

· 综 述 ·

关于vaspin的研究进展

韩丽红, 滕宗艳*

(哈尔滨医科大学附属第二医院老年综合内科, 哈尔滨 150086)

【摘 要】 vaspin主要是从2型糖尿病肥胖大鼠模型中的内脏脂肪组织中发现的, 它被认为是一种具有胰岛素增敏及改善胰岛素抵抗作用的脂肪细胞因子, 研究发现它不仅与肥胖及糖尿病相关, 同时还与动脉硬化、骨质疏松有关。近年来对它的研究逐渐增多, 本文将近年来关于vaspin的研究进展作一综述。

【关键词】 vaspin; 糖尿病; 肥胖; 动脉硬化; 骨质疏松

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.000165

Research progress on vaspin

HAN Li-Hong, TENG Zong-Yan*

(Department of Geriatric Internal Medicine, the Second Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

【Abstract】 Vaspin is found predominantly from visceral adipose tissue in a rat model of type 2 diabetes mellitus, and is identified as an adipokine with insulin-sensitizing and insulin resistance improving roles. The present evidence not only confirmed a positive association of vaspin with obesity and diabetes, but also demonstrated the association with arteriosclerosis and osteoporosis. In recent years, there were more and more researches on vaspin. In this article, we reviewed recent research progress on vaspin.

【Key words】 vaspin; diabetes mellitus; obesity; arteriosclerosis; osteoporosis

Corresponding author: TENG Zong-Yan, E-mail: tengzongyan@163.com

脂肪组织虽然被认为是主要的储能组织, 但现已发现脂肪组织分泌多种生命活性物质比如瘦素(leptin)、抵抗素(resistin)、脂联素(adiponectin)、白细胞介素(interleukin)-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor)、vaspin、visfatin等, 它们均称为脂肪细胞因子(adipocytokine), 因此脂肪组织也被认为是机体的一种内分泌器官。它们在控制食欲、产热、甲状腺及生殖方面发挥重要的作用, 所有这些因子可能会导致局部和广泛的炎症。调节肥胖相关的血管疾病, 如高血压、糖尿病、动脉粥样硬化和胰岛素抵抗^[1]。vaspin是2005年Hida等^[2]利用OL-64表达的一段长约135bp的cDNA片段, 首次于Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) 糖尿病肥胖大鼠动物模型的内脏组织中分离出此段cDNA的全长, 并命名为vaspin, 它含有3个 β -折叠、9个 α -螺旋的核心区域和一个活性环。

1 vaspin的表达及影响因素

1.1 vaspin的表达

Hida等在肥胖OLETF大鼠中发现vaspin在白色内脏脂肪特异性表达, 在其棕色脂肪、皮下脂肪、非脂肪组织和LETO大鼠的白色内脏脂肪都不表达, 且vaspin只在内脏脂肪细胞表达而不在间充质内皮细胞或血管细胞中表达。在人体内脏和皮下脂肪196对标本研究中发现vaspin mRNA仅在23%内脏脂肪和15%皮下脂肪标本中能检测出, vaspin mRNA在体质量指数 $< 25\text{kg/m}^2$ 个体的内脏脂肪及皮下脂肪中未检测到, 肥胖者较超重者脂肪组织vaspin mRNA检出率高^[2-4], 且vaspin在内脏脂肪组织表达高于皮下组织。而对vaspin主要在内脏组织中表达这一观点, 一项关于韩国女性血清vaspin水平与体脂分布关系的研究对此观点提出挑战, 此研究发现, 在皮下肥胖型(内脏脂肪面积/皮下脂肪面积 ≤ 0.3)个体中,

皮下脂肪与内脏脂肪mRNA表达相比显著增高。目前vaspin的具体主要表达组织仍需进一步研究。

1.2 vaspin的影响因素

首先它的表达受性别影响,血清vaspin水平在女性中表达比男性高,原因可能是雄激素抑制脂肪因子的表达,雌激素可能增加了vaspin的表达。并且在女性与动脉硬化有关,而男性则与代谢综合征相关^[5]。其次vaspin表达也受药物影响,最近Ye等^[6]、Gulcelik等^[7]研究显示2型糖尿病患者使用胰岛素增敏剂噻唑烷二酮类及二甲双胍治疗后vaspin水平降低,噻唑烷二酮类主要是作为过氧化物酶增殖剂激活受体激动剂发挥作用的。Seeger等^[8]研究也发现胰岛素治疗可明显降低2型糖尿病患者血糖和血清vaspin水平。最近研究发现,vaspin的表达也受基因转录影响,rs1757459功能性突变可能导致截断蛋白质的不稳定,从而造成血清vaspin水平降低,这种rs1757459罕见的变异编码了终止密码子PR211x,它与循环系统中vaspin浓度低有关^[9]。

2 vaspin与糖尿病

vaspin起初就是从糖尿病大鼠中发现的,相比非糖尿病大鼠,vaspin含量显著升高。多项研究表明,vaspin具有增加胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗的作用,在人体试验中也得到了同样的结论,糖尿病人群与非糖尿病人群相比,vaspin含量增加,人的vaspin有415个氨基酸残基,大鼠及小鼠分别有412和414个氨基酸残基,肥胖小鼠给予vaspin可以改善糖耐量及增加胰岛素敏感性,而且脂肪组织中脂联素和瘦素的异常表达可被逆转^[10]。最早在儿童时期,增高的vaspin就与胰岛素抵抗有关^[11]。然而有的研究也发现,当30周龄时,OLETF大鼠就存在显著胰岛素抵抗,血清中vaspin水平明显升高,而50周龄时,OLETF大鼠发展为严重糖尿病时vaspin水平却下降,这一结论在人体试验中也同样得到证实,前驱糖尿病和糖尿病患者vaspin浓度明显高于非糖尿病患者^[12],当糖尿病患者合并微血管病变时vaspin含量较低,可能是vaspin失代偿的一种表现。临床研究^[8]发现,长期接受胰岛素治疗的2型糖尿病患者体内血清vaspin水平表现出显著下降,使用胰岛素治疗是vaspin水平下降的一个独立先兆。新诊断的2型糖尿病患者行短期胰岛素泵强化治疗后,随着葡萄糖代谢和胰岛素敏感性的改善,空腹血清vaspin的水平也随之下降^[13]。胰岛素对内脏和皮下的脂肪组织

vaspin的表达与循环系统中vaspin水平的调节机制可能不同,但目前尚无相关的研究。人高血糖素样肽1类似物利拉鲁肽作为一种新型降糖治疗方法,对口服降糖药血糖仍控制欠佳的2型糖尿病患者治疗后,随着体质量的下降、胰岛素 β 细胞功能和糖脂代谢的改善,胰岛素敏感性增加,患者血清vaspin水平明显升高,其具体机制并不清楚,有可能是2型糖尿病患者经利拉鲁肽治疗后出现的一种短暂适应机制^[14]。

3 vaspin与动脉硬化及可能的机制

3.1 vaspin与动脉硬化

国外Esaki等^[15]在日本通过测定201名患者的颈动脉内-中膜厚度,结果不仅证明了vaspin与胰岛素抵抗具有相关性,同时展示了vaspin与颈动脉内-中膜厚度呈正比。Karbek等^[16]研究也证实vaspin与冠状动脉硬化有显著的相关性。国内崔展等^[17]研究表明血清vaspin水平和冠心病的严重程度相关,并认为低水平的vaspin可能是反映严重冠状动脉狭窄新的血清学标志物。

3.2 vaspin与动脉硬化的机制

国内外的临床研究已表明vaspin与动脉硬化有相关性,但目前关于vaspin与动脉硬化相关的机制并不十分明确,vaspin可能主要通过内皮细胞功能调节、氧化应激和炎症过程,参与了动脉粥样硬化的形成。(1)参与内皮功能调节。有研究报道,vaspin有抗动脉粥样硬化的性质,如在血管内皮细胞中对抗游离脂肪酸。而在血管内皮细胞中vaspin通过腺苷酸活化蛋白激酶的激活抑制脂肪因子诱导的核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)的激活和黏附分子的表达。vaspin还通过下调NADPH氧化酶的活性阻止内皮细胞紊乱。同时vaspin通过抑制NADPH氧化酶起源的活性氧的生成阻止胱天蛋白酶(caspase)-3活性,从而抑制了丙酮醛造成的内皮细胞凋亡^[18]。(2)vaspin与炎症因子的关系。vaspin参与了胰岛素抵抗的发生,在此基础上采用瞬时转染、稳定转染、逆转录聚合酶链反应和Western蛋白质印迹等手段,从分子生物学层面观察并阐明vaspin在原代脐静脉内皮细胞和EA.hy26细胞株体外培养过程中激活了NF- κ B及其下游炎症因子,提示脂肪细胞因子是调节炎症反应的新靶点。Hida等研究发现,肥胖小鼠给予重组vaspin能显著减少炎症和致糖尿病性因子TNF- α 的表达,增

加抗炎和糖尿病保护性因子脂联素的表达。在上述研究中,单因素相关分析表明,血清vaspin水平与TNF- α 和IL-6呈显著负相关,在调整了性别、年龄的因素后,这种相关性依然存在;多元线性逐步回归分析提示TNF- α 和IL-6都与vaspin独立相关。推测vaspin可能有调节局部炎性介质间平衡的作用和抑制细胞因子诱导的炎症反应的作用;但最近部分在人类试验中得到的数据并不一致,Fu等^[19]研究表明vaspin并不能阻止TNF- α 诱导的炎症反应。对于这些不一致的解释,可能是方法和研究人群的种族差异造成;也可能是多种功能不同的脂肪细胞因子间还存在更为复杂的调控网络关系,因此,还有待于更大样本量的研究来证实。同时脂肪细胞因子可能通过影响内皮细胞、血管平滑肌细胞和巨噬细胞来改变血管内环境,在动脉粥样硬化机制中扮演着重要角色。

4 vaspin与肥胖

目前世界肥胖人群逐年增加,国外研究发现,在人类vaspin mRNA表达于肥胖个体与胰岛素抵抗和2型糖尿病有关^[20]。升高的vaspin含量与肥胖和胰岛素敏感性受损有关^[21,22]。肥胖还与冠状动脉许多其他代谢紊乱有关,包括高血压、血脂异常和冠心病。肥胖的根源来自于脂肪,且与脂肪分布有关,于是提出了中心型肥胖、腹部肥胖等概念,并且发现,与外周型肥胖相比,中心型肥胖者更容易发生2型糖尿病,腹内脂肪的堆积是最为重要的危险因素。所以研究vaspin与肥胖尤其是中心型肥胖的关系也有很重大的意义。经多元逻辑回归分析发现腹内脂肪vaspin mRNA表达主要与体质量指数、腰臀比、体脂百分含量等呈明显的正相关性,而其中体脂百分比与腹内脂肪的vaspin mRNA相关性最好,它可作为一种评估vaspin mRNA表达非常重要的预测因子^[23]。日本的一项研究显示,血清vaspin水平还与体育锻炼及身体健康状况有关。

5 vaspin与骨质疏松

研究报道,vaspin有抗骨质疏松作用,它主要是通过上调凋亡抑制剂BCL-2或激动细胞外信号调节激酶途径而下调凋亡激动剂BAX来发挥作用的^[24]。另一方面,国外通过研究两个破骨细胞前体:小鼠单核巨噬细胞白血病细胞和骨髓干细胞,发现vaspin能抑制NF- κ B受体活化因子配体诱导的破骨细胞的

生成^[25]。

综上所述,vaspin作为一种比较新颖的脂肪因子,其他的作用及作用机制仍在探索中。目前研究已证实,vaspin与肥胖、糖尿病、炎症、冠心病、骨质疏松症等有相关性,是否还与其他疾病有关,尚待大量临床及基础实验来进一步证明,相信在不远的将来vaspin会作为一种提示或治疗指标造福于人类。

【参考文献】

- [1] Cinar N, Gurlek A. Association between novel adipocytokines adiponectin, vaspin, visfatin and thyroid: an experimental and clinical update[J]. *Endocrin Connect*, 2013, 2(4): R30-R38.
- [2] Hida K, Wada J, Eguchi J, *et al*. Visceral adipose tissue derived serine protease inhibitor: a unique insulin sensitizing adipocytokine in obesity[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(30): 10610-10615.
- [3] Kawano K, Hirashima T, Mori S, *et al*. Spontaneous long-term hyperglycemic rat with diabetic complication. Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty(OLETF) strain[J]. *Diabetes*, 1992, 41(11): 1422-1428.
- [4] Mlyake S, Makimura M, Kanejae Y, *et al*. Efficient generation of recombinant adenoviruses using adenovirus DNA—terminal protein complex and a cosmid bearing the full-length virus genome[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(3): 1320-1324.
- [5] Choi SH, Kwak SH, Lee Y, *et al*. Plasma vaspin concentrations are elevated in metabolic syndrome in men and are correlated with coronary atherosclerosis in women[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 75(5): 628-635.
- [6] Ye Y, Hou XH, Pan XP, *et al*. Serum vaspin level in relation to postprandial plasma glucose concentration in subjects with diabetes[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2009, 122(21): 2530-2533.
- [7] Gulcelik NE, Karakaya J, Gedik A, *et al*. Serum vaspin levels in type 2 diabetes women in relation to microvascular complications[J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160(1): 65-70.
- [8] Seeger J, Ziegelmeier M, Bachmann A, *et al*. Serum levels of the adipokine vaspin in relation to metabolic and renal parameters[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(1): 247-251.
- [9] Breitfed J, Heiker JT, Bottcher Y, *et al*. Analysis of a rare functional truncating mutation rs61757459 in vaspin (SERPINA12) on circulating vaspin levels[J]. *J Mol Med(Berl)*, 2013, 91(11): 1285-1292.
- [10] Maira1 A, Langin D, Arner P, *et al*. Human adipose triglyceride lipase (PNPLAZ) is not regulated by obesity

- and exhibits low *in vitro* triglyceride hydrolase-activity[J]. Diabetologia, 2006, 49(7): 1629–1636.
- [11] Korner A, Neef M, Friedb D, *et al.* Vaspin is related to gender, puberty and deteriorating insulin sensitivity in children[J]. Int J Obes (London) 2011,35(4): 578–586.
- [12] Gokats Z, Owens S, Boylan M, *et al.* Associations between tissue visfatin/nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt), retinol binding protein-4 and vaspin concentrations and insulin resistance in morbidly obese subjects[J]. Mediators Inflamm, 2013, 2013: 861496.
- [13] Yang H, Luo Y, Yang GY, *et al.* Effects of short-term continuous subcutaneous insulin infusion on fasting plasma vaspin levels in patients with recent-onset type 2 diabetes mellitus[J]. Chin J Endocrinol Metab, 2010, 26(12): 181–183. [阳 皓, 罗 涌, 杨刚毅, 等. 短期胰岛素泵强化治疗对初发2型糖尿病患者血浆vaspin水平的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26(12): 1027–1030.]
- [14] Xia CJ, Li L, Yang GY, *et al.* Effects of liraglutide on plasma serine protease inhibitor level in patient with type 2 diabetes mellitus[J]. Chin J Gerontol, 2011, 31(2): 181–183. [夏常杰, 李 伶, 杨刚毅, 等. 利拉鲁肽对2型糖尿病患者血浆丝氨酸蛋白酶抑制剂水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(2): 181–183.]
- [15] Esaki E, Adachi H, Hirair Y, *et al.* Serum vaspin levels are positively associated with carotid atherosclerosis in a general population[J]. Atherosclerosis, 2014, 233(1): 248–252.
- [16] Karbek B, Buzkurt NC, Topaloglu O, *et al.* Relationship of vaspin and apelin levels with insulin resistance and atherosclerosis in metabolic syndrome[J]. Minerva Endocrinol, 2014, 39(2): 99–105.
- [17] Cui Z, Sun JH. Relationship of serum vaspin concentration and coronary heart disease[J]. Sichuan Med J, 2013, 34(9): 1434–1435. [崔 展, 孙建辉. 血清vaspin浓度与冠心病的相关性研究[J]. 四川医学, 2013, 34(9): 1434–1435.]
- [18] Phalitakul S, Okada M, Hara Y, *et al.* Vaspin prevents methylglyoxal-induced apoptosis in human vascular endothelial cells by inhibiting reactive oxygen species generation[J]. Acta Physiol, 2013, 209(3): 212–219.
- [19] Fu BD, Yamawaki H, Okada M, *et al.* Vaspin can not inhibit TNF-alpha-induced inflammation of human umbilical vein endothelial cells[J]. J Vet Med Sci, 2009, 71(9): 1201–1207.
- [20] Kloting N, Berndt J, Kralisch S, *et al.* Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 339(1): 430–436.
- [21] Teshigawara S, Wada J, Hida K, *et al.* Serum vaspin concentrations are closely related to insulin resistance, and rs77060950 at SERPINA12 genetically defines distinct group with higher serum levels in Japanese population[J]. Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(7): E1202–E1207.
- [22] Youn BS, Kloting N, Kratzsch J, *et al.* Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2008, 57(2): 372–377.
- [23] Koting N, Bemdt J, Krafisch S, *et al.* Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with obesity and type 2 diabetes[J]. Biochem Res Commun, 2006, 339(1): 430–436.
- [24] Zhu X, Jiang Y, Shan PF, *et al.* Vaspin attenuates the apoptosis of human osteoblasts through ERK signaling pathway[J]. Amino Acids, 2013, 44(3): 961–968.
- [25] Kamio N, Kawato T, Tanabe N, *et al.* Vaspin attenuates RANKL-induced osteoclast formation in RAW264.7cells[J]. Connect Tissue Res, 2013, 54(2): 147–152.
- (编辑: 周宇红)