

文献综述

DOI:10.13406/j.cnki.cyxh.003283

棕榈酸诱导胰岛 β 细胞功能障碍的分子机制研究进展

张茜¹, 王瑞¹, 于智超¹, 张硕¹, 黄延芹²

(1. 山东中医药大学中医学院, 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院内分泌科, 济南 250014)

[摘要]2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)在临幊上是以存在绝对或相对的胰岛素缺乏为特点的一种常见的代谢性疾病。胰岛 β 细胞是胰岛素分泌和血糖控制的核心。近年来研究发现, 棕榈酸可直接或间接诱导胰岛 β 细胞功能障碍, 这与T2DM的发生发展关系密切。但具体机制复杂, 仍未充分阐明。因此, 探究棕榈酸诱导胰岛 β 细胞功能障碍的分子机制一直是临幊的迫切需要。本文综述了棕榈酸与胰岛 β 细胞内氧化应激、内质网应激、炎症反应、自噬、增殖、去分化和线粒体相关内质网膜相关分子机制的研究进展, 并讨论临幊改善胰岛 β 细胞功能的新靶点和新思路, 以期为进一步有关T2DM的机制研究和临幊治疗提供参考。

[关键词]胰岛 β 细胞; 2型糖尿病; 棕榈酸; 炎症反应; 氧化应激; 内质网应激; 增殖

[中图分类号]R587.1

[文献标志码]A

[收稿日期]2022-12-01

Research progress of molecular mechanism of palmitic acid-induced pancreatic β -cell dysfunction

Zhang Xi¹, Wang Rui¹, Yu Zhichao¹, Zhang Shuo¹, Huang Yanqin²

(1. College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine;

2. Endocrinology Department, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine)

[Abstract]Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a common metabolic disease characterized by absolute or relative insulin deficiency clinically. Pancreatic β -cells are the core of insulin secretion and blood glucose control. In recent years, researches have found that palmitic acid can directly or indirectly induce pancreatic β -cell dysfunction, which is closely related to the occurrence and development of T2DM. However, the specific mechanisms are complex and have not been fully elucidated. Therefore, exploring the molecular mechanism of pancreatic β -cell dysfunction induced by palmitic acid has always been an urgent need in clinical research. This article reviews the research progress of the relationship between palmitic acid and pancreatic β -cells on molecular mechanisms related to oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, inflammatory response, autophagy, proliferation, dedifferentiation, and mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes, and discusses new targets and ideas for improving pancreatic β -cell function clinically, in order to provide references for further researches on the mechanism and clinical treatment of T2DM.

[Key words]pancreatic β -cell; type 2 diabetes mellitus; palmitic acid; inflammatory response; oxidative stress; endoplasmic reticulum stress; proliferation

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是由胰岛素分泌缺陷和胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)引起血糖升高

作者介绍: 张茜, Email: 20161230@sutcm.edu.cn,

研究方向: 中医药防治内分泌系统疾病。

通信作者: 黄延芹, Email: dahuang79@126.com。

基金项目: 国家自然科学基金面上资助项目(编号: 81974562 和 81603613); 泰山学者工程专项资助项目(编号: tsqn202211354); 钱秋海全国名老中医药专家传承工作室资助项目(编号: 国中医药人教函[2022]75号); 济南市科技创新发展计划资助项目(编号: 202019029)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1046.R.20230717.1547.038.html>
(2023-07-18)

的一种慢性代谢性疾病。近年来研究表明, 胰岛 β 细胞功能障碍造成的胰岛素分泌受损是T2DM病程进展的关键^[1]。因此, 探究影响胰岛 β 细胞胰岛素分泌功能的因素及其有关机制已成为预防或延迟T2DM病情发生的热点方向。游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)是T2DM和肥胖等代谢疾病公认的危险因素, 也是IR的主要原因。因此, 血液中的FFA被认为是胰岛功能障碍和T2DM之间的重要纽带^[2]。棕榈酸是人体中主要的FFA之一, 会抑制胰岛 β 细胞胰岛素基因表达和胰岛 β 细胞功能^[3]。本文总结近5年来关于棕榈酸诱导胰岛 β 细胞功能障碍和代谢应激的相关分子机制研究, 为T2DM的治疗提供新的方向。

1 棕榈酸

棕榈酸又名软脂酸、十六烷酸，是一种饱和高级脂肪酸。几乎所有的油脂中都含有数量不等的棕榈酸组分。棕榈酸作为血脂的重要组成成分以膜扩散的方式进入细胞内部，在细胞中具有转运脂质、合成膜磷脂和棕榈酰化蛋白的重要作用^[4]。正常情况下，棕榈酸由人体脂肪代谢分解产生，转化为甘油三酯以进行长期储能。在病理状态下，过量的棕榈酸会造成正常细胞生理力学失调，对机体的胰岛 β 细胞、内皮细胞和肝细胞等多种细胞类型产生脂毒性等作用^[5-7]。脂毒性是指脂质代谢物对胰岛 β 细胞、肝脏和心脏等非脂肪组织或细胞的不利影响^[8]。

2 棕榈酸对胰岛 β 细胞功能的影响

2.1 棕榈酸诱导胰岛 β 细胞氧化应激

棕榈酸诱导的氧化应激是 IR 的关键机制^[9]。糖脂代谢和胰岛素分泌很大程度上取决于线粒体氧化磷酸化产生三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 和活性氧物质 (reactive oxygen species, ROS)。ROS 属于线粒体呼吸的副产物，但在细胞器损伤和细胞凋亡的过程中影响极大^[10]。相较于其他细胞种类，胰岛 β 细胞抗氧化能力更低，也更容易受 ROS 或其他细胞因子引发的氧化损伤^[11]。棕榈酸促使胰岛 β 细胞氧化应激的代谢途径并不单一^[12]。长期暴露于高浓度的棕榈酸，细胞内的线粒体呼吸链 (mitochondrial respiratory chain, MRC) 功能会发生改变，包括 MRC 中的质子泄漏、呼吸能力降低、膜电位差改变和线粒体膜的完整性降低^[13]。上述功能变化又会进一步加重胰岛 β 细胞内的氧化应激情况，形成恶性循环，不利于胰岛 β 细胞的功能恢复。肿瘤蛋白 53 (tumor protein 53, P53) 介导的细胞信号转导途径是对抗脂毒性影响胰岛 β 细胞的潜在通路^[14]，可以通过消除棕榈酸诱导产生的 ROS 保护细胞免受脂毒性。Liu CX 等^[15]的实验结果证实棕榈酸还通过增加硫氧还蛋白相互作用蛋白 (thioredoxin-interacting protein, TXNIP) 表达来抑制硫氧还蛋白 2 (thioredoxin 2, TRX2) 的活化，加重氧化应激。神经酰胺破坏复合物 I (N-acyl-phosphatidylethanolamine-hydrolyzing phospholipase D, NAPE-PLD) 和神经酰胺破坏复合物 III (N-acylethanolamine acid amidase, NAAA) 是内质网亚细胞结构中参与神经酰胺代谢的 2 种酶，二者在胰岛 β 细胞中与氧化应激的关系密切。氧化应激会影响这 2 个酶参与控制胰岛素分泌的过程，而这又从胰岛素的分泌水平和节律等方面导致胰岛 β 细胞功能受损。最近的研究表明，棕榈酸能够干扰 NAPE-PLD 和 NAAA 的电子传输，从而影响神经酰胺代谢和信号转导，抑制脂肪分解酶和能量代谢支路的活性，加大 T2DM 的风险^[16]。此外，棕榈酸也可通过内质网氧化还原素 1 α (NADPH oxidase 1 alpha, NOX1 α) / 蛋白质二硫键异构酶 (protein disulfide isomerase, PDI) 以及胞质二酰基

甘油 (diacylglycerol, DAG) / 蛋白质激酶 C (protein kinase C, PKC) / NOX 途径等诱导 ROS 生成造成胰岛 β 细胞功能障碍^[16] (图 1)。

2.2 棕榈酸诱导胰岛 β 细胞内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS)

内质网是对胰岛素合成、正确折叠和胰岛 β 细胞功能正常发挥都起关键作用的代谢细胞器。未折叠或错误折叠的蛋白质在内质网腔内积累引发的 ERS 是 T2DM 发病机制中的重要步骤^[17]。人体主要依靠未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR) 抵消 ERS 并恢复正常内质网功能。棕榈酸上调蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、真核翻译起始因子 2 α (eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α)、转录激活因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6)、肌醇需求酶 1 α (inositol-requiring enzyme 1 α , IRE1 α)、X 盒结合蛋白-1 (X-box binding protein 1, XBP1) 等 UPR 转录因子，促进免疫球蛋白结合蛋白 (immune globulin binding protein, BiP) 释放。同样，棕榈酸会激活与 ERS 过程相关的 C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP) 表达，加速细胞凋亡^[17-18]。棕榈酸引起的棕榈酰化同样会影响蛋白质折叠，或是改变内质网脂质的种类，影响内质网脂筏的组成和分布。胰岛素加工所需的羧肽酶 E 也会受过量棕榈酸的影响而快速降解，增强内质网的压力^[2]。棕榈酸对于内质网中钙离子 (calcium, Ca²⁺) 的储存也有着重要意义。棕榈酸会显著降低内质网中 Ca²⁺ 水平，造成未折叠蛋白超载触发 ERS 和程序性细胞死亡。由于 Ca²⁺ 减少，内质网仅将其少量释放到细胞质中参与胰岛素合成。综上表明，棕榈酸通过影响内质网折叠能力并导致内质网中错误折叠的蛋白质过量累积而扰动触发 ERS，破坏内质网到高尔基体蛋白的运输途径，最终造成胰岛素合成与分泌障碍 (图 2)。

2.3 棕榈酸引发胰岛 β 细胞炎症反应

炎症反应在 T2DM 病程进展中扮演重要角色，贯穿胰岛 β 细胞在生理和病理状态的始终。生理情况下，炎症反应具有维持 β 细胞功能的意义；代偿期时，炎症作为一种应激反应会临时增加细胞质中 Ca²⁺ 浓度，促进胰岛素分泌；失代偿期时，巨噬细胞与胰岛 β 细胞释放大量的白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 等炎症细胞因子，使得内质网 Ca²⁺ 储库耗竭，不利于胰岛素合成与分泌。棕榈酸会诱导胰岛 β 细胞中单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、基质金属蛋白酶 2 (matrix metallopeptidase 2, MMP2)、IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 CXC 趋化因子 1 (chemokine (C-X-C motif) ligand 1, CXCL1) 等有关基因表达上调，以此来促进炎症的发生^[19-20]。T2DM 患者的胰岛中发生炎症反应会出现巨噬细胞浸润^[21]，胰岛内的巨噬细胞与胰岛 β 细胞接触并诱导其增加中性粒细胞趋化因子 CXCL8a 的表达；涉及的中性粒细胞攻击并杀死巨噬细胞接触过的 β 细胞^[22]。巨噬细胞分泌的炎性细胞因子会进一步

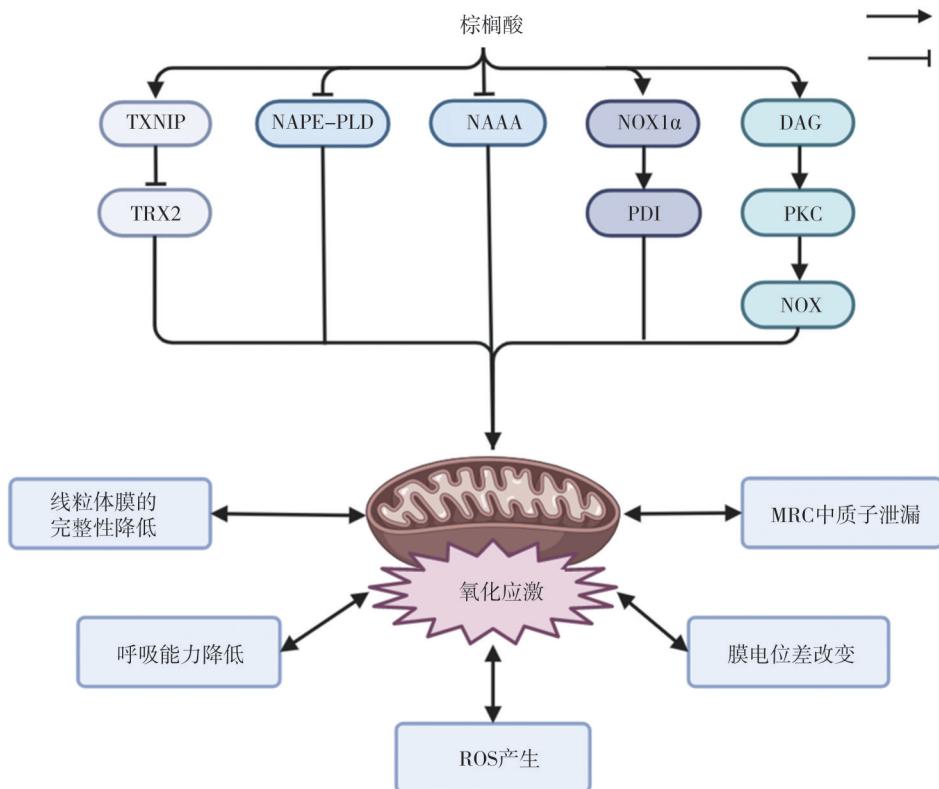


图 1 棕榈酸诱导氧化应激

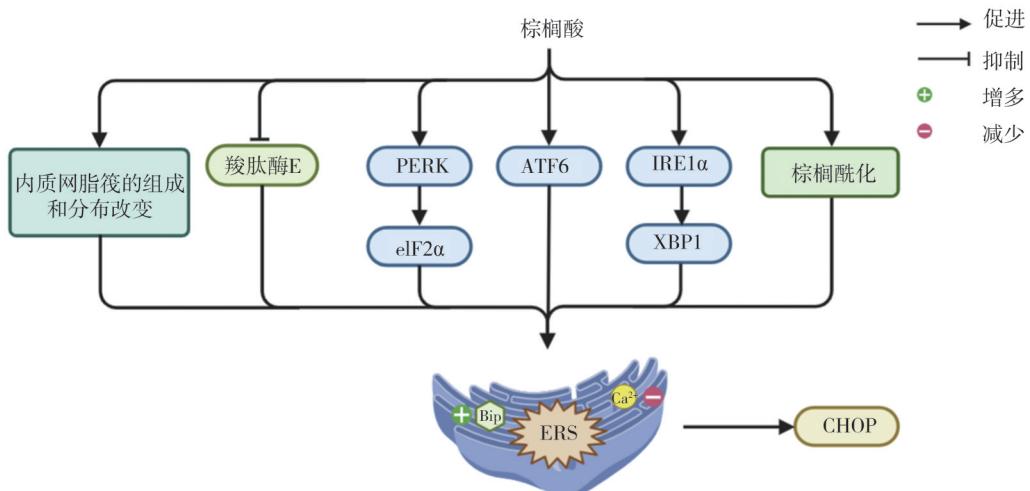


图 2 棕榈酸诱导 ERS

放大棕榈酸引发的脂毒性影响,这对胰岛 β 细胞功能基因的表达也产生了直接影响^[23]。另一方面,促炎细胞因子刺激脂肪分解,增加棕榈酸水平,加重病情^[24-25]。

核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)信号通路是参与胰岛 β 细胞功能损伤的经典炎症通路。棕榈酸通过直接激活细胞内对脂质敏感的 Toll 样受体 2(Toll-like receptor 2, TLR2)和 TLR4 刺激促炎因子释放,激活细胞内 NF- κ B 信号通路,胰岛中亦存在免疫细胞浸润、胰岛 β 细胞凋亡等现

象^[26-29]。鸢尾素分离自 III型纤连蛋白结构域包含蛋白 5,因其在治疗 T2DM 中的潜在作用而受到关注^[30]。Zheng S 等^[29]发现鸢尾素通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)/叉头框蛋白 O1(forkhead box O1, FOXO1)信号通路和抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路来缓解脂毒性诱导的胰岛 β 细胞 IR 和炎症反应。Hu HQ 等^[31]研究显示棕榈酸会加速线粒体脱氧核糖核酸(mitochondrial deoxyribonucleic acid, mtDNA)泄漏,激活

环状 GMP-AMP 合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)-干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)途径,促进细胞炎症和衰老。STING 可以识别从受损线粒体泄漏到细胞质中的自身 DNA,从而激活下游干扰素调节因子 3(interferon regulatory factor 3, IRF3),引起炎症和细胞凋亡。Hu HQ 等^[32]确定了 STING-IRF3 信号通路在棕榈酸诱导的 INS-1 细胞系脂毒性损伤中被激活。在棕榈酸诱导的胰岛 β 细胞中,岩白菜素可以通过抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体的活化发挥其抗炎特性^[33]。丝裂原活化蛋白激酶 5(mitogen-activated protein kinase phosphatase 5, MKP-5)是棕榈酸诱导胰岛 β 细胞功能障碍的重要媒介^[34]。Song ZY 等^[34]研究表明过表达 MKP-5 抑制下游 c-Jun 氨基末端激酶蛋白(c-Jun N-terminal kinase, JNK)与 P38 蛋白可以降低棕榈酸诱导的胰岛 β 细胞中炎症相关基因的增加。G 蛋白偶联受体 109A(G-protein-coupled receptor 43, GPR109A)在人体中发挥降低甘油三酯、低密度脂蛋白以及升高高密度脂蛋白的能力。Li ZX 等^[35]使用棕榈酸刺激 MIN6 细胞后,发现棕榈酸抑制 GPR109A 表达,增强 AKT 和 p70 核糖体蛋白 S6 激酶(p70 ribosomal protein S6 kinase, p70S6K)的磷酸化,增强 p70S6K 活性导致雷帕霉素机械靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)活性升高,促进了 IFN-γ 等炎性细胞因子的产生。上述研究结果清

楚地表明棕榈酸刺激炎症因子基因转录,加剧炎症反应,进一步加剧胰岛 β 细胞的功能受损。此外,巨噬细胞本身也会分泌多种炎症因子,这些炎症因子又会进一步刺激胰岛 β 细胞分泌更多的炎症因子,从而形成一个恶性炎症循环,加剧胰岛 β 细胞的受损和凋亡,导致胰岛 β 细胞功能障碍的发生^[19](图 3)。

2.4 棕榈酸刺激胰岛 β 细胞自噬失调

细胞以双层膜结构的自噬囊泡对有害物质包裹后运送至溶酶体,依靠水解酶将内容物降解,其降解产物被释放至胞浆供细胞循环利用,这个过程即为细胞自噬^[36]。正常生理环境中,自噬可以维持胰岛 β 细胞稳态并促进胰岛素合成与分泌,减轻胰岛 β 细胞胰淀粉样多肽(islet amyloid polypeptide, IAPP)聚集,在一定程度上可减轻胰岛 β 细胞凋亡并促进其增殖。自噬体膜上的微管相关蛋白轻链 3(microtubule-associated-protein light-chain-3, LC3) 和 膜 磷 脂 酰 乙 醇 胺(phosphatidylethanolamine, PE)结合产生自噬特征性标志物 LC3-I 和 LC3-II。参与自噬过程的分子还包括自噬接头蛋白 P62、自噬相关基因(autophagy-related genes, ATG)蛋白家族等,这些分子具有反映自噬程度的作用。

Zhang YZ 等^[37]在体外以棕榈酸作为脂毒性的诱导剂培养 MIN6 细胞,发现棕榈酸具有干扰 LC3、P62、PTEN 诱导激酶 1(PTEN-induced putative kinase, PINK1)和 parkin RBR E3 泛素蛋白连接酶(parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase,

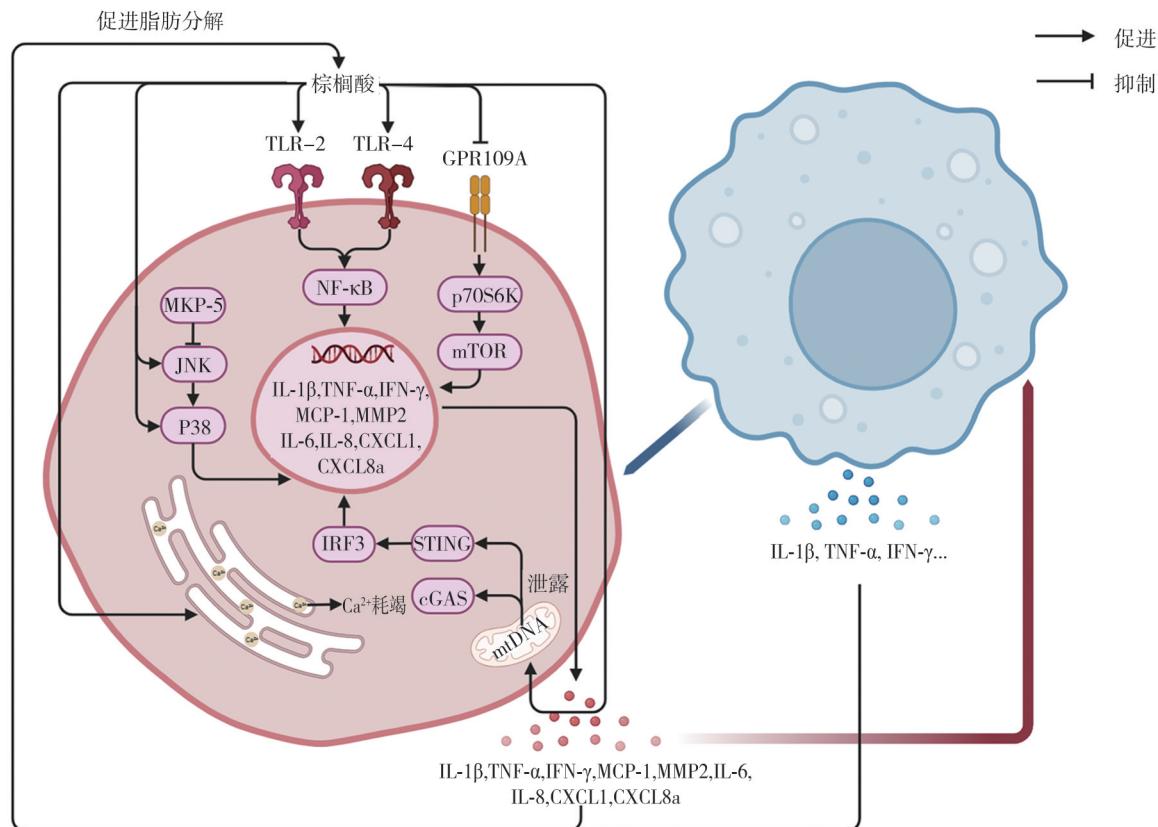


图 3 棕榈酸诱导炎症反应

PARKIN)等自噬标记物表达水平的作用,引起胰岛 β 细胞自噬体系紊乱。人体胰岛 β 细胞和动物胰岛 β 细胞系实验均已证实棕榈酸通过损害溶酶体向自噬体的转化而阻断自噬,导致胰岛 β 细胞死亡^[2]。上游腺苷酸激活蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)及其磷酸化的表达会受到棕榈酸干预的抑制,而下游雷帕霉素机械靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)表达上调,故 AMPK/mTOR 通路介导的自噬途径无法对脂毒性细胞发挥保护作用^[38-39]。因而推测,AMPK 或棕榈酸干扰胰岛 β 细胞自噬途径的关键上游分子靶点,对高脂应激环境刺激下自噬活动的增强具有重要意义。调控自噬的信号通路虽繁杂,但信号刺激的最终靶标多为 mTOR^[40]。现有研究显示 AMPK/mTOR 通路是山奈酚、金利达颗粒、桑叶等治疗棕榈酸诱导胰岛 β 细胞脂质累积与自噬减少的关键途径^[38,41-42]。Li XD 等^[43]发现棕榈酸还会通过抑制 FOXO1 的活动降低自噬损伤胰岛 β 细胞。Wang XY 等^[44]在 cinnamtannin D1 诱导胰岛 β 细胞自噬的实验中发现,可以通过上调 AMPK 表达抑制 mTOR 磷酸化,进而激活下游 UNC-51 样激酶 1(unc-51 like autophagy activating kinase 1, ULK1)的磷酸化增强自噬反应。同时,这也激活了 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(recombinant kelch like ECH associated protein 1, KEAP1)/核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid2-related factor 2, NRF2)抗氧化通路,显现出自噬与抗氧化之间的关联性。综上表明,棕榈酸会通过多靶点干预胰岛 β 细胞的自噬程度,其干预机制较复杂(图 4)。

2.5 棕榈酸抑制胰岛 β 细胞增殖活动

增殖是胰岛 β 细胞通过调节自我复制能力增加细胞数量,以实现提高胰岛功能和增加胰岛素分泌的主要机制之

—^[45]。增殖机制能够促使细胞适应代谢需求,是人体成年后胰岛 β 细胞再生的主要来源。故以增殖机制为基础恢复和增加胰岛 β 细胞数目满足生理需求对于 T2DM 的治疗具有重要潜力。Aggarwal R 等^[46]发现在使用棕榈酸培养的胰岛 β 细胞中,长期暴露于脂质会导致细胞增殖活力降低。胰岛素分泌能力与胰岛 β 细胞增殖能力呈相关性增加,棕榈酸的脂毒性作用也与 β 细胞增殖能力的降低密切相关。

Sigma-1 受体(Sigma-1 receptor, Sig-1R)是一类孤儿受体,其结合配体和信号转导通路仍不明确^[47]。Alenzi FQ^[48]在探索胰岛 β 细胞周期机制实验研究中,发现 Sig-1R 通过作用于 G₁ 到 S 阶段加速细胞周期进程促进胰岛 β 细胞增殖。Ke MT 等^[47]在体外实验中再次证实,棕榈酸会通过降低 Sig-1R 表达抑制 β 细胞增殖。AKT 在细胞周期的 G₁/S 转换过程中,通过激活细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDKs)和 CDKs/细胞周期蛋白(cyclins)复合物,推进细胞周期的进程。棕榈酸则通过降低 AKT 磷酸化,阻碍 β 细胞增殖过程,而这种影响与葡萄糖水平的高低无关^[46]。因此,有学者认为相较于高血糖,脂毒性对于细胞增殖活力的影响起着更为决定性的作用。另一方面,淋巴生长分化因子(nodal growth differentiation factor, NODAL)和胰岛素之间的拮抗关系直接影响细胞增殖和存活^[49]。以 INS-1 细胞和大鼠胰腺为实验对象,棕榈酸激活胰岛 β 细胞中 NODAL/间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)/SMAD 家族成员 3(mothers against decapentaplegic homolog 3, SMAD3)途径,降低胰岛素分泌^[49]。下游分子 AKT、糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)、 β -连环蛋白(β -catenin)和细胞外信号调节激酶 1/2(extracellular signal-

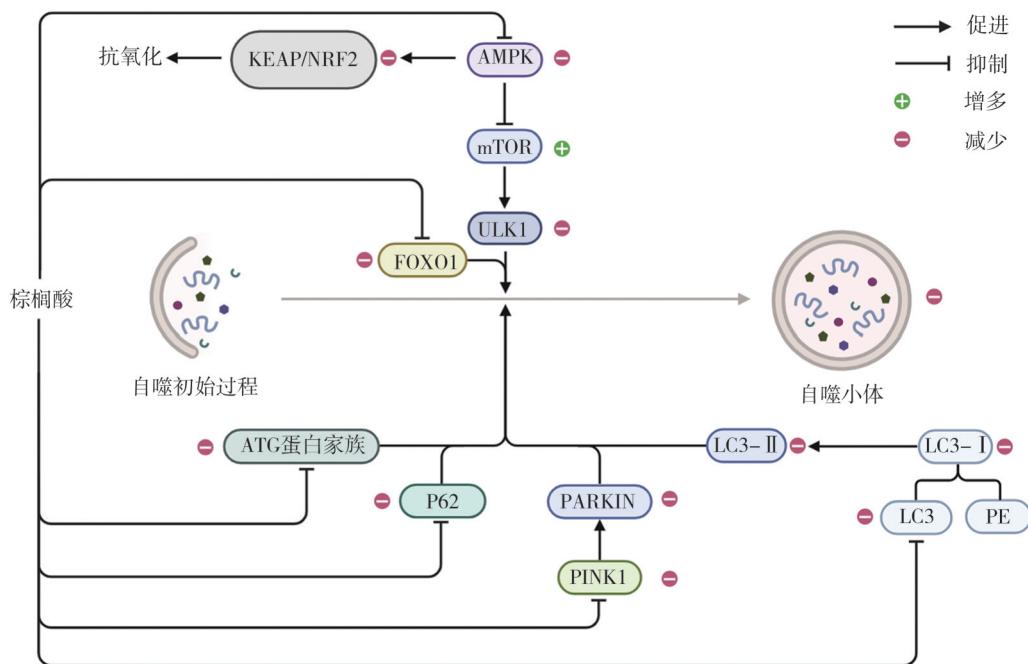


图 4 棕榈酸抑制自噬活动

regulated kinase 1/2, ERK1/2)表达减弱,从而抑制胰岛 β 细胞增殖和干细胞转化。胰高血糖素样肽-1-胃泌素双激动剂ZP3022是促进T2DM动物模型胰岛 β 细胞增殖的有效药物,免受棕榈酸的损害^[50]。Deng SF等^[51]发现黄芪多糖通过激活miR-6-136p和miR-5-149p表达抑制EF手域家族成员D5(EF-hand domain family member D5, EFHD5),对改善棕榈酸处理的小鼠胰岛 β 细胞的增殖进程有明显作用,还能促进胰岛素分泌。因此,棕榈酸对胰岛 β 细胞的自我增殖机制将为T2DM相关的细胞疗法奠定基础(图5)。

2.6 棕榈酸诱导胰岛 β 细胞去分化

成熟的胰岛 β 细胞转化为内分泌祖细胞的过程被称为去分化,是胰岛 β 细胞数量减少和功能丧失的重要因素。具体体现在一些原本在成熟胰岛 β 细胞中高表达的标志物转录水平降低,而祖细胞特有的转录因子表达升高,导致胰岛功能暂时或永久性丧失。T2DM患者胰岛 β 细胞去分化程度随着病程的发展而推移。进一步的分子生物学研究显示,棕榈酸可以激活胰岛 β 细胞去分化标志物性别决定区Y框蛋白9(SRY-box transcription factor 9, SOX9),毛发分裂增强因子1(hairy and enhancer of split 1, HES1)和骨髓细胞瘤病毒癌基因同系物(v-myc myelocytomatosis viral oncogene homolog, MYC)的表达;而成熟胰岛 β 细胞特异性标志物同源盒蛋白6.1(NK6 homeobox 1, NKX6.1)、胰岛素基因(insulin, INS)、肌腱膜纤维肉瘤癌基因同源物A(v-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homologue A, MAFA)和FOXO1的表达急剧下降^[52-54]。刘娜等^[55]研究发现棕榈酸干预后29%的INS阳性细胞NKX6.1表达缺失,出现了明显的去分化特征。棕榈酸诱导人胰岛细胞在发生去分化的同时还会激活IL-1 β /环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX2)炎症

信号通路,诱导胰岛内炎症水平升高^[55]。由此推测,棕榈酸引起的炎症反应可能也参与了胰岛 β 细胞去分化过程。以往的研究中已经证实了炎症信号在诱导 β 细胞去分化中发挥重要作用^[56]。Oshima M等^[57]将EndoC- β H1细胞敲低硬脂酰辅酶A去饱和酶(stearoyl-CoA desaturase, SCD)表达后暴露于棕榈酸,这会造成 β 细胞去分化的表型特点更加明显。SCD在棕榈酸诱导成熟 β 细胞去分化过程中起到了守门员的作用。另有基因组分析表明,人体IAPP启动子中存在8个SOX9的有效结合位点。棕榈酸引起SOX9表达在mRNA和蛋白质水平上显著上调的同时,还伴随IAPP显著增加,进一步加重了细胞的去分化情况^[58]。在T2DM患者中,IAPP在胰岛内形成细胞毒性“淀粉样蛋白”斑块。SOX9活化对棕榈酸酯诱导IAPP的产生是必要的,故 β 细胞去分化和SOX9表达增多也代表了IAPP表达升高的早期步骤。综上表明, β 细胞功能方面出现的去分化是棕榈酸对 β 细胞主要毒性作用机制之一(图6)。

2.7 棕榈酸影响胰岛 β 细胞MAM结构

线粒体相关内质网膜(mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes, MAM)是内质网与线粒体之间的一种动态关联性结构。MAM蛋白失调会造成内质网-线粒体串扰失常,脂质生物合成和Ca²⁺信号传导的调节无法正常进行,加重T2DM的病情进展^[59]。在生理状态下,1,4,5-三磷酸肌醇受体(inositol 1,4,5-triphosphate receptor, IP3R)/葡萄糖调节蛋白75(glucose-regulated protein 75, GRP75)/线粒体孔蛋白(voltage-dependent anion channel, VDAC)形成稳定复合物参与MAM的构成,物理连接2个细胞器,充当桥联分子,参与Ca²⁺从内质网向线粒体的转运(图7)。Ke MT等^[47]观察到Sig-1R通过增加多蛋白结构IP3R/GRP75/VDAC表

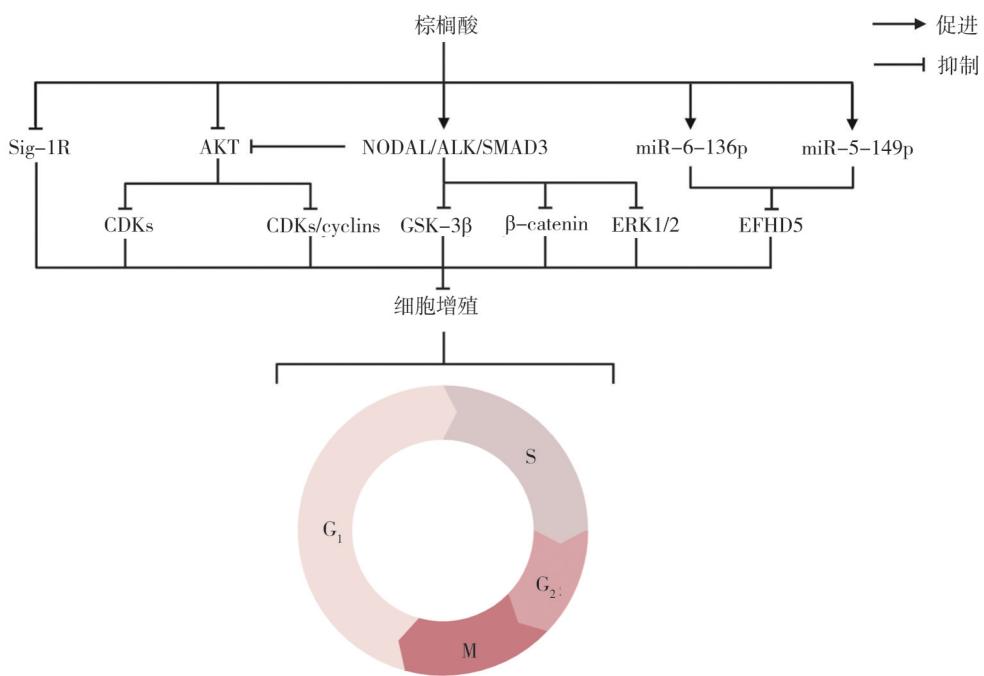


图5 棕榈酸抑制增殖活动

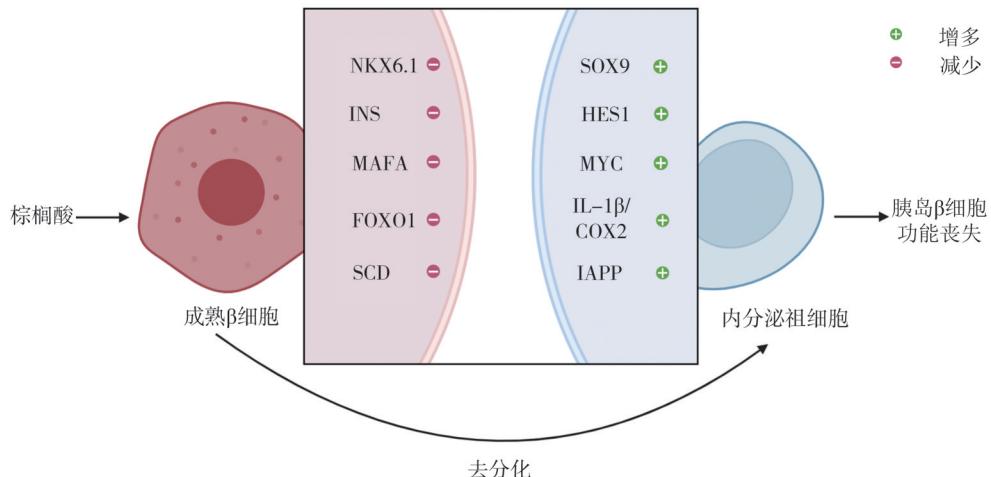


图6 棕榈酸诱导去分化

达,增加棕榈酸环境中的MAM偶联位点数量,有助于 Ca^{2+} 从内质网到线粒体的直接转运,减少 Ca^{2+} 泄漏到细胞质中。这能有效缓解ERS和拯救线粒体功能,从而对 β 细胞产生一定的保护作用。由此可知,棕榈酸会影响MAM数量与功能,与MAM上的蛋白密切相关。MAM上的GRP75是棕榈酸诱导胰岛 β 细胞内质网-线粒体串扰受损的主要介质。Tiwary S等^[60]通过观察MIN6细胞系和小鼠原代胰岛细胞发现在胰腺中棕榈酸可上调GRP75的表达,增加内质网与线粒体相关膜蛋白之间的接触面积和相互作用,造成线粒体内 Ca^{2+} 泄露、线粒体膜电位受损和ROS增多。有趣的是,抑制GRP75的表达即可阻止棕榈酸诱导的一系列细胞畸变。由此可见,棕榈酸对MAM中这些特定连接蛋白的作用机制仍有争议,如何维持MAM的结构稳态和调节胞内 Ca^{2+} 平衡值得进一步研究。

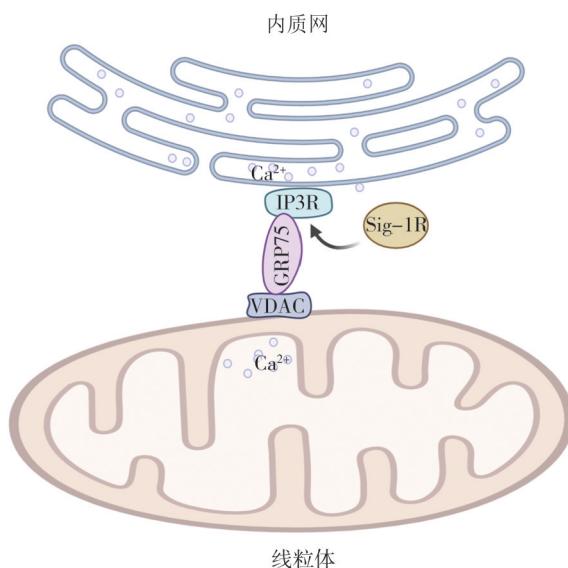


图7 MAM结构

3 结语与展望

T2DM的发病率呈逐年升高的趋势,胰岛 β 细胞功能在T2DM的精准诊断和治疗中的广阔应用前景受到广泛关注。胰岛 β 细胞功能障碍的发病机制尚不完全清楚,目前临床上的治疗手段十分有限。因此,寻找更加有效的治疗靶点和明确复杂的分子机制是当下的首要任务。相关流行病学研究已证实在个体饱和脂肪酸中,棕榈酸的显著增加与T2DM的发生呈正相关^[61]。因此,减少棕榈酸对胰岛 β 细胞的应激反应或可成为对抗T2DM的新型治疗方法。棕榈酸在体内和体外实验中都表现出诱导胰岛 β 细胞功能障碍的作用,可引起胰岛 β 细胞氧化应激、ERS、炎症反应、自噬失调、增殖活性降低、去分化和影响MAM结构,其作用机制主要与多条信号传导通路有关,提示棕榈酸在诱导胰岛 β 细胞功能障碍方面具有良好的研究开发价值。但是,棕榈酸诱导胰岛 β 细胞功能障碍的作用和分子机制研究中多数信号通路研究尚不完整,大多停留在具体3~4个关键蛋白表达的检测,或多单一局限于一种细胞系。后续研究需要借助原代 β 细胞或体内 β 细胞模型进一步明确上下游分子靶点。虽然目前已有大量的临床实验证实降糖药物对T2DM患者血糖控制有一定的效果,但以治疗棕榈酸诱导胰岛 β 细胞功能障碍为策略,将为设计新的T2DM治疗方法奠定基础。

参 考 文 献

- [1] Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebbari S, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(17):6275.
- [2] Lytrivi M, Castell AL, Poitout V, et al. Recent insights into mechanisms of β -cell lipo- and glucolipotoxicity in type 2 diabetes[J]. J Mol Biol, 2020, 432(5):1514-1534.
- [3] Williams R, Karuranga S, Malanda B, et al. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: results

- from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 162: 108072.
- [4] Korbecki J, Bajdak-Rusinek K. The effect of palmitic acid on inflammatory response in macrophages: an overview of molecular mechanisms[J]. *Inflamm Res*, 2019, 68(11): 915–932.
- [5] Tubbs E, Chanon S, Robert M, et al. Disruption of mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane (MAM) integrity contributes to muscle insulin resistance in mice and humans[J]. *Diabetes*, 2018, 67(4): 636–650.
- [6] Yuan LS, Mao Y, Luo W, et al. Palmitic acid dysregulates the Hippo-YAP pathway and inhibits angiogenesis by inducing mitochondrial damage and activating the cytosolic DNA sensor cGAS-STING-IRF3 signaling mechanism[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(36): 15002–15015.
- [7] Malik SA, Acharya JD, Mehendale NK, et al. Pterostilbene reverses palmitic acid mediated insulin resistance in HepG2 cells by reducing oxidative stress and triglyceride accumulation[J]. *Free Radic Res*, 2019, 53(7): 815–827.
- [8] Ye RS, Onodera T, Scherer PE. Lipotoxicity and β cell maintenance in obesity and type 2 diabetes[J]. *J Endocr Soc*, 2019, 3(3): 617–631.
- [9] Singh A, Kukreti R, Saso L, et al. Mechanistic insight into oxidative stress-triggered signaling pathways and type 2 diabetes[J]. *Molecules*, 2022, 27(3): 950.
- [10] Mukherjee N, Lin L, Contreras CJ, et al. β -cell death in diabetes: past discoveries, present understanding, and potential future advances [J]. *Metabolites*, 2021, 11(11): 796.
- [11] Kowluru A. Oxidative stress in cytokine-induced dysfunction of the pancreatic beta cell: known knowns and known unknowns[J]. *Metabolites*, 2020, 10(12): 480.
- [12] Ly LD, Ly DD, Nguyen NT, et al. Mitochondrial Ca^{2+} uptake relieves palmitate-induced cytosolic Ca^{2+} overload in MIN6 cells[J]. *Mol Cells*, 2020, 43(1): 66–75.
- [13] Yaribeygi H, Sathyapalan T, Atkin SL, et al. Molecular mechanisms linking oxidative stress and diabetes mellitus[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 8609213.
- [14] Yu GW, Luo HW, Zhang N, et al. Loss of p53 sensitizes cells to palmitic acid-induced apoptosis by reactive oxygen species accumulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6268.
- [15] Liu CX, Zhou JH, Xu YH, et al. Irisin ameliorates oxidative stress-induced injury in pancreatic beta-cells by inhibiting txnip and inducing Stat3-Trx2 pathway activation[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 4674215.
- [16] Oh YS, Bae GD, Baek DJ, et al. Fatty acid-induced lipotoxicity in pancreatic beta-cells during development of type 2 diabetes[J]. *Front Endocrinol*, 2018, 9: 384.
- [17] Perry BD, Rahnert JA, Xie Y, et al. Palmitate-induced ER stress and inhibition of protein synthesis in cultured myotubes does not require Toll-like receptor 4[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0191313.
- [18] Lemmer IL, Willemse N, Hilal N, et al. A guide to understanding endoplasmic reticulum stress in metabolic disorders[J]. *Mol Metab*, 2021, 47: 101169.
- [19] Zheng S, Ren XX, Han TT, et al. Fenofibrate attenuates fatty acid-induced islet β -cell dysfunction and apoptosis via inhibiting the NF- κ B/MIF dependent inflammatory pathway[J]. *Metabolism*, 2017, 77: 23–38.
- [20] Li YQ, Li YL, Chen NN, et al. Icariside II exerts anti-type 2 diabetic effect by targeting PPAR α/γ : involvement of ROS/NF- κ B/IRS1 signaling pathway[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(9): 1705.
- [21] Zhou J, Zhang XY, Ji LX, et al. Identification of potential biomarkers of type 2 diabetes mellitus-related immune infiltration using weighted gene coexpression network analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 9920744.
- [22] Yang BY, Yang L, Wang YY, et al. Macrophages and neutrophils are necessary for ER stress-induced β cell loss[J]. *Cell Rep*, 2022, 40(8): 111255.
- [23] Ying W, Fu WX, Lee YS, et al. The role of macrophages in obesity-associated islet inflammation and β -cell abnormalities[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(2): 81–90.
- [24] Fuchs CD, Radun R, Dixon ED, et al. Hepatocyte-specific deletion of adipose triglyceride lipase (adipose triglyceride lipase/patatin-like phospholipase domain containing 2) ameliorates dietary induced steatohepatitis in mice[J]. *Hepatology*, 2022, 75(1): 125–139.
- [25] Jack BU, Mamushi M, Viraraghavan A, et al. Comparing the effects of tumor necrosis factor alpha, lipopolysaccharide and palmitic acid on lipid metabolism and inflammation in murine 3T3-L1 adipocytes[J]. *Life Sci*, 2022, 297: 120422.
- [26] Rogero MM, Calder PC. Obesity, inflammation, Toll-like receptor 4 and fatty acids[J]. *Nutrients*, 2018, 10(4): 432.
- [27] Drouin-Chartier JP, Tremblay AJ, Hogue JC, et al. C-reactive protein levels are inversely correlated with the apolipoprotein B-48-containing triglyceride-rich lipoprotein production rate in insulin resistant men[J]. *Metabolism*, 2017, 68: 163–172.
- [28] Kowluru RA, Mishra M, Kowluru A, et al. Hyperlipidemia and the development of diabetic retinopathy: comparison between type 1 and type 2 animal models[J]. *Metabolism*, 2016, 65(10): 1570–1581.
- [29] Zheng S, Chen NX, Kang XJ, et al. Irisin alleviates FFA induced β -cell insulin resistance and inflammatory response through activating PI3K/AKT/FOXO1 signaling pathway[J]. *Endocrine*, 2022, 75(3): 740–751.
- [30] Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis[J]. *Nature*, 2012, 481(7382): 463–468.
- [31] Hu HQ, Zhao RX, He Q, et al. cGAS-STING mediates cytoplasmic mitochondrial-DNA-induced inflammatory signal transduction during accelerated senescence of pancreatic β -cells induced by metabolic stress[J]. *FASEB J*, 2022, 36(5): e22266.
- [32] Hu HQ, Qiao JT, Liu FQ, et al. The STING-IRF3 pathway is involved in lipotoxic injury of pancreatic β cells in type 2 diabetes[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 518: 110890.
- [33] Lei DH, Sun YR, Liu J, et al. Bergenin inhibits palmitic acid-induced pancreatic β -cell inflammatory death via regulating NLRP3 in-

- flammasome activation[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(19): 1058.
- [34] Song ZY, Ma J, Lu YH, et al. The protective role of the MKP-5-JNK/P38 pathway in glucolipotoxicity-induced islet β -cell dysfunction and apoptosis[J]. Exp Cell Res, 2019, 382(1): 111467.
- [35] Li ZX, Li XT, Lin SD, et al. Nicotinic acid receptor GPR109A exerts anti-inflammatory effects through inhibiting the Akt/mTOR signaling pathway in MIN6 pancreatic β cells[J]. Ann Clin Lab Sci, 2017, 47(6): 729–737.
- [36] Jalouli M, Mofti A, Elnakady YA, et al. Allethrin promotes apoptosis and autophagy associated with the oxidative stress-related PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in developing rat ovaries[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(12): 6397.
- [37] Zhang YZ, Aisker G, Dong HY, et al. Urolithin A suppresses glucolipotoxicity-induced ER stress and TXNIP/NLRP3/IL-1 β inflammation signal in pancreatic β cells by regulating AMPK and autophagy [J]. Phytomedicine, 2021, 93: 153741.
- [38] Varshney R, Varshney R, Mishra R, et al. Kaempferol alleviates palmitic acid-induced lipid stores, endoplasmic reticulum stress and pancreatic β -cell dysfunction through AMPK/mTOR-mediated lipophagy[J]. J Nutr Biochem, 2018, 57: 212–227.
- [39] Varshney R, Gupta S, Roy P. Cytoprotective effect of kaempferol against palmitic acid-induced pancreatic β -cell death through modulation of autophagy via AMPK/mTOR signaling pathway[J]. Mol Cell Endocrinol, 2017, 448: 1–20.
- [40] Al-Bari MAA, Xu PY. Molecular regulation of autophagy machinery by mTOR-dependent and-independent pathways[J]. Ann N Y Acad Sci, 2020, 1467(1): 3–20.
- [41] Wang DK, Tian M, Qi Y, et al. Jinlida granule inhibits palmitic acid induced-intracellular lipid accumulation and enhances autophagy in NIT-1 pancreatic β cells through AMPK activation[J]. J Ethnopharmacol, 2015, 161: 99–107.
- [42] Ji S, Zhu CC, Gao SK, et al. Morus alba leaves ethanol extract protects pancreatic islet cells against dysfunction and death by inducing autophagy in type 2 diabetes[J]. Phytomedicine, 2021, 83: 153478.
- [43] Li XD, He SS, Wan TT, et al. Liraglutide protects palmitate-induced INS-1 cell injury by enhancing autophagy mediated via FoxO1 [J]. Mol Med Rep, 2021, 23(2): 147.
- [44] Wang XY, Zhu BR, Jia Q, et al. Cinnamtannin D1 protects pancreatic β -cells from glucolipotoxicity-induced apoptosis by enhancement of autophagy *in vitro* and *in vivo*[J]. J Agric Food Chem, 2020, 68(45): 12617–12630.
- [45] Jiang HM, Liu YW, Qian Y, et al. CHL1 promotes insulin secretion and negatively regulates the proliferation of pancreatic β cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 525(4): 1095–1102.
- [46] Aggarwal R, Peng ZC, Zeng N, et al. Chronic exposure to palmitic acid down-regulates AKT in beta-cells through activation of mTOR[J]. Am J Pathol, 2022, 192(1): 130–145.
- [47] Ke MT, Lin FP, Wang HW, et al. Sigma-1 receptor overexpression promotes proliferation and ameliorates cell apoptosis in β -cells[J]. Mol Med Rep, 2022, 25(5): 170.
- [48] Alenzi FQ. Links between apoptosis, proliferation and the cell cycle[J]. Br J Biomed Sci, 2004, 61(2): 99–102.
- [49] Li JF, Wang ZH, Ren LW, et al. Antagonistic interaction between Nodal and insulin modulates pancreatic β -cell proliferation and survival [J]. Cell Commun Signal, 2018, 16(1): 79.
- [50] Skarbaliene J, Rigbolt KT, Fosgerau K, et al. *In-vitro* and *in-vivo* studies supporting the therapeutic potential of ZP3022 in diabetes[J]. Eur J Pharmacol, 2017, 815: 181–189.
- [51] Deng SF, Yang L, Ma K, et al. Astragalus polysaccharide improves the proliferation and insulin secretion of mouse pancreatic β cells induced by high glucose and palmitic acid partially through promoting miR-136-5p and miR-149-5p expression[J]. Bioengineered, 2021, 12(2): 9872–9884.
- [52] Oshima M, Knoch KP, Diedisheim M, et al. Virus-like infection induces human β cell dedifferentiation[J]. JCI Insight, 2018, 3(3): e97732.
- [53] Diedisheim M, Oshima M, Albagli O, et al. Modeling human pancreatic beta cell dedifferentiation[J]. Mol Metab, 2018, 10: 74–86.
- [54] Accili D, Talchai SC, Kim-Muller JY, et al. When β -cells fail: lessons from dedifferentiation[J]. Diabetes Obes Metab, 2016, 18(Suppl 1): 117–122.
- [55] 刘娜, 刘腾丽, 王乐, 等. 棕榈酸诱导人胰岛 β 细胞去特征化[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(10): 1747–1755.
- Liu N, Liu TL, Wang L, et al. Palmitic acid induces loss of β -cell identity in human islets[J]. Chin J Pathophysiol, 2022, 38(10): 1747–1755.
- [56] Nordmann TM, Dror E, Schulze F, et al. The role of inflammation in β -cell dedifferentiation[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 6285.
- [57] Oshima M, Pechberty S, Bellini L, et al. Stearyl CoA desaturase is a gatekeeper that protects human beta cells against lipotoxicity and maintains their identity[J]. Diabetologia, 2020, 63(2): 395–409.
- [58] Hwang J, Qi L. Quality control in the endoplasmic reticulum: crosstalk between ERAD and UPR pathways[J]. Trends Biochem Sci, 2018, 43(8): 593–605.
- [59] Wang CH, Wei YH. Role of mitochondrial dysfunction and dysregulation of Ca^{2+} homeostasis in the pathophysiology of insulin resistance and type 2 diabetes[J]. J Biomed Sci, 2017, 24(1): 70.
- [60] Tiwary S, Nandwani A, Khan R, et al. GRP75 mediates endoplasmic reticulum-mitochondria coupling during palmitate-induced pancreatic β -cell apoptosis[J]. J Biol Chem, 2021, 297(6): 101368.
- [61] Forouhi NG, Koulman A, Sharp SJ, et al. Differences in the prospective association between individual plasma phospholipid saturated fatty acids and incident type 2 diabetes: the EPIC-InterAct case-cohort study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2(10): 810–818.

(责任编辑:冉明会)