

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.028

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.028

## 胰岛 B 细胞功能恢复的新途径

杨丹丹, 赵喆 综述 詹晓蓉 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院内分泌科, 哈尔滨 150000)

**[摘要]** 随着人们生活水平提高, 糖尿病患病率逐渐增长, 临床上必须开发新方法以减少糖尿病前期与2型糖尿病发生发展。本文总结了过去十年口服降糖药物(磺酰脲类、胰高血糖素样肽、二肽基肽酶4抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂)在改善B细胞胰岛素的分泌或靶组织对胰岛素敏感性方面取得的成果; 描述了通过多途径内源因子、遗传学和表观遗传学途径, 在改善B细胞功能障碍和外周胰岛素敏感性方面取得的突破, 这些新方法从多角度理解和解决了2型糖尿病的发病机制。

**[关键词]** B细胞功能; 胰岛素抵抗; 胰岛素分泌; 2型糖尿病

## A new approach to recovery of islet B-cell function

YANG Dandan, ZHAO Zhe, ZHAN Xiaorong

(Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

**Abstract** With the improvement of people's living standards and the prevalence of diabetes. Clinically, new methods must be developed to reduce the development of pre-diabetes and type 2 diabetes. This article summarized the past decade of oral hypoglycemic drugs (sulfonylureas, glucagon-like peptides, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors) in improving B cell insulin secretion or the achievement of insulin sensitivity in target tissues; described breakthroughs in improving B cell dysfunction and peripheral insulin sensitivity through multiple pathways of endogenous factors, genetics, and epigenetic pathways, these new approaches multi-angle understanding and solution to the pathogenesis of type 2 diabetes.

**Keywords**  $\beta$ -cell function; insulin resistance; insulin secretion; type 2 diabetes

根据国际糖尿病联盟, 全球每11个成年人中就有1人患有糖尿病, 2型糖尿病占这些病例的90%以上<sup>[1]</sup>。随着2型糖尿病患病率的增加, 糖尿病前期(定义为空腹血糖受损和/或糖耐量受损)的发病率正在迅速上升。糖尿病前期又称为糖调节受损, 是指血糖水平介于正常人与糖尿病患者之间的异常状态, 包括空腹血糖受损、糖耐量低减

以及空腹血糖调节受损(impaired fasting glucose, IFG)和糖耐量异常(impaired glucose tolerance, IGT)并存, 2型糖尿病由糖尿病前期发展而来<sup>[2]</sup>。由于B细胞功能障碍和/或死亡已被确定为导致糖尿病前期和2型糖尿病发生发展的关键因素, 因此, 改善B细胞功能障碍和外周胰岛素抵抗为干预目标。

收稿日期 (Date of reception): 2018-09-03

通信作者 (Corresponding author): 詹晓蓉, Email: xiaorongzhan@sina.com

## 1 恢复B细胞功能

B细胞释放胰岛素主要依赖血糖水平。非糖尿病个体的B细胞在进食几分钟内感知营养素(主要是葡萄糖),葡萄糖进入B细胞后迅速代谢,增加细胞ATP/ADP比率并触发质膜上的ATP敏感性钾(KATP)通道关闭,从而诱导膜去极化并导致电压依赖性Ca<sup>2+</sup>通道打开。这有利于Ca<sup>2+</sup>流入细胞内部,导致胰岛素释放,这种机制被称为胰岛素分泌的触发途径。在人类B细胞中,还存在一个放大阶段,其动力学和机制与触发阶段不同,产生双相胰岛素释放模式<sup>[3]</sup>。这种双相胰岛素释放可以通过静脉内葡萄糖推注或人体葡萄糖水平的逐步增加来检测<sup>[3]</sup>。磺酰脲类药物利用这种触发途径,通过激活KATP/磺酰脲受体(SUR)通道刺激胰岛素释放。虽然这些药物在最初减少高血糖症方面有效,但可能会过度“推动”B细胞,并加速B细胞衰竭和死亡<sup>[4]</sup>。

在过去十年,改善B细胞功能的另一种方法是通过增强肠促胰岛素的作用促进胰岛素释放。在人体内主要包括胰高血糖素样肽-1(GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽(GIP)。GLP-1受体激动剂可有效促进双相胰岛素释放,它很少引起低血糖或体重增加,这是2型糖尿病治疗的一个进步。另一种增强B细胞功能的方法是使用二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂,抑制GLP-1的分解,发挥血糖控制作用<sup>[5]</sup>。这些肽可通过GLP-1和GIP受体靶点发挥作用,以减轻体重并增强血糖控制<sup>[6]</sup>。这些新药和磺酰脲类药物都增加功能失调B细胞的工作量,可能不像最初希望的那样成功地维持血糖控制<sup>[7]</sup>。减少功能失调的B细胞的工作量更有可能产生持久的血糖控制<sup>[8]</sup>。为支持这一概念,糖尿病结果进展试验(ADOPT)研究<sup>[4]</sup>表明,促进胰岛素致敏是减少B细胞工作量和补救血糖控制的可行方法。

## 2 胰岛素致敏的临床方法

通过生活方式干预(运动和饮食减肥)和药物治疗,改善胰岛素敏感性和降低B细胞负担<sup>[4]</sup>,对预防糖尿病前期进展为2型糖尿病和糖尿病恶化方面有效。噻唑烷二酮类和二甲双胍可以有效改善胰岛素抵抗。最近,钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT2)抑制剂作为外周胰岛素抵抗的解决方案,可通过诱导糖尿,减少慢性高血糖。研究<sup>[9]</sup>表明这种方法可以改善胰岛素敏感性和B细胞功能。

最近的研究<sup>[10]</sup>表明:减肥手术可以改善肥胖

糖尿病患者的B细胞功能,但是,尚未明确发生这种情况的机制,可能涉及肠道激素(例如GLP-1, GIP)、肠道微生物群、胆汁酸、成纤维细胞生长因子19(FGF19)等作用机制。

## 3 糖尿病治疗的新兴方法

### 3.1 通过多途径内源因子确定新的治疗靶点

多途径内源因子方法在临床前研究和离体人胰岛研究中显示出前景,主要靶点是作用于B细胞和胰岛素敏感细胞中多途径的内源因子。多途径的内源因子分别以协调的方式增强葡萄糖刺激的胰岛素分泌(GSIS)和胰岛素刺激的葡萄糖摄取效率。例如, Syn4是SNARE蛋白,其在胰岛素信号级联的远端起作用以促进胰腺B细胞胰岛素分泌和血液中过量葡萄糖的清除。Syn4蛋白水平的变化会影响调节血糖水平和维持葡萄糖稳态所需的2个最重要的过程。Syn4的缺乏可能与老年人或肥胖者发生2型糖尿病的易感性增加有关<sup>[11]</sup>。p21激活激酶(PAK1)的信号转导协调骨骼肌细胞中胰岛素刺激的肌动蛋白重塑和葡萄糖摄取,PAK1缺陷与葡萄糖耐受不良、胰岛素抵抗和2型糖尿病有关<sup>[12]</sup>。大多数已确定的内源因子在2型糖尿病中存在缺陷,恢复内源因子功能可成为治疗糖尿病的新方法。

### 3.2 通过遗传学和表观遗传学确定新的治疗靶点

随着医疗技术的进步,越来越多的新治疗候选药物正在从基因组研究中出现。早期2型糖尿病全基因组关联研究<sup>[13]</sup>指出15个基因,33%的SNP编码因子参与B细胞功能,9%与胰岛素作用有关,例如位于染色体上位的ABCC8和KCNJ11(分别编码磺酰脲受体和内向整流钾通道KIR 6.2),参与编码胰腺B细胞的电压门控钾通道,KCNJ11编码通道蛋白KIR6.2和ABCC8编码ATP结合盒(ABC)含有转运蛋白的跨膜蛋白(SUR1),被认为可调节通道的活性,并且还含有磺酰脲类抗糖尿病药物结合的位点。随后超过10年的研究<sup>[13]</sup>得出了相似的结果。

2型糖尿病遗传性表观与遗传DNA修饰和非编码RNA参与2型糖尿病发病机制有关。2型糖尿病患者与非糖尿病患者的胰岛、骨骼肌和脂肪组织中DNA甲基化模式有所改变<sup>[14-15]</sup>。研究<sup>[16]</sup>表明:“代谢记忆”是由于高血糖引起的表观遗传变化。使用DNA甲基化与遗传变异分析相结合来确定50%的已知2型糖尿病SNP与改变的DNA甲基化相关。研究<sup>[17]</sup>发现1个基因座(KCNQ1)

的甲基化预示了2型糖尿病的致病途径。Micro RNA(miRNA)是20~25个核苷酸的非编码RNA, 转录后表达基因沉默。一个miRNA可以影响几个靶点的表达, 或者相反地, 一些miRNA可以调节单个基因的表达。MiRNA通过靶向PI3K和GLUT4(也称为SLC2A4)等基因来调节B细胞中GSIS的关键成分<sup>[18-19]</sup>以及骨骼肌线粒体生物发生和胰岛素信号转导<sup>[20]</sup>。抑制miRNA-103和miRNA-107可显著增强胰岛素敏感性<sup>[21]</sup>。长度超过200个核苷酸的长非编码RNA(lncRNA)也是2型糖尿病的重要因素。BetaLinc1(B细胞长基因间非编码RNA 1)已被证明对小鼠胰岛B细胞的形成和功能很重要<sup>[22]</sup>。因此, 利用miRNA和lncRNA靶点解决B细胞功能障碍和胰岛素抵抗是2型糖尿病研究的一个活跃领域。

#### 4 结语

综上, 常规药物在很大程度上不足以实现2型糖尿病的长期缓解, 其中一些通常会引起不良影响, 如体重增加和低血糖。笔者发现推动功能失调的B细胞释放更多的胰岛素, 加速了B细胞衰竭和疾病进展。因此, 临床上仍需开发新途径以预防和治疗2型糖尿病。

#### 参考文献

- International diabetes federation (2017) diabetes Atlas[EB/OL]. (2017-11-13). <http://www.diabetesatlas.org/>.
- 王文娜, 龚红红, 刘超. 糖尿病前期的治疗研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(15): 156-158.  
WANG Wenna, GONG Honghong, LIU Chao. Research progress and treatment of prediabetes mellitus[J]. Chinese Medicine Modern Distance Education of China, 2018, 16(15): 156-158.
- Henquin JC, Dufrane D, Gmyr V, et al. Pharmacological approach to understanding the control of insulin secretion in human islets[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(8): 1061-1070.
- Kahn SE, Lachin JM, Zinman B, et al. Effects of rosiglitazone, glyburide, and metformin on  $\beta$ -cell function and insulin sensitivity in ADOPT[J]. Diabetes, 2011, 60(5): 1552-1560.
- McIntosh CH, Demuth HU, Pospisilik JA, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors: how do they work as new antidiabetic agents?[J]. Regul Pept, 2005, 128(2): 159-165.
- Finan B, Yang B, Ottaway N, et al. A rationally designed monomeric peptide triagonist corrects obesity and diabetes in rodents[J]. Nat Med, 2015, 21(1): 27-36.
- Seck T, Nauck M, Sheng D, et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study[J]. Int J Clin Pract, 2010, 64(5): 562-576.
- DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance[J]. N Engl J Med, 2011, 364(12): 1104-1115.
- Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients[J]. J Clin Invest, 2014, 124(2): 499-508.
- Mulla CM, Middelbeek RJW, Patti ME. Mechanisms of weight loss and improved metabolism following bariatric surgery[J]. Ann N Y Acad Sci, 2018, 1411(1): 53-64.
- Oh E, Miller RA, Thurmond DC. Syntaxin 4 overexpression ameliorates effects of aging and high-fat diet on glucose control and extends lifespan[J]. Cell Metab, 2015, 22(3): 499-507.
- Tunduguru R, Chiu TT, Ramalingam L, et al. Signaling of the p21-activated kinase (PAK1) coordinates insulin-stimulated actin remodeling and glucose uptake in skeletal muscle cells[J]. Biochem Pharmacol, 2014, 92(2): 380-388.
- Barroso I, Luan J, Middelberg RP, et al. Candidate gene association study in type 2 diabetes indicates a role for genes involved in beta-cell function as well as insulin action[J]. PLoS Biol, 2003, 1(1): E20.
- Dayeh T, Volkov P, Salo S, et al. Genome-wide DNA methylation analysis of human pancreatic islets from type 2 diabetic and non-diabetic donors identifies candidate genes that influence insulin secretion[J]. PLoS Genet, 2014, 10(3): e1004160.
- Nilsson E, Jansson PA, Perfilov A, et al. Altered DNA methylation and differential expression of genes influencing metabolism and inflammation in adipose tissue from subjects with type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2014, 63(9): 2962-2976.
- Chen Z, Miao F, Paterson AD, et al. Epigenomic profiling reveals an association between persistence of DNA methylation and metabolic memory in the DCCT/EDIC type 1 diabetes cohort[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(21): E3002-E3011.
- Elliott HR, Shihab HA, Lockett GA, et al. Role of DNA methylation in type 2 diabetes etiology: using genotype as a causal anchor[J]. Diabetes, 2017, 66(6): 1713-1722.
- Ofori JK, Salunkhe VA, Bagge A, et al. Elevated miR-130a/miR130b/miR-152 expression reduces intracellular ATP levels in the pancreatic beta cell[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 44986.
- Poy MN, Eliasson L, Krutzfeldt J, et al. A pancreatic islet-specific microRNA regulates insulin secretion[J]. Nature, 2004, 432(7014): 226-230.
- Zhou T, Meng X, Che H, et al. Regulation of insulin resistance by multiple MiRNAs via targeting the GLUT4 signalling pathway[J]. Cell

- Physiol Biochem, 2016, 38(5): 2063-2078.
21. Trajkovski M, Hausser J, Soutschek J, et al. MicroRNAs 103 and 107 regulate insulin sensitivity[J]. Nature, 2011, 474(7353): 649-653.
22. Arnes L, Akerman I, Balderes DA, et al.  $\beta$ linc1 encodes a long noncoding RNA that regulates islet  $\beta$ -cell formation and function[J]. Genes Dev, 2016, 30(5): 502-507.

本文引用: 杨丹丹, 赵喆, 詹晓蓉. 胰岛B细胞功能恢复的新途径[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(12): 2686-2689. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.028

Cite this article as: YANG Dandan, ZHAO Zhe, ZHAN Xiaorong. A new approach to recovery of islet  $\beta$ -cell function[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(12): 2686-2689. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.12.028

### 本刊常用词汇英文缩写表 (按英文字母排序)

从 2012 年第 1 期开始, 本刊对大家较熟悉的以下常用词汇, 允许直接使用缩写, 即首次出现时可不标注中文。

ABC 法	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	FN	纤连蛋白	NF- $\kappa$ B	核因子- $\kappa$ B
ACh	乙酰胆碱	GFP	绿色荧光蛋白	NK 细胞	自然杀伤细胞
AIDS	获得性免疫缺陷综合征	GSH	谷胱甘肽	NO	一氧化氮
ALT	丙氨酸转氨酶	HAV	甲型肝炎病毒	NOS	一氧化氮合酶
AngII	血管紧张素 II	Hb	血红蛋白	NS	生理氯化钠溶液
APTT	活化部分凝血活酶时间	HBcAb	乙型肝炎病毒核心抗体	PaCO <sub>2</sub>	动脉血二氧化碳分压
AST	天冬氨酸氨基转移酶	HBcAg	乙型肝炎病毒核心抗原	PaO <sub>2</sub>	动脉血氧分压
ATP	三磷酸腺苷	HBeAb	乙型肝炎病毒 e 抗体	PBS	磷酸盐缓冲液
bFGF	碱性成纤维细胞转化生长因子	HBeAg	乙型肝炎病毒 e 抗原	PCR	聚合酶链反应
BMI	体质量指数	HBsAb	乙型肝炎病毒表面抗体	PI3K	磷脂酰肌醇 3 激酶
BP	血压	HBsAg	乙型肝炎病毒表面抗原	PLT	血小板
BSA	牛血清白蛋白	HBV	乙型肝炎病毒	PT	凝血酶原时间
BUN	尿素氮	HCG	人绒毛膜促性腺激素	RBC	红细胞
BUN	血尿素氮	HCV	丙型肝炎病毒	RNA	核糖核酸
CCr	内生肌酐清除率	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇	ROS	活性氧
CCU	心脏监护病房	HE	苏木精-伊红染色	RT-PCR	反转录-聚合酶链反应
COX-2	环氧化酶-2	HGF	肝细胞生长因子	SABC 法	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法
Cr	肌酐	HIV	人类免疫缺陷病毒	SARS	严重急性呼吸综合征
CRP	C-反应蛋白	HRP	辣根过氧化物酶	SCr	血肌酐
CT	计算机 X 线断层照相技术	HSP	热休克蛋白	SO <sub>2</sub>	血氧饱和度
CV	变异系数	IC <sub>50</sub>	半数抑制浓度	SOD	超氧化物歧化酶
ddH <sub>2</sub> O	双蒸水	ICAM	细胞间黏附分子	SP 法	标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法
DMSO	二甲基亚砷	ICU	重症监护病房	STAT3	信号转导和转录激活因子 3
DNA	脱氧核糖核酸	IFN	干扰素	Tbil	总胆红素
ECG	心电图	IL	白细胞介素	TC	总胆固醇
ECL	增强化学发光法	iNOS	诱导型一氧化氮合酶	TG	三酰甘油
ECM	细胞外基质	IPG	固相 pH 梯度	TGF	转化生长因子
EDTA	乙二胺四乙酸	JNK	氨基末端激酶	Th	辅助性 T 细胞
EEG	脑电图	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇	TLRs	Toll 样受体
EGF	表皮生长因子	LOH	杂合性缺失	TNF	肿瘤坏死因子
ELISA	酶联免疫吸附测定	LPS	内毒素/脂多糖	TT	凝血酶时间
eNOS	内皮型一氧化氮合酶	MAPK	丝裂原活化蛋白激酶	TUNEL	原位末端标记法
ERK	细胞外调节蛋白激酶	MDA	丙二醛	VEGF	血管内皮生长因子
ESR	红细胞沉降率	MMP	基质金属蛋白酶	VLDL-C	极低密度脂蛋白胆固醇
FBS	胎牛血清	MRI	磁共振成像	vWF	血管性血友病因子
FDA	美国食品药品监督管理局	MIT	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	WBC	白细胞
FLTC	异硫氰酸荧光素	NADPH	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	WHO	世界卫生组织