

- [16] Okumura M, Inoue M, Kadota Y, et al. Biological implications of thymectomy for myasthenia gravis[J]. Surgery today, 2010, 40(2): 102-107.
- [17] 张士孟, 刘敏, 张晨, 等. 重症肌无力患者外周血单核细胞凋亡调控基因表达的研究[J]. 临床神经病学杂志, 2007, 20(3): 179-181.
- [18] Irony-Tur-Sinaia M, Grigoriadis N, Tsiantoulas D, et al. Immunomodulation of EAE by alpha-fetoprotein involves elevation of immune cell apoptosis markers and the transcription factor FoxP3[J]. J Neuro Sci, 2008, 279(1): 80-87.
- [19] Eymard B. Antibodies in myasthenia gravis[J]. Rev Neurol, 2009, 165(2): 137-143.
- [20] 李作孝, 赖成虹, 荣本兵, 等. 重症肌无力患者外周血 T 淋巴细胞亚群凋亡的研究[J]. 中华神经医学杂志, 2006, 5(8): 803-805.
- [21] Jung C, Stoeckle C, Wiesmüller KH, et al. Complementary strategies to elucidate T helper cell epitopes in myasthenia gravis[J]. J Neuroimmunol, 2008(201-202): 41-49.
- [22] Spokoini R, Kfir-Erenfeld S, Yefenof E, et al. Glycogen synthase kinase-3 plays a central role in mediating glucocorticoid-induced apoptosis[J]. Mol Endocrinol, 2010, 24(6): 1136-1150.
- [23] Delfino DV, Pozzessi N, Pierangeli S, et al. Manipulating thymic apoptosis for future therapy of autoimmune diseases[J]. Curr Pharm Des, 2011, 17(29): 3108-3119.
- [24] Ropper AH, Samuels MA. Adams and victor's principles of neurology[M]. 9th Edition. New York: The McGraw-Hill Companies Inc, 2009: 1250-1259.
- [25] Yolcu ES, Gu X, Lacelle C, et al. Induction of tolerance to cardiac allografts using donor splenocytes engineered to display on their surface an exogenous fas ligand protein [J]. J Immunol, 2008, 181(2): 931-939.

(收稿日期: 2011-11-28 修回日期: 2012-02-22)

· 综 述 ·

胃转流术治疗 2 型糖尿病的研究进展

姚晓燕 综述, 汪志红[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院内分泌科 400016)

关键词: 胃转流术; 糖尿病, 2 型; 适应证; 并发症
doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.24.030

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)24-2530-04

糖尿病是严重威胁人类健康的一种慢性疾病, 2 型糖尿病是糖尿病的主要类型。2007~2008 年的调查数据显示, 中国 20 岁以上人群中糖尿病患病率已达 9.7%, 而糖尿病前期的患病率更是高达 15.5%^[1]。其所带来的各种并发症成为致残与致死的主要原因, 严格控制血糖可控制或延缓并发症发生。而传统的治疗方法, 包括运动饮食、药物治疗等难以使血糖长期保持正常水平。

糖尿病与肥胖密切相关, 一项汇集了 46 239 名人群的调查显示, 体质指数 (BMI) 值小于 18.5 kg/m²、18.5~24.9 kg/m²、25~29.9 kg/m² 及大于 30 kg/m² 人群的糖尿病患病率分别是 4.5%、7.6%、12.8% 及 18.5%^[1], 提示肥胖者糖尿病的患病风险明显增加。研究显示男性腰身比 (腰围/身高) 及女性腰围、腰身比均较 BMI 与糖尿病更具相关性。提示脂肪分布相较于 BMI 在糖尿病发病中更为重要^[2-3]。亚洲人群以中心型肥胖为主, 与欧美国家人群相比, 在同等的 BMI 下糖尿病的患病风险增加。此外肥胖还可引起高血压、冠心病、血脂异常、睡眠呼吸暂停综合征及某些癌症等一系列慢性疾病。近年来, 通过对减肥手术的观察研究, 发现减肥手术除在降低体质量方面获得理想疗效外, 还对 2 型糖尿病的控制起到了意想不到的作用, 可长期将血糖控制在正常范围内, 甚至达到治愈的效果。

1 手术方式及现状

减重手术方式主要包括以下几种: (1) 限制型手术: 可调节胃束带术 (AGB)、袖状胃切除术; (2) 胆胰分流术 (BPD); (3) 混

合型手术: 胃转流术 (GBP)。其中 GBP 以其对糖尿病良好的治疗效果及相对较少的并发症成为目前临床上最常用的手术方式。方法是沿胃小弯侧向上切, 将胃分出一个约 30 cm³ 的袋状小胃, 并在 Treitz 韧带下 50~100 cm 处切断空肠, 远端空肠与小胃吻合, 近端则于该吻合口下 100~150 cm 处与空肠行端侧吻合。腹腔镜技术的应用因可减少创伤, 放宽了对患者的手术条件要求, 加快了减重手术的发展^[5]。

从治疗效果分析, GBP 对 2 型糖尿病的治疗效果比对肥胖症更好, 因而被称为“代谢手术”或“糖尿病手术”。目前, 美国糖尿病学会的指南、国际糖尿病联盟发表的声明、中华医学会糖尿病学分会及外科学分会的专家共识均认可代谢手术可作为治疗 2 型糖尿病的一种方法。其在临床上的运用亦越来越多, 从 1998~2002 年, 美国减重手术增加了 450%, 减重手术外科医生增加了 144%, 同时增加了 146% 的减重中心^[5]。

2 GBP 治疗 2 型糖尿病的早期及长期有效性

Pories 等对 608 例进行胃旁路术的肥胖患者进行随访, 发现患者在 14 年间平均体质量从 304.4 磅降至 204.7 磅, 体质量显著下降。此外, 对 2 型糖尿病有着令人鼓舞的治疗效果, 在术后早期体质量显著下降前伴有 2 型糖尿病的肥胖患者的空腹血糖即恢复正常, 并在长达 14 年的随访观察中显示 82.9% 的病理性肥胖伴 2 型糖尿病及 98.7% 伴糖耐量受损患者的血糖、糖化血红蛋白及胰岛素水平均恢复并长期维持在正常水平^[3]。Lima 等^[11] 研究显示 19 例具有代谢综合征的绝经前妇女在接受 GBP 后 1 个月空腹血糖即从术前的 13.1

[△] 通讯作者, Tel: 15825902443; E-mail: yaoyeye1987@163.com.

mmol/L 降到了 8.1 mmol/L, 空腹胰岛素则从 17.0 mU/L 降到了 6.3 mU/L。一项关于亚洲人群减重手术的研究数据显示, 术后 1 年 78.5% 的 2 型糖尿病患者及 94.7% 的 IFG 患者空腹血糖恢复正常, 81.5% 的 2 型糖尿病患者及 100% 的 IFG 患者 HbA1c 恢复到 7% 以下^[15]。Buchwald 等^[6]的一项囊括了 136 项研究 22 094 例患者的荟萃分析显示减重术后 76.8% 的病理性肥胖患者合并 2 型糖尿病的患者术后糖尿病完全缓解且 86% 的患者得到改善。Adams 等^[16]将 9 949 例进行 GBP 的患者与 9 628 名未进行手术治疗的严重肥胖者相比较进行了 7.1 年的随访观察, 发现手术组长期死亡率下降了 40%, 尤其是其中源于冠心病、糖尿病及癌症等疾病的死亡率分别下降了 56%、92% 及 60%。提示手术可显著降低肥胖患者的长期死亡率。

另外, 手术治疗对不伴病理性肥胖的糖尿病患者亦可取得治疗效果。黄致锐^[2]对 22 例 BMI 介于 25~35 kg/m² 的 GBP 术后的 2 型糖尿病患者进行了 1 年的随访观察, 发现术前及术后 1 年平均 HbA1c 分别为 10.4% 及 6.0%, 空腹血糖水平亦从 (11.3±4.9) mmol/L 降至 (5.7±1.5) mmol/L, 较术前明显改善, 术后 12 个月 14 例患者达到糖尿病治愈, 20 例患者不再需要口服降糖药物。其他一些国内外研究也证实 GBP 对不伴肥胖的 2 型糖尿病患者的治疗上同样具有显著效果。但目前对于非肥胖型患者的手术治疗研究仍然较少, 缺乏大规模的随机前瞻性对照研究证据。

3 GBP 对其他肥胖相关性疾病的治疗作用

减重手术对高脂血症、高血压、睡眠呼吸暂停综合征等肥胖相关性疾病亦有良好的治疗效果。Buchwald 等^[6]荟萃分析显示减重术后 70% 的高脂血症改善、61.7% 高血压及 78.5% 的阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 (OSA) 患者的病情得到了缓解。一项对亚洲肥胖人群的研究显示在体质量减轻 20 kg 时低通气指数 (AHI, 即平均每小时睡眠中的呼吸暂停及低通气次数) 可减轻 50%, 减重术后体质量下降可使重度 OSA 患者获得显著改善, 而轻中度 OSA 体质量下降后存在改善趋势, 但差无统计学意义^[13]。Hofsöl 等^[7]通过 1 年的临床试验发现 GBP 术后 49% 患者高血压得到改善, 收缩压及舒张压平均下降 14 mm Hg 和 12 mm Hg。术后总胆固醇、三酰甘油及低密度脂蛋白分别下降 1.2 mmol/L、0.9 mmol/L、1.0 mmol/L, 高密度脂蛋白升高 0.2 mmol/L, 血脂异常得到全面改善, 同时降低了左室肥厚的发病率及心血管风险。Sjöström 等^[12]对瑞典手术及传统方法治疗肥胖患者进行了长达 10 年的长期随访观察结果显示, 手术组除了可显著降低体质量及长期有效缓解糖尿病外, 对高三酰甘油及低密度脂蛋白血症、高血压、高尿酸血症有长期的治疗作用, 能有效地减少心血管危险因素, 但在高胆固醇血症的治疗上无明显差异。

4 GBP 治疗 2 型糖尿病可能机制

4.1 能量摄入减少 GBP 后从 2 个方面减少能量摄入: (1) 食物摄入减少: ① GBP 术后胃容积减小, 胃壁张力增加, 食物排空减慢, 易感早饱, 减少了患者对食物的摄入。研究提示 GBP 术后 6 周及 1 年, 患者的食量分别减少了 62% 与 41%^[8]。② 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)、Peptide YY 等胃肠激素可通过引起饱腹或饥饿感影响患者食欲, GBP 术后胃肠道生理结构改变, 胃肠激素分泌变化, 影响食欲, 从而减少患者进食^[14]。(2) 营养吸收不良: GBP 旷置了大部胃、十二指肠及近端空肠, 将胆胰液引流到远端回肠, 减少了肠道对营养的吸收, 达到降低血糖的作用。但章勇等^[9]的动物试验显示: 在摄食减少组大

鼠空腹血糖降低, 但糖耐量及胰岛素抵抗并未得到改善。而胃空肠转流 (GJB, 旷置整个十二指肠和近端空肠) 组与空回肠短路 (JIB, 旷置大部分回肠) 组在相同摄食的情况下, GJB 组的空腹血糖、糖耐量及胰岛素抵抗相较而言改善显著, 而 JIB 组并未明显改善, 且 GJB 组保留了全胃仍能达到有效控制血糖的作用, 提示摄入减少并非控制血糖的主要原因。

4.2 胃肠激素 GBP 及 BPD 较限制性手术在体质量减轻及糖尿病改善上效果更好, 且在体质量下降前即有糖尿病的改善^[3, 11]。目前有 2 种学说, 前肠学说: 十二指肠及近端空肠可分泌某种胰岛素抵抗因子, 旷置前肠后其信号传导受抑而分泌减少。后肠学说: 食糜提前进入了远端回肠, 刺激远端肠道促进 GLP-1 等激素分泌影响糖代谢, 认为胃肠道参与了肥胖及 2 型糖尿病病理生理改变。Mäkinen 等^[19]研究发现肥胖患者十二指肠及空肠糖摄取较体型瘦者显著降低, 而减重手术可改善空肠糖摄取, 但十二指肠糖摄取无改善作用。伴或不伴 2 型糖尿病的肥胖患者在近端肠道均存在显著胰岛素抵抗, 空肠糖摄取改善与术后全身及骨骼肌胰岛素敏感性及糖尿病改善呈线性关系。提示肠道胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的重要因素之一。

GLP-1 和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP) 是具有葡萄糖依赖性的肠促胰岛素, 引起大约 50% 餐后胰岛素分泌, 是主要的肠降血糖素。GLP-1 主要由回肠 L 细胞分泌, 糖尿病患者 GLP-1 的分泌水平尤其是餐后分泌水平降低, GBP 后食糜早期到达回肠末端, 刺激 GLP-1 分泌, 餐后 GLP-1 升高, 改善糖耐量, 试验表明这种改善可被 GLP-1 受体拮抗剂逆转, 证实术后糖耐量改善与 GLP-1 的作用相关。而 GIP 的术后改变尚不明确^[21]。Švehliková 等^[20]研究发现术后 OGTT 显示 GLP-1 分泌明显增强, 但胰岛素分泌仅轻度改善, 且相对于非糖尿病患者来说仍是受损的, 认为术后 2 型糖尿病的改善主要是源于胰岛素敏感性增强。但 Lima 等^[11]研究发现 GBP 术后 1 个月患者空腹血糖及胰岛素水平显著降低, 而胰岛素敏感性却没有增加, 认为早期糖代谢的改善是独立于胰岛素敏感性改变的。

4.3 体质量下降及脂肪因子 体质量下降被认为是术后糖尿病改善的重要原因之一。腹型肥胖时可引起脂肪因子水平发生变化, 并引起慢性炎症导致胰岛 β 细胞分泌功能受损及 IR^[17]。Stacy 等研究证实 GBP 后, 患者的糖尿病得到改善的同时, 腰围及体质量下降, 瘦素水平降低, 脂联素水平升高, 所检测的炎症指标如 CRP、纤维蛋白原、IL-6 等水平降低, 肥胖患者的炎症背景得到改善^[10]。提示体质量下降和炎症状态的改善与糖尿病的缓解密切相关。

5 手术适应证

目前, 对于手术治疗糖尿病的适应证仍存在争议, 其中包括对年龄、BMI、病程、胰岛储备功能及腰围、腰臀比、腹腔内脂肪及并发症等相关因素的探讨, 目前的糖尿病手术治疗的研究人群多为 BMI 值偏高的人群, 非肥胖型 2 型糖尿病患者手术治疗缺乏大规模的临床证据。Pories 等^[24]认为单纯 BMI 值不能反映脂肪的分布与构成, 以 BMI > 35 kg/m² 作为手术适应证是不适宜的。另外, 2 型糖尿病是一个进展性疾病, β 细胞呈进行性恶化, 应尽早手术以提高手术的有效性, 并在术前对胰岛细胞功能进行检测^[22]。

最近, 根据目前的证据各大权威学术组织对手术治疗糖尿病的适应证发布了相应的指南、声明或共识。2010 年美国糖尿病治疗指南指出^[26], 对于 BMI ≥ 35 kg/m² 的 2 型糖尿病患

者,胃转流术是可以考虑的治疗方法。2011 年 IDF^[27](国际糖尿病联盟)针对减重手术的立场声明是:(1)对于 BMI \geq 32.5 kg/m² 的 2 型糖尿病亚洲患者,手术是可以接受的治疗方案;(2)对于 BMI 在 27.5~32.5 kg/m² 之间,且最佳药物治疗不能对其糖尿病进行有效控制的亚洲患者中,特别是同时存在其他严重心血管疾病风险因素的患者,手术应被视为替代治疗方案。2011 年 5 月由中华医学会糖尿病学分会及外科学分会联合发布的《手术治疗糖尿病专家共识》指出:(1)BMI \geq 35 kg/m² 的有或无并发症的 T2DM 亚裔人群中,可考虑行减重/肠胃代谢手术;(2)BMI 30~35 kg/m² 且有 T2DM 的亚裔人群中,生活方式和药物治疗难以控制血糖或合并症时,尤其具有心血管风险因素时,减重/胃肠代谢手术应是治疗选择之一;(3)BMI 28~29.9 kg/m² 的亚裔人群中,如果其合并 T2DM,并有向心性肥胖(女性腰围大于 85 cm,男性大于 90 cm)且至少额外的符合 2 条代谢综合征标准:高三酰甘油、低高密度脂蛋白胆固醇水平、高血压。对上述患者减重/胃肠代谢手术也可考虑为治疗选择之一^[18]。

6 并发症

Nancy 等对密歇根 25 家医院统计不同术式的短期并发症情况,其总的并发症发生率为 7.3%,其中多为伤口问题及一些轻度并发症,GBP 后严重并发症(如肠梗阻、吻合口瘘、呼吸衰竭等)的发生率及死亡率分别为 3.6%及 0.14%,较 AGB 的 0.9%及 0.04%高。而胃袖带切除手术的并发症发生率为 2.2%,介于二者之间^[25]。荟萃分析显示不同术式的死亡率分别是 AGB 0.1%,GBP 0.5%,BPD 1.1%^[6]。

此外,减重手术由于摄入减少及吸收不良可带来钙、铁、锌、硒及维生素 B₁、B₁₂、D、A、E、K 等矿物质及维生素的缺乏,带来蛋白质能量缺乏等问题,长期的营养不良可增加骨质疏松、神经系统并发症、多因子性贫血及血管疾病等的风险。经期妇女更是术后缺铁性贫血的危险人群。因此,术后对患者的管理是必要的,包括:维生素矿物质的补充治疗;6 个月内使用熊去氧胆酸抑制胆石形成;长期规律随访观察;并对患者进行健康教育增加患者的依从性等^[4]。

7 展 望

手术治疗糖尿病作为一种新的治疗方式,也是糖尿病治疗史上的里程碑,对糖尿病治疗效果明确,可增加患者的依从性,改善患者生活质量,但手术作为一种有创性治疗,可带来一定的手术风险及相关并发症。而且目前其治疗机制尚不完全清楚。如何使患者获益更多,还需对手术治疗糖尿病的相关问题做进一步深入的研究,如手术成功的机制,严格评估手术的有效性、安全性及理论机制,术后糖尿病管理的最佳方案,对适合手术的糖尿病患者进行分析并制订方案,随机对照研究对不同减重手术治疗糖尿病的效果进行评估,并对手术和非手术治疗方法进行比较等等。作者相信随着对手术治疗糖尿病的更多研究结果的出现,将来有望出现基于手术机制的新型降糖药物。

参考文献:

[1] Yang WY, Lu JM, Weng JP, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(12):1090-1101.
 [2] 黄致锟. 腹腔镜下 Roux-en-Y 胃旁路术在非病态肥胖患者 2 型糖尿病治疗中的应用价值[J]. *中国医学科学院学报*, 2011, 33(3):272-276.

[3] Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al. Who would have thought it? an operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus[J]. *Ann Surg*, 1995, 222:339-352.
 [4] Ziegler O, Sirveaux MA, Brunaud L, et al. Medical follow up after bariatric surgery: nutritional and drug issues General recommendations for the prevention and treatment of nutritional deficiencies[J]. *Diabetes Metabolism*, 2009, 35:544-557.
 [5] Nguyen NT, Root J, Zainabadi K, et al. Accelerated growth of bariatric surgery with the introduction of minimally invasive surgery[J]. *Arch surg*, 2005, 140:1198-1202.
 [6] Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2004, 292(14):1724-1737.
 [7] Hofsöl D, Nordstrandl N, Johnson LK, et al. Obesity-related cardiovascular risk factors after weight loss: a clinical trial comparing gastric bypass surgery and intensive lifestyle intervention[J]. *Euro J Endocrinol*, 2010, 163:735-745.
 [8] Björklund P, Laurenius A, Een E, et al. Is the roux limb a determinant for meal size after gastric bypass surgery? [J]. *OBES SURG*, 2010, 20:1408-1414.
 [9] 章勇, 陈宗佑, 朱江帆, 等. 胃转流术治疗 2 型糖尿病的实验研究[J]. *中国临床医学*, 2006, 13(6):960-962.
 [10] Brethauer SA, Heneghan HM, Eldar S, et al. Early effects of gastric bypass on endothelial function, inflammation, and cardiovascular risk in obese patients[J]. *Surg Endosc*, 2011, 25(8):2650-2659.
 [11] Lima MM, Pareja JC, Alegre SM, et al. Acute effect of rouxeny gastric bypass on whole-body insulin sensitivity: a study with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(8):3871-3875.
 [12] Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(26):2683-2693.
 [13] Rao A, Tey BH, Ramalingam G, et al. Obstructive sleep apnoea (OSA) patterns in bariatric surgical practice and response of OSA to weight loss after laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB)[J]. *Ann Acad Med Singapore*, 2009, 38:587-593.
 [14] Pournaras DJ, Roux CWL. The effect of bariatric surgery on gut hormones that alter appetite[J]. *Diabetes Metabolism*, 2009, 35:508-512.
 [15] Lee WJ, Chong K, Lee YC, et al. Effects of obesity surgery on type 2 diabetes mellitus Asian patients[J]. *World J Surg*, 2009, 33(9):1895-1903.
 [16] Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(8):753-761.
 [17] 邹大进, 吴鸿. 腹型肥胖致胰岛素抵抗的机制及治疗展望[J]. *中国糖尿病杂志*, 2006, 14(4):309-311.
 [18] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会外科学分会. 手术

- 治疗糖尿病专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2011, 3(3): 205-208.
- [19] Mäkinen J, Karmi A, Hannukainen JC, et al. Intestinal insulin resistance associated with obesity and type 2 diabetes[C]. 47th EASD Annual Meeting Lisbon, Portugal, 2011; 12-16.
- [20] Švehlíková E, Zahiragic S, Pieber TR, et al. Improved glucose metabolism early after gastric bypass surgery relies primarily on enhanced insulin sensitivity[C]. 47th EASD Annual Meeting Lisbon, Portugal, 2011; 12-16.
- [21] Laferrère B. Effect of gastric bypass on the incretins[J]. Diabetes Metab, 2009, 35(6 Pt 2): 513-517.
- [22] Laville M, Disse E. Bariatric surgery for diabetes treatment: why should we go rapidly to surgery[J]. Diabetes Metab, 2009, 35(6 Pt 2): 562-563.
- [23] Decoda Study Group. BMI compared with central obesity indicators in relation to diabetes and hypertension in Asians[J]. Obesity, 2008, 16(7): 1622-1635.
- [24] Pories WJ, Dohm LG, Mansfield CJ, et al. Beyond the BMI: the search for better guidelines for bariatric surgery[J]. Obesity, 2010, 18(5): 865-871.
- [25] Birkmeyer NJO, Dimick JB, Share D, et al. Hospital complication rates with bariatric surgery in michiganet[J]. JAMA, 2010, 304(4): 435-442.
- [26] ADA. Standards of medical care in diabetes-2010[J]. Diabetes Care, 2010, 33(Suppl 1): S11-61.
- [27] IDF. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes[J]. Diabet Med, 2011, 28(6): 628-642.

(收稿日期: 2011-11-03 修回日期: 2012-02-16)

· 综 述 ·

FOXO3a 与神经细胞的相关研究进展

贺永刚¹, 赵 薇², 曾常茜², 曹 岩²综述, 尹家俊^{1△}审校

(1. 大连大学附属中山医院普外二科, 大连 116001; 2. 大连大学医学院, 辽宁省生物有机化学重点实验室, 大连 116622)

关键词: FOXO3a; 神经细胞; 凋亡

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.24.031

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)24-2533-03

FOX 转录因子是 2000 年命名的一个新的蛋白质家族, 在转录调控机体生长发育、代谢、细胞周期、凋亡等方面起重要作用。其中研究最深入的是 O 亚家族(FOXO)。目前已知哺乳动物中 FOXO 家族有 4 个成员, 即 FOXO1、FOXO3a、FOXO4 和 FOXO6。他们定位于不同的染色体上, 由不同的基因编码^[1-2]。最近研究发现, 去磷酸化状态的 FOXO3a 可促进神经细胞凋亡, 在 PI3K-Akt 通路激活时亦发挥重要作用^[3-4]。

1 FOXO3a 的结构特点

分为 17 个亚家族, FOX 蛋白的共同特征是具有一个高度保守的 DNA 结构域, 称为 FOX 结构域, 该结构域由 110 个氨基酸残基组成, 折叠成 3 个 α 螺旋、3 个 β 折叠、1 个环状结构和 C 末端。FOXO3a 定位于 6 号染色体, 其 cDNA 全长 2.8 kb, 包括 3 个外显子, 2 个内含子, 共编码 673 个氨基酸。其结构域中的 α 螺旋是识别 DNA 特异序列的部位, C 末端含一个 PKB 磷酸化位置和 14-3-3 蛋白结合基序, 形成螺旋结构插入 DNA, C 末端作为核定位信号, 对 FOXO3a 蛋白与 DNA 结合形成复合物的稳定性起重要作用^[5]。

2 FOXO3a 的活性调节

2.1 FOXO3a 的上游调节

2.1.1 FOXO3a 的磷酸化修饰 FOXO3a 是 PI3K-Akt 信号通路下游的重要转录因子, 磷酸化的 PI3K 激活 Akt, Akt 直接磷酸化 FOXO3a 的 3 个保守丝氨酸/苏氨酸残基: Thr32、Ser253 及 Ser315, 使其与胞核内结构蛋白 14-3-3 特异性结合, 并从细胞核转运至细胞质, 经过泛素化修饰而降解, 失去正常的转录活性, 最终促进细胞增殖。当 AKT 途径被抑制时, 去磷酸化的 FOXO3a 大部分进入细胞核, 调节不同的凋亡靶目标, 导致细胞凋亡^[6]。Jover-Mengual 等^[7] 通过 Western blot

和免疫荧光染色发现, 大鼠脑缺血模型中, FOXO3a 去磷酸化, 在细胞核内大量表达, 海马 CA1 区神经细胞凋亡增多; 活化 PI3K-AKT 通路, FOXO3a 磷酸化, 核内表达减少, 海马 CA1 区神经细胞凋亡减少。表明 FOXO3a 的转录后磷酸化受 PI3K-Akt 通路调节。

2.1.2 FOXO3a 的乙酰化修饰 乙酰化/去乙酰化是一种非常重要的共价修饰, 它能调控转录因子的活性, 与细胞凋亡密切相关。FOXO3a 在胞核内主要受 p300 的乙酰化修饰和 SIRT1 的去乙酰化修饰。FOXO3a 是去乙酰化酶 SIRT1 的下游靶蛋白。文献报道, 在氧化应激状态下, SIRT1 可直接或间接去乙酰化 FOXO3a, 诱导 FOXO3a 引起细胞生长阻滞, 抑制其介导的细胞凋亡过程, 促进细胞存活^[8]。相反, p300 可乙酰化 FOXO3a, 促进细胞凋亡^[9]。

2.2 FOXO3a 的下游调节 去磷酸化的 FOXO3a 主要通过上调凋亡前基因 Bim 和非特异性周期依赖性激酶抑制因子 p27Kip1 诱导细胞凋亡。FOXO3a 需在核内与 RUNX3 基因共同作用于 Bim 才可诱导其表达, FOXO3a 直接与 Bim 基因启动子的保守 FOXO-结合元件结合, RUNX3 则与 Bim 启动子中保守的 2 个 RUNX3 结合元件结合, 单独的 RUNX3 或 FOXO3a 均不能激活 Bim, 只有 RUNX3 和 FOXO3a 都与 Bim 结合, 才能激活 Bim, 诱导细胞凋亡^[10]。此外, FOXO3a 还可在核内上调 p27Kip1 和 Gadd45 α , p27Kip1 可抑制细胞周期蛋白 D1, 使细胞周期停滞在 G₀/G₁ 期, Gadd45 α 可使细胞周期停留在 G₂-M 期, 两者上调可诱导细胞生长周期阻滞^[1, 8]。

3 FOXO3a 对神经细胞的作用

3.1 FOXO3a 的神经保护作用 巯基特异性抗氧化酶 III (peroxiredoxin III, prx III) 是体内重要的抗氧化酶。Jeong

△ 通讯作者, Tel: 13898420228; E-mail: jiajunyin1106@yahoo. cn.