

in the sentinel lymph node; how to best measure sentinel node micrometastases to predict risk of additional Non-Sentinel lymph node disease[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(1):2909-2919.

协作研究 CBCSG-001 最新资料报告[J/CD]. *中华乳腺病杂志:电子版*, 2009, 3(3):265-272.

(收稿日期:2014-12-10 修回日期:2015-03-16)

[23] 王永胜, 欧阳涛, 王启堂, 等. 中国前哨淋巴结活检多中心

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.14.045

Vaspin 与代谢综合征的研究进展

蒋先淑 综述, 李志勇[△] 审校

(重庆医科大学附属永川医院内分泌科 402160)

[关键词] 代谢综合征; Vaspin; 脂肪细胞因子; 胰岛素抵抗; 肥胖

[中图分类号] R589

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)14-1991-03

大量研究表明, 脂肪组织不但是机体主要的能量储存组织, 而且作为机体重要的内分泌组织, 分泌众多生物活性物质(脂肪细胞因子), 如瘦素、脂联素、抵抗素、炎症因子、纤溶酶原激活物抑制因子-1 及各种生长因子等^[1-2]。脂肪细胞因子在机体肾脏、免疫、内分泌及神经系统等各系统发挥着重要的病理生理作用^[3]。Vaspin 来源于内脏脂肪组织的丝氨酸蛋白酶抑制因子, 是新近发现的一种脂肪细胞因子^[4], 研究发现, 其具有改善肥胖及提高胰岛素敏感性、抗炎等作用, 并与心、脑血管事件的发生密切相关^[5]。然而 Vaspin 与肥胖及代谢综合征的关系、具体病理生理作用及作用机制尚未明了, 因此, 本文现对 Vaspin 与代谢综合征的相关研究进行综述, 以期对代谢综合征及其相关性疾病的治疗带来新的理论依据。

1 Vaspin 结构与活性

Vaspin 是首次从 OLETF 2 型糖尿病大鼠模型的内脏脂肪组织中分离获得的脂肪细胞因子^[4]。Vaspin 是属于丝氨酸蛋白酶抑制剂超家族的成员, 高表达于白色脂肪组织, 且在肝脏、胃、胰腺、下丘脑等组织中均存在不同程度的表达, 提示 Vaspin 可能通过作用于多个靶器官而发挥生理作用。小鼠、大鼠及人源性 Vaspin 蛋白分别由 1 236、1 242 和 1 245 个脱氧核苷酸所编码^[6]。人类 Vaspin 蛋白由 415 个氨基酸构成, 同源性分析显示, 其与 α_1 抗胰蛋白酶同源性高达 40%^[4]。众所周知, 丝氨酸蛋白酶抑制剂家族成员普遍含有一个裸露的活性中心环(RCL), RCL 的氨基酸序列决定丝氨酸蛋白酶抑制剂所抑制的丝氨酸蛋白酶的种类。丝氨酸蛋白酶与其相应的 RCL 结合, 诱导丝氨酸蛋白酶抑制剂结构发生变化, 从而促使丝氨酸蛋白酶活性区域发生变构, 进而使其失去酶解功能, 达到抑制丝氨酸蛋白酶水解功能^[4]。虽然 Vaspin 所抑制的丝氨酸蛋白酶底物尚不清楚, 但是目前研究表明重组人源性 Vaspin 不能抑制 α_1 -抗胰蛋白酶及其他已知的蛋白酶的活性。因此, 对于 Vaspin 的生物学功能需要进一步广泛深入的研究。

2 Vaspin 的表达与代谢综合征的相关关系

近年来, 随着对脂肪组织认识的不断深入, 越来越多的研究表明, 脂肪组织不仅是一个被动的脂肪沉积器官, 同时作为一个庞大的内分泌器官, 可分泌多种脂肪细胞因子, 参与整个机体能量平衡、代谢、炎症及免疫系统的调节, 在维持机体稳态中发挥着重要的作用^[2-3]。在 2 型糖尿病 OLETF 大鼠脂肪组织中 Vaspin mRNA 表达增多, 于大鼠肥胖、体质量及胰岛素

抵抗至峰值时表达水平达到最高, 然而, 随着该大鼠糖尿病的恶化及体质量的不断减轻其表达水平不断的下降^[4]; 并且 Vaspin mRNA 在棕色脂肪组织及其他非脂肪组织表达较低甚至缺如, 说明 Vaspin 只在白色脂肪组织发挥调节作用^[4]。其次, 研究发现, 给予伴有胰岛素抵抗的肥胖大鼠吡格列酮(pioglitazone), 能够显著提高 Vaspin 的表达水平^[4]。对人体的研究显示, Vaspin mRNA 在糖耐量正常的肥胖个体皮下脂肪组织及内脏脂肪组织均有表达^[7], 且内脏 Vaspin mRNA 表达与体质量指数(BMI)、体脂水平及口服糖耐量试验(OGTT) 2 h 血糖水平显著相关, 皮下脂肪组织 Vaspin mRNA 表达与腰臀比(WHR)、空腹血浆胰岛素及高胰岛素正糖钳夹稳态中血糖输注率显著相关^[7]。多项研究同时表明, Vaspin 的 mRNA 表达与肥胖、胰岛素抵抗以及 2 型糖尿病密切相关, 并且升高的血浆 Vaspin 水平与肥胖及胰岛素敏感性受损明显相关^[7-8]。Tan 等^[9]报道, 在伴有肥胖及胰岛素抵抗的多囊卵巢综合征(PCOS)人群中, 二甲双胍治疗能够改善胰岛素敏感性的同时降低循环 Vaspin 水平, 同时与 2 型糖尿病服用二甲双胍人群中得到了一致的结果。不仅如此, 存在胰岛素抵抗的肥胖儿童, 血浆 Vaspin 水平也明显的增高^[10]。然而, 与此相反的是, 多项研究表明, 外周 Vaspin 水平与胰岛素敏感性、反应肥胖的指标以及脂肪分布之间没有直接的相关关系^[11]。Lee 等^[12]报道, 在韩国女性中, Vaspin 高表达于皮下脂肪组织而非内脏脂肪组织。且循环 Vaspin 水平与空腹胰岛素水平、稳态胰岛素评价指数(HOMA-IR)及内脏脂肪组织与皮下组织的 Vaspin 表达比率显著相关。Kloeting 等^[13]研究表明, 胰岛素敏感与胰岛素抵抗人群中, Vaspin 水平无显著性差异。

虽然血液 Vaspin 水平与动脉粥样硬化严重程度缺乏明显的相关性, 但是外周低水平的 Vaspin 与颈动脉狭窄患者近期发生的缺血性事件明显相关, 因此, Vaspin 水平也许可以作为一个无症状的颈动脉狭窄病情的临床标志物^[14]。另一类似的研究发现, 与肥胖及正常个体比较, 超体质量伴有颈动脉狭窄的人群外周循环中, Vaspin 水平明显增高, 且 BMI 及血浆 Vaspin 水平呈现一定“U”型的关系。然而, BMI 及循环 Vaspin 水平之间的 U 型关系需要进一步全面研究^[15]。其次, 研究发现, 血浆与外周血单核细胞中低水平的 Vaspin 都能够预测冠状动脉疾病及不稳定性心绞痛的发生发展, 且低水平的 Vaspin 与冠状动脉疾病的严重程度密切相关^[16]。近期研究发

现, Vaspin 能够抵抗游离脂肪酸诱导的血管内皮细胞的凋亡, 这显示出 Vaspin 在动脉粥样硬化中起到一定的保护作用^[17]。值得注意的是, 相比于生活方式干预, 给予高胆固醇血症伴有中等程度冠心病危险性的患者阿托伐他汀能够提升患者循环 Vaspin 水平^[18]。综上所述, Vaspin 的表达与肥胖、2 型糖尿病、冠心病等代谢综合征的发生发展密切相关, 然而, 它们之间的具体相关关系错综复杂, 尚不完全明确, 有待于进一步广泛而深入研究。

3 Vaspin 在肥胖及 2 型糖尿病中的作用

近来, 研究发现外源性给予肥胖小鼠 Vaspin 重组蛋白, 能够显著提高肥胖小鼠的糖耐量水平, 促进葡萄糖转运体 GLUT-4 的表达, 抑制炎症因子 TNF- α 的产生, 并且可以调节脂联素及瘦素分泌至正常水平^[6]。其次, 给予小鼠胰岛素, 小鼠皮下脂肪组织 Vaspin 的 mRNA 的表达明显上调, 而内脏脂肪组织的 Vaspin 表达发生轻微的减少。因此, Vaspin 作用机制极有可能与胰岛素作用信号通路密切相关^[6]。

据研究, 激肽释放酶 (KLK7) 具有通过分解胰岛素而使胰岛素失去生物活性的作用, 而 Vaspin 能够通过特异性的与 KLK7 结合, 抑制 KLK7 的丝氨酸蛋白酶水解活性, 从而减缓胰岛素的降解。进一步的研究提示, Vaspin 与 KLK7 共同定位表达于小鼠胰岛细胞, 二者在胰岛素的开始分泌阶段可能存在着相互作用与调控^[19]。其次, 在正常葡萄糖浓度及高葡萄糖浓度的条件下, 外源性给予胰岛细胞 Vaspin, 能够上调胰岛细胞 Vaspin 表达, 且发现干预组较未干预组胰岛素分泌水平明显增高, 而反应胰岛细胞分泌功能的 C-肽在两组之间却没有显著性差异, 这进一步说明, Vaspin 可能通过抑制胰岛素的降解而发挥作用^[19]。

Kloting 等^[6]研究证实, 给予 C57 及 db/db 小鼠具有丝氨酸蛋白酶抑制剂生物活性的 Vaspin 干预后, 小鼠糖耐量水平明显得到提高; 然而其他研究者发现, 给予 C57 及 db/db 小鼠无丝氨酸蛋白酶抑制剂生物活性的 Vaspin 突变体 A369P 后, 葡萄糖耐量水平却无明显的改善, 这提示 Vaspin 通过其所具有的丝氨酸蛋白酶抑制功能而发挥生物学效应。另外, 接受 Vaspin 干预的小鼠在接受相同浓度葡萄糖作用后, 其血浆胰岛素水平显著得到提高。Vaspin 可能通过抑制 KLK7 的活性而改善肥胖及胰岛素抵抗的进展。

Perlmutter 等^[20]的研究还发现高胰岛素血症的肥胖成年人在接受葡萄糖耐量试验后血浆 Vaspin 水平明显的下降, 而正常血浆胰岛素水平的肥胖患者血浆 Vaspin 水平则无明显的变化。基于上述发现, 作者进一步推测 Vaspin 可能作为一种代偿因子, 在机体应激时分泌增加, 然后先于或随着胰岛素的降解, 通过其自身的丝氨酸蛋白酶抑制剂的自杀灭活机制而逐渐降解。另外, 现目前对 KLK7 表达的生物节律及血浆水平的研究尚未见报道, KLK7 的血浆水平是否与 Vaspin 以及胰岛素的水平相关还有待进一步的研究。同时, 已经明确 Vaspin 作为一种丝氨酸蛋白酶抑制剂可与 KLK7 结合形成一种复合物, 并以复合物的形式从循环中得以清除, 并激活细胞内的 serpin 信号系统, 但是该复合物作用于什么受体, 以及 Vaspin 是否还有其他的靶酶, 还有待进一步的研究^[21]。

4 Vaspin 与肥胖相关性炎症

多项研究显示, 血管内皮细胞的激活在肥胖及其相关性疾病的发生、发展中发挥着极其重要的作用。肥胖是机体的一种慢性低度炎症状态持续性疾病。因此, 了解 Vaspin 对机体炎症的调节作用, 无疑将会为肥胖的预防、治疗提供完善的治疗

策略。

体外细胞实验研究表明, Vaspin 并不能阻断人类脐静脉细胞中 TNF- α 所诱导的炎症反应, 也不能抑制其对下游炎症通路的激活, 如 NF- κ B、JNK、P38 等^[22]。而 Vaspin 可明显抑制血管平滑肌细胞内 TNF- α 所诱导的黏附分子的表达, 并通过抑制活性氧 (ROS) 的产生及 NF- κ B、PKCs 的激活抑制淋巴细胞的吸附。其次, Vaspin 还可通过抑制 NF- κ B、MAPK 及 PI3K/Akt 等信号通路减少高糖诱导的血管内皮细胞的增生及激活^[5], 且在脂肪组织中, Vaspin 可能通过抑制白色脂肪组织中促炎因子 resistin、TNF- α 的表达而发挥抗炎作用^[4]。Vaspin 过表达转基因小鼠的葡萄糖及胰岛素耐量能力明显加强, 并且脂肪组织巨噬细胞浸润减少及巨噬细胞激活程度明显减弱, 脂肪细胞增生及肥大明显得到改善。然而, Vaspin 基因敲除小鼠在高脂诱导条件下, 其糖代谢能力明显抑制, 脂肪组织炎症程度显著增强^[5]。由此看出, Vaspin 能够降低脂肪组织炎症的进展, 然而其具体机制有待于进一步研究。

5 Vaspin 与心血管疾病

近来报道, 在炎症条件下, 血管平滑肌细胞迁移是动脉粥样硬化的重要阶段, 研究显示 Vaspin 可通过抑制 p38/Hsp27 信号通路减少 ROS 的产生, 从而抑制血小板原生长因子 (PDGF-BB) 诱导的血管平滑肌细胞的迁移, 进而缓解动脉粥样硬化的发展^[23]。此外, 一氧化氮 (NO) 和一氧化氮合成酶 (NOS) 是调节血管结构和形态的重要因子, 在人主动脉细胞中, 有研究报道 Vaspin 可通过减少 NOS 的抑制剂非对称性二甲基精氨酸 (AMDA) 的水平而增加 NOS 和 NO 的水平, 进而促进血管舒张, 改善高血压、动脉粥样硬化^[24]。

6 总结与展望

综上所述, 目前国内外无论体外研究还是体内研究, 均表明 Vaspin 作为丝氨酸蛋白酶抑制剂, 能够改善胰岛素抵抗、心血管疾病、2 型糖尿病及肥胖等代谢综合征及其相关性疾病的发生与进展, Vaspin 的发现可能会为代谢综合征及其相关疾病的治疗提供一个新的契机。然而, 对于 Vaspin 的病理生理功能及其所涉及的机制尚不完全清楚。因此, Vaspin 的进一步广泛而深入的研究将会为代谢综合征及其相关性疾病的预防、治疗及预后带来新的治疗策略。

参考文献

- Bray GA. Medical Consequences of obesity[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(6): 2583-2589.
- Ahima RS, Osei SY. Adipokines in obesity [J]. Front Horm Res, 2008, 36(7): 182-197.
- Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease[J]. Nature, 2006, 444(7121): 875-880.
- 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 U S A, 2005, 102(30): 10610-10615.
- Li HL, Peng WH, Zhuang JH, et al. Vaspin attenuates high glucose-induced vascular smooth muscle cells proliferation and chemokinesis by inhibiting the MAPK, PI3K/Akt, and NF-kappa B signaling pathways[J]. Atherosclerosis, 2013, 228(1): 61-68.
- Kloting N, Kovacs P, Kern M, et al. Central vaspin admin-

- istra-tion acutely reduces food intake and has sustained blood glucose-lowering effects[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(57):1819-1823.
- [7] 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.
- [8] Zvonic S, Lefevre M, Kilroy G, et al. Secretome of primary cultures of human adipose-derived stem cells [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2007, 6(1):18-28.
- [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[J]. *Diabetes*, 2008, 57(6):1501-1507.
- [10] Koerner A, Neef M, Friebe D, et al. Vaspin is related to gender, puberty and deteriorating insulin sensitivity in children[J]. *Int J Obes*, 2011, 35(4):578-586.
- [11] Akbarzadeh S, Nabipour I, Jafari SM, et al. Serum visfatin and vaspin levels in normoglycemic first-degree relatives of Iranian patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 95(1):132-138.
- [12] Lee JA, Park HS, Song YS, et al. Relationship between vaspin gene expression and abdominal fat distribution of Korean women[J]. *Endocr J*, 2011, 58(8):639-646.
- [13] Kloeting N, Fasshauer M, Dietrich A, et al. Insulin-sensitive obesity[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 299(3):E506-515.
- [14] Aust G, Richter O, Rohm S, et al. Vaspin serum concentrations in patients with carotid stenosis[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 204(1):262-266.
- [15] You BS, Kloeting N, Kratzsch J, et al. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2008, 57(2):372-377.
- [16] Li HL, Peng WH, Cui ST, et al. Vaspin plasma concentrations and mRNA expressions in patients with stable and unstable angina pectoris [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(9):1547-1554.
- [17] Spiroglou SG, Kostopoulos CG, Varakis JN, et al. Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue; differential expression and relation to atherosclerosis[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2010, 17(2):115-130.
- [18] 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.
- [19] Heiker JT, Kloeting N, Kovacs P, et al. Vaspin inhibits kallikrein 7 by serpin mechanism[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(14):2569-2583.
- [20] Perlmutter DH, Joslin G, Nelson P, et al. Endocytosis and degradation of alpha 1-antitrypsin-protease complexes is mediated by the serpin-enzyme complex (SEC) receptor [J]. *J. Biol Chem*, 1990, 265(28):16713-16716.
- [21] Perlmutter DH, Glover GI, Rivetna M, et al. Identification of a serpin-enzyme complex receptor on human hepatoma cells and human monocytes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990, 87(10):3753-3757.
- [22] Phalitakul S, Okada M, Hara Y, et al. Vaspin prevents TNF-alpha-induced intracellular adhesion molecule-1 via inhibiting reactive oxygen species-dependent NF-kappaB and PKC theta activation in cultured rat vascular smooth muscle cells[J]. *Pharmacol Res*, 2011, 64(5):493-500.
- [23] Nakatsuka A, Wada J, Iseda I, et al. Vaspin is an adipokine ameliorating ER stress in obesity as a ligand for Cell-Surface GRP78/MTJ-1 complex [J]. *Diabetes*, 2012, 61(11):2823-2832.
- [24] 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.

(收稿日期:2015-01-10 修回日期:2015-03-21)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.14.046

尿毒症患者消化道病变机制研究进展

余文洁 综述, 钟玲[△] 审核

(重庆医科大学附属第二医院肾内科 400010)

[关键词] 尿毒症; 肠道菌群; 脑-肠-微生物轴

[中图分类号] R692.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)14-1993-03

近年来随着肾脏替代治疗技术的发展,尿毒症患者的生存率有了明显提高。但这类人群常合并有心力衰竭、难治性高血压、贫血、骨代谢紊乱、营养不良、皮肤瘙痒、消化道病变、心理障碍等多个并发症,严重影响生活质量。目前就尿毒症患者消化道病变的研究越来越多,其中与肠道菌群、脑肠轴及下丘脑-

垂体-肾上腺轴之间的关系备受重视,本文就尿毒症患者胃肠道病变机制综述如下。

1 尿毒症患者消化道病变的临床表现

消化道症状是尿毒症患者最常见、最早、最突出的临床表现,形式多样,如食欲下降、恶心、呕吐、腹泻、腹胀、腹痛、便秘、