

DOI: 10.13376/j.cbls/2023153

文章编号: 1004-0374(2023)11-1408-08

KLF家族在胰岛素抵抗中的研究进展

吴雯莉¹, 孙祚凤¹, 廖启琛¹, 蒋雯雯¹, 崔安芳^{2*}

(1 济宁医学院临床医学院, 济宁 272067; 2 济宁医学院基础医学院, 济宁 272067)

摘要: 胰岛素抵抗是以胰岛素生物学效应下降为特点的全身代谢性疾病, 发病机制复杂, 目前主要认为与脂质超载和炎症有关。Krüppel样转录因子(Krüppel-like factors, KLFs)是Cys2/His2锌指结构DNA结合蛋白的一个亚家族, 参与调节心血管、内分泌、造血、免疫等系统的等多个生理过程。本文重点介绍了近年来KLF家族在肥胖、炎症和糖尿病发生发展过程中的最新研究进展, 为深入了解KLF家族在胰岛素抵抗发病机制中的作用以及寻找药物治疗靶点提供参考。

关键词: 胰岛素抵抗; KLF家族; 糖尿病

中图分类号: R587 **文献标志码:** A

Research progress of KLF family in insulin resistance

WU Wen-Li¹, SUN Zuo-Feng¹, LIAO Qi-Chen¹, JIANG Wen-Wen¹, CUI An-Fang^{2*}

(1 College of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272067, China;

2 College of Basic Medicine, Jining Medical University, Jining 272067, China)

Abstract: Insulin resistance is a systemic metabolic disease characterized by decreased biological effects. The pathogenesis is complex, which is mainly believed to be related to lipid overload and inflammation. Krüppel-like factors (KLFs) are a subfamily of Cys2/His2 zinc finger structure DNA binding proteins, involved in multiple physiological processes of cardiovascular, endocrine, hematopoietic, and immune systems. This article focuses on the research progress of KLF family in the development of obesity, inflammation and diabetes in recent years, which provides a reference for further understanding the role of KLF family in the pathogenesis of insulin resistance and searching for therapeutic targets.

Key words: insulin resistance; KLF family; diabetes

胰岛素是人体唯一的降血糖激素, 主要通过加快糖的氧化利用、促进脂肪和肌肉等组织细胞摄取葡萄糖、抑制肝糖异生、促进葡萄糖转变为脂肪等方式来发挥降糖作用。若胰岛素信号通路发生障碍将导致靶组织对胰岛素的敏感性下降, 产生胰岛素抵抗。关于胰岛素抵抗的发生机制, 目前主流观点认为与脂质超载和炎症有关。脂肪细胞体积增大可导致血液中的游离脂肪酸(FFAs)及其代谢产物增加, 并在肝细胞、肌细胞和胰岛 β 细胞等非脂肪细胞中沉积, 抑制胰岛素信号转导; 同时, 体积增大的脂肪细胞招募巨噬细胞、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、抵抗素(resistin)、白介素6(interleukin 6, IL-6)等炎症性信号分子, 阻断骨骼肌

内的胰岛素信号转导, 最终使得肝、肌肉、脂肪等组织对葡萄糖的摄取和利用功能受损, 对胰岛素刺激的敏感性下降^[1-3]。

Krüppel样转录因子(Krüppel-like factors, KLFs)是Cys2/His2锌指结构DNA结合蛋白的一个亚家族, 参与调节心血管、内分泌、造血、免疫等系统的多个生理过程^[4-7], 并通过各自的靶基因在肥胖、炎症、糖尿病等与胰岛素抵抗密切相关的病理过程中发挥作用^[7-9]。近年研究表明KLF家族在胰岛素

收稿日期: 2023-08-29; 修回日期: 2023-09-26

基金项目: 国家自然科学基金项目(82000761)

*通信作者: E-mail: caf911@126.com

抵抗的发病机制中扮演重要角色, 如 KLF1、KLF2 和 KLF3 在脂肪储存过程中靶向相同的信号通路^[10]; 在小鼠脊髓中过表达 KLF2 可抵抗高脂饮食诱导的肥胖和胰岛素抵抗^[11]; KLF4 在糖尿病患者血中的表达水平显著下降^[12]。因此, 探究 KLF 家族在胰岛素抵抗发生发展中的作用有望为预防和治疗胰岛素抵抗找到新靶点。本文就 KLF 家族在肥胖、炎症和糖尿病中的作用等做一综述, 旨在为后续探究 KLF 家族在胰岛素抵抗发病机制中的作用及寻找有效的治疗靶点提供参考。

1 KLF家族蛋白的结构

迄今为止, 已在人类基因组中分离鉴定出 KLF 家族 18 个成员, KLF1~KLF18^[13]。这些 KLF 蛋白大致可分为 3 类(图 1): 第一类是转录抑制因子, 包括 KLF3、KLF8、KLF12, 可通过与 C 端结合蛋白相互作用从而发挥转录抑制功能; 第二类为转录激活因子, 包括 KLF1、KLF2、KLF4、KLF5、KLF6、KLF7, 但在 KLF2 和 KLF4 中已经鉴定到转录抑制结构域, 与其转录激活结构域相邻; 第 3 类包括 KLF9、KLF10、KLF11、KLF13、KLF14 和 KLF16, 均含有一个保守的 α -螺旋模体 AA/VXXL, 介导与 SIN3 转录调控蛋白家族成员 a (SIN3 transcription regulator family member a, Sin3a) 的结合和转录抑制活性^[13]。KLF18 与 KLF17 基因在染色体上的定位邻近, 很可能是 KLF17 基因复制的产物^[14]。由于目前对 KLF15、KLF17 和 KLF18 的研究很少, 且

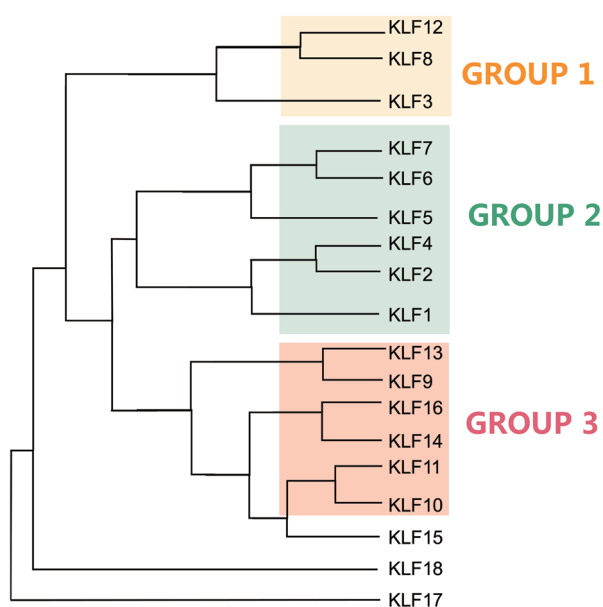


图1 KLF家族成员的分类

尚未鉴定到与蛋白质相互作用的结构域, 因此这三个成员不属于上述任何一类。KLF 家族的结构特点为: C 端具有 3 个高度保守的锌指结构, 可以与富含 GC 的序列结合; N 端是转录调控区, 结构上相对变化较大, 决定了该家族不同成员具有不同的生物活性^[15-16]。此外, KLF 家族各成员的组织表达谱也不尽相同: KLF1 主要在肥大细胞和红细胞中表达; KLF2 在血管、红细胞、肺和白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 中表达; KLF4 在眼睛、皮肤、肠中高表达; KLF5 在 WAT、血管、肠中表达; KLF6、KLF7、KLF9、KLF10、KLF11、KLF14 和 KLF15 均在体内广泛表达^[17]。KLF 家族在心血管、呼吸、造血、免疫、消化、内分泌和代谢系统的多个生理病理过程中都发挥着重要调节作用。

2 KLF与肥胖

肥胖的主要原因是能量的摄入与消耗长期不平衡, 其特征是脂肪组织增加。肥胖引起的炎症在胰岛素抵抗和 2 型糖尿病等许多疾病的发展中起重要作用^[18]。根据流行病学数据统计, 在过去 30 多年中, 肥胖的患病率不断上升^[19]。

KLF 家族成员参与肥胖的发生发展过程。在肥胖人群和饲喂高脂饮食的小鼠脂肪组织中, KLF2 和 KLF7 的表达水平均下降^[20]。人类遗传学研究结果显示, KLF9 与身体质量指数 (BMI) 密切相关^[21]。KLF9 脂肪组织特异性转基因小鼠饲喂高脂饮食之后, 小鼠的糖耐量和胰岛素敏感性明显优于对照组, 血清甘油三酯 (TG)、FFAs 和肝 TG 水平均显著降低。KLF9 敲除小鼠的棕色脂肪细胞中线粒体数量减少, 血清和肝 TG、血清 FFAs 水平升高^[8]。这些结果表明, 在脂肪组织中提高 KLF9 的表达水平可以预防高脂饮食引起的肥胖, 并改善糖代谢, 而 KLF9 功能的缺失则会损害机体代谢、促进肥胖。过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α) 是调节脂肪酸氧化的关键转录因子, KLF16 可以直接结合到 PPAR α 的启动子上促进其转录, 进而加速脂肪酸的氧化分解。小鼠肝特异性敲除 KLF16 后, 参与脂肪酸合成的基因表达显著增加, 参与脂解和脂肪酸氧化的基因表达受到抑制, 血清和肝 TG 都升高, 脂肪酸氧化分解速度减缓, 小鼠体内脂质堆积, 肝脂肪变性加剧, 并产生胰岛素抵抗^[22]。

大蒜素是大蒜的主要成分之一。研究发现, 大蒜素可以提高 KLF15 的表达水平, 进而促进解偶

联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1) 的表达, 从而加速小鼠脂肪细胞和腹股沟 WAT 褐变, 促进脂质氧化分解和能量消耗。虽然口服大蒜素对小鼠血糖水平没有影响, 但与对照组相比, 口服大蒜素的小鼠血清 TG 和 FFAs 水平降低^[23]。

不同的 KLF 家族成员在肥胖中的作用大相径庭。饲喂高脂饮食可导致 KLF3^{+/+} 小鼠脂肪细胞体积显著增加, 但 KLF3^{-/-} 小鼠仍能保持较低的体重和 WAT 质量, 表明尽管食物摄入量、能量消耗和排泄没有明显变化, 但敲除 KLF3 可对肥胖起到一定的抵抗作用^[24]。此外, 饲喂高脂饮食使得 KLF3^{+/+} 小鼠糖耐量明显受损, 并产生胰岛素抵抗; 而 KLF3^{-/-} 小鼠的糖耐量受损轻微, 且没有出现胰岛素抵抗^[24]。因此, KLF 家族可作为肥胖的治疗靶点。

KLF 家族与肥胖的关联性在不同的性别中存在一定的差异, 且这种关联性在雌性中更为明显^[19]。脂肪组织特异性敲除 KLF14 的雌性小鼠体脂增加, 而雄性敲除小鼠体脂减少; 同时, 在脂肪组织中过表达 KLF14 的雌性小鼠体脂降低, 但相应的雄性小鼠体脂并没有显著变化^[25]。这也提示我们在选择 KLF 家族作为治疗肥胖的靶点时需要考虑性别因素。

3 KLF与炎症

慢性炎症可导致代谢功能障碍, 使脂肪组织的免疫细胞、细胞因子及脂肪细胞因子等失衡, 从抗炎效应转变为促炎效应^[26]。有观点认为, 长期慢性炎症通过多途径调节代谢, 从而在肥胖相关的胰岛素抵抗和 2 型糖尿病中发挥重要作用^[27]。

在以脂肪组织和肝为代表的代谢器官中, 免疫细胞活化和浸润在肥胖和胰岛素抵抗中起着至关重要的作用^[28]。在 T 细胞特异性 KLF10 基因敲除 (TKO) 的 CD4⁺ Treg 细胞 (TKO CD4⁺ Tregs) 中, 糖酵解和氧化磷酸化 (OXPHOS) 严重受损, 且 PI3K-AKT 信号通路异常: OXPHOS 受损使线粒体 ATP 产生显著减少, 并抑制 Treg 细胞迁移, 而 PI3K-AKT 信号通路异常抑制了糖酵解和 Treg 细胞趋化迁移。因此, TKO CD4⁺ Tregs 细胞的代谢和功能异常最终导致小鼠更易发生肥胖、胰岛素抵抗和脂肪肝^[7]。

在冠心病患者的单核细胞亚群中, KLF4 表达水平下降^[29]。胆固醇-25-羟化酶 (cholesterol-25-hydroxylase, CH25H) 的催化产物 25-羟基胆固醇 (25-hydroxycholesterol, 25-HC) 是肝 X 受体 (liver X

receptor, LXR) 的配体, 在调节内皮细胞 (ECs) 和单核 / 巨噬细胞的炎症状态中发挥着重要的调节作用。KLF4/CH25H/LXR 轴可以降低 ECs 中炎症小体的活性, 促进巨噬细胞由 M1 向 M2 型转化而发挥抑制炎症的功能^[30]。DNA 甲基转移酶 1 (DNA methyltransferase-1, DNMT1) 通过催化 KLF4 启动子区甲基化而抑制 KLF4 的表达, 促进 M1 型巨噬细胞的活化^[31]。

在单核细胞向巨噬细胞分化的过程中, KLF6 可结合在 miR-223 启动子区直接抑制 miR-223 的表达。用脂多糖或 IFN- γ 等促炎药物处理野生型骨髓来源的巨噬细胞 (BMDMs) 后, miR-223 表达水平显著下降, 而 KLF6 表达水平升高。此外, 骨髓特异性敲除 KLF6 对高脂饮食诱导的脂肪组织炎症具有抑制作用^[32]。饲喂高脂饮食使得对照组小鼠脂肪组织中巨噬细胞的募集及 C-C 模体趋化因子受体 2 (C-C motif chemokine receptor 2, CCR2) 基因的表达显著增加, 而 CCR2 在单核细胞来源的巨噬细胞 (MDMs) 募集到脂肪组织的过程中发挥重要作用, 可加剧高脂饮食诱导的代谢功能障碍^[33-34]。在骨髓特异性 KLF6 敲除小鼠中, 巨噬细胞的募集效应和 HFD 诱导的脂肪组织中 CCR2 的表达上调均明显减弱; 饲喂高脂饮食后, 其脂肪组织体积明显低于对照组小鼠, 且对胰岛素刺激更敏感, 糖耐量更强。这些研究结果表明, 髓系 KLF6 缺乏可显著减轻高脂饮食诱导的肥胖和胰岛素抵抗^[32]。

KLF7 同样具有促炎效应。在肥胖状态下, 高浓度的 FFAs 通过与脂肪细胞膜受体 TLR4 (Toll like receptor 4) 结合并促进 IL-6 等炎症相关因子的表达和分泌从而诱导免疫炎症应答, 进而导致胰岛素抵抗。高浓度的 FFAs 可以促进脂肪细胞中 KLF7、p65、pp65 和 IL-6、IL-1 β 和单核趋化因子蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1) 等炎症细胞因子的表达^[35]。MCP-1 可募集单核细胞并活化促炎性巨噬细胞, 导致脂肪组织中巨噬细胞的积累和炎症的发生^[36]。脂肪细胞 KLF7 表达增加后, p65、pp65 和 IL-6 的表达水平显著升高; 而抑制 KLF7 表达后, pp65 和 IL-6 的表达水平明显降低; 这表明, KLF7 的表达水平与炎症反应正相关, 可能是预测炎症反应的一个潜在指标^[35]。

大量研究表明 KLF 与炎症密切相关, 因此 KLF 有望成为炎症治疗靶点。Humanin 是线粒体 DNA 编码的线粒体衍生肽, 由肾、心脏、肝、骨骼肌等组织细胞分泌入血, 通过血液循环转运至靶

细胞^[37-40], 可以保护细胞免受各种刺激造成的氧化应激和细胞毒性, 还可改善胰岛素敏感性和心脏功能^[41]。研究表明, KLF2 是内皮功能的关键转录调节因子, humanin 可以显著促进 KLF2 的表达且呈剂量依赖性, 而 KLF2 可介导 humanin 对高糖诱导的单核细胞黏附的抑制作用^[42]。单宁酸 (tannic acid, TA) 是一种有效的 KLF2 激活剂, 在 ECs 中表现出很强的抗炎作用, 可通过促进 KLF2 的表达来减弱单核细胞对 ECs 的黏附作用。用 KLF2 siRNA 敲低 ECs 中 KLF2 的表达水平后, TA 对 TNF α 诱导的单核细胞对 ECs 黏附的抑制作用显著降低^[43], 提示 KLF2 可作为 ECs 抗炎的一个潜在靶点。

4 KLF与糖尿病

糖尿病是全球增长速率最快的疾病之一, 预计到 2045 年成年糖尿病患者将达 6.93 亿。心血管疾病等大血管并发症和神经病变等微血管并发症、糖尿病肾病以及糖尿病视网膜病变可导致糖尿病患者失明、肾衰竭、整体生活质量下降、死亡率升高^[44]。糖尿病一般分为 1 型糖尿病、2 型糖尿病、特殊类型糖尿病和妊娠期糖尿病^[45]。

1 型糖尿病绝大多数是由于胰岛 β 细胞被破坏导致胰岛素缺乏和高血糖, 是自身免疫性疾病^[46]。KLF11 是青少年起病的成人型糖尿病 7 型 (maturity-onset diabetes of the young 7, MODY7) 的致病基因, 有 2 个致病突变体: p.Ala347Ser 和 p.Thr220Met^[47]。2019 年, Ushijima 等^[48] 发现了一种新的 KLF11 变异体 (p.His418Gln), 携带 His418Gln-KLF11 的先证者及其母亲和妹妹均患有 1B 型糖尿病, 表明 KLF11 特定位点变异可能是儿童 1B 型糖尿病的发病基础, 是一种与儿童糖尿病相关的新的单基因突变。

2 型糖尿病主要是由于胰岛 β 细胞功能障碍导致胰岛素分泌进行性减少以及靶器官胰岛素抵抗所引发的一种疾病^[45], 目前 2 型糖尿病发病的分子机制仍未完全阐明。肝糖异生异常增强是造成其高血糖的一个主要原因。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1-alpha, PGC-1 α) 是一种转录共激活因子, 参与调节糖脂代谢、适应性产热、氧化应激和血管内皮功能等。研究发现, KLF9 可以直接结合在 PGC-1 α 的启动子上促进其表达, 进而诱导其靶基因糖异生的关键酶磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase, PCK) 和葡萄糖-

6-磷酸酶 (glucose-6-phosphatase, G6Pase) 的表达, 导致糖异生功能增强, 而肝特异性 KLF9 敲除小鼠表现出低血糖的症状; 在 KLF 家族中, 除 KLF9 以外, KLF14 也可以促进 PGC-1 α 表达上调, 在小鼠肝中过表达 KLF14 使得小鼠血糖和胰岛素水平均升高, 糖耐量和胰岛素耐受性受损^[49]。因此, KLF9 和 KLF14 的表达水平可能与糖尿病的发生发展存在紧密联系, 有望成为治疗糖尿病高血糖的新靶点^[9]。

在 2 型糖尿病的发生发展过程中, 胰岛素抵抗引起胰岛 β 细胞数量增加且胰岛素分泌能力增强。而 β 细胞的去分化将导致胰岛素分泌不足和高血糖^[50]。长期服用胰岛素受体拮抗剂 S961 引起的胰岛素抵抗会导致高血糖和高胰岛素血症快速发展。研究表明, 经 S961 处理后, 与对照组相比, β 细胞特异性 KLF6 敲除 (β KLF6 KO) 小鼠有更多的 β 细胞转分化为分泌胰高血糖素的 α 细胞, 提示 KLF6 可以保护 β 细胞免于严重胰岛素抵抗和高血糖诱导的去分化, 并限制 β 细胞向 α 细胞的转分化, 是保持成熟 β 细胞功能、适应胰岛素抵抗所必需的转录因子^[51]。KLF6 可抑制 2 型糖尿病的发生, 有望成为预防糖尿病发生的治疗靶点。

妊娠期糖尿病表现为孕妇在妊娠 24~28 周内糖耐量受损^[52], 是一种常见的妊娠并发症, 对母婴健康均有不良影响^[53]。用高糖处理人胚胎滋养细胞 HTR8/SVneo 细胞后发现 KLF9 表达水平上升, 进而抑制二甲精氨酸二甲氨基水解酶 2 (dimethylarginine dimethylaminohydrolase 2, DDAH2) 的表达; 妊娠期糖尿病模型小鼠 KLF9 表达水平升高, 敲低 KLF9 可导致小鼠体重下降, 血糖水平、氧化应激和炎症等均有明显改善^[54]。以上研究表明, 抑制 KLF9 的表达可减少细胞凋亡, 缓解炎症和氧化应激, 阻碍妊娠期糖尿病的发生发展, 这为针对妊娠期糖尿病的靶向治疗提供了方向。

糖尿病可引起诸多并发症, 如心血管疾病、糖尿病肾病、视网膜病变、糖尿病肺纤维化等 (表 1)。下文将对 KLF 家族在糖尿病 ECs 功能障碍中的作用进行详细介绍。

高血糖和高胰岛素血症均可导致 ECs 功能障碍, 包括 ECs 增殖和迁移紊乱、血管生成减弱和白细胞黏附抑制, 从而导致包括血管生成减少在内的许多心血管并发症。KLF5 是心血管重构的中枢调节因子。肿瘤转移相关基因 1 (metastasis associated 1,

表1 KLF家族在糖尿病并发症中的作用

糖尿病并发症	功能	文献
糖尿病心肌病	KLF9通过抑制PPAR γ /NRF2信号通路加剧糖尿病心肌病	[55]
糖尿病肾病	hsa_circ_0037128可作为miR-31-5p海绵上调KLF9表达, 促进高糖诱导的足细胞损伤	[56]
糖尿病视网膜病变	敲低KLF9可抑制病理性视网膜血管生成, 并减轻增生性糖尿病视网膜病变	[57]
糖尿病肺纤维化	LOX-1/TGF- β 1/KLF6信号通路可促进糖尿病肺纤维化的上皮细胞-间充质转化病理过程	[58]

MTA1) 通过招募不同的共调节因子, 可在转录水平调节炎症、精子发生等病理生理过程。在 2 型糖尿病模型小鼠 ECs 中, 胰岛素可通过 mTOR、JNK/MAPK 通路、氧化应激和 PKC 通路等多种途径诱导 KLF5 表达显著升高, 抑制 ECs 的功能和迁移, 从而减少血管生成。研究表明, KLF5 与 MTA1 协同作用, 抑制内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 亚型一氧化氮合酶 3 (nitric oxide synthase 3, NOS3) 的转录, 从而降低糖尿病模型小鼠 ECs 中 eNOS 的表达水平^[59], 而 eNOS 表达水平降低是糖尿病内皮功能障碍的标志。因此, 高胰岛素血症引起的 KLF5 表达增加可能是抑制 eNOS 表达的新机制, 有助于在转录水平解释 2 型糖尿病相关的内皮功能障碍。

KLF2 在抑制单核细胞黏附 ECs 的过程中发挥重要作用。我国传统中药常山一直被广泛用于治疗疟疾等疾病。卤夫酮 (halofuginone, HF) 是常山中的有效成分常山碱的一种卤代物。使用 LPS 处理人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 可抑制胞外调节蛋白激酶 5 (extracellular regulated protein kinase 5, ERK5) 的磷酸化水平, 进而抑制 KLF2 的表达, 促进 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 等促炎细胞因子以及黏附分子 VACM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) 和 E-selectin 的表达, 同时 ROS 水平升高, 而卤夫酮与 LPS 同时处理可以挽救 LPS 处理造成的上述影响; 敲低 KLF2 后, 卤夫酮对 LPS 诱导的单核细胞对 ECs 黏附的抑制作用几乎完全消失^[60]。这为如何利用我国传统中药治疗糖尿病内皮功能障碍提供了新的思路。

5 展望

如本文所述, KLF 蛋白在胰岛素抵抗的发生发展过程中发挥重要的调节作用。在肥胖方面, KLF9 和敲除 KLF3 可抵抗高脂饮食引起的肥胖; KLF15 可以促进 WAT 褐变; KLF16 可以促进 PPAR α 的转录, 进而加速脂肪酸的氧化分解。在炎症方面,

KLF2、KLF4 和 KLF10 具有抗炎作用; KLF2 介导了 humanin 对高糖诱导的单核细胞黏附的抑制作用; KLF4 可以促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型转化, 抑制 M1 型巨噬细胞的活化; T 细胞中敲除 KLF10 可抑制 Treg 细胞迁移; KLF6 和 KLF7 具有促炎效应, 骨髓特异性敲除 KLF6 可预防高脂饮食诱导的脂肪组织炎症, 而 KLF7 的表达水平与炎症反应呈正相关。在糖尿病方面, KLF11 特定位点突变与儿童 1 型糖尿病有关; KLF9 和 KLF14 可以增强糖异生; KLF6 可以保护胰岛 β 细胞免于严重胰岛素抵抗和高血糖诱导的去分化, 有助于保持成熟 β 细胞功能; 在妊娠期糖尿病模型小鼠中敲低 KLF9 可以减少细胞凋亡、缓解炎症和氧化应激, 阻碍妊娠期糖尿病的发生发展; KLF5 可抑制血管 ECs 的功能和迁移; KLF2 可以抑制单核细胞对 ECs 的黏附作用 (图 2)。因此, KLF 可通过调节脂肪生成、炎症发生、糖尿病及其并发症的发生发展, 从而调节胰岛素敏感性, 是糖尿病等相关疾病的潜在治疗靶点。

随着人们对胰岛素抵抗发生的分子机制的认识越来越深入, 推测胰岛素抵抗的形成极有可能是多种机制相互交叉作用的结果, 因此笔者认为如以 KLF 作为预防和治疗胰岛素抵抗的靶点, 应多通路、多靶点共同干预, 以达到改善胰岛素敏感性的目的。

此外, 由于 KLF 具有多个靶基因, 同一靶基因也可能受多个 KLF 成员调控, 因此可能还有很多未知的作用机制未被发现。虽然目前已有大量关于 KLF 调节胰岛素抵抗和糖尿病的研究, 但多数为细胞或动物实验, 临床研究领域仍为空白。因此, KLF 作为治疗靶点在胰岛素抵抗的诊治方面需要大量前瞻性的临床研究进行证实。中医药是我国传统文化的瑰宝, 中西医结合治疗糖尿病等疾病已成为中国医学发展的必然趋势, 如能深入研究中医药治疗胰岛素抵抗过程中 KLF 家族扮演的角色, 将为 KLF 对相关疾病的干预治疗打下坚实基础。

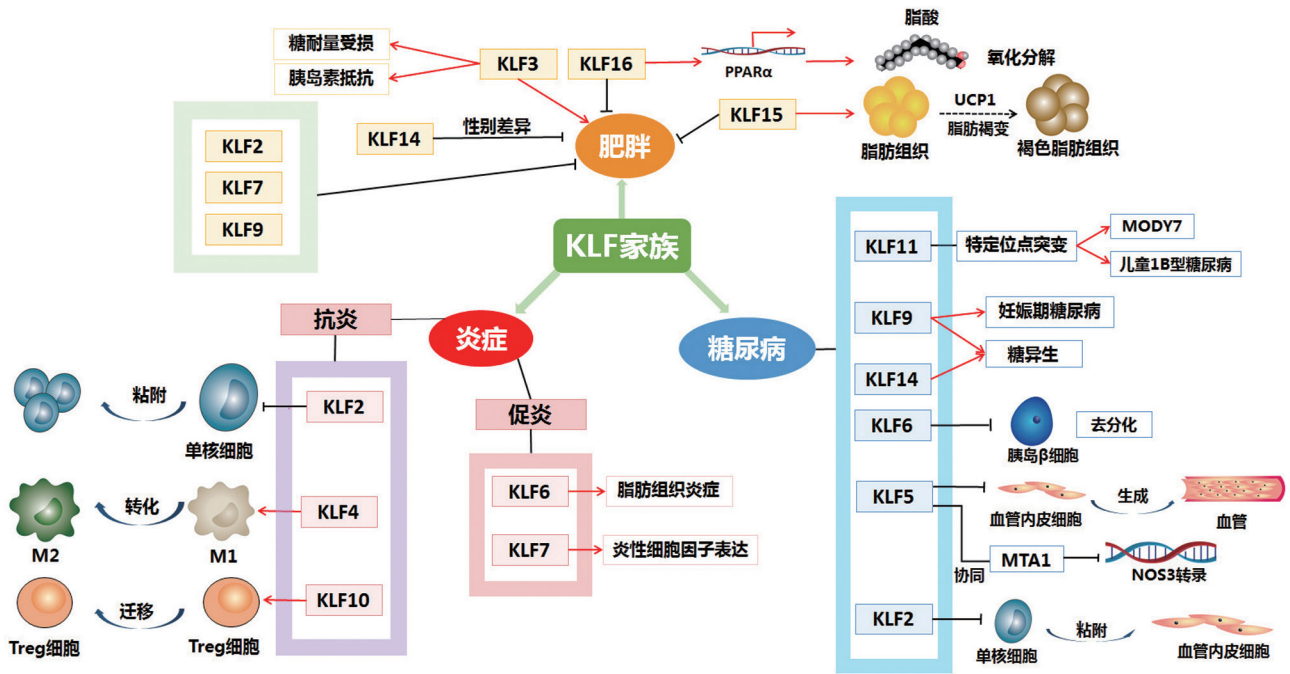


图2 KLF家族在胰岛素抵抗中的调控作用

[参 考 文 献]

[1] Bazotte RB, Silva LG, Schiavon FP. Insulin resistance in the liver: deficiency or excess of insulin? Cell Cycle, 2014, 13: 2494-500

[2] Rebuffat SA, Sidot E, Guzman C, et al. Adipose tissue derived-factors impaired pancreatic β -cell function in diabetes. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864: 3378-87

[3] Yang R, Wang L, Xie J, et al. Treatment of type 2 diabetes mellitus via reversing insulin resistance and regulating lipid homeostasis *in vitro* and *in vivo* using cajanonic acid A. Int J Mol Med, 2018, 42: 2329-42

[4] Ma D, Zheng B, Liu HL, et al. Klf5 down-regulation induces vascular senescence through eIF5a depletion and mitochondrial fission. PLoS Biol, 2020, 18: e3000808

[5] Hu F, Knoedler JR, Denver RJ. A mechanism to enhance cellular responsivity to hormone action: Krüppel-like factor 9 promotes thyroid hormone receptor- β autoinduction during postembryonic brain development. Endocrinology, 2016, 157: 1683-93

[6] Cheng Y, Shang X, Chen D, et al. MicroRNA-2355-5p regulates γ -globin expression in human erythroid cells by inhibiting KLF6. Br J Haematol, 2021, 193: 401-5

[7] Wara AK, Wang S, Wu C, et al. KLF10 deficiency in CD4⁺ T cells triggers obesity, insulin resistance, and fatty liver. Cell Rep, 2020, 33: 108550

[8] Fan H, Zhang Y, Zhang J, et al. Cold-inducible Klf9 regulates thermogenesis of brown and beige fat. Diabetes, 2020, 69: 2603-18

[9] Cui A, Fan H, Zhang Y, et al. Dexamethasone-induced Krüppel-like factor 9 expression promotes hepatic gluconeogenesis and hyperglycemia. J Clin Invest, 2019, 129: 2266-78

[10] Wang H, Brey CW, Wang Y, et al. KLF regulation of insulin pathway genes. 3 Biotech, 2023, 13: 87

[11] Sweet DR, Vasudevan NT, Fan L, et al. Myeloid Krüppel-like factor 2 is a critical regulator of metabolic inflammation. Nat Commun, 2020, 11: 5872

[12] Coskun ZM, Ersoz M, Adas M, et al. Krüppel-like transcription factor-4 gene expression and DNA methylation status in type 2 diabetes and diabetic nephropathy patients. Arch Med Res, 2019, 50: 91-7

[13] Li Y, Zhao X, Xu M, et al. Krüppel-like factors in glycolipid metabolic diseases. Mol Biol Rep, 2022, 49: 8145-52

[14] Pei J, Grishin NV. A new family of predicted Krüppel-like factor genes and pseudogenes in placental mammals. PLoS One, 2013, 8: e81109

[15] Ying M, Tilghman J, Wei Y, et al. Krüppel-like factor-9 (KLF9) inhibits glioblastoma stemness through global transcription repression and integrin $\alpha 6$ inhibition. J Biol Chem, 2014, 289: 32742-56

[16] Huang S, Wang C, Yi Y, et al. Krüppel-like factor 9 inhibits glioma cell proliferation and tumorigenicity via downregulation of miR-21. Cancer Lett, 2015, 356: 547-55

[17] Yang Q, Civelek M. Transcription factor KLF14 and metabolic syndrome. Front Cardiovasc Med, 2020, 7: 91

[18] Zatterale F, Longo M, Naderi J, et al. Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. Front Physiol, 2019, 10: 1607

- [19] Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*, 2019, 92: 6-10
- [20] Garcia-Nino WR, Zazueta C. New insights of Krüppel-like transcription factors in adipogenesis and the role of their regulatory neighbors. *Life Sci*, 2021, 265: 118763
- [21] Okada Y, Kubo M, Ohmiya H, et al. Common variants at CDKAL1 and KLF9 are associated with body mass index in east Asian populations. *Nat Genet*, 2012, 44: 302-6
- [22] Sun N, Shen C, Zhang L, et al. Hepatic Krüppel-like factor 16 (KLF16) targets PPAR α to improve steatohepatitis and insulin resistance. *Gut*, 2021, 70: 2183-95
- [23] Lee CG, Rhee DK, Kim BO, et al. Allicin induces beige-like adipocytes via KLF15 signal cascade. *J Nutr Biochem*, 2019, 64: 13-24
- [24] Bell-Anderson KS, Funnell AP, Williams H, et al. Loss of Krüppel-like factor 3 (KLF3/BKLF) leads to upregulation of the insulin-sensitizing factor adipolin (FAM132A/CTRP12/C1qdc2). *Diabetes*, 2013, 62: 2728-37
- [25] Yang Q, Hinkle J, Reed JN, et al. Adipocyte-specific modulation of KLF14 expression in mice leads to sex-dependent impacts on adiposity and lipid metabolism. *Diabetes*, 2022, 71: 677-93
- [26] Torres S, Fabersani E, Marquez A, et al. Adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. The proactive role of probiotics. *Eur J Nutr*, 2019, 58: 27-43
- [27] Wu H, Ballantyne CM. Metabolic inflammation and insulin resistance in obesity. *Circ Res*, 2020, 126: 1549-64
- [28] Brestoff JR, Artis D. Immune regulation of metabolic homeostasis in health and disease. *Cell*, 2015, 161: 146-60
- [29] Czepluch FS, Kuschieck H, Dellas C, et al. Atheroprotective Krüppel-like factor 4 is downregulated in monocyte subsets of patients with coronary artery disease. *Thromb Haemost*, 2013, 110: 1080-2
- [30] Li Z, Martin M, Zhang J, et al. Krüppel-like factor 4 regulation of cholesterol-25-hydroxylase and liver X receptor mitigates atherosclerosis susceptibility. *Circulation*, 2017, 136: 1315-30
- [31] Tang RZ, Zhu JJ, Yang FF, et al. DNA methyltransferase 1 and Krüppel-like factor 4 axis regulates macrophage inflammation and atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 128: 11-24
- [32] Kim GD, Ng HP, Patel N, et al. Krüppel-like factor 6 and miR-223 signaling axis regulates macrophage-mediated inflammation. *FASEB J*, 2019, 33: 10902-15
- [33] Oh DY, Morinaga H, Talukdar S, et al. Increased macrophage migration into adipose tissue in obese mice. *Diabetes*, 2012, 61: 346-54
- [34] Weisberg SP, Hunter D, Huber R, et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J Clin Invest*, 2006, 116: 115-24
- [35] Zhang M, Wang C, Wu J, et al. The effect and mechanism of KLF7 in the TLR4/NF- κ B/IL-6 inflammatory signal pathway of adipocytes. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 1756494
- [36] Shimobayashi M, Albert V, Woelnerhanssen B, et al. Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue. *J Clin Invest*, 2018, 128: 1538-50
- [37] Liu C, Gidlund EK, Witasp A, et al. Reduced skeletal muscle expression of mitochondrial-derived peptides humanin and MOTS-C and Nrf2 in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 317: F1122-F31
- [38] Kwon C, Sun JL, Jeong JH, et al. Humanin attenuates palmitate-induced hepatic lipid accumulation and insulin resistance via AMPK-mediated suppression of the mTOR pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 526: 539-45
- [39] Charunontakorn ST, Shinlapawittayatorn K, Chattapakorn SC, et al. Potential roles of humanin on apoptosis in the heart. *Cardiovasc Ther*, 2016, 34: 107-14
- [40] Peng T, Wan W, Wang J, et al. The neurovascular protective effect of S14G-humanin in a murine MCAO model and brain endothelial cells. *IUBMB Life*, 2018, 70: 691-9
- [41] Hazafa A, Batool A, Ahmad S, et al. Humanin: a mitochondrial-derived peptide in the treatment of apoptosis-related diseases. *Life Sci*, 2021, 264: 118679
- [42] Wang X, Wu Z, He Y, et al. Humanin prevents high glucose-induced monocyte adhesion to endothelial cells by targeting KLF2. *Mol Immunol*, 2018, 101: 245-50
- [43] Xu Y, Liu P, Xu S, et al. Tannic acid as a plant-derived polyphenol exerts vasoprotection via enhancing KLF2 expression in endothelial cells. *Sci Rep*, 2017, 7: 6686
- [44] Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16: 377-90
- [45] American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care*, 2019, 42: S13-28
- [46] Keshavarzi E, Noveiry BB, Rezaei N. The relationship between GAD65 autoantibody and the risk of T1DM onset. *J Diabetes Metab Disord*, 2022, 21: 1935-42
- [47] Neve B, Fernandez-Zapico ME, Ashkenazi-Katalan V, et al. Role of transcription factor KLF11 and its diabetes-associated gene variants in pancreatic beta cell function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102: 4807-12
- [48] Ushijima K, Narumi S, Ogata T, et al. KLF11 variant in a family clinically diagnosed with early childhood-onset type 1B diabetes. *Pediatr Diabetes*, 2019, 20: 712-9
- [49] Wang L, Tong X, Gu F, et al. The KLF14 transcription factor regulates hepatic gluconeogenesis in mice. *J Biol Chem*, 2017, 292: 21631-42
- [50] Talchai C, Xuan S, Lin HV, et al. Pancreatic β cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic β cell failure. *Cell*, 2012, 150: 1223-34
- [51] Dumayne C, Tarussio D, Sanchez-Archidona AR, et al. Klf6 protects β -cells against insulin resistance-induced dedifferentiation. *Mol Metab*, 2020, 35: 100958
- [52] Casey B. Gestational diabetes - on broadening the diagnosis. *N Engl J Med*, 2021, 384: 965-6
- [53] Suwaydi MA, Zhou X, Perrella SL, et al. The impact of gestational diabetes mellitus on human milk metabolic hormones: a systematic review. *Nutrients*, 2022, 14: 3620
- [54] Chen W, Wang H, Liu J, et al. Interference of KLF9 relieved the development of gestational diabetes mellitus

- by upregulating DDAH2. *Bioengineered*, 2022, 13: 395-406
- [55] Li F, Peng J, Feng H, et al. KLF9 aggravates streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy by inhibiting PPAR γ /NRF2 signalling. *Cells*, 2022, 11: 3393
- [56] Fang R, Cao X, Zhu Y, et al. Hsa_circ_0037128 aggravates high glucose-induced podocytes injury in diabetic nephropathy through mediating miR-31-5p/KLF9. *Autoimmunity*, 2022, 55: 254-63
- [57] Han N, Zhang L, Guo M, et al. Knockdown of Krüppel-like factor 9 inhibits aberrant retinal angiogenesis and mitigates proliferative diabetic retinopathy. *Mol Biotechnol*, 2023, 65: 612-23
- [58] Zou XZ, Gong ZC, Liu T, et al. Involvement of epithelial-mesenchymal transition afforded by activation of LOX-1/TGF- β 1/KLF6 signaling pathway in diabetic pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther*, 2017, 44: 70-7
- [59] Wang XH, Yan CY, Liu JR. Hyperinsulinemia-induced KLF5 mediates endothelial angiogenic dysfunction in diabetic endothelial cells. *J Mol Histol*, 2019, 50: 239-51
- [60] Zhou J, Zhang L, Zheng B, et al. *Salvia miltiorrhiza bunge* exerts anti-oxidative effects through inhibiting KLF10 expression in vascular smooth muscle cells exposed to high glucose. *J Ethnopharmacol*, 2020, 262: 113208