

高糖条件下高胰岛素水平对细胞内脂质平衡的影响

田玥 综述, 廖端芳, 谢志忠 审校

(南华大学药物药理研究所, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 糖尿病; 动脉粥样硬化; 脂质平衡

[摘要] 糖尿病是一种因体内胰岛素绝对不足(I型糖尿病)或者相对不足(II型糖尿病)而导致的代谢综合征, 高血糖是其主要特征之一。现阶段糖尿病的最佳治疗方案仍是胰岛素治疗, 但考虑到糖尿病常常并发动脉粥样硬化, 且高胰岛素水平对动脉粥样硬化的作用仍然存在着争议, 因此阐明高糖条件下, 高胰岛素水平对细胞内脂质平衡的影响对糖尿病动脉粥样硬化的治疗有着重要的意义。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The Effect of High Level of Insulin on the Cellular Lipid Balance in Hyperglycemia Condition

TIAN Yue, LIAO Duan-Fang, and XIE Zhi-Zhong

(Institute of Pharmacy and Pharmacology, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Diabetes; Atherosclerosis; Lipid Balance

[ABSTRACT] Diabetes which is due to absolutely lack of insulin (Type I diabetes) or just relatively lack of insulin (Type II diabetes) in vivo is a metabolic syndrome, and one of its main features is hyperglycemia. Now the optimized treatment of diabetes is insulin therapy, but the role of high levels of insulin on atherosclerosis remains controversial because diabetes were often complicated by atherosclerosis. Therefore, it is of importance in diabetic atherosclerosis therapy to illustrate the effect of high level of insulin on the cellular lipid balance in hyperglycemia condition.

糖尿病是因体内胰岛素绝对不足(I型糖尿病)或者相对不足(II型糖尿病)而导致的代谢综合征, 其主要特征为血液中葡萄糖水平过高。在世界范围内, II型糖尿病的发病率呈现逐渐上升的趋势, 且已占到糖尿病总数的85%~95%^[1]。大量研究表明, 糖尿病患者发生动脉粥样硬化的几率是非糖尿病患者的2~4倍^[2], 一项大型研究(DIGAMI-2)和欧洲心脏调查结果显示II型糖尿病患者用胰岛素治疗会增加大血管病变和死亡率^[3]。目前, 胰岛素仍是治疗糖尿病最有利的武器。虽然有不少学者主张短期使用胰岛素来保护II型糖尿病患者胰岛β细胞, 但临床上关于II型糖尿病患者早期是否应使用胰岛素治疗仍存在争议^[4], 越来越多的研究显示胰岛素治疗会出现高胰岛素血症, 无论是内源性还是外源性高胰岛素血症均会促进动脉粥样硬化的发生

和发展。因此阐明高糖及高胰岛素水平对细胞内脂质平衡的影响对临床上胰岛素治疗糖尿病并发动脉粥样硬化有着举足轻重的作用。

1 高糖对细胞内脂质平衡的影响

1.1 高血糖与脂质失衡

不论在细胞水平还是在临床上, 高糖均能导致脂质失衡。在细胞水平, 经高糖处理的巨噬细胞, 糖尿病小鼠模型均有细胞脂质过氧化物反应增加, 以及胆固醇摄取和合成增加。Hayek等^[5]发现1到3个月的糖尿病模型小鼠腹腔剥离的巨噬细胞(mouse peritoneal macrophage, MPM)的血糖含量不同, 且分别有55%和63%的脂质过氧化物累积, 且其摄取的氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)也分别增

[收稿日期] 2011-06-21

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30971170)和湖南省高校创新平台开放基金项目(09K073)资助

[作者简介] 田玥, 硕士研究生, 主要从事心血管药理研究, E-mail为 dorang87@yahoo.com.cn。通讯作者廖端芳, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要研究方向为心血管药理学, E-mail为 dfliao66@yahoo.com.cn。

加了36%和45%,同时其胆固醇的含量也相应增加。临床上,科研人员也发现糖尿病患者有更大的几率罹患动脉粥样硬化^[2]。

1.2 高糖使巨噬细胞脂质失衡

泡沫细胞是动脉粥样硬化斑块内出现的特征性病理细胞,主要来源于血液单核细胞。在动脉粥样硬化形成早期,单核细胞分化为巨噬细胞,通过一系列途径巨噬细胞内脂质蓄积,形成泡沫细胞。越来越多的泡沫细胞堆积在一起形成脂质条纹乃至脂质斑块。大量文献报道,高糖可以通过细胞内脂质过氧化物水平增加、细胞内脂蛋白和修饰性脂蛋白的摄取增加、细胞内胆固醇生物合成增加以及 HDL 调控的胆固醇流出减少导致巨噬细胞脂质失衡。

1.2.1 高糖使胆固醇摄取增加

动脉粥样硬化是心血管系统最常见的疾病之一,累及全身重要器官的血管,产生严重后果,其主要特征为粥样斑块中存在含脂类的泡沫细胞。巨噬细胞源性泡沫细胞是斑块中泡沫细胞的主要成分,巨噬细胞通过清道夫受体(scavenger receptor, SR)摄取化学修饰性低密度脂蛋白(LDL),比如 ox-LDL 和乙酰化低密度脂蛋白(Ac-LDL),巨噬细胞被转化为泡沫细胞。Fukuhara-Takaki 等^[6]将人单核细胞诱导的巨噬细胞暴露在高糖条件下,发现 A 类清道夫受体(scavenger receptor, SR-A)表达明显增加,介导细胞摄取 Ac-LDL 和 ox-LDL 增加,且该过程明显被抗 SR-A 中和抗体抑制;血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 (lectin-like ox-LDL receptor 1, LOX-1)是 ox-LDL 的内皮受体,也是 SR 家族的一员。Li 等^[7]发现患有糖尿病大鼠的主动脉平滑肌细胞中 LOX-1 表达增加;将 MDM 置于不同含量葡萄糖的培养基中培养, LOX-1 基因和蛋白表达呈时间、剂量依赖性增长。这表明高糖可以增加 MDM 中 LOX-1 的表达,并将导致泡沫细胞的形成。

1.2.2 高糖使胆固醇合成增加

胆固醇的合成过程十分复杂,有三十多步的酶促反应,其中羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶(HMG-CoA 还原酶)是最重要的限速酶,它浓度的高低直接影响了胆固醇合成的数量,因此对该酶的调节是胆固醇生物合成的关键。据 Kaplan 等^[8]人实验报道,在高糖条件下,巨噬细胞中胆固醇调节元件结合蛋白(sterol Regulatory element-binding protein, SREBP)的表达增加, SREBP 经两次蛋白酶水解后释放出其活性分子 mSREBP, mSREBP 被转运进入细胞核,通过结合靶基因启动子区域的固醇调节元件(SRE)序列使靶基因(HMG-CoA 还原酶)活化转录,使胆固醇的合成

增加。

1.2.3 高糖使胆固醇流出减少

细胞内胆固醇流出受一系列蛋白的调控,包括 B 类清道夫受体 I (scavenger receptor class B type I, SR-B I)、ATP 结合盒转运体 A1 (ABCA1)等。SR-B I 是第一个被确定的高密度脂蛋白(HDL)受体,可以介导胆固醇和其他脂质在 HDL 和细胞之间进行双向流动,在 HDL 的代谢中起着重要的作用,与动脉粥样硬化关系密切。Gantman 等^[9]将 C57Bl/6 糖尿病 MPM 与无糖尿病对照组 MPM 对比,发现 ABCA1 表达相近,但 SR-B I 表达明显增加,在 J447.1 细胞实验中也获得相近的结果,从而证明高糖通过刺激巨噬细胞 SR-B I 的表达增加,介导 HDL 调节的胆固醇流出转变为 HDL 调节的胆固醇流入,这将导致泡沫细胞形成和动脉粥样硬化增加。

1.2.4 高糖使胆固醇酯合成增加

巨噬细胞中大量沉积胆固醇酯是泡沫细胞形成的重要原因,这一过程受清道夫受体、酰基辅酶 A: 胆固醇酰基转移酶 1 (acyl-coenzyme A: cholesterolcy l transferase-1, ACAT-1)和 ABCA1 共同调节。ACAT-1 是细胞内唯一催化游离胆固醇和长链脂肪酸酯化形成胆固醇酯的酶,在单核巨噬细胞中主要以 ACAT-1 形式存在。持续的高血糖状态可导致糖尿病患者体内许多结构和功能蛋白质、脂质以及核酸发生糖基化,经过一系列非酶促反应,形成 Schiff 碱, Schiff 碱经反应重排后,最终形成具有高度活性、结构多样的糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGE), AGE 通过与细胞表面特异性 AGE 受体(receptor for AGE, RAGE)相互作用进而使巨噬细胞中 ACAT-1 表达增加,导致细胞内胆固醇酯大量堆积而形成泡沫细胞,最终导致糖尿病型心血管疾病的发病率升高。

2 高胰岛素水平对细胞内脂质平衡的影响

在糖尿病并发动脉粥样硬化的治疗中,胰岛素所起的作用仍有争议。虽然有文献报道了胰岛素对动脉粥样硬化和糖尿病的保护作用,但很多学者仍认为高胰岛素水平是动脉粥样硬化发展的一个独立的危险因素。SREBP 是膜结合转录因子,参与细胞脂质代谢稳态调节的许多方面,如胆固醇、脂肪酸、甘油三酯的合成和摄取,而胰岛素可以通过调节 SREBP-1c 基因转录调控细胞内脂质稳态。正常情况下, SREBP 条件性激活后,通过调节胆固醇的流入与流出机制维持细胞内胆固醇平衡,但 SREBP 持续活化时,脂质合成/摄取速度超出胆固醇流出能

力,导致细胞内脂质蓄积。已有文献报道,胰岛素水平增高可通过 SREBP 途径参与对细胞脂质内稳态的调控。

2.1 高糖时,高胰岛素促进 SREBP 磷酸化而促进细胞内脂质蓄积

胰岛素诱导基因蛋白(insulin induced gene, Insig)是近年来发现的调控脂代谢的重要因子,它在 SREBP 介导的细胞内脂质稳态调节中起着非常重要的作用。Insig 是一类定位于内质网膜上的膜蛋白,人类有两种 Insig 蛋白,分别是 Insig-1 和 Insig-2,研究表明它们均可通过 SREBP 裂解活化蛋白(SCAP)相结合,形成 Insig-SCAP/SREBP 三聚体复合物,负性调节 SREBP 的活化。Yellaturu 等^[10]学者报道胰岛素可通过多种途径使 SREBP 丝氨酸磷酸化,导致 SCAP/SREBP 与 Insig 的亲合力降低;同时,增强 SCAP/SREBP 与 COP II 小囊蛋白 Sec23/24 位点的结合能力(COP II 小囊是存在于粗面内质网的泡状结构,可携带 SCAP/SREBP 向高尔基体转运,有利于 SREBP 活化)。胰岛素的这个作用是与磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)和 PKB/Akt 依赖的 SREBP-1c 前体蛋白丝氨酸磷酸化密不可分的。

2.2 高糖时,高胰岛素通过促进 Insig-1 降解增加 SREBP 的功能,促进细胞内脂质蓄积

Insig-1 与 SCAP/SREBP 形成复合物需要氧化固醇的参与。氧化固醇通过与 Insig-1 结合介导 Insig-1 与 SCAP/SREBP 结合^[11]。GP78(又称 tumor autocrine motility factor receptor, AMFR)是一种膜结合泛素化体连接酶,也可与 Insig-1 结合,介导 Insig-1 被泛素化酶体降解。GP78 与氧化固醇存在竞争替换关系。

胰岛素可通过两种途径影响这种替换关系,进而影响细胞内脂质的蓄积。一方面,胰岛素可通过抑制胆固醇羟化酶活性减少氧化固醇合成^[12];另一方面,GP78(AMF-R)分子大量存在于质膜小凹(caveolae,一种细胞表面特异性小凹状内陷结构),胰岛素可通过使小凹蛋白(caveolin,一种维持小凹结构的信号蛋白)磷酸化引起小凹内化^[13],导致位于小凹上的 GP78(AMF-R)大量向内质网转移,提高 GP78 同氧化固醇竞争 Insig-1 结合位点的优势。Insig-1 与 GP78(AMF-R)结合后使 Insig-1 与 SCAP 亲合力降低而从 Insig-1-SCAP/SREBP 中解离,平衡因此向 SREBP 活化方向移动。同时 Insig-1 被 GP78(AMF-R)介导泛素化降解^[14],进一步降低细胞内总 Insig 含量,导致 Insig 与 SCAP/SREBP 失平衡,细胞内脂质蓄积。

2.3 高糖时,高胰岛素通过降低 Insig-2 表达增强 SREBP 功能,进而促进细胞内脂质蓄积

Insig-2 基因含有 FXR(farnesoid X receptor)反应元件(FXRE),受 FXR 诱导表达^[15]。FXR 属于核受体超家族成员,作为一种胆汁酸激活的核受体,FXR 通过调控一系列基因的表达,在胆汁酸代谢、脂代谢、糖代谢、肝脏保护和动脉粥样硬化发生发展中发挥着重要作用。胰岛素可减少 FXR 天然配体胆汁酸的合成^[16],从而降低 FXR 活性,最终使 Insig-2 表达减少,促使 SREBP 活化从而使细胞内脂质蓄积。

3 结 语

虽然,现今糖尿病最有效的治疗方案是给予胰岛素进行治疗,但是胰岛素的用量却需谨慎把握,否则不但会影响糖尿病的治疗效果,甚至会导致糖尿病并发症的加速形成,如动脉粥样硬化。胰岛素抵抗和高胰岛素致动脉粥样硬化的发生发展机制复杂,其具体病理生理过程仍不清楚,高胰岛素与泡沫细胞形成的关系及机制是什么,也仍未清晰。这些问题的深入研究将有益于阐明糖尿病并发动脉粥样硬化的机制,对临床上胰岛素用量有一定的警示和指导作用。

[参考文献]

- [1] Farres J, Pujol A, Coma M, et al. Revealing the molecular relationship between type 2 diabetes and the metabolic changes induced by a very-low-carbohydrate low-fat ketogenic diets[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2010, 7: 88.
- [2] Semenkovich CF. Insulin resistance and atherosclerosis [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(7): 1 813-822.
- [3] Malmberg K, Ryden L, Wedel H, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(7): 650-661.
- [4] Rolla AR. Progression of type 2 diabetes and insulin initiation [J]. *J Natl Med Assoc*, 2011, 103(3): 241-246.
- [5] Hayek T, Hussein K, Aviram M, et al. Macrophage foam cell formation in streptozotocin-induced diabetic mice: stimulatory effect of glucose [J]. *Atherosclerosis*, 2005, 183(1): 25-33.
- [6] Fukuhara-Takaki K, Sakai M, Sakamoto Y, et al. Expression of class A scavenger receptor is enhanced by high glucose in vitro and under diabetic conditions in vivo: one mechanism for an increased rate of atherosclerosis in diabe-

- tes[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(5): 3 355-364.
- [7] Li L, Sawamura T, Renier G. Glucose enhances endothelial LOX-1 expression; role for LOX-1 in glucose-induced human monocyte adhesion to endothelium [J]. *Diabetes*, 2003, 52(7): 1 843-850.
- [8] Kaplan M, Kerry R, Aviram M, et al. High glucose concentration increases macrophage cholesterol biosynthesis in diabetes through activation of the sterol regulatory element binding protein 1 (SREBP1): inhibitory effect of insulin [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2008, 52(4): 324-332.
- [9] Gantman A, Fuhrman B, Aviram M, et al. High glucose stimulates macrophage SR-BI expression and induces a switch in its activity from cholesterol efflux to cholesterol influx [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391(1): 523-528.
- [10] Yellaturu CR, Deng X, Cagen LM, et al. Insulin enhances post-translational processing of nascent SREBP-1c by promoting its phosphorylation and association with COPII vesicles [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(12): 7 518-532.
- [11] Radhakrishnan A, Ikeda Y, Kwon HJ, et al. Sterol-regulated transport of SREBPs from endoplasmic reticulum to Golgi: oxysterols block transport by binding to Insig [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(16): 6 511-518.
- [12] Yan D, Leht M, Rasilainen L, et al. Oxysterol binding protein induces upregulation of SREBP-1c and enhances hepatic lipogenesis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(5): 1 108-114.
- [13] Gomez-Ruiz A, Milagro FI, Campion J, et al. High-fat diet feeding alters metabolic response to fasting/non fasting conditions. Effect on caveolin expression and insulin signalling [J]. *Lipids Health Dis*, 2011, 10: 55.
- [14] Lee JN, Song B, DeBose-Boyd RA, et al. Sterol-regulated degradation of Insig-1 mediated by the membrane-bound ubiquitin ligase gp78 [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(51): 39 308-315.
- [15] Hubbert ML, Zhang Y, Lee FY, et al. Regulation of hepatic Insig-2 by the farnesoid X receptor [J]. *Mol Endocrinol*, 2007, 21(6): 1 359-369.
- [16] Renga B, Mencarelli A, Vavassori P, et al. The bile acid sensor FXR regulates insulin transcription and secretion [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1802(3): 363-372.
- (此文编辑 许雪梅)

(上接第 370 页)

IL-1Ra 不能很好地反映疾病的状况, 经过对 IL-1Ra/IL-1 β 比值分析发现, AS 组明显低于 As 组, 因而, 该比值可以更好的反映炎性反应的严重程度。这是由于 IL-1Ra 能拮抗 IL-1 β 的生物效应, 阻止炎性反应的进展, 因此这两种成分的相互作用调节着 IL-1 β 的生物学活性, 并可通过 IL-1Ra/IL-1 β 比值来反映, 两者之间生理性平衡状态的打破是引起并加重炎性反应的重要因素^[4]。这与 Dinarello^[5]认为炎症病灶处该比值大小将决定炎性反应的发生、持续或终止的推论相一致。这一现象表明, IL-1Ra/IL-1 β 比值可能反映了 IL-1 β 和 IL-1Ra 对机体的免疫调节状况。因此, 针对 IL-1 β 、IL-1Ra 相互作用的调节机制作更深入研究, 探讨其详细致病机理, 获取好的药物作用靶点, 是我们今后研究的重点。

[参考文献]

- [1] Fishbein MC. The vulnerable and unstable atherosclerotic plaque [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2010, 19: 6-11.
- [2] Dinarello CA. Interleukin-1, interleukin-1 receptors and interleukin-1 receptor antagonist [J]. *Int Rev Immunol*, 1998, 16: 457-499.
- [3] Matfin G. Review: biomarkers in clinical trials and drug development; measurement of cardiometabolic risk [J]. *Br J Diabetes Basc Dis*, 2007, 7: 101-106.
- [4] Arend WP. The balance between IL-1 and IL-1Ra in disease [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2002, 13: 323.
- [5] Dinarello CA. Biologic basis for interleukin-1 in disease [J]. *Blood*, 1996, 87: pp2 095-147.
- (此文编辑 许雪梅)