

• 糖尿病肾病专栏 •

Vasohibin-1 与糖尿病肾病

任慧雯 王秋月

【摘要】 Vasohibin-1 (VASH-1) 是一种以负反馈机制调节血管生成的内皮源性分泌蛋白。它能够以负反馈作用机制抑制血管内皮生长因子的作用,参与多种抗血管生成作用。作为机体的自我防御因子,VASH-1 能够维持血管内皮的完整性,从而起到抵御糖尿病微血管并发症的作用。近年研究表明,VASH-1 对肾小球内皮细胞和系膜细胞具有缓解微血管损害、调节炎症反应、延缓肾间质纤维化等重要功能,对糖尿病肾病具有重要的保护作用,可能成为糖尿病肾病早期治疗的一个新靶点。

【关键词】 糖尿病肾病;Vasohibin-1;血管内皮生长因子

Vasohibin-1 and diabetic nephropathy Ren Huiwen, Wang Qiuyue. Department of Endocrinology and Metabolism, The First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, China

Corresponding author: Wang Qiuyue, Email: wqycmu@163.com

【Abstract】 Vasohibin-1 (VASH-1) is an endothelium-derived secreted protein, which regulates angiogenesis by means of negative feedback modulation. VASH-1 suppresses the effects of vascular endothelial growth factor with negative feedback mechanism, and involve in a variety of anti-angiogenic effects. As a self-defense factor of the body, VASH-1 maintains the integrity of vascular endothelium, which plays a role in preventing microvascular complications of diabetes. Recent studies have found that VASH-1 could relieve microvascular damage, regulate inflammation, and delay renal interstitial fibrosis in glomerular endothelial and mesangial cells. Therefore, VASH-1 plays an important protective role in diabetic nephropathy, and may become a new target for the treatment of diabetic nephropathy.

【Key words】 Diabetic nephropathy; Vasohibin-1; Vascular endothelial growth factor

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 246-247)

糖尿病肾病(DN)是诱发终末期肾病的主要原因,2型糖尿病患者中约30%~40%发展为DN。在DN早期可观察到肾小球超滤过、肾小球和肾小管上皮细胞肥大、肾小球基底膜增厚等病理改变,直至最终的肾小球硬化和间质纤维化。Watanabe等^[1]通过DNA微点阵法分析在内皮细胞中提取出一种新的内皮细胞源性血管生成调节因子vasohibin (VASH)-1。作为抑制血管新生的分泌性蛋白,它能抑制血管内皮生长因子(VEGF)在DN中的促血管生成作用,为分子水平治疗DN提供了新途径,因此受到越来越多的关注。本文对VASH-1在DN中的研究进展进行综述。

1 VASH-1 简介

血管生成抑制因子家族VASH是新发现的血

管生成调节因子,它包含两个同系物,即VASH-1和VASH-2。其中VASH-1在内皮细胞中表达,抑制血管形成,是内皮细胞凋亡的主要调节因子;而VASH-2与之相反,在单核细胞内表达多于内皮细胞,并在出芽前产生促血管生成作用,二者是具有相反作用的血管生成调节剂^[2-3]。Suzuki等^[4]分离出的小分子VASH结合蛋白(SVBP),作为VASH-1和VASH-2的分泌伴侣,可增强二者的生物学活性。其中VASH-1广泛存在于人体的组织中,以脑和胎盘表达居多,其次是心脏和肾脏;除内皮细胞外,在造血干细胞中也有表达^[5]。VEGF和成纤维细胞生长因子-2都可以通过VEGF受体2或下游主要效应器蛋白激酶C δ ,对VASH-1形成负反馈,抑制内皮细胞的迁移和增殖,从而抑制血管生成^[6]。因此VASH-1被证明是调节抗血管生成作用的重要效应分子。

2 VASH-1 的抗血管生成作用

VASH-1作为血管生成的调节因子,能明显抑制血管内皮细胞增殖,促使细胞凋亡。已有证据表明VASH-1存在于恶性肿瘤、眼部病变、闭塞性支气管炎、肝硬化、DN、类风湿关节炎等多种疾病的组织

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2015.04.008

基金项目:辽宁省科技攻关计划项目(2011225017);沈阳市科技攻关计划项目(F11-262-9-06)

作者单位:110001 沈阳,中国医科大学附属第一医院内分泌与代谢病科

通信作者:王秋月,Email:wqycmu@163.com

中^[7-12]。含有大量未成熟血管及少量肿瘤细胞的小鼠接种 VASH-1 后,肿瘤生长趋势提升,证明 VASH-1 能够调节病理性的血管生成^[12]。有研究显示,VASH-1 可以通过增加超氧化物歧化酶 2 和沉默信息调节因子 2 相关酶 1,提高内皮细胞对压力的耐受性,延缓血管的病理性衰老趋势^[13]。同时 VEGF 可以直接增加卵巢癌细胞和内皮细胞 Zeste 同源物 2 增强子 (EZH2)的水平,使抗血管生成因子 VASH-1 甲基化而失活,显示出较差的预后水平;而沉默 EZH2 基因会导致内皮细胞 VASH-1 再活化,抑制血管生成^[14]。不仅内源性 VASH-1 能参与肿瘤血管的发生,充足的外源性 VASH-1 也可以阻止肿瘤血管出芽,促使剩余血管成熟,并具有增强顺铂抗肿瘤药效的作用^[12]。这也预示着 VASH-1 在肿瘤内皮细胞中的病理性抗血管生成作用可能为判断肿瘤的预后提供依据。

3 VASH-1 在 DN 中的作用

3.1 抗血管生成作用 VEGF 参与 DN 早期的异常血管新生,可能与肾小球肥大、肾间质损害、尿蛋白增加等多种病理改变有关^[15]。VASH-1 作为 VEGF 诱导的血管生成抑制剂,对 DN 微血管病变起重要作用。研究发现在高糖培养的糖尿病小鼠及 VASH-1^{-/-} 小鼠肾皮质中,足细胞的 VEGF-A 水平都有所增加,但敲除 VASH-1 基因也能导致同样现象;此外,在糖尿病 VASH-1^{-/-} 小鼠和 VASH-1 siRNA 转染小鼠中,其足细胞 VEGF-A 水平增加,还可能引起 DN 的恶化^[16]。但另有研究指出,糖尿病肾脏中 VEGF-A 水平的上调可以减少肾脏的微血管损害,因此糖尿病 VASH-1^{-/-} 小鼠 VEGF-A 水平增加可能是代偿肾微血管损害所致^[17]。血小板-内皮细胞黏附分子 CD31 存在于血管内皮细胞中,能参与细胞的迁移、血管生成和整合素的激活。与野生型小鼠相比,糖尿病 VASH-1^{-/-} 小鼠的 CD31⁺ 肾小球内皮细胞面积进一步增加,表明缺乏 VASH-1 会促进异常血管生成,导致糖尿病肾脏病变加重^[16]。

3.2 调节炎症反应 炎症反应的经典通路是激活 M1 型巨噬细胞的促炎性因子,增强炎症反应,而激活 M2 型巨噬细胞的抗炎性因子则能够促进炎症反应组织的修复愈合^[18-19]。在 2 型糖尿病小鼠模型中,VASH-1 能抑制 M1 型巨噬细胞产生的促炎性因子单核细胞趋化蛋白-1 和肿瘤坏死因子- α 的增加^[16,20]。在 VASH-1^{-/-} 肾梗死小鼠中,M2 型巨噬细胞分泌的抗炎细胞因子白细胞介素-10 和 M2 型巨噬细胞的表面标志物 CD206 表达升高^[21]。且已有报道证实 M2 型巨噬细胞通过单核-成纤维细胞的转变,

对小鼠肾脏发挥炎症致病作用^[18]。说明 VASH-1 通过稳定在病理性炎症反应状态下 M1 型、M2 型巨噬细胞的表型,调节炎症因子,稳定单核-巨噬细胞浸润系统,起到抗炎性反应作用。但另有研究证实,促炎性反应信号转导的核因子- κ B 在肾脏疾病中被激活,肾梗死小鼠中磷酸化 p65 及核因子- κ B 抑制蛋白 α 水平升高,且在 VASH-1^{-/-} 小鼠中进一步升高,因此认为 VASH-1 促进核因子- κ B 信号通路的激活,从而加速间质炎症细胞浸润,促进 DN 的炎症化进程^[21]。因此在 DN 的发生中,VASH-1 发挥的是抗炎还是促炎作用,还有待进一步研究证实。

3.3 抗纤维化作用 肾脏纤维化是 DN 晚期的重要病理改变之一,已有报道在 1 型糖尿病小鼠的肾脏组织中,VASH-1 通过抑制转化生长因子(TGF)- β 水平,对早期 DN 的纤维化产生潜在的治疗功效^[10]。肥胖的 2 型糖尿病小鼠注射编码人 VASH-1 基因的病毒载体,肾小球肥大、肾小球超滤过、蛋白尿以及系膜基质和 IV 型胶原的累积状态显著受抑制,免疫组化显示 TGF- β_1 的增加也受到显著抑制,证明 VASH-1 具有抑制 2 型糖尿病肾间质纤维化的作用^[20]。还有研究表明,内源性 VASH-1 通过调节 TGF- β_1 和下游效应分子磷酸化 Smad3,对肾间质纤维化产生潜在的保护作用^[6]。在 VASH-1 基因缺陷小鼠中,核因子- κ B 被激活,TGF- β /Smad 蛋白介导的信号转导增强,Smad 蛋白可与核因子- κ B 信号通路相互作用,调节肾脏炎症反应和纤维化^[21-22]。由此可推测,VASH-1 可通过 TGF- β /Smad 及核因子- κ B 信号通路对肾间质纤维化产生保护作用。表明 VASH-1 的靶向治疗可能成为治疗纤维化相关肾脏疾病的新方法。

VASH-1 作为内皮源性分泌蛋白,以独特的负反馈调节机制调节血管生成,在多种疾病中发挥重要的抗血管生成作用。它在肾小球内皮细胞和系膜细胞中调节 DN 微血管损害,通过调节一系列炎症因子稳定炎症反应,以及通过 TGF- β /Smad 及核因子- κ B 信号通路缓解肾间质纤维化,对 DN 患者的病理评估及治疗具有潜在意义。随着研究的深入,VASH-1 有望作为血管靶向药物,对分子水平治疗 DN 具有重要的研究价值。

参 考 文 献

- [1] Watanabe K, Hasegawa Y, Yamashita H, et al. Vasohibin as an endothelium-derived negative feedback regulator of angiogenesis [J]. J Clin Invest, 2004, 114(7): 898-907.

- binding protein-4, and vaspin concentrations and insulin resistance in morbidly obese subjects[J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013:861496.
- [11] Nourbakhsh M, Nourbakhsh M, Gholinejad Z, et al. Visfatin in obese children and adolescents and its association with insulin resistance and metabolic syndrome[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2015, 75(2):183-188.
- [12] Gouranton E, Romier B, Marcotrichino J, et al. Visfatin is involved in TNF α -mediated insulin resistance via an NAD(+)/Sirt1/PTP1B pathway in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Adipocyte*, 2014, 3(3):180-189.
- [13] Sun C, Zhang F, Ge X, et al. SIRT1 improves insulin sensitivity under insulin-resistant conditions by repressing PTP1B[J]. *Cell Metab*, 2007, 6(4):307-319.
- [14] Choi YJ, Choi SE, Ha ES, et al. Extracellular visfatin activates gluconeogenesis in HepG2 cells through the classical PKA/CREB-dependent pathway [J]. *Horm Metab Res*, 2014, 46(4):233-239.
- [15] Song HK, Lee MH, Kim BK, et al. Visfatin: a new player in mesangial cell physiology and diabetic nephropathy [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 295(5):F1485-F1494.
- [16] Kang YS, Song HK, Lee MH, et al. Visfatin is upregulated in type-2 diabetic rats and targets renal cells[J]. *Kidney Int*, 2010, 78(2):170-181.
- [17] Bessa SS, Hamdy SM, El-Sheikh RG. Serum visfatin as a non-traditional biomarker of endothelial dysfunction in chronic kidney disease: an Egyptian study[J]. *Eur J Intern Med*, 2010, 21(6):530-535.
- [18] Benito-Martin A, Ucero AC, Izquierdo MC, et al. Endogenous NAMPT dampens chemokine expression and apoptotic responses in stressed tubular cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(2):293-303.
- [19] Kang YS, Song HK, Lee MH, et al. Plasma concentration of visfatin is a new surrogate marker of systemic inflammation in type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 89(2):141-149.
- [20] Takase O, Marumo T, Imai N, et al. NF- κ B-dependent increase in intrarenal angiotensin II induced by proteinuria[J]. *Kidney Int*, 2005, 68(2):464-473.
- [21] Huang Q, Guo Y, Zeng H, et al. Visfatin stimulates a cellular renin-angiotensin system in cultured rat mesangial cells [J]. *Endocr Res*, 2011, 36(3):93-100.
- [22] Eyleten T, Sonmez A, Saglam M, et al. Effect of renin-angiotensin aldosterone system (RAAS) blockade on visfatin levels in diabetic nephropathy[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2010, 15(2):225-229.

(收稿日期:2015-02-07)

(上接第 247 页)

- [2] Affara M, Sanders D, Araki H, et al. Vasohibin-1 is identified as a master-regulator of endothelial cell apoptosis using gene network analysis[J]. *BMC Genomics*, 2013, 14:23.
- [3] Sato Y. The vasohibin family: a novel family for angiogenesis regulation[J]. *J Biochem*, 2013, 153(1):5-11.
- [4] Suzuki Y, Kobayashi M, Miyashita H, et al. Isolation of a small vasohibin-binding protein (SVBP) and its role in vasohibin secretion[J]. *J Cell Sci*, 2010, 123(Pt 18):3094-3101.
- [5] Naito H, Kidoya H, Sato Y, et al. Induction and expression of anti-angiogenic vasohibins in the hematopoietic stem/progenitor cell population[J]. *J Biochem*, 2009, 145(5):653-639.
- [6] Shimizu K, Watanabe K, Yamashita H, et al. Gene regulation of a novel angiogenesis inhibitor, vasohibin, in endothelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 327(3):700-706.
- [7] Onami H, Nagai N, Kaji H, et al. Transscleral sustained vasohibin-1 delivery by a novel device suppressed experimentally-induced choroidal neovascularization[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3):e58580.
- [8] Watanabe T, Okada Y, Hoshikawa Y, et al. A potent anti-angiogenic factor, vasohibin-1, ameliorates experimental bronchiolitis obliterans[J]. *Transplant Proc*, 2012, 44(4):1155-1157.
- [9] Murakami K, Kasajima A, Kawagishi N, et al. The prognostic significance of vasohibin 1-associated angiogenesis in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Hum Pathol*, 2014, 45(3):589-597.
- [10] Nasu T, Maeshima Y, Kinomura M, et al. Vasohibin-1, a negative feedback regulator of angiogenesis, ameliorates renal alterations in a mouse model of diabetic nephropathy[J]. *Diabetes*, 2009, 58(10):2365-2375.
- [11] Miyake K, Nishida K, Kadota Y, et al. Inflammatory cytokine-induced expression of vasohibin-1 by rheumatoid synovial fibroblasts[J]. *Acta Med Okayama*, 2009, 63(6):349-358.
- [12] Hosaka T, Kimura H, Heishi T, et al. Vasohibin-1 expression in endothelium of tumor blood vessels regulates angiogenesis[J]. *Am J Pathol*, 2009, 175(1):430-439.
- [13] Miyashita H, Watanabe T, Hayashi H, et al. Angiogenesis inhibitor vasohibin-1 enhances stress resistance of endothelial cells via induction of SOD2 and SIRT1 [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e46459.
- [14] Lu C, Han HD, Mangala LS, et al. Regulation of tumor angiogenesis by EZH2[J]. *Cancer Cell*, 2010, 18(2):185-197.
- [15] Dei Cas A, Gnudi L. VEGF and angiopoietins in diabetic glomerulopathy: how far for a new treatment? [J]. *Metabolism*, 2012, 61(12):1666-1673.
- [16] Hinamoto N, Maeshima Y, Yamasaki H, et al. Exacerbation of diabetic renal alterations in mice lacking vasohibin-1 [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9):e107934.
- [17] Sivaskandarajah GA, Jeansson M, Maezawa Y, et al. Vegfa protects the glomerular microvasculature in diabetes[J]. *Diabetes*, 2012, 61(11):2958-2966.
- [18] Yang J, Lin SC, Chen G, et al. Adiponectin promotes monocyte-to-fibroblast transition in renal fibrosis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(10):1644-1659.
- [19] You H, Gao T, Cooper TK, et al. Macrophages directly mediate diabetic renal injury[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 305(12):F1719-F1727.
- [20] Saito D, Maeshima Y, Nasu T, et al. Amelioration of renal alterations in obese type 2 diabetic mice by vasohibin-1, a negative feedback regulator of angiogenesis[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 300(4):F873-F886.
- [21] Watatani H, Maeshima Y, Hinamoto N, et al. Vasohibin-1 deficiency enhances renal fibrosis and inflammation after unilateral ureteral obstruction[J]. *Physiol Rep*, 2014, 2(6):pii:e12054.
- [22] Lan HY, Chung AC. Transforming growth factor-beta and Smads [J]. *Contrib Nephrol*, 2011, 170:75-82.

(收稿日期:2015-01-22)