

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.12.048

mTORC1 在慢性肾功能不全胰岛素抵抗中的作用 *

李 娇 许 卓 赵 洋 蔡广研[△] 张 利[△] 陈香美

(中国人民解放军总医院肾脏病科,解放军肾脏病研究所,肾脏疾病国家重点实验室,
国家慢性肾病临床医学研究中心,北京市重点实验室 北京 100853)

摘要:代谢综合征(MetS)在慢性肾功能不全(CKD)患者中普遍存在,与 CKD 预后密切相关。胰岛素抵抗(IR)作为 MetS 的基础,是非糖尿病 CKD 患者疾病进展的独立危险因素。而 mTORC1 信号通路可感受多种环境变化调节机体的生长代谢稳态,参与肿瘤、肥胖、2 型糖尿病等多种疾病发生发展过程。mTORC1 过度激活被认为是 2 型糖尿病 IR 的机制之一,但在 CKD 疾病状态下,mTORC1 与 IR 的关系尚不十分清楚。本文就 CKD 疾病状态下,mTORC1 对胰岛素信号通路的影响,做一简要概述,为 CKD 患者 IR 的治疗提供参考。

关键词:慢性肾功能不全;胰岛素抵抗;mTORC1;信号转导通路

中图分类号:R692.5; R589 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)12-2390-04

Insulin Resistance and Altered mTORC1 Signaling Expression in Chronic Kidney Disease*

LI Jiao, XU Zhuo, ZHAO Yang, CAI Guang-yan[△], ZHANG Li[△], CHEN Xiang-mei

(Department of Nephrology, Chinese PLA General Hospital, Chinese PLA Institute of Nephrology, State Key Laboratory of Kidney Diseases, National Clinical Research Center for Kidney Diseases, Beijing, 100853, China)

ABSTRACT: Metabolic syndrome (MetS) is associated with chronic kidney disease (CKD) development. Insulin resistance (IR) plays a central role in the MetS and is associated with increased risk for CKD in nondiabetic patients. The mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) pathway senses and integrates a variety of environmental cues to regulate organismal growth and homeostasis. The pathway regulates many major cellular processes and is implicated in an increasing number of pathological conditions, including cancer, obesity, and type 2 diabetes. Overexpression of mTORC1 in type 2 diabetes is thought to be one of the mechanisms of IR. However, the role of mTORC1 on insulin signaling pathway in CKD is less clear. Here, we review the mTORC1 pathway under the condition of IR in CKD to provide help for the prognosis of CKD patients.

Key words: Chronic kidney disease; Insulin resistance; mTORC1; Signal transduction pathway

Chinese Library Classification(CLC): R692.5; R589 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)12-2390-04

前言

终末期肾脏病患者(ESRD),IR 与心血管事件的发生、蛋白质能量消耗及营养失衡紧密相关。微炎症状态、氧化应激、脂肪因子、尿毒症毒素等多方面原因可抑制胰岛素信号传导进而引起 IR,但具体机制尚不十分清楚^[1]。mTOR 属于丝氨酸/苏氨酸激酶家族,参与细胞增殖、分化、凋亡、葡萄糖转运等多种细胞功能的调节。mTORC1 信号通路的过度激活被认为是肥胖及 2 型糖尿病 IR 的重要机制之一,肥胖动物模型中,脂肪、肌肉、肝脏组织都存在 mTORC1/S6K1 信号通路的过度激活,促进 IR 的发生^[2]。但在 CKD 疾病状态下,mTORC1 与 IR 的关系及其在关键组织中的调节作用尚不明确。有研究表明通过负荷运动或补充营养物质可上调 CKD 动物模型肌肉组织 mTORC1 信

号通路,改善 IR 及蛋白质能量消^[3-5]。本文就 CKD 疾病状态下,mTORC1 对胰岛素信号通路的影响,及其在肌肉、肝脏、脂肪中的调节作用,做一简要概述。

1 胰岛素信号通路及 mTORC1 信号通路

胰岛素主要通过饮食刺激后分泌,结合细胞膜胰岛素受体,通过磷酸化激活胰岛素受体作用底物 1(IRS1),进而激活磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K),引起下游 PKB/AKT 磷酸化,促进葡萄糖转运蛋白 4(GLUT4)以囊泡形式向细胞膜转位,从而促进葡萄糖的摄取。目前认为胰岛素抵抗主要为受体后抑制(IRS)/PI-3K/PKB^[6]。对于 CKD 患者,由于慢性炎症、脂肪因子、代酸、维生素 D、尿毒症毒素等多种因素导致胰岛素信号通路抑制,也主要发生在受体后信号通路磷酸化障碍^[7]。

* 基金项目:国家重点基础研究发展计划项目"973 项目"(2015CB553605)

作者简介:李娇(1989-),女,硕士研究生,研究方向:慢性肾脏病胰岛素抵抗机制研究,E-mail: m15030558323@163.com

[△] 通讯作者:蔡广研,研究方向:慢性肾脏病及肾脏衰老的生物标志物,电话:13601062936,E-mail: caiguangyan@sina.com;

张利,研究方向:疾病状态下营养失衡导致胰岛素抵抗机制及防治,电话:13681575815,E-mail: zhangli301@163.com

(收稿日期:2016-12-08 接受日期:2016-12-28)

mTORC1 由 mTOR、Raptor、mLST8、Deptor、PRAS40、Tti1/Tel2 复合构成,其中 Raptor 是 mTORC1 的主要组成部分,雷帕霉素可抑制其活性。mTORC1 作为细胞状态的感受器,葡萄糖、氨基酸、生长因子、胰岛素等均可激活 mTORC1,进而引起其下游主要作用因子 S6K 及 4E-BP 的激活^[8]。mTORC1 可通过磷酸化激活 S6K,磷酸化 4EBP 抑制其与 eIF4E 的结合,二者均促进蛋白合成。如胰岛素通过激活 IRS1/PI3K/AKT 信号通路,抑制 TSC1/2,激活小 GTP 酶 Rheb,进而激活 mTORC1 及其下游,促进蛋白质、脂质合成^[9]。同时 mTORC1 信号通路还存在负反馈调节机制。如过度激活的 S6K 可通过负反馈调节,抑制 IRS1 酪氨酸磷酸化,进而抑制胰岛素信号通路的传导^[10]。另外发现 Grb10 作为 mTORC1 的又一下游因子,也可通过负反馈调节机制抑制胰岛素信号通路^[11]。

2 mTORC1 信号通路对脂肪组织的影响

脂肪组织最早被认为是贮存能量的组织,但是目前发现脂肪组织还可分泌多种脂肪因子、炎症因子,参与机体代谢调节过程。当营养过剩的时候,脂肪组织增生肥大防止异位脂肪沉积;能量缺乏时脂肪组织分解增加,释放脂肪酸导致循环中游离脂肪酸量增加。生理状态下,mTORC1 信号通路具有促进脂肪生成的作用。通过基因敲除或雷帕霉素抑制 mTORC1 信号通路,可破坏脂肪生成;激活 mTORC1 信号通路可促进脂肪生成^[8]。脂肪组织特异性 mTORC1 敲除小鼠不表现高脂饮食导致的肥胖,但是抑制了脂肪组织的增殖分化,导致脂肪组织的代谢异常,促进 IR 的发生^[12]。敲除 mTORC1 下游 S6K 亦可拮抗高脂饮食诱导的脂肪增加,但是敲除 4EBP1 及 4EBP2 反而促进脂肪生成导致肥胖^[13]。可见在脂肪生成调节方面,mTORC1 下游因子 S6K 与 4EBP 的作用相互拮抗。mTORC1 信号通路不仅可促进脂肪生成还可抑制脂肪分解。雷帕霉素抑制 mTORC1 信号通路可促进激素敏感性脂肪酶(HSL)的活化,促进脂肪分解^[14]。在 3T3L1 脂肪细胞中,过表达 mTORC1 激活因子 Rheb,可减少甘油三酯酶(ATGL)及 HSL 的表达,减少脂肪分解^[15]。Grb10 亦可通过磷酸化结合 raptor,负反馈作用抑制 mTORC1 信号,促进脂肪分解及产热^[11]。

此外,目前有证据表明 mTORC1 信号通路还可调节脂肪组织内分泌功能。如体外脂肪细胞研究发现 mTORC1 可调节瘦素的分泌,mTORC1 持续激活的细胞,瘦素的表达也升高^[16];脂肪组织特异性 raptor 基因敲除小鼠导致血瘦素水平下降^[17]。并且有研究显示 mTORC1 信号通路还可以调控脂联素的生成与分泌,但是具体作用存有争议。TSC2 缺失导致 mTORC1 激活的小鼠胚胎成纤维细胞(MEFs),与脂联素水平升高有关^[18]。脂肪组织特异性 raptor 基因缺失小鼠表现为脂联素水平下降^[17]。然而雷帕霉素作用 3T3L1 细胞并没有影响脂联素的生成与分泌^[18]。说明 mTORC1 信号通路可能与脂肪因子的生物合成及分泌相关,但是具体机制还需进一步研究。

CKD 患者存在脂肪组织功能异常,分解增加,生成减少。血游离脂肪酸增加(FFA),脂肪异位沉积于肝脏、肌肉、心脏、肾脏等组织,抑制 IRS1/AKT 磷酸化,促进 IR 的发生^[9]。早期 CKD 患者外周循环中就可出现大量促炎因子,如 TNF- α 、IL-6、IFN- γ 等。这些炎症因子不仅可通过激活丝氨酸酶促进 IRS1

丝氨酸磷酸化导致 IR 的发生;还可促进脂肪分解,促进 FFA 的产生。FFA 导致细胞内甘油二酯(DAG)及长链酰基辅酶 A(LCA-CoA)的聚集,抑制 IRS1,进而导致 IR 的发生^[20]。

另外,CKD 患者部分脂肪因子水平也有所升高。如尿毒症患者,低流量血液透析不能清除循环血液中的瘦素;腹膜透析患者由于高渗透析液的原因,血液中瘦素水平相对血液透析患者更高^[21,22]。瘦素与胰岛素之间存在复杂的相互作用。体外实验证实瘦素刺激后的肝细胞,胰岛素信号通路被破坏,酪氨酸磷酸化 IRS1 水平下降^[23]。部分动物实验证明瘦素还可抑制胰岛素的分泌^[24]。同时瘦素还可促进多种促炎因子的分泌,如 TNF- α 、IL-6、IL-2、IL-1、单核细胞趋化蛋白-1 等^[25]。通过促进炎症因子的分泌间接引起 IR。对于 CKD 患者,脂联素水平亦明显增加,与 GFR 成负相关^[26]。脂联素与受体结合,通过磷酸化作用激活 AMPK,进而引起乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)磷酸化,引起脂肪酸氧化增加及葡萄糖的摄取增加,进而引起脂肪酸氧化过程的限速酶肉碱脂酰转移酶(CPT1)增加,最终引起组织甘油三酯量下降及胰岛素敏感性增加。CKD 疾病状态下,脂联素受体在肌肉及外周血单核细胞的表达是增高的,在内脏脂肪组织的表达与健康对照组无明显差异,活化的 AMPK 也明显增高,但是其下游磷酸化 ACC 及 CPT-1 水平下降^[27],考虑在 CKD 的背景下脂联素信号通路传导障碍受体后的修饰导致 IR 发生可能性大。

mTORC1 信号通路与脂肪代谢密切相关,FFA 及多种脂肪因子均参与 IR 的发生。但是在 CKD 疾病状态下,脂肪组织 mTORC1 信号通路的变化与 IR 的关系尚缺乏相关研究,具体机制还有待进一步探索。

3 mTORC1 信号通路对肌肉组织的影响

肌肉组织是葡萄糖吸收的主要器官,肌肉组织营养利用障碍,往往导致糖耐量下降及胰岛素抵抗的发生。IRS1/PI3K/AKT 信号通路激活,可促进 mTORC1 活化,促进 S6K 磷酸化,进而促进蛋白合成^[28]。此外,激活的 IRS1/PI3K/AKT 信号通路还可抑制分解代谢相关的泛素蛋白酶系统的表达如 MAFbx 及 MuRF-1,抑制 caspase-3 活性,减少蛋白降解^[9]。肌肉组织 Raptor 或 TSC1 基因敲除鼠,模拟 mTORC1 的激活或抑制,均表现为能量消耗增加,葡萄糖、脂肪酸代谢相关蛋白表达下调,IR 发生^[29]。说明肌肉组织 mTORC1 信号通路上调或下调都会引起代谢异常,但具体机制尚不十分清楚。

蛋白能量消耗(PEW)在 CKD 患者中比较常见,尤其是 ESRD 患者,由于炎症、内分泌紊乱、透析等多种原因均可导致 PEW^[30]。其主要原因是由于合成代谢及分解代谢的失衡,合成代谢减弱主要由于 mTORC1 信号通路的抑制,同时分解代谢增加,如泛素蛋白酶系统及自噬系统活化增强^[31]。合成代谢减弱主要包括促进蛋白合成因子的减少及机体对这些因子的抵抗状态,如生长激素(GH)、胰岛素样生长因子 1(IGF-1)、胰岛素,导致其促合成代谢作用都受到影响;IGF-1 及胰岛素均通过共同信号通路 IRS/PI3K/AKT 激活 mTORC1,促进蛋白合成;在终末期肾脏病 IGF-1 及 IGF-1 受体 mRNA 都表达下降,但是促蛋白分解因子如 MAFbx 及 MuRF-1 表达升高^[5,32]。并且 CKD 疾病状态下,IGF 及胰岛素的主要作用通路 IRS/PI3K/AKT 信

号通路下调导致机体对 IGF-1 及胰岛素的抵抗作用也是 PEW 的重要机制之一^[33]。说明 CKD 蛋白能量消耗伴随 IR 的发生,但二者关系尚不十分清楚。胰岛素信号通路 IRS/PI3K/AKT 作为 mTORC1 的上游,各种炎症因子、脂肪因子、尿毒症毒素等可直接抑制胰岛素信号通路,进而抑制其激活 mTORC1;另外,CKD 营养不良状态下,葡萄糖、氨基酸供给不足亦可直接抑制 mTORC1,抑制合成代谢;并且有研究显示肌肉组织特异性敲除 mTORC1 可促进 IR 的发生^[29]。由此可见,mTORC1 下调与 IR 相互作用,相互促进,共同导致了 CKD 患者 PEW 的发生。

另外,上调肌肉组织 mTORC1 或其下游因子可部分改善 IR。如激活肌肉组织 4E-BP 可促进氧化代谢,改善饮食导致的 IR 及脂质代谢异常^[34]。此外,补充酮酸可上调 Wnt7a/Akt/p70S6K 信号通路并且减弱泛素蛋白酶系统及 caspase-3 依赖的自噬系统的表达^[3];亮氨酸也可通过激活 mTORC1 信号通路,改善 CKD 肌肉蛋白消耗^[4];加强 CKD 动物模型负荷运动亦可通过激活 mTORC1 信号通路促进蛋白合成^[5]。说明,CKD 疾病状态下 PEW 的发生主要是合成代谢与分解代谢的失衡,通过适当上调可能会改善蛋白能量消耗及 IR,但具体机制有待进一步研究。

4 mTORC1 信号通路对肝脏组织的作用

肝脏是糖脂代谢的关键器官,空腹低糖低胰岛素水平状态下,肝脏葡萄糖输出增多,同时脂肪酸合成减少;进食情况下,由于胰岛素的作用,葡萄糖输出减少,脂肪酸的合成与贮积增加。胰岛素直接作用肝脏可通过 AKT,激活 mTORC1,抑制 foxo1,调整糖脂代谢过程^[35]。并且,mTORC1 可通过调节固醇调节原件结合蛋白(SREBPs),促进脂质生成^[36,37]。虽然 mTORC1 与 SREBPs 的具体调节机制尚不十分清楚,但是有研究显示 SREBPs 的翻译后修饰与 mTORC1 下游因子 S6K 相关^[38]。另外,mTORC1 还可通过磷酸化 lipin1,抑制其与细胞核的结合,促进 SREBPs 相关基因蛋白的翻译表达^[39]。

脂质的代谢异常会导致肥胖、肝脏脂肪变性、IR 等,但是脂质生成、脂肪肝及胰岛素抵抗之间存在复杂的关系。在 IR 状态下,mTORC1 可独立于 AKT,持续促进 SREBPs 的表达,促进脂质合成^[40]。但是有研究表明肝脏组织特异性 TSC1 敲除上调 mTORC1 活性反而抑制了 SREBPs 活性及脂质生成,表现为明显的负反馈调节,IRS1 丝氨酸磷酸化增加,抑制胰岛素信号的传导,阻碍糖酵解途径进而导致糖耐量下降^[41]。也有实验表明 mTORC1 不足以完全促进 SREBPs 的表达,可能与 AKT 的独立作用相关^[42]。AKT 不仅可激活 mTORC1 同时还可抑制 Foxo1。而 Foxo1 可抑制肝脏脂质合成、促进脂肪组织的分解,增加循环游离脂肪酸量,促进肝脏葡萄糖的产生,因此在 IR 状态下,AKT 活化下降,对 foxo1 抑制作用减弱,可能是导致高血糖高血脂的原因之一^[39]。所以肝脏胰岛素信号通路与 mTORC1 信号通路既相互作用又相互独立,都与 IR 的发生密切相关。有实验表明肝脏特异性敲除 mTORC1 可影响 SREBPs 的功能,防止饮食导致的脂肪肝及高胆固醇的发生(mTORC1)。但也有实验表明脂肪组织 raptor 基因缺失鼠,mTORC1 下调,出现明显肝肿大,肝脏脂肪变性及 IR^[43]。说明维持适当的 mTORC1 活性,可能是维持肝脏代谢稳态的关键同时与机体 IR 的发生密

切相关。但在 CKD 疾病状态下,高血脂高血糖高胰岛素血症等代谢变化的发生是否与肝脏 mTORC1 信号通路相关尚缺乏相关研究。肝脏组织作为调节糖脂代谢的关键器官,究竟在 CKD 疾病状态下 IR 的发生发挥怎样的调节作用还有待进一步探索。

5 小结与展望

IR 状态下,脂肪代谢异常,脂质异位沉积,内分泌功能异常;肌肉组织营养障碍,合成代谢与分解代谢失衡,蛋白能量消耗;肝脏糖脂代谢紊乱,引起高糖高胰岛素高血脂症等。这些代谢变化均可进一步加重肾脏疾病的进展,影响 CKD 患者的预后。但在 CKD 疾病状态下,肌肉、脂肪、肝脏与营养过剩导致的 IR 有所不同。前者更倾向于营养不良、炎症等抑制 mTORC1 信号通路导致胰岛素抵抗,但更明确的机制还有待进一步研究;后者更倾向于营养过剩过度激活 mTORC1 信号通路通过负反馈调节抑制胰岛素信号的传导,导致 IR 发生。虽然营养过剩与营养不良状态下 IR 机制可能有所不同,但 mTOR 作机体的营养能量感受器均起到关键作用,所以进一步研究 mTORC1 在 CKD 胰岛素抵抗中的调节作用及不同组织的变化,将有助于疾病的治疗,改善 CKD 预后。

参考文献(References)

- [1] Chan DT, Watts GF, Irish AB, et al. Insulin resistance and vascular dysfunction in chronic kidney disease: mechanisms and therapeutic interventions [J]. Nephrol Dial Transplant, 2015, pii: gfv326. [Epub ahead of print]
- [2] Howell JJ, Manning BD. mTOR couples cellular nutrient sensing to organismal metabolic homeostasis [J]. Trends Endocrinol Metab, 2011, 22(3): 94-102
- [3] Wang DT, Lu L, Shi Y, et al. Supplementation of ketoacids contributes to the up-regulation of the Wnt7a/Akt/p70S6K pathway and the down-regulation of apoptotic and ubiquitin-proteasome systems in the muscle of 5/6nephrectomised rats [J]. Br J Nutr, 2014, 111(9): 1536-1548
- [4] Chen Y, Sood S, McIntire K, et al. Leucine-stimulated mTOR signaling is partly attenuated in skeletal muscle of chronically uremic rats[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2011, 301(5): E873-881
- [5] Chen Y, Sood S, Biada J, et al. Increased workload fully activates the blunted IRS-1/PI3-kinase/Akt signaling pathway in atrophied uremic muscle[J]. Kidney Int, 2008, 73(7): 848-855
- [6] Taniguchi CM, Emanuelli B, Kahn CR. Critical nodes in signaling pathways: insights into insulin action [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2006, 7(2): 85-96
- [7] Bailey JL, Zheng B, Hu Z, et al. Chronic kidney disease causes defects in signaling through the insulin receptor substrate/phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway: implications for muscle atrophy[J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(5): 1388-1394
- [8] Cai H, Dong LQ, Liu F. Recent Advances in Adipose mTOR Signaling and Function: Therapeutic Prospects[J]. Trends Pharmacol Sci, 2016, 37(4): 303-317
- [9] Polak P, Hall MN. mTOR and the control of whole body metabolism [J]. Curr Opin Cell Biol, 2009, 21(2): 209-218
- [10] Shah OJ, Wang Z, Hunter T. Inappropriate activation of the TSC/

- Rheb/mTOR/S6K cassette induces IRS1/2 depletion, insulin resistance, and cell survival deficiencies [J]. *Curr Biol*, 2004, 14(18): 1650-1656
- [11] Liu M, Bai J, He S, et al. Grb10 promotes lipolysis and thermogenesis by phosphorylation-dependent feedback inhibition of mTORC1[J]. *Cell Metab*, 2014, 19(6): 967-80
- [12] Shan T, Zhang P, Jiang Q, et al. Adipocyte-specific deletion of mTOR inhibits adipose tissue development and causes insulin resistance in mice[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(9): 1995-2004
- [13] Um SH, Frigerio F, Watanabe M, et al. Absence of S6K1 protects against age- and diet-induced obesity while enhancing insulin sensitivity[J]. *Nature*, 2004, 431 (7005): 200-205
- [14] Soliman GA, Acosta-Jaquez HA, Fingar DC. mTORC1 inhibition via rapamycin promotes triacylglycerol lipolysis and release of free fatty acids in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Lipids*, 2010, 45(12): 1089-100
- [15] Chakrabarti P, English T, Shi J, et al. Mammalian target of rapamycin complex 1 suppresses lipolysis, stimulates lipogenesis, and promotes fat storage[J]. *Diabetes*, 2010, 59(4): 775-781
- [16] Zhang HH, Huang J, Düvel K, et al. Insulin stimulates adipogenesis through the Akt-TSC2-mTORC1 pathway [J]. *PLoS One*, 2009, 4(7): e6189
- [17] Polak P, Cybulski N, Feige JN, et al. Adipose-specific knockout of raptor results in lean mice with enhanced mitochondrial respiration [J]. *Cell Metab*, 2008, 8(5): 399-410
- [18] Blümmel RM, van Roomen CP, Meijer AJ, et al. Regulation of adiponectin secretion by insulin and amino acids in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Metabolism*, 2008, 57(12): 1655-1662
- [19] Guebre-Egziabher F, Alix PM, Koppe L, et al. Ectopic lipid accumulation: A potential cause for metabolic disturbances and a contributor to the alteration of kidney function [J]. *Biochimie*, 2013, 95(11): 1971-1979
- [20] Spoto B, Pisano A, Zoccali C. Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2016, 311(6): F1087-F1108
- [21] Stenvinkel P, Lindholm B, Lonnqvist F, et al. Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2000, 11(7): 1303-1309
- [22] Kara E, Ahbap E, Sahutoglu T, et al. Elevated serum leptin levels are associated with good nutritional status in non-obese chronic hemodialysis patients[J]. *Clin Nephrol*, 2015, 83(3): 147-153
- [23] Cohen BI, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin[J]. *Science*, 1996, 274(5290): 1185-1188
- [24] Emilsson V, Liu YL, Cawthorne MA, et al. Expression of the functional leptin receptor mRNA in pancreatic islets and direct inhibitory action of leptin on insulin secretion [J]. *Diabetes*, 1997, 46 (2): 313-316
- [25] Carbone F, La Rocca C, Matarese G. Immunological functions of leptin and adiponectin[J]. *Biochimie*, 2012, 94(10): 2082-2088
- [26] Yilmaz MI, Saglam M, Qureshi AR, et al. Endothelial dysfunction in type-2 diabetics with early diabetic nephropathy is associated with low circulating adiponectin[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(5): 1621-1627
- [27] Martinez Cantarin MP, Keith SW, Waldman SA, et al. Adiponectin receptor and adiponectin signaling in human tissue among patients with end-stage renal disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29 (12): 2268-2277
- [28] Frost RA, Lang CH. Protein kinase B/Akt: a nexus of growth factor and cytokine signaling in determining muscle mass [J]. *J Appl Physiol*, 2007, 103(1): 378-87
- [29] Guridi M, Kupr B, Romanino K, et al. Alterations to mTORC1 signaling in the skeletal muscle differentially affect whole-body metabolism[J]. *Skeletal Muscle*, 2016, 6: 13
- [30] Wang XH, Mitch WE. Mechanisms of muscle wasting in chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10(9): 504-516
- [31] Lu L, Huang YF, Chen DX, et al. Astragalus polysaccharides decrease muscle wasting through Akt/mTOR, ubiquitin proteasome and autophagy signalling in 5/6 nephrectomised rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 186: 125-35
- [32] Rom O, Reznick AZ. The role of E3 ubiquitin-ligases MuRF-1 and MAFbx in loss of skeletal muscle mass [J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 98: 218-30
- [33] Bailey JL, Zheng B, Hu Z, et al. Chronic kidney disease causes defects in signaling through the insulin receptor substrate/phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway: implications for muscle atrophy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(5): 1388-1394
- [34] Tsai S, Sitzmann JM, Dastidar SG, et al. Muscle-specific 4E-BP1 signaling activation improves metabolic parameters during aging and obesity[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(8): 2952-2964
- [35] Titchenell PM, Quinn WJ, Lu M, et al. Direct Hepatocyte Insulin Signaling Is Required for Lipogenesis but Is Dispensable for the Suppression of Glucose Production[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(6): 1154-1166
- [36] Porstmann T, Santos CR, Griffiths B, et al. SREBP activity is regulated by mTORC1 and contributes to Akt-dependent cell growth [J]. *Cell Metab*, 2008, 8(3): 224-236
- [37] Bakan I, Laplante M. Connecting mTORC1 signaling to SREBP-1 activation[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2012, 23(3): 226-234
- [38] Owen JL, Zhang Y, Bae SH, et al. Insulin stimulation of SREBP-1c processing in transgenic rat hepatocytes requires p70 S6-kinase [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(40): 16184-16189
- [39] Peterson TR, Sengupta SS, Harris TE, et al. mTOR complex 1 regulates lipin 1 localization to control the SREBP pathway[J]. *Cell*, 2011, 146(3): 408-420
- [40] Wang Y, Viscarra J, Kim SJ, et al. Transcriptional regulation of hepatic lipogenesis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2015, 16(11): 678-689
- [41] Kenerson HL, Yeh MM, Yeung RS. Tuberous sclerosis complex-1 deficiency attenuates diet-induced hepatic lipid accumulation [J]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e18075
- [42] Yecies JL, Zhang HH, Menon S, et al. Akt stimulates hepatic SREBP1c and lipogenesis through parallel mTORC1-dependent and independent pathways[J]. *Cell Metab*, 2011, 14(1): 21-32
- [43] Lee PL, Tang Y, Li H, et al. Raptor/mTORC1 loss in adipocytes causes progressive lipodystrophy and fatty liver disease [J]. *Mol Metab*, 2016, 5(6): 422-432