

• 糖尿病肾病专栏 •

Visfatin 与胰岛素抵抗及糖尿病肾病的发病机制

安丽 王秋月

【摘要】 Visfatin 是哺乳动物合成烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)的限速酶,同时具有类炎症反应因子样作用,可通过 cAMP 反应元件结合蛋白/蛋白激酶 A 途径调控肝脏糖异生及葡萄糖代谢,通过 NAD、沉默信息调节因子 1 参与调节胰岛素敏感性及胰岛 β 细胞功能。此外,visfatin 还可调节肾细胞的胰岛素信号转导及葡萄糖代谢,与炎症因子、肾素-血管紧张素系统相互作用,参与糖尿病肾病的发生、发展,为糖尿病及糖尿病肾病的治疗提供新思路。

【关键词】 Visfatin;糖尿病肾病;胰岛素抵抗

Visfatin in the pathogenesis of insulin resistance and diabetic nephropathy An Li, 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】 Visfatin is the rate-limiting enzyme in the synthesis of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) in mammalian cell, and it also has effects of simulating inflammatory cytokines. Visfatin is involved in the control of liver gluconeogenesis and glucose metabolism through cAMP-responsive element binding protein/protein kinase A pathway. Moreover, visfatin regulates insulin sensitivity and islet beta cell function by modulation NAD and silent information regulator 1. In addition, visfatin is involved in the regulation of insulin signal transduction and glucose metabolism of renal cells. It may also play roles in diabetic nephropathy by interacting with inflammatory factors and renin-angiotensin system, which shed light on the therapy of diabetes and diabetic nephropathy.

【Key words】 Visfatin; Diabetic nephropathy; Insulin resistance

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 248-251)

糖尿病肾病(DN)是糖尿病患者最主要的微血管病变之一,是终末期肾脏疾病的主要病因。随着我国糖尿病发病率的逐年增加, DN 发病率也随之上升。研究证明 DN 的发生、发展与炎症反应、糖代谢紊乱及胰岛素抵抗(IR)密切相关。近年来对 visfatin 的研究显示其可通过多种机制参与调节胰岛素敏感性、IR 及糖代谢,并在 DN 发病机制中起重要作用,现就 visfatin 在 IR 及 DN 发病机制中的研究进展作一综述。

1 Visfatin 概述

Visfatin 是由 473 个氨基酸组成的蛋白质,相对

分子质量为 52 000,广泛表达于肝脏、肌肉、脂肪、肾脏、胰腺等器官和组织中,也可由淋巴细胞、单核细胞、中性粒细胞等合成^[1]。Visfatin 在哺乳动物体内有细胞内及细胞外两种形式。其细胞内形式即烟酰胺磷酸核糖转移酶(Nampt),可作为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)合成的限速酶,参与 NAD 的生物合成及调控。烟酰胺在 visfatin 作用下直接转化为烟酰胺单核苷酸(NMN),随后 NMN 在烟酰胺单核苷酸腺苷酰转移酶的作用下转化为 NAD^[2]。沉默信息调节因子 1(Sirt1)为 NAD 依赖性脱乙酰化酶,是重要的转录因子及糖代谢中的辅助因子,在细胞分化、IR 及胰岛素敏感性、多种细胞因子的调节等生物学过程中发挥重要作用,其调节依赖于充足的 NAD。Visfatin 可通过 NAD 调节 Sirt1 的活性,由此 Sirt1、visfatin 与 NAD 一起构成了一种新的调控系统,命名为“NAD 世界”^[3]。另外,visfatin 还具有类炎症因子样作用,在多种急、慢性炎症反应中均可检测到

DOI:10.3760/ema.j.issn.1673-4157.2015.04.009

基金项目:辽宁省特聘教授科研基金(2015 年);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

visfatin 水平升高。

2 Visfatin 与胰岛素分泌

2.1 Visfatin 与胰岛 β 细胞功能及胰岛素敏感性

Sirt1 在调节糖代谢及胰岛素敏感性中起重要作用,其通过使 β 细胞上的叉头转录因子 1 和核因子- κ B 的 p65 亚基脱乙酰基,抵抗代谢紊乱及细胞因子介导的 β 细胞死亡,在代谢及老化引起的 β 细胞功能障碍中起保护作用^[34]。在缺乏 Sirt1 细胞中,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体 2/蛋白激酶 B 通路受损,进而发生慢性高血糖及 IR^[5]。此外, Sirt1 可以调节 β 细胞中葡萄糖刺激的胰岛素分泌 (GSIS)。 β 细胞特异性 Sirt1 过表达的转基因 (BESTO) 小鼠,其 GSIS 明显增强,葡萄糖耐量得到改善,且 β 细胞可更好的适应 IR 环境^[6]。另有实验发现,与人胰高血糖素样肽-1 类似, visfatin 及 NMN 可显著促进高糖环境下 GSIS^[7]。

Revollo 等^[2]通过 Namp1 (+/-) 小鼠证实,细胞内的 visfatin 及 NMN 可增强胰岛 β 细胞的胰岛素分泌,改善 β 细胞功能。此后, Caton 等^[8]提出细胞内 Namp1/NMN 可对抗长期慢性炎症反应对 β 细胞的刺激,且充足的组织运输及摄取细胞内 Namp1/NMN 对于保护 IR 发生、发展中的 β 细胞功能至关重要。他们的实验发现富含果糖饮食喂养的小鼠胰岛素分泌受损,胰岛中白细胞介素(IL)-1 β 表达升高,而加入 NMN 可下调 IL-1 β 表达并修复被抑制的胰岛素分泌。另外, IL-1 β 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 可导致胰岛细胞中葡萄糖和亮氨酸引起的胰岛素分泌受抑制,加入 NMN 可解除 IL-1 β 和 TNF- α 的抑制作用,当再加入 Sirt1 抑制剂时 NMN 的抗炎作用被阻断。

2.2 Visfatin 与 IR 及糖异生

对 visfatin 与 IR 关系的研究存在很多争议,针对 visfatin 与 IR 关系的荟萃分析显示, visfatin 与 IR 呈正相关,并由此提出 visfatin 可作为代谢综合症的检测指标^[9]。此后 Goktas 等^[10]研究发现,肝脏、大网膜中 visfatin 水平均与 IR 呈正相关。最新研究显示,伴有 IR 的肥胖儿童 visfatin 水平明显高于无 IR 的肥胖儿童,且与脂联素相比, visfatin 与 IR 的相关性更高^[11]。

TNF- α 可显著抑制胰岛素刺激引起的胰岛素受体及胰岛素受体底物-1 酪氨酸磷酸化,诱导并激活蛋白酪氨酸磷酸酶 (PTP1B)。Gouranton 等^[12]发现 TNF- α 可下调 3T3-L1 脂肪细胞中 visfatin 的基因表达及其在细胞内的水平,继而使 Sirt1 活性下降;相反, visfatin 抑制剂可增强 TNF- α 介导的 IR, Sirt1 活性增加导致 PTP1B 表达下调。在敲除 Sirt1 基因的脂

肪细胞中,葡萄糖转运受抑制,且胰岛素信号转导明显受抑制。与之相似, Sun 等^[13]发现在 C2C12 细胞中 Sirt1 可抑制 PTP1B 基因转录,继而增加胰岛素敏感性。

在肝脏糖异生过程中, cAMP 反应元件结合蛋白 (CREB) 及蛋白激酶 A (PKA) 在上调细胞葡萄糖合成及磷酸烯醇式丙酮酸羧基酶 (PEPCK) 和葡萄糖-6-磷酸酶 (G6Pase) 基因表达中起至关重要的作用。Choi 等^[14]提出 visfatin 通过 CREB/PKA 途径调控肝脏糖异生,并参与 IR 发生、发展。Visfatin 可显著提高 HepG2 细胞中 CREB 和 PKA 的磷酸化水平,并以时间和浓度依赖性方式提高 HepG2 细胞中 PEPCK 和 G6Pase 的基因表达和蛋白质水平。敲除 CREB 和 PKA 基因的 HepG2 细胞中, visfatin 介导的糖异生受抑制。

3 Visfatin 在 DN 发病机制中的作用

3.1 Visfatin 与胰岛素信号转导及糖代谢

血糖过高主要通过肾脏血流动力学改变以及代谢异常引起肾脏损害。肾细胞内高糖诱导各种损伤介质如转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、血小板衍生生长因子、血管紧张素 (Ang) II、糖皮质激素及低氧等,这些因素反过来又可促进葡萄糖转运蛋白-1 (GLUT-1) 的表达并提高其活性,促进更多的葡萄糖进入细胞内,形成恶性循环。肾小球系膜细胞过度摄取葡萄糖,诱导细胞外基质沉积是 DN 的病理特征。有实验发现,外源性 visfatin 可促进肾小球系膜细胞上 GLUT-1 的 mRNA 表达及肾小球系膜细胞对葡萄糖的摄取^[15]。Kang 等^[16]提出 visfatin 可通过促进肾细胞对葡萄糖的摄取,加速 OLETF 大鼠(一种由遗传因素导致糖尿病的大鼠模型,以 IR 及肥胖为特征)肾脏代谢紊乱,参与 DN 的发生、发展。在高糖刺激下,大鼠足细胞和肾小管细胞中 visfatin 基因及蛋白的合成明显增加,而 visfatin 可上调大鼠足细胞及肾小管细胞中 GLUT-1 及其 mRNA 的表达,并促进胰岛素刺激下 GLUT-1 向细胞膜的转移,增强足细胞及肾小管细胞对葡萄糖的摄取。Visfatin 可诱导大鼠足细胞及肾小管细胞上胰岛素受体底物-1 酪氨酸磷酸化及 p85 与胰岛素受体底物-1 结合,上调蛋白激酶 B、细胞外信号调节激酶-1/2、p38 丝裂原活化蛋白激酶等胰岛素转导通路下游信号分子的活性。进一步实验证实外源性 visfatin 可通过促进肾细胞摄取葡萄糖,显著提高大鼠足细胞及肾小管 TGF- β_1 、纤溶酶原激活物抑制剂-1、单核细胞趋化蛋白-1、I 型胶原等促炎性因子和促纤维化因子的分泌及基因表达,从

而参与 DN 的发生和发展。

3.2 Visfatin 与炎症因子 炎症因子在 DN 的发病机制中起重要作用, DN 时可检测到多种炎症因子的表达上调, 如 IL-1、IL-6、TNF- α 、单核细胞趋化蛋白-1 等。在慢性肾脏疾病中 visfatin 与细胞间黏附分子-1、IL-6 呈正相关, 与肾小球滤过率呈负相关^[17]。肾损伤时, 肾小管细胞的 visfatin 水平升高, 此外, 肾细胞也可能受循环中由肝脏、脂肪组织及肾脏巨噬细胞产生的 visfatin 的影响^[18]。细胞实验证实, 在高糖刺激下, 肾细胞中 visfatin 合成增加, 而加入外源性 visfatin 后, 肾细胞 TGF- β_1 、纤溶酶原激活物抑制剂-1、单核细胞趋化蛋白-1、I 型胶原表达升高, 核因子- κ B 转录活性显著增加, 促炎症反应因子和促纤维化分子的合成增加^[16, 19]。另有实验发现核因子- κ B 及其下游炎症因子可能在系膜细胞中 visfatin 介导肾素-血管紧张素系统(RAS)活化中起关键作用^[20]。以上均提示 visfatin 可通过上调细胞因子水平参与 DN 的发生、发展。

值得注意的是, Benito-Martin 等^[18]提出在肾小管细胞中, 炎症介质可上调 visfatin 表达, 内源性 visfatin 在细胞凋亡及长期炎症反应等炎症环境中对肾小管细胞起关键的保护作用。在 TNF- α 的干预下, 体外培养的肾小管上皮细胞中 visfatin 的 mRNA 及蛋白质表达上调。而加入 FK866(visfatin 抑制剂)可增强由 TNF- α 诱导的单核细胞趋化蛋白-1 的表达和正常 T 细胞分泌的趋化因子 mRNA。此外, 在 TNF- α /干扰素 γ 的炎症反应环境下, 加入 FK866 后, 肾小管上皮细胞表达的凋亡诱导配体水平升高, 肾小管细胞凋亡加速。由此提出与外源性 visfatin 不同, 内源性 visfatin 在炎症反应中有保护作用, 并可阻断肾小管细胞死亡及趋化因子的表达。但该实验无法区分内源性 visfatin 是细胞内 visfatin 还是由肾小管合成分泌到细胞外的。

3.3 Visfatin 与 RAS 近来研究显示, visfatin 可通过 RAS 参与 DN 的发生、发展。DN 时, 肾脏局部 RAS 处在兴奋状态。Ang II 可促进肾小球系膜细胞内 RAS 成分过度表达, 从而导致细胞增生、肥大、凋亡及促进趋炎性因子形成。过度兴奋的 RAS 可通过 Ang II 受体活化 G 蛋白、磷脂酶 C 以及三磷酸肌醇酯等, 调控肾脏炎症反应及纤维化过程。高糖环境下, Ang II 可促进脂肪细胞 visfatin 的合成^[19]。Visfatin 以剂量依赖性方式刺激体外培养肾小球系膜细胞肾素 mRNA 和血管紧张素原 mRNA 及蛋白的表达, 通过上调血管紧张素原及肾素水平促进 Ang I 生成,

并以时间剂量依赖性方式上调 Ang II^[21]。另有临床试验证实, 在给予 DN 患者雷米普利(血管紧张素转换酶抑制剂)5 mg/d 治疗 8 周后, 血浆 visfatin 水平显著降低, 蛋白尿、炎症反应及血管内皮功能亦得到改善^[22]。该结果与 visfatin 可通过 RAS 参与肾损伤发生的推测一致。

综上所述, visfatin 可通过抑制炎症因子的表达, 保护 IR 发生、发展中的 β 细胞功能, 通过 NAD/Sirt1/PTP1B 途径参与 TNF- α 介导的 IR。此外, visfatin 还可通过 CREB/PKA 途径调控肝脏糖异生, 故 visfatin 可通过多种途径调节胰岛素分泌及糖代谢, 影响全身的血糖水平, 继而影响 DN 的发生、发展。

参 考 文 献

- [1] Kukla M, Mazur W, Bułdak RJ, et al. Potential role of leptin, adiponectin and three novel adipokines-visfatin, chemerin and vaspin in chronic hepatitis[J]. Mol Med, 2011, 17(11-12): 1397-1410.
- [2] Revollo JR, Körner A, Mills KF, et al. Nampt/PBEF/Visfatin regulates insulin secretion in beta cells as a systemic NAD biosynthetic enzyme[J]. Cell Metab, 2007, 6(5): 363-375.
- [3] Imai S, Yoshino J. The importance of NAMPT/NAD/SIRT1 in the systemic regulation of metabolism and ageing[J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(Suppl 3): 26-33.
- [4] Lee JH, Song MY, Song EK, et al. Overexpression of SIRT1 protects pancreatic beta-cells against cytokine toxicity by suppressing the nuclear factor-kappaB signaling pathway[J]. Diabetes, 2009, 58(2): 344-351.
- [5] Wang RH, Kim HS, Xiao C, et al. Hepatic Sirt1 deficiency in mice impairs mTORC2/Akt signaling and results in hyperglycemia, oxidative damage, and insulin resistance[J]. J Clin Invest, 2011, 121(11): 4477-4490.
- [6] Ramsey KM, Mills KF, Satoh A, et al. Age-associated loss of Sirt1-mediated enhancement of glucose-stimulated insulin secretion in beta cell-specific Sirt1-overexpressing (BESTO) mice[J]. Aging Cell, 2008, 7(1): 78-88.
- [7] Spinnler R, Gorski T, Stolz K, et al. The adipocytokine Nampt and its product NMN have no effect on beta-cell survival but potentiate glucose stimulated insulin secretion[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e54106.
- [8] Caton PW, Kieswich J, Yaqoob MM, et al. Nicotinamide mononucleotide protects against pro-inflammatory cytokine-mediated impairment of mouse islet function[J]. Diabetologia, 2011, 54(12): 3083-3092.
- [9] Chang YH, Chang DM, Lin KC, et al. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2011, 27(6): 515-527.
- [10] Goktas 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.
- [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] Eyileten 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)