

脂肪因子 Vaspin 与 2 型糖尿病相关研究进展

唐锦 杨婧 魏寿江

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)在世界范围内已成为对人类健康危害最大的慢性疾病之一,其主要发病机制尚未完全阐明。近年来,随着对糖尿病病因及发病机制研究的深入,多种脂肪源性激素在 T2DM 发病机制中的作用越来越受到学术界的关注。脂肪组织作为机体最大的内分泌器官,可以分泌多种脂肪细胞因子,参与维持机体的生理功能,调节血糖及脂质代谢平衡、保持心血管内环境稳定、参与炎症反应及免疫应答,其分泌异常可诱发肥胖、T2DM 及心血管疾病等发生。内脏脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂(visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor, Vaspin)是一种新近发现的脂肪细胞因子,越来越多的研究表明其与 T2DM 的发生有关。现将近年来 Vaspin 与 T2DM 相关研究进展做一综述。

一、Vaspin 的发现与结构

Vaspin 是日本学者 Hida 等^[1]于 2005 年首次从自发性 T2DM 肥胖(Otsuka Long-Evans Tokushima fatty, OLETF)大鼠的内脏脂肪组织中利用差异筛选技术分离得到的一种约 135 bp 的 cDNA 片段,同源性分析显示该 cDNA 片段与丝氨酸蛋白酶抑制剂具有部分同源性,属于丝氨酸蛋白酶抑制剂 Serpin 家族成员,故将其命名为内脏脂肪组织产生的丝氨酸蛋白酶抑制剂。Vaspin 是 Serpin A 亚家族的 12 号成员,因此也称为 Serpin A12。

Vaspin cDNA 首先是从 OLETF 大鼠白色脂肪组织中分离得到的,不同种属的 Vaspin 在结构上存在一定差异性。大鼠、小鼠的 Vaspin cDNA 开放读码框分别由 1236 个和 1242 个核苷酸组成,相应编码含 412 个和 414 个氨基酸的蛋白。人的 Vaspin 基因定位于染色体 14q32.13,相对分子质量为 45.2 kD,由 1245 个核苷酸组成,编码含 415 个氨基酸的蛋白,等电点为 9.26。Vaspin 是一种分泌蛋白,与 $\alpha 1$ -抗胰蛋白酶具有约 40% 的同源性,其二级结构与典型的丝氨酸蛋白酶抑制剂相似,由 3 个 β -折叠,9 个 α -螺旋和 1 个反应中心环组成^[1]。

二、Vaspin 的表达

Vaspin 主要在哺乳动物的内脏脂肪组织中表达,且存在差异性。Hida 等^[1]对 Vaspin mRNA 在肥胖 OLETF 大鼠的内脏白色脂肪组织中表达研究结果显示,在 6 周龄大鼠并未检测到 Vaspin mRNA 表达,在 30 周龄时大鼠体重达到高峰,Vaspin mRNA 在内脏白色脂肪组织分离出的脂肪细胞中呈高表达,50 周龄时随糖尿病病情的加重及体重的下降 Vaspin mRNA 表达水平下降。研究发现在人类内脏脂肪组织和皮下脂肪组织中也存在 Vaspin mRNA 表达^[2]。Vaspin 不仅特异性表达于脂肪组织中,在外周血及其他组织中也存在表达。Ye 等^[3]研究发现成年女性糖尿病患者与正常糖耐量者相比,血清 Vaspin 水平显著升高,且 T2DM 患者餐后 2 h 血糖水平与血清 Vaspin 水平呈独立相关性。Stepan 等^[4]研究发现妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)和先兆子痫(preeclampsia, PE)患者与相似孕龄正常孕妇比较血清 Vaspin 水平差异无统计学意义。有研究认为人血清 Vaspin 水平存在性别差异,且女性明显高于男性^[5-7],这可能是由于女性雌激素诱导网膜脂肪组织分泌 Vaspin 增加而引起。Körner 等^[8]对肥胖儿童研究也发现血清 Vaspin 水平与性别、年龄有关,女性儿童显著高于男性儿童,且肥胖女孩较非肥胖女孩血清 Vaspin 水平明显升高,并随着青春期的发育和年龄的增加而相应增加。Klötting 等^[2]却认为 Vaspin 表达水平性别差异无统计学意义。Vaspin mRNA 不仅在脂肪组织中表达,在肝脏、胰腺、皮肤中也存在 Vaspin mRNA 的表达,推测肝脏和胰腺中 Vaspin 的表达有助于维持和调节循环中的 Vaspin 水平^[8]。Tan 等^[9]通过采用酶联免疫吸附实验(ELISA)、蛋白印迹(Western blot)和实时荧光定量 PCR(real-time PCR, RT-PCR)技术,发现多囊卵巢(PCO)和多囊卵巢综合征(PCOS)患者血清 Vaspin 水平升高,网膜脂肪组织中 Vaspin 蛋白质水平和 mRNA 水平均呈高表达。Kukla 等^[10]发现,慢性丙型肝炎患者血清 Vaspin 水平显著降低,但在肝纤维化早期时有轻度升高。此外,Vaspin 还在人和大鼠胎盘中存在表达^[11],最新研究发现 Vaspin 也可在胎儿和婴儿体内表达^[12]。Spiroglou 等^[13]研究发现在人主动脉、冠状动脉及心外膜周围的脂肪组织中也有 Vaspin 表达,并推测其可能与动脉粥样硬化的发生有关。

三、Vaspin 与 T2DM 相关研究

T2DM 不仅是一种代谢性疾病,也是一种慢性炎症性疾病,肥胖和胰岛素抵抗是 T2DM 发病的重要原因。随着对 T2DM 病因及发病机制研究的深入,人们对脂肪组织的功能认识发生了根本的转变,越来越多研究表明脂肪因子在 T2DM 病理生理过程中发挥重要作用。Vaspin 是一种新近发现的脂肪细胞因子,具有调节血糖代谢、增加胰岛素敏感性、调节脂肪代谢及炎症反应等作用,这些都与 T2DM 的发生、发展密不可分。

1. Vaspin 与血糖代谢:高血糖是糖尿病的主要特征之一,多数研究表明 Vaspin 与血糖代谢有关。Tan 等^[9]研究发现,人

体网膜脂肪组织中 Vaspin 表达水平、血清 Vaspin 水平均与血糖水平呈正相关,体外实验进一步证实网膜组织中 Vaspin 的生成与 D-葡萄糖浓度呈剂量依赖关系,并推测脂肪组织中 Vaspin 表达水平和血清 Vaspin 水平升高可能是对糖代谢受损和胰岛素抵抗的一种代偿性反应。T2DM 患者内脏和皮下脂肪中 Vaspin mRNA 表达水平较正常人显著升高,且 Vaspin mRNA 表达水平与空腹血糖水平、胰岛素水平及胰岛素敏感度有关,但并非所有 T2DM 患者的脂肪组织中都可检测到 Vaspin mRNA 表达^[2]。Ye 等^[3]发现糖尿病患者血清 Vaspin 水平与餐后血糖水平具有相关性。Gulcelik 等^[14]研究表明 T2DM 患者的血清 Vaspin 水平与糖化血红蛋白(HbA1c)呈正相关,但与正常人差异无统计学意义,认为这是一种代偿性反应。高脂高糖饮食诱导的 ICR(Institute of Cancer Research)肥胖小鼠喂养至 18 周龄时给予重组人 Vaspin 干预,可显著降低腹腔内注射葡萄糖 120 min 后的血糖水平,但胰岛素水平无明显改变,仍处于高胰岛素血症状态,进一步证实了 Vaspin 与葡萄糖代谢的关系,提示 Vaspin 可能通过提高胰岛素敏感性发挥降血糖作用^[1]。研究发现长期使用二甲双胍可增加 T2DM 患者的 Vaspin mRNA 表达水平,用二甲双胍治疗 PCOS 患者 6 周后,血清 Vaspin 水平下降的同时血糖也降低,胰岛素敏感性得到改善^[9],表明二甲双胍降糖作用可能与 Vaspin 表达有关。应用胰岛素治疗后 T2DM 患者血糖降低的同时血清 Vaspin 水平也显著降低^[5]。目前大多研究证明 Vaspin 在 T2DM 的血糖代谢中发挥重要作用,但其具体机制尚不清楚,可能通过抑制肝糖原输出途径或增加肝细胞胰岛素信号传导系统中的某些细胞因子来维持 β 细胞生长、增殖与存活,调节胰岛素的合成与分泌,从而降低血糖。

2. Vaspin 与肥胖:肥胖是 T2DM 发病独立的高危因素,80%~90%的 T2DM 患者合并肥胖症。肥胖可引起胰岛素抵抗和分泌功能障碍,而胰岛素抵抗和分泌功能障碍是 T2DM 发病的主要原因和病理生理变化。动物实验表明 Vaspin mRNA 在肥胖 OLETF 大鼠的脂肪组织中表达,而在 OLETF 大鼠的其他非脂肪组织中均没有发现 Vaspin mRNA 表达,同样在人类和小鼠器官的非脂肪组织中也未检测到 Vaspin mRNA 的表达^[1],提示了 Vaspin 与肥胖密切相关。Klötting 等^[2]对高加索人的研究发现,Vaspin mRNA 在肥胖者(BMI > 30 kg/m²)内脏脂肪组织和皮下脂肪组织中都有表达,且前者高于后者,而在非肥胖者(BMI < 25 kg/m²)的脂肪组织中未检测到 Vaspin mRNA 表达,Vaspin mRNA 的表达水平与 BMI 及体脂含量呈正相关,随着体脂含量的增加和代谢紊乱的加重而升高,表明 Vaspin 与体重和胰岛素抵抗有关,进一步明确了 Vaspin 与肥胖的相关性,并认为体脂含量是影响 Vaspin 表达的主要因素,体脂百分比是内脏 Vaspin mRNA 表达最强的预测因子。对肥胖儿童的研究发现,血清 Vaspin 水平与 BMI、甘油三酯、空腹胰岛素、稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)呈正相关,而与脂联素水平呈负相关^[15]。Youn 等^[16]发现正常糖耐量者血清 Vaspin 水平升高与肥胖和胰岛素敏感性受损有关,但 T2DM 患者的血清 Vaspin 水平与超重和胰岛素敏感性下降无关。用药物和改变生活方式干预肥胖患者后体重减轻的同时,血清 Vaspin 水平也明显降低,且其变化与体重、BMI、腰围和臀围的变化相关^[17]。Handisurya 等^[18]研究发现肥胖患者行胃转流术后血清 Vaspin、胰岛素、C 肽水平和 HbA1c 水平均下降,胰岛素敏感性改善,且 Vaspin 水平的高低与 HOMA-IR、瘦素和 HbA1c 水平呈正相关,进一步证明了 Vaspin 与肥胖的关系。有学者甚至推测人类脂肪组织 Vaspin mRNA 的表达有益于肥胖及胰岛素抵抗的改善^[19]。由此可见 Vaspin 参与脂质代谢过程,与肥胖代谢相关疾病的发生有关,这或许是其在 T2DM 中的作用机制之一。

3. Vaspin 与炎症因子:目前一些研究认为 T2DM 是由细胞因子介导的一种低度慢性炎症反应性疾病,炎症因子在其发病机制中起着重要作用,可通过多种机制影响胰岛素的敏感性,引起胰岛素抵抗,从而导致 T2DM 的发生。脂肪细胞是分泌炎症因子的重要场所,可分泌多种炎症因子参与炎症反应,而大量研究表明慢性炎症反应参与了胰岛素抵抗的发生发展,与 T2DM 发病密切相关。在 T2DM 发病机制中起重要作用的炎症因子主要有肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等,这些炎症因子可影响血糖浓度,也可影响胰岛素分泌及胰岛素敏感性,介导炎症反应,参与 T2DM 病理生理过程。肥胖与 T2DM 关系密切,而且肥胖本身就是一种促炎症反应状态,肥胖可增加脂肪组织中巨噬细胞的浸润和炎症因子的表达,Vaspin 可能通过抑制血清炎症因子水平在 T2DM 中发挥作用。El-Mesallamy 等^[20]研究发现 T2DM 患者血清 Vaspin 水平与 IL-6 水平相关,并认为 Vaspin 在 T2DM 的发病机制中起主要作用。Seeger 等^[5]对长期血液透析的患者研究发现,血清 Vaspin 水平和血清 CRP 水平呈负相关,认为 CRP 是血清 Vaspin 浓度的独立预测因子。Wang 等^[21]研究发现高脂诱导的 SD 肥胖大鼠血清及附睾周围脂肪组织中的 Vaspin 表达水平与 TNF- α 密切相关,且 Vaspin 可以抑制 TNF- α 的合成^[22]。研究发现用重组 Vaspin 干预 ICR 肥胖小鼠可抑制肠系膜和皮下脂肪组织中 TNF- α 的表达^[1],但在人脐静脉内皮细胞中,Vaspin 不能抑制 TNF- α 诱导的炎症损伤^[23],这可能是由于 Vaspin 在不同种属表达的差异性所致。推测 Vaspin 可能通过抑制血清炎症因子水平,抑制炎症反应,降低胰岛素敏感性而起到降低血糖,治疗 T2DM 的作用。

4. Vaspin 与 T2DM 的并发症:T2DM 是一种慢性进展性的疾病,进展过程中易出现各种并发症,引起眼、心脏、血管、肾脏、神经等组织器官的慢性进行性病损,最终导致器官功能障碍或衰竭。Gulcelik 等^[14]对年龄和体重指数相匹配的 T2DM 女性患者和健康女性人群作对比研究,发现 T2DM 伴发糖尿病肾脏病变、糖尿病神经病变、糖尿病视网膜病变的患者相对于无并发症的 T2DM 患者血清 Vaspin 水平较低,表明 Vaspin 水平高低与糖尿病微血管病变的发生有关。Aust 等^[24]研究发现血清 Vaspin 水平降低与颈动脉狭窄相关,与体脂含量有关,但与动脉粥样硬化的严重程度无关,提示 Vaspin 可能参与代谢异常导致的血管病变。Seeger 等^[5]研究发现,伴有或不伴有肾小球滤过率(GFR) > 50 ml/min 的糖尿病患者和长期血液透析患者相比,两者血清 Vaspin 水平差异无统计学意义。糖尿病肾病是糖尿病全身性微血管病变表现之一,也是糖尿病患者的主要死亡原因之一,糖尿病患者血清 Vaspin 水平是否与糖尿病肾病的发生有关有待进一步研究证实。Cakal 等^[25]研究认为 PCOS 和 PCO 患者的血清 Vaspin、CRP 和 HOMA-IR 水平升高可能增加患糖尿病和动脉粥样硬化的风险。T2DM 的高血糖状态使患者的抗感

染能力下降,容易并发感染,其原因可能与T2DM患者炎症因子表达异常有关,同样推测Vaspin可通过抑制炎症因子表达,降低炎症反应,起到控制感染作用。由此可见Vaspin水平与T2DM并发症的发生发展密切相关。因此,血清Vaspin水平有望作为T2DM并发症的标记物,但Vaspin究竟是延缓还是加速T2DM并发症的发生,目前研究结论尚不一致,还需更进一步研究。

四、结语

Vaspin是近年来发现的一种脂肪细胞因子,大量研究均提示其与T2DM及其并发症的发病密切相关,但具体作用机制还不十分明确,有待进一步研究。深入探讨Vaspin与T2DM的相关性,有助于进一步探索T2DM及其并发症的发病机制,为寻找新的预测及治疗T2DM及其并发症的有效途径提供了新的思路,Vaspin表达水平的检测与干预有可能成为预测并影响T2DM及其并发症发生与发展的新靶点。

参 考 文 献

- [1] Hida K, Wada J, Eguchi J, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(30):10610-10615.
- [2] Klötting N, Berndt J, Kralisch S, et al. Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 339(1):430-436.
- [3] Ye Y, Hou XH, Pan XP, et al. Serum vaspin level in relation to postprandial plasma glucose concentration in subjects with diabetes. *Chin Med J (Engl)*, 2009, 122(21):2530-2533.
- [4] Stepan H, Kralisch S, Klostermann K, et al. Preliminary report: circulating levels of the adipokine vaspin in gestational diabetes mellitus and preeclampsia. *Metabolism*, 2010, 59(7):1054-1056.
- [5] Seeger J, Ziegelmeier M, Bachmann A, et al. Serum levels of the adipokine vaspin in relation to metabolic and renal parameters. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(1):247-251.
- [6] González CR, Caminos JE, Vázquez MJ, et al. Regulation of visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor by nutritional status, metformin, gender and pituitary factors in rat white adipose tissue. *J Physiol*, 2009, 587(Pt 14):3741-3750.
- [7] von Loeffelholz C, Möhlig M, Arafat AM, et al. Circulating vaspin is unrelated to insulin sensitivity in a cohort of nondiabetic humans. *Eur J Endocrinol*, 2010, 162(3):507-513.
- [8] Körner A, Neef M, Friebe D, et al. Vaspin is related to gender, puberty and deteriorating insulin sensitivity in children. *Int J Obes (Lond)*, 2010 Sep 21.
- [9] Tan BK, Heutling D, Chen J, et al. Metformin decreases the adipokine vaspin in overweight women with polycystic ovary syndrome concomitant with improvement in insulin sensitivity and a decrease in insulin resistance. *Diabetes*, 2008, 57(6):1501-1507.
- [10] Kukla M, Zwirska-Korcza K, Gabriel A, et al. Chemerin, vaspin and insulin resistance in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*, 2010, 7(9):661-667.
- [11] Caminos JE, Bravo SB, Garcés MF, et al. Vaspin and amylin are expressed in human and rat placenta and regulated by nutritional status. *Histol Histopathol*, 2009, 24(8):979-990.
- [12] Briana DD, Boutsikou M, Baka S, et al. Omentin-1 and vaspin are present in the fetus and neonate, and perinatal concentrations are similar in normal and growth-restricted pregnancies. *Metabolism*, 2010 May 18.
- [13] Spiroglou SG, Kostopoulos CG, Varakis JN, et al. Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb*, 2010, 17(2):115-130.
- [14] Gulcelik NE, Karakaya J, Gedik A, et al. Serum vaspin levels in type 2 diabetic women in relation to microvascular complications. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160(1):65-70.
- [15] Suleymanoglu S, Tascilar E, Pirgon O, et al. Vaspin and its correlation with insulin sensitivity indices in obese children. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 84(3):325-328.
- [16] Youn BS, Klötting N, Kratzsch J, et al. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*, 2008, 57(2):372-377.
- [17] Chang HM, Lee HJ, Park HS, et al. Effects of Weight Reduction on Serum Vaspin Concentrations in Obese Subjects: Modification by Insulin Resistance. *Obesity (Silver Spring)*, 2010, 18(11):2105-2110.
- [18] Handisurya A, Riedl M, Vila G, et al. Serum vaspin concentrations in relation to insulin sensitivity following RYGB-induced weight loss. *Obes Surg*, 2010, 20(2):198-203.
- [19] Fain JN, Buehrer B, Bahouth SW, et al. Comparison of messenger RNA distribution for 60 proteins in fat cells vs the nonfat cells of human omental adipose tissue. *Metabolism*, 2008, 57(7):1005-1015.
- [20] El-Mesallamy HO, Kassem DH, El-Demerdash E, et al. Vaspin and visfatin/Nampt are interesting interrelated adipokines playing a role in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 2011, 60(1):63-70.
- [21] Wang YM, Wang WP, Wang LP, et al. Calorie control increased vaspin levels of serum and periepididymal adipose tissue in diet-induced obese rats in association with serum free fatty acid and tumor necrosis factor alpha. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(7):936-941.
- [22] Yang Q, Graham TE, Mody N, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*, 2005, 436(7049):356-362.

- [23] Fu BD, Yamawaki H, Okada M, et al. Vaspin can not inhibit TNF- α -induced inflammation of human umbilical vein endothelial cells. J Vet Med Sci, 2009, 71(9): 1201-1207.
- [24] Aust G, Richter O, Rohm S, et al. Vaspin serum concentrations in patients with carotid stenosis. Atherosclerosis, 2009, 204(1): 262-266.
- [25] Cakal E, Ustun Y, Engin-Ustun Y, et al. Serum vaspin and C-reactive protein levels in women with polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol, 2010.

(收稿日期: 2010-10-11)

(本文编辑: 戚红丹)

唐锦, 杨婧, 魏寿江. 脂肪因子 Vaspin 与 2 型糖尿病相关研究进展[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5(3): 810-813.