

Nidogen-2 基因多态性与 2 型糖尿病合并肥胖易感性的研究进展

于孟洋 金红梅 (通讯作者)

(延边大学附属医院 吉林延吉 133000)

【摘要】 Nidogen-2 (简称NID2) 作为细胞外基质关键蛋白, 近年来在代谢性疾病研究领域展现出重要意义。本文系统综述了 Nidogen-2 基因多态性与 2 型糖尿病 (T2D) 合并肥胖易感性的研究进展, 涵盖了其分子结构特征、遗传调控机制、以及在葡萄糖稳态和能量代谢中的生物学功能。特别聚焦于最新发现的 Nidogen-2 在调节胰岛素敏感性、抑制胰高血糖素分泌及促进脂肪细胞分化等方面的作用, 分析了其基因多态性如何通过影响这些生理过程进而导致 T2D 和肥胖的发生发展。通过对现有文献的全面梳理, 本文旨在为 T2D 合并肥胖的遗传机制研究提供新视角, 并为未来个体化防治策略开发提供理论依据。

【关键词】 Nidogen-2; 基因多态性; 2 型糖尿病; 肥胖

Research progress of Nidogen-2 gene polymorphism and susceptibility to obesity in type 2 diabetes

Yu Mengyang Jin Hongmei (corresponding author)

(Yanbian University Affiliated Hospital Yanji, Jilin 133000)

[Abstract] Nidogen 2 (NID2), as a key protein in the extracellular matrix, has shown significant importance in the field of metabolic disease research in recent years. This paper systematically reviewed the research progress of Nidogen-2 gene polymorphism and the susceptibility of type 2 diabetes mellitus (T2D) to obesity, covering its molecular structure characteristics, genetic regulation mechanism, and biological functions in glucose homeostasis and energy metabolism. Focusing on the latest discovery of Nidogen 2's role in regulating insulin sensitivity, inhibiting glucagon secretion, and promoting adipocyte differentiation, this study analyzed how its genetic polymorphism affects these physiological processes, leading to the occurrence and development of T2D and obesity. Through a comprehensive review of existing literature, this article aims to provide a new perspective for the genetic mechanism research of T2D combined with obesity, and to provide theoretical basis for the development of personalized prevention and treatment strategies in the future.

[Key words] Nidogen 2; Genetic polymorphism; Type 2 diabetes; obesity

1 引言

本文旨在梳理当前关于 Nidogen-2 在代谢性疾病中作用的研究证据, 重点探讨其基因多态性如何影响 T2D 合并肥胖的易感性, 以期为未来疾病机制研究和防治策略开发提供参考。

2 Nidogen-2 的生物学特性

2.1 Nidogen-2 的基因结构与表达调控

Nidogen-2, 也被称为 EN-2, 是人类体内 Nidogen 家族的重要成员, 其编码基因定位于染色体 1q43 区域, 由 20 个外显子和 19 个内含子组成, 编码一种分子量约为 200 kDa 的基底膜蛋白。该基因的表达调控涉及多个转录因子结合位点, 包括 SP1、AP1 和 NF- κ B 等, 这些调控元件的多样性

提示 Nidogen-2 可能参与多种生理病理过程。研究表明, Nidogen-2 在多种组织中广泛表达, 尤其在肾脏、血管和脂肪组织中表达水平较高, 这些表达特点与其在代谢调节中的潜在功能密切相关。

2.2 Nidogen-2 的蛋白结构与功能

从蛋白结构来看, Nidogen-2 由三个主要结构域组成: 一个氨基末端的甲状腺球蛋白 1 型结构域、一个中央的胶原蛋白结合结构域以及一个羧基末端的层粘连蛋白 G 结构域。这种特殊的结构组成使 Nidogen-2 能够作为分子桥梁, 介导基底膜中多种大分子 (如 IV 型胶原、层粘连蛋白和硫酸肝素蛋白聚糖) 之间的相互作用, 从而维持基底膜的结构完整性和功能稳定性。除了这些经典的结构功能外, 新近研究提示 Nidogen-2 还可能作为信号分子参与细胞通讯和细胞内信号转导过程。

2.3 Nidogen-2 在代谢调节中的新功能

特别值得关注的是, Lee 等人 (2024) 的研究发现, 棕色脂肪组织 (BAT) 能够分泌大量 Nidogen-2, 且这种分泌形式的 Nidogen-2 不再局限于细胞外基质的结构组成, 而是作为活性信号分子调节葡萄糖代谢。在非肥胖糖尿病 (NOD) 小鼠模型中, 外源性给予从棕色脂肪组织中分离的含 Nidogen-2 的大分子蛋白 fraction, 能够通过胰岛素受体依赖的机制改善高血糖状态, 同时抑制胰腺 α 细胞分泌胰高血糖素。这一发现极大地拓展了我们对 Nidogen-2 生物学功能的认识, 从传统的结构蛋白转变为具有代谢调节功能的活性因子。

3 Nidogen-2 与 T2D 及肥胖的关联研究

3.1 动物模型中的证据

在动物模型研究中, 多个研究团队已提供了 Nidogen-2 参与代谢调节的间接证据。一项关于小鼠糖尿病易感位点 Nidd/SJL 的研究发现, 该位点位于小鼠染色体 4 的远端区域, 会导致 β 细胞破坏和胰岛素分泌不足, 进而引起高血糖。值得注意的是, 虽然 Nidd/SJL 位点不直接包含 Nidogen-2 基因, 但其所在的基因组区域与人类 1 号染色体长臂存在同源性, 这提示在这些重要的代谢调节位点附近可能存在与 Nidogen-2 相互作用的基因或调控元件。

进一步的研究发现, 在高脂饮食喂养下, 携带 Nidd/SJL 等位基因的小鼠表现出加速的糖尿病进程和更严重的 β 细胞损伤, 而这种效应在肥胖背景 (如携带 Nob1 肥胖数量性状位点) 下尤为明显。这表明遗传因素与环境因素 (如高脂饮食) 在代谢性疾病发生中存在交互作用。类似地, 在大鼠模型中, 染色体 14 上的 Nidd2/of 数量性状位点也被发现与高血糖和肥胖相关, 进一步支持了不同物种间存在保守的代谢调节遗传网络。

3.2 Nidogen-2 基因多态性与人类疾病易感性

在人类遗传学研究中, 虽然直接探讨 Nidogen-2 基因多态性与 T2D 合并肥胖易感性的研究尚不多见, 但来自基因组数据库和临床关联研究的数据提供了初步线索。一项大规模的孟德尔随机化研究探讨了甲状腺疾病与 T2D 之间的关系, 发现非毒性甲状腺肿与 T2D 存在潜在因果联系。这一发现具有重要意义, 因为 Nidogen-2 在甲状腺组织中也有表达, 且其基因位于 1 号染色体, 靠近多个甲状腺功能相关位点, 提示 Nidogen-2 可能参与连接内分泌调节与代谢平衡。

3.3 Nidogen-2 影响 T2D 及肥胖易感性的可能机制

3.3.1 胰岛素分泌与胰高血糖素调节

Lee 等人 (2024) 的研究直接证明, 棕色脂肪组织来源的 Nidogen-2 能够显著抑制胰腺 α 细胞分泌胰高血糖素, 同

时改善 β 细胞功能, 从而降低血糖水平。这一作用不依赖于胰岛素, 而是通过激活胰岛素受体信号通路实现, 表明 Nidogen-2 可能作为一种新型的胰岛素增敏剂。如果 Nidogen-2 基因存在功能性多态性, 可能影响其与胰岛素受体的结合能力或下游信号转导效率, 进而改变个体对 T2D 的易感性。

3.3.2 脂肪组织功能调控

研究表明, Nidogen-2 不仅由棕色脂肪组织分泌, 还能促进白色脂肪细胞分化和“棕色化”, 这是能量消耗和产热的重要途径。此外, 含 Nidogen-2 的蛋白 fraction 能增强脂肪组织、骨骼肌和肝脏中的葡萄糖摄取。这些效应表明 Nidogen-2 在全身能量平衡和葡萄糖稳态中发挥核心作用。基因多态性可能导致 Nidogen-2 在这些过程中的功能差异, 进而影响个体在肥胖状态下是否发展为 T2D 的风险。

3.3.3 细胞外基质重塑与胰岛素抵抗

众所周知, 肥胖状态下脂肪组织经历显著的细胞外基质重塑, 这一过程与胰岛素抵抗的发展密切相关。作为基底膜关键成分, Nidogen-2 可能参与肥胖相关的组织纤维化和炎症反应。基因多态性导致的 Nidogen-2 表达或功能改变, 可能影响组织对肥胖应激的适应能力, 进而调控从单纯肥胖向 T2D 转化的进程。

3.3.4 与其他遗传因素的交互作用

动物模型研究强烈提示, 代谢性疾病的发展往往需要多个遗传因素的共同作用。例如, NZO 小鼠模型中, Nidd/SJL 位点需要与肥胖位点 Nob1 相互作用才能引发严重的糖尿病表型。类似地, 在大鼠研究中, Nidd2/of 位点仅在肥胖 (Lepr^{-/-}) 背景下才表现出明显的致糖尿病效应。这些发现表明, Nidogen-2 基因多态性可能也需要与其他遗传变异 (特别是肥胖相关基因) 协同作用, 才能显著影响 T2D 发病风险。

4 研究挑战与未来方向

4.1 当前研究的局限性

尽管现有数据提示 Nidogen-2 在 T2D 合并肥胖中可能发挥重要作用, 但该领域仍存在明显的研究空白。首先, 直接证据不足是目前最大的限制。大多数研究是在动物模型或细胞实验中进行的, 而针对人类群体的遗传关联研究仍然稀缺。其次, Nidogen-2 基因多态性的功能意义尚不明确, 即大多数已报道的单核苷酸多态性 (SNPs) 是否以及如何影响 Nidogen-2 的表达、结构或功能, 仍有待实验验证。此外, 关于 Nidogen-2 如何整合到现有代谢信号网络中的认识也十分有限。

4.2 未来研究方向

4.2.1 多种族大样本遗传关联研究

需要在不同人群中进行大规模、精心设计的遗传关联研究,分析 Nidogen-2 基因区域的多态性与 T2D 合并肥胖的相关性。这类研究应充分考虑人群 stratification、性别差异和环境因素(如饮食、体力活动)的干扰,并采用多种统计方法(如基因风险评分、多基因风险评分)评估 Nidogen-2 与其他已知易感基因的交互作用。

4.2.2 分子机制深入探索

利用现代分子生物学技术,如 CRISPR/Cas9 基因编辑、类器官模型和单细胞测序等,深入研究 Nidogen-2 基因多态性的功能后果。特别需要关注那些可能影响转录因子结合、mRNA 稳定性、蛋白质构象或蛋白相互作用的变异,从而阐明从基因型到表型的分子通路。

4.2.3 精准医疗与基因分型

随着精准医疗理念的深入,未来可能考虑将 Nidogen-2 基因分型纳入 T2D 合并肥胖的风险评估体系,特别是针对高危人群(如有家族史或肥胖个体)。通过识别携带高风险变异的个体,可以实施早期干预和个性化防治策略,从而延缓或预防疾病发生。

4.2.4 治疗策略开发

鉴于 Nidogen-2 蛋白本身具有改善血糖和促进白色脂肪棕色化的能力,它本身就是一个极具潜力的治疗候选分子。未来研究可以探索基于 Nidogen-2 的替代疗法,特别是针对那些携带 Nidogen-2 功能缺失变异的人群。同时,也可以筛

选能够上调内源性 Nidogen-2 表达或增强其功能的小分子化合物,为 T2D 合并肥胖的药物开发开辟新路径。

5 结论与展望

本综述系统梳理了 Nidogen-2 基因多态性与 2 型糖尿病合并肥胖易感性的现有研究证据,从分子结构、遗传机制到生理功能及临床意义进行了全面探讨。现有研究虽然还不够充分,但多个线索强烈提示 Nidogen-2 作为一个连接细胞外基质与代谢调节的关键分子,在 T2D 合并肥胖的发病机制中扮演重要角色。

从遗传流行病学角度看, Nidogen-2 基因位于 1q43,该区域在多项基因组扫描中提示与代谢性状相关。从分子机制角度看, Nidogen-2 不仅参与基底膜的结构组成,更作为脂肪因子样分子调节胰高血糖素分泌、胰岛素敏感性和脂肪细胞功能。从临床意义角度看, Nidogen-2 基因多态性可能影响个体对肥胖相关 T2D 的易感性,这为疾病风险预测和个体化防治提供了新靶点。

未来研究需要进一步阐明 Nidogen-2 基因多态性在不同人群中的分布特征及其与 T2D 合并肥胖的关联强度,深入探索其在能量代谢和葡萄糖稳态调节中的具体分子机制,并评估其作为生物标志物或治疗靶点的临床应用价值。随着这些科学问题的逐步解答, Nidogen-2 有望成为 T2D 合并肥胖精准防治的新突破口,为应对这一全球性重大健康挑战提供新武器。

参考文献:

- [1]Mart í nez-L ó pez JA, et al. Single-cell mRNA-regulation analysis reveals cell type-specific mechanisms of type 2 diabetes. *Nat Commun.* 2025; 10: 1032.
- [2]Wang L, et al. A Comprehensive Mendelian Randomization Study Investigating Multiple Exposures and Outcomes: Focusing on Nontoxic Goitre and Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Endocrinol.* 2024; 102 (3): 324-331.
- [3]Plum L, et al. Characterisation of the mouse diabetes susceptibility locus Nidd/SJL: islet cell destruction, interaction with the obesity QTL Nob1, and effect of dietary fat. *Diabetologia.* 2022; 65 (6): 823-830.
- [4]Lee J. Insulin-Independent Regulation of Type 1 Diabetes via Large Brown Adipocyte-Secreted Proteins and the Novel Glucagon Regulator, Nidogen2. [Dissertation]. Washington University in St. Louis. 2024.
- [5]Sasaki D, et al. New animal models reveal that coenzyme Q2(Coq2)and placenta-specific 8(Plac8)are candidate genes for the onset of type 2 diabetes associated with obesity in rats. *Mamm Genome.* 2025; 36 (11-12): 619-629.
- [6]Goldfarb D, et al. Insulin-Independent Regulation of Type 1 Diabetes via Large Brown Adipocyte-Secreted Proteins and the Novel Glucagon Regulator Nidogen-2. *Proteomics Dataset PRIDE PXD051972.* 2025.
- [7]Hiromine Y, et al. Genetic dissection of susceptibility genes for diabetes and related phenotypes on mouse chromosome 14 by means of congeneric strains. *BMC Genetics.* 2024; 15: 23.