

Klotho生物学功能与Insulin/IGF-1通路关系的研究进展

韩香, 黄曙, 季国忠

韩香, 黄曙, 季国忠, 南京医科大学第二附属医院消化医学中心 南京医科大学消化内镜研究所 江苏省南京市 210011
季国忠, 教授, 主任医师, 主要从事消化病常见病, 多发病方面的研究。

国家自然科学基金青年科学基金资助项目, No. 81001076
江苏省六大人才高峰项目

作者贡献分布: 本文综述由韩香完成; 黄曙与季国忠审校。

通讯作者: 季国忠, 教授, 主任医师, 210011, 江苏省南京市, 南京医科大学第二附属医院消化医学中心, 南京医科大学消化内镜研究所. jgzl@163.com

电话: 025-58509996

收稿日期: 2010-11-03 修回日期: 2010-12-07

接受日期: 2010-12-15 在线出版日期: 2011-01-18

Progress in understanding the relationship between Klotho and the insulin/IGF-1 signaling pathway

Xiang Han, Shu Huang, Guo-Zhong Ji

Xiang Han, Shu Huang, Guo-Zhong Ji, Institute of Digestive Endoscopy & Medical Center for Digestive Diseases, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu Province, China

Supported by: the National Natural Science Foundation of China for the Youth, No. 81001076; and the Foundation for "Talents in Six Fields" of Jiangsu Province

Correspondence to: Professor Guo-Zhong Ji, Institute of Digestive Endoscopy & Medical Center for Digestive Diseases, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu Province, China. jgzl@163.com

Received: 2010-11-03 Revised: 2010-12-07

Accepted: 2010-12-15 Published online: 2011-01-18

Abstract

Klotho was originally identified as an anti-aging gene that can regulate the aging process and aging-related diseases, including the metabolism of vitamin K, calcium and phosphorus and the function of the cardiovascular system and immune system. Insulin/insulin-like growth factor-1 (IGF-1) signaling pathway is also involved in the aging process and can extend life span when altered. Recent findings prove that there is close association between the anti-aging role of Klotho and the insulin/IGF-1 signaling pathway. This paper aims to elucidate the relationship between Klotho and the insulin/IGF-1 signaling pathway.

Key Words: Klotho; Insulin/insulin-like growth fac-

tor-1; Aging; Oxidative stress; Carcinoma

Han X, Huang S, Ji GZ. Progress in understanding the relationship between Klotho and the insulin/IGF-1 signaling pathway. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(2): 111-115

摘要

Klotho基因是一个与衰老密切相关的基因, 他参与维生素K和钙、磷的代谢, 保护心血管系统, 影响机体的免疫功能, 对衰老及衰老相关性疾病进行调节。胰岛素/胰岛素样生长因子-1(insulin/insulin-like growth factor-1, Insulin/IGF-1)信号通路也参与衰老及衰老相关性疾病的调节, 其发生改变可以增加寿命, 延缓衰老。近年来大量研究发现Klotho发挥其生物学功能与其抑制Insulin/IGF-1信号通路的激活密切相关, 本文就此予以综述。

关键词: Klotho; 胰岛素/胰岛素样生长因子-1; 衰老; 氧化应激; 肿瘤

韩香, 黄曙, 季国忠. Klotho生物学功能与Insulin/IGF-1通路关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2011; 19(2): 111-115

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/111.asp>

0 引言

Klotho基因是Kuro-o等^[1]在1997年研究自发性高血压时发现的一个与人类衰老密切相关的基因, 其小鼠中的缺陷表达会引起一系列类似人类衰老的表型^[2-8]; 反之, 其过表达则能够延长小鼠的寿命^[9], 增强小鼠抵抗氧化应激的能力^[10-12]。近年来关于Klotho基因生物学功能的分子机制的研究越来越多, 其中重要的一项便是与生命进化密切相关的Insulin/IGF-1信号通路^[13,14]。因此, 本文旨在说明Insulin/IGF-1通路在Klotho基因生物学功能发挥过程中的作用。

1 Klotho基因特性

小鼠的Klotho基因全长约50 kb, 由5个外显子和4个内含子组成, 定位于染色体的13q12, 转录产物约5.2 kb^[11,15,16]。其启动子区内缺乏TATA盒,

■背景资料

Klotho基因是一个与衰老有关的基因, 其发生突变的表型类似人类的衰老表现, 包括寿命缩短、不育、动脉硬化、皮肤萎缩、骨质疏松和肺气肿等。近年研究表明Klotho蛋白参与衰老、氧化应激、肿瘤发生发展等多个生物学过程。

■同行评议者

曹师承, 教授, 中国医科大学基础医学院运动医学基础教研室

■研发前沿

近年来,关于Klotho功能发挥的内在机制研究逐渐受到重视,尤其是其与Insulin/IGF-1通路关系的研究。研究发现Klotho通过抑制Insulin/IGF-1通路发挥生物学功能,但目前对其具体认识仍然不够,有待进一步研究。

但有4个潜在的转录因子Sp1结合位点^[16]。在其外显子3区,存在一个选择性的剪接位点,因此可以编码生成2种转录产物—跨膜型和分泌型Klotho蛋白^[15-17]。跨膜型Klotho蛋白,由1 014个氨基酸组成,包括一个N末端信号序列、带有2个内部重复片段KL1和KL2的胞外区、一个单跨膜区和一个短胞内区,其中在KL1和KL2之间有一段Lys-Lys-Arg-Lys(赖氨酸-赖氨酸-精氨酸-赖氨酸)序列,可能是蛋白酶裂解位点,此处裂解后可将胞外段释放到体液中发挥作用^[16-18]。分泌型Klotho蛋白,由550个氨基酸组成,仅含有N末端信号序列和KL1胞外区,没有KL2胞外区、跨膜区和胞内区^[16,17]。

小鼠的Klotho基因在肾脏和脉络丛上皮中高表达^[1],在垂体、胎盘、骨骼肌、膀胱、胰腺、睾丸、卵巢、结肠及内耳等组织中低表达^[19-21],主要编码跨膜型蛋白^[15];大鼠Klotho基因的表达主要限于肾脏,另外在脑、肺、直肠和性腺中也有低表达^[16,22],编码跨膜型蛋白;人的Klotho基因也主要在肾脏表达,此外还在胎盘、前列腺和小肠等组织中表达,以编码分泌型蛋白为主^[15,19]。综合以上研究可知Klotho基因的表达仅限于特定的组织,然而其突变所引起的表型改变却可以涉及多个器官和组织,可见Klotho蛋白或其代谢产物可以如体液因子一样在循环中发挥功能,因此未来的研究中我们首先应该找出体液中Klotho蛋白或其代谢物的主要来源,以便研究其下一步作用的机制。

2 Klotho通过Insulin/IGF-1信号通路发挥其生物学功能

近来的研究发现Klotho蛋白可能作为循环因子^[23,24]调控Insulin/IGF-1通路:Klotho蛋白能够与细胞表面高亲和力而又未知的受体相结合从而激活受体,受体激活后可以抑制IGF-1受体和胰岛素受体底物中酪氨酸的磷酸化,抑制胰岛素受体底物与磷脂酰肌醇激酶-3的联合,抑制Akt/PKB丝氨酸的磷酸化,最终发挥其生物学功能^[10,25]。

2.1 抑制衰老 Utsugi等研究发现Klotho基因缺失的小鼠会出现低血糖,对胰岛素非常敏感,并且其IGF-1的mRNA水平增高^[6,7]。而相反在过表达Klotho基因的小鼠体内,虽然其空腹血糖是正常的,但是对insulin(♂)和IGF-1(♀)却产生了抵抗力^[17]。在体外用胰岛素以及IGF-1处理细胞后发现Klotho可以抑制其受体的自身磷酸化^[17,26]。这

些研究提示了Klotho蛋白可以抑制Insulin/IGF-1信号通路,而Insulin/IGF-1信号通路的适度抑制恰恰是生命体抑制衰老的一种进化保守机制^[13]。编码蠕虫胰岛素受体同族物,胰岛素受体底物同族物和磷脂酰肌醇激酶同族物的基因发生功能缺失的突变后能增加成年蠕虫的寿命^[27,28]。同一现象在其他的一些动物模型包括果蝇^[29]、侏儒鼠^[30]以及胰岛素受体敲除的小鼠^[31]中也均有发现。有趣的是在胰岛素受体敲除的Klotho转基因小鼠中,虽然小鼠寿命都得到延长,但♀小鼠的寿命要明显长于♂小鼠,这一差异很可能与雌性小鼠Klotho蛋白的酶活性不同有关^[10,32-34]。因此通过综合分析以上研究可知Klotho蛋白可以通过抑制Insulin/IGF-1通路来抵抗衰老,并且在这一过程中还有其他一些调控因素的参与。这给了我们一个重要的思路:对Klotho蛋白作用Insulin/IGF-1通路路径中的靶点进行针对性的阻断,可以延缓衰老,提高寿命。

2.2 抵抗氧化应激 近年来研究已证实哺乳动物体内FOXOs(single forkhead box O)转录因子是Insulin/IGF-1通路的下游靶标^[27,35-39],受Insulin/IGF-1信号的负性调控^[40]。Insulin/IGF-1通路的激活会引起丝氨酸-苏氨酸激酶的磷酸化和激活,继而使得FOXOs磷酸化,磷酸化后的FOXOs将从核内排除并且失活。如果这一过程被阻断,核内FOXOs将会直接结合于抗氧化酶类(包括过氧化氢酶和线粒体超氧化物歧化酶)^[41]的启动子区域,上调他们的表达,从而促进活性氧的去除,增强抵抗氧化应激的能力。而在研究Klotho过表达的转基因小鼠时发现:其Insulin/IGF-1通路受到抑制,肌肉组织中线粒体超氧化物歧化酶(mitochondrial manganese-superoxide dismutase)表达增加,磷酸化的FOXOs转录因子表达减低,同时在尿液中发现低水平的8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxydeoxyguanosine),而8-羟基脱氧鸟苷正是DNA氧化损伤的标志,将致死剂量可以产生大量活性氧的强氧化剂百草枯注入Klotho过表达的转基因小鼠体内后,这些转基因小鼠仍然可以存活^[11]。在体外,用Klotho蛋白的胞外段处理细胞后发现其SOD2表达增加,并且能抵抗百草枯^[11]和过氧化氢^[12,42]所致的氧化损伤和凋亡。这些研究表明Klotho的过表达可以抵抗氧化应激,而这种抵抗氧化应激的能力可能与其调控Insulin/IGF-1通路相关。Marie等^[43]在研究漂亮新小杆线虫时也发现了Klotho类似的作用机制。目前大部分观点支持Klotho蛋白可以通过抑

■相关报道

Utsugi、Wolf等研究发现Klotho能够通过抑制Insulin/IGF-1通路受体的磷酸化,延缓衰老、抵抗氧化应激并且影响肿瘤的发生发展。在乳腺癌和肺癌的体外研究中其作为肿瘤抑制因子,而在卵巢癌中作为促进因子发挥作用。

制Insulin/IGF-1通路,降低FOXOs磷酸化水平,从而激活FOXOs,使得线粒体超氧化物歧化酶表达增加,活性氧去除增多,最终降低氧化应激的压力.而且有研究还发现氧化应激压力的下降可以恢复链脲霉素模型大鼠肾脏Klotho蛋白的表达^[44].另一方面Lorenzi等^[45]在研究胰岛素抵抗的动物模型时却发现模型组和对照组之间Klotho蛋白的表达并无差别,并且Insulin/IGF-1通路在稳定表达Klotho的HEK293细胞中也并未受到抑制.那么Klotho蛋白是否能够通过抑制Insulin/IGF-1通路来抵抗氧化应激?其作用是否受到其他因素的限制?这一问题还有待我们进一步的研究探讨.

2.3 肿瘤相关因子 近年来的研究显示Klotho在肿瘤的发生发展过程中扮演重要的角色^[46-50],且这一作用与Insulin/IGF-1通路密切相关.在人乳腺癌组织免疫组织化学的实验中发现,正常的乳腺上皮细胞表达Klotho蛋白,而在原位导管癌和侵袭性乳腺癌中Klotho蛋白表达则显著减少^[48].敲除乳腺癌MCF-7细胞中内源性Klotho基因,会促进肿瘤细胞的增殖,而过表达Klotho基因则肿瘤细胞的侵袭力降低^[26].进一步研究发现Klotho的肿瘤抑制作用可能是通过抑制Insulin/IGF-1信号通路来完成的:敲除乳腺癌细胞中的Klotho基因会促进IGF-1所致的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的磷酸化;过表达Klotho基因则能够减弱IGF-1诱导的IGF-1受体、胰岛素受体底物1、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1和胞外信号调节激酶的磷酸化;Klotho抑制IGF-1信号通路后会增强CCAAT/增强子结合蛋白的表达,而这些表达增强的蛋白正是乳腺癌细胞生长的抑制物^[26].

Chen等^[49]在研究肺癌细胞系A549时也发现,Klotho可以通过抑制Insulin/IGF-1通路影响肺癌细胞的增殖以及肺癌的形成:Klotho的过表达能显著抑制肺癌细胞的增殖,但是这种抑制却能够为IGF-1所恢复;在Klotho过表达的肺癌细胞中,Insulin受体和IGF-1受体的磷酸化明显受到抑制;用Insulin/IGF-1刺激Klotho沉默的肺癌细胞时发现Insulin及IGF-1受体的磷酸化大大增强.

与前相反的是,Lu等^[50]在研究上皮来源的卵巢癌时发现,分泌型Klotho蛋白的高表达与卵巢癌的高患病风险以及死亡相关,并且与IGF-1以及胰岛素样生长因子结合蛋白-3的表达正相关.

目前的报道虽然显示Klotho可以通过调控Insulin/IGF-1通路影响肿瘤的发生发展,但其涉

及的肿瘤类别还很少,并且Klotho究竟是发挥肿瘤抑制作用还是促进作用,其是否存在组织特异性,Insulin/IGF-1通路又在其中扮演何角色,这些问题都尚未搞清,或许这将成为下一步的研究热点并为肿瘤治疗带来新的希望.

3 结论

Klotho基因是一与衰老密切相关的基因,自其发现以来吸引了众多学者的研究.本文综述了近几年的文献,从Klotho调控Insulin/IGF-1通路的角度讨论其参与衰老、氧化应激以及肿瘤发生发展的生物学过程,目前对这一方面也仍然缺少足够的认识,有待进一步深入的研究.Klotho表达仅限于特定的组织,那么调控Insulin/IGF-1信号通路的Klotho蛋白主要来源为何;Klotho在调控Insulin/IGF-1通路过程中受体为何,受体是否存在组织特异性;Klotho调控Insulin/IGF-1通路的调控因素有哪些,调控的下游靶基因有哪些;另外,Klotho是否还通过Insulin/IGF-1通路参与其他一些未知的复杂的生物学过程.这些问题需要我们更深入的研究探讨,而这些问题的解决必将会为Klotho和Insulin/IGF-1通路关系的研究提供新的理论依据,为衰老性疾病以及肿瘤等重大疾病的防治提供新的方向和线索.

4 参考文献

- 1 Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, Ohyama Y, Kurabayashi M, Kaname T, Kume E, Iwasaki H, Iida A, Shiraki-Iida T, Nishikawa S, Nagai R, Nabeshima YI. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390: 45-51
- 2 Shiraki-Iida T, Iida A, Nabeshima Y, Anazawa H, Nishikawa S, Noda M, Kuro-o M, Nabeshima Y. Improvement of multiple pathophysiological phenotypes of klotho (kl/kl) mice by adenovirus-mediated expression of the klotho gene. *J Gene Med* 2000; 2: 233-242
- 3 Saito Y, Yamagishi T, Nakamura T, Ohyama Y, Aizawa H, Suga T, Matsumura Y, Masuda H, Kurabayashi M, Kuro-o M, Nabeshima Y, Nagai R. Klotho protein protects against endothelial dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 248: 324-329
- 4 Suga T, Kurabayashi M, Sando Y, Ohyama Y, Maeno T, Maeno Y, Aizawa H, Matsumura Y, Kuwaki T, Kuro-O M, Nabeshima Y, Nagai R. Disruption of the klotho gene causes pulmonary emphysema in mice. Defect in maintenance of pulmonary integrity during postnatal life. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 22: 26-33
- 5 Okada S, Yoshida T, Hong Z, Ishii G, Hatano M, Kuro-O M, Nabeshima Y, Nabeshima Y, Tokuhisa T. Impairment of B lymphopoiesis in precocious aging (klotho) mice. *Int Immunol* 2000; 12: 861-871
- 6 Utsugi T, Ohno T, Ohyama Y, Uchiyama T, Saito Y, Matsumura Y, Aizawa H, Itoh H, Kurabayashi M,

■创新盘点

本文创新性地综述了Insulin/IGF-1通路与Klotho生物学功能密切相关,着重介绍了其在衰老、氧化应激、肿瘤方面的研究进展,并提出了目前的研究热点和今后可能的研究方向,如Klotho与细胞表面何种受体结合、Klotho通过Insulin/IGF-1通路对其他尚未研究过肿瘤的影响等,明确了Insulin/IGF-1通路在Klotho发挥生物学功能中的重要作用.

■应用要点

目前,衰老及衰老相关性疾病仍严重影响人类健康。Klotho与衰老密不可分,Insulin/IGF-1通路更是在Klotho发挥生物学功能中起重要的作用。因此,明确Insulin/IGF-1通路与Klotho具体关系,针对通路中的靶位研究相关的药物,将有利于预防或治疗衰老及衰老相关性疾病,提高人类寿命。

- 7 Mori K, Yahata K, Mukoyama M, Suganami T, Makino H, Nagae T, Masuzaki H, Ogawa Y, Sugawara A, Nabeshima Y, Nakao K. Disruption of klotho gene causes an abnormal energy homeostasis in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 278: 665-670
- 8 Uchida A, Komiya Y, Tashiro T, Yorifuji H, Kishimoto T, Nabeshima Y, Hisanaga S. Neurofilaments of Klotho, the mutant mouse prematurely displaying symptoms resembling human aging. *J Neurosci Res* 2001; 64: 364-370
- 9 Wang YA. Klotho, the long sought-after elixir and a novel tumor suppressor? *Cancer Biol Ther* 2006; 5: 20-21
- 10 Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV, Nandi A, Gurnani P, McGuinness OP, Chikuda H, Yamaguchi M, Kawaguchi H, Shimomura I, Takayama Y, Herz J, Kahn CR, Rosenblatt KP, Kuro-o M. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science* 2005; 309: 1829-1833
- 11 Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV, Gurnani P, Nandi A, Kurosu H, Miyoshi M, Ogawa Y, Castrillon DH, Rosenblatt KP, Kuro-o M. Regulation of oxidative stress by the anti-aging hormone klotho. *J Biol Chem* 2005; 280: 38029-38034
- 12 Ikushima M, Rakugi H, Ishikawa K, Maekawa Y, Yamamoto K, Ohta J, Chihara Y, Kida I, Ogihara T. Anti-apoptotic and anti-senescence effects of Klotho on vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 339: 827-832
- 13 Tatar M, Bartke A, Antebi A. The endocrine regulation of aging by insulin-like signals. *Science* 2003; 299: 1346-1351
- 14 Longo VD, Finch CE. Evolutionary medicine: from dwarf model systems to healthy centenarians? *Science* 2003; 299: 1342-1346
- 15 Ohya Y, Kurabayashi M, Masuda H, Nakamura T, Aihara Y, Kaname T, Suga T, Arai M, Aizawa H, Matsumura Y, Kuro-o M, Nabeshima Y, Nagai R. Molecular cloning of rat klotho cDNA: markedly decreased expression of klotho by acute inflammatory stress. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251: 920-925
- 16 Matsumura Y, Aizawa H, Shiraki-Iida T, Nagai R, Kuro-o M, Nabeshima Y. Identification of the human klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted klotho protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 242: 626-630
- 17 Shiraki-Iida T, Aizawa H, Matsumura Y, Sekine S, Iida A, Anazawa H, Nagai R, Kuro-o M, Nabeshima Y. Structure of the mouse klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted protein. *FEBS Lett* 1998; 424: 6-10
- 18 Chen CD, Podvin S, Gillespie E, Leeman SE, Abraham CR. Insulin stimulates the cleavage and release of the extracellular domain of Klotho by ADAM10 and ADAM17. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 19796-19801
- 19 Li SA, Watanabe M, Yamada H, Nagai A, Kinuta M, Takei K. Immunohistochemical localization of Klotho protein in brain, kidney, and reproductive organs of mice. *Cell Struct Funct* 2004; 29: 91-99
- 20 Kamemori M, Ohya Y, Kurabayashi M, Takahashi K, Nagai R, Furuya N. Expression of Klotho protein in the inner ear. *Hear Res* 2002; 171: 103-110
- 21 Takeshita K, Fujimori T, Kurotaki Y, Honjo H, Tsujikawa H, Yasui K, Lee JK, Kamiya K, Kitaichi K, Yamamoto K, Ito M, Kondo T, Iino S, Inden Y, Hirai M, Murohara T, Kodama I, Nabeshima Y. Sinoatrial node dysfunction and early unexpected death of mice with a defect of klotho gene expression. *Circulation* 2004; 109: 1776-1782
- 22 Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, Sirkis R, Naveh-Manly T, Silver J. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 2007; 117: 4003-4008
- 23 Imura A, Iwano A, Tohyama O, Tsuji Y, Nozaki K, Hashimoto N, Fujimori T, Nabeshima Y. Secreted Klotho protein in sera and CSF: implication for post-translational cleavage in release of Klotho protein from cell membrane. *FEBS Lett* 2004; 565: 143-147
- 24 Chang Q, Hoefs S, van der Kemp AW, Topala CN, Bindels RJ, Hoenderop JG. The beta-glucuronidase klotho hydrolyzes and activates the TRPV5 channel. *Science* 2005; 310: 490-493
- 25 Imai M, Ishikawa K, Matsukawa N, Kida I, Ohta J, Ikushima M, Chihara Y, Rui X, Rakugi H, Ogihara T. Klotho protein activates the PKC pathway in the kidney and testis and suppresses 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene expression. *Endocrine* 2004; 25: 229-234
- 26 Wolf I, Levanon-Cohen S, Bose S, Ligumsky H, Sredni B, Kanety H, Kuro-o M, Karlan B, Kaufman B, Koeffler HP, Rubinek T. Klotho: a tumor suppressor and a modulator of the IGF-1 and FGF pathways in human breast cancer. *Oncogene* 2008; 27: 7094-7105
- 27 Kenyon C, Chang J, Gensch E, Rudner A, Tabtiang R. A C. elegans mutant that lives twice as long as wild type. *Nature* 1993; 366: 461-464
- 28 Morris JZ, Tissenbaum HA, Ruvkun G. A phosphatidylinositol-3-OH kinase family member regulating longevity and diapause in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 1996; 382: 536-539
- 29 Clancy DJ, Gems D, Harshman LG, Oldham S, Stocker H, Hafen E, Leevers SJ, Partridge L. Extension of life-span by loss of CHICO, a Drosophila insulin receptor substrate protein. *Science* 2001; 292: 104-106
- 30 Bartke A, Brown-Borg H, Mattison J, Kinney B, Hauck S, Wright C. Prolonged longevity of hypopituitary dwarf mice. *Exp Gerontol* 2001; 36: 21-28
- 31 Taguchi A, Wartschow LM, White MF. Brain IRS2 signaling coordinates life span and nutrient homeostasis. *Science* 2007; 317: 369-372
- 32 Blüher M, Kahn BB, Kahn CR. Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue. *Science* 2003; 299: 572-574
- 33 Holzenberger M, Dupont J, Ducos B, Leneuve P, Gélöën A, Even PC, Cervera P, Le Bouc Y. IGF-1 receptor regulates lifespan and resistance to oxidative stress in mice. *Nature* 2003; 421: 182-187
- 34 Tohyama O, Imura A, Iwano A, Freund JN, Henrisat B, Fujimori T, Nabeshima Y. Klotho is a novel beta-glucuronidase capable of hydrolyzing steroid beta-glucuronides. *J Biol Chem* 2004; 279: 9777-9784
- 35 Ogg S, Paradis S, Gottlieb S, Patterson GI, Lee L, Tissenbaum HA, Ruvkun G. The Fork head transcription factor DAF-16 transduces insulin-like metabolic and longevity signals in *C. elegans*. *Nature* 1997; 389: 994-999
- 36 Lin K, Hsin H, Libina N, Kenyon C. Regulation

- of the *Caenorhabditis elegans* longevity protein DAF-16 by insulin/IGF-1 and germline signaling. *Nat Genet* 2001; 28: 139-145
- 37 Henderson ST, Johnson TE. daf-16 integrates developmental and environmental inputs to mediate aging in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Curr Biol* 2001; 11: 1975-1980
- 38 Giannakou ME, Goss M, Jünger MA, Hafen E, Leevers SJ, Partridge L. Long-lived *Drosophila* with overexpressed dFOXO in adult fat body. *Science* 2004; 305: 361
- 39 Hwangbo DS, Gershman B, Tu MP, Palmer M, Tatar M. *Drosophila* dFOXO controls lifespan and regulates insulin signalling in brain and fat body. *Nature* 2004; 429: 562-566
- 40 Brunet A, Bonni A, Zigmond MJ, Lin MZ, Juo P, Hu LS, Anderson MJ, Arden KC, Blenis J, Greenberg ME. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor. *Cell* 1999; 96: 857-868
- 41 Kops GJ, Dansen TB, Polderman PE, Saarloos I, Wirtz KW, Coffey PJ, Huang TT, Bos JL, Medema RH, Burgering BM. Forkhead transcription factor FOXO3a protects quiescent cells from oxidative stress. *Nature* 2002; 419: 316-321
- 42 Mitobe M, Yoshida T, Sugiura H, Shiota S, Tsuchiya K, Nihei H. Oxidative stress decreases klotho expression in a mouse kidney cell line. *Nephron Exp Nephrol* 2005; 101: e67-e74
- 43 Château MT, Araiz C, Descamps S, Galas S. Klotho interferes with a novel FGF-signalling pathway and insulin/Igf-like signalling to improve longevity and stress resistance in *Caenorhabditis elegans*. *Aging* (Albany NY) 2010; 2: 567-581
- 44 Cheng MF, Chen LJ, Cheng JT. Decrease of Klotho in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats. *J Biomed Biotechnol* 2010; 2010: 513853
- 45 Lorenzi O, Veyrat-Durebex C, Wollheim CB, Vilemin P, Rohner-Jeanrenaud F, Zanchi A, Vischer UM. Evidence against a direct role of klotho in insulin resistance. *Pflugers Arch* 2010; 459: 465-473
- 46 Lee J, Jeong DJ, Kim J, Lee S, Park JH, Chang B, Jung SI, Yi L, Han Y, Yang Y, Kim KI, Lim JS, Yang I, Jeon S, Bae DH, Kim CJ, Lee MS. The anti-aging gene KLOTHO is a novel target for epigenetic silencing in human cervical carcinoma. *Mol Cancer* 2010; 9: 109
- 47 Wolf I, Laitman Y, Rubinek T, Abramovitz L, Novikov I, Beer R, Kuro-OM, Koeffler HP, Catane R, Freedman LS, Levy-Lahad E, Karlan BY, Friedman E, Kaufman B. Functional variant of KLOTHO: a breast cancer risk modifier among BRCA1 mutation carriers of Ashkenazi origin. *Oncogene* 2010; 29: 26-33
- 48 Bartucci M, Morelli C, Mauro L, Andò S, Surmacz E. Differential insulin-like growth factor I receptor signaling and function in estrogen receptor (ER)-positive MCF-7 and ER-negative MDA-MB-231 breast cancer cells. *Cancer Res* 2001; 61: 6747-6754
- 49 Chen B, Wang X, Zhao W, Wu J. Klotho inhibits growth and promotes apoptosis in human lung cancer cell line A549. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; 29: 99
- 50 Lu L, Katsaros D, Wiley A, de la Longrais IA, Puopolo M, Yu H. Klotho expression in epithelial ovarian cancer and its association with insulin-like growth factors and disease progression. *Cancer Invest* 2008; 26: 185-192

■同行评价
本文选题新颖, 有较好的学术价值和可读性。

编辑 李薇 电编 李薇

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2011年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《世界华人消化杂志》入选《中国学术期刊评价研究报告—RCCSE 权威、核心期刊排行榜与指南》

本刊讯 《中国学术期刊评价研究报告-RCCSE权威、核心期刊排行榜与指南》由中国科学评价研究中心、武汉大学图书馆和信息管理学院联合研发, 采用定量评价和定性分析相结合的方法, 对我国万种期刊大致浏览、反复比较和分析研究, 得出了65个学术期刊排行榜, 其中《世界华人消化杂志》位居396种临床医学类期刊第45位。(编辑部主任: 李军亮 2011-01-08)