

# 瘦素抵抗和基因多态性与 2 型糖尿病的关系

刘海玲, 谭渊明, 刘昭前

中南大学临床药理研究所, 长沙 410078, 湖南

**摘要** 瘦素具有抑制胰岛素的分泌和表达, 拮抗胰岛  $\beta$  细胞的调亡、调节骨骼肌和肝细胞糖代谢的重要生理功能。本文将对人体内瘦素抵抗现象和瘦素基因多态性与 2 型糖尿病的相关性以及它们对 2 型糖尿病药物治疗的影响作一综述。

**关键词** 瘦素; 瘦素抵抗; 基因多态性; 2 型糖尿病

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

文章编号: 1009-2501(2007)03-0262-04

2 型糖尿病是由多因素和多基因共同作用所引起的遗传易感性疾病, 其中遗传因素在一定条件下起决定作用。我国是糖尿病发病大国, 现有糖尿病患者约 4 000 万, 其中 90% 以上为 2 型糖尿病患者。目前认为胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞功能缺陷是 2 型糖尿病的主要发病机制。1994 年, 英国学者 Zhang 等采用定位克隆技术, 首次成功克隆了遗传性肥胖小鼠的肥胖 (obese, Ob) 基因及其人类的同源序列。Ob 基因的蛋白产物 leptin, 被称为瘦素, 具有多种生物学效应。

目前, 大量研究表明, 瘦素是一种联系肥胖和 2 型糖尿病的重要激素, 具有抑制胰岛素分泌、降低血糖、抑制脂肪细胞分化等功能, 是联系肥胖与胰岛素抵抗 (IR) 的中间环节。这一发现为糖尿病的发病机制研究提供了新思路。瘦素、瘦素基因多态性与糖尿病联系密切, 已成为当前研究的热点。

## 1 瘦素与瘦素受体

**1.1 瘦素** 瘦素是一种由 Ob 基因编码的蛋白质, 在人体内主要由白色脂肪组织产生。此外, 棕色脂肪组织、骨骼肌、胃、胎盘以及神经组织等也可产生少量的瘦素。人类 Ob 基因定位于第 7 号染色体的 q 31.1, 全长 20 kb, 由 3 个外显子和 2 个内含子组成。Ob 基因编码的初产物是一种由 167 个氨基酸组成的蛋白质, 在分泌入血的过程中, 其中由 21 个氨基酸组成的 N-端信号肽被剪切掉, 形成具有生理活性的瘦素。瘦素的亲水性强, 它以单体存在于血浆中, 有游离和结合两种状态, 其中游离态是其活性形式, 而结合态 (与载体蛋白结合) 是其转运形式。

体脂量是影响瘦素水平的主要因素, 血浆瘦素水平与体脂量成正相关。同时, 一些其他因素也可对瘦素的分泌起到调节作用, 如胰岛素、糖皮质激素可促进其分泌, 而禁食、寒冷、 $\beta$ -肾上腺素受体阻滞剂和生长激素则抑制其分泌。交感神经系统可通过  $\beta$ -肾上腺素能受体发挥正性调节作用, 一些细胞因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-1B 和大肠杆菌胞壁脂多糖 (LPS) 等也可促进瘦素分泌<sup>[1]</sup>。

**1.2 瘦素受体** 瘦素和其他激素一样, 需要与特异的受体结合才能发挥其生物学作用。瘦素受体 (Ob-R) 属于 I 类细胞因子受体超家族, 由 1 165 个氨基酸组成。目前的研究表明, Ob-R mRNA 在修饰、剪接等过程中, 产生了至少 6 种 Ob-R 异构体, 分别命名为 Ob-Ra、Ob-Rb、Ob-Rc、Ob-Rd、Ob-Re 和 Ob-Rf。这些异构体的结构特点表现为胞外及跨膜结构域氨基酸序列完全相同, 而其胞内氨基酸则被剪切为不同长度的序列。目前关于瘦素受体功能意义的研究表明, Ob-Ra 为转运受体, 具有在不同组织间转运瘦素的作用; Ob-Rb 为功能受体, 由于 Ob-Rb 具有瘦素受体的所有功能区, 因此它是执行瘦素功

2007-01-22 收稿 2007-03-05 修回

国家自然科学基金 (30572230) 和教育部新世纪优秀人才支持计划 (NCET-04-0749)

刘海玲, 女, 硕士研究生, 研究方向: 遗传药理学。

Tel: 0731-4805380 E-mail: hailiugliu5@163.com

刘昭前, 通讯作者, 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 遗传药理学和药物基因组学。

Tel: 0731-4805380 E-mail: liuzhaqian63@126.com

能的主要受体, Ob-Re 可结合游离瘦素, 起到缓冲血浆瘦素浓度的作用, 而其余三种受体的功能目前尚不是十分明确<sup>[2]</sup>。

## 2 瘦素与胰岛素的关系

### 2.1 瘦素对胰岛 $\beta$ 细胞的作用

2.1.1 瘦素对胰岛素分泌的影响 研究表明, 在小鼠及人类的胰岛  $\beta$  细胞上, 存在有 Ob-Ra、Ob-Rb 两种受体, 瘦素通过作用于  $\beta$  细胞上的特异性受体, 可通过外周和中枢两种途径抑制胰岛素的分泌。大量实验证实, 胰岛细胞长时间暴露于生理浓度的瘦素下, 基础状态下胰岛素的分泌会受到抑制; 其次, 瘦素还可以抑制血糖及糖脂蛋白-1 (GLP-1) 等刺激下的胰岛素分泌<sup>[3~5]</sup>。

瘦素对胰岛素分泌的外周调节机制主要有: (1) 瘦素可通过  $\beta$  细胞 ATP 敏感的钾离子通道介导对胰岛素分泌的抑制作用, 该通道是血糖及 GLP-1 等刺激下的胰岛素分泌的主要途径; 瘦素通过与其受体的结合直接作用于胰岛  $\beta$  细胞, 激活 K 离子通道, 促使 K 离子通道出现超极化效应, 该效应可导致  $\beta$  细胞内电压依赖的钙离子通道关闭, 进一步使得胞外钙离子内流减少、胞内胰岛素分泌减少<sup>[3~5]</sup>。(2)  $\beta$  细胞内 cAMP 的减少是瘦素抑制胰岛素分泌的又一重要机制。cAMP 是一种重要的第二信使, 可通过多种途径增加  $\beta$  细胞胰岛素的分泌。瘦素可通过磷酸肌醇-3 激酶 (PI<sub>3</sub>K) 通路增加磷酸二酯酶 3B (PDE3B) 的活性, 被激活的 PDE3B 可作用于 cAMP, 将其水解为 AMP, 使得  $\beta$  细胞内 cAMP 的量减少, 进而胰岛素的分泌量减少<sup>[4, 5]</sup>。(3) 瘦素可以通过 PI<sub>3</sub>K 旁路, 抑制磷脂酶 C (PLC) - 蛋白激酶 C (PKC) 途径诱导的胰岛素分泌。研究表明, 该旁路不依赖于 PDE3B 的活性, 而是通过对一些信号分子的蛋白磷酸化, 其中包括钙离子信号调节亲环素配体 (CaMK)、蛋白激酶 A (PKA) 以及 PKC<sup>[5]</sup>。(4) 最近的研究发现, 一种新的细胞内信号分子—5'-AMP 蛋白激酶 (AMPK) 与瘦素的功能相关。多数报道认为, 瘦素可以通过抑制  $\beta$  细胞内 AMPK 的表达起到减少胰岛素分泌的作用<sup>[1, 5]</sup>。但在 Leclerc 的研究中却得出相反结论, 认为瘦素对  $\beta$  细胞内 AMPK 的表达无影响, 故该机制有待于进一步的证实<sup>[6]</sup>。

此外, 瘦素还可通过中枢自主神经系统间接抑制  $\beta$  细胞胰岛素的分泌。在 McMinn 的实验中发现, 向人体注入瘦素后可抑制下丘脑神经肽 Y (NPY) 的基因表达, 进而增强交感神经活性, 减少胰岛  $\beta$  细

胞的分泌<sup>[7]</sup>。

2.1.2 瘦素对前胰岛素 mRNA 水平的调控 大量体内、外实验表明, 瘦素能减少小鼠以及人体前胰岛素 mRNA 的表达。Seufert 通过动物实验发现, 对 ob/ob 小鼠的分离胰岛细胞添加瘦素孵育 24 h 后, 该胰岛细胞的前胰岛素 mRNA 水平下降达 50%; 同样, 对 ob/ob 小鼠进行直接注射瘦素, 其前胰岛素 mRNA 水平下降 40%<sup>[3]</sup>。可见, 瘦素是直接作用于  $\beta$  细胞发挥其抑制前胰岛素 mRNA 表达的作用。进一步的实验表明, 在人体, 瘦素对前胰岛素 mRNA 水平的调控是呈时间依赖性的, 并依赖于高血糖以及 GLP-1 等激素对胰岛细胞的前期刺激作用<sup>[4, 5]</sup>。

2.1.3 瘦素对  $\beta$  细胞凋亡的作用 瘦素对  $\beta$  细胞凋亡影响的研究最早始于 1996 年, 随后, 大量研究证实, 瘦素通过一系列机制减少  $\beta$  细胞凋亡, 主要表现在以下几个方面: (1) 胰岛细胞内 TG 的沉积是加速  $\beta$  细胞死亡的重要原因, 瘦素作为一种脂解因子, 通过增加  $\beta$  细胞内游离脂肪酸 (FFA) 的氧化, 减少 TG 的聚集, 改善  $\beta$  细胞脂肪营养障碍, 抑制  $\beta$  细胞的凋亡。(2) NO 同样被证实是一种导致  $\beta$  细胞凋亡的物质, 它可以减少  $\beta$  细胞内质网中钙的蓄积, 继而诱导转录因子 (C/EBP) 同系蛋白 (CHOP) 的表达, 最终促进  $\beta$  细胞的死亡。瘦素通过抑制诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 的表达, 减少 NO 的生成, 起到缓解  $\beta$  细胞凋亡的作用。(3) 瘦素对抗细胞凋亡因子的调控作用。Bcl-2 是一种重要的、表达于胰岛细胞的抗细胞凋亡因子, 游离脂肪酸能抑制其表达, 增加  $\beta$  细胞的凋亡; 而瘦素则能阻断 FFA 的抑制作用, 增加 Bcl-2 的表达, 减少  $\beta$  细胞的凋亡<sup>[5]</sup>。

### 2.2 瘦素对糖代谢的调节

2.2.1 瘦素对骨骼肌细胞糖代谢的调节 对机体而言, 骨骼肌是调节血糖水平最为重要的器官。小鼠和人体骨骼肌细胞上存在瘦素受体 Ob-Rb 的表达, 瘦素通过与 Ob-Rb 的结合, 能够对骨骼肌细胞的血糖代谢起到直接的调控作用。大量研究表明, 瘦素能够增加基础状态下小鼠和人体骨骼肌细胞葡萄糖的摄取量, 并加强基础水平下以及胰岛素刺激下葡萄糖的氧化作用, 发挥降低血糖的作用<sup>[4, 8~10]</sup>。目前, 关于瘦素对骨骼肌糖代谢的调控机制主要有以下观点: (1) 瘦素通过对蛋白酪氨酸激酶-2 (JAK-2) 的激活, 使胰岛素受体底物 2 (IRI-2) 的酪氨酸磷酸化, 进而增加 PI<sub>3</sub>K 活性, 最终增加葡萄糖的摄取量, 降低血糖<sup>[4, 8, 9]</sup>。(2) 瘦素发挥其对骨骼肌细胞血糖水平的直接调控作用主要通过一种激素—AMPK,

AMPK 是体内一种异源三聚体酶, 是细胞内代谢的调控器, 当细胞内 ATP/AMP 下降, AMPK 即被激活, 使得胞内合成代谢下降, 分解代谢增加, 维持胞内的能量平衡。骨骼肌细胞在收缩、缺氧状态下增加葡萄糖的摄取时, AMPK 也发挥了重要的作用。瘦素可以直接激活骨骼肌细胞上的 AMPK, 增加在体、离体情况下骨骼肌细胞葡萄糖的摄取量<sup>[4,8]</sup>。(3) 瘦素对骨骼肌细胞糖代谢的调控也存在间接作用。瘦素是一种脂解因子, 它可以降低骨骼肌细胞内 TG 的含量, 增加脂肪酸的氧化, 减少骨骼肌细胞的脂毒性, 通过改善骨骼肌细胞的胰岛素抵抗, 发挥降低血糖的作用<sup>[1,9]</sup>。

**2.2.2 瘦素对肝细胞糖代谢的调控** 早期的动物实验发现, 经外周途径给予短期的瘦素作用于肝脏, 可通过对磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK)的表达和葡萄糖异生速度的调整, 增强胰岛素对肝糖原输出的抑制, 起到降低血糖的效应。随后的实验在验证上述结论的同时, 还发现瘦素对肝脏的这种短期效应是通过瘦素的中枢作用实现的。而瘦素对肝细胞糖代谢的长期效应则主要通过外周效应直接作用于肝脏, 对一些关键代谢酶的表达进行调控, 其中包括降低葡萄糖-6-磷酸酶(G6Pase)的表达, 减少肝葡萄糖异生, 以及减少脂肪酸合成酶(FAS)、硬脂酰辅酶 A-1(SCD-1)的生成, 降低肝脏 TG 的蓄积, 增加肝细胞胰岛素的敏感性, 最终起到减低血糖的作用<sup>[1,4,7]</sup>。

### 3 瘦素基因多态性与 2 型糖尿病的关系

瘦素是一个与肥胖和 2 型糖尿病密切相关的内分泌激素, 生理状态下, 瘦素与胰岛素之间具有双向调节机制, 一方面, 胰岛素可通过促进脂肪的合成, 增加 Ob 基因表达和瘦素分泌; 另一方面, 瘦素又能抑制胰岛素的释放, 减少前胰岛素 mRNA 水平的表达<sup>[10]</sup>。事实上, 肥胖及 2 型糖尿病患者体内血浆瘦素浓度明显高于正常人群, 但由于此类患者对瘦素缺乏敏感性, 发挥的效应很微弱, 出现“瘦素抵抗(LR)”现象。这种现象是通过上述的“瘦素-胰岛素轴”双向反馈机制实现的, 肥胖及 2 型糖尿病患者下丘脑 LR 对瘦素不敏感导致反馈性高瘦素水平, 以增加 LR 对瘦素的敏感性; 胰岛  $\beta$  细胞的 LR 对瘦素的不敏感而导致“瘦素-胰岛素轴”的失调, 瘦素不能有效抑制  $\beta$  细胞产生胰岛素, 从而导致高胰岛素血症及胰岛素抵抗, 这样又促进了脂肪细胞的合成, 加重高瘦素血症。可见, 瘦素抵抗是肥胖及 2 型糖尿病发病的重要原因之一。同时, 瘦素抵抗使

得瘦素对胰岛  $\beta$  细胞的抗调亡作用减弱, 加剧  $\beta$  细胞的死亡, 结果使  $\beta$  细胞对胰岛素抵抗的代偿机制失控, 促进 2 型糖尿病的发生和发展<sup>[1,11]</sup>。

瘦素不仅和 2 型糖尿病的发病密切相关, 并且在糖尿病的各种常见并发症中起重要作用。有研究显示, 在糖尿病视网膜病变患者中, 血浆瘦素浓度明显增高, 且随着视网膜病变程度的加重, 血浆瘦素浓度增高的幅度也增大, 提示瘦素在糖尿病视网膜病变的进展过程中起着重要作用; 对糖尿病肾病患者而言, 血浆瘦素水平可作为判断其肾脏损害严重程度及疾病预后的指标; 此外, 瘦素通过影响交感神经系统, 减少 NO 的合成及促进血管内皮细胞增生等作用, 使糖尿病高血压发生率增加<sup>[12]</sup>。

随着瘦素和 2 型糖尿病相关性研究的进展, 瘦素基因多态性对 2 型糖尿病的影响也日益受到关注。至今为止, 瘦素基因多态性被发现广泛分布于该基因的启动子、外显子和内含子区, 其中人类瘦素基因有 18 种多态, 牛有 19 种, 而猪则有 6 种<sup>[13]</sup>。目前, 对人类瘦素基因的多态性研究主要集中在其与肥胖、2 型糖尿病及前列腺癌等一系列疾病的相关性上。综合近 10 年的相关报道, 发现在该基因的外显子和内含子区共有 10 种突变, 其中 G19A、Gln25Gln、Arg105Trp、 $\Delta$ I33(133 位 glycine 的缺失)四个位点的突变与肥胖的发生有相关性, 且 G19A 突变能导致正常状态下的糖调节受损, 而其他 6 种突变则无明显功能意义。在瘦素启动子区的 8 种基因突变中, G-2548A、C-1823A/T、C-633T、-188A 被发现与肥胖有显著相关性, 其中 G-2548A 的突变是目前研究得最为广泛、最深入一种。研究发现, 2 548 位 G 等位基因突变的发生频率为 49%~75%, 该突变与健康人、糖尿病、前列腺癌等患者的体重指数(BMI)、腰围、臀围和血浆瘦素浓度(总瘦素浓度或游离瘦素浓度)相关<sup>[14]</sup>。Ren 等的研究进一步发现, 2 型糖尿病患者 2 548 位点 A 等位基因的频率高于正常人, 且 AA 型患者血浆瘦素浓度和胰岛素水平明显低于 GA 和 GG 型个体, 而胰岛素抵抗指数, GG 型则明显高于 AA 和 GA 型<sup>[15]</sup>。

### 4 结语和前景

综上所述, 瘦素能抑制胰岛素分泌和减少胰岛  $\beta$  细胞调亡, 它通过一系列机制对骨骼肌、肝细胞进行血糖调控, 理论上可用于治疗肥胖、胰岛素抵抗及 2 型糖尿病。对于先天瘦素分泌不足或脂肪缺乏性糖尿病患者, 重组瘦素的给予能明显改善其胰岛素

抵抗,产生血糖降低的效应。但事实上,由于2型糖尿病患者多有瘦素抵抗现象,使得瘦素、瘦素基因突变与糖尿病的发病密切相关,成为2型糖尿病的重要发病机制。因此,未来的研究更应着重于2型糖尿病发生瘦素抵抗的机制研究,在逆转瘦素抵抗的基础上,使得瘦素可能成为糖尿病治疗的一种手段。

### 参考文献

- 1 Vettor R, Milan G, Rossato M, *et al.* Review article: adipocytokines and insulin resistance[ J ]. Aliment Pharmacol Ther, 2005; 22: 3—10.
- 2 陈晓燕, 常志文. 可溶性瘦素受体的研究进展[ J ]. 临床荟萃, 2004; 19: 408—410.
- 3 Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, *et al.* Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: Implications for the development of adipogenic diabetes mellitus [ J ]. J Clin Endocrinol Metab, 1999; 84: 670—676.
- 4 Yildiz BO, Haznedaroglu IC. Rethinking leptin and insulin action: Therapeutic opportunities for diabetes[ J ]. Int J Biochem Cell Biol, 2006; 38: 820—830.
- 5 Zhao YF, Feng DD, Chen C. Contribution of adipocyte-derived factors to beta-cell dysfunction in diabetes[ J ]. Int J Biochem Cell Biol, 2006; 38: 804—819.
- 6 Leclerc I, Woltersdorf WW, da SilvaXavier G, *et al.* Metformin, but not leptin, regulates AMP-activated protein kinase in pancreatic islets: Impact on glucose-stimulated insulin secretion

- [ J ]. Am J Physiol Endocrinol, 2004; 286: 1023—1031.
- 7 McMinn JE, Seeley RJ, Wilkinson CW. NPY-induced overfeeding suppresses hypothalamic NPY mRNA expression: potential roles of plasma insulin and leptin[ J ]. Regul Pept, 1998; 25: 425—431.
- 8 Toyoshima Y, Gavrilova O, Yakar S, *et al.* Leptin improves insulin resistance and hyperglycemia in a mouse model of type 2 diabetes[ J ]. Endocrinology, 2005; 146: 4024—4035.
- 9 Ceddia RB. Direct metabolic regulation in skeletal muscle and fat tissue by leptin: implications for glucose and fatty acids homeostasis[ J ]. Int J Obes, 2005; 29: 1175—1183.
- 10 Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, *et al.* Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance[ J ]. Eur Cytokine Netw, 2006; 17: 4—12.
- 11 Dulloo AG, Stock MJ, Solinas G, *et al.* Leptin directly stimulates thermogenesis in skeletal muscle[ J ]. FEBS Lett, 2002; 515: 109—113.
- 12 刘新颜, 王建军. 瘦素与胰岛素[ J ]. 川北医学院学报, 2005; 20: 232—235.
- 13 王晓珊, 樊均明. 瘦素与糖尿病研究进展[ J ]. 华西医学, 2004; 19: 697—698.
- 14 Van der Lende T, Te Pas MFW, Veerkamp RF, *et al.* Leptin gene polymorphisms and their phenotypic associations[ J ]. Vitam Horm, 2005; 71: 373—405.
- 15 Ren W, Zhang SH, Wu J, *et al.* Polymorphism of the leptin gene promoter in pedigrees of type 2 diabetes mellitus in Chongqing, China[ J ]. Chin Med J, 2004; 117: 558—561.

## Relationship between type 2 diabetes and leptin resistance and its gene polymorphisms

LIU Hai-ling, TAN Yuan-ming, LIU Zhao-qian

*Institute of Clinical Pharmacology, Central South University, Changsha 410078, Hunan, China*

**ABSTRACT** Leptin has many important pathophysiological effects, such as inhibiting insulin secretion and expression, constraining pancreatic  $\beta$  cell apoptosis and controlling glucose metabolism through skeletal muscle cell and hepatic cell. This review summarizes the phenomena of leptin resistance and leptin gene polymorphism

*in vivo*, particularly emphasizing its correlation with type 2 diabetes and drugs clinical effective.

**KEY WORDS** leptin; leptin resistance; gene polymorphism; type 2 diabetes

本文编辑: 钟 民