偿状态，高脂负荷、轻度炎症、早期肥胖等应激刺激可显著上调 *Metn1* 表达，通过抗炎、改善胰岛素抵抗、促进脂肪产热等作用，代偿性抵抗代谢损伤，延缓疾病进展，发挥保护性效应。

在疾病晚期、重度代谢紊乱阶段，长期持续的脂毒性、高糖毒性、过度炎症应激会造成靶组织细胞功能损伤、代谢紊乱失代偿，脂肪细胞、骨骼肌细胞合成分泌 *Metn1* 的能力显著耗竭，导致组织及血清 *Metn1* 表达水平持续性下降，保护性调控作用丧失，炎症与代谢紊乱持续恶化，加速疾病进展与并发症发生，表现为病理性缺陷效应。*Metn1* 这种“早期代偿升高、晚期耗竭降低”的动态表达规律，完美契合代谢性疾病从代偿到失代偿的病理进展过程，是其差异化调控各类代谢疾病的核心分子基础。

5. *Metn1* 对各类代谢性疾病整体影响与临床研究进展

5.1. *Metn1* 与肥胖的相关性研究

肥胖是代谢性疾病的首发基础病变，脂肪组织过度堆积与慢性低度炎症是肥胖的核心病理，*Metn1* 通过调控脂肪重塑、脂质代谢、脂肪微环境炎症稳态，全程参与肥胖的发生、进展与转归过程，对肥胖病情评估、干预疗效评价具有重要临床价值[22]。

基础机制研究证实，肥胖早期机体脂肪组织出现轻度脂质过载与炎症活化，可诱导 *Metn1* 代偿性高表达。上调的 *Metn1* 一方面激活 AMPK-PPAR γ 信号轴，促进白色脂肪棕色化、加速脂肪酸氧化分解、提升脂肪组织产热耗能，减少内脏脂肪与皮下脂肪异常堆积，抑制体质量过度增长；另一方面显著抑制脂肪组织 TLR4/NF- κ B 通路活化与 NLRP3 炎症小体激活，降低 TNF- α 、IL-6、MCP-1 等促炎因子释放，抑制 M1 型促炎巨噬细胞浸润，促进 M2 型抗炎巨噬细胞极化，有效缓解脂肪组织慢性低度炎症，阻断炎症介导的早期胰岛素抵抗，延缓单纯性肥胖向病理性肥胖进展[11][23]。

长期重度肥胖状态下，脂肪细胞持续肥大、脂质毒性蓄积、炎症反应失控，脂肪组织功能严重受损，*Metn1* 合成与分泌能力逐渐耗竭，表达水平进行性下降。*Metn1* 保护性抗炎、促代谢功能缺失后，脂肪组织炎症进一步加重，胰岛素抵抗持续恶化，形成“脂质堆积-炎症失控-*Metn1* 降低-代谢紊乱加重”的恶性循环，最终导致肥胖持续进展，并诱发糖脂紊乱、脂肪肝、多囊卵巢综合征等一系列并发症。体外细胞实验证实，棕榈酸诱导的脂肪细胞脂毒性损伤模型中，细胞 *Metn1* 表达水平随脂毒性浓度升高、干预时间延长而显著降低，补充外源性 *Metn1* 可有效逆转脂肪细胞炎症损伤与代谢功能紊乱[21]。

临床研究呈现出显著的病程异质性特征,与基础机制高度契合。多项临床横断面研究显示,初发轻中度肥胖患者血清 Metrn1 水平显著高于健康体检人群,且 Metrn1 表达量与体质指数、腰围、体脂率呈显著正相关,证实早期肥胖存在 Metrn1 代偿性升高;而重度肥胖、病程超过 5 年的慢性肥胖患者,血清 Metrn1 水平显著降低,且与胰岛素抵抗指数、血脂紊乱程度呈负相关[24][25]。减重干预研究进一步验证了 Metrn1 的临床价值:肥胖患者经过饮食调控、有氧运动、减重手术干预后,体质量下降、脂肪堆积减少、炎症水平降低,血清 Metrn1 水平可显著回升,且 Metrn1 回升幅度与胰岛素敏感性改善程度呈正相关,提示 Metrn1 可作为肥胖病情分级、干预疗效监测、预后评估的新型无创血清标志物。

5.2. Metrn1 与 2 型糖尿病的相关性研究

2 型糖尿病的核心病理为外周胰岛素抵抗合并胰岛 β 细胞功能衰退,慢性低度炎症是介导胰岛素抵抗与胰岛损伤的关键诱因, Metrn1 通过调控全身糖代谢、骨骼肌胰岛素敏感性、胰岛炎症稳态,双向参与 T2DM 的病理进程[26]。

动物体内实验证实,外源性补充重组 Metrn1 可显著改善高脂饮食联合链脲佐菌素诱导的糖尿病模型小鼠的糖耐量异常与胰岛素抵抗状态,降低空腹血糖与糖化血红蛋白水平,提升机体胰岛素敏感性。机制研究证实, Metrn1 的降糖增敏效应高度依赖 AMPK α 2 信号通路,肌肉特异性 AMPK α 2 基因敲除后, Metrn1 无法改善小鼠糖代谢紊乱,其抗炎、降糖的保护效应完全消失[27]。在骨骼肌中, Metrn1 可显著抑制高脂诱导的 NF- κ B 通路活化,降低肌肉组织炎症因子浸润,缓解骨骼肌慢性炎症损伤,修复炎症介导的葡萄糖摄取障碍,改善全身外周胰岛素抵抗[15]。在胰岛组织中, Metrn1 可抑制胰岛局部 NLRP3 炎症小体活化,减少炎症因子释放与氧化应激损伤,抑制炎症介导的胰岛 β 细胞凋亡,保护胰岛基础分泌功能,延缓胰岛功能进行性衰退。

临床研究证实 Metrn1 在 T2DM 患者中存在双向异常表达,与疾病病程、合并症密切相关。初诊、无肥胖、无并发症的早期 T2DM 患者,血清 Metrn1 水平显著低于健康人群,低 Metrn1 表达是 T2DM 发病的独立危险因素,与空腹血糖、糖化血红蛋白、HOMA-IR 指数升高密切相关,提示 Metrn1 基础表达不足是早期糖代谢紊乱的重要诱因[28]。而病程长、合并肥胖、糖尿病肾病、血管病变的晚期 T2DM 患者,血清 Metrn1 呈代偿性高表达,是机体针对重度代谢紊乱与慢性炎症的继发性代偿反应,但这种代偿性升高不足以逆转严重的胰岛素抵抗与胰岛损伤,无法阻断疾病进展[29]。

药物干预临床研究发现,二甲双胍、SGLT-2 抑制剂等一线降糖药物可显著上调 T2DM 患者血清 Metrn1 水平,且 Metrn1 升高幅度与血糖控制水平、胰岛素敏感性改善程度呈正相关,提示 Metrn1 可能是临床降糖药物发挥代谢保护作用的重要中间靶点,为 T2DM 精准靶向治疗提供了全新方向[30]。

5.3. Metrn1 与代谢相关脂肪性肝病的相关性研究

MAFLD 以肝细胞脂质异位沉积、肝脏胰岛素抵抗、肝组织慢性低度炎症为核心病理特征,是代谢紊乱在肝脏的特异性表现,可逐步进展为脂肪性肝炎、肝纤维化、肝硬化, Metrn1 通过调控肝脏糖脂代谢、肝组织炎症稳态、肝细胞脂毒性损伤,全面参与 MAFLD 的发生与进展全过程[31][32]。

基础研究表明, Metrn1 是肝脏代谢稳态的重要保护因子。在糖脂代谢调控层面, Metrn1 可激活肝脏 AMPK 信号通路,抑制肝脏固醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP-1c)表达,减少肝细胞脂质合成,同时促进脂肪酸氧化分解,抑制肝脏糖异生,从源头减少肝细胞脂质蓄积,缓解肝脏脂肪变性 with 肝脏胰岛素抵抗。在炎症调控层面, Metrn1 可特异性阻断肝脏 TLR4/NF- κ B 促炎信号通路,下调肝组织 TNF- α 、IL-6、MCP-1 等促炎因子水平,抑制肝脏巨噬细胞浸润与炎症级联反应,缓解肝脏慢性低度炎症;同时显著抑制肝细胞 NLRP3 炎症小体活化与 ROS 氧化应激损伤,减轻脂毒性介导的肝细胞凋亡与肝组织纤维化重塑,

有效阻断单纯性脂肪肝向脂肪性肝炎、肝纤维化进展[23] [33]。

多项临床回顾性研究一致证实, MAFLD 患者血清 Metrn1 水平显著低于健康人群, 且 Metrn1 表达水平与 MAFLD 严重程度呈负相关: 轻度脂肪肝患者 Metrn1 轻度降低, 中重度脂肪性肝炎、肝纤维化患者 Metrn1 水平显著下降, 血清 Metrn1 低表达与肝脏脂肪浸润程度、肝功能损伤指标、胰岛素抵抗指数密切相关, 是 MAFLD 发生及病情加重的独立危险因素[31] [34]。受试者工作特征曲线分析显示, 血清 Metrn1 对 MAFLD 早期筛查具有良好的诊断效能, 可作为 MAFLD 无创筛查、病情分级、预后评估的新型血清标志物。目前 Metrn1 在 MAFLD 领域的研究仍以基础机制与临床相关性分析为主, 靶向干预研究相对匮乏, 但其强大的保肝、抗炎、调脂、改善肝胰岛素抵抗的作用, 为 MAFLD 精准治疗提供了全新靶点。

5.4. Metrn1 与多囊卵巢综合征的相关性研究

PCOS 是育龄女性高发的生殖代谢异质性疾病, 胰岛素抵抗与卵巢局部特异性慢性低度炎症是连接其生殖紊乱与代谢异常的核心枢纽, Metrn1 通过调控卵巢炎症稳态、卵巢胰岛素敏感性、卵泡发育与雄激素合成, 深度参与 PCOS 的病理进程。

基础动物实验显示, PCOS 模型大鼠卵巢组织存在显著的 Metrn1 表达紊乱与炎症失衡。正常卵巢组织微量表达 Metrn1, 维持卵巢微环境免疫稳态与卵泡正常发育; PCOS 模型大鼠卵巢 Metrn1 表达异常降低, 导致卵巢局部抗炎保护作用缺失。Metrn1 低表达可诱发卵巢组织 M1 型促炎巨噬细胞大量浸润, NF- κ B、TLR4 促炎通路持续活化, 促炎因子大量释放, 形成卵巢局部持续性低度慢性炎症[35]。卵巢微环境炎症紊乱可直接损伤卵泡颗粒细胞与卵母细胞功能, 干扰卵泡增殖、发育与成熟, 导致卵泡大量闭锁、排卵障碍, 诱发月经稀发、闭经、不孕等生殖异常。同时, 卵巢局部慢性炎症可特异性阻断卵巢胰岛素信号传导, 加重卵巢特异性胰岛素抵抗, 进一步促进卵巢间质细胞雄激素合成与分泌, 诱发高雄激素血症, 加重多毛、痤疮、内分泌紊乱等核心临床表型。

反之, 外源性上调 Metrn1 表达可通过 AMPK/STAT6 信号通路促进卵巢巨噬细胞向 M2 抗炎表型极化, 提升抗炎因子 IL-10 水平, 有效缓解卵巢微环境慢性炎症损伤, 修复卵巢胰岛素敏感性, 抑制高雄激素合成, 改善卵泡发育障碍, 对 PCOS 生殖与代谢紊乱发挥双重保护作用。

临床研究证实, PCOS 患者血清 Metrn1 水平显著低于健康育龄女性, 且 Metrn1 低表达与患者胰岛素抵抗程度、血清睾酮水平、月经紊乱严重程度密切相关, 可有效反映 PCOS 患者代谢紊乱与生殖异常的综合病情[36]。合并肥胖、胰岛素抵抗的 PCOS 患者 Metrn1 下降更为显著, 提示 Metrn1 表达异常是 PCOS 代谢并发症的重要标志物。目前 PCOS 领域 Metrn1 相关研究样本量有限、单中心研究居多, 部分研究结论存在轻微争议, 但其在 PCOS 生殖代谢调控中的独特作用, 使其成为 PCOS 机制研究与靶向治疗的新型热点靶点。

6. Metrn1 调控代谢性疾病的核心分子作用机制

6.1. AMPK 信号通路介导的糖脂代谢与胰岛素敏感性调控机制

AMPK (腺苷酸活化蛋白激酶)是机体能量代谢的核心调控通路, 被称为细胞能量感受器, 是 Metrn1 发挥代谢保护作用的核心主导通路, 贯穿糖代谢、脂质代谢、胰岛素信号调控全过程[27]。Metrn1 可特异性激活骨骼肌、脂肪、肝脏、卵巢多组织 AMPK 通路, 通过调控下游靶基因全面改善代谢紊乱[21]。在糖代谢调控方面, Metrn1 激活 AMPK 后, 可促进骨骼肌与脂肪组织葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4)膜转位, 加速外周组织葡萄糖摄取与利用, 降低血糖水平; 同时抑制肝脏糖异生关键酶表达, 减少肝糖原异常分解, 抑制空腹高血糖, 全面改善机体糖代谢稳态。

在脂质代谢调控方面, 活化的 AMPK 可抑制下游 SREBP-1c、FAS 等脂质合成关键转录因子表达,

减少肝细胞与脂肪细胞脂质合成；同时促进 ACC、CPT-1 脂质氧化关键酶活化，加速脂肪酸 β 氧化，减少脂质异位沉积与脂肪异常堆积，从根源改善脂代谢紊乱。在胰岛素抵抗调控方面，AMPK 通路活化可修复胰岛素受体底物(IRS)磷酸化异常，改善胰岛素信号传导障碍，全面提升多组织胰岛素敏感性，逆转全身及局部特异性胰岛素抵抗。大量研究证实，AMPK 通路抑制或基因敲除后，Metn1 的降糖、调脂、改善胰岛素抵抗的保护效应基本消失，充分证实 AMPK 是 Metn1 调控代谢疾病的核心依赖通路。

6.2. PPAR γ 信号通路介导的脂肪重塑与能量稳态调控机制

PPAR γ 是脂肪分化与脂肪表型重塑的关键转录因子，Metn1 通过激活 PPAR γ 通路介导白色脂肪棕色化，重塑机体能量代谢模式，是改善肥胖相关代谢紊乱的重要机制[20] [37] [38]。白色脂肪过度蓄积是肥胖的核心病理特征，而白色脂肪棕色化可将储能型白色脂肪转化为耗能产热型米色脂肪，提升机体能量消耗，抑制脂肪堆积。Metn1 可特异性激活脂肪组织 PPAR γ 通路，上调 UCP1、PGC-1 α 等产热关键蛋白表达，促进白色脂肪细胞向米色脂肪细胞转化，增强脂肪组织线粒体产热功能，加速机体多余能量消耗，减少脂质蓄积。

同时，PPAR γ 通路活化可协同增强 AMPK 通路活性，形成代谢调控正反馈，进一步改善胰岛素敏感性、抑制炎症活化，实现脂肪重塑、代谢改善、炎症缓解的多重效应。该机制主要作用于肥胖、T2DM 等脂肪堆积相关代谢疾病，是 Metn1 发挥抗肥胖、抗代谢紊乱作用的重要辅助通路。

6.3. TLR4/NF- κ B 通路介导的慢性炎症抑制机制

TLR4/NF- κ B 是机体经典的促炎信号轴，是代谢性慢性低度炎症的核心活化通路，也是 Metn1 发挥抗炎、阻断炎症 - 代谢恶性循环的核心炎症通路。代谢紊乱状态下，脂质异位沉积、脂毒性、高糖毒性可激活细胞膜 TLR4 受体，启动下游 NF- κ B 信号通路活化，促使 NF- κ B 核转位，激活下游大量促炎基因转录，释放 TNF- α 、IL-6、MCP-1 等促炎因子，诱发多组织慢性低度炎症，持续加重胰岛素抵抗与代谢紊乱。

Metn1 可从上游、中游、下游多靶点阻断该促炎通路：上游抑制 TLR4 受体活化，减少炎症信号启动；中游抑制 I κ B α 磷酸化降解，阻断 NF- κ B 核转位，抑制炎症信号传导；下游降低促炎因子转录与释放，抑制炎症级联放大效应。通过全方位阻断 TLR4/NF- κ B 通路活化，Metn1 可有效缓解脂肪、肝脏、骨骼肌、卵巢多组织慢性低度炎症，打破“炎症激活 - 胰岛素抵抗 - 代谢紊乱加重”的恶性循环，从炎症层面阻断代谢疾病进展，这也是 Metn1 可同时调控多类代谢疾病的核心炎症机制。

6.4. NLRP3 炎症小体介导的炎症与氧化应激调控机制

NLRP3 炎症小体是代谢应激介导的炎症活化关键复合体，可感知脂质过载、氧化应激、代谢毒素等危险信号，活化后可切割 IL-1 β 、IL-18 等成熟促炎因子，介导高强度慢性炎症损伤，是代谢疾病晚期病情恶化的重要驱动因素[23] [39]。Metn1 可显著抑制多组织 NLRP3 炎症小体组装与活化，降低 ASC、caspase-1 蛋白表达，减少成熟促炎因子释放，缓解代谢应激介导的重度炎症损伤。同时，Metn1 可降低细胞 ROS 生成，提升抗氧化酶活性，减轻氧化应激损伤，协同改善组织微环境，延缓代谢疾病从代偿期向失代偿期进展。该机制主要参与重度肥胖、晚期糖尿病、脂肪性肝炎、难治性 PCOS 的病理调控，是 Metn1 晚期抗炎保护的重要补充通路。

6.5. 巨噬细胞极化调控的免疫代谢平衡机制

免疫细胞极化失衡是代谢组织慢性炎症持续存在的核心细胞机制，脂肪、肝脏、卵巢组织中巨噬细胞 M1/M2 极化失衡，是代谢炎症迁延不愈的关键。Metn1 可通过 AMPK/STAT6 信号轴精准调控巨噬细

胞极化平衡, 重塑代谢组织免疫微环境[11]。Metrn1 可抑制 M1 型促炎巨噬细胞增殖浸润, 下调促炎基因表达; 同时促进 M2 型抗炎巨噬细胞极化活化, 上调 IL-10、TGF- β 等抗炎因子水平, 实现从促炎微环境向抗炎微环境的转化。通过调控巨噬细胞极化, Metrn1 可长期维持代谢组织免疫稳态, 阻断慢性炎症持续活化, 从细胞层面稳定代谢稳态, 预防代谢疾病进展与复发。

7. 研究争议与临床转化瓶颈

7.1. 表达模式与双向机制争议

当前 Metrn1 领域最核心、最难以统一的矛盾集中于病程依赖性双向表达异质性, 同类代谢疾病中不同团队分别得出血清 Metrn1 升高、降低、无统计学差异三类完全相悖结论, 除已知人群混杂因素外, 检测体系差异、分子双向生物学效应是核心底层诱因。

病程分层混杂带来的结果偏差: 轻中度代谢紊乱早期, 机体启动代偿机制上调 Metrn1 以抗炎、改善胰岛素抵抗; 长期重度脂/糖毒性、多器官并发症阶段, 脂肪、骨骼肌合成 Metrn1 的细胞功能耗竭, 循环 Metrn1 持续性下降。多数横断面研究未严格按照 BMI、病程时长、胰岛素抵抗指数、肝纤维化分级、糖尿病并发症进行分层, 将代偿期与失代偿期患者混为一组统计, 直接抵消组间差异, 造成结论冲突。同时年龄、性别、运动习惯、降糖降脂药物、减重干预等混杂变量未做匹配校正, 进一步放大数据异质性。

双向调控分子开关尚不明确: Metrn1 兼具保护与损伤潜在双重效应, 但学界尚未界定从“代偿保护”转向“功能耗竭”的临界阈值、分子开关。现有研究仅证实早期上调、晚期降低的宏观规律, 但无法回答: 循环 Metrn1 浓度达到多少为最佳保护区间; 超过阈值后是否会反向激活促炎通路; 不同靶组织(脂肪/肝脏/卵巢)对 Metrn1 的响应敏感度是否存在差异。此外 AMPK、PPAR γ 、TLR4/NF- κ B、NLRP3 多条通路间上下游串扰网络未完整解析, 各通路激活先后顺序、协同/拮抗关系缺乏体内验证, 导致机制解释存在多重假说, 难以形成统一共识。

7.2. 临床研究体系不完善

研究设计局限: 绝大多数临床证据为单中心、小样本横断面病例对照研究, 仅能证明相关性, 无法明确因果; 缺乏大样本、多中心、长期随访前瞻性队列, 不能证实“Metrn1 低表达是代谢疾病致病诱因”还是“代谢紊乱继发代偿改变”。缺少干预性 RCT 研究验证上调 Metrn1 能否独立延缓肥胖、脂肪肝、2 型糖尿病进展。

联合诊断模型缺失: Metrn1 表达受饮食、运动、炎症、药物多重因素干扰, 单一血清指标诊断灵敏度、特异度有限。目前尚无标准化多指标联合模型(Metrn1 + 脂联素 + hs-CRP + HOMA-IR + 血脂谱), 无法区分单纯肥胖与合并脂肪肝、PCOS、糖尿病的复合代谢表型, 单独检测难以满足早期筛查需求。

7.3. 临床转化与标准化瓶颈

目前尚无统一的人体血清 Metrn1 正常参考区间与标准化检测规范, 不同实验室检测方法、试剂盒差异较大, 检测结果缺乏可比性, 限制了临床数据的整合与推广。在靶向治疗方面, Metrn1 特异性激动剂、抑制剂、重组蛋白药物的研发仍处于基础实验阶段, 尚无成熟的临床靶向干预方案, 临床转化进程滞后。

7.3.1. 不同 ELISA 试剂盒性能差异对研究结论的干扰

血清 Metrn1 定量完全依赖商品化酶联免疫吸附试剂盒, 而市面主流试剂盒存在抗原识别表位、检测线性范围、交叉反应、批间差巨大差异, 是不同实验室数据无法横向对比、结论矛盾的关键技术瓶颈:

1) 抗原识别表位不一致

Metrn1 存在完整分泌型全长蛋白与体内酶切截短亚型, 部分试剂盒抗体仅识别 N 端片段, 部分靶向

C 端结构域；两种亚型在代偿期、失代偿期循环丰度变化趋势相反。仅检测单一亚型会严重歪曲总 Metrn1 真实水平：如早期肥胖患者全长 Metrn1 升高，但截短降解片段同步增加，靶向不同表位试剂盒可分别得出“升高/无差异”两种结果。

2) 检测线性区间与最低检出限不统一

部分试剂盒适配低浓度样本(适合脂肪肝、PCOS 低表达人群)，线性下限可达 10 pg/mL；另一类试剂盒线性区间集中于高浓度范围，对轻度代谢紊乱人群检测误差极大。轻中度患者血清 Metrn1 小幅代偿升高会被高阈值试剂盒判定为无差异，重度耗竭型低表达样本在宽量程试剂盒中无法区分轻度降低与重度降低。

3) 交叉反应与基质干扰差异

Metrn1 与同家族 Meteorin 蛋白、炎症因子 IL-41 存在同源序列，部分试剂盒特异性不足，存在交叉结合；同时肥胖、脂肪肝患者血清甘油三酯、胆红素、免疫球蛋白升高，会产生基质效应，不同试剂盒缓冲液封闭体系抗干扰能力不同。同一批血清样本送不同实验室检测，Metrn1 浓度可相差 2~4 倍，直接导致 Meta 分析无法合并数据，领域内难以建立统一血清正常参考区间。

4) 缺乏行业统一校准品

目前无国际标准重组人 Metrn1 校准品，各厂家校准蛋白纯度、折叠构象存在差异，实验室内部、实验室间重复性差，无法形成通用诊断临界值，阻碍 Metrn1 作为临床常规检验标志物推广。

7.3.2. Metrn1 作为药物靶点的现实成药性挑战

尽管基础实验证实外源性 Metrn1 可改善糖脂代谢、抑制慢性炎症，但距离临床靶向药物落地仍存在多重难以突破的现实障碍：

1) 双向生物学效应导致治疗窗口狭窄

Metrn1 浓度存在严格的治疗安全区间，是其最大开发难点：低浓度区间：无法充分激活 AMPK、PPAR γ 通路，抗炎、改善胰岛素抵抗效应微弱；适宜浓度区间：同步调控代谢与炎症，发挥器官保护作用；超生理高浓度区间：持续过度抑制 TLR4 通路会削弱机体基础免疫防御，同时过度激活脂肪棕色化可能诱发能量代谢紊乱、心慌、产热过多等不良反应；晚期重度炎症环境下，高剂量 Metrn1 甚至会异常激活 NLRP3 炎症小体，加重组织损伤。

不同疾病、不同病程所需有效剂量完全不同：早期肥胖需中等剂量代偿保护，晚期糖尿病肾病、肝纤维化患者仅低剂量安全有效，难以设计统一给药方案；且个体基线 Metrn1 水平差异极大，无法固定给药剂量，精准个体化给药体系难以搭建。

2) 重组蛋白类药物固有成药性缺陷

Metrn1 为大分子分泌蛋白，直接开发蛋白注射药物存在多重短板：半衰期短：循环内易被蛋白酶降解，单次静脉/皮下注射有效作用时间不足 12 h，需高频次给药，患者依从性差；递送屏障：外源性重组 Metrn1 难以穿透血脑屏障、卵巢滤泡屏障、肝细胞膜脂屏障，局部靶组织药物富集浓度不足，全身给药易产生脱靶效应；免疫原性：外源性重组蛋白长期注射易诱导机体产生中和抗体，持续给药后药效快速衰减，甚至诱发局部注射炎症；生产成本低：全长活性 Metrn1 蛋白原核表达折叠困难，真核表达产量低，规模化制备成本高昂，难以普及慢病长期治疗。

3) 小分子激动剂开发难度高

Metrn1 尚未明确单一特异性膜受体，目前仅知其通过多通路下游分子间接发挥作用，无清晰可结合的胞外受体结构域，无法开展高通量小分子筛选。缺乏明确作用靶点意味着难以开发口服小分子激动剂；现有研究仅能通过基因过表达、腺病毒载体局部递送提升 Metrn1，基因治疗存在插入突变、免疫排斥、

器官靶向递送安全风险，距离临床应用更远。

4) 多器官通路串扰带来的不可预测副作用

Metnrl 同时作用于脂肪、骨骼肌、肝脏、卵巢、肾脏多组织，多条通路互相串扰。长期药物上调全身 Metnrl，除改善代谢外，可能干扰生殖内分泌、骨骼肌正常增殖、肾脏基础炎症平衡：育龄女性长期高 Metnrl 干预可能改变卵泡发育周期；老年人群过度脂肪产热可能加重心血管负荷，多系统联动副作用缺乏完整长期动物毒理数据支撑，临床风险不可预估。

7.3.3. 临床转化落地体系缺失

无标准化检测指南：检验科无统一操作规范、正常参考值、疾病分层临界值，无法纳入临床常规检验；无靶向干预临床研究管线：全球尚无 Metnrl 重组蛋白、小分子激动剂 I/II 期临床试验，仅停留在细胞、动物基础阶段；缺少疾病分层干预策略：未区分单纯肥胖、T2DM、MAFLD、PCOS 人群差异化给药目标，无法设计精准靶向治疗方案。

8. 总结与展望

如图 1 所示，Metnrl 作为兼具脂肪因子与肌因子双重活性的新型多功能分泌蛋白，依托 AMPK 代谢通路、PPAR γ 脂肪重塑通路、TLR4/NF- κ B、NLRP3 炎症通路及巨噬细胞极化调控网络，全面参与糖脂代谢稳态维持、胰岛素敏感性调控、多组织慢性低度炎症抑制，广泛覆盖肥胖、2 型糖尿病、代谢相关脂肪性肝病、多囊卵巢综合征等核心代谢性疾病。Metnrl 在疾病早期代偿性升高、晚期耗竭性降低的双向表达特征，精准契合代谢性疾病从代偿到失代偿的病理进展规律，可精准反映疾病病程、严重程度与干预疗效，具备极高的临床标志物价值与靶向治疗潜力。

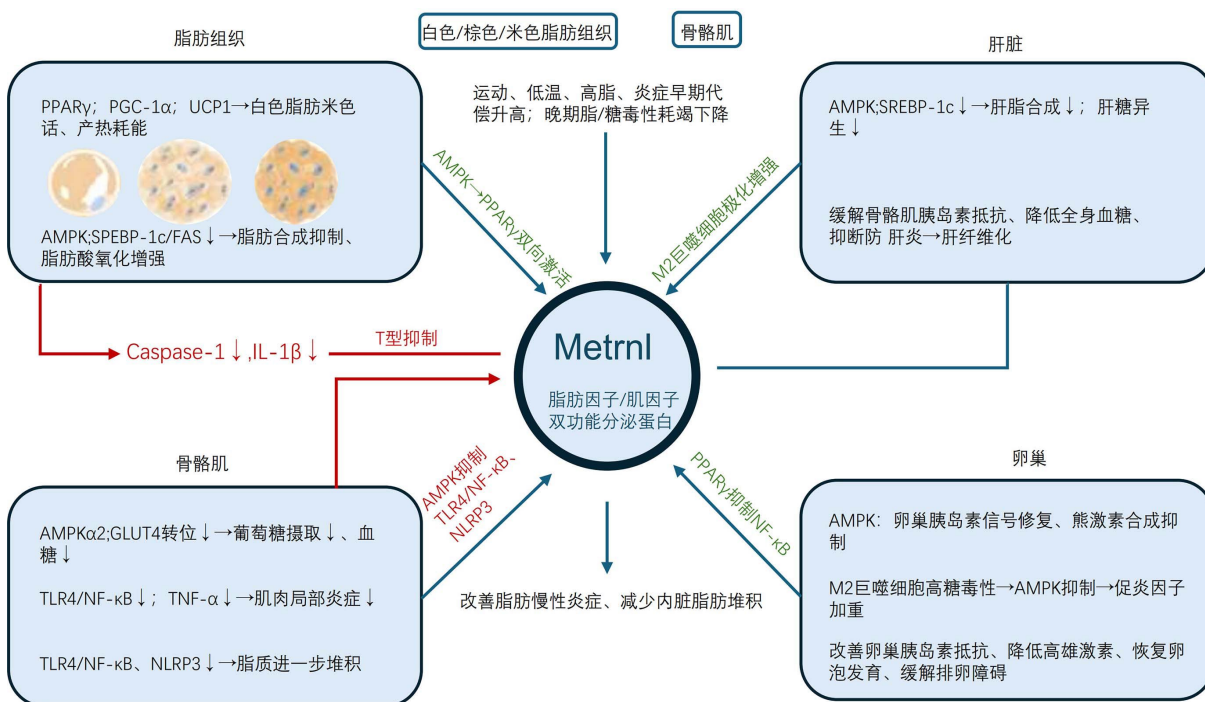


Figure 1. Schematic diagram of the signal network of Metnrl mediating glucose and lipid metabolism and chronic inflammation regulation in multiple tissues

图 1. Metnrl 在多组织中介导糖脂代谢与慢性炎症调控的信号网络示意图

目前该领域仍存在双向调控机制争议、临床研究体系不完善、检测标准不统一、靶向转化滞后等诸多问题。未来研究需重点开展大样本前瞻性队列研究,明确不同疾病、不同病程、不同人群中 *Metnrl* 的表达规律与因果关系;深入解析多通路交互调控网络,阐明 *Metnrl* 双向调控的分子开关与核心机制;构建 *Metnrl* 联合血糖、血脂、炎症指标的多维度诊断模型,提升临床筛查与评估效能;加快 *Metnrl* 靶向激动剂、重组蛋白药物的研发,突破临床转化瓶颈。

综上, *Metnrl* 是连接代谢稳态与免疫炎症平衡的核心枢纽分子,随着基础机制研究的不断深入与临床研究体系的不断完善, *Metnrl* 有望成为代谢性疾病早期筛查、病情分级、疗效监测、精准靶向治疗的新型核心靶点,为临床代谢性疾病的精准诊疗提供全新理论依据与实践方向。

致 谢

本研究在文献调研与文章撰写过程中,得到了老师与同仁的指导与帮助,在此深表感谢。感谢山东医药大学附属医院内分泌与代谢病学科室及医学实验中心提供的良好科研平台与学术氛围。感谢各位同行在学术讨论中提出的宝贵意见与建议,使本文的内容得以进一步完善。同时,诚挚感谢审稿专家对本文提出的建设性意见。最后,感谢家人和朋友在研究与写作过程中给予的理解与支持。

声 明

本研究获得山东医药大学附属医院实验伦理委员会批准(审批号: 20241108-47)。

基金项目

山东医药大学科研基金(BY2021KYQD032); 山东省医疗卫生技术项目(202403060432)。

参考文献

- [1] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(1): 2-6.
- [2] 中国医药生物技术协会慢病管理分会, 中国研究型医院学会肝病专业委员会, 中华医学会全科医学分会, 等. 代谢相关脂肪性肝病基层诊疗与管理指南(2025 年) [J]. 中华肝脏病杂志, 2025, 33(5): 422-433.
- [3] 中国老年 2 型糖尿病防治临床指南编写组, 中国老年医学学会老年内分泌代谢分会, 中国老年保健医学研究会老年内分泌与代谢分会, 等. 中国老年 2 型糖尿病防治临床指南(2026 年版) [J]. 中华内科杂志, 2026, 65(3): 206-255.
- [4] 刘尧吉, 秦洁. 新型脂肪因子在代谢性疾病中作用的研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(14): 89-92.
- [5] Nassif, W.M., Amin, A.I., Hassan, Z.A., *et al.* (2013) Changes of Serum Omentin-1 Levels and Relationship between Omentin-1 and Insulin Resistance in Chronic Hepatitis C Patients. *EXCLI Journal*, **12**, 924-932.
- [6] 胡文君. *Metnrl* 蛋白分泌途径及作为心血管疾病潜在生物标志物的研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 中国人民解放军海军军医大学, 2020.
- [7] Zheng, S., Li, Z., Song, J., Liu, J. and Miao, C. (2016) *Metnrl*: A Secreted Protein with New Emerging Functions. *Acta Pharmacologica Sinica*, **37**, 571-579. <https://doi.org/10.1038/aps.2016.9>
- [8] Knapik, J.J. and Hoedebecke, S.S. (2023) Association of Body Mass Index with Injuries: A Systematic Review and Meta-Analyses Comparing Healthy Weight Military Service Members with Underweight, Overweight, and Obese. *Journal of Special Operations Medicine*, **23**, 96-102. <https://doi.org/10.55460/whh7-63p7>
- [9] Choi, W., Woo, G.H., Kwon, T. and Jeon, J. (2025) Obesity-Driven Metabolic Disorders: The Interplay of Inflammation and Mitochondrial Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article No. 9715. <https://doi.org/10.3390/ijms26199715>
- [10] Shoelson, S.E. (2006) Inflammation and Insulin Resistance. *Journal of Clinical Investigation*, **116**, 1793-1801. <https://doi.org/10.1172/jci29069>
- [11] Olefsky, J.M. and Glass, C.K. (2010) Macrophages, Inflammation, and Insulin Resistance. *Annual Review of Physiology*, **72**, 219-246. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021909-135846>

- [12] Li, Z., Gao, Z., Sun, T., Zhang, S., Yang, S., Zheng, M., *et al.* (2023) Meteorin-Like/Metrnl, a Novel Secreted Protein Implicated in Inflammation, Immunology, and Metabolism: A Comprehensive Review of Preclinical and Clinical Studies. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article ID: 1098570. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1098570>
- [13] 陈冬燕, 张晓宇, 魏金霞, 等. 慢性低度炎症与多囊卵巢综合征胰岛素抵抗的研究进展[C]//中国生命关怀协会. 关爱生命大讲堂之生命关怀与智慧康养系列学术研讨会论文集(上)——全周期视角下的患者心理健康干预策略: 筛查、支持与实践专题. 2025: 705-706.
- [14] Armanini, D., Boscaro, M., Bordin, L. and Sabbadin, C. (2022) Controversies in the Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of PCOS: Focus on Insulin Resistance, Inflammation, and Hyperandrogenism. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 4110. <https://doi.org/10.3390/ijms23084110>
- [15] Wu, H. and Ballantyne, C.M. (2017) Skeletal Muscle Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Journal of Clinical Investigation*, **127**, 43-54. <https://doi.org/10.1172/jci88880>
- [16] (2017) Worldwide Trends in Body-Mass Index, Underweight, Overweight, and Obesity from 1975 to 2016: A Pooled Analysis of 2416 Population-Based Measurement Studies in 128.9 Million Children, Adolescents, and Adults. *The Lancet*, **390**, 2627-2642.
- [17] Harms, M. and Seale, P. (2013) Brown and Beige Fat: Development, Function and Therapeutic Potential. *Nature Medicine*, **19**, 1252-1263. <https://doi.org/10.1038/nm.3361>
- [18] 熊柳, 郑婧, 张森. 棕色脂肪组织激活与白色脂肪棕化在糖尿病及葡萄糖代谢调控中的研究进展[J]. 新医学, 2025, 56(9): 896-903.
- [19] 于润生, 白敏, 陈静, 等. 糖止方调控 ADRB3/PPAR γ /UCP1 轴促进 iWAT 米色化改善 2 型糖尿病胰岛素抵抗的机制研究[J]. 中药药理与临床: 1-18. <https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyj.20260722.004>, 2026-07-22.
- [20] Chen, H., Tan, H., Wan, J., Zeng, Y., Wang, J., Wang, H., *et al.* (2023) PPAR- γ Signaling in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathogenesis and Therapeutic Targets. *Pharmacology & Therapeutics*, **245**, Article ID: 108391. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108391>
- [21] Jung, T.W., Lee, S.H., Kim, H., Bang, J.S., Abd El-Aty, A.M., Hacımüftüoğlu, A., *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>
- [22] Schmid, A., Karrasch, T. and Schäffler, A. (2021) Meteorin-Like Protein (Metrnl) in Obesity, during Weight Loss and in Adipocyte Differentiation. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article No. 4338. <https://doi.org/10.3390/jcm10194338>
- [23] Javaid, H.M.A., Sahar, N.E., ZhuGe, D. and Huh, J.Y. (2021) Exercise Inhibits NLRP3 Inflammasome Activation in Obese Mice via the Anti-Inflammatory Effect of Meteorin-Like. *Cells*, **10**, Article No. 3480. <https://doi.org/10.3390/cells10123480>
- [24] Hao, L., Liu, L., Lin, H., Guo, S., Lian, B., Yin, C., *et al.* (2025) Elevated Serum METRNL Levels in Children with Obesity and Its Association with Insulin Resistance. *European Journal of Pediatrics*, **184**, Article No. 543. <https://doi.org/10.1007/s00431-025-06362-8>
- [25] Ding, X., Chang, X., Wang, J., Bian, N., An, Y., Wang, G., *et al.* (2022) Serum Metrnl Levels Are Decreased in Subjects with Overweight or Obesity and Are Independently Associated with Adverse Lipid Profile. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article ID: 938341. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.938341>
- [26] 陈西, 刘正霞, 鲁翔. Metrnl 在改善糖脂代谢中的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(7): 1254-1258+1264.
- [27] Lee, J.O., Byun, W.S., Kang, M.J., Han, J.A., Moon, J., Shin, M., *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>
- [28] Wang, K., Li, F., Wang, C., Deng, Y., Cao, Z., Cui, Y., *et al.* (2019) Serum Levels of Meteorin-Like (Metrnl) 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>
- [29] Chen, J., Li, Z., Xu, F., Wang, C., Li, W., Lu, J., *et al.* (2024) Low Levels of Metrnl Are Linked to the Deterioration of Diabetic Kidney Disease. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, **17**, 959-967. <https://doi.org/10.2147/dms0.s452055>
- [30] 杨钟铭, 贾珏, 邓霞, 等. Metrnl 在糖尿病及其新兴并发症中作用机制的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2024, 40(7): 1356-1360.
- [31] Liu, M., Gao, X., Tian, Y., Li, H., Yin, Z., Han, L., *et al.* (2024) Serum Metrnl Is Decreased in Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease: A Case-Control Study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, **17**, 533-543. <https://doi.org/10.2147/dms0.s447127>
- [32] 李焕焕. 炎症因子与代谢相关脂肪性肝病进展的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学,

- 2026.
- [33] Liu, J., Diao, L., Xia, W., Zeng, X., Li, W., Zou, J., *et al.* (2023) Meteorin-Like Protein Elevation Post-Exercise Improved Vascular Inflammation among Coronary Artery Disease Patients by Downregulating NLRP3 Inflammasome Activity. *Aging*, **15**, 14720-14732. <https://doi.org/10.18632/aging.205268>
 - [34] Pan, J., Ding, Y., Sun, Y., Li, Q., Wei, T., Gu, Y., *et al.* (2023) Associations between Adipokines and Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease Using Three Different Diagnostic Criteria. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article No. 2126. <https://doi.org/10.3390/jcm12062126>
 - [35] 商婷婷, 庄子荀, 马桦, 等. 从“脾为之卫”理论探析巨噬细胞极化在 PCOS 慢性低度炎症中的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(9): 211-218.
 - [36] Fouani, F.Z., Fadaei, R., Moradi, N., Zandieh, Z., Ansaripour, S., Yekaninejad, M.S., *et al.* (2020) Circulating Levels of Meteorin-Like Protein in Polycystic Ovary Syndrome: A Case-Control Study. *PLOS ONE*, **15**, e0231943. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231943>
 - [37] Li, Z., Song, J., Zheng, S., Fan, M., Guan, Y., Qu, Y., *et al.* (2015) Adipocyte Metrnl Antagonizes Insulin Resistance through PPAR γ Signaling. *Diabetes*, **64**, 4011-4022. <https://doi.org/10.2337/db15-0274>
 - [38] Scheen, A.J. and Paquot, N. (2005) PPAR-Gamma Receptors, New Therapeutic Target in Metabolic and Cardiovascular Diseases. *Revue Médicale de Liège*, **60**, 89-95.
 - [39] 程永芳, 林珍梅, 张玲, 等. NLRP3 炎症小体在代谢性疾病中的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40(2): 445-450.