

## 内质网应激介导的胰岛 $\beta$ 细胞凋亡研究进展

孟 鹭, 赵冬冬, 吴雨桐, 吴高峰, 林树梅\*

(沈阳农业大学, 辽宁沈阳 110866)

**摘 要:**胰岛  $\beta$  细胞具有十分发达的内质网(ER), 并且对应激非常敏感。多种原因都会使 ER 的稳态被破坏, 引起未折叠蛋白反应(UPR)以及  $\text{Ca}^{2+}$  稳态失衡, 进一步诱发内质网应激(ERS)。适度的 ERS 有利于恢复其稳态, 过度的 ERS 会导致 ER 功能受损, 并进一步诱导胰岛  $\beta$  细胞凋亡, 从而介导糖尿病的发生、发展。因此, 对生理及病理条件引发的 ERS 进行分析, 探讨 ERS 介导的胰岛  $\beta$  细胞凋亡, 可为糖尿病的深入研究奠定理论基础。

**关键词:**内质网应激; 未折叠蛋白反应; 胰岛  $\beta$  细胞; 凋亡

DOI:10.16437/j.cnki.1007-5038.2019.08.015

中图分类号: S852.33

文献标识码: A

文章编号: 1007-5038(2019)08-0098-05

内质网(endoplasmic reticulum, ER)的正常生理功能包括蛋白质合成、蛋白结构的折叠、 $\text{Ca}^{2+}$  储备相关信号转导、一些脂类如类固醇、胆固醇的合成, 正常发挥这些功能需要一定的分子伴侣、适合的  $\text{Ca}^{2+}$  浓度或氧化环境调节共同协助。正确折叠的蛋白质会离开内质网, 少量的未折叠蛋白和折叠错误的蛋白质不会经过分泌过程, 在被内质网排出后, 胞浆中的蛋白酶就直接把它们降解了, 但如果出现诱发内质网应激的生理环境, 如长时间的高脂高糖时, 胰岛  $\beta$  细胞就会加大工作量, 生产大量的胰岛素来应对, 一旦生产出大量错误蛋白时, 就会触发内质网应激。当触发内质网应激时, 细胞为了恢复其正常的生理功能, 平稳的度过内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS), 会激活相关的凋亡通路, 诱导细胞凋亡, 包括未折叠蛋白反应(unfoldable protein reaction, UPR)、内质网超载反应(ER-overland response, EOR)和内质网相关性降解(ER-associated degradation, ERAD)。因此, 加强内质网折叠和修饰蛋白质的功能、使本身内质网蛋白质合成的数量降低、改善内质网对未折叠蛋白的转运或降解, 这几种办法都可以使得 ERS 得以改善和缓解。但是, 如果细胞由于应激过久或导致活性降低, 内环境稳态的恢复难以逆转, ERS 就会进一步触发细胞凋亡。

### 1 内质网应激与未折叠蛋白反应

#### 1.1 内质网

内质网是真核细胞的重要细胞器, 它是由封闭膜系统和膜腔形成的网状结构。ER 的膜性管道系统一

方面构成细胞内物质运输的通路, 另一方面为细胞内各种酶反应提供足够的反应面积, 同时又是蛋白质翻译后加工的重要场所。在正常的  $\beta$  细胞中, ER 是分泌蛋白和膜蛋白的折叠部位, 并有许多其他重要的功能。ER 内特定环境中包括一些伴侣蛋白和许多精确的信号通路, 以确保 ER 平衡和稳态<sup>[1]</sup>。

#### 1.2 内质网应激与未折叠蛋白反应

当高糖高脂负荷、氧化应激、过多蛋白质合成时, 内质网的平衡状态被破坏, 引起内质网应激(ERS)摄取/释放  $\text{Ca}^{2+}$  障碍,  $\text{Ca}^{2+}$  从内质网内异常外流, 内质网与高尔基体之间的蛋白转运被阻断而引起蛋白质加工/运输障碍, 导致 ERS。这一信息由 3 个 ER 跨膜蛋白肌醇必需酶-1 (inositol requiring enzyme 1, IRE1)、蛋白激酶 R 样内质网激酶 (protein kinase R-like ER kinase, PERK) 和活性转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 所感知。这些蛋白一旦被激活, 就会产生一个复杂的 ER-细胞核信号级联, 称为未折叠蛋白反应(unfoldable protein reaction, UPR)<sup>[2]</sup>。UPR 通过调节一些下游效应蛋白启动了细胞自救, 如通过分子伴侣蛋白和蛋白酶的上调, 增强了对一些蛋白折叠处理能力; 通过减少信号传递和促进 mRNA 降解, 降低 ER 工作负荷; 通过增加 ER 相关蛋白降解(ER-associated degradation, ERAD)和自噬成分的表达, 以清除不必要的蛋白质。但如果通过该途径仍无法恢复 ER 稳态, 就会触发细胞凋亡。

短时间的高糖负荷时, ERS 在胰岛细胞中起着有

收稿日期: 2018-08-13

作者简介: 孟 鹭(1994—), 女, 辽宁沈阳人, 硕士研究生, 主要从事基础兽医学研究。\* 通讯作者

利的调节作用,通过 UPR 促进蛋白有效折叠。因而,此时对胰岛细胞具有保护作用;但在慢性高糖应激时,ERS 却可通过一定的机制导致  $\beta$  细胞功能紊乱,甚至触发细胞凋亡机制使  $\beta$  细胞进入凋亡程序<sup>[3]</sup>。即有两种类型的 ER 情况,可缓解和不可缓解。

## 2 引发胰岛 $\beta$ 细胞内质网应激发生的条件

### 2.1 高糖环境引发胰岛 $\beta$ 细胞内质网应激

把胰岛  $\beta$  细胞置于高糖条件下,胰岛素的合成增加,造成合成与折叠的不平衡,导致 ERS<sup>[4]</sup>。有研究表明,瞬间提高机体血糖水平,通过 X 盒结合蛋白 1(X-box binding protein 1, XBP1)可以增强胰岛素原的合成,而慢性高血糖病理状态导致胰岛素原 mRNA 降解,大量 XBP1 剪接, c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和 CCAAT 增强子结合蛋白(CCAAT-enhancer-binding proteins, C/EBP)及 C/EBP 同源蛋白(homologous proteins, CHOP)被激活,导致  $\beta$  细胞功能障碍和凋亡<sup>[5-6]</sup>。这表明糖尿病状态下的胰岛  $\beta$  细胞可能需要通过抑制葡萄糖诱导的胰岛素基因的转录及翻译来维持胰岛  $\beta$  细胞的存活。当长期血糖升高,即发生所谓的葡萄糖毒性,可诱发 ERS<sup>[7-8]</sup>。而长期的高血糖毒性引发持续的 ERS,使胰岛  $\beta$  细胞受到不可逆的损伤,启动凋亡程序,造成  $\beta$  细胞绝对数量减少,导致糖尿病发生。

### 2.2 脂肪酸引发胰岛 $\beta$ 细胞内质网应激

游离脂肪酸(free fatty acid, FFA),特别是长链脂肪酸也参与了  $\beta$  细胞 ERS。用饱和脂肪酸、棕榈酸盐处理啮齿动物胰岛,ER 中的伴侣蛋白和免疫球蛋白结合蛋白(binding immunoglobulin protein, BIP)被激活,3 种 UPR 感应蛋白活化,防止游离脂肪酸诱导  $\beta$  细胞凋亡<sup>[9]</sup>。当 FFA 引起的 ERS 过强时,UPR 可能还有助于促凋亡效应蛋白 CHOP、JNK 和 caspase-12 活化<sup>[10]</sup>。有趣的是,在人类胰岛的研究表明,ERS 的参与者是脂毒性,而不是糖与脂结合的毒性。

### 2.3 炎症细胞因子引发胰岛 $\beta$ 细胞内质网应激

炎症细胞因子如白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )与干扰素(IFN- $\gamma$ ),也能引起 ERS 和 UPR,影响胰岛  $\beta$  细胞功能<sup>[11]</sup>。据报道,IL-1 $\beta$  与 IFN- $\gamma$  同时作用于  $\beta$  细胞,能够诱导一氧化氮(NO)产生,继而导致  $\beta$  细胞功能障碍和 1 型糖尿病发生<sup>[12-13]</sup>,且已有证据表明,NO 诱导的  $\beta$  细胞凋亡就是通过 ERS 介导的<sup>[14-15]</sup>,但细胞因子诱导的  $\beta$  细胞凋亡是独立的 ERS 信号,还是依赖于其他途径目前还存在争议。

### 2.4 缺氧引发胰岛 $\beta$ 细胞内质网应激

胰岛  $\beta$  细胞 ER 具有高浓度的 ATP,这有助于提高分子伴侣的折叠效率。此外,胰岛通常具有极高密度的血管,这是胰岛素的分泌能够与快速变化的血糖水平相适应的重要原因<sup>[16]</sup>。研究表明,缺氧可引发胰岛  $\beta$  细胞 ERS。胰岛素原需要形成 3 个二硫键,这对于胰岛素发挥生理功能至关重要<sup>[17]</sup>。在氧充足条件下,ER 中的胰岛素原能够形成正确的二硫键及高级结构,而缺氧会影响 ER 氧化-还原电位和 ATP 浓度,引发 ERS。据报道,缺氧介导的 ERS 可能参与了胰腺移植后的胰岛死亡<sup>[18]</sup>。研究表明,移植的胰岛在移植后的几天通常出现缺氧情况,由于缺氧引发的 ERS 最终触发细胞凋亡<sup>[19-22]</sup>。

当过强或过久的 ERS 得不到缓解,胰岛  $\beta$  细胞就会启动凋亡程序,由 ER 介导的凋亡通路有 3 条,分别是 CASPASE 通路、JNK 通路以及 CHOP 通路。

## 3 内质网应激启动的未折叠蛋白反应及其凋亡通路

ER 中的免疫球蛋白结合蛋白(immunoglobulin-binding protein, BiP)与肌醇必需酶(inositol-requiring enzyme 1, IRE1)、蛋白激酶 R 样内质网激酶(protein kinase R-like ER kinase, PERK)和活化转录因子 6(activating transcription factor 6, ATF6)结合,使它们在 ER 中处于不活跃状态。在  $\beta$  细胞中,IRE1、PERK 和 ATF6 都是能引起 UPR 的效应蛋白,他们可以减轻 ER 压力,恢复 ER 稳态,确保合成高质量的蛋白质,产生有功能的胰岛素<sup>[23]</sup>。UPR 非常敏感,具有内置的反馈调节机制。正常情况下,UPR 监管机构关闭其下游的目标蛋白,从而防止有害的 UPR 激活<sup>[24]</sup>。因此,UPR 不仅负责调控适应性反应,也可以引起细胞凋亡<sup>[25]</sup>。

在  $\beta$  细胞中,轻度激活 IRE1 对于增强胰岛素生物合成尤为重要。在 ERS 反应启动情况下,IRE1 磷酸化后被激活,它的核糖核酸内切酶活性和非活性转录因子 X-box 蛋白质剪接结合 1(XBP1)mRNA 的表达产物调节伴侣通路蛋白的表达从而促进蛋白折叠。同时,IRE1 还在其他 ER 相关的 mRNA(如胰岛素 mRNA)裂解中起作用,从而减轻 ER 的工作负荷<sup>[26]</sup>。虽然 XBP1 促蛋白折叠可能是一个独立的过程,但其他物质如氧化还原酶也可能参与其中<sup>[27]</sup>。在二硫键形成过程中,氧化还原酶负责氧化蛋白质二硫异构酶(protein disulfide isomerase, PDI),对胰岛素折叠起着重要作用。最近的研究表明,选择性破坏胰腺的内质网氧化物蛋白(ERO1 和 ERO1b),会破坏了胰岛素的氧化折叠,并导致小鼠

对葡萄糖的不耐受。胰岛素生物合成的增强是一种适应性机制,不仅有利于 $\beta$ 细胞的功能,而且有利于其生存。当发生过强ERS时,IRE1可以通过下调影响 $\beta$ 细胞内稳态和生存的氧化还原蛋白、PDI和BiP引起细胞凋亡,而其激活酶的功能会在激活UPR凋亡效应中起作用<sup>[28]</sup>。虽然IRE1在促进细胞存活方面发挥了作用,但它作为一个下游蛋白,通过两种机制,除了促进细胞凋亡外,还具有激活酶的活性功能。有两种IRE1依赖的途径通过其激活酶的活性促进细胞凋亡,通过IRE1依赖的肿瘤坏死因子受体招募JNK磷酸化,TRAF2和激活caspase-12(在人类中caspase-4和caspase-11)<sup>[28-29]</sup>。在 $\beta$ 细胞中,慢性高血糖导致了IRE1的过度激活<sup>[30]</sup>。但这种过度激活会导致XBP1转向过度翻译,这对细胞可能是有害的。多次试验结果表明,过度表达XBP1可以抑制胰岛素表达,抑制 $\beta$ 细胞功能。

PERK还充当UPR中的下游蛋白的开关。PERK在 $\beta$ 细胞中正常表达时,它的激活对胰岛素生物合成具有负调控作用<sup>[13]</sup>。研究表明,PERK在蛋白合成过程中会保护 $\beta$ 细胞,在ERS介导的细胞凋亡中起抑制作用。在蛋白质合成方面,它在保护细胞的过程中起重要作用,同时它也会有一个抗凋亡的效应,即凋亡转录因子(AATF),作为一种RNA聚合酶II结合蛋白,在真核生物进化过程中均高度保守。在机体遭受应激或慢性损伤时,其通过激活监测点激酶对基因转录及细胞周期进行调控。可以通过AKT1的转录调节来调节 $\beta$ 细胞的存活率<sup>[29]</sup>。试验结果表明,通过ATF4激活,eIF2a的持续活化诱导 $\beta$ 细胞凋亡<sup>[31]</sup>。ATF4通过自身转录来促进在ERS条件下无法缓和的细胞凋亡<sup>[32]</sup>。因此,与IRE1一样,PERK在细胞的生存与凋亡之间也起着至关重要的作用。

UPR中的第3个双效控制蛋白ATF6通过提高ER的折叠能力,起到保护细胞作用,促进细胞存活。然而,就像IRE1和PERK一样,ATF6也可以作为一种生存与凋亡之间的蛋白相互转换。ATF6为ER膜上的一种感受蛋白,是内质网应激引起的细胞凋亡和自噬途径中的一个重要的调节因子。在 $\beta$ 细胞中,ATF6过度激活抑制了胰岛素基因的表达,并被证明会导致 $\beta$ 细胞功能障碍<sup>[33]</sup>。但目前还不清楚其抑制胰岛素表达的确切机制。

综上所述,UPR中每一个感应蛋白对于细胞生存和凋亡均具有双重作用。ERS原同时触发保护性和促凋亡的效应,但问题是细胞的命运是如何由UPR的自救过程转向凋亡的自杀过程,这就是可缓

解和不可缓解的ERS区别所在。当ERS可缓解时,主调蛋白及其下游效应物就会被适当地关闭,从而恢复ER稳态。然而,当这个反馈调节被抑制转化为相当于非自动控制时,持续的应激就会导致UPR的过度激活。这种过度活化通过凋亡效应的上调将细胞重新定向到凋亡的命运中。

如果功能正常,UPR的反馈调节效果将超越任何凋亡效应,从而有利于细胞存活。这可能是由于UPR反馈靶点对凋亡相关蛋白的调控作用,从而为细胞提供了一个适应压力的机会。因此,需要进一步的研究,以更好地确定有利于细胞存活命运的确切转折点,以及UPR如何绕过反馈调节引发凋亡效应,从而调控相关靶点以防止这种情况发生。

### 3.1 CASPASE 通路

除了高糖外,细胞内 $Ca^{2+}$ 浓度的增加也会引起ERS, $Ca^{2+}$ 浓度的增加会激活钙蛋白酶(calpain),同时ERS引起caspase-7转位后活化,两者会激活caspase-12,活化后的calpain会转移到内质网外膜,活化后的caspase-12进入胞浆会发挥作用。

肿瘤坏死因子受体相关因子(tumor necrosis factor receptor, TRAF2)依赖机制,与procaspase-12结合,活化caspase-12,引发细胞凋亡<sup>[34]</sup>。

内质网应激诱导GRP78蛋白表达与caspase-7和caspase-12结合形成的复合物,dATP可降解该种复合物,使caspase活化。

### 3.2 JNK 通路

内质网应激触发后,IRE1与伴侣蛋白BIP分离后被活化,IRE1活化后激活ASK1,与TRAF2形成复合物IRE1-TRAF2-ASK1,激活c-Jun氨基末端激酶(JNK),连同其磷酸化一同被激活。正常情况下,c-Jun氨基末端激酶(JNK)具有启动细胞凋亡程序的作用,会从细胞质转移到细胞核中,在内质网应激后,JNK会留在细胞质中,通过P-JNK调节bcl-2活性介导凋亡发生。周海燕等研究表明,黄芪多糖可通过下调CHOP表达,增加Bcl-2和Bax基因和蛋白表达,减轻糖尿病时过强的ERS,从而增加胰岛素的敏感性,降低IR,减少胰岛细胞凋亡而保护胰岛细胞功能<sup>[35]</sup>。

内质网应激触发后,IRE1与伴侣蛋白BIP分离后被活化,IRE1活化后被剪切成极小的XBP1,XBP1可增强伴侣蛋白BIP的功能,同时诱导糖结合蛋白受体上调,诱导内质网相关降解。

### 3.3 CHOP 通路

内质网应激触发后,ATF6与伴侣蛋白BIP分离后被活化,ATF6进入高尔基体,被S1P和S2P酶

切割,变成具有活性的 p50 ATF6,活化的 ATF6 可激活伴侣蛋白 BIP 和 CHOP,进而触发凋亡。

内质网应激触发后,PERK 与伴侣蛋白 BIP 分离后被活化,这是 CHOP 通路的主要途径。分离后,PERK 形成寡聚体且发生自身磷酸化而被激活,eIF2 $\alpha$  发生磷酸化后,增强内质网伴侣蛋白的生物合成。

内质网应激触发后,IRE1 与伴侣蛋白 BIP 分离后被活化,IRE1 活化后被剪切成极小的 XBP1,可激活 CHOP,导致细胞凋亡。

#### 4 小结与展望

1 型及 2 型糖尿病的发生、发展都与  $\beta$  细胞数量绝对减少直接相关。因此,开发保护胰岛  $\beta$  细胞的药物,对于糖尿病的防治至关重要。越来越多的临床、试验和遗传学研究证据表明,ERS 和 UPR 在 1 型、2 型糖尿病中  $\beta$  细胞功能障碍和凋亡中发挥着关键性作用。目前认为,UPR 是  $\beta$  细胞生存与凋亡的开关,因此,了解 UPR 如何调节细胞的命运,将为深入了解引起  $\beta$  细胞凋亡的启动机制,并阐明糖尿病预防或治疗的关键靶点提供有力保障。

#### 参考文献:

- [1] 向志宇. 牛磺酸对内质网应激介导的胰岛  $\beta$  细胞凋亡的影响[D]. 辽宁沈阳:沈阳农业大学,2016.
- [2] Kaneto H. Pancreatic  $\beta$ -cell glucose toxicity in type 2 diabetes mellitus[J]. *Curr Diabet Rev*, 2015, 11(1): 2-6.
- [3] 袁心露,聂丽,盖领,等. 双水杨酸酯通过抑制内质网应激缓解高脂饮食小鼠的高血糖状态[J]. *第二军医大学学报*, 2018, 39(2): 220-225.
- [4] Szegezdi E, Logue S E, Gorman A M, et al. Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis [J]. *Embo Rep*, 2006, 7(9): 880-885.
- [5] Osowski C M, Urano F. The binary switch that controls the life and death decisions of ER stressed beta cells[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2016, 35: 91-95.
- [6] 陆佳骏,盛敏杰,李冰. 高糖环境下内质网应激及其在眼科疾病的研究进展[J]. *国际眼科杂志*, 2018(6): 1038-1042.
- [7] Jonas J C. Glucose regulation of islet stress responses and beta-cell failure in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 11(S4): 65-81.
- [8] Laybutt D R. Influence of diabetes on the loss of beta cell differentiation after islet transplantation in rats[J]. *Diabetologia*, 2017, 50: 2117-2125.
- [9] Rob E, Rtson R P. Glucose toxicity of the beta-cell; In *Diabetes Mellitus*[J]. Lippincott Williams & Wilkins, 2014, 26: 129-139.
- [10] Malhotra J D, Kaufman R J. Endoplasmic reticulum stress and oxidative stress: a vicious cycle or a double-edged sword[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2007, 9: 2277-2293.
- [11] Cardozo A K. Cytokines downregulate the sarcoendoplasmic reticulum pump Ca<sup>2+</sup> ATPase 2b and deplete endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>, leading to induction of endoplasmic reticulum stress in pancreatic beta-cells[J]. *Diabetes*, 2015, 54: 452-461.
- [12] Brissova M, Pow E R. Revascularization of transplanted islets: can it be improved[J]. *Diabetes*, 2015, 57: 2269-2271.
- [13] 周海燕. 黄芪多糖对 2 型糖尿病大鼠胰岛内质网应激及 Bcl-2 和 Bax 表达影响的研究[D]. 安徽合肥:安徽中医药大学, 2015.
- [14] Eizirik D L. The harmony of the spheres; inducible nitric oxide synthase and related genes in pancreatic beta cells[J]. *Diabetologia*, 2016, 39: 875-890.
- [15] 高变娥,姚伟洁,杨鑫伟,等. 糖络宁对 DPN 大鼠和雪旺细胞内质网应激 PERK 通路的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018(4): 115-123.
- [16] Oyadomari S. Nitric oxide-induced apoptosis in pancreatic beta cells is mediated by the endoplasmic reticulum stress pathway [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 98: 10845-10850.
- [17] 于婷婷,刘昇,赵玄烨,等. 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂与内质网应激研究现状[J]. *中国药物与临床*, 2018(4): 549-551.
- [18] Tu B P, Weissman J S. Oxidative protein folding in eukaryotes; mechanisms and consequences[J]. *Cell Biol*, 2004, 164: 341-346.
- [19] 邹麓,贾大林. 内质网应激参与调节心肌缺血/再灌注损伤的新进展[J]. *解剖科学进展*, 2016, 22(2): 207-209.
- [20] Carlsson P O. Markedly decreased oxygen tension in transplanted rat pancreatic islets irrespective of the implantation site[J]. *Diabete*, 2016, 50: 489-495.
- [21] Carlsson P O. Low revascularization of experimentally transplanted human pancreatic islets[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87: 5418-5423.
- [22] 张杰,李建民,荣小龙,等. 通络保肾复方对糖尿病大鼠肾脏内质网应激指标 P-IRE1 $\alpha$ 、GRP78 的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2017, 40(3): 219-225.
- [23] Hollien J, Weissman J S. Decay of endoplasmic reticulum-localized mRNAs during the unfolded protein response[J]. *Science*, 2006, 313: 104-107.
- [24] Pirot P, Naamane N, Libert F. Global profiling of genes modified by endoplasmic reticulum stress in pancreatic beta cells reveals the early degradation of insulin mRNAs[J]. *Diabetologia*, 2007, 50(5): 1006-1014.
- [25] 袁爱红,查必祥,吴吉萍,等. 针刺对糖尿病大鼠胰腺内质网应激 PERK-CHOP 途径与 Bax/Bcl-2 基因表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2017(3): 1291-1294.
- [26] Nishitoh H. ASK1 is essential for endoplasmic reticulum stress-induced neuronal cell death triggered by expanded polyglutamine repeats[J]. *Genes Dev*, 2012, 16: 1345-1355.
- [27] Urano F. Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1 [J]. *Science*, 2010, 287: 64-666.
- [28] Yoneda T. Activation of caspase-12, an endoplasmic reticulum (ER) resident caspase, through tumor necrosis factor receptor-associated factor 2-dependent mechanism in response to the ER stress[J]. *Biol Chem*, 2011, 276: 13935-13940.
- [29] 董志军,杨楠,陈志宏,等. 丝胶对糖尿病大鼠视网膜内质网

## 亚临床甲状腺功能减退症动物模型研究进展

吴美琴, 颜崇淮\*

(上海交通大学医学院附属新华医院环境与儿童健康教育部和上海市重点实验室, 上海 200092)

**摘要:**亚临床甲状腺功能减退症(SCH)是一种发病率较高的隐匿性甲状腺疾病,其发病率比临床甲状腺功能减退症高得多。目前,国内外就SCH的研究主要侧重于临床和人群的流行病学调查,较少涉及动物及相关机制研究。动物模型的建立是相关机制研究的基础,建立良好的SCH的动物模型,对于其机制研究意义重大。论文通过国内外SCH动物造模方法的比较,探讨其异同和优缺点,为相关研究提供参考。

**关键词:**亚临床甲状腺功能减退症;实验研究;动物模型

DOI:10.16437/j.cnki.1007-5038.2019.08.016

中图分类号:S856.5;S852.33

文献标识码:A

文章编号:1007-5038(2019)08-0102-04

亚临床甲状腺功能减退症(Subclinical hypothyroidism, SCH), 简称为亚临床甲减或者亚甲减, 是一种较为常见的隐匿性甲状腺疾病, 其特点是血清甲状腺功能检测仅仅表现为促甲状腺激素(thyrotropin, TSH)增高, 但游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)尚在正常范围, 是甲状腺机能减退障碍的

早期阶段<sup>[1]</sup>。其在人群中的发病率为3%~12%, 而这个发病率又取决于TSH的参考值范围, 而后的水平又受到性别、居住区域、碘的摄入以及自身抗体等因素的影响<sup>[2]</sup>。文献表明, SCH在西班牙人群中的发病率为4.6%, 在澳大利亚55岁以上人群中的发病率为5%, 在巴西的日本裔人群中发病率为

收稿日期:2018-07-09

基金项目:国家自然科学基金项目(81703248);上海市卫生和计划生育委员会项目(20164Y0002)

作者简介:吴美琴(1983-),女,浙江湖州人,助理研究员,博士研究生,主要从事围产期甲状腺功能对婴幼儿健康的影响的流行病及机制研究。\*通讯作者

\*\*\*\*\*

应激特异性 caspase-12 凋亡途径的调节及其对细胞凋亡的抑制[J]. 中华实验眼科杂志, 2017, 35(12): 1067-1072.

[30] Gupta S. PERK (EIF2AK3) regulates proinsulin trafficking and quality control in the secretory pathway[J]. Diabetes, 2010, 59: 1937-1947.

[31] Harding H P. An integrated stress response regulates amino acid metabolism and resistance to oxidative stress[J]. Mol Cell, 2003, 11: 619-633.

[32] Zinszner H, Kuroda M, Wang X, et al. CHOP is implicated in programmed cell death in response to impaired function of the

endoplasmic reticulum[J]. Gene Dev, 1998, 12: 982-995.

[33] 丁文斌, 戴佳敏, 张峰, 等. 内质网应激在肝脏相关疾病中的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2018(2): 260-264.

[34] 段冷昕, 高杨, 胡举, 等. 四氯化碳诱导小鼠内质网应激所致急性肝损伤的作用研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(12): 1440-1443.

[35] 段一梦, 段冷昕, 刘玲, 等. 壁虎多肽混合物对 HepG2 细胞增殖及内质网应激途径的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2018(2): 148-151.

### Progress on Islet $\beta$ Cells Apoptosis Mediated by Endoplasmic Reticulum Stress

MENG Lu, ZHAO Dong-dong, WU Yu-tong, WU Gao-feng, LIN Shu-mei

(Shenyang Agricultural University, Shenyang, Liaoning, 110866, China)

**Abstract:** Islet cells have highly developed endoplasmic reticulum (ER) and are very sensitive to stress. The stable state of ER is destroyed for various reasons, causing Unfoldable protein reaction (UPR) and  $Ca^{2+}$  steady-state imbalance, and further inducing endoplasmic reticulum stress (ERS). The moderate ERS is conducive to restoring its homeostasis, while excessive ERS will lead to impair ER function and further induce apoptosis of islet neurons, thus mediating the occurrence and development of diabetes. Therefore, the physiological and pathological conditions of ERS were analyzed, and the apoptosis of the islet XPS cells induced by ERS was discussed, laying a theoretical foundation for the in-depth study of diabetes.

**Key words:** endoplasmic reticulum stress; unfoldable protein reaction;  $\beta$  islet cell; apoptosis