

# 胰岛素受体基因多态性与动脉粥样硬化的研究进展

王瑞连 综述, 朱梅佳 审校

(山东大学临床医学院 山东省千佛山医院神经内科, 山东省济南市 250014)

[关键词] 胰岛素受体基因多态性; 高血压; 综述; 动脉粥样硬化; 胰岛素抵抗

[摘要] 胰岛素通过胰岛素受体发挥其生理作用, 人胰岛素受体是一种高分子的跨膜蛋白, 胰岛素受体基因表达的改变可使胰岛素受体的结构发生改变, 从而使胰岛素受体功能发生变化, 导致胰岛素抵抗、继发糖脂代谢紊乱、高血压以及微动脉损害, 这些都参与动脉粥样硬化的发生与发展, 导致冠心病和脑血栓形成等多种动脉粥样硬化性疾病。胰岛素受体基因多态性与胰岛素抵抗、高血压、高血糖以及动脉粥样硬化间的关系近年得到进一步证实, 本文就此作一综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

动脉粥样硬化是冠心病和脑血栓形成等多种疾病的主要病因, 动脉粥样硬化的发生与脂质代谢失常密切相关, 高血压可损伤动脉内膜, 利于脂质的沉积和血小板的粘附和聚集, 促进动脉粥样硬化的形成, 伴随高血糖出现的特异性的代谢变化在动脉粥样硬化中起重要作用。胰岛素受体基因的改变可使胰岛素受体(insulin receptor, INSR)的结构发生改变, 从而功能发生变化, 导致胰岛素抵抗(insulin resistance, IR), 继发糖脂代谢紊乱、高血压及微动脉损害, 从而参与动脉粥样硬化的发生与发展。

## 1 人胰岛素受体基因结构和基因多态性

人胰岛素受体(human INSR, hINSR)是一种高分子的跨膜蛋白, 相对分子质量约 35~44 万, 由两个  $\alpha$  亚单位和两个  $\beta$  亚单位通过二硫键连接而成  $\beta\alpha\alpha\beta$  四聚体。两个  $\alpha$  亚单位位于细胞外, 由二硫键连接, 其中的胰岛素结合口袋可与胰岛素(insulin, INS)特异性结合。而  $\beta$  亚基是一段跨膜多肽, 包括 4 个结构域: 跨膜螺旋区、近膜侧区、酪氨酸激酶(TK)活性区及 C 末端磷酸化区。其中酪氨酸激酶(TK)活性区含有胰岛素调节的酪氨酸蛋白激酶活性。hINSR 基因定位于 19p13.3-13.2, 跨度超过 150 kb, 一共由 22 个外显子和 21 个内含子组成, 有多个基因转录起始点和两个 SPI 调节元件群。 $\alpha$  亚单位由外显子 1~11 编码,  $\beta$  亚单位由 12~22 外显子编码。其基因图谱如图 1。

1985 年 hINSR cDNA 首次被成功克隆, 至今已报道了约 170 余种基因异常突变形式, 大致分为以下几类。突变使 INSR 表达水平低下: 这类突变虽 INSR 分子结构正常, 但数量减少, INSR 基因 5' 侧翼序列能有效的促进 INSR 基因表达, 该区域突变可抑制其 mRNA 转录, 使蛋白合成受到抑

制; INSR 启动子区 DNA 结合蛋白缺陷也会导致 mRNA 的表达下降; 还有一些突变使 INSR 分子构象改变, INSR 不能正常插入胞膜, 使细胞表面功能正常的 INSR 数目减少, 如 Asn15Lys、His209Arg、Leu233Pro 和 Phe382Val 等。④INS 的结构基因改变: 其突变多发生在编码区, 不但使受体的结构不完整, 还可使受体表达数目减少, 严重影响受体与 INS 的亲合力<sup>[1, 2]</sup>。当突变发生于 TK 区域时, 则会导致 INS 抵抗<sup>[3]</sup>。⑤突变加速受体的降解: 正常组织细胞胞浆内的酸性环境(pH5.5)可促进 INS 与其受体解离, 而某些胰岛素受体基因突变可破坏此酸性条件, 使得 INS 不易从受体上解离而抑制受体再循环, 同时受体-配体复合物引发吞饮作用使 INSR 降解, 造成严重的 INS 抵抗。

## 2 人胰岛素受体基因多态性与动脉粥样硬化

胰岛素受体基因的改变可使胰岛素受体(INSR)的结构发生改变, 功能发生变化, 导致胰岛素抵抗, 继发糖脂代谢紊乱、高血压及微动脉损害, 从而参与动脉粥样硬化的发生与发展。

### 2.1 人胰岛素受体基因多态性与胰岛素抵抗、高血糖

胰岛素调节 150 多个基因的表达, 调节途径十分复杂, 任何一个步骤的缺陷均会导致胰岛素抵抗。其中胰岛素受体基因突变是近年研究的热点之一。早在 1988 年 Yoshimasa 和 Kadowaki 等报道了先天性胰岛素抵抗综合征患者的胰岛素受体存在基因突变。较早期 Fujioka 等在比较了 INSR 基因第 2 内含子微卫星 DNA 多态性后发现 C/C 基因型者在高 INS 血症组显著增多; 而高血压组及正常 INS 水平组与对照组无明显差异, 提示 INSR 基因多态性导致了 INS 抵抗及高 INS 血症。1998 年 Whitehead 等<sup>[4]</sup>发现第 20 号外显子存在杂合错义突变 R1174W(CGG $\rightarrow$ TGG), 证实了这一突变导致胰岛素受体降解加速、胰岛素激活的受体自身磷酸化受损。王璐等<sup>[5]</sup>在胰岛素受体 EXON2-2257 位点测得单核苷酸的多态性, 并推测其中的 CT 基因型可能是 INS 抵抗的一个保护性基因型的候选基因。

[收稿日期] 2006-04-12 [修回日期] 2006-09-20

[作者简介] 王瑞连, 硕士研究生, 研究方向为脑血管病, 联系电话为 13675313138, E-mail 为 wrlllh@tom.com。朱梅佳, 主任医师, 副教授, 研究方向为脑血管病, 联系电话为 13791120818, E-mail 为 luqizh@public.jn.sd.cn。

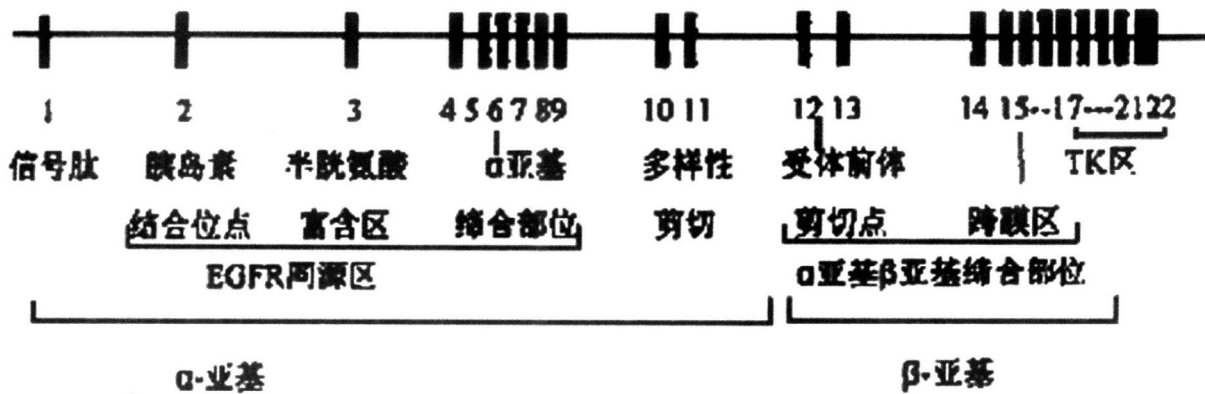


图 1. 人胰岛素受体基因图谱 (Bell DL, 1991) TK 为酪氨酸激酶, EGFR 为表皮生长因子受体。

人胰岛素受体突变使机体对胰岛素敏感性下降, 对胰岛素作用缺陷的代偿是  $\beta$  细胞必须增加胰岛素的分泌来阻止血糖的升高, 胰岛素代偿性分泌增多可使动脉内皮细胞摄取和合成脂质升高, 通过激活成纤维细胞表面的 B-E 受体及巨噬细胞极低密度脂蛋白受体, 摄取极低密度脂蛋白、低密度脂蛋白和  $\text{LDL}$  极低密度脂蛋白增加, 同时促进内皮细胞合成胆固醇、甘油三酯和磷脂, 并沉积于血管壁, 形成粥样斑块; 高水平胰岛素还可通过降低 HDLC 和载脂蛋白 A-I 使动脉壁脂质清除障碍<sup>[6]</sup>, 并降低 cAMP 水平, 直接抑制动脉壁脂质的溶解。另外, 胰岛素为一种血管生长因子, 通过受体或者血管平滑肌上的胰岛素样生长因子 (GF-1), 无论在体内外均可强烈地刺激动脉中膜平滑肌细胞增殖、管壁增厚<sup>[7]</sup>, 促使 As 发生。1991 年 Laakso 等首次报道了无症状动脉粥样硬化患者存在着胰岛素抵抗。Watarai 等<sup>[8]</sup> 人发现, 外周胰岛素抵抗与颈动脉壁增厚及粥样硬化斑块形成有关。经一项大规模、多中心研究, Haffner 等<sup>[9]</sup> 发现 2 型糖尿病患者伴有胰岛素抵抗者比对胰岛素敏感者有更多患冠心病的危险因子, 包括动脉内、中膜厚度。Bokemark 等<sup>[10]</sup> 观察 391 例男性患者, 发现血浆中的胰岛素原、C-肽、胰岛素均与颈动脉内、中膜厚度有关, 共同为动脉粥样硬化的危险因子, 但三者相互之间的关系尚需要进一步明确。Arcaro 等<sup>[11]</sup> 通过提高血浆胰岛素水平, 模拟高胰岛素血症进行研究, 结果发现高胰岛素血症能够阻断大血管内皮依赖的血管舒缩作用, 这有助于解释胰岛素抵抗或高胰岛素血症导致动脉粥样硬化的病理生理作用。一项有关日本人的流行病学调查发现胰岛素抵抗患者患冠心病的几率比无胰岛素抵抗者高 3.5 倍, 其结果提示胰岛素抵抗同动脉粥样硬化显著相关, 其中 MAP (mitogen activated protein) 激酶可能起重要作用<sup>[12]</sup>。肖军等<sup>[13]</sup> 研究证实 IR 后继发的总胆固醇升高及高密度脂蛋白下降是动脉粥样硬化性脑梗死发病的重要基础。

胰岛素抵抗可导致高血糖, 伴随高血糖出现的特异性的代谢变化在动脉粥样硬化中起重要作用。作为葡萄糖直接参与的系统有蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)、多元醇通路、糖化蛋白终末产物 (advanced glycosylated end product,

AGEP)。目前认为 PKC 与多元醇通路分别在视网膜病变、肾病及神经障碍等微血管病变的病理机制中有作用。晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end product, AGE) 在动脉粥样硬化组织中增加, 在上述的 3 种代谢变化中均可能与动脉粥样硬化有密切关系。心脏和主动脉中可见 PKC 活性亢进, 尤其 PKC $\beta$ 2 的增加具有特异性。多元醇通路是经醛糖还原酶作用生成山梨糖醇的多元醇通路。采用醛糖还原酶抑制剂可治疗糖尿病末梢神经损伤。对糖尿病性血管损伤也有效。AGEP 使蛋白质结构及功能发生改变, 其中 LDL-AGEP 可引起机体自身免疫反应, 形成 LDL-AGEP 免疫复合物, 促进巨噬细胞聚集, 转化为泡沫细胞, 并可通过激活肿瘤坏死因子  $2\alpha$  和白细胞介素 1 等细胞因子, 促使血小板聚集、抗凝血因子活性升高、血管通透性增加及内膜损伤, 引起 As 性血管病。另外长期的高血糖可以引起脂肪代谢紊乱, 促进动脉粥样硬化的发生。

## 2.2 人胰岛素受体基因多态性与高血压

近年来, INSR 基因已列为原发性高血压 (EH) 的致病候选基因之一。澳大利亚 Schrade 等 1996 年发现 INSR 基因第 8 外显子 Nsi iv 多态性与高加索人的高血压有关。Thomas 等<sup>[14]</sup> 调查 816 例代谢综合症的中国人后发现, INSRNsi iv 多态性与中国人的舒张期高血压密切相关。林从容等<sup>[15]</sup> 研究发现 INSRNsi iv 多态性与中国人的原发性高血压有关。Nsi iv 多态性是由于编码 523 位氨基酸的密码发生变化, 但所编码氨基酸不变, 均为丙氨酸, 因此推测该氨基酸转换并非直接参与高血压发病, 可能由于该位点与高血压致病基因位点存在连锁不平衡的缘故。邱长春等<sup>[16]</sup> 分析我国高血压患者 INSR 基因第 17 外显子存在多态性, 指出 GAA1040 突变型可能是原发性高血压的易感基因标志, 突变型 GAA1040 受试者的激素 (肾素、血管紧张素和心钠素) 水平除醛固酮外, 均比野生型 (GAG1040) 高, 提示第 17 外显子突变可能会影响调节循环压力激素的水平<sup>[17]</sup>。庞莉等<sup>[18]</sup> 研究表明, 第 17 外显子 C1058T 突变型受试者空腹血糖与胰岛素的比值较野生型低, 突变型胰岛素敏感性低, 而血管紧张素  $\text{II}$  水平较高。Munroe 等<sup>[19]</sup> 对第 9 内含子研究发现, 其 Rsa ivRFLP 多

态性可能与高血压相关。同时 INSR 基因突变产生的胰岛素抵抗也可以继发高血压。通过一项大样本(840 例胰岛素抵抗患者)实验研究, Goff 等<sup>[20]</sup>发现提高患者胰岛素的敏感性, 降低血液胰岛素含量, 可使患者高血压的发病率减低。Saad 等<sup>[21]</sup>对 564 例非西班牙裔白种人、505 例西班牙人和 413 例非洲裔美国人 3 组样本比较后得出结论: 胰岛素抵抗与非糖尿病患者的血压显著相关, 但种族之间也有差异。

#### [参考文献]

- [1] Taira M, Hashimoto N. Insulin receptor abnormality and its clinical aspect[J]. *Nippon Rinsho*, 1998, **56** (7): 1 866-870
- [2] Longo N, Langley SD, Still MJ. Role of arginine 86 of the insulin receptor in insulin binding and activation of glucose transport[J]. *BiochemBiophys Acta*, 1998, **1402** (1): 86-94
- [3] Klein NN, Muller R, Vestergard H. Implication of compound heterozygous insulin receptor mutations in congenital muscle fibre type disproportion myopathy for the receptor kinase activation[J]. *Diabetologia*, 1999, **42** (2): 245-249
- [4] Whitehead JP, Soons MA, Jackson R. Multiple molecular mechanisms of insulin receptor dysfunction in a patient with Donohuesyndrome[J]. *Diabetes*, 1998, **47**: 1 362-364
- [5] 王璐, 米杰, 吴建新, 赵小元, 程红, 丁秀原, 等. 中国人胰岛素受体基因 EXON2-2257 位点多态性与胰岛素抵抗的关系[J]. *中华流行病学杂志*, 2004, **25** (1): 49-53
- [6] Stout RW. Insulin and atherogenesis[J]. *Eur J Epidemiol*, 1992, **8**: 134
- [7] DeFronzo RA, Fframmini E. Insulin resistance [J]. *Diabetes Care*, 1991, **14**: 173
- [8] Watarai T, Yamasaki Y, Ikema M. Insulin contributes to carotid arterial wall thickness in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus[J]. *Endocrine J*, 1999, **46**: 628-629
- [9] Haffner SM, D'Agostino RJ, Mykkanen L. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study[J]. *Diab Care*, 1999, **22** (4): 562-568
- [10] Bokemark L, Wikstrand J, Wedel H. Insulin, insulin propeptides and intima-media thickness in the carotid artery in 58-year-old clinically healthy men. The Atherosclerosis and Insulin Resistance study (AIR)[J]. *Diabet Med*, 2002, **19** (2): 144-151
- [11] Arcaro G, Cretti A, Balzano S, Lechi A. Insulin causes endothelial dysfunction in humans: sites and mechanisms[J]. *Circulation*, 2002, **105** (5): 576-582
- [12] Ura N, Shinshi Y. Significance of insulin resistance to atherosclerotic complications in essential hypertension[J]. *Nippon Rinsho*, 2004, **62** (1): 57-64
- [13] 肖军, 廖振德. 胰岛素抵抗在脑梗死发病中的作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2000, **8** (2): 161-164
- [14] Thomas GN, Tomlinson B, Chan. An insulin receptor gene polymorphism is associated with diastolic blood pressure in Chinese subjects with components of the metabolic syndrome[J]. *Am J Hypertens*, 2000, **13** (7): 745-752
- [15] 林从容, 吴可贵, 谢良地, 叶琼, 陈水龙. 胰岛素受体基因第 8 外显子 Nsr iv 多态性与中国人高血压[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2000, **17** (5): 364
- [16] 邱长春, 朱席琳, 纪添荣, 高志强, 孙梅励, 关炳江, 等. 原发性高血压病胰岛素受体基因的分析[J]. *中国医学科学院学报*, 1995, **17** (2): 81-85
- [17] 孙梅励, 郭丹军, 关炳江, 纪添荣, 朱席琳, 邱长春. 高血压病患者胰岛素受体基因突变对相关激素的影响[J]. *中华心血管病杂志*, 1997, **25** (6): 419-422
- [18] 庞莉, 孙梅励, 郭丹军, 关炳江, 纪宝华. 原发性高血压家系胰岛素受体基因第 17 外显子变异分析[J]. *中国医学科学院学报*, 1997, **19** (2): 83-87
- [19] Munroe PB, Danial HI, Farral M. Absence of genetic linkage between polymorphism of the insulin receptor gene and essential hypertension[J]. *J Hum Hypertens*, 1995, **9** (8): 669-670
- [20] Goff DC, JrZaccaro DJ, Haffner SMM. Insulin sensitivity and the risk of incident hypertension: insights from the Insulin Resistance Atherosclerosis Study[J]. *Diabetes Care*, 2003, **26** (3): 805-809
- [21] Saad MF, Rewers M, Selby J. Insulin resistance and hypertension: the Insulin Resistance Atherosclerosis study[J]. *Hypertension*, 2004, **43** (6): 1 324-331

(此文编辑 朱雯霞)

## 编辑部更正

《中国动脉硬化杂志》第 14 卷第 2 期第 166 页表 4 中, 稀释后即刻 ANH 组  $PvO_2$  (mmHg) 为  $52.7 \pm 14.65$ , 更正为  $52.7 \pm 14.6$ ; 稀释后 30 min ANH 组  $PvO_2$  (mmHg) 为  $5.2 \pm 20.9$ , 更正为  $55.2 \pm 20.9$ ; 稀释后 60 min 对照组  $PvO_2$  (mmHg) 为  $50.1 \pm 18.45$ , 更正为  $50.1 \pm 18.4$ ; 术毕对照组  $PvO_2$  (mmHg) 为  $0.2 \pm 16.4$ , 更正为  $50.2 \pm 16.4$ 。