

## WISP1 在糖尿病中的作用

陈时锦<sup>1</sup> 郭晓萍<sup>2</sup>

<sup>1</sup>桂林力源粮油食品集团有限公司研究院 541100; <sup>2</sup>广西医科大学实验动物中心, 南宁 530021

通信作者: 郭晓萍, Email: 331760518@qq.com

**【摘要】** Wnt1 诱导信号通路蛋白(WISP1)是一种代谢相关的新型脂肪因子,属于分泌型糖蛋白,参与多种细胞信号转导通路。一方面,WISP1 通过磷酸化c-Jun氨基末端激酶(JNK)炎症反应信号通路诱导炎症反应发生;另一方面,WISP1通过抑制胰岛素信号通路和糖原合成酶激酶的磷酸化来损害胰岛素的作用;此外,WISP1通过骨形态发生蛋白3 依赖性信号通路促进脂肪生成和甘油三酯的累积。糖尿病患者中血清 WISP1 水平显著上调,体外和体内研究证实,WISP1 水平下降可改善炎症反应和小鼠糖耐量,减少胰岛素抵抗。因此,WISP1 参与炎症反应、血糖和胰岛素抵抗的调控过程,与糖尿病的发生密切相关,有望成为糖尿病的生物标志物。

**【关键词】** WISP1;糖尿病;生物学标志物;炎症;胰岛素抵抗

**基金项目:** 广西省自然科学基金(2018GXNSFBA281002);广西高校中青年教师基础能力提升项目(2018KY0108)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.06.014

**Role of WISP1 in diabetes mellitus** Chen Shijin<sup>1</sup>, Guo Xiaoping<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Research Institute of Guilin Liyuan Grain, Oil and Food Group Co., Ltd, Guilin 541100, China; <sup>2</sup>Guangxi Medical University Laboratory Animal Center, Nanning 530021, China

Corresponding author: Guo Xiaoping, Email: 331760518@qq.com

**【Abstract】** Wnt1 inducible signaling pathway protein 1 (WISP1) is a novel metabolic adipokine, which belongs to secretory glycoprotein and participates in many cell signaling pathways. On the one hand, WISP1 significantly induces inflammation by phosphorylating c-Jun N-terminal kinase (JNK) inflammation signaling pathway; on the other hand, WISP1 impairs the effects of insulin by inhibiting insulin signaling pathway and glycogen synthase kinase phosphorylation. Moreover, WISP1 promotes adipogenesis and the accumulation of triglyceride through bone morphogenetic protein-dependent signaling pathway. It has been reported that serum WISP1 level was significantly increased in diabetic patients. It was confirmed that the decrease of WISP1 could improve inflammation and glucose tolerance, and reduce insulin resistance in mice by vitro and vivo experiments. Therefore, WISP1 is involved in the regulation of inflammation, blood sugar and insulin resistance, which is closely related to the occurrence of diabetes mellitus and is expected to become a biomarker of diabetes mellitus.

**【Key words】** WISP1; Diabetes mellitus; Biological markers; Inflammation; Insulin resistance

**Fund program:** Natural Science Foundation of Guangxi Province of China (2018GXNSFBA281002); Basic Competence Promotion Project for Young and Middle-aged Teachers in Guangxi Universities (2018KY0108)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.06.014

胰岛素抵抗是糖尿病发病机制的重要环节之一,肥胖是引发胰岛素抵抗的主要因素,近40%的胰岛素抵抗个体发展成2型糖尿病。近十年的研究表明,脂肪细胞因子在胰岛素抵抗和糖尿病的病理生理过程中发挥重要的作用。Wnt1 诱导信号通路

蛋白1(WISP1)是一种新发现的脂肪因子,参与葡萄糖稳态和胰岛素信号转导并调节正常的代谢途径,有望成为糖尿病生物标志物。本研究就WISP1的结构、表达和生物学功能进行概述,针对糖尿病中WISP1的调控机制进行论述,为寻找新的防治2型

糖尿病的作用靶点提供理论依据。

## 1 WISP1 的结构

WISP1 也被称为 CCN4, 是一个与细胞外基质有关的成员, 属于分泌性型糖蛋白, 是 CCN 家族的基质相关蛋白和 Wnt 信号通路的靶基因<sup>[1]</sup>。Hashimoto 等<sup>[2]</sup>在研究小鼠黑色素瘤细胞转移能力相关基因时首次发现一种能够受 Wnt 诱导的基因, 即 WISP1。人类编码 WISP1 蛋白基因定位于染色体 8q24.1-8q24.3, 由 367 个氨基酸组成, 包含 5 个外显子。外显子 1 编码信号肽, 其余编码 4 个不同的功能结构域, 分别为: (1) 由 N 末端组成, 包括 12 个半胱氨酸残基, 是一个胰岛素样生长因子的结合区域, 为胰岛素样生长因子结合蛋白模块。(2) 包含一个 C 型重复区的 vw 因子 (VWC 分子), 这个区域的功能与蛋白复合物的形成与单聚作用有关。(3) 包含一个 I 型重复区的小血小板反应蛋白, 参与可溶性基质大分子的结合, 对细胞附着很重要。(4) 由 C 末端组成, 包括余下的 10 个半胱氨酸结构域, 参与受体结合, 是一个二聚作用的功能区域<sup>[3]</sup>。

## 2 WISP1 的表达

WISP1 在不同组织中的表达存在差异, 在成人的心脏、胰腺、肺、肾、小肠、卵巢、脾脏组织中表达, 在脑、肝脏、骨骼肌、结肠、前列腺、睾丸、胸腺及外周血白细胞中不表达或者少量表达<sup>[4]</sup>。WISP1 基因的表达受启动子和转录因子的调控。WISP1 基因启动子区存在若干转录因子结合位点, 包括 cAMP 效应元件结合蛋白 (CERB) 的结合位点和 5 个 T 细胞因子/淋巴细胞增强因子 (TCF/LEF) 的结合位点, 转录因子通过特异性结合 WISP1 基因启动子调控该基因的表达<sup>[5]</sup>。

## 3 WISP1 与糖尿病

WISP1 对细胞黏附、增殖、迁移、有丝分裂等过程有调节作用, 在炎症反应、创伤修复、血管生成和肿瘤发生过程中发挥重要作用<sup>[6]</sup>。最近的研究表明, WISP1 是一种与代谢相关的新型脂肪细胞因子, 与脂肪生成和炎症反应诱导的胰岛素抵抗有关。

**3.1 对炎症反应的影响** 炎症反应是 2 型糖尿病发生的主要病理过程。循环 WISP1 水平随着炎症反应标志物的增加而增加, 是全身和组织炎症反应的一个重要标志。多项研究表明, WISP1 蛋白与肥胖性炎症反应及胰岛素抵抗相关, Wnt 信号通路和 WISP1 通路的激活与低度炎症反应有关。Murahovschi 等<sup>[7]</sup>发现, 人脂肪细胞分化与 WISP1 的

表达和分泌增加有关, WISP1 可以刺激巨噬细胞产生炎症反应, 循环 WISP1 和皮下脂肪组织 WISP1 的表达受人和小鼠体重变化的调节, 内脏和皮下脂肪组织中 WISP1 的表达与胰岛素抵抗和炎症标志物相关, 这些结果表明, WISP1 可能在肥胖与炎症反应和胰岛素抵抗联系过程中发挥作用, 并可能成为肥胖的新治疗靶点。Barchetta 等<sup>[8]</sup>发现, 在肥胖人群中循环血浆 WISP1 水平显著升高, 并与内脏脂肪组织面积、白细胞介素-8 (IL-8) 和低脂联素水平相关, IL-8 高表达是 WISP1 升高的主要因素, 表明 WISP1 可以作为组织脂肪炎症反应的标志物。Wang 等<sup>[9]</sup>研究发现, 肥胖儿童和青少年患者血清 WISP1 水平显著高于体重正常健康对照组。WISP1 水平与体重指数呈显著正相关, 在肥胖患者中, 循环 WISP1 水平与 IL-18、脂联素、瘦素显著相关, 其中 IL-18 水平升高是增加 WISP1 水平的主要决定因素, WISP1 高表达与导致胰岛素抵抗的脂肪细胞炎症反应增加有关。Jung 等<sup>[10]</sup>研究表明, 与对照组相比, 高脂饮食喂养的 WISP1 基因敲除小鼠炎症反应显著减少, c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 磷酸化、肝脂肪变性和胰岛素抵抗缓解, 而在小鼠肝细胞和 C2C12 细胞培养液中添加 WISP1 可显著诱导炎症反应和 JNK 磷酸化, WISP1 的诱导作用在核因子- $\kappa$ B、JNK 和 Toll 样受体 4 (TLR4) 基因均敲除的肝细胞和 C2C12 细胞中明显减弱。

**3.2 对胰岛素信号的影响** WISP1 表达增加可损害胰岛素信号。Sahin 等<sup>[11]</sup>探讨妊娠糖尿病 (GDM) 孕妇和非 GDM 健康孕妇 WISP1 水平及其与代谢参数的关系, 发现 GDM 组 WISP1 表达水平显著高于对照组, 且 WISP1 与体重指数、稳态模型评估-胰岛素抵抗指数、空腹血糖、甘油三酯和 betatrophin 水平呈正相关, 表明 WISP1 与 GDM 代谢参数相关, WISP1 可能参与 GDM 的病理生理过程。Hörbelt 等<sup>[12]</sup>对人骨骼肌细胞和肝细胞的研究表明, 重组 WISP1 通过抑制胰岛素受体、蛋白激酶 B 及其底物糖原合成酶激酶 3 $\beta$ 、FoxO1 和 P70s6 激酶的磷酸化, 抑制胰岛素刺激的糖原合成和糖异生相关基因的表达。Jung 等<sup>[10]</sup>报道, 高脂饮食喂养的 WISP1 基因敲除小鼠胰岛素抵抗得到改善, WISP1 通过抑制 TLR4/JNK 信号转导显著抑制 C2C12 细胞中的胰岛素信号。

**3.3 对糖原生成的影响** 葡萄糖在肌肉和肝脏中作为糖原进行储存, 通过胰岛素的调节维持血糖正常水平。Tacke 等<sup>[13]</sup>研究发现, 葡萄糖耐量正常、糖

耐量受损和 2 型糖尿病患者之间的 WISP1 水平无差异。循环 WISP1 浓度在餐后状态下无明显的调节作用,但与肥胖标志物和血脂水平有关。因此,血清 WISP1 可以作为肥胖标志物。Hörbelt 等<sup>[12]</sup>研究发现,肥胖男性腹内脂肪 WISP1 的表达水平是正常体重男性的 1.9 倍,循环 WISP1 水平与口服葡萄糖耐量试验的血糖和循环血氧合酶-1 呈正相关,与脂联素水平呈负相关,表明 WISP1 与葡萄糖耐量和葡萄糖稳态有关。Wang 等<sup>[14]</sup>首先发现, WISP1 的活性与糖原合成酶-3 $\beta$  的抑制有关。进一步证明, WISP1 抑制胰岛素刺激的糖原合成和下调糖异生基因,导致组织中的糖原水平降低<sup>[12]</sup>。

3.4 对甘油三酯积累的影响 WISP1 具有促进脂肪生成和甘油三酯的累积作用。Barchetta 等<sup>[8]</sup> 报道,肥胖患者 WISP1 水平显著升高,与腹内脂肪、IL-8 和较低的脂联素水平相关,而内脏脂肪组织与较高的 WISP1 水平、IL-8 和 C 反应蛋白水平相关,说明 WISP1 与肥胖直接相关。WISP1 的表达水平随着脂肪细胞的分化而升高<sup>[7]</sup>。Cernea 等<sup>[15]</sup> 研究发现, WISP1 的表达在骨形态发生蛋白 3 刺激间充质干细胞的增殖和脂肪生成过程中升高,进一步证实 WISP1 通过骨形态发生蛋白 3 依赖性信号通路,在脂肪生成中具有重要作用。Jung 等<sup>[10]</sup> 报道, WISP1 的增加促进细胞中脂肪生成相关基因的表达和甘油三酯的积累,从而降低胰岛素敏感性。

综上所述, WISP1 在糖尿病患者中的表达上调,在促进炎症反应、损害胰岛素信号、减少糖原合成和增加甘油三酯积累中具有重要的作用,与胰岛素抵抗密切相关。但是, WISP1 在糖尿病中的作用机制尚未得到系统研究,还需要大量的工作进行探索。总之,探讨 WISP1 的作用机制,对预防和治疗糖尿病具有重要的意义。

### 参 考 文 献

- [1] Berschneider B, Königshoff M. WNT1 inducible signaling pathway protein 1 (WISP1): a novel mediator linking development and disease [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2011, 43 (3): 306-309. DOI:10.1016/j.biocel.2010.11.013.
- [2] Hashimoto Y, Shindo-Okada N, Tani M, et al. Identification of genes differentially expressed in association with metastatic potential of K-1735 murine melanoma by messenger RNA differential display [J]. *Cancer Res*, 1996, 56 (22): 5266-5271.
- [3] Zuo GW, Kohls CD, He BC, et al. The CCN proteins: important signaling mediators in stem cell differentiation and tumorigenesis [J]. *Histol Histopathol*, 2010, 25 (6): 795-806. DOI: 10.14670/HH-25.795.
- [4] Maiese K, Chong ZZ, Shang YC, et al. Targeting disease through novel pathways of apoptosis and autophagy [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2012, 16 (12): 1203-1214. DOI: 10.1517/14728222.2012.719499.
- [5] Xu L, Corcoran RB, Welsh JW, et al. WISP-1 is a Wnt-1- and beta-catenin-responsive oncogene [J]. *Genes Dev*, 2000, 14 (5): 585-595.
- [6] Deng W, Fernandez A, McLaughlin SL, et al. WNT1-inducible signaling pathway protein 1 (WISP1/CCN4) stimulates melanoma invasion and metastasis by promoting the epithelial-mesenchymal transition [J]. *J Biol Chem*, 2019, 294 (14): 5261-5280. DOI: 10.1074/jbc.RA118.006122.
- [7] Murahovschi V, Pivovarova O, Ilkavets I, et al. WISP1 is a novel adipokine linked to inflammation in obesity [J]. *Diabetes*, 2015, 64 (3): 856-866. DOI:10.2337/db14-0444.
- [8] Barchetta I, Cimini FA, Capoccia D, et al. WISP1 is a marker of systemic and adipose tissue inflammation in dysmetabolic subjects with or without type 2 diabetes [J]. *J Endocr Soc*, 2017, 1 (6): 660-670. DOI:10.1210/js.2017-00108.
- [9] Wang AR, Yan XQ, Zhang C, et al. Characterization of wnt1-inducible signaling pathway protein-1 in obese children and adolescents [J]. *Curr Med Sci*, 2018, 38 (5): 868-874. DOI:10.1007/s11596-018-1955-5.
- [10] Jung TW, Kang C, Goh J, et al. WISP1 promotes non-alcoholic fatty liver disease and skeletal muscle insulin resistance via TLR4/JNK signaling [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233 (8): 6077-6087. DOI:10.1002/jcp.26449.
- [11] Sahin Ersoy G, Altun Ensari T, Subas S, et al. WISP1 is a novel adipokine linked to metabolic parameters in gestational diabetes mellitus [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2017, 30 (8): 942-946. DOI:10.1080/14767058.2016.1192118.
- [12] Hörbelt T, Tacke C, Markova M, et al. The novel adipokine WISP1 associates with insulin resistance and impairs insulin action in human myotubes and mouse hepatocytes [J]. *Diabetologia*, 2018, 61 (9): 2054-2065. DOI:10.1007/s00125-018-4636-9.
- [13] Tacke C, Aleksandrova K, Rehfeldt M, et al. Assessment of circulating Wnt1 inducible signalling pathway protein 1 (WISP-1)/CCN4 as a novel biomarker of obesity [J]. *J Cell Commun Signal*, 2018, 12 (3): 539-548. DOI:10.1007/s12079-017-0427-1.
- [14] Wang S, Chong ZZ, Shang YC, et al. WISP1 (CCN4) autoregulates its expression and nuclear trafficking of beta-catenin during oxidant stress with limited effects upon neuronal autophagy [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2012, 9 (2): 91-101.
- [15] Cernea M, Tang W, Guan H, et al. Wisp1 mediates Bmp3-stimulated mesenchymal stem cell proliferation [J]. *J Mol Endocrinol*, 2016, 56 (1): 39-46. DOI:10.1530/JME-15-0217.

(收稿日期:2019-05-06)

(本文编辑:刘欣)