

应激反应与糖尿病关系的研究进展*

袁克非^{1,2}, 石佳艳¹, 彭李缘¹, 李昌龙¹, 张媛媛^{1Δ}

1. 四川大学华西基础医学与法医学院 药理教研室(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 肝脏外科研究室(成都 610041)

【摘要】 应激反应是机体应对环境变化的一种适应模式。适度应激反应可诱导机体建立有效的适应策略以提高生存能力,而过度的应激反应会引起机体应激损伤,导致多种生理或心理相关疾病的发生发展,其中也包括糖尿病。糖尿病是一种典型的应激相关疾病,已有大量证据表明糖尿病的发生发展过程与代谢应激、氧化应激和内质网应激密切相关,然而各种应激反应调控糖尿病的具体分子机制及如何通过调变应激反应来预防和治疗糖尿病仍有待进一步研究。本文对应激反应的概念、调控机制及各种应激反应在糖尿病发病过程中的功能和作用机制进行概述,重点关注近年来应激医学在糖尿病研究领域的前沿发展,以期对糖尿病的预防与治疗提供理论依据和参考。未来的研究应重点阐明介导应激反应调控糖尿病发病过程的关键因子作为药物靶标的临床应用价值,并加速推进相关的转化医学研究。

【关键词】 应激 应激反应 应激调控机制 应激医学 糖尿病

A Review of Progress of the Relation Between Stress Response and Diabetes Mellitus YUAN Ke-fei^{1,2}, SHI Jia-yan¹, PENG Li-yuan¹, LI Chang-long¹, ZHANG Yuan-yuan^{1Δ}. 1. Department of Pharmacology, West China School of Basic Medical Sciences and Forensic Medicine, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Laboratory of Liver Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Δ Corresponding author, E-mail: zhangyy@scu.edu.cn

【Abstract】 Stress response is an adaptive process of the organism to confront environmental perturbation. Moderate stress response induces the organism to establish effective adaptive strategies for survival, while excessive stress response results in stress injury, which is a major cause of a variety of physical or psychological diseases, including diabetes mellitus. Diabetes mellitus is a typical stress-related disease, with numerous evidence indicating that the development and progression of diabetes mellitus are closely related to stress response, such as metabolic stress, oxidative stress and endoplasmic reticulum stress. However, the detailed mechanisms of stress response mediated regulation of diabetes mellitus and how to prevent or treat diabetes mellitus via modification of stress response remain to be further investigated. Here, we will introduce the definition and regulatory mechanisms of stress response, as well as discuss the biological functions and mechanisms of various stress responses during the pathogenesis of diabetes mellitus. This review highlights recent advances of stress medicine associated with diabetes mellitus, in order to provide theoretical basis and reference for prevention and treatment of diabetes mellitus. Future studies should focus on elucidating the clinical application potential of the key factors of stress response that mediate the pathogenesis of diabetes mellitus, as well as boosting the related translational medicine studies.

【Key words】 Stress Stress response Stress regulatory mechanism Stress medicine Diabetes mellitus

生物体所处的生存环境复杂多变。当外部或内部的环境变化超过一定阈值时,生物体正常的基础功能会受到干扰,所以对机体来说维持稳定的内部环境至关重要。应激反应是机体应对环境变化的一种适应性机制,一旦应激反应被激活,机体会在生理上做出相应改变,维持适度稳态以增加生存机会。应激反应强度由引起应激反应的应激原和机体内在因素共同决定。适度的应激反

应有利于机体及时应对多变的环境,防止不利因素对人体造成伤害。但长时间和高强度的应激会诱发应激损伤,导致多种疾病的发生发展,如恶性肿瘤、心血管疾病、神经退行性疾病及糖尿病等^[1]。

糖尿病是一种临床表现为高血糖症的慢性代谢性疾病。导致糖尿病发生的因素包括胰岛素分泌减少或胰岛素耐受。肥胖是糖尿病的重要诱因之一。近年来,随着肥胖人数的迅速攀升,糖尿病的发病率和死亡率也呈快速增长的趋势,目前已成为全球排名第7的死亡诱因,每年导致520万人死亡,死亡率为82.4/10万^[2]。糖尿病可分为3种类型,1型糖尿病、2型糖尿病和妊娠期糖尿病,其中2型糖尿病约占所有糖尿病的90%^[3]。如无法有效控制,

* 国家自然科学基金(No. 81790251、No. 81770580、No. 81872004)、国家重点研发计划(No. 2020YFA0509400)、广东省基础与应用基础研究重大项目(No. 2019B030302012)、四川省科技项目(No. 2019YFQ0001)和放射肿瘤学四川省重点实验室开放基金项目(No. 2020FSZLX-02)资助

Δ 通信作者, E-mail: zhangyy@scu.edu.cn

糖尿病可诱发一系列的并发症,而这些并发症最终导致患者失去自理能力和死亡。近年来,越来越多的证据表明包括代谢应激、氧化应激和内质网应激在内的一系列应激反应与糖尿病的发生发展过程密切相关,因此明确应激反应在糖尿病发病过程中的生物学功能及其作用机制对糖尿病的防控意义重大。

虽然目前已有许多研究证实了应激反应与糖尿病发病过程之间的关联性,然而各种应激反应调控糖尿病发病过程的分子机制仍有待进一步阐明。通过阐明应激反应调控糖尿病发病过程的作用机制,将有助于筛选出介导糖尿病相关应激反应的关键调控因子。这些因子可作为候选的糖尿病诊断和治疗靶点,有助于解决应激反应与糖尿病关系相关的研究成果鲜有实际临床应用这一当前该领域研究的瓶颈问题。本文将从应激反应的调控机制与糖尿病的预防和治疗方面对近年来应激医学的前沿发展进行概述,旨在为糖尿病的防治提供理论依据和参考。

1 糖尿病相关应激反应的分子基础

细胞反复暴露在不良环境或内源性压力下将发生应激损伤。为了避免过度应激所致的损伤并维持应激条件下的正常形态和功能,细胞会通过多种应激反应调控其基础生理活动。研究表明,多种细胞应激反应与糖尿病的发病过程直接相关,其中包括代谢应激、氧化应激和内质网应激等。

1.1 代谢应激

代谢应激最开始被认为是外界营养物质缺乏所诱导的细胞应激反应。在外界营养物质不足时,细胞会改变自己的代谢模式,一方面通过上调葡萄糖转运蛋白的表达来增加细胞从外界获取营养物质的能力^[4],另一方面通过提升细胞的自噬水平,从胞内获取必须的营养物质来满足生存的需要^[5]。随着对细胞代谢应激过程研究的逐步深入,研究者发现营养物质过剩也同样可以引起代谢应激。当胞外营养物质过剩时,细胞会摄入过多的营养物质,加速线粒体中三羧酸循环(the tricarboxylic acid, TCA)代谢营养物质的速度,从而造成氧分子在线粒体电子传递链(electron transport chain, ETC)中无法被充分还原,导致超氧阴离子的产生,从而上调胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)的水平^[6]。超过正常生理水平的ROS可通过激活核因子(nuclear factor, NF)- κ B和信号传导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)等信号通路来促进细胞增殖等过程^[7-8]。营养物质过剩也可导致胞内的氨基酸水平升

高,从而激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR),促进蛋白质的合成和细胞的生长^[9]。此外,诸如乙酰化等代谢敏感的蛋白质修饰模式在细胞应对代谢应激的过程中也扮演了重要角色,并与多种疾病的发病过程密切相关^[10]。虽然代谢应激的分子机制已经得到了部分阐明,但围绕代谢应激仍有很多关键的科学问题亟待解决,比如细胞感知不同类型代谢应激原刺激的方式,细胞内代谢应激调控的分子信号网络,代谢应激在代谢相关疾病发病过程中的生物学功能及作用机制等。

1.2 氧化应激

氧化应激是细胞内ROS或活性氮物质(reactive nitrogen species, RNS)积累超过一定阈值所诱导的细胞应激反应。当细胞内ROS或RNS积累过多时,细胞内的氧化系统与抗氧化系统失衡,导致包括DNA、蛋白质、脂质等在内的生物大分子氧化损伤^[11]。细胞通过代谢重编程来适应急性氧化应激,而在长期慢性氧化应激条件下通过基因重编程来调控抗氧化反应。当细胞瞬时暴露于ROS下,由6-磷酸葡萄糖脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD)产生的NADPH通过谷胱甘肽(glutathione, GSH)和硫氧还蛋白(thioredoxins, TXNs)在对抗氧化应激中发挥核心作用^[12]。当长期处于氧化应激状态时,细胞通过多种信号通路激活核因子E2相关因子(nuclear factor E2-related factor 2, NRF2)和叉头框转录因子O家族(forkhead box transcription factor O, FOXO)等氧化应激相关转录因子,诱导下游相关抗氧化靶基因的转录^[12-14]。尽管氧化应激调控机制研究已取得长足进展,但仍有许多关键科学问题亟待解决,包括细胞如何感知氧化应激、激活抗氧化关键分子的ROS阈值、其他形式的应激(如代谢应激、缺氧、炎症等)对氧化应激反应的影响等。

1.3 内质网应激

内质网应激主要是由ROS积累、毒性物质、基因突变等引起应激反应,其应激原主要来自细胞内部环境改变,包括蛋白错误折叠、钙稳态失调、未折叠蛋白聚集等内质网功能紊乱^[15]。内质网应激启动后,肌醇需求因子1(inositol-requiring enzyme 1, IRE1)、类蛋白激酶内质网激酶(protein kinase R-like ER kinase, PERK)和活化转录因子6(activating transcription factor 6, ATF6)分别激活未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)的3条信号通路^[16],从而促进内质网蛋白折叠基因的表达,增强蛋白折叠能力并下调蛋白质的翻译水平,以缓解内质网功能紊乱状态^[17]。适当的内质网应激可维持细胞稳态,具

有重要的生理意义,其反应紊乱可能是神经退行性疾病、代谢性疾病等相关疾病发展的关键环节^[18]。

2 应激反应在糖尿病致病过程中的作用及机制

近期研究表明,包括代谢应激、氧化应激和内质网应激在内的多种应激反应可通过调控胰岛素分泌和胰岛素耐受参与糖尿病的发病过程。同时,这些应激反应调控糖尿病致病过程的分子机制也得到了揭示。

2.1 代谢应激与糖尿病

营养物质的过量摄入是2型糖尿病的主要诱因之一,其导致的肥胖与胰岛素耐受密切相关^[19]。过量的营养物质可以诱导代谢应激的发生,导致脂肪组织(adipose tissue, AT)和胰岛 β 细胞分泌细胞因子,成为炎症的来源^[20]。脂肪组织诱导炎症的主要原因是营养物质过剩导致的代谢应激使得脂肪细胞中的线粒体在代谢这些营养物质和脂肪酸的过程中发生解偶联,从而释放出大量的ROS^[21]。过量的ROS进而通过激活转录因子NF- κ B等,刺激了促炎性的细胞因子和趋化因子的产生^[22]。

近期研究显示,糖尿病的直接原因之一胰岛素耐受是一种机体应对代谢应激的保护机制^[23]。这种应对代谢应激的保护作用在心肌细胞中尤为明显。心肌细胞由于具有非常高的能量需求,因而非常主动地进行营养摄取,这一过程受到血液中游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)和葡萄糖水平的双重调节^[24]。当机体处于饥饿状态时,葡萄糖水平下降,导致FFA水平升高,从而抑制心肌细胞对葡萄糖的摄取,而让葡萄糖可以优先供脑细胞使用^[25]。而在血液中葡萄糖水平升高时,心肌细胞表面受胰岛素调控的葡萄糖转运蛋白GLUT4可以通过产生胰岛素耐受,限制细胞过度地摄入葡萄糖,从而避免细胞发生葡萄糖中毒^[26]。而胰岛 β 细胞的细胞表面表达的是不受胰岛素调控的葡萄糖转运蛋白GLUT2,可以快速地平衡胞内和胞外的葡萄糖水平,但也因此在血液中葡萄糖水平过高时,会更容易引发胞内葡萄糖水平的过度升高,从而引起葡萄糖中毒,让胰岛 β 细胞失去功能甚至发生凋亡。胰岛 β 细胞数量的减少直接导致胰岛素分泌的降低,从而诱发了糖尿病^[27-28]。这些结果揭示了一种因血糖长期过高导致胰岛 β 细胞凋亡,进而使胰岛素分泌降低,最终诱发糖尿病的机制。基于这种糖尿病发病机制,为了阻断糖尿病的发生,除了从源头控制血糖水平之外,还可以靶向胰岛 β 细胞表达的葡萄糖转运蛋白GLUT2,抑制GLUT2对葡萄糖的转运过程,从而避免胰岛 β 细胞摄入过多的葡萄糖发生葡萄糖中毒,然而这一理论仍需通过实验来

证实。

2.2 氧化应激与糖尿病

糖尿病患者血液中持续的高血糖水平可通过增加线粒体氧消耗量、损伤线粒体功能或激活NAPDH氧化酶(NADPH oxidase, NOX),从而上调ROS水平,造成氧化应激。氧化应激可通过影响胰岛素的分泌和耐受过程,促进糖尿病的进展。

2.2.1 氧化应激与胰岛素分泌 当胰岛 β 细胞受到持续的氧化应激作用时,细胞中p21的表达量上升,从而促进 β 细胞打开钾离子通道,同时抑制钙离子的流入,抑制胰岛素的分泌^[29]。氧化应激也可以通过阻断胰腺十二指肠同源框因子1(pancreas duodenal homeobox factor 1, PDX-1)的入核,从而抑制PDX-1转录其下游的胰岛素基因^[30]。与之类似,有研究证实氧化应激也可以通过抑制MaFA(一种重要的亮氨酸锌指家族的转录因子)的表达,从而下调其下游的胰岛素基因^[31]。此外,在慢性氧化应激的作用下,核转录因子NF- κ B通过白细胞介素(interleukin, IL)-1R信号通路被激活,从而上调促凋亡因子Bcl-2的表达,最终导致 β 细胞发生凋亡,因而阻断了胰岛素的分泌^[32-33]。上述结果证明了氧化应激一方面可以通过影响胰岛 β 细胞上离子通道的功能,进而抑制胰岛素的分泌,促进糖尿病的发生;另一方面,氧化应激也可以通过调控胰岛素相关转录因子对胰岛素基因的转录,从而直接阻断胰岛素的合成,诱发糖尿病;除此之外,氧化应激还可以通过上调促凋亡因子的表达,介导胰岛 β 细胞发生凋亡,从而阻断胰岛素的分泌,最终导致糖尿病的发生。这些结果通过阐明氧化应激抑制胰岛素分泌的分子机制,为糖尿病的治疗提供了多个候选靶点,但是否可以通过靶向这些靶点实现对糖尿病的预防和治疗仍需实验证实。

2.2.2 氧化应激与胰岛素耐受 在正常生理状态下,当血糖升高时,胰岛素通过与胰岛素受体结合,促进胰岛素受体底物(insulin receptor substrates, IRS)的酪氨酸发生磷酸化并激活下游的胰岛素信号通路,提升细胞对葡萄糖的摄取和代谢速率,从而降低血糖水平。然而,高血糖介导的氧化应激可激活一系列的丝氨酸-苏氨酸激酶信号通路,如促分裂素原活化蛋白激酶p38(mitogen-activated protein kinase, MAPK p38)、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和NF- κ B抑制因子激酶(inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase, IKK β)/NF- κ B通路。这些激酶的活化可促进IRS发生丝氨酸磷酸化,导致IRS降解,从而阻断胰岛素信号通路,使得细胞呈现对胰岛素的耐受^[34-36]。另一方面,通过抑制p38 MAPK、

JNK1和IKK β 的活化,细胞对胰岛素的耐受也可以发生逆转^[34, 37-38]。上述结果证明氧化应激除了可以通过影响胰岛素的分泌参与糖尿病的发病过程之外,也可以通过诱导胰岛素耐受促进糖尿病的发生。同时,靶向介导氧化应激诱发胰岛素耐受过程中的关键因子(如p38 MAPK、JNK1和IKK β 等)可逆转氧化应激介导的胰岛素耐受,提示这些因子可以作为治疗糖尿病的候选靶点。未来需要推进转化医学研究,进一步评估是否可以通过靶向这些关键因子实现临床防治糖尿病的应用。

2.3 内质网应激与糖尿病

UPR可通过作用于多种不同的组织来推动糖尿病的发生和进展。在下丘脑中,肥胖导致的高FFA水平可诱导UPR。UPR通过活化IRE1,导致JNK1和IKK β /NF- κ B通路的激活,上调炎症相关基因肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF α)和IL1 β 的表达,最终引发瘦素/胰岛素耐受^[39-40]。

在肝脏中,UPR通过活化IRE1,进而介导X框结合蛋白1(X-box binding protein 1, XBP1)mRNA的剪切并翻译产生转录因子XBP1。XBP1入核之后可促进与脂肪合成相关的酶类的转录,从而促进肝脏中的脂质合成,但其机制尚不清楚^[41]。肝脏的UPR与脂肪变性也密切相关。肝脏特异性敲除IRE1 α 的小鼠会发生轻度的脂肪变性,而当加入内质网应激诱导剂处理时,脂肪变性的程度会加深^[42]。同时,敲除ATF6的小鼠在受到内质网应激诱导剂处理时也会发生脂肪变性^[43]。此外,肝脏的UPR也可以调控胰岛素耐受过程。在小鼠肝脏中过表达IRE1 α 的抑制因子Bax inhibitor 1^[44]可以保护小鼠,让其不会因肥胖而发生胰岛素耐受和糖尿病^[45]。

在脂肪组织中,FFA介导的UPR可通过活化PERK,进而激活IKK,促进促炎性因子的产生^[46]。除此之外,UPR也可以调控FFA和脂肪因子的分泌^[47]。在胰岛 β 细胞中,UPR介导的IRE1活化可导致胰岛素mRNA降解,这有助于胰岛 β 细胞通过抑制蛋白合成缓解UPR,但长时间处于UPR的状态则会让胰岛 β 细胞失去功能^[48-49]。

上述研究结果证实了UPR在包括下丘脑、肝脏、脂肪和胰腺等不同组织中,可以通过影响炎症、脂质代谢等来调控胰岛素耐受和糖尿病发病过程,并且与胰岛 β 细胞功能的维持密切相关。这些结果一方面证实了UPR与糖尿病发病密切相关,另一方面也为通过靶向UPR介导的糖尿病发病过程中的关键因子(如IRE1)来预防和治疗糖尿病提供了理论依据。基于基因敲除和过表达小鼠的研究数据已证明了靶向IRE1 α 等因子可以预防和治疗糖尿病,然而能否通过小分子化合物靶向IRE1 α 在动物模型中

实现对糖尿病的预防和治疗还有待进一步研究。

3 总结与展望

目前,应激医学已在控制环境健康风险、防治重大致死性疾病和维护人类生命健康等方面显示出重要作用。然而,应激医学在糖尿病防治方面的临床应用仍十分有限,其原因在于对应激反应调控糖尿病发生和发展过程的认识还不够深入,虽然目前的研究已经揭示了包括代谢应激、氧化应激和内质网应激在内的多种应激反应参与糖尿病发病过程的分子机制,为糖尿病的防治提供了多个候选的靶点,但是从药物研发成功率的角度来说,这些靶点的数量还远远不够。同时考虑到每个靶点的可靶向性也有差异,其成药能力各不相同,因此仍很有必要继续深入探究应激反应调控糖尿病发生和进展的分子机制,为针对性的药物研发提供更多候选的药物靶标。除了继续筛选药物靶标,目前更重要地是推进通过调变应激反应来防治糖尿病的转化医学研究。前期研究中筛选出的药物靶标大都没有进行更进一步的临床转化研究,很多靶点连动物实验的验证都没有完成,还有一些靶点试验仅停留在动物水平,距离临床试验还有相当的距离。这些关键步骤的停滞已经严重制约了应激医学在糖尿病防治领域的应用。综上所述,未来应激医学在糖尿病防治方向上的研究需要分两步走,一方面是在深化对糖尿病认识的基础上,筛选和鉴定更多的潜在药物靶点;另一方面是加大投入,推动通过调控应激反应来防治糖尿病的转化医学研究。只有在两个方向上共同努力,才能推动应激医学为防控糖尿病提供更有力的支撑。

参 考 文 献

- [1] RUSSELL G, LIGHTMAN S. The human stress response. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(9): 525-534.
- [2] FAN W. Epidemiology in diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Cardiovasc Endocrinol*, 2017, 6(1): 8-16.
- [3] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2014, 37(Suppl 1): S81-S90.
- [4] SZABLEWSKI L. Glucose transporters in healthy heart and in cardiac disease. *Int J Cardiol*, 2017, 230: 70-75.
- [5] ZHANG Y, SOWERS JR, REN J. Targeting autophagy in obesity: from pathophysiology to management. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(6): 356-376.
- [6] WELLEN K E, THOMPSON C B. Cellular metabolic stress: considering how cells respond to nutrient excess. *Mol Cell*, 2010, 40(2): 323-332.
- [7] WANG Y, HU H, YIN J, et al. TLR4 participates in sympathetic hyperactivity post-MI in the PVN by regulating NF- κ B pathway and ROS production. *Redox Biol*, 2019, 24: 101186[2020-12-28]. <https://doi.org/>

- 10.1016/j.redox.2019.101186.
- [8] LIN L, CAO L, LIU Y, *et al.* B7-H3 promotes multiple myeloma cell survival and proliferation by ROS-dependent activation of Src/STAT3 and c-Cbl-mediated degradation of SOCS3. *Leukemia*, 2019, 33(6): 1475–1486.
- [9] ZHANG Y, QU Y, LIN Y, *et al.* Enoyl-CoA hydratase-1 regulates mTOR signaling and apoptosis by sensing nutrients. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 464[2020-12-28]. <https://www.nature.com/articles/s41467-017-00489-5>. doi: 10.1038/s41467-017-00489-5.
- [10] WANG T, CAO Y, ZHENG Q, *et al.* SENP1-SIRT3 signaling controls mitochondrial protein acetylation and metabolism. *Mol Cell*, 2019, 75(4): 823–834.
- [11] CHIO I I C, TUVESON D A. ROS in cancer: the burning question. *Trends Mol Med*, 2017, 23(5): 411–429.
- [12] HAYES J D, DINKOVA-KOSTOVA A T, TEW K D. Oxidative stress in cancer. *Cancer Cell*, 2020, 38(2): 167–197.
- [13] SCHMIDLIN C J, DODSON M B, MADHAVAN L, *et al.* Redox regulation by NRF2 in aging and disease. *Free Radic Biol Med*, 2019, 134: 702–707.
- [14] KLOTZ L O, STEINBRENNER H. Cellular adaptation to xenobiotics: interplay between xenosensors, reactive oxygen species and FOXO transcription factors. *Redox Biol*, 2017, 13: 646–654.
- [15] SONG M, CUBILLOS-RUIZ J R. Endoplasmic reticulum stress responses in intratumoral immune cells: implications for cancer immunotherapy. *Trends Immunol*, 2019, 40(2): 128–141.
- [16] FRAKES A E, DILLIN A. The UPR^{ER}: sensor and coordinator of organismal homeostasis. *Mol Cell*, 2017, 66(6): 761–771.
- [17] CAKIR I, NILLNI E A. Endoplasmic reticulum stress, the hypothalamus, and energy balance. *Trends Endocrinol Metab*, 2019, 30(3): 163–176.
- [18] WANG M, KAUFMAN R J. Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease. *Nature*, 2016, 529(7586): 326–335.
- [19] RUEGSEGGER G N, CREO A L, CORTES T M, *et al.* Altered mitochondrial function in insulin-deficient and insulin-resistant states. *J Clin Invest*, 2018, 128(9): 3671–3681.
- [20] HOTAMISLIGIL G S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature*, 2017, 542(7640): 177–185.
- [21] CHOUCANI E T, KAZAK L, JEDRYCHOWSKI M P, *et al.* Mitochondrial ROS regulate thermogenic energy expenditure and sulfenylation of UCP1. *Nature*, 2016, 532(7597): 112–116.
- [22] FAKHRUDDIN S, ALANAZI W, JACKSON K E. Diabetes-induced reactive oxygen species: mechanism of their generation and role in renal injury. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 8379327[2020-12-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5253173/>. doi: 10.1155/2017/8379327.
- [23] NOLAN C J, RUDERMAN N B, KAHN S E, *et al.* Insulin resistance as a physiological defense against metabolic stress: implications for the management of subsets of type 2 diabetes. *Diabetes*, 2015, 64(3): 673–686.
- [24] USSHER J R, CAMPBELL J E, MULVIHILL E E, *et al.* Inactivation of the glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor improves outcomes following experimental myocardial infarction. *Cell Metab*, 2018, 27(2): 450–460.
- [25] JAIS A, SOLAS M, BACKES H, *et al.* Myeloid-cell-derived VEGF maintains brain glucose uptake and limits cognitive impairment in obesity. *Cell*, 2016, 165(4): 882–895.
- [26] KENNY H C, ABEL E D. Heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Circ Res*, 2019, 124(1): 121–141.
- [27] LEVASSEUR E M, YAMADA K, PIÑEROS A R, *et al.* Hypusine biosynthesis in β cells links polyamine metabolism to facultative cellular proliferation to maintain glucose homeostasis. *Sci Signal*, 2019, 12(610): eaax0715[2020-12-28]. <https://stke.sciencemag.org/content/12/610/eaax0715.long>. doi: 10.1126/scisignal.aax0715.
- [28] WEIR G C. Glucolipotoxicity, β -cells, and diabetes: the emperor has no clothes. *Diabetes*, 2020, 69(3): 273–278.
- [29] GERBER P A, RUTTER G A. The role of oxidative stress and hypoxia in pancreatic beta-cell dysfunction in diabetes mellitus. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 26(10): 501–518.
- [30] LEE Y S, WOLLAM J, OLEFSKY J M. An integrated view of immunometabolism. *Cell*, 2018, 172(1/2): 22–40.
- [31] KLEINER S, GOMEZ D, MEGRA B, *et al.* Mice harboring the human SLC30A8 R138X loss-of-function mutation have increased insulin secretory capacity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(32): E7642–E7649.
- [32] POCIOT F, LERNMARK Å. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*, 2016, 387(10035): 2331–2339.
- [33] CATRYSSSE L, VAN LOO G. Inflammation and the metabolic syndrome: the tissue-specific functions of NF- κ B. *Trends Cell Biol*, 2017, 27(6): 417–429.
- [34] KITADA M, OGURA Y, MONNO I, *et al.* Sirtuins and type 2 diabetes: role in inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 187[2020-12-28]. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00187>.
- [35] STUART C A, HOWELL M E, CARTWRIGHT B M, *et al.* Insulin resistance and muscle insulin receptor substrate-1 serine hyperphosphorylation. *Physiol Rev*, 2014, 2(12): e12236[2020-12-28]. <https://doi.org/10.14814/phy2.12236>.
- [36] PETERSEN M C, SHULMAN G I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev*, 2018, 98(4): 2133–2223.
- [37] YANG J D, HAINAUT P, GORES G J, *et al.* A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(10): 589–604.
- [38] KAHN C R, WANG G, LEE K Y. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J Clin Invest*, 2019, 129(10): 3990–4000.
- [39] REILLY S M, SALTIEL A R. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(11): 633–643.
- [40] ZHANG Y, KIM M S, JIA B, *et al.* Hypothalamic stem cells control ageing speed partly through exosomal miRNAs. *Nature*, 2017, 548(7665): 52–57.

- [41] SONG M, SANDOVAL T A, CHAE C S, *et al.* IRE1 α -XBP1 controls T cell function in ovarian cancer by regulating mitochondrial activity. *Nature*, 2018, 562(7727): 423–428.
- [42] OLZMANN J A, CARVALHO P. Dynamics and functions of lipid droplets. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(3): 137–155.
- [43] CUBILLOS-RUIZ J R, BETTIGOLE S E, GLIMCHER L H. Tumorigenic and immunosuppressive effects of endoplasmic reticulum stress in cancer. *Cell*, 2017, 168(4): 692–706.
- [44] HETZ C, PAPA F R. The unfolded protein response and cell fate control. *Mol Cell*, 2018, 69(2): 169–181.
- [45] LEBEAUPIN C, VALLÉE D, HAZARI Y, *et al.* Endoplasmic reticulum stress signalling and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 2018, 69(4): 927–947.
- [46] CHEN S, HENDERSON A, PETRIELLO M C, *et al.* Trimethylamine N-oxide binds and activates PERK to promote metabolic dysfunction. *Cell Metab*, 2019, 30(6): 1141–1151. e5[2020-12-28]. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.08.021>.
- [47] MEEUX R C R, WATT M J. Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(9): 509–520.
- [48] LI W, ZHU J, DOU J, *et al.* Phosphorylation of LAMP2A by p38 MAPK couples ER stress to chaperone-mediated autophagy. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1–14.
- [49] FUMAGALLI F, NOACK J, BERGMANN T J, *et al.* Translocon component Sec62 acts in endoplasmic reticulum turnover during stress recovery. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(11): 1173–1184.
- (2020-11-11收稿, 2020-12-30修回)
- 编辑 余琳

作者简介



张媛媛, 副教授, 四川大学华西基础与法医学院硕士研究生导师。中国药理学会化疗药理专业委员会青委会副主任委员, 中国药理学会网络药理学专业委员会委员, 中国医疗保健国际交流促进会循证医学分会委员, 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会委员, 中国抗癌协会肿瘤胃肠病学专业委员会委员, 四川省药理学学会理事。研究方向: 代谢性疾病机制研究及药物研发; 基于氧化还原调控的皮肤损伤修复机制及药物研发。