

## 追糖溯源

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.000692

# 端粒-端粒酶系统与糖尿病患者中的不良生活方式

陈 兵

(第三军医大学第一附属医院内分泌科,重庆 400038)



**【摘要】**不良生活方式是糖尿病发生发展的重要危险因素之一,多项研究表明,端粒的长度和端粒酶活性异常与糖尿病的发生发展以及不良生活方式有关。本文就端粒-端粒酶系统与糖尿病患者中不良生活方式的临床研究进展做一综述。

**【中图分类号】**R589.1**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2015-04-29**【关键词】**端粒-端粒酶系统;糖尿病;不良生活方式

## Telomere-telomerase system and unhealthy lifestyles in diabetes mellitus

Chen Bing

(Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of the Third Military Medical University)

**【Abstract】**Unhealthy life style is one of the important risk factors for the occurrence and development of diabetes mellitus. Lots of researches indicate that telomere length and abnormal telomerase activity are associated with the development of diabetes mellitus and unhealthy life styles. We review the progress of clinical researches about the relationship between telomere-telomerase system and unhealthy life style in patients with diabetes mellitus.

**【Key words】**telomeres-telomerase system; diabetes mellitus; unhealthy lifestyle

### 1 背景

端粒是位于染色体末端的核酸-蛋白复合体,其功能在于维持染色体的稳定性和完整性,是一种防御外界伤害的结构。人类的端粒为 5'TTAGGG3'的简单重复序列,当细胞分

裂时,端粒 DNA 首先受损,这样可以起到保护重要的编码基因和调控基因的作用。由于在每次 DNA 复制中,3'末端均有一段 DNA 无法得到复制,随着细胞每次分裂,染色体 3'末端将持续丧失 50~200 bp 的 DNA,因而细胞分裂具有一定的限度,即分裂寿命,端粒的长度可作为细胞的“生命时钟”,反映细胞分裂能力<sup>[1]</sup>。端粒酶是一种核酸核蛋白酶,主要的生理作用是以端粒酶 RNA 为模板,在端粒酶催化亚单位的作用下合成 DNA 以修复端粒,是维持端粒长度最主要的机制。它的活性不依赖于 DNA 聚合酶,对 RNA 酶、蛋白酶和高温均敏感,在生殖细胞和干细胞中可检测到高水平的端粒酶活性。当然,这样的修复并不总是奏效,当细胞分裂达到海弗里克极限,细胞的衰老就无可避免<sup>[2]</sup>。端粒与端粒酶构成端粒-端粒酶系统,该系统功能障碍将影响细胞的生物学行为,包括细胞周期的稳定性、细胞增殖、癌变、凋亡、衰老等。

众所周知,糖尿病是一种增龄性疾病,我国的成年糖尿病患者已超过 1 亿,是名副其实的世界第一糖尿病大国,其防治任务相当艰巨<sup>[3]</sup>。糖尿病是一种生活方式相关性疾病,在我国糖尿病人群发病的众多危险因素中,不良的生活方式如生活方式的西化、静坐少动、高脂饮食、饮酒、吸烟等已经成为制约我国糖尿病防治效果的瓶颈,同时也占了糖尿病防治措

**作者介绍:**陈 兵,男,主任医师,教授,博士生导师。第三军医大学西南医院内分泌科主任,中华医学会内分泌分会常务委员,卫生部合理用药专家委员会委员,全军内分泌专委会副主任委员,中国医师协会内分泌代谢科分会委员,美国糖尿病协会(ADA)专家组成员,重庆市医学会内分泌专委会副主任委员,中华医学会内分泌分会性腺学组副组长,糖尿病、脂代谢、甲状腺、垂体肾上腺和肥胖学组成员,中华医学会糖尿病分会糖尿病足与周围血管病、再生医学学组成员。获国家自然科学基金 3 项,中国博士后科学基金和成果转化基金等多项课题。获中国医师协会年度奖,军队科技进步和医疗成果二、三等奖。在国内外核心期刊上发表研究论文近百篇。

**基金项目:**国家自然科学基金资助项目(编号:81370885);中华医学会临床医学专项资金资助(编号:13020120397,13040630448)。

**优先出版:**<http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150709.1223.001.html>  
(2015-07-09)

施“5 驾马车”中的其中 3 驾,其重要性不言而喻<sup>[4]</sup>。大量的研究显示,端粒-端粒酶系统与各种类型的糖尿病及其并发症关系密切。大多数研究都发现长期的代谢紊乱可使糖尿病动物和患者外周血端粒长度缩短,端粒酶活性异常,造成胰岛  $\beta$  细胞功能障碍,导致胰岛素分泌的绝对和相对不足,参与糖尿病的发生与发展,形成恶性循环。同时胰岛素抵抗也与端粒-端粒酶系统异常有关,胰岛素抵抗会造成氧化应激升高,直接导致端粒的磨损和端粒酶活性异常,在进一步加重胰岛  $\beta$  细胞功能障碍的同时,通过诱导动脉中层内膜增生、动脉粥样硬化、内皮细胞功能障碍等机制,导致代谢综合征,促进糖尿病心血管并发症的发生发展<sup>[5]</sup>。这些临床糖尿病相关的不良生活方式与端粒-端粒酶系统有何关系? 纠正不良生活方式对糖尿病和端粒-端粒酶系统影响如何? 我们将从最新临床研究进展做一述评。

## 2 端粒-端粒酶系统与不良生活方式

多种不良的生活方式如高能量饮食、吸烟、嗜酒、久坐等均显示对端粒-端粒酶系统有影响。上述多种不良生活方式与肥胖关系密切,而肥胖是糖尿病患者高发一项重要的危险因素。大量研究显示,肥胖所造成的高胰岛素血症和胰岛素抵抗会造成氧化应激升高,直接导致端粒的磨损,这可能是解释肥胖导致端粒缩短的机制之一<sup>[6]</sup>。一项在美洲印第安人的研究指出,端粒长度的缩短与肥胖相关,且同时与年龄、性别、受教育程度、生活方式(吸烟、饮酒、高能量的摄入)、高敏感 C 反应蛋白、高血压以及糖尿病有关<sup>[7]</sup>。Zannolli 等<sup>[8]</sup>研究显示肥胖成年人较正常人端粒短,在儿童中该趋势不明显。但在最近的一项 4 576 人的长达 10 年的横断面研究却发现,吸烟、体质量增加、饮酒、静坐等不良生活方式与端粒缩短没有关系,不仅如此,作者还认为端粒长度与肿瘤、慢性阻塞性肺病、糖尿病、缺血性心脑血管病变也不存在相关性<sup>[9]</sup>;究其原因,一方面作者检测的是外周血白细胞端粒,观察的人群并非特殊人群而仅仅是普通人群,种族仅仅是白人,另一方面,该研究检测端粒的方法是用 qPCR 检测端粒内容,并非端粒长度,以上这些可能存在一定的局限。还有研究显示,久坐的生活方式可缩短白细胞的端粒长度,加速衰老过程,且独立于吸烟、肥胖、年龄、性别等因素,每周大量运动 3 h 的人较运动不足 15 min 的人年轻 9 岁,说明锻炼对人体端粒-端粒酶系统的影响可能独立于肥胖之外<sup>[10]</sup>。因此,对不良生活方式相关性肥胖人群进行端粒-端粒酶系统监测有望成为糖尿病防治的重要靶点。

此外,过高的来自社会各方面的心理压力、低受教育程度等多种因素也可能对端粒-端粒酶系统产生不良影响。多项研究均发现低收入人群的白细胞端粒长度明显低于同龄的中高等收入人群。在一项 1 552 位女性双胞胎的研究中发现,排除了体质量、吸烟、锻炼等因素后,低收入的妇女白细

胞端粒长度较之高收入妇女短,其缩短程度约为 7 年,原因可能是因为低收入阶层的高心理压力所致<sup>[11]</sup>。这在另一项研究中也得到了证实,高心理压力组较低心理压力组氧化应激程度明显升高,端粒长度明显缩短,且压力持续时间越长,端粒的磨损越大,究其机制,长期的低收入和不良的饮食习惯所造成的心理压力会增加氧化应激和炎症反应(如升高血液循环中的白介素-6 浓度),加速端粒的磨损<sup>[12-13]</sup>。美国黑人的中年妇女端粒长度明显低于白人中年妇女(49~55 岁),平均生物年龄大 7.5 岁,原因可能是美国黑人贫困的生活环境所造成的生活压力增大<sup>[14]</sup>。在中年人群中,未婚人群的白细胞端粒长度显著低于已婚人群,这和他们所面临的社会心理压力有关<sup>[15]</sup>。还有研究显示不良的社会生活环境(低收入、受教育程度、脆弱的家庭结构、严厉的教育方式等)将通过社会压力的升高影响端粒-端粒酶系统,其机制为通过 5-羟色胺和多巴胺信号通路使得儿童的端粒长度缩短<sup>[16-17]</sup>。同时还有研究发现虽然低的受教育程度通常与端粒缩短有关,在受教育程度低的男性中,除端粒缩短以外,端粒酶活性显著增高,提高受教育程度却可以改善这一状况,说明改善受教育程度在一定程度上可以代偿教育程度低下相关性端粒缩短<sup>[18]</sup>。当然,种族歧视也是导致端粒缩短的一项可能原因<sup>[19]</sup>。以上充分证明了基因-社会环境相互作用模式在衰老中的地位,也提示了氧化应激,慢性炎症反应是导致生活方式相关性疾病人群中端粒-端粒酶系统异常的主要原因。

总结以上,多种不良生活方式通过氧化应激,慢性炎症反应对端粒-端粒酶系统的影响,在生活方式相关性疾病的发生发展中可能占有重要的地位。一方面,通过对端粒-端粒酶的监测有望在早期发现不良生活方式对人体造成的影响,及时提供预警;另一方面,对不良的生活方式进行早期干预,有可能减轻对端粒的磨损和对端粒酶的影响,缓解甚至逆转生活方式相关性疾病的发生发展。

## 3 端粒-端粒酶系统与糖尿病及其并发症中不良生活方式

糖尿病动物和人通常具有较正常人短的端粒,较短的端粒可能是糖尿病发病的一项危险因素<sup>[5]</sup>。社会心理压力应激也会对糖尿病患者的端粒-端粒酶系统产生影响,一方面,不良的生活方式会缩短人的端粒,增加糖尿病发病几率,如重度抑郁的患者,即使只是既往的病史,也较正常人端粒缩短,从而增加一系列增龄性疾病包括糖尿病的发病风险<sup>[20]</sup>;另一方面,糖尿病患者若同时合并不良的生活方式则会进一步缩短端粒长度,如 2 型糖尿病合并抑郁的患者端粒也较无抑郁患者短<sup>[21]</sup>。目前已有一项大型的关于慢性社会应激情况下端粒情况的调查正在进行中,结果将令人期待<sup>[22]</sup>。在有如高能量饮食、饮酒、久坐等多种不良生活方式的代谢综合征的患者中也存在着端粒的缩短及由此而生的细胞老化现象<sup>[23]</sup>,以

上研究结合既往关于端粒-端粒酶系统在糖尿病中的研究提示,不良的生活方式有可能通过端粒的缩短,使得端粒对染色体 DNA 的保护减弱,从而参与糖尿病的发生发展(图1)。

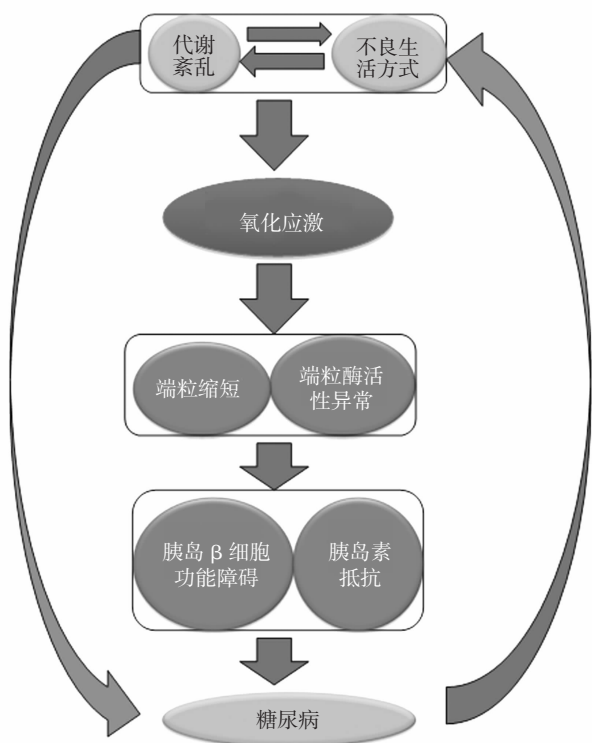


图1 不良生活方式通过端粒-端粒酶系统影响糖尿病发生发展过程

Fig.1 Development process of diabetes affect by bad lifestyle through telomeres-telomerase system

那么,对糖尿病患者不良生活方式进行有效干预后对端粒-端粒酶影响如何呢?多项大型的研究如 Diabetes Prevention Program (DPP) 研究和我国的大庆研究均证实生活方式改善可限制降低对糖尿病及其并发症的发生与发展<sup>[24-25]</sup>,有研究显示,限制热量摄入和运动可增加一磷酸腺苷和尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸,纠正不健康的代谢模式,抑制端粒的缩短,这可能是生活方式改善糖尿病及其并发症的重要机制之一<sup>[26-27]</sup>。而 Diabetes Prevention Study (DPS) 研究则发现,通过 4.5 年的生活方式的干预,虽然并未显著改善 2 型糖尿病的端粒缩短,但改善了肥胖和糖耐量减低患者的端粒缩短,这可能与干预时间不够、样本量较少以及种族因素有关<sup>[28]</sup>。还有研究证实,健康的生活方式可维持端粒的长度,减少动脉粥样硬化的发生以及冠脉的钙化,有助于糖尿病大血管并发症的控制<sup>[29]</sup>。据此,学者们认为,糖尿病是一种生活方式相关性疾病,改善生活方式能通过维持端粒的长度,减少 DNA 的损伤从而改善糖尿病及其并发症的控制,这与一系列信号途径包括胰岛素/Akt 途径、肿瘤抑制途径、端粒酶系统以及其他代谢途径有关<sup>[30-32]</sup>。同时,在超重和肥胖的人群中,胰岛素

抵抗与端粒长度负相关,而与 Ghrelin 呈正相关,说明 Ghrelin 可能减少端粒缩短,改善超重肥胖人群的胰岛素抵抗,是一个有希望的糖尿病治疗靶点<sup>[33]</sup>。

此外,维生素 D 是一种内分泌激素,血维生素 D 缺乏的患者中端粒明显缩短<sup>[34]</sup>,近年来的研究发现维生素 D 缺乏也与 1 型糖尿病、2 型糖尿病、妊娠糖尿病及其他类型糖尿病之间均存在着密不可分的关系。维生素 D 通过抑制炎症反应、抑制自身免疫反应、促进胰岛素合成及分泌、增加胰岛素敏感性及相关基因多态性等多种作用机制对糖尿病的发病及血糖的控制发挥着重要作用<sup>[35-37]</sup>。是否糖尿病患者体内的端粒缩短与维生素 D 的缺乏有关,补充维生素 D 改善糖尿病的控制是否与维持端粒-端粒酶系统的稳定有关还需要进一步研究。

#### 4 展望

总结以上,代谢紊乱和不良的生活方式可诱导生成氧化应激,不断升高的氧化应激所导致的糖尿病及其并发症的发病过程中,伴随着端粒-端粒酶系统的异常,使各种靶细胞 DNA 失去保护进而促进细胞衰老、凋亡,继而出现功能不全,进一步加重器官和组织的病变,形成恶性循环。针对发病机制,一方面通过各种方式如健康教育等纠正各种不良的生活方式降低端粒的磨损和端粒酶活性异常,有望逆转糖尿病及其并发症不断升高的趋势,这为我国的糖尿病预防和治疗提供了一个有价值的建议;另一方面,着眼于改善端粒长度和端粒酶活性,Ghrelin 治疗和补充维生素 D 是否在糖尿病及其并发症的防治中占有一席之地尚需继续研究,开发其他以端粒-端粒酶系统为作用靶点的药物和治疗方法将成为一个有潜力的方向;同时,借鉴他国经验,将端粒-端粒酶系统作为常规项目进行检测也为监测糖尿病及其并发症的发生发展提供了一个有希望的指标。

#### 参 考 文 献

- [1] Shay JW, Wright WE. Hallmarks of telomeres in ageing research[J]. J Pathol, 2007, 211(2): 114-123.
- [2] Xi H, Li C, Ren F, et al. Telomere, aging and age-related diseases[J]. Aging Clin Exp Res, 2013, 25(2): 139-146.
- [3] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-959.
- [4] Debussche X. Is adherence a relevant issue in the self-management education of diabetes? A mixed narrative review[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2014(7): 357-367.
- [5] Qinan W, Ling Z, Bing C. The influence of the telomere-telomerase system on diabetes mellitus and its vascular complications[J]. Expert Opin Ther Targets, 2015, 9(6): 849-864.
- [6] Tzanetakou IP, Katsilambros NL, Benetos A, et al. "Is obesity linked



- to aging?”;adipose tissue and the role of telomeres[J].Ageing Res Rev, 2012, 11(2):220–229.
- [7] Chen S, Yeh F, Lin J, et al. Short leukocyte telomere length is associated with obesity in American Indians; the Strong Heart Family study[J]. Aging (Albany NY), 2014, 6(5):380–389.
- [8] Zannolli R, Mohn A, Buoni S, et al. Telomere length and obesity[J]. Acta Paediatr, 2008, 97(7):952–954.
- [9] Weischer M, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Telomere shortening unrelated to smoking, body weight, physical activity, and alcohol intake: 4,576 general population individuals with repeat measurements 10 years apart[J]. PLoS Genet, 2014, 10(3):e1004191.
- [10] Cherkas LF, Hunkin JL, Kato BS, et al. The association between physical activity in leisure time and leukocyte telomere length[J]. Arch Intern Med, 2008, 168(2):154–158.
- [11] Cherkas LF, Aviv A, Valdes AM, et al. The effects of social status on biological aging as measured by white-blood-cell telomere length[J]. Aging Cell, 2006, 5(5):361–365.
- [12] Epel ES, Blackburn EH, Lin J, et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(49):17312–17315.
- [13] Shiels PG, McGlynn LM, MacIntyre A, et al. Accelerated telomere attrition is associated with relative household income, diet and inflammation in the pSoBid cohort[J]. PLoS One, 2011, 6(7):e22521.
- [14] Geronimus AT, Hicken MT, Pearson JA, et al. Do us black women experience stress-related accelerated biological aging? a novel theory and first population-based test of black-white differences in telomere length[J]. Hum Nat, 2010, 21(1):19–38.
- [15] Mainous AG 3rd, Everett CJ, Diaz VA, et al. Leukocyte telomere length and marital status among middle-aged adults[J]. Age Ageing, 2011, 40(1):73–78.
- [16] Mitchell C, Hobcraft J, McLanahan SS, et al. Social disadvantage, genetic sensitivity, and children's telomere length[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(16):5944–5949.
- [17] Asok A, Bernard K, Roth TL, et al. Parental responsiveness moderates the association between early-life stress and reduced telomere length[J]. Dev Psychopathol, 2013, 25(3):577–585.
- [18] Steptoe A, Hamer M, Butcher L, et al. Educational attainment but not measures of current socioeconomic circumstances are associated with leukocyte telomere length in healthy older men and women[J]. Brain Behav Immun, 2011, 25(7):1292–1298.
- [19] Chae DH, Nuru-Jeter AM, Adler NE, et al. Discrimination, racial bias, and telomere length in African-American men[J]. Am J Prev Med, 2014, 46(2):103–111.
- [20] Verhoeven JE, Révész D, Epel ES, et al. Major depressive disorder and accelerated cellular aging: results from a large psychiatric cohort study[J]. Mol Psychiatry, 2014, 19(8):895–901.
- [21] Liu Z, Zhang J, Yan J, et al. Leucocyte telomere shortening in relation to newly diagnosed type 2 diabetic patients with depression[J]. Oxid Med Cell Longev, 2014(2014):673959.
- [22] Quinlan J, Tu MT, Langlois EV, et al. Protocol for a systematic review of the association between chronic stress during the life course and telomere length[J]. Syst Rev, 2014(3):40.
- [23] Révész D, Milaneschi Y, Verhoeven JE, et al. Telomere length as a marker of cellular ageing is associated with prevalence and progression of metabolic syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(12):4607–4615.
- [24] Steyn NP, Mann J, Bennett PH, et al. Diet, nutrition and the prevention of type 2 diabetes[J]. Public Health Nutr, 2004, 7(1A):147–165.
- [25] Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study[J]. Lancet, 2008, 371(9626):1783–1789.
- [26] Kagawa Y. Chronological nutrition and prevention of lifestyle-related diseases[J]. Nihon Rinsho, 2012, 70(7):1233–1240.
- [27] Ludlow AT, Roth SM. Physical activity and telomere biology: exploring the link with aging-related disease prevention[J]. J Aging Res, 2011(2011):790378.
- [28] Hovatta I, de Mello VD, Kananen L, et al. Leukocyte telomere length in the Finnish Diabetes Prevention Study[J]. PLoS One, 2012, 7(4):e34948.
- [29] Diaz VA, Mainous AG 3rd, Everett CJ, et al. Effect of healthy lifestyle behaviors on the association between leukocyte telomere length and coronary artery calcium[J]. Am J Cardiol, 2010, 106(5):659–663.
- [30] Minamino T. Role of cellular senescence in lifestyle-related disease[J]. Circ J, 2010, 74(12):2527–2533.
- [31] Daubenmier J, Lin J, Blackburn E, et al. Changes in stress, eating, and metabolic factors are related to changes in telomerase activity in a randomized mindfulness intervention pilot study[J]. Psychoneuroendocrinology, 2012, 37(7):917–928.
- [32] Pan MH, Lai CS, Tsai ML, et al. Molecular mechanisms for anti-aging by natural dietary compounds[J]. Mol Nutr Food Res, 2012, 56(1):88–115.
- [33] Buss J, Havel PJ, Epel E, et al. Associations of ghrelin with eating behaviors, stress, metabolic factors, and telomere length among overweight and obese women: preliminary evidence of attenuated ghrelin effects in obesity? [J]. Appetite, 2014(76):84–94.
- [34] Richards JB, Valdes AM, Gardner JP, et al. Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women[J]. Am J Clin Nutr, 2007, 86(5):1420–1425.
- [35] Abrams SA, Coss-Bu JA, Tiosano D. Vitamin D: effects on childhood health and disease[J]. Nat Rev Endocrinol, 2013, 9(3):162–170.
- [36] Barends E. Vitamin D and prebiotics may benefit the intestinal microbacteria and improve glucose homeostasis in prediabetes and type 2 diabetes[J]. Endocr Pract, 2013, 19(3):497–510.
- [37] Burris HH, Camargo CA. Vitamin D and gestational diabetes mellitus[J]. Curr Diab Rep, 2014, 14(1):451.

(责任编辑:唐秋姗)