

Vaspin 对 2 型糖尿病大血管病变的保护作用

袁和菊¹ 刘晶² 李娜² 刘晓霞² 李兴²

¹山西医科大学,太原 030001; ²山西医科大学第二医院内分泌科,太原 030009

通信作者:李兴,Email:13503504180@163.com

【摘要】 2型糖尿病患者大血管并发症的患病风险是非糖尿病患者的2~4倍,其病理基础为动脉粥样硬化。动脉粥样硬化的易患因素如肥胖、高血压、血脂异常等在糖尿病(主要是2型糖尿病)人群中的发生率均明显增高,导致糖尿病患者动脉粥样硬化的患病率较高,发病更早、病情进展较快。内脏脂肪组织丝氨酸蛋白酶抑制剂(vaspin),是脂肪组织分泌的一种生物活性介质。Vaspin可通过改善动脉血管内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞的功能及血管炎性状态,发挥抗动脉粥样硬化作用,进而对2型糖尿病大血管病变起保护作用。

【关键词】 Vaspin; 2型糖尿病; 大血管病变; 动脉粥样硬化

基金项目:山西省国际科技合作项目(2015081031);山西省卫生计生委科研项目(2014040)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.04.011

Protective effect of vaspin on macrovascular disease in type 2 diabetes mellitus Yuan Heju¹, Liu Jing², Li Na², Liu Xiaoxia², Li Xing². ¹Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; ²Department of Endocrinology, The Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030009, China

Corresponding author: Li Xing, Email:13503504180@163.com

【Abstract】 Compared with non-diabetic patients, patients with type 2 diabetes mellitus have two to four times increased risk of macrovascular diseases whose pathological basis is atherosclerosis. Risk factors of atherosclerosis such as obesity, hypertension and dyslipidemia were significantly increased in the population of diabetes mellitus (mainly type 2 diabetes mellitus), resulting in a higher prevalence of atherosclerosis, earlier onset and faster disease progression in the population of diabetes mellitus. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor(vaspin), is one of the bioactive mediators released by adipose tissue. Vaspin plays an anti-atherosclerosis role through the improvement of the function of arterial endothelial cells, smooth muscle cells and macrophages as well as the vascular inflammatory state, thus plays a protective role in macroangiopathy of type 2 diabetes mellitus.

【Key words】 Vaspin; Type 2 diabetes mellitus; Macrovascular diseases; Atherosclerosis

Fund program: Shanxi International Science and Technology Cooperation Project (2015081031); Scientific Research Project of Shanxi Health and Family Planning Commission (2014040)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.04.011

近年来,2型糖尿病(T2DM)及其并发症已成为危害健康的重要疾病。T2DM患者大血管并发症的患病风险是非糖尿病患者的2~4倍,严重影响患者的生存质量,已成为致死、致残的主要原因。Vaspin是新近发现的一种脂肪因子,具有改善胰岛素抵抗和抗动脉粥样硬化作用。现就vaspin对T2DM大血管病变的保护作用及机制进行综述,以期为T2DM大血管病变预防及治疗提供新思路。

1 Vaspin概述

Vaspin是丝氨酸蛋白酶抑制剂家族成员之一。

2005年日本研究人员首次在OLEFT大鼠(腹型肥胖的T2DM大鼠模型)的白色脂肪组织中分离到vaspin。人vaspin蛋白由414个氨基酸组成,其结构包括3个 β 折叠、9个 α 螺旋和一个暴露的可变反应中心环。Vaspin mRNA仅在23%的内脏脂肪组织及15%的皮下脂肪组织中表达,在棕色脂肪组织及棕色脂肪细胞中显著表达。除脂肪组织分泌vaspin外,在肝脏、骨骼肌、皮肤、下丘脑、胰岛、胃和血管间质细胞中也检测到较高水平vaspin mRNA的表达。

健康人血清vaspin平均水平为0.18~

1.55 ng · ml⁻¹^[1]。7% 的日本人和 1% 的欧洲人 vaspin 水平高于 10 ng · ml⁻¹, 甚至高达 30 ng · ml⁻¹^[2]。人血清 vaspin 水平升高与体重指数和胰岛素抵抗有关。大量研究发现, T2DM 患者血清 vaspin 水平较高。在包含 11 项研究 1 500 名参与者的荟萃分析中, T2DM 患者血清 vaspin 水平显著升高^[1]。这可能与 vaspin 抑制激肽释放酶 7 的活性有关, 而后者是一种具有胰岛素裂解活性的丝氨酸蛋白酶, 进而增加胰岛素水平, 对 T2DM 发挥代偿作用。健康者血清 vaspin 浓度呈现出与食物摄入相关的昼夜节律变化。血清 vaspin 水平在清晨早餐前最高, 早餐后 2 h 下降到最低水平; 尽管在午餐和晚餐的浓度变化幅度较早餐小, 但血清 vaspin 水平也呈现出餐前升高、餐后下降趋势。且这种节律与胰岛素水平相反, 随着餐后胰岛素水平的升高, 血清 vaspin 水平降低。

Vaspin 具有胰岛素增敏效应。二甲双胍或罗格列酮或二者联合治疗可显著降低 T2DM 患者血清 vaspin 水平^[3]。在新诊断的 T2DM 患者中, 短期持续皮下注射胰岛素可显著降低血清 vaspin 水平, 这与胰岛素敏感性改善和胰岛素抵抗指数改变有关^[4]。健康人群应用胰岛素后同样会引起血清 vaspin 水平显著下降^[5]。此外, vaspin 还参与多种生物过程调节, 如摄食行为、骨代谢和血管稳态^[6-7]。

2 Vaspin 与 T2DM 大血管病变

尽管血清 vaspin 水平与 T2DM 大血管并发症的关系存在争议, 但多数临床研究认为, vaspin 可作为 T2DM 大血管病变的新标志物及保护因子。在 T2DM 患者中, 随着糖尿病病程的延长、大血管并发症的出现及动脉粥样硬化严重程度的加重, 机体分泌 vaspin 的代偿能力逐渐下降^[8-11]。在 T2DM 患者中, 血清 vaspin 水平降低是 T2DM 患者发生下肢血管病变^[8]及急性冠状动脉综合征^[9]的独立危险因素。在 60 岁以上的老年 T2DM 患者中, 合并颈动脉病变者血清 vaspin 水平较单纯糖尿病患者显著下降^[10]。在包含 256 例老年 T2DM 患者的回顾性研究中, 重度组(双侧颈动脉闭塞或狭窄 ≥ 50%) 血清 vaspin 水平较轻-中度组(颈动脉内膜中层增厚或斑块形成或-双侧颈动脉狭窄 < 50%) 明显下降^[11]。

3 Vaspin 对 T2DM 大血管病变的保护作用及机制

动脉粥样硬化是 T2DM 大血管病变的病理基础, 也是血管壁的慢性炎症反应。粥样斑块形成包括内皮细胞受损, 平滑肌细胞迁移、增殖, 巨噬细胞源性泡沫细胞形成等过程。Vaspin 作用于上述环节, 发挥抗动脉粥样硬化作用。

3.1 Vaspin 对血管内皮细胞的影响 内皮细胞凋

亡和内皮依赖性血管舒张功能受损(内皮功能障碍)是动脉粥样硬化发生的重要早期事件。

3.1.1 Vaspin 抑制内皮细胞凋亡

Vaspin 促进内皮细胞增殖和抑制其凋亡。蛋白激酶 B(Akt)在调节细胞生长、增殖、存活以及代谢等方面起重要作用。Jung 等^[12]研究发现, vaspin 可显著增加 Akt 磷酸化水平, 上调磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/Akt 信号通路, 抑制游离脂肪酸诱导的内皮细胞凋亡。同样, Nakatsuka 等^[13]实验发现, vaspin 可抑制高糖诱导的内皮细胞凋亡, 其作为内皮细胞表面葡萄糖调节蛋白 78/电压依赖性阴离子通道(GRP78/VDAC)复合物的配体, 可增加 Akt 磷酸化, 促进细胞增殖, 抑制 Ca²⁺ 内流及其诱导的凋亡; 且 vaspin 与内皮细胞表面 GRP78 相互作用可调节内质网应激反应, 发挥保护内皮细胞的作用。

甲基乙二醛是葡萄糖的活性代谢物, 介导糖尿病血管并发症, 包括内皮细胞炎症反应和凋亡。Vaspin 通过干扰人脐静脉内皮细胞中 NADPH 氧化酶活性而抑制活性氧簇生成, 进而抑制甲基乙二醛诱导的 caspase-3 依赖的内皮细胞凋亡^[14]。

3.1.2 Vaspin 改善内皮功能障碍

一氧化氮在维持血管张力和结构中起着至关重要的作用。Vaspin 可抑制内源性内皮型一氧化氮合酶(eNOS)抑制剂(二甲基精氨酸)的产生, 进而增加一氧化氮的生物利用度^[15]。Vaspin 通过上调 PI3K/Akt/eNOS 途径, 上调 eNOS 蛋白表达, 促进 eNOS 活化, 进而改善高糖诱导的内皮祖细胞功能障碍^[16]。Kameshima 等^[17]发现, 在大鼠肠系膜上动脉内皮细胞中, vaspin 可抑制乙酰胆碱酯酶活性, 增加乙酰胆碱诱导的 eNOS 磷酸化, 使一氧化氮产生增加, 从而发挥内皮依赖的舒张作用。

3.2 Vaspin 对血管平滑肌细胞的影响

3.2.1 Vaspin 抑制血管平滑肌细胞迁移

平滑肌细胞迁移是动脉粥样硬化发生、发展的重要环节。血小板源性生长因子-BB(PDGF-BB)是血管平滑肌细胞中从膜迁移到内膜最重要的刺激因子之一。Vaspin 可显著抑制 PDGF-BB 诱导的 p38 和热休克蛋白 27(HSP27)的磷酸化以及活性氧簇的产生, 即 vaspin 通过抑制 p38/HSP27 信号从而抑制 PDGF-BB 诱导的血管平滑肌细胞迁移^[18]。在最近的一项研究中, vaspin 通过下调细胞外信号调节激酶(ERK)1/2 和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK), 进而显著抑制血管紧张素 II 诱导的血管平滑肌细胞迁移^[19]。

3.2.2 Vaspin 抑制血管平滑肌细胞增殖

在糖尿病患者动脉粥样硬化病变形成和再狭窄中, 血管平

滑肌细胞在动脉壁的增殖中发挥关键作用。在几种血管活性氧簇来源中, NADPH 氧化酶是活性氧簇的主要来源。活性氧簇可激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和PI3K/Akt信号通路。而MAPK信号通路可促进细胞增殖。Vaspin可显著抑制高糖环境中平滑肌细胞活性氧簇的生成和NADPH氧化酶活性,进而抑制 p38 和JNK1/2的磷酸化及MAPK信号通路,从而抑制高糖诱导的血管平滑肌细胞增殖^[20]。同时, vaspin可抑制 Akt 磷酸化, 即抑制PI3K/Akt信号通路介导的血管平滑肌细胞增殖和趋化^[20]。作为MAPKs和PI3K/Akt通路的下游靶点, 核因子-κB的激活可被vaspin明显抑制^[20]。胰岛素受体信号通路也与血管平滑肌细胞功能有关^[21]。胰岛素受体底物(IRS)-1是维持平滑肌细胞非增殖状态的重要因素, 其过度表达可抑制MAPK的磷酸化和细胞增殖^[21]。高糖环境中, 活性氧簇诱导IRS-1磷酸化, 导致平滑肌细胞的IRS-1蛋白减少, 而vaspin可减弱胰岛素受体和IRS的磷酸化, 抑制平滑肌细胞增殖^[20]。Vaspin通过阻断活性氧簇的生成, 以及MAPK、PI3K/Akt、胰岛素受体信号转导和核因子-κB信号通路, 减轻高糖诱导的血管平滑肌细胞增殖和趋化。

此外, vaspin上调PI3K和Akt磷酸化, 有助于增加血管平滑肌细胞I型和III型胶原蛋白表达, 增加斑块稳定性^[19]。且vaspin可抑制血管平滑肌细胞肥大, 抑制血管壁重塑^[22]。

3.3 Vaspin对巨噬细胞的影响 Vaspin通过抑制巨噬细胞的炎性表型和巨噬细胞源性泡沫细胞的形成, 抑制动脉粥样硬化的形成。Vaspin促进巨噬细胞向抗炎表型转化, 这与核因子-κB下调和过氧化物酶体增殖活化受体γ上调有关^[19]。ATP结合盒转运子(ABC)A1可促进胆固醇从巨噬细胞逆转运向载脂蛋白A-1, 而microRNA-33a通过降低ABCA1水平, 抑制胆固醇的逆转运。Vaspin通过抑制核因子-κB/microRNA-33通路, 上调ABCA1的水平, 促进人THP-1巨噬细胞中胆固醇逆转运, 抑制脂质在巨噬细胞内聚集, 从而减少泡沫细胞的形成^[23]。同期另一项研究发现, vaspin抑制巨噬细胞清道夫受体CD36蛋白和胆固醇酰基转移酶1表达, 上调ABCA1、ABCG1和清道夫受体B类1表达, 进而抑制巨噬细胞源性泡沫细胞的形成^[19]。在载脂蛋白E^{-/-}小鼠中, vaspin显著降低粥样硬化斑块中单核-巨噬细胞浸润和巨噬细胞含量/平滑肌细胞含量的比值(斑块不稳定性生物标志物), 缩小斑块并增加斑块稳定性^[19]。

在内质网应激状态下, GRP78从内质网转移到

细胞膜表面。Vaspin作用于GRP78/MTJ-1(小鼠肿瘤细胞DNaJ样蛋白1)复合物并激活随后的信号, 对内质网应激诱导的代谢功能障碍发挥有益作用^[24]。尤其在动脉粥样硬化晚期病变中, 持续的内质网应激会导致巨噬细胞坏死。Vaspin可抑制内质网应激诱导的巨噬细胞凋亡, 减小粥样斑块, 延缓载脂蛋白E^{-/-}小鼠动脉粥样硬化斑块的进展^[25]。

3.4 Vaspin对血管炎性反应的影响 动脉粥样硬化是血管壁的慢性炎性反应。炎性反应是白细胞和血管内皮细胞以及平滑肌细胞之间的相互作用引起的。Vaspin可抑制黏附分子的表达, 改善血管炎性状态。Vaspin通过激活AMP活化蛋白激酶而抑制核因子-κB, 从而抑制细胞因子诱导的内皮细胞黏附分子的表达, 如细胞间黏附分子-1、血管细胞黏附分子-1、E-选择素和单核细胞趋化蛋白-1^[26]。同样, vaspin可抑制活性氧簇的产生及随后核因子-κB和蛋白激酶C-θ信号通路的激活, 进而抑制肿瘤坏死因子-α诱导的血管平滑肌细胞黏附分子的表达和减弱平滑肌细胞与单核细胞之间的黏附^[27]。

4 小结

近年来, 报告了一些关于脂肪组织不同部位、血管、皮肤、骨骼、脑等不同组织vaspin功能的研究进展^[28]。无论以自分泌或内分泌方式, 已经建立了vaspin作为一种多功能分子在各种组织中具有有益功能的模式。本文主要探讨了vaspin在T2DM大血管动脉粥样硬化斑块形成, 即内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞、血管炎性反应等环节的有益作用。虽然vaspin在人体内的确切作用在很大程度上是未知的, 对其在血管细胞中的作用更是知之甚少, 具体的机制也需进一步研究, 但现有的研究提示, vaspin对T2DM大血管病变具有代偿作用和潜在的保护作用。因此, vaspin有望为T2DM大血管并发症提供新的治疗靶点。

参 考 文 献

- [1] Feng R, Li Y, Wang C, et al. Higher vaspin levels in subjects with obesity and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 106(1): 88-94. DOI: 10. 1016/j. diabres. 2014. 07. 026.
- [2] 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]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(7): E1202-E1207. DOI: 10. 1210/jc. 2011-3297.
- [3] Gulcelik NE, Karakaya J, Gedik A, et al. Serum vaspin levels in type 2 diabetic women in relation to microvascular complications [J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160(1): 65-70. DOI: 10. 1530/

- EJE-08-0723.
- [4] Li K, Li L, Yang M, et al. Short-term continuous subcutaneous insulin infusion decreases the plasma vaspin levels in patients with type 2 diabetes mellitus concomitant with improvement in insulin sensitivity[J]. Eur J Endocrinol, 2011, 164(6):905-910. DOI: 10.1530/EJE-10-1023.
- [5] Kovacs P, Michle K, Sandner B, et al. Insulin administration acutely decreases vaspin serum concentrations in humans[J]. Obes Facts, 2013, 6(1):86-88. DOI:10.1159/000348836.
- [6] Tanna N, Patel K, Moore AE, et al. The relationship between circulating adiponectin, leptin and vaspin with bone mineral density (BMD), arterial calcification and stiffness: a cross-sectional study in post-menopausal women[J]. J Endocrinol Invest, 2017, 40(12):1345-1353. DOI:10.1007/s40618-017-0711-1.
- [7] Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease[J]. Trends Pharmacol Sci, 2015, 36(7):461-470. DOI:10.1016/j.tips.2015.04.014.
- [8] Sathyaseelan AJ, Adole PS, Wyawahare M, et al. Assessment of serum VASPIN levels among type 2 diabetes mellitus patients with or without acute coronary syndrome[J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(12):BC07-BC10. DOI:10.7860/JCDR/2016/22417.8952.
- [9] Hao F, Zhang H, Zhu J, et al. Association between vaspin level and coronary artery disease in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2016, 113:26-32. DOI:10.1016/j.diabres.2015.12.001.
- [10] Yang W, Li Y, Tian T, et al. Serum vaspin concentration in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and macrovascular complications[J]. BMC Endocr Disord, 2017, 17(1):67. DOI:10.1186/s12902-017-0216-0.
- [11] Yang W, Li Y, Wang JY, et al. Circulating levels of adipose tissue-derived inflammatory factors in elderly diabetes patients with carotid atherosclerosis: a retrospective study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1):75. DOI:10.1186/s12933-018-0723-y.
- [12] Jung CH, Lee WJ, Hwang JY, et al. Vaspin protects vascular endothelial cells against free fatty acid-induced apoptosis through a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 413(2):264-269. DOI:10.1016/j.bbrc.2011.08.083.
- [13] Nakatsuka A, Wada J, Iseda I, et al. Visceral adipose tissue-derived serine proteinase inhibitor inhibits apoptosis of endothelial cells as a ligand for the cell-surface GRP78/voltage-dependent anion channel complex[J]. Circ Res, 2013, 112(5):771-780. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.111.300049.
- [14] Phalitikul 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 (Oxf), 2013, 209(3):212-219. DOI:10.1111/apha.12139.
- [15] Jung CH, Lee WJ, Hwang JY, et al. Vaspin increases nitric oxide bioavailability through the reduction of asymmetric dimethylarginine in vascular endothelial cells[J]. PLoS One, 2012, 7(12):e52346. DOI:10.1371/journal.pone.0052346.
- [16] Sun N, Wang H, Wang L. Vaspin alleviates dysfunction of endothelial progenitor cells induced by high glucose via PI3K/Akt/eNOS pathway[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(1):482-489.
- [17] Kameshima S, Yamada K, Morita T, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor augments acetylcholine-induced relaxation via the inhibition of acetylcholine esterase activity in rat isolated mesenteric artery[J]. Acta Physiol (Oxf), 2016, 216(2):203-210. DOI:10.1111/apha.12563.
- [18] Phalitikul S, Okada M, Hara Y, et al. A novel adipocytokine, vaspin inhibits platelet-derived growth factor-BB-induced migration of vascular smooth muscle cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 423(4):844-849. DOI:10.1016/j.bbrc.2012.06.052.
- [19] Sato K, Shirai R, Yamaguchi M, et al. Anti-Atherogenic effects of vaspin on human aortic smooth muscle cell/macrophage responses and hyperlipidemic mouse plaque phenotype[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(6):pii:E1732. DOI:10.3390/ijms19061732.
- [20] Li H, Peng W, Zhuang J, et al. Vaspin attenuates high glucose-induced vascular smooth muscle cells proliferation and chemokinesis by inhibiting the MAPK, PI3K/Akt, and NF-κB signaling pathways[J]. Atherosclerosis, 2013, 228(1):61-68. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2013.02.013.
- [21] Radhakrishnan Y, Busby WH Jr, Shen X, et al. Insulin-like growth factor-I-stimulated insulin receptor substrate-1 negatively regulates Src homology 2 domain-containing protein-tyrosine phosphatase substrate-1 function in vascular smooth muscle cells[J]. J Biol Chem, 2010, 285(21):15682-15695. DOI:10.1074/jbc.M109.092270.
- [22] Kameshima S, Sakamoto Y, Okada M, et al. Vaspin prevents elevation of blood pressure through inhibition of peripheral vascular remodeling in spontaneously hypertensive rats[J]. Acta Physiol (Oxf), 2016, 217(2):120-129. DOI:10.1111/apha.12636.
- [23] Gao JH, Zeng MY, Yu XH, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor accelerates cholesterol efflux by up-regulating ABCA1 expression via the NF-κB/miR-33a pathway in THP-1 macrophage-derived foam cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 500(2):318-324. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.04.066.
- [24] Nakatsuka A, Wada J, Iseda I, et al. Vaspin is an adipokine ameliorating ER stress in obesity as a ligand for cell-surface GRP78/MTR1 complex[J]. Diabetes, 2012, 61(11):2823-2832. DOI:10.2337/db12-0232.
- [25] Lin Y, Zhuang J, Li H, et al. Vaspin attenuates the progression of atherosclerosis by inhibiting ER stress-induced macrophage apoptosis in apoE^{-/-} mice[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(2):1509-1516. DOI:10.3892/mmr.2015.4708.
- [26] Jung CH, Lee MJ, Kang YM, et al. Vaspin inhibits cytokine-induced nuclear factor-κB activation and adhesion molecule expression via AMP-activated protein kinase activation in vascular endothelial cells[J]. Cardiovasc Diabetol, 2014, 13:41. DOI:10.1186/1475-2840-13-41.
- [27] Phalitikul S, Okada M, Hara Y, et al. Vaspin prevents TNF-α-induced intracellular adhesion molecule-1 via inhibiting reactive oxygen species-dependent NF-κB and PKCθ activation in cultured rat vascular smooth muscle cells[J]. Pharmacol Res, 2011, 64(5):493-500. DOI:10.1016/j.phrs.2011.06.001.
- [28] Weiner J, Zieger K, Pippel J, et al. Molecular mechanisms of vaspin action-from adipose tissue to skin and bone, from blood vessels to the brain[J]. Adv Exp Med Biol, 2018, [Epub ahead of print]. DOI:10.1007/5584_2018_241.

(收稿日期:2018-11-13)

(本文编辑:饶颖)