

# 妊娠糖尿病与 CDKAL1 的研究进展\*

彭方亮 综述, 陈佳<sup>△</sup> 审校  
(重庆市急救医疗中心妇产科 400014)

**[摘要]** 妊娠糖尿病(GDM)易导致羊水过多、巨大儿或胎儿生长受限,以及新生儿发生低血糖、呼吸窘迫综合征(RDS),并增加了低血钙、低血镁、红细胞增多及高胆红素血症等并发症的发生风险。GDM 母亲所生新生儿将来发生儿童期肥胖、糖耐量降低、神经心理失调等疾病风险性也大大增加。产后增加患 2 型糖尿病(T2DM)的风险,再次妊娠时 GDM 的复发率高。该病发病机制较为复杂,是多因素相互影响、相互作用的结果。本文主要阐述了 CDKAL1 基因单核苷酸多态性(SPNs)与 GDM 的关系,并描述了 CDKAL1 基因影响胰岛素分泌的通路,为治疗 GDM 提供了新的思路。

**[关键词]** 糖尿病,妊娠;CDKAL1;多态性,单核苷酸

**[中图分类号]** R714.2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2018)18-2484-03

妊娠糖尿病(GDM)作为糖尿病的一个独立类型,是指妊娠期首次发现或发生的糖代谢异常<sup>[1]</sup>。临床工作中发现,GDM 易导致羊水过多、巨大儿或胎儿生长受限,以及新生儿发生低血糖、呼吸窘迫综合征(RDS),并增加了低血钙、低血镁、红细胞增多及高胆红素血症等并发症的发生风险。GDM 母亲所生新生儿将来发生儿童期肥胖、糖耐量降低、神经心理失调等疾病风险性也大大增加<sup>[2]</sup>。虽然大部分 GDM 孕妇产后糖耐量异常能恢复正常,但增加了患 2 型糖尿病(T2DM)的风险,再次妊娠时 GDM 的复发率高<sup>[3]</sup>。GDM 的发病机制较为复杂,是多因素相互影响、相互作用的结果,包括遗传、环境、饮食、基因等因素,其中基因在疾病的发生、发展过程中起主导作用,而细胞周期素依赖性蛋白激酶 5(CDK5)调节亚单位相关蛋白 1 类似物 1(CDKAL1)与 GDM 的发病机制有着密切联系。因此,本文综述 GDM 与 CDKAL1 的研究进展。

## 1 CDKAL1 基因的发现

CDKAL1 基因是伴随着全基因组关联分析(GWAS)而发现的<sup>[4-6]</sup>。GWAS 是用于研究复杂性疾病发生的遗传因素的一种新策略,也是一种研究复杂性疾病的有效手段,其方法是将人类基因组中单核苷酸多态性(SPNs)进行标记关联分析<sup>[7-8]</sup>。GWAS 方法不但能在全基因组范围内进行整体性研究,而且能一次性对疾病与基因的关联进行轮廓性概览<sup>[9]</sup>。在已有的研究中发现,CDKAL1 基因作为 T2DM 候选基因之一首次被发现,而后成为研究热点<sup>[10-11]</sup>。

## 2 CDKAL1 基因结构与 SNP 多态性

CDKAL1 基因位于 6 号染色体短臂 22.3 位点,全长约 37 bp,其编码的蛋白为 579 个氨基酸。研究表明,CD-

KAL1 抑制胰腺  $\beta$  细胞 CDK5 的活性,能预防糖毒性引起的胰岛素基因的下降。CDKAL1 基因上数十个与疾病相关的 SNPs 已被多个 GWAS 研究确认<sup>[12-14]</sup>,包括 rs10946398, rs5554840, rs9456871, rs9060546, rs7756992, rs9356744, rs7767391, rs10448033 等,而与 GDM 相关的 CDKAL1 基因的 SNPs 包括 rs7756992, rs10946398, rs9456871, rs7754840, rs10448033 等。

## 3 CDKAL1 基因多态性与 GDM

GDM 是有家族遗传倾向的一种特殊类型的糖尿病,也是一种多基因遗传所致的遗传异质性疾病,亲代患有 T2DM 的其子代女性妊娠时患 GDM 的风险明显增高,且患 GDM 孕妇及其所生新生儿远期发展为 T2DM 的风险明显增加<sup>[15-16]</sup>。因此,GDM 与 T2DM 具有家族遗传性。研究发现糖尿病与基因易感性有关,从分子水平的研究发现,一些基因的 SNPs 与 GDM 及 T2DM 发病密切相关<sup>[17]</sup>。自 CDKAL1 基因首次证实为 T2DM 候选基因以来,全世界在不同人群中进行了 CDKAL1 对 T2DM 的易感性研究表明,由于各种族人群在生活环境、体质、遗传背景等方面的差异,使 CDKAL1 的不同 SNPs 引起各种族人群发生 T2DM 的易感性不同。

张丽红<sup>[18]</sup>分析了 CDKAL1 基因的 rs10946398C/A、rs7754840C/G、rs9465871C/T、rs7756992G/A 在 GDM 孕妇和正常孕妇中的分布频率,发现在 rs10946398C/A、rs9465871C/T、rs7754840C/G 基因型中,C 等位基因是 GDM 的风险等位基因;而 rs7756992G/A 的 G 等位基因及携带 G 的基因型在两组间未见明显差异。CDKAL1 基因变异增加 T2DM 的风险 1.4 倍,中国汉族人与 T2DM 的相关性强于欧洲人,并且 CDKAL1 危险等位基因频率

\* 基金项目:重庆市卫生局课题(2010-2-292);重庆市卫生和计划生育委员会资助项目(2015MSXM216)。 作者简介:彭方亮(1977-),主任医师,硕士,主要从事高危妊娠研究。 <sup>△</sup> 通信作者,E-mail:cqj65@163.com。

(43%~55%)也明显高于欧洲人(15%~31%)。张丽红通过荟萃分析发现,亚洲人与欧洲人的异质性有明显差异,但亚洲人之间未发现异质性有明显差异( $P=0.369$ )。因此,研究 CDKAL1 基因变异在中国人糖尿病易感性中的作用可能更加重要。

另有研究发现,CDKAL1 基因的两个 SNP 位点 rs10448033,rs7754840 与韩国人群 GDM 有相关性,且 C 等位基因是韩国孕妇发生 GDM 的危险因素<sup>[19]</sup>。然而在,武玉莲等<sup>[20]</sup>的研究中发现,南方汉族人群,SNP 位点 rs7754840 与 GDM 的发生无相关性,但 SNP 位点 rs10448033 AA 基因型的孕妇更容易发展为 GDM,A 等位基因为危险因素,说明 CDKAL1 的 SNP 位点在不同种族的人群中存在差异。

#### 4 CDKAL1 影响胰岛素分泌的可能机制

**4.1 CDK5 介导途径** CDKAL1 mRNA 高表达于人类胰岛、大脑和骨骼中,CDKAL1 经过转录、翻译、剪接后的蛋白质与 CDK5 活性抑制物结构高度同源<sup>[20]</sup>,因此,CDKAL1 能发挥抑制 CDK5 活性的作用。CDK5 抑制葡萄糖刺激的胰岛素反应性分泌,从而对葡萄糖浓度导致的胰岛功能障碍发挥保护作用。其机制可能是:(1)CDK5 促进 L 型电压依赖性钙通道的丝氨酸磷酸化,磷酸化后的钙离子( $Ca^{2+}$ )通道阻碍  $Ca^{2+}$  内流入细胞,从而抑制了  $\beta$  细胞胰岛素的分泌;(2)CDK5 与 p53 结合成的复合物可抑制胰岛素的释放,特别是在高血糖条件下 CDK5 过度活化减缓胰岛素的释放,从而导致高血糖带来的一系列并发症。如果采用基因干扰技术,敲除 p53,可促进葡萄糖刺激引起的胰岛素反应性分泌,因此,CDKAL1 基因的表达减少、缺失会导致对 DK5 活性的抑制作用减弱,从而下调胰岛素基因的表达,使胰岛素分泌减少,血糖升高,对机体产生损伤<sup>[21]</sup>。

**4.2  $K^+$ -ATP 途径** 研究表明,CDKAL1 基因编码的蛋白产物通过与促使葡萄糖降解的腺苷三磷酸(ATP)相结合,使钾离子( $K^+$ )内流,导致  $\beta$  细胞去极化,细胞内  $Ca^{2+}$  浓度增加,刺激了胰岛素的释放。采用 RNA 干扰技术干扰细胞中 CDKAL1 基因的表达会抑制葡萄糖相关的  $K^+$ -ATP 通道活性,进而影响  $\beta$  细胞在高葡萄糖水平环境下胰岛素的释放。因此,CDKAL1 影响胰岛素分泌的另一机制可能是通过减弱  $K^+$ -ATP 通道的  $K^+$  输出和  $Ca^{2+}$  通道的活性调控葡萄糖刺激的胰岛素分泌<sup>[22-23]</sup>。

**4.3 甲硫转移酶途径** CDKAL1 是哺乳动物中的一种甲硫基转移酶,这种酶催化 N6-苏氨酰基-氨基甲酰腺苷的 2-甲硫基修饰,进而合成 tRNA<sup>Lys</sup>(UUU)的 2-甲硫基-N6-苏氨酰基-氨基甲酰腺苷(ms2t6A),这种甲硫基修饰有效保证了胰岛素 mRNA 的准确翻译。CDKAL1 缺陷的胰岛  $\beta$  细胞中赖氨酸密码子易被有 ms2t6A 修饰缺陷的 tRNA<sup>Lys</sup>(UUU)错误阅读,使胰岛素原不能正确折叠或分裂,最终导致胰岛

素原合成减少,胰岛素分泌下降<sup>[24-26]</sup>。

#### 5 小 结

本文主要阐述了 CDKAL1 基因 SPNs 与 GDM 的关系,并描述了 CDKAL1 基因影响胰岛素分泌的通路,为治疗 GDM 提供了新的思路。虽然 CDKAL1 基因在 GDM 疾病中研究尚未完全清楚,但随着 CDKAL1 对病理妊娠相关研究的不断深入,针对携带 CDKAL1 基因异型患者进行早期筛查、早期诊断、早期干预,减少高血糖带来的并发症指日可待。

#### 参考文献

- [1] LOWE W L JR, SCHOLTENS D M, SANDLER V, et al. Genetics of gestational diabetes mellitus and maternal metabolism[J]. *Curr Diab Rep*, 2016, 16(2): 15.
- [2] 陈元元, 陈丹青. 妊娠期糖尿病孕妇体重指数变化与围产结局的关系[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2010, 26(2): 119-121.
- [3] MATUSZEK B, BURSKA A, LESZCZYNSKA-GORZELAK B, et al. Comparative analysis of adiponectin isoform distribution in pregnant women with gestational diabetes mellitus and after delivery[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2013, 92(8): 951-959.
- [4] QIU F, TANG R, ZUO X, et al. A genome-wide association study identifies six novel risk loci for primary biliary cholangitis[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 14828.
- [5] LI J, YOSHIKAWA A, BRENNAN M D, et al. Genetic predictors of antipsychotic response to lurasidone identified in a genome wide association study and by schizophrenia risk genes[J]. *Schizophr Res*, 2018, 192: 194-204.
- [6] KONG X, XING X, HONG J, et al. Genetic variants associated with lean and obese type 2 diabetes in a Han Chinese population: a case-control study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(23): e3841.
- [7] 裴颖. CDKAL1 基因与胰岛分泌功能及糖代谢指标的相关性研究[D]. 南京: 东南大学, 2016.
- [8] 于萍. 中国汉族 2 型糖尿病患者的关联分析及基因型交互作用研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2012.
- [9] SHANG J, WANG H, FAN X, et al. A genome wide analysis of alternative splicing events during the osteogenic differentiation of human cartilage endplate-derived stem cells[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(2): 1389-1396.
- [10] KAWAI V K, LEVINSON R T, ADEFURIN A, et al. A genetic risk score that includes common type 2 diabetes risk variants is associated with gestational diabetes[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017, 87(2): 149-155.
- [11] TARNOWSKI M, MALINOWSKI D, PAWLAK K, et al. GCK, GCKR, FADS1, DGKB/TMEM195 and CDKAL1 gene polymorphisms in women with gestational diabetes[J]. *Can J Diabetes*, 2017, 41(4): 372-379.
- [12] REDDY B M, KOMMOJU U J, DASGUPTA S, et al. Association of type 2 diabetes mellitus genes in polycystic ovary syndrome aetiology among women from southern India[J]. *Indian J Med Res*, 2016, 144(3): 400-408.

- [13] CHUNG S J, KIM M J, KIM J, et al. Association of type 2 diabetes GWAS loci and the risk of Parkinson's and Alzheimer's diseases [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(12):1435-1440.
- [14] LOCKE J M, WEI F Y, TOMIZAWA K, et al. A cautionary tale: the non-causal association between type 2 diabetes risk SNP, rs7756992, and levels of non-coding RNA, CDKAL1-v1 [J]. *Diabetologia*, 2015, 58(4):745-748.
- [15] GADGIL M D, OZA-FRANK R, KANDULA N R, et al. Type 2 diabetes after gestational diabetes mellitus in south Asian women in the United States [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2017, 33(5). (2017-02-22)[2018-03-21]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/dmrr.2891>.
- [16] 杨丽颖. 妊娠期糖尿病产后 2 型糖尿病的发生状况及行为干预的探讨 [D]. 大连: 大连医科大学, 2011.
- [17] TANASE-NAKAO K, ARATA N, KAWASAKI M, et al. Potential protective effect of lactation against incidence of type 2 diabetes mellitus in women with previous gestational diabetes mellitus; a systematic review and meta-analysis [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2017, 33(4):e2875.
- [18] 张丽红. SLC30A8 基因, CDKAL1 基因与妊娠糖尿病的相关性研究 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2011.
- [19] KWAK S H, KIM S H, CHO Y M, et al. A genome-wide association study of gestational diabetes mellitus in Korean women [J]. *Diabetes*, 2012, 61(2):531-541.
- [20] 武玉莲, 李素萍, 张泽, 等. CDKAL1 基因多态性与妊娠期糖尿病及其临床特点的相关性研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2015, 23(6):501-504.
- [21] YIN X, WARNER D R, ROBERTS E A, et al. Novel interaction between nuclear co-activator CBP and the CDK5 activator binding protein-C53 [J]. *Int J Mol Med*, 2005, 16(2):251-256.
- [22] MIRANDA-PEREZ M E, ORTEGA-CAMARILLO C, DEL CARMEN ESCOBAR-VILLANUEVA M, et al. Cucurbita ficifolia Bouché increases insulin secretion in RINm5F cells through an influx of Ca<sup>2+</sup> from the endoplasmic reticulum [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 188:159-166.
- [23] STADLBAUER K, LEHNER Z, STAMENKOVIC N, et al. Dissection of mechanisms that account for imidazoline-induced lowering of blood glucose in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 741:178-185.
- [24] BRAMBILLASCA S, ALTKRUEGER A, COLOMBO S F, et al. CDK5 regulatory subunit-associated protein 1-like 1 (CDKAL1) is a tail-anchored protein in the endoplasmic reticulum (ER) of insulinoma cells [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(50):41808-41819.
- [25] TORKKO J M, PRIMO M E, DIRKX R, et al. Stability of proICA512/IA-2 and its targeting to insulin secretory granules require  $\beta$ 4-sheet-mediated dimerization of its ectodomain in the endoplasmic reticulum [J]. *Mol Cell Biol*, 2015, 35(6):914-927.
- [26] WEI F Y, TOMIZAWA K. Development of type 2 diabetes caused by a deficiency of a tRNA (lys) modification [J]. *Islets*, 2012, 4(1):71-73.

(收稿日期:2018-01-10 修回日期:2018-03-18)

(上接第 2483 页)

- the epithelial to mesenchymal transition in ovarian cancer cells [J]. *J Cancer*, 2017, 8(1):57-64.
- [47] LI X, CHEN W, ZENG W, et al. MicroRNA-137 promotes apoptosis in ovarian cancer cells via the regulation of XIAP [J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(1):66-76.
- [48] ZHANG Y, ZHAO B, ROY S, et al. MicroRNA-309 targets the homeobox gene SIX4 and controls ovarian development in the mosquito *Aedes aegypti* [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(33):E4828-4836.
- [49] CHEN J, ZHU R F, LI F F, et al. MicroRNA-126a directs lymphangiogenesis through interacting with chemokine and Flt4 signaling in zebrafish [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(12):2381-2393.
- [50] NARAYANAN A, HILL-TERAN G, MORO A, et al. In vivo mutagenesis of miRNA gene families using a scalable multiplexed CRISPR/Cas9 nuclease system [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:32386.
- [51] WALLACE J, HU R, MOSBRUGER T L, et al. Genome-wide CRISPR-Cas9 screen identifies microRNAs that regulate myeloid leukemia cell growth [J]. *PLoS One*, 2016, 11(4):e0153689.
- [52] HO T T, ZHOU N, HUANG J, et al. Targeting non-coding RNAs with the CRISPR/Cas9 system in human cell lines [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(3):e17.
- [53] ZHOU S J, DENG Y L, LIANG H F, et al. Hepatitis B virus X protein promotes CREB-mediated activation of miR-3188 and Notch signaling in hepatocellular carcinoma [J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(9):1577-1587.
- [54] ZHEN S, HUA L, LIU Y H, et al. Inhibition of long non-coding RNA UCA1 by CRISPR/Cas9 attenuated malignant phenotypes of bladder cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(6):9634-9646.
- [55] HO T T, ZHOU N, HUANG J, et al. Targeting non-coding RNAs with the CRISPR/Cas9 system in human cell lines [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(3):e17.
- [56] SHECHNER D M, HACISULEYMAN E, YOUNGER S T, et al. Multiplexable, locus-specific targeting of long RNAs with CRISPR-display [J]. *Nat Methods*, 2015, 12:664-670.

(收稿日期:2018-01-02 修回日期:2018-03-10)