

# KCNQ1基因与肥胖对2型糖尿病影响的研究进展

黄兴, 未友鹏

赣南医科大学第一附属医院全科医学科, 江西 赣州

收稿日期: 2026年5月5日; 录用日期: 2026年5月29日; 发布日期: 2026年6月9日

## 摘要

2型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)是一种代谢功能异常的疾病, 主要表现为机体对胰岛素的敏感性降低及胰岛 $\beta$ 细胞分泌功能受损。该疾病的发病机制涉及多因素相互作用, 目前医学界普遍认同遗传易感性、外部环境因素以及个人生活习惯在其发生发展中起着关键作用。在相关基因研究中钾电压门控通道亚家族Q成员1 (potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1, KCNQ1)作为调控电压敏感型钾离子通道的重要遗传因子, 对胰岛素的分泌及血糖的调控具有重要的作用。KCNQ1基因多态性是2型糖尿病发病的重要危险因素。全基因组关联研究已证实KCNQ1基因多态性与2型糖尿病风险相关, 尤其是在亚洲及欧洲的部分群体也发现了这种相关性。体重超标是引发2型糖尿病的重要诱因之一, 脂肪堆积会加剧胰岛 $\beta$ 细胞的工作负担, 导致机体对胰岛素敏感性下降, 进而影响胰岛细胞的正常功能。这种状况与KCNQ1基因的相互作用可能通过DNA修饰、炎症反应等多种机制, 在2型糖尿病的病理进程中发挥重要作用。因此, 本研究深入研究KCNQ1基因与肥胖交互作用对T2DM影响, 探究KCNQ1基因与T2DM的发病关系, 希望为临床T2DM的诊治提供重要的参考。

## 关键词

2型糖尿病, 肥胖, KCNQ1基因, 危险因素

# Research Progress on the Impact of KCNQ1 Gene and Obesity on Type 2 Diabetes

Xing Huang, Youpeng Wei

The General Practice Department of the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

Received: May 5, 2026; accepted: May 29, 2026; published: June 9, 2026

## Abstract

**Type 2 diabetes (T2DM) is a metabolic disorder characterized by reduced sensitivity of the body to insulin and impaired function of pancreatic  $\beta$  cells. The pathogenesis of this disease involves the interaction of multiple factors. Currently, the medical community generally agrees that genetic susceptibility, external environmental factors, and personal lifestyle play key roles in its occurrence and development. In related gene research, potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1 (KCNQ1), as an important genetic factor regulating voltage-sensitive potassium ion channels, plays a significant role in insulin secretion and blood glucose regulation. The polymorphism of the KCNQ1 gene is an important risk factor for the onset of type 2 diabetes. Genome-wide association studies have confirmed that the polymorphism of the KCNQ1 gene is associated with the risk of type 2 diabetes, and this correlation has also been found in some Asian and European populations. Excessive weight is one of the important triggers for type 2 diabetes. Fat accumulation will increase the workload of pancreatic  $\beta$  cells, leading to a decrease in insulin sensitivity and subsequently affecting the normal function of pancreatic cells. This interaction with the KCNQ1 gene may play an important role in the pathological process of type 2 diabetes through various mechanisms such as DNA modification and inflammatory response. Therefore, this study deeply investigates the interaction between KCNQ1 gene and obesity on the impact of T2DM, and explores the relationship between the KCNQ1 gene and the onset of T2DM, hoping to provide important references for the clinical diagnosis and treatment of T2DM.**

## Keywords

**Type 2 Diabetes, Obesity, KCNQ1 Gene, Risk Factor**

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一类以慢性高血糖和糖耐量受损为特征的代谢性疾病,临床分为 1 型、2 型、妊娠糖尿病及其他类型[1]。其中 2 型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)最为常见,其发病主要与胰岛素抵抗或分泌不足相关,导致糖脂代谢异常,在中国占糖尿病人群的 90%。T2DM 高危因素中,高体质量指数(body mass index, BMI)是主要危险因素,肥胖尤其是内脏脂肪堆积可引发慢性系统性炎症、胰岛素抵抗等问题。T2DM 的发生发展与遗传、环境等多因素交互作用相关,明确其易感遗传基因对疾病防治具有重要意义[2]。目前,通过日本与欧洲团队的全基因组关联研究(GWAS),已鉴定出新型 T2DM 易感基因 KCNQ1 [3]。本文将探讨 KCNQ1 基因与肥胖的交互作用对 T2DM 的影响及二者的发病关联,为临床 T2DM 诊治提供参考。

## 2. KCNQ1 基因的概述

KCNQ1 基因定位于人类 11 号染色体短臂 15.5 区域,基因组跨度约 400 kb,含 17 个外显子,外显子长度差异显著(14 号外显子 47 bp, 16 号外显子 1122 bp)。该基因编码的 KvLQT1 蛋白属于电压敏感型钾通道家族,由 676 个氨基酸构成,具有 6 个跨膜结构域、1 个 Shaker 样功能域及独特孔道区域,可调控心肌细胞动作电位复极及上皮组织水电解质平衡。表达谱显示, KCNQ1 基因在心肌组织高丰度表达,

在胰腺、肺脏、肝脏等多器官及胰岛  $\beta$  细胞系中也有不同程度表达。此外, KCNQ1 基因突变可导致钾离子通道功能紊乱, 诱发多种遗传性心脏电生理异常。

### 3. 肥胖的概述

近年来, 全球肥胖问题呈爆发式增长, 已波及约 20 亿成年人和 3.4 亿未成年人。现代医学研究表明, 脂肪组织并非单纯的能量储备器官, 而是具有异质性和可塑性的复杂系统, 兼具内分泌与免疫功能, 通过释放生物活性物质调控人体代谢与能量平衡。肥胖可诱发 T2DM, 发病风险与 BMI 成正比, 其中内脏脂肪是重要诱因, 二者关联机制复杂。研究显示, 内脏肥胖可导致脂肪组织功能紊乱并产生多种炎症因子, 二者交互作用诱发胰岛素抵抗及 T2DM; 肥胖与 T2DM 的发生发展还与遗传、表观遗传、脂肪因子等多种因素密切相关。

### 4. KCNQ1 基因对 T2DM 的影响

2008 年, Unoki 等使用 207,097 个 SNP 作为日本 T2DM 患者与健康对照进行 GWAS 的研究。研究发现, KCNQ1 是 T2DM 的一个重要致病基因, 其中 rs2283228、rs2237895、rs2237897 与 T2DM 的发病密切相关。新加坡人群中 rs2237895、rs223789 基因位点与 T2DM 相关。同时, 日本的 Yasuda 等人也首次证实了 KCNQ1 基因 rs2237892 变异在中国、韩国、欧洲等地区证实与 T2DM 易感性显著相关。Tan 等研究显示, 中国、马来西亚、新加坡等人群中的 KCNQ1 基因位点均与 T2DM 易感性显著相关。尤其是中国人群中 3 个基因位点的遗传多态性与中国人群高血糖和胰岛  $\beta$  细胞密切相关。

在中国汉族人群中, Hu 团队首次揭示了 KCNQ1 基因与 2 型糖尿病(T2DM)的关联性。该研究纳入了 1769 例 T2DM 患者和 1734 例血糖正常个体, 重点分析了 KCNQ1 基因的 5 个单核苷酸多态性位点(rs2074196, rs2237892, rs2237895, rs2237895, rs2237897)。研究数据表明, rs2237892 和 rs2237897 这两个位点与 T2DM 发病风险显著相关。值得注意的是, rs2237897 位点变异会影响精氨酸刺激后的胰岛素和 C-肽分泌反应, 而 rs2237895 位点则可能干扰正常的胰岛素分泌过程。另一项由 Liu 团队开展的研究, 在 1912 例 T2DM 患者和 2041 例血糖正常对照中进一步证实了 KCNQ1 基因 rs2237892、rs2237895 和 rs2237897 位点与 T2DM 发生发展的密切关联。Qi 等研究者对 3210 例汉族人群进行 SNP 检测后也发现, 该基因区域不仅参与 T2DM 的发病过程, 还可能影响空腹血糖水平的调节。关于 KCNQ1 基因的具体致病机制, 目前尚未完全阐明。2002 年 Warth 等人的动物实验显示, KCNQ1/KCNE1 复合物在小鼠胰腺组织中高度表达, 能够形成钾离子通道并产生缓慢激活的钾电流。这种作用可能通过间接调节细胞内钙离子浓度, 进而影响乙酰胆碱介导的钙激活氯离子通道传导, 最终调控胰腺的分泌功能。然而, 2009 年的研究报告显示, 在某些 KCNQ1 基因发生无义突变的人类个体或 KCNQ1 基因敲除小鼠模型中, 并未观察到高血糖或糖耐量异常的表现。Yamagata 研究组首次将 KCNQ1 基因转入 MIN6 胰岛细胞系进行功能研究, 结果发现该基因在细胞中的表达水平显著升高。基于这些发现, 研究者推测钾离子通道可能通过调控胰岛  $\beta$  细胞中 KCNQ1 的表达, 进而抑制胰岛素分泌并导致血糖升高。不过, 这一假说的具体分子机制仍有待更深入的实验验证。

### 5. 肥胖与 T2DM 的关系

超重与 2 型糖尿病密切相关, 其中腹部脂肪堆积尤其容易引发机体对胰岛素敏感度下降。胰岛素抵抗可以发展成 T2DM, 导致  $\beta$  细胞缺失。我国有 45.4% 的糖尿病肥胖人群, 体重下降 10 kg 左右可以减少 25% 的糖尿病死亡率。近 30 年来, 中国成人平均 BMI 上升 1.8 kg/m<sup>2</sup>, 肥胖发生率是正常人群的 8 倍, 糖尿病是 14 倍。多项研究证实, 体重超标与 2 型糖尿病发病存在显著关联。特别是中心性肥胖, 即腹腔

内脂肪过度积聚, 已被证实会显著提升胰岛素抵抗及 2 型糖尿病的患病概率。内脏脂肪的异常堆积会干扰内分泌系统的正常运作, 同时引发炎症因子分泌紊乱, 这些变化都会加剧胰岛素抵抗现象, 最终诱发糖尿病。另有研究指出, 腹部脂肪的积累与慢性低度炎症、胰岛素敏感性下降以及血脂代谢紊乱存在密切联系。相较于代谢状态相对正常的肥胖人群, 代谢异常的肥胖患者皮下脂肪组织中可检测到更多促炎性巨噬细胞及相关炎症蛋白编码基因的表达。不过, 目前尚无法明确这些现象究竟是引发胰岛素抵抗的诱因, 还是其导致的结果。某些炎症因子可能通过干扰胰岛素信号通路, 影响肝脏和肌肉组织对葡萄糖和脂质的正常代谢, 最终引发全身性的胰岛素抵抗。值得注意的是, 半乳糖凝集素-1 作为一种参与细胞成熟和稳态调节的糖结合蛋白, 在肥胖及胰岛素抵抗患者的脂肪组织中呈现高表达状态。这种蛋白与糖脂代谢调控、胰岛素信号转导、炎症反应等关键代谢过程密切相关, 同时也参与了糖尿病肾病和视网膜病变等并发症的发生发展。由此可见, 肥胖与 2 型糖尿病之间存在复杂的病理生理联系, 是导致该疾病发生的重要危险因素。

多项研究表明, 体重超标导致 2 型糖尿病的主要机制涉及脂肪堆积引发的胰岛素敏感性下降、血液中胰岛素水平持续升高, 同时削弱肌肉等外周组织摄取葡萄糖的能力, 最终造成血糖调节功能紊乱。胰岛素抵抗是导致肥胖及 T2DM 的重要病因。肥胖可导致机体 T 细胞数目改变, 进而引发炎症反应及胰岛素抵抗[4]。Rab4b 参与调控胞内运输的鸟嘌呤三磷酸酶(GTPase), 参与 T 细胞多种疾病。研究发现, Rab4b 基因敲除后, 肥胖小鼠出现脂肪细胞肥厚、胰岛素抵抗、胰岛素抵抗等恶化等。其表型与 Th17 增多、调节性细胞(Treg)降低有关、促进 Th17 向自发性分化有关。Th17/Treg 平衡失调是诱发脂肪组织炎症反应、抑制脂肪形成、促进肝、肌内脂肪沉积。据此, 肥胖脂肪组织中 T 细胞 Rab4b 基因敲除后, 会影响 T 细胞分化, 进而引起脂肪组织重构及胰岛素抵抗[5]。

## 6. KCNQ1 基因与肥胖的关系

目前已有多个研究证实 KCNQ1 基因与肥胖的发生发展相关。GWAS 分析发现, KCNQ1 基因区存在多个与肥胖症密切相关的 SNP 位点。其中 rs2237892、rs2237895、rs2237897、rs2237895、rs2237897 等个单核苷酸多态性(SNPs)与肥胖的相关性显著。例如。一项日本研究显示, rs2237892 的 C 等位基因与 BMI 及腰围有明显的相关性。不同种族之间, KCNQ1 基因与肥胖的相关性存在差异。亚洲的调查结果较为一致性, 而欧洲的调查结果则不尽相同, 存在一定的争议。这种差异可能与不同种族间遗传频率分布、环境因素的交互作用以及实验设计不同导致。此外, KCNQ1 的遗传变异可能通过调节机体的胰岛素分泌及能量代谢增加个体的肥胖易感性, 其通道功能改变会影响胰岛分泌与机体能量代谢[6]。在分子机制上, 肥胖主要通过表观遗传与炎症通路调控 KCNQ1: 肥胖可诱导 KCNQ1 基因 DNA 甲基化异常, 抑制其转录表达, 该甲基化改变可能存在胰岛、脂肪、肝脏等组织特异性, 且理论上可被运动、药物等干预逆转, 但相关研究仍不足; 同时, 肥胖引发的 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等慢性炎症因子会抑制 KCNQ1 活性, 而 KCNQ1 多态性可放大炎症反应, 加剧胰岛素抵抗, 形成肥胖-炎症-KCNQ1 异常的病理环路。

## 7. KCNQ1 基因与肥胖对 T2DM 的影响

近年来的研究表明[7], KCNQ1 基因与肥胖之间存在交互作用, 共同影响 T2DM 的发生发展。KCNQ1 基因多态性与 T2DM 风险相关, 而肥胖是 T2DM 发病的重要因素, 这种交互作用会引发 T2DM 的发病。肥胖可引起 KCNQ1 的表观遗传学改变。已有研究表明, 肥胖人群 KCNQ1 基因 DNA 甲基化异常, 进而影响其转录及表达, 进而影响胰岛素分泌。肥胖所致的慢性低度炎症反应可影响 KCNQ1 基因[8]。研究发现, 炎症因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等可以影响胰岛内 KCNQ1 基因的活性, 进而影响胰岛  $\beta$  细胞的活动及胰岛素分泌。肥胖引发的胰岛素抵抗会加重  $\beta$  细胞负荷, 长期代偿导致功能耗竭; 肥胖与 KCNQ1 变异

协同降低胰岛素、C-肽分泌, 加速  $\beta$  细胞凋亡与功能衰退。此外, 游离脂肪酸等肥胖相关代谢产物可直接抑制 KCNQ1 通道活性, 进一步阻断胰岛素分泌, 形成恶性循环[9]。肥胖是一种常见的慢性炎症疾病, 其发生发展为系统性炎症、胰岛素抵抗及 T2DM。在体型偏瘦的情况下, 常规尺寸的脂肪细胞会与巨噬细胞产生特定的“双向交流”机制。当脂肪细胞发生体积异常增大时, 会释放过量促炎性细胞因子, 这些物质能够吸引免疫细胞聚集, 从而加剧局部组织的炎症反应过程[7] [10]。

## 8. 总结

综上所述, 2 型糖尿病(T2DM)属于一种长期性非感染性病症, 其发病过程涉及遗传因素与环境因素的交互作用, 致病机理具有高度复杂性特征。但是, 随着科技的发展, T2DM 的发病机制也在不断地被揭示, 这对于整个社会都是一种积极的影响。遗传多态性是 T2DM 研究的重要手段, 目前已有大量新的致病基因被鉴定出来。肥胖是 T2DM 发病的重要因素, KCNQ1 基因与肥胖的发生发展相关, KCNQ1 基因与肥胖的相互作用共同参与胰岛素抵抗, 引发 T2DM。但当前领域仍存在部分知识空白: 其一, 肥胖诱导的 KCNQ1 甲基化改变是否具有组织特异性, 即在胰岛、脂肪、肝脏等关键代谢组织中的甲基化模式与表达调控是否存在差异尚未明确; 其二, 针对肥胖引发的 KCNQ1 表观遗传异常, 是否存在运动、膳食干预或特定药物等可逆转该改变的有效措施, 仍缺乏实验与临床研究验证; 其三, KCNQ1 基因与肥胖交互作用调控 T2DM 的具体分子通路、信号传导机制尚未完全解析; 其四, 不同种族间 KCNQ1 基因多态性与肥胖、T2DM 关联的差异根源, 以及遗传背景与环境因素的协同作用机制仍需深入探索。

后续研究应聚焦上述空白, 系统解析 KCNQ1 基因与肥胖相互作用的分子机制, 探索靶向该通路的表观遗传干预手段, 开展多中心、跨种族的验证研究, 最终为 T2DM 的风险筛查、个体化预防与精准诊疗提供科学依据。

## 参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(4): 311-398.
- [2] 胡莎莎, 应永军, 卢瑛. C/EBP  $\beta$  对心房肌细胞 KCNQ1 基因表达的调控作用研究[J]. 心电与循环, 2022, 41(4): 326-330.
- [3] Yasuda, K., Miyake, K., Horikawa, Y., Hara, K., Osawa, H., Furuta, H., *et al.* (2008) Variants in KCNQ1 Are Associated with Susceptibility to Type 2 Diabetes Mellitus. *Nature Genetics*, **40**, 1092-1097. <https://doi.org/10.1038/ng.207>
- [4] Wu, F., Hu, X., Li, X. and Huang, Y. (2024) Identification of KCNQ1 as a Diagnostic Biomarker Related to Endoplasmic Reticulum Stress for Intervertebral Disc Degeneration Based on Machine Learning and Experimental Evidence. *Medicine*, **103**, e40661. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000040661>
- [5] Shakerian, S., Rashidi, H., Birgani, M.T. and Saberi, A. (2022) KCNQ1 Rs2237895 Polymorphism Is Associated with the Therapeutic Response to Sulfonylureas in Iranian Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, **21**, 33-41. <https://doi.org/10.1007/s40200-021-00931-y>
- [6] 李寅辉, 张婷婷, 刘浩. KCNQ1、SRR 基因多态性与维吾尔族及汉族 2 型糖尿病的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(7): 534-542.
- [7] Hu, F.L., Zhang, Y.Y., Qin, P., *et al.* (2021) Integrated Analysis of Probability of Type 2 Diabetes Mellitus with Polymorphisms and Methylation of KCNQ1 Gene: A Nested Case-Control Study. *Journal of Diabetes*, **13**, 975-986. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13212>
- [8] 陈颖, 夏明锋, 李小英. 体脂分布与糖尿病风险[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 9(4): 218-220.
- [9] 夏小慧, 王卉, 张社平, 等. KCNQ1 基因 7 个位点单核苷酸多态性与糖尿病前期人群运动干预敏感性的关联[J]. 中国康复理论与实践, 2018, 24(5): 575-580.
- [10] Belzile, A., Ayivi, S.P.G., Asselin, G., Provost, S., Lemieux Perreault, L., Cyr, M., *et al.* (2025) A Genome-Wide Study of the Effect of Alcohol Consumption on the Risk of Type 2 Diabetes. *Clinical Nutrition Open Science*, **60**, 78-88. <https://doi.org/10.1016/j.nutos.2025.02.001>.