



# 宫内和出生后早期发育环境对成年期糖代谢影响的 中枢调控作用机制

郑佳, 肖新华

(中国医学科学院, 北京协和医学院, 北京协和医院内分泌科, 卫生部内分泌重点实验室, 北京 100730)

**【摘要】** 目前有大量证据表明早期不良的发育环境对成年期增加代谢性疾病的易感性起着决定性的作用。另外, 随着人们对中枢胰岛素抵抗的认识增加, 中枢对调控外周葡萄糖稳态起着极其重要的作用, 越来越多的研究表明这可能是一种表观遗传学机制。表观遗传学是研究在没有 DNA 序列变化的情况下, 引起基因表达可遗传性的改变。它能特异性地调节相关组织的基因表达, 从而诱导物质代谢长期的改变。本文着重探讨早期发育环境对成年期糖代谢影响的中枢调控作用的表观遗传学机制。

**【关键词】** 中枢调控; 早期发育环境; 糖代谢

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2014) 04-0077-04

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2014.04.017

## Central neuroregulatory mechanisms between early life environment and glucose metabolism in adulthood

ZHENG Jia, XIAO Xin-hua

(Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology, Ministry of Health, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China)

**【Abstract】** Traditionally it has been widely accepted that our genes together with adult lifestyle factors determine our risk of developing noncommunicable diseases such as type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease and obesity in later life. Currently, there is substantial evidence that the early life environment plays a key role in determining our susceptibility to such diseases in later life. As an increased focus on the understanding of central insulin resistance, central nerve system plays an extremely important role in regulating the peripheral glucose homeostasis. Substantial studies have indicated that it may be regulated by epigenetic mechanisms. Epigenetics can be defined as the study of heritable changes in gene expression that do not involve alterations in the DNA sequence. Epigenetic processes play a central role in regulating tissue specific gene expression and hence alterations in these processes can induce long-term changes in gene expression and metabolism which persist throughout the lifecourse. This review will focus on the epigenetic mechanisms of central neuroregulation between early life environment and glucose metabolism in adulthood.

**【Key words】** Glucose metabolism; Central nervous system; Central neuroregulation

据国际糖尿病联合会最新公布的数字, 目前全球糖尿病患者为 2.46 亿人, 到 2025 年这一数字预计将增至 3.8 亿。由于糖尿病给人类带来的巨大危害, 世界卫生组织称之为“21 世纪的灾难”。2010 年 3 月, 一项关于中国人糖尿病患病率的研究结果

发表在《新英格兰杂志》上表明, 9.7% 的成年人口患有糖尿病, 15.5% 的成年人口处于糖尿病前期状态<sup>[1]</sup>。2013 年 9 月, 在《美国医学会杂志》上发表的关于中国人糖尿病最新患病率的研究披露, 中国成年人有近 12% 患有糖尿病, 而糖尿病前期 (pre-dia-

[基金项目] 国家自然科学基金(81170736); 国家临床重点专科建设项目。

[作者简介] 郑佳(1988 年 -), 女, 硕士生。E-mail: zhengjiapumc@163.com

[通讯作者] 肖新华。E-mail: xiaoxinhua@medmail.com.cn

betes) 包括空腹血糖受损(空腹血糖在 6.1 mmol/L 到 7.0 mmol/L 之间)和葡萄糖耐量减退(餐后 2 h 血糖在 7.8 mmol/L 到 11.1 mmol/L 之间)的患病率大约为 50%,新检测到的糖尿病发病率估计为 8.1%,在短短 3 年之内,中国糖尿病和糖尿病前期的患病率增长迅猛<sup>[2]</sup>。

越来越多的研究表明:基因的改变只能部分解释糖尿病发病率的增加,而且糖尿病发病率的急剧上升很难仅仅从基因和环境因素上得到解释。另外,育龄期妇女营养过剩或者饮食结构不合理,造成子代早期发育营养不良,导致下一代成年期糖尿病、肥胖发病率显著增加是糖尿病患者人数激增的原因之一。近年来,随着人们对健康需求的日益增长,人口老龄化问题日渐突出,学术界越来越关注生命早期发育环境包括宫内环境和出生后早期(如哺乳期)对成年期慢性疾病的影响。

## 1 不良的早期发育环境与成年期糖代谢紊乱密切相关

早期营养状况与成年期疾病的易感性在 1944 年荷兰的饥荒中得到了最有力的证实:在妊娠后期暴露于饥荒的母亲与没有暴露于饥荒的母亲相比,低出生体重儿发生率更高,并且这些低出生体重儿成年期患心血管疾病、胰岛素抵抗、高血压的概率都明显增加<sup>[3]</sup>。1977 发现婴儿死亡率与中年发生心血管疾病的风险呈正相关,首次认为生命早期的发育环境与成年期发生慢性疾病的风险有关联。随后,有研究发现出生体重与心血管疾病死亡率呈反相关。随着近年来生活条件的显著提高,人们越来越关注西式饮食方式对人类健康所带来的影响,研究表明妊娠期间营养过度同样会使得子代成年期患慢性疾病的风险增加。越来越多的流行病学和实验室证据表明,生命早期包括孕期和/或哺乳期营养不良(营养过剩或营养缺乏)导致子代糖代谢异常,如糖耐量受损,胰岛素作用通路受损,胰岛素抵抗等慢性病风险明显升高<sup>[4-5]</sup>。

## 2 “胎儿代谢程序(fetal programming)”假说是早期发育环境与慢性疾病研究的里程碑

早在 1992 年<sup>[6]</sup>提出的“胎儿代谢程序”假说认为,早期发育与日后疾病相关性的生物学基础——机体的可塑性,即机体能够适应环境而改变自身的结构和功能,这些适应性变化通常发生在临界时间

窗,且具有不可逆性。经过 20 多年的研究,这一假说逐渐为各国学者所认可。我国的一项大型出生队列研究(平均随访时间 60 年)结果同样显示,成年期糖代谢异常的危险性与出生体重呈现“U”型关系,即随着出生时体重的下降和体重超过 4 公斤的增加,成年期糖代谢异常的危险性增加,校正成年期体重、年龄、性别、血脂等因素后,低出生体重仍然是成年期糖代谢异常的独立危险因素<sup>[7-8]</sup>。

## 3 表观遗传学(epigenetics)可能是早期发育环境对糖代谢影响的关键机制

表观遗传学是在 DNA 序列没有发生改变的情况下引起基因表达的改变。早期发育营养环境导致成年期糖代谢异常机制,除了基因序列的变化(如 SNP)<sup>[9-10]</sup>,越来越多的证据提示,基因序列变化之外的表观遗传机制发挥了重要作用<sup>[11-13]</sup>。由于表观遗传可以受到环境的刺激而发生变化,而改变的表观遗传特性可在细胞分裂中得以保持而持续存在,因此,表观遗传很可能是早期发育环境异常与成年期糖代谢紊乱这一现象的重要分子基础,DNA 甲基化是表观遗传学的重要研究内容,它是指在 DNA 甲基化转移酶的催化下,以 S-腺苷甲硫氨酸为甲基供体,将甲基基团转移到胞嘧啶和鸟嘌呤(CpG)二核苷酸胞嘧啶的 5' 碳位,形成 5' 甲基胞嘧啶,从而通过直接或间接机制阻止转录因子激活从而抑制转录,导致基因沉默和蛋白表达的变化<sup>[14]</sup>。最近,大量有关不良早期发育环境对糖代谢影响的发病机制研究显示,早期发育环境不良的个体胰岛、肝脏和骨骼肌中,与糖代谢相关的基因均发生了表观遗传修饰的改变<sup>[12-15]</sup>,导致相应组织基因表达异常,增加了糖代谢异常发生风险。

## 4 早期发育环境对成年期糖代谢影响的中枢调控作用

下丘脑是调节内脏活动和内分泌活动的较高级神经中枢,是调节机体摄食反应的主要器官,对外周血糖的稳定起着极其重要的中枢调节作用。当能量的摄取使体重达到一定的调定点时,增加代谢和能量消耗,抑制摄食和脂肪形成,从而在一定限度内维持能量和体重的平衡<sup>[16]</sup>。已知在下丘脑外侧区和腹内侧区分别存在摄食中枢(饿中枢)和饱中枢,反映体内能量状态的传入信号经中枢整合后通过传出信号控制动物体内的能量储存、消耗和动物摄食行为<sup>[17]</sup>。下丘脑的各种神经核团可产生一系列的

食欲调节因子,促进或抑制采食。其中促进食欲的包括:神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY)、刺鼠相关蛋白和食欲素等;抑制食欲的则有:阿片-促黑素细胞皮质素原 (proopiomelanocortin, POMC)、胰高血糖素样肽、黑皮质素以及瘦素等<sup>[18]</sup>。

最新研究发现,在动物胚胎和出生后早期发育的窗口期,环境和营养干扰可引起机体组织器官结构和功能的适应性改变,从而对生长和代谢产生长期程序性影响。在生命早期能量负平衡状态下,如饥饿或限饲,下丘脑 NPY mRNA 的转录显著提高, NPY 阳性神经元的活性也增加。脑室内注射 NPY 可以显著促进禽类的采食,导致禽类体重和体脂明显增加,导致胰岛素抵抗<sup>[19]</sup>。相反, POMC 是重要的下丘脑抑制食欲因子之一,在啮齿类动物上的研究发现,体内过量表达 POMC mRNA 可显著降低肥胖鼠体重和增加棕色脂肪组织质量,从而改善外周糖代谢。禽类脑部 POMC mRNA 主要表达于下丘脑, POMC 对营养信号敏感,限制饮食后下丘脑 POMC 基因表达下调,同时也发现 POMC 的分解产物促黑激素也能显著抑制禽类的采食量<sup>[20]</sup>。由此可知,下丘脑通过改变关键神经元基因的表达在调控外周血糖稳定方面起着十分重要的作用。

那么导致这些基因表达发生改变的主要机制是什么呢?由于表观遗传可以受到环境的刺激而发生变化,越来越多的学者开始关注中枢调控的表观遗传学机制。研究表明,初生 Wistar 大鼠即使仅在哺乳期膳食热量摄入过量如高脂肪膳食,成年后易肥胖,血糖、胰岛素和瘦素升高、代谢紊乱,并伴随表观遗传性状的变化;如胰岛素受体基因启动子 CpG 岛甲基化率升高,下丘脑刺激食欲的神经激素如神经肽 Y 基因启动子甲基化率就会降低;而抑制食欲的神经激素如促黑素细胞皮质素原基因启动子则会出现超甲基化,导致促黑素细胞皮质素原基因表达下降,从而使得机体对瘦素和胰岛素敏感性下降,从而导致子代出现肥胖和肥胖相关的代谢综合征<sup>[21]</sup>。另外有研究显示:孕期高脂饮食的 C57BL/6J 小鼠,在 3 周龄子代大脑组织发现全基因组低甲基化,另外在特定的某单个基因如多巴胺再摄取转运蛋白,  $\mu$ -阿片受体以及前脑啡肽原均出现了低甲基化,这些基因的低甲基化从而改变子代的摄食习惯,从而导致子代出现肥胖,以及与肥胖相关的代谢综合征<sup>[22]</sup>。在同样的动物模型中,研究发现,在子代 18 周龄时,在其大脑组织可以检测到甲基化 CpG 结合

蛋白 2 与  $\mu$ -阿片受体结合增加,从而抑制  $\mu$ -阿片受体基因的表达。

## 5 总结与展望

这些研究表明早期发育环境不良的个体不仅在胰岛、肝脏和骨骼肌等外周脏器中发生了表观遗传修饰的改变。其中下丘脑等中枢器官也同样发生了与糖代谢和胰岛素作用通路上相关基因甲基化修饰的改变,而且这种改变表现可能更加显著,鉴于下丘脑对机体维持能量摄取和平衡的核心器官,下丘脑发生差异甲基化的基因很可能是糖尿病最核心的致病基因。

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. *N Engl J Med*. 2011, 362(12):1090 - 1101.
- [ 2 ] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. *JAMA*. 2013, 310(9): 948 - 959.
- [ 3 ] Carone BR, Fauquier L, Habib N, et al. Paternally induced transgenerational environmental reprogramming of metabolic gene expression in mammals [J]. *Cell*, 2010, 143(7):1084 - 1096.
- [ 4 ] Ozanne SE, Hakes CN. The long-term consequences of intra-uterine protein malnutrition for glucose metabolism [J]. *Proc Nutr Soc*, 1999, 58:615 - 619.
- [ 5 ] Lewis RM, Petry CJ, Ozanne SE, et al. Effects of maternal iron restriction in the rat on blood pressure, glucose tolerance, and serum lipids in the 3-month-old offspring [J]. *Metabolism*, 2001, 50:562 - 567.
- [ 6 ] Hale CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis [J]. *Diabetologia*, 1992, 35:595 - 601.
- [ 7 ] Xiao X, Zhang ZX, Cohen HJ, et al. Evidence of a relationship between infant birth weight and later diabetes and impaired glucose regulation in a Chinese population [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31:483 - 487.
- [ 8 ] Xiao X, Zhang ZX, Li WH, et al. Low birth weight is associated with components of the metabolic syndrome [J]. *Metabolism*, 2010, 59:1282 - 1286.
- [ 9 ] Freathy RM, Bennett AJ, Ring SM, et al. Type 2 diabetes risk alleles are associated with reduced size at birth [J]. *Diabetes*, 2009, 58:1428 - 1433.
- [ 10 ] Zhao J, Li M, Bradfield JP, et al. Examination of type 2 diabetes loci implicates CDKAL1 as a birth weight gene [J]. *Diabetes*, 2009, 58:2414 - 2418.
- [ 11 ] Ling C, Groop L. Epigenetics: a molecular link between environmental factors and type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2009, 58: 2718 - 2725.
- [ 12 ] Schwitzgebel VM, Somm E, Klee P. Modeling intrauterine growth retardation in rodents: impact on pancreas development

- and glucose homeostasis [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 304: 78-83.
- [13] Kalhan SC. Metabolism of methionine in vivo: impact of pregnancy, protein restriction, and fatty liver disease [C]. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*, 2009, 63: 121-131.
- [14] Raychaudhuri N, Raychaudhuri S, Thamocharan M, et al. Histone code modifications repress glucose transporter 4 expression in the intrauterine growth-restricted offspring [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283:13611-13626.
- [15] Fu Q, Yu X, Callaway CW, et al. Epigenetics: intrauterine growth retardation (IUGR) modifies the histone code along the rat hepatic IGF-1 gene [J]. *FASEB J*, 2009, 23:2438-2449.
- [16] Vogt M, Brünig J. CNS insulin signaling in the control of energy homeostasis and glucose metabolism-from embryo to old age [J]. *Cell*. 2013, 24:76-84.
- [17] Friedman J, Leibel RL. Tackling a weighty problem [J]. *Cell*. 1992, 69:217-220.
- [18] Furuse M. Central regulation of food intake in the neonatal chick [J]. *Animal Sci J*, 2002, 73:83-94.
- [19] Li G, Mobbs C, Scarpace P. Central pro-opiomelanocortin gene delivery results in hypophagia, reduced visceral adiposity, and improved insulin sensitivity in genetically obese Zucker rats [J]. *Diabetes*, 2003, 52(8):1951-1957
- [20] Dridi S, Swennen Q, Decuyper E, et al. Mode of leptin action in chicken hypothalamus [J]. *Brain Res*, 2005, 1047:214-223
- [21] Plagemann A, Harder T, Brunn M, et al. Hypothalamic pro-opiomelanocortin promoter methylation becomes altered by early overfeeding: an epigenetic model of obesity and the metabolic syndrome [J]. *J Physiol*, 2009, 587(Pt 20):4963-4976.
- [22] Vucetic Z, Kimmel J, Totoki K. et al. Maternal high-fat diet alters methylation and gene expression of dopamine and opioid-related genes [J]. *Endocrinology*, 2010, 151:4756-4764.

[收稿日期] 2014-05-13

·会讯·

## 第十一届中国实验动物科学年会(2014,重庆)顺利召开

科技日报讯:6月26~27日,第十一届中国实验动物科学年会在重庆举行,本次会议参会代表近五百名,包括从事实验动物和动物实验以及相关学科的科研技术人员、教学人员、管理人员、科技产品研发人员等。

本次大会包括院士报告、特邀报告、科普讲堂、专题研讨、热点论坛、学术沙龙等内容。会议颁发了中国实验动物学会科学技术奖与国际青年科学家奖。随后的院士报告、特邀报告围绕中国实验动物学科的发展,以及生物医药研究对实验动物专业的迫切需求等展开。同时,会议对实验动物在生命科学及医学研究中的应用进行了科普讲座。此外,会议还针对实验动物资源和实验动物设备研制、实验动物国家标准、疾病模型研制、以及药物的临床前研究等领域设置了专题讲座和研讨。

通过此次会议,与会代表更深刻认识到实验动物在生命科学、医药、农业、环境和食品等学科发展中的重要支撑作用,了解到上述专业研究人员对实验动物行业跨越式发展的迫切需求,意识到中国实验动物学科与国际发达国家水平的差距,一致认为实验动物科学是保障国家在生命科学、医药等领域中长期规划实现的基石,应该加大投入,实现其跨越式发展;其次,会议通过学术报告和研讨,加强了实验动物科技工作者的学术交流,为资源、技术和信息共享,以及合作研究提供了沟通平台。最后,通过实验动物及实验动物供应企业、实验动物研究机构和实验动物使用机构三方的沟通,促进了行业的调整和良性发展。

此外,本次会议还呼吁成立中国实验动物产业创新联盟,通过制定行业规范、资源和信息共享、市场协调来促进实验动物产业整体水平的提升。

(记者滕继濮)