

• 研究论文摘要 •

[文章编号] 1007-3949(2007)15-07-0538-01

低密度脂蛋白与极低密度脂蛋白对胰岛 B 细胞损伤的机制

李 淼, 王 抒, 黎 健

(卫生部北京老年医学研究所, 北京市 100730)

[关键词] 病理学与病理生理学; 低密度脂蛋白; 极低密度脂蛋白; 胰岛 B 细胞; 胰岛素分泌

背景与目的 糖尿病是因胰岛素分泌或功能缺陷引起的内分泌代谢病, 多伴有脂代谢紊乱。临床常见血清甘油三酯(VLDL)升高、也有胆固醇(LDL)升高, 降低血脂可有效延缓糖尿病及并发症的发生。胰岛 B 细胞损伤是糖尿病发生发展过程中的重要环节, 高水平 LDL/VLDL 对 B 细胞功能与活性的影响及其作用机制目前国内还鲜有报道。本文应用不同浓度的 LDL/VLDL 作用于体外培养的胰岛 B 细胞, 探讨脂蛋白对 B 细胞损伤的作用机制, 同时对氧化应激反应可能在其损伤机制中起到的重要作用进行分析。**方法** 用密度梯度超速离心分离人血清 LDL/VLDL、酶法检测其胆固醇或甘油三酯浓度; 体外培养 NIT1 细胞系, 并加入 LDL/VLDL 使其终浓度分别为 50 mg/dL、75 mg/dL、100 mg/dL、125 mg/dL 和 150 mg/dL, 48 h 后应用 MTT 法检测细胞活性、PI 单染法检测细胞凋亡率。流式细胞分选法检测相同条件 LDL/VLDL 作用下 B 细胞内活性氧的产生情况; 应用活性氧各种来源抑制剂筛选 B 细胞中活性氧生成的主要来源。**结果** 随着 LDL/VLDL 浓度的升高, 细胞活性逐渐下降, 而细胞凋亡率逐渐升高。B 细胞内活性氧的水平随着 LDL/VLDL 浓度的升高而上升。在 NADPH 氧化酶(NOX)和呼吸链抑制剂分别预处理后, 活性氧均降低到生理浓度。**结论** 生理浓度的活性氧是细胞内重要的第二信使, 对调节细胞的增殖与凋亡有着重要作用。而高水平的活性氧除了直接损伤细胞大分子外, 还会激活 cJUNK、MAPK 等信号通路造成细胞损伤。生理状态下细胞具有生成和清除过量活性氧的两种功能, 从而使胞内活性氧水平保持稳态平衡。但是在病理状态下, 这种稳态被破坏、活性氧大量生成, 如不及时清除就会造成细胞损伤。本研究发现高脂蛋白可促进 B 细胞中活性氧的大量生成, 而 B 细胞中缺乏清除活性氧的酶类, 不能及时有效的清除过量的活性氧, 从而造成了 B 细胞的损伤。我们初步筛选了 B 细胞中活性氧的主要来源, 发现 NOX 和呼吸链可能共同或分别起到了重要作用, 这为我们寻找抑制 B 细胞损伤的靶标提供了新的线索。

(此文编辑 胡必利)