

- 9 Yadav A, Kataria MA, Saini V, *et al.* Role of leptin and adiponectin in insulin resistance[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2013, 417: 80 – 84
 - 10 Hirose H, Yamamoto Y, Seino – Yoshihara Y, *et al.* Serum high – molecular – weight adiponectin as a marker for the evaluation and care of subjects with metabolic syndrome and related disorders[J]. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2010, 17(12): 1201 – 1211
 - 11 Pang TTL, Chimen M, Goble E, *et al.* Inhibition of islet immunoreactivity by adiponectin is attenuated in human diabetes[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013, 98(3): E418 – E428
 - 12 Kandasamy AD, Sung MM, Boisvenue JJ, *et al.* Adiponectin gene therapy ameliorates high – fat, high – sucrose diet – induced metabolic perturbations in mice[J]. *Nutr Diabetes*, 2012, 10(2): e45
 - 13 Sedeek M, Nasrallah R, Touyz RM, *et al.* NADPH oxidases, reactive oxygen species, and the kidney: friend and foe[J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2013, 24(10): 1512 – 1518
 - 14 Sweiss N, Sharma K. Adiponectin effects on the kidney[J]. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014, 28(1): 71 – 79
 - 15 Nakamaki S, Satoh H, Kudoh A, *et al.* Adiponectin reduces proteinuria in streptozotocin – induced diabetic Wistar rats[J]. *Experimental Biology and Medicine*, 2011, 236(5): 614 – 620
 - 16 Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. *Clinical Science*, 2013, 124(3): 139 – 152
- (收稿日期:2014 – 11 – 25)
(修回日期:2014 – 11 – 27)

ABCA1 基因多态性与 2 型糖尿病及口服降糖药物疗效的研究进展

张晓雪 吴晨光

摘 要 三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 A1 (ABCA1) 是以 ATP 为能源的具有转运胆固醇功能的一类蛋白。有研究表明 ABCA1 与 2 型糖尿病发病及胰岛 β 细胞功能有关。口服降糖药物是临床上治疗 2 型糖尿病的有效手段之一,其机制大多是通过促进胰岛细胞分泌胰岛素或改善机体对胰岛素敏感度发挥作用。ABCA1 基因多态性可能通过影响胰岛 β 细胞功能,从而导致口服降糖药物的疗效和不良反应在不同个体之间存在差异。本文综述 ABCA1 基因多态性对 2 型糖尿病及磺脲类药物和噻唑烷二酮类药物疗效的影响,为临床制定基因导向的个体化用药方案提供参考。

关键词 ABCA1 基因 口服降糖药物 胰岛 β 细胞

中图分类号 R587 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.06.050

近年来,在全球范围内糖尿病的发生率一直呈上升趋势。2010 年在对中国 18 岁及以上的成年人进行的调查显示,在中国糖尿病的发生率为 11.6%,糖尿病前期的发生率为 50.1%^[1]。2 型糖尿病患者血糖控制不佳会导致糖尿病相关并发症的出现,达到血糖控制目标可以大大减少糖尿病并发症的发生风险。然而 2009 ~ 2012 年间在对我国 2 型糖尿病患者进行的横断面调查中显示其糖化血红蛋白达标率较低,血糖控制情况不容乐观^[2]。临床上有很多控制血糖的方式,目前口服降糖药物为 2 型糖尿病患者主要的治疗方式,然而在长期的临床医疗过程中,经常会发现药物疗效和不良反应在不同个体之间常存在较大差异,其中遗传因素(基因多态性)是造成药物个体差

异的原因之一。本文综述 ABCA1 基因多态性与 2 型糖尿病及口服降糖药物疗效之间的关系,为指导临床口服降糖药物的个体化使用提供参考。

一、ABCA1 概述

1994 年人类克隆出人 ATP 结合盒转运蛋白 A1 基因 (ABCA1)。研究发现遗传性高密度脂蛋白 (HDL) 缺乏症和 Tangier 病的共同表现都是外周细胞胆固醇异常沉积和高密度脂蛋白水平低下,它们都是一种常染色体遗传性疾病,研究发现 ABCA1 基因因其能够编码一种蛋白而在脂质代谢中发挥重要作用,而正是这种蛋白具有脂质转运功能。ABCA1 基因缺失将会导致遗传性 HDL 缺乏症和 Tangier 病的发病^[3]。人类的 ABCA1 基因全长 149kb,完整的人类 ABCA1 基因序列包含 1453bp 启动子、内含子 49 个以及外显子 50 个,二者共 146581bp。ABCA1 基因定位于 9q31,甲硫氨酸密码子上游 315bp 为转录起始

位点,负责编码 6783bp 开放阅读框架。启动子区位于转录起始点上游 1453bp,有调节脂质代谢功能的转录因子结合位点位于此^[4]。ABCA1 基因编码的 ABCA1 蛋白是由 2261 个氨基酸组成的膜转运蛋白,其分子质量为 254kDa。ABCA1 蛋白包括 2 个对称的跨膜结构域(TMD)结构,跨膜结构域是由 6 个跨膜片段(TMS)和 1 个核苷酸结合区域组成。核苷酸结合区域由两个命名为 Walker A 和 Walker B 的肽链组成,可以与 ATP 结合,由 ATP 转化能量以供物质用于跨膜转运使用。ABCA1 蛋白的拓扑结构显示其包括两个主要部分,其一是 1 个导向进入细胞质的 N 端,其二是两个细胞外环,细胞外环面向细胞外且高度糖基化,并且可通过半胱氨酸与载脂蛋白 A - I (ApoA - I)特异性结合^[5,6]。

ABCA1 蛋白的主要功能是主动转运细胞内的胆固醇至细胞外。在密度脂蛋白胆固醇的合成和胆固醇的逆向转运中起重要作用。包括巨噬细胞、单核细胞、血管内皮细胞、血管平滑肌细胞等在内的正常外周细胞膜上的 ABCA1 可以首先生成盘状的磷脂 ApoA - I 复合物介导磷脂由细胞内流出,此过程需与细胞外的 ApoA - I 结合,生成的盘状的磷脂 ApoA - I 复合物可以将自细胞内外流的胆固醇捕获,经过卵磷脂胆固醇脂酰转移酶发挥作用后,最终转变为成熟的 HDL,转运至肝脏,被肝脏摄取后变为胆汁酸盐,随粪便排出体外^[7]。在此过程中 ABCA1 蛋白可与 ATP 结合使之水解,提供能量促使细胞内的胆固醇和磷脂更容易与含有高密度脂蛋白前体的载脂蛋白 A1 结合。ABCA1 还介导其他的亲脂化合物的转运,如脂溶性维生素、脂肪酸和多肽等^[8]。

二、ABCA1 基因与 2 型糖尿病的相关性

有研究表明 ABCA1 基因与 2 型糖尿病的发病有关。Villarreal - Molina 等^[9]在对 224 个年龄在 20 ~ 80 岁之间 2 型糖尿病患者和 202 名健康人群的研究中发现,在墨西哥人种中 ABCA1 基因 R230C 变异与 2 型糖尿病特别是早发 2 型糖尿病有关(健康人群定义为无 2 型糖尿病家族史的非 2 型糖尿病健康人群)。在对日本人群中 ABCA1 基因多态性包括其连锁不平衡和单元型分析的研究中发现,日本人群中 ABCA1 基因 5'端的单元型与糖尿病密切相关,且这种相关性独立于血脂水平异常,由此认为,ABCA1 基因可能是日本人群发生糖尿病的危险因素^[10]。我国对 148 例 2 型糖尿病患者和 114 例健康对照组的研究中发现,2 型糖尿病患者常合并脂质代谢紊乱且与

胰岛素抵抗、肥胖、高血压密切相关,ABCA1 基因 13148 C/T 多态性与 2 型糖尿病相关,并与其血脂代谢相关。T 等位基因可能是 2 型糖尿病的易感等位基因,TT 基因型可能是 2 型糖尿病的易感基因型^[11]。Alharbi 等^[12]在对沙特人口的研究中观察到 ABCA1 基因 C69T 基因型 T 等位基因健康受试者出现的频率与 2 型糖尿病患者相比明显增高。因此,T 等位基因可能对沙特人民而言是一种 2 型糖尿病的保护因素。

三、ABCA1 及其基因多态性与口服降糖药物疗效的相关性

1. ABCA1 与磺脲类药物疗效之间的关系:磺脲类药物为胰岛素促泌剂,临床已应用 50 余年,主要适用于 2 型糖尿病患者且要求其胰岛功能尚未完全丧失,它作用于胰岛细胞,通过刺激体内胰岛 β 细胞分泌胰岛素而发挥降糖作用。磺脲类药物在胰岛 β 细胞上与 ATP 敏感性钾离子(K_{ATP})通道结合。 K_{ATP} 通道包括 1 个向内整流钾离子通道(Kir6.2)和 1 个复杂的磺脲受体 1(SUR1)调节亚单位。磺脲类药物与 SUR1 结合会导致 K_{ATP} 通道关闭,细胞内钾浓度增加, β - 细胞膜去极化,随后压力依赖性钙通道开放,钙随之移动到 β 细胞内,触发胞吐作用,促进胰岛素的释放^[13]。

有研究表明,ABCA1 基因与胰岛 β 细胞分泌胰岛素的功能有关。胰岛 β 细胞缺乏 ABCA1 蛋白会使细胞内微结构和高尔基体超微结构改变,导致胰岛素生物合成障碍,最终降低胰岛素颗粒的胞吐作用,使胰岛素分泌受损^[14]。在对小鼠的研究中发现,ABCA1 蛋白与胰岛内胆固醇水平和胰岛细胞的分泌功能有关,ABCA1 蛋白可以介导胰岛内胆固醇流出,并对胰岛细胞的分泌功能产生影响^[15]。ABCA1 蛋白可以防止胰岛细胞内胆固醇蓄积、胰岛细胞炎性反应和胰岛素分泌受损^[16]。体外实验数据也表明,ATP 结合盒(ABC)转运蛋白 ABCA1 可以通过高密度脂蛋白促进胰岛细胞分泌胰岛素^[17]。Aguilar - Salinas 等^[18]对促进胰岛素分泌的口服降糖药物磺脲类药物的疗效与 ABCA1 基因多态性之间的关系进行了研究,在给予 2 型糖尿病患者格列苯脲后,发现为达到相同的降糖效果 2 型糖尿病患者中 ABCA1 的 R230C 等位基因比 R230R 需要更高剂量的格列本脲。ABCA1 基因 R230C 基因多态性在墨西哥人群中会对磺脲类药物格列苯脲的疗效产生一定影响。

2. ABCA1 与噻唑烷二酮类药物疗效之间的关系:噻唑烷二酮类(TZD)药物是一种胰岛素增敏剂,

它不是直接刺激胰岛素分泌而是通过激活过氧化物酶体增生激活型受体 (PPAR γ) 的途径增强靶细胞对胰岛素的敏感度、改善胰岛细胞功能的途径发挥其降糖作用。ABCA1 基因受到过氧化物酶体增生激活型受体 (PPAR) 的调节,过氧化物酶体增生激活型受体包括 3 个亚型,分别是 PPAR α 、PPAR β 、PPAR γ 。核激素受体 PPAR - γ 可通过增加核受体肝 X 受体 α (LXR α) 转录参与上调 ABCA1 表达和胆固醇的逆向转运^[19]。PPAR γ 激动剂还能通过抑制一些炎症因子的表达而间接增强 ABCA1 的转录^[20]。罗格列酮属于噻唑烷二酮类药物,是人工合成的一种过氧化物酶体增殖激活受体 γ (PPAR - γ) 的激动剂。作用机制是激活过氧化物酶体增殖激活受体 γ (PPAR - γ),从而改善组织对胰岛素的敏感度,发挥降低血糖的作用^[21]。Wang 等^[22]在对 108 名中国上海初诊的 2 型糖尿病患者的研究中发现,ABCA1 基因 R219K 多态性与罗格列酮的治疗效果有关。RR 纯合子对罗格列酮发挥改善胰岛素敏感度的方面的疗效比 K 等位基因携带者发挥的疗效更好。而中国人群中 ABCA1 基因的 M88I、R1587K 多态性对罗格列酮疗效的差异性不大。

综上所述,ABCA1 蛋白与胰岛 β 细胞功能有关从而与 2 型糖尿病及一些口服降糖药物的疗效有着密切的关系。ABCA1 基因多态性,可能是口服降糖药物如格列苯脲、罗格列酮疗效差别的原因之一。目前临床上对 ABCA1 基因多态性与 2 型糖尿病及一些口服降糖药物疗效的研究,仍需要开展进一步的研究以获取更多数据,研究结论将对指导临床个体化治疗、提高药物疗效及安全性有着重要意义。

参考文献

- 1 Xu Y, Wang L, He J, *et al.* Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. JAMA, 2013, 310(9):948-959
- 2 高蕾莉,纪立农,陆菊明,等. 2009-2012 年我国 2 型糖尿病患者药物治疗与血糖控制状况调查 [J]. 中国糖尿病杂志,2014,22(7):594-598
- 3 Young SG, Fielding CJ. The ABCs of cholesterol efflux [J]. Nat Genet, 1999, 22(4):316-318
- 4 杨莉军,徐新,张社兵,等. 三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 A1 的研究进展 [J]. 广东医学,2011,32(2):253-255
- 5 Schmitz G, Langmann T. Structure, function and regulation of the ABCA1 gene product [J]. Curr Opin Lipidol, 2001,12(2):129-140
- 6 Kaminski WE, Piehler A, Wenzel JJ. ABC A - subfamily transporters: structure, function and disease [J]. Biochim Biophys Acta. 2006, 1762(5):510-524
- 7 Chung S, Gebre AK, Seo J, *et al.* A novel role for ABCA1-generated

- large pre - beta migrating nascent HDL in the regulation of hepatic VLDL triglyceride secretion [J]. J Lipid Res, 2010,51(4):729-742
- 8 Fitzgerald ML, Mujawar Z, Tamehiro N. ABC transporters, atherosclerosis and inflammation [J]. Atherosclerosis,2010,211(2):361-370
- 9 Villarreal - Molina MT, Flores - Dorantes MT, Arellano - Campos O, *et al.* Association of the ATP - binding cassette transporter A1 R230C variant with early - onset type 2 diabetes in a Mexican population [J]. Diabetes, 2008, 57(2):509-513
- 10 Daimon M, Kido T, Baba M, *et al.* Association of the ABCA1 gene polymorphisms with type 2 DM in a Japanese population [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 329(1):205-210
- 11 杨燕,刘静,田利民. ABCA1 基因 13148C /T 多态性与 2 型糖尿病的相关性分析 [J]. 第四军医大学学报,2009,30(10):936-939
- 12 Alharbi KK, Khan IA, Al - Daghri NM, *et al.* ABCA1 C69T gene polymorphism and risk of type 2 diabetes mellitus in a Saudi population [J]. J Biosci, 2013, 38(5):893-897
- 13 Dunne MJ. Ions, genes and insulin release:from basic science to clinical disease [J]. Diabet Med,2000,17(2):91-104
- 14 Kruit JK, Wijesekara N, Fox JE, *et al.* Islet cholesterol accumulation due to loss of ABCA1 leads to impaired exocytosis of insulin granules [J]. Diabetes,2011,60(12):3186-3196
- 15 Kruit JK, Kremer PH, Dai L, *et al.* Cholesterol efflux via ATP - binding cassette transporter A1 (ABCA1) and cholesterol uptake via the LDL receptor influences cholesterol - induced impairment of beta cell function in mice [J]. Diabetologia, 2010, 53(6):1110-1119
- 16 Kruit JK, Wijesekara N, Westwell - Roper C, *et al.* Loss of both ABCA1 and ABCG1 results in increased disturbances in islet sterol homeostasis, inflammation, and impaired β - cell function [J]. Diabetes, 2012, 61(3):659-664
- 17 Fryirs MA, Barter PJ, Appavoo M, *et al.* Effects of high - density lipoproteins on pancreatic beta - cell insulin secretion [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2010, 30(8):1642-1648
- 18 Aguilar - Salinas CA, Munoz - Hernandez LL, Cobos - Bonilla M, *et al.* The R230C variant of the ATP binding cassette protein A1 (ABCA1) gene is associated with a decreased response to glyburide therapy in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Metabolism, 2013, 62(5):638-641
- 19 Schwartz K, Lawn RM, Wade DP. ABC1 gene expression and ApoA - I-mediated cholesterol efflux are regulated by LXR [J]. Biochem Biophys Res Commun. 2000, 274(3):794-802
- 20 Ruan XZ, Moorhead JF, Fernando R, *et al.* PPAR agonists protect mesangial cells from interleukin 1beta - induced intracellular lipid accumulation by activating the ABCA1 cholesterol efflux pathway [J]. J Am Soc Nephrol. 2003, 14(3):593-600
- 21 Elte JW, Bickel JF. Thiazolidinediones for the treatment of type 2 diabetes [J]. Eur J Intern Med, 2007, 18(1):18-25
- 22 Wang J, Bao YQ, Hu C, *et al.* Effects of ABCA1 variants on rosiglitazone monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes patients [J]. Acta Pharmacol Sin, 2008, 29(2):252-258

(收稿日期:2014-11-02)

(修回日期:2014-11-19)