

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2023-01-036

· 综述 ·
· REVIEW ·

PDX1 在糖尿病中的研究进展^①

黄丽红^{1②}, 王 凤², 乔永超^{2③}

(1. 桂林医学院, 广西 桂林 541199; 2. 桂林医学院附属医院, 广西 桂林 541001)

摘要 胰-十二指肠同源盒1基因(PDX1)是胰腺发育和胰岛素调控的关键基因。PDX1缺陷会抑制胰腺发育,导致高血糖。本文就PDX1的结构及其在胰岛β细胞分化、胰岛素合成与分泌调控中的作用与机制进行探讨,并就其与新生儿糖尿病、成人发病型糖尿病和2型糖尿病之间的关联进行阐述,以便为糖尿病的治疗提供新思路。

关键词: 胰-十二指肠同源盒1基因; 新生儿糖尿病; 成人发病型糖尿病; 2型糖尿病

中图分类号: R741

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2023)01-0178-05

Research progress of PDX1 in diabetes mellitus^①

HUANG Lihong^{1②}, WANG Feng², QIAO Yongchao^{2③}

(1. Guilin Medical University, Guilin 541199; 2. the Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin 541001, China)

Abstract Pancreatic and duodenal homeobox-1 (PDX1) is a key gene that determines pancreatic differentiation and development and regulates insulin. PDX1 deficiency can inhibit the development of the pancreas, leading to extreme hyperglycemia. This article introduces the basic structure of PDX1, summarizes the mechanism of PDX1 in the regulation of islet β cell differentiation and insulin synthesis and secretion, and its association with neonatal diabetes mellitus, maturity onset diabetes in young and type 2 diabetes mellitus, providing a new idea for the treatment of diabetes mellitus.

Keywords: pancreatic and duodenal homeobox-1; neonatal diabetes mellitus; maturity onset diabetes in young; type 2 diabetes mellitus

糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢性疾病。或两者兼有引起^[1]。据国际糖尿病联合会统计,我国高血糖则是由于胰岛素分泌缺陷或其生物作用受损 国糖尿病患者人数超过1.1亿,是世界上糖尿病患者

① 基金项目: 广西自然科学基金青年科学基金项目(2018GXNSFBA050045); 广西科技基地和人才专项课题(AD19110016); 广西卫生健康委员会自筹经费科研课题(Z20200639)。

② 第一作者简介: 黄丽红, 硕士研究生在读, 研究方向为自身免疫性疾病的发病机制。

③ 通信作者: 乔永超, E-mail: qiaoyc@glmc.edu.cn。

人数最多的国家^[2]。胰-十二指肠同源盒 1 基因 (pancreatic and duodenal homeobox-1, PDX1) 具有促进早期胰腺上皮增殖和分化、调控胰岛素分泌、刺激 β 细胞产生和增殖作用。当 PDX1 缺失时,胰腺形成障碍导致胰岛结构改变,胰岛素分泌、释放不足,从而引发糖尿病^[3]。本文阐述 PDX1 在胰岛 β 细胞分化和胰岛素合成与分泌调控中的作用与机制,及其与新生儿糖尿病 (neonatal diabetes mellitus, NDM)、成人发病型糖尿病 (maturity onset diabetes in young, MODY) 和 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 之间的联系,为糖尿病的治疗提供参考。

1 PDX1 的结构与功能

PDX1 又称胰岛素启动因子 1, 含有同源结构域,最初是在非洲爪蟾中发现。人与小鼠的 PDX1 基因分别位于第 5 和第 13 号染色体上,由 1 个启动子和 2 个外显子组成,包含 4 个保守区域,分别为 I、II、III 和 IV 区域。I ~ III 区域影响胚胎发育中 PDX1 基因的表达,IV 区域与出生后 β 细胞成熟有关。I 和 II 区域是 PDX1 的主要区域,调控胚胎时期 β 细胞的生长,I 区域是表达增强区,III 区域影响 PDX1 的表达^[4-5]。值得注意的是,III 区域包含了 Ptf1a,它是胰腺发育的关键因子^[6]。IV 区域主要调控出生后 β 细胞的生长和维持其功能^[7-8]。这些区域可以与多种转录因子结合,如 Mi-2 β /NuRD、HDAC1/2、Swi/Snf、P300、CBP、Tif1 β 、Dnmt1、Set7/9,从而促进胰岛素生成细胞的分化^[9]。

2 PDX1 调控胰岛 β 细胞分化和胰岛素分泌

产生胰岛素的 β 细胞代表大多数内分泌细胞群,并形成胰岛的核心,在胰岛核心的周围发现有 α 、 δ 和 PP 细胞,分别分泌胰高血糖素、生长抑素和胰多肽。大约 90% 的 β 细胞和 15% 的 δ 细胞表达 PDX1 基因。在糖尿病发生发展过程中,胰岛 β 细胞均不同程度的主动或被动受损,而 PDX1 是调控胰腺发育、胰岛 β 细胞分化以及胰岛功能的关键因子。研究表明在啮齿动物模型中 PDX1 的缺失会导致 β 细胞功能障碍,从而导致糖尿病。PDX1 失活会导致

β 细胞减少而导致高血糖。从 β 细胞中完全去除 PDX1 会导致胰岛素分泌缺陷,引发严重的高血糖^[10]。

PDX1 像大多数转录因子 (TFs) 一样,在没有转录共调节因子的帮助下不能引起基因转录,而转录调节因子通过多种方式调节胰岛素的分泌。例如,Spaeth 等^[11]证明小鼠胰腺大小和胰岛 β 细胞功能受 ATP 依赖性 Swi/Snf 染色质重塑共调节复合物控制,该复合物与 PDX1 相关,对胰腺生长发育和维持胰岛 β 细胞功能至关重要。胚胎早期缺失 Swi/Snf-Brg1-ATP 酶亚基,胰腺祖细胞增殖受抑制,导致胰腺发育不全。因此,去除 Swi/Snf-ATP 酶亚基 Brg1 和 Brm 可抑制胰岛 β 细胞活性,引起胰岛素分泌受阻与高血糖。这些说明了胚胎 PDX1 和 Brg1/Swi/Snf 复合物影响胰岛 β 细胞和胰岛素分泌^[12]。

PDX1 能够促进非胰岛 β 细胞转变为胰岛素分泌细胞。Lee 等^[13]将腺病毒携带的 PDX1、MafA 和 BETA2/NeuroD 注射入小鼠中,发现 PDX1、MafA 和 BETA2/NeuroD 可诱导肝细胞成为产生胰岛素的细胞。而小肠上皮细胞中过表达 MafA 可将体内肠细胞转化为胰岛素细胞。Matsuoka 等^[14]建立转基因小鼠,表达富含胰岛 β 细胞的 MafA 和/或 PDX1 转录因子,以检测其将胚胎胰岛细胞 Ngn3 阳性祖细胞和 α 细胞群转化为 β 细胞的潜力。研究发现,MafA 增强了 PDX1 诱导 Ngn3 阳性祖细胞和内分泌前体形成 β 细胞的能力,PDX1 有诱导 α 细胞转化为 β 细胞的能力^[15]。综上所述,PDX1 通过多种途径参与胰岛发育、胰岛 β 细胞生成和胰岛素的合成分泌,进而影响糖尿病的发生与发展。

3 PDX1 与 NDM

NDM 是出生后 6 个月内发生单基因形式的糖尿病,其特征是体内胰岛素分泌相对或绝对缺乏和(或)胰岛素抵抗导致糖类代谢紊乱,可发生在所有种族和社会群体中。可以通过检测血液或尿液中葡萄糖水平来诊断 NDM。病情严重时,胰岛素缺乏可导致身体产生过量的酸,导致酮症酸中毒。Sahebi 等^[16]报告了 1 例 NDM,患者由于 PDX1 基因发生了 p.Phe167Val 纯合子突变而使胰腺丧失了外分泌功能。有研究^[17]

发现两个双等位基因 PDX1 突变的表亲,他们患有胰腺发育不全或外分泌功能不全的永久性 NDM。3 例永久性 NDM 病例,出现错义突变的复合杂合子(p.A34fsX191;c.98dupC 和 p.P87L;c.260C>T)和纯合子(p.A152G;c.455C>G 和 p.R176Q;c.527G>A)双等位基因 PDX1 突变,导致胰腺发育不全和外分泌功能不全特征^[16-17]。Abreu 等^[18]报告 1 名患有双等位基因突变(PDX1 c.492G>T,pGlu164Asp)和(c.532G>A,p.Glu 178Lys)患者,确诊为 NDM,其临床特征表现为胰腺发育不全。这种突变似乎降低了 PDX1 的半衰期,阻止 PDX1 的正常自我激活。因此,检测 PDX1 基因是否突变对胰腺发育不全或外分泌功能不全 NDM 的诊断至关重要。

4 PDX1 与 MODY

MODY 是最常见的单基因糖尿病,占糖尿病患者的 1%~5%,它是由葡萄糖磷酸化减少、胰岛 β 细胞表达的转录因子活性降低或胰岛素生物合成改变引起,具有 T2DM 的临床表现,但发病年龄早,一般在 25 岁以前,呈常染色体显性遗传^[19]。一个由多个糖尿病和肥胖成员组成的家庭中,其中包括 1 名 15 岁男孩,诊断为 MODY 后,完全停止补充胰岛素,仅口服二甲双胍和改善生活方式就控制了血糖。另 1 名患有早期糖尿病的 16 岁 MODY 患者,需要口服抗糖尿病药物治疗。然而,具有相同突变基因的父亲肥胖且患有晚期糖尿病,却不需要任何药物治疗。以上 MODY 病例说明,即使是由相同突变引起的 MODY,患者也表现出发病年龄、肥胖和治疗方面的差异^[20]。根据现在已知的 MODY 患者表现出不同的临床综合征,许多 MODY 患者可能被误诊为 T2DM,因此对 MODY 的正确诊断对于治疗 MODY 患者有重要意义。

PDX1 基因的纯合突变导致胰腺发育不全和 NDM 伴外分泌功能不全,而杂合子 PDX1 突变导致 MODY。Caetano^[21]报告了 1 名自 14 岁起出现糖尿病的患者,该患者患病 30 年后,检测到低水平胰岛素和 c 肽,诊断为 MODY;计算机断层扫描显示胰腺尾部发育不全,粪便弹性蛋白酶低,外分泌不足,靶向测序鉴定出 PDX1 中的杂合子变体 PDX1:

c.188delC/p.Pro63Argfs * 60。他的儿子葡萄糖耐受量受损,表现出类似的胰腺发育不全,并具有相同的等位基因变体。这对父子虽然临床表现不同,但都检测到低水平胰岛素和胰腺畸形,也检测到 PDX1 杂合子突变。因此,胰腺发育不良和外分泌功能不全的糖尿病患者早期检测 PDX1 杂合突变对诊断 MODY 具有重要意义。

5 PDX1 与 T2DM

T2DM 是一种以高血糖和高脂血症为特征的慢性代谢紊乱,它通常是由营养过剩、胰岛素抵抗、胰岛素分泌缺陷和其他内分泌异常引起。PDX1 的基因组 DNA 甲基化导致 T2DM 胰岛的活性降低^[22-24]。PDX1 通过与胰岛素启动子区的特定 DNA 序列结合来反式激活胰岛素,PDX1 活性的降低可能是导致 T2DM 中胰岛 β 细胞失调的关键。成人正常的胰岛功能需要 PDX1,PDX1 减少会影响葡萄糖传递和胰岛素分泌。CpG 岛是位于编码序列附近的富含 CG 的序列,可作为相关基因表达的调控因子,大约一半的哺乳动物基因有 CpG 岛。启动子和增强子序列中 CpG 岛的甲基化状态可影响转录因子与 DNA 结合位点的亲和力,CpG 岛作为一种重要的调节元件调节 PDX1 mRNA 的表达。PDX1 mRNA 的表达与 CpG 位点的 DNA 甲基化水平呈负相关^[25-26]。T2DM 患者胰岛中 PDX1 启动子及其增强子 CpG 位点的甲基化干扰胰岛素分泌^[27]。这些研究表明,PDX1 的表观遗传学在调控 T2DM 的过程中有重要意义。

Wang 等^[26]研究 PDX1 和 MC4R 遗传多态性与中国汉族人群中的 T2DM 风险,发现 PDX1-rs9581943 与 T2DM 风险降低相关。PDX1 和 MC4R 多态性对 T2DM 易感性的影响取决于年龄、性别、体质量指数、吸烟与饮酒。这些表明,PDX1 和 MC4R 的遗传多态性可能在 T2DM 的发展中起重要作用。Zheng 等^[27]通过生物信息学分析,确定 PDX1 和 miR-765 为 T2DM 的关键调节因子。miR-765 过表达抑制胰岛素分泌、糖酵解和线粒体呼吸,同时诱导胰岛 β 细胞凋亡。PDX1 是胰岛 β 细胞中 miR-765 的靶基因。miR-765 可以通过靶向 PDX1 对胰岛 β 细胞存活和功能产生不利影响。这些研究为治疗 T2DM 提供了新的思路。

6 结语

PDX1 参与胰腺发育、 β 细胞生成、胰岛素合成、分泌等过程,调节血糖平衡。PDX1 在糖尿病中的作用及其机制已成为当前关注和研究的热点,目前的细胞重塑和基因编辑等可作为治疗糖尿病的新战略。尽管 PDX1 协调胰腺发育及其在糖尿病发生中的机制仍未完全弄清,但 PDX1 独特的抗糖尿病作用为维持糖尿病患者血糖平衡及新药研发带来了新的希望。PDX1 作为治疗糖尿病潜在的分子靶点,值得更深入的研究。

参考文献:

- [1] MAGLIANO D J, ISLAM R M, BARR E L M, et al. Trends in incidence of total or type 2 diabetes: systematic review[J]. *BMJ*,2019,366:15003.
- [2] LIU M, LIU S W, WANG L J, et al. Burden of diabetes, hyperglycaemia in China from to 2016: findings from the 1990 to 2016, global buren of disease study[J]. *Diabetes Metabolism*,2019,45(3):286-293.
- [3] WANG W P, SHI Q, GUO T, et al. PDX1 and ISL1 differentially coordinate with epigenetic modifications to regulate insulin gene expression in varied glucose concentrations[J]. *Mol Cell Endocrinol*,2016,428:38-48.
- [4] 闫承志.转录因子 Pdx1 在胰腺发育及糖尿病中的研究进展[J].*生命科学*,2019,31(11):1173-1178.
- [5] 王瑞琪,刘辰鹏,赵目聪,等.天然产物调控 PDX1 抗糖尿病作用的研究进展[J/OL].*沈阳药科大学学报*:1-10 [2022-10-13].
- [6] DUQUE M, AMORIM J P, BESSA J, et al. Ptf1a function and transcriptional cis-regulation, a cornerstone in vertebrate pancreas development[J]. *FEBS J*,2022,289(17):5121-5136.
- [7] YANG Y P, MAGNUSON M A, STEIN R, et al. The mammal-specific Pdx1 area II enhancer has multiple essential functions in early endocrine cell specification and postnatal β -cell maturation [J]. *Development*, 2017, 144(2):248-257.
- [8] SPAETH J M, GUPTA M, PERELIS M, et al. Defining a novel role for the Pdx1 transcription factor in islet β -cell maturation and proliferation during weaning[J]. *Diabetes*, 2017,66(11):2830-2839.
- [9] COX A R, KUSHNER J A. Area IV knockout reveals how Pdx1 is regulated in postnatal β -cell development[J]. *Diabetes*,2017,66(11):2738-2740.
- [10] KODAMA S, NAKANO Y, HIRATA K, et al. Diabetes caused by elastase-cre-mediated Pdx1 inactivation in mice[J].*Sci Rep*,2016,6:21211.
- [11] SPAETH J M, LIU J H, PETERS D, et al. The pdx1-bound Swi/Snf chromatin remodeling complex regulates pancreatic progenitor cell proliferation and mature islet β -cell function[J]. *Diabetes*,2019,68(9):1806-1818.
- [12] MCKENNA B, GUO M, REYNOLDS A, et al. Dynamic recruitment of functionally distinct Swi/Snf chromatin remodeling complexes modulates Pdx1 activity in islet β cells[J]. *Cell Reports*,2015,10(12):2032-2042.
- [13] LEE S H, RHEE M, KIM J W, et al. Generation of insulin-expressing cells in mouse small intestine by Pdx1, MafA, and BETA2/NeuroD[J]. *Diabetes Metab J*,2017,41(5):405-416.
- [14] MATSUOKA T A, KAWASHIMA S, MIYATSUKA T, et al. Mafa enables Pdx1 to effectively convert pancreatic islet progenitors and committed islet α -cells into β -cells *in vivo*[J].*Diabetes*,2017,66(5):1293-1300.
- [15] ZHU Y X, LIU Q, ZHOU Z G, et al. PDX1, neurogenin-3, and MAFA: critical transcription regulators for beta cell development and regeneration [J]. *Stem Cell Research Therapy*,2017,8(1):240.
- [16] SAHEBI L, NIKNAFS N, DALILI H, et al. Iranian neonatal diabetes mellitus due to mutation in PDX1 gene: a case report[J]. *J Med Case Rep*,2019,13(1):258.
- [17] DE FRANCO E, SHAW-SMITH C, FLANAGAN S E, et al. Biallelic PDX1 (insulin promoter factor 1) mutations causing neonatal diabetes without exocrine pancreatic insufficiency[J]. *Diabetic Medicine*,2013,30(5):e197-e200.
- [18] ABREU G M MISS, TARANTINO R M, DA FONSECA A C P, et al. PDX1-MODY: a rare missense mutation as a cause of monogenic diabetes[J]. *Eur J Med Genet*,2021,64(5):104194.
- [19] DABI Y T, DEGECHISA S T. Genome editing and human pluripotent stem cell technologies for in vitro monogenic diabetes modeling[J]. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*,2022,15:1785-1797.
- [20] SANYOURA M, PHILIPSON L H, NAYLOR R. Mono-

- genic diabetes in children and adolescents: recognition and treatment options[J]. *Curr Diad Rep*, 2018, 18(8): 58.
- [21] CAETANO L A, SANTANA L S, COSTA-RIQUETTO A D, et al. PDX1-MODY and dorsal pancreatic agenesis: new phenotype of a rare disease[J]. *Clinical Genetics*, 2018, 93(2): 382-386.
- [22] LIU J M, LANG G P, SHI J S. Epigenetic regulation of PDX-1 in type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetology and Metabolic Syndrome*, 2021, 14: 431-442.
- [23] BRISSOVA M, SHIOTA M, NICHOLSON W E, et al. Reduction in pancreatic transcription factor PDX-1 impairs glucose-stimulated insulin secretion [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(13): 11225-11232.
- [24] BRISSOVA M, BLAHA M, SPEAR C, et al. Reduced PDX-1 expression impairs islet response to insulin resistance and worsens glucose homeostasis [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005, 288(4): E707-E714.
- [25] ELSHARKAWI I, PARAMBATH D, SABER-AYAD M, et al. Exploring the effect of epigenetic modifiers on developing insulin-secreting cells [J]. *Human Cell*, 2020, 33(1): 1-9.
- [26] WANG N, TONG R, XU J, et al. PDX1 and MC4R genetic polymorphisms are associated with type 2 diabetes mellitus risk in the Chinese Han population [J]. *BMC Med Genomics*, 2021, 14(1): 249.
- [27] ZHENG L, WANG Y L, LI Y H, et al. miR-765 targeting PDX1 impairs pancreatic β -cell function to induce type 2 diabetes [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2021, 6: 1-10.

[收稿日期: 2022-08-17]

[责任编辑: 涂 剑, 向 秋 英文编辑: 阳雨君]