

细胞因子参与骨髓瘤细胞和骨髓基质细胞之间 crosstalk 效应的机制及临床意义*

杜佳, 谢家印 综述, 王东 审校(第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心, 重庆 400042)

【关键词】 多发性骨髓瘤; 骨髓基质细胞; 细胞因子; 靶向治疗

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2010.24.061

中图分类号:R773.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2010)24-2781-04

多发性骨髓瘤(MM)仍是一种不可治愈的血液系统肿瘤。MM 细胞生长、存活及增殖与骨髓基质细胞(bone marrow stromal cells, BMSCs)关系密切,两者彼此关联、相互应答(crosstalk)可能是单纯针对 MM 细胞治疗效果不佳的关键所在。近年来随着分子生物学技术的发展,对 MM 细胞的生物学行为,尤其是 BMSCs 对 MM 细胞的作用以及二者间的 crosstalk 效应有了更加深入的认识。BMSCs 和 MM 细胞通过直接接触和分泌可溶性细胞因子产生 crosstalk,从而调节 MM 细胞的生长、存活以及 MM 细胞的归巢。MM 细胞与 BMSCs 接触触发白细胞介素(IL-6、IL-8)、血管内皮生长因子(VEGF)、基质细胞源性因子(SDF-1 α)等多种细胞因子的转录和分泌,且两者通过 crosstalk 互相促进,形成了一个复杂的、与 MM 发病发展密切相关的网络。弄清细胞因子在 MM 与 BMSCs 之间的 crosstalk 效应中的作用及机制,寻找中断该 crosstalk 效应的治疗手段,提高靶向治疗的针对性,增强药物对 MM 细胞的毒性,防止耐药,改善患者预后已成为今后研究的热点课题。

1 参与骨髓基质细胞和骨髓瘤细胞之间 Crosstalk 效应的细胞因子

骨髓微环境作为一个具有多重功能的复杂的网络结构,是由 BMSCs、成骨细胞(osteoblast, OB)、破骨细胞(osteoclast, OC)、细胞分泌的生长因子、细胞因子及其受体、网状组织、血管、神经等共同组成的^[1]。MM 细胞和 BMSCs 间相互作用影响 MM 的发生发展。MM 细胞和 BMSCs 均可自分泌或旁分泌细胞因子,两种细胞黏附作用更加促进了细胞因子的转录和分泌,如:IL-6、IL-8 等,某些细胞因子对两种细胞分泌其他细胞因子也有促进作用,从而在细胞因子的产生上相互促进,形成 crosstalk 效应,最终该效应引导 MM 细胞的增殖、存活、耐药和迁移。为此有必要就直接参与 MM 细胞与 BMSCs 之间的 crosstalk 效应中的细胞因子加以详细描述。

1.1 白细胞介素-6(IL-6) 1988 年 Kawano 首次提出“IL-6 是 MM 生长因子”的概念,它是维持 MM 细胞生存和促进其增殖的核心细胞因子。MM 患者体内高水平 IL-6 主要由 MM 细胞自分泌和 BMSCs、OC 等旁分泌产生,但骨髓微环境中大部分 IL-6 是由 BMSCs 旁分泌产生的。BMSCs 分泌的 IL-6 可诱导 MM 细胞 IL-6 及其他细胞因子分泌,反之,MM 细胞自分泌的 IL-6 又可提高 BMSCs 对 IL-6 的旁分泌作用,从而形

成 IL-6 分泌环。在骨髓微环境中, BMSCs 及细胞外基质与 MM 细胞间的黏附作用也能促进 IL-6 的分泌。如 IL-1 β 、肿瘤坏死因子(TNF- α)可通过上调细胞表面黏附分子(ICAM-1、VCAM-1)的表达,增强瘤细胞与 BMSCs 的结合,从而促进 BMSCs IL-6 的转录、分泌以及细胞黏附介导的耐药(CAM-DR)^[2]。此外,细胞因子间亦存在相互促进作用。MM 细胞分泌的 VEGF、TGF β 、MIP-1 α 、bFGF、SDF-1 α 能促进 BMSCs 分泌 IL-6,反之,IL-6 亦能增强 MM 细胞分泌和表达 MIP-1 α 、bFGF^[3]。现有研究提示,IL-6 产生的信号途径可能与 SP1、AP-1、NF- κ B、p38MAPK、Notch-JAG2、CREB、C/EBP 和(或) Smad2 信号网络有关,甚至它们之间可能存在 crosstalk 效应^[4-5]。MM 细胞自分泌 IL-6 与其高度恶性表型、高增殖指数、高度抗药物诱导的凋亡作用相关。多发性骨髓瘤患者血清中高 IL-6 水平与预后不良和肿瘤广泛转移有关^[6]。

1.2 白细胞介素-8(IL-8) IL-8 是一种多功能化学因子,其基因表达主要在转录水平的调控,调节转录的因子主要包括 AP-1、NF- κ B 及 NF-IL-6。在骨髓微环境中主要由 BMSCs、MM 细胞及内皮细胞分泌产生;瘤细胞与基质细胞的黏附亦能进一步促进 BMSCs 分泌 IL-8。Kline 等^[7]应用抗体阵列技术检测单克隆免疫球蛋白病、冒烟型 MM 和 MM 患者 BMSCs IL-8 的表达,发现其表达依赖于 IL-1 β 和 NF- κ B 信号,表达量与骨髓微血管密度和疾病进展呈正相关。MM 患者瘤细胞表达内源性 CD28 能上调 IL-8 的产生,同时骨髓瘤细胞中 CD28 的异常表达与转移相关。新近研究发现,采用小分子 RNA 干扰技术敲低 APE1/Ref-1 表达,通过抑制 AP-1 和 NF- κ B DNA 结合活性可减少幽门螺旋杆菌(HP)诱导的 IL-8 分泌,表明 APE1/Ref-1 可通过其氧化还原功能调节 HP 感染胃上皮细胞诱导的 IL-8 分泌^[8]。本研究中心的前期研究证实:APE1/Ref-1 siRNA 可抑制 MM 患者 BMSCs IL-8 的分泌^[9]。由此提示,APE1/Ref-1 参与了 BMSCs 对 IL-8 的分泌调节作用。此外,Bendre 等^[10]报道 IL-8 是破骨细胞分化和骨质吸收的直接激动剂,其可增强 OB 中破骨细胞激活相关基因(RANKL)的表达,从而改变 RANKL/OPG 比率,引起 OC 聚集。以上研究表明,IL-8 是肿瘤进展、骨质破坏的一个重要因素,抗 IL-8 可能会成为抗多发性骨髓瘤骨质破坏的潜在治疗靶点。

1.3 血管生成相关因子 VEGF 是一种血管生成因子,在实

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(30772520)。

体肿瘤和血液恶性肿瘤中均有表达。MM 细胞和 BMSCs 均可分泌 VEGF, 并且两者的结合使其分泌量增加。MM 细胞分泌的 VEGF 能刺激 BMSCs 分泌 IL-6。此外, VEGF 亦可通过活化 TNF 和 IL-1 β 直接/间接活化破骨细胞, 引起/加重 MM 的溶骨性损伤。研究也提示了在 MM 进展过程中伴随骨髓血管的新生及 VEGF 水平的升高。

碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)是一种潜在的血管生成因子, 可由 MM 细胞分泌。bFGF 能以时间-剂量依赖方式促进 BMSCs 分泌 IL-6, 反之, IL-6 亦可促进 MM 细胞分泌和表达 bFGF。来自 MM 患者及健康者的 BMSCs 表达高亲和性 FGFR(R1-R4), 10%~20% MM 患者最初表现为 FGFR3 失调(t4, 14 易位), 且预后较差^[11]。临床前期研究已证实在 t(4; 14)易位的 MM 患者中以 FGFR3 为治疗靶点的可行性, FGFR3 抑制剂将可能成为改善这类患者预后的有效治疗手段。

由此提示, 在多发性骨髓瘤骨髓微环境中, MM 细胞与 BMSCs 自分泌和(或)旁分泌 IL-6、VEGF、bFGF 后可引起新生血管形成及 MM 细胞在骨髓微环境中生长、生存及迁徙。靶向血管生长因子的治疗有可能改善多发性骨髓瘤的治疗疗效。

1.4 破骨细胞活化相关细胞因子 细胞核因子 kB 受体活化因子配基(receptor activator of nuclear factor kB ligand, RANKL)是 TNF 超家族成员之一, 主要由 OB 产生、其次是 BMSCs、MM 细胞、免疫细胞如激活的 T 淋巴细胞, 其受体 RANK 主要表达在 OC 前体和成熟 OC 表面。在骨髓微环境中, 骨髓瘤细胞可通过细胞与细胞的直接接触诱导 BMSCs 表达 RANKL, 也可通过自身表达 RANKL。此外, MM 细胞分泌的 MIP-1 α 亦可增强 BMSCs 表达 RANKL。现有数据表明骨髓瘤细胞可通过 RANKL/RANK/OPG(osteoprotegerin)体系激活破骨细胞, 阻断 RANKL 的产生可抑制溶骨病变的发生, 降低肿瘤负荷^[12]。

基质细胞衍生因子 1 α (SDF-1 α)亦称 CXCL12, 由 MM 细胞和 BMSCs 分泌产生。瘤细胞与基质细胞的黏附可促进 BMSCs 对 SDF-1 α 的分泌, 此外, MM 细胞分泌的 TGF β 可调节部分 SDF-1 α 的表达。在骨髓微环境中, SDF-1 α 可通过激活 ERK、PI3K/Akt 及 NF-kB 信号途径, 上调 BMSCs IL-6、VEGF 的分泌, 亦可提高 RANKL、RANK、TRAP、MMP-9 及组织蛋白酶 K 等基因在 OC 中的表达, 从而增强 OC 活性, 促进骨质吸收^[13]。由此可见, SDF-1 α 在骨髓瘤骨病发生发展中具有一定作用。

巨噬细胞炎性蛋白-1 α (MIP-1 α)是由 MM 细胞分泌的一种低分子量趋化因子, 其受体 CCR1 与 CCR5 表达于 BMSCs 和 OC 前体中, 与 OC 生成及激活有关。MIP-1 α 可促进 BMSCs 分泌 IL-6, 反之, IL-6 亦可促进 MM 细胞分泌 MIP-1 α 。此外, MIP-1 α 不仅可单独正向调节 OC 的活性, 还可提高 RANKL/IL-6 对 OC 的激活作用。MIP-1 α 在 MM 患者骨髓中呈高表达, 其表达量与疾病进展密切相关, 尤其与患者骨质破坏程度紧密联系, 对预后有一定的评价意义。针对 MIP-1 α 的靶向治疗有可能成为未来骨髓瘤骨病乃至 MM 治疗的新策略。

肿瘤坏死因子(TNF- α)由 MM 细胞分泌产生, 其可通过

激活 NF-kB 信号途径, 上调骨髓瘤细胞和间质细胞的黏附分子水平, 从而增强瘤细胞和 BMSCs 的结合, 刺激 BMSCs 分泌 IL-6^[2]。体外研究显示 TNF- α 也是破骨细胞形成的强力刺激者。因此, 以 TNF- α 为靶点的药物(包括沙利度胺和免疫调节剂)可能有治疗效应。

1.5 其他细胞因子 IGF-1 主要由 BMSCs 分泌, 其次是破骨细胞、内皮细胞; IGF-1 可促进 PI3K/Akt 和 NF-kB 持续活化、诱导 FKHR 转录因子磷酸化、上调一系列胞内抗凋亡蛋白(FLIP、survivin、cIAP-2、AL/Bfl-1、XIAP)、降低 MM 细胞的药物敏感性^[14]。IGF-1 水平与肿瘤恶性程度有关, 也是 MM 重要的预后指标之一。TGF β 可由 MM 细胞分泌产生, 其能激发 BMSCs 分泌 IL-6 并增加其旁分泌作用, TGF β 1 受体酪氨酸激酶抑制剂 SD-208 能明显降低 BMSCs 中 IL-6 和 VEGF 的分泌^[15]。

综上所述, 在多发性骨髓瘤骨髓微环境中, MM 细胞生长、存活、迁徙, BMSCs 增殖, 破骨细胞活化等多种病理生理过程, 细胞因子的参与起着关键作用。MM 细胞分泌的 bFGF、VEGF 和 MIP-1 α 可促进 BMSCs 对 IL-6 的分泌, BMSCs 分泌的 IL-6 又可促进 MM 细胞 bFGF、MIP-1 α 的分泌, 从而形成 MM 细胞与 BMSCs 间细胞因子分泌的扩大效应。在骨髓外基质中, VEGF 和 bFGF 可诱导新生血管生成, 从而介导 MM 细胞的生长、迁移。MIP-1 α 、TNF- α 、RANKL 等可激发破骨细胞的形成, 最终导致多发性骨髓瘤骨病发生。此外, 破骨细胞亦可通过自分泌 IL-6 促进 MM 细胞生长。由此认为, 细胞因子参与了 MM 细胞与 BMSCs 之间 crosstalk 效应的形成, 其可通过自分泌或旁分泌放大上述细胞因子的生物效应来促进骨髓微环境新生血管生成, 促进 MM 细胞增殖、生存、迁徙及耐药, 促进溶骨性病变发生, 最终影响骨髓瘤患者的临床预后。

2 细胞因子介导 MM 细胞和 BMSCs 之间 crosstalk 效应的机制

多发性骨髓瘤细胞生物学行为和临床特点不仅由遗传学特性决定, 它的病理生理似乎受到骨髓瘤细胞和局部骨髓微环境之间的多种复杂的交互作用的显著影响。在骨髓微环境中, 细胞因子介导 MM 细胞和 BMSCs 之间 crosstalk 效应形成的条件如下: (1) MM 细胞和 BMSCs 具有自分泌细胞因子的能力; (2) MM 细胞或/和 BMSCs 之间黏附诱发旁分泌产生大量细胞因子, 如 MM 细胞与 BMSCs 黏附可诱导 TGF β 的分泌; (3) 细胞因子亦能促进 MM 细胞或/和 BMSCs 分泌其他种类的细胞因子, 如 MM 细胞分泌的 VEGF、TNF- α 、TGF β 可促进 BMSCs 分泌 IL-6, 后者与 MIP-1 α 亦能相互促进彼此的分泌, 从而形成 crosstalk 效应。该效应后果主要表现为: ①激活有丝分裂原, 激活蛋白激酶(MAPK)生长信号, 促进 MM 细胞生长、繁殖与存活, 从而影响 MM 患者临床预后; ②促进 BMSCs 增殖, 诱导其产生更多支持瘤细胞生存的可溶性物质和膜表达分子, 最终恶性基质细胞形成; ③诱导肿瘤细胞产生一些抗凋亡及耐药相关蛋白, 如多药耐药蛋白(Pgp)、p21 Cip1/Waf1、bcl-xl、CIK 因子等, 使肿瘤细胞群体表现为耐药, 这亦是 MM 患者复发/难治的重要原因之一; ④促进破骨细胞成熟、增强骨质破坏, 最终导致并加重骨髓瘤骨病。⑤诱导骨髓微环境新生血管生成及增生, 介导 MM 细胞的增殖、迁徙。

3 阻断细胞因子在 MM 细胞和 BMSCs 之间 crosstalk 效应的临床意义

目前基于对 MM 的生物学及肿瘤发生学研究,提出了靶向治疗新疗法,靶向治疗主要是针对骨髓微环境中 MM 细胞生长和生存的治疗方法,通过药物治疗,改变 MM 细胞与骨髓微环境的接触方式,使 MM 细胞无法在骨髓中生存而达到治疗 MM 的目的。通过对骨髓微环境中细胞因子在 MM 细胞和 BMSCs 之间的交互作用的深入认识,可从以下几方面考虑阻断此效应。

3.1 阻断细胞间的黏附作用,抑制细胞旁分泌效应 MM 与 BMSCs 黏附是激发并增强细胞因子分泌,促进 MM 细胞生长、存活、迁移的关键环节,阻断 BMSCs 及细胞外基质与 MM 细胞的黏附可能是治疗肿瘤的有效途径,设计针对 BMSCs 和 MM 细胞的黏附分子及其受体的靶向治疗,可能成为治疗 MM 的重要手段。

3.2 抑制 MM 细胞和 BMSCs 自分泌细胞因子,同时阻断两者间细胞因子的作用 IL-6 在 MM 细胞的生存、增殖中具有重要作用,可由 MM 细胞和 BMSCs 分泌。采用抗 IL-6 或 IL-6R 抗体,可降低骨髓微环境中 IL-6、sIL-6R 含量,达到阻断其效应的目的。法国著名 Klein 小组首先将抗 IL-6 单抗用于 MM 临床治疗,尽管具有一定效果,但因患者体内抗体不能达到足够数量,易产生抗抗体等不良反应,其应用受到限制^[16]。

3.3 靶向细胞因子分泌的信号转导途径 MM 细胞和 BMSCs 细胞因子的产生涉及多条信号途径,如 PI3K/Akt、NF- κ B、SP1、AP-1、p38MAPK 等信号途径。沙利度胺及其衍生物可通过阻断 NF- κ B 的转录活性,减少其活化,从而抑制 MM 细胞和 BMSCs 分泌细胞因子(如 IL-6、VEGF),并降低分泌物的生物活性^[17]。硼替佐米是一种靶向 NF- κ B 通路的蛋白酶抑制剂,其能诱导耐药的 MM 细胞凋亡,抑制细胞因子的产生和分泌。硼替佐米现已广泛用于初治、复发和耐药的患者。在 MM 中,亚砷酸可通过抑制 NF- κ B 的活性,下调 NF- κ B 介导的 IL-6 的水平。此外,p38MAPK 抑制剂(VX-745)亦能抑制 BMSCs 分泌 IL-6、VEGF。目前,从参与细胞因子产生的上游着手,研发阻断其产生和分泌的药物已取得了一定的成绩,但它们对 MM 患者总生存时间的影响有待评估。随着分子生物学的发展,RNA 干扰(RNAi)已成为基因组研究领域中的重要工具,并逐渐应用于肿瘤基因治疗领域。Hara 等^[18]和 Frossi 等^[19]报道 APE1/Ref-1 可通过氧化还原机制促进 IL-6 和 IL-8 的表达。本研究中心采用 APE1/Ref-1 siRNA 感染 BMSCs 后发现,APE1 敲低组 IL-6、IL-8 的分泌量明显降低,其机制与 APE1 参与调节 NF- κ B 与 AP-1 的 DNA 结合活性有关^[7];同时敲低 MM 细胞和 BMSCs APE1 表达,有可能成倍提高 APE1 siRNA 诱导 MM 细胞凋亡的效应,起到“一点两靶、事半功倍”的治疗效果。

4 展 望

随着对多发性骨髓瘤发病机制的认识及新药的研发,MM 治疗取得了一定的成效,但目前采用常规治疗和大剂量化疗,多数患者出现复发和产生耐药性或不能耐受强烈化疗。至今,多发性骨髓瘤仍是一种不可治愈的老年性疾病,MM 细胞与 BMSCs 分泌细胞因子在多发性骨髓瘤的发生、发展过程中具

有重要作用,MM 细胞与 BMSCs 之间通过黏附及细胞因子分泌的 crosstalk 效应,致使细胞因子大量产生,促进了 MM 细胞的增殖,减少其凋亡,耐药性增加,使得骨髓瘤患者预后更差。本综述旨在探讨细胞因子参与 MM 细胞与 BMSCs 之间的交互作用机制,寻找阻断细胞因子在 MM 细胞和 BMSCs 之间 crosstalk 的有效手段,特别是针对 BMSCs 和 MM 细胞分泌细胞因子的信号靶点设计某些基因靶向药物,希望通过特异的单药多细胞靶点的药物阻断其 crosstalk 效应可能具有长远的临床意义。

参考文献

- [1] Preston SL, Alison MR, Forbes SL, et al. The new stem cell biology: something for everyone [J]. Mol Pathol, 2003, 56(2): 86-96.
- [2] Hideshima T, Mitsiades C, Ikeda H, et al. A proto-oncogene BCL6 is up-regulated in the bone marrow microenvironment in multiple myeloma cells [J]. Blood, 2010, 115(18): 3772-3775.
- [3] Yasui H, Hideshima T, Richardson PG, et al. Anderson KC. Novel therapeutic strategies targeting growth factor signalling cascades in multiple myeloma [J]. Br J Haematol, 2006, 132(4): 385-397.
- [4] Xiao W, Hodge DR, Wang L, et al. NF- κ B activates IL-6 expression through cooperation with c-Jun and IL6-AP1 site, but is independent of its IL6-NF κ B regulatory site in autocrine human multiple myeloma cells [J]. Cancer Biol Ther, 2004, 3(10): 1007-1017.
- [5] Gerlo S, Haegeman G, Vanden Berghe W. Transcriptional regulation of autocrine IL-6 expression in multiple myeloma cells [J]. Cell Signal, 2008, 20(8): 1489-1496.
- [6] Park J, Ahn KS, Bae EK, et al. Blockage of interleukin-6 signaling with 6-amino-4-quinazoline synergistically induces the inhibitory effect of bortezomib in human U266 cells [J]. Anticancer Drugs, 2008, 19(8): 777-882.
- [7] Kline M, Donovan K, Wellik L, et al. Cytokine and chemokine profiles in multiple myeloma; significance of stromal interaction and correlation of IL-8 production with disease progression [J]. Leuk Res, 2007, 31(5): 591-598.
- [8] O'Hara AM, Bhattacharyya A, Mifflin RC, et al. Interleukin-8 induction by Helicobacter pylori in gastric epithelial cells is dependent on apurinic/aprimidinic endonuclease-1/redox factor-1 [J]. J Immunol, 2006, 177(11): 7990-7999.
- [9] 谢家印, 王东, 李梦侠, 等. APE/Ref-1 siRNA 抑制多发性骨髓瘤基质细胞 IL-6 及 IL-8 分泌的体外研究 [J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(19): 1850-1853.
- [10] Bendre MS, Margulies AG, Walser B, et al. Tumor-derived interleukin-8 stimulates osteolysis independent of the receptor activator of nuclear factor- κ B ligand

pathway[J]. Cancer Res, 2005, 65(23):11001-11009.

[11] Bisping G, Wenning D, Kropff M, et al. Bortezomib, dexamethasone, and fibroblast growth factor receptor 3-specific tyrosine kinase inhibitor in t(4;14) myeloma[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(2):520-531.

[12] Fernández M, Pino AM, Figueroa P, et al. The increased expression of receptor activator of nuclear-kappaB ligand (RANKL) of multiple myeloma bone marrow stromal cells is inhibited by the bisphosphonate ibandronate[J]. J Cell Biochem, 2010, 111(1):130-137.

[13] Heider U, Hofbauer LC, Zavrski I, et al. Novel aspects of osteoclast activation and osteoblast inhibition in myeloma bone disease[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005, 338(2):687-693.

[14] Mitsiades CS, Mitsiades N, Poulaki V, et al. Activation of NF-kB and upregulation of intracellular antiapoptotic proteins via the IGF-1/Akt signaling in human multiple myeloma cells; therapeutic implications[J]. Oncogene, 2002, 21:5673-5683.

[15] Hayashi T, Hideshima T, Nguyen AN, et al. Transforming growth factor beta receptor I kinase inhibitor down-regulates cytokine secretion and multiple myeloma cell growth in the bone marrow microenvironment[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(22):7540-7546.

[16] Bataille R, Baelogic B, Yang Z, et al. Biological effects of anti-IL-6 murine monoclonal antibody in advanced multiple myeloma[J]. blood, 1995, 86:685-691.

[17] Zemanova M, Scudla V, Adam Z, et al. Low-dose thalidomide regimens in therapy of relapsed or refractory multiple myeloma[J]. Neoplasma, 2008, 55(4):345-349.

[18] Hara AMO, Bhattacharyya A, Mifflin RC, et al. Interleukin-8 induction by Helicobacter pylori in gastric epithelial cells is dependent on apurinic/aprimidinic endonuclease-1/redox factor-1[J]. J Immunol, 2006, 177:7990-7999.

[19] Frossi B, De Carli M, Daniel KC, et al. Oxidative stress stimulates IL-4 and IL-6 production in mast cells by an APE/Ref-1 dependent pathway[J]. Eur J Immunol, 2003, 33(8):2168-2177.

(收稿日期:2010-11-02)

高脂高糖致糖尿病胰岛细胞损伤的分子机制

刘 赞, 伍 娟(福建中医药大学, 福州 350108)

【关键词】 高脂; 高糖; 胰岛细胞

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2010.24.062

中图分类号:R587.1 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2010)24-2784-03

随着社会经济的发展、生活方式、环境的改变和人均寿命的延长,糖尿病(diabetes mellitus, DM)的患病逐年加剧,全世界至少有近 2 亿糖尿病患者。目前,我国就有 3 000 万。至 2050 年,据世界卫生组织估量,全球糖尿病患者将超过 3 亿。目前全球慢性病的死亡率排行中 DM 已跃居第二,紧随心脑血管病之后,事实上不少心脑血管病也是糖尿病的并发症。大量研究表明,长期高血糖和高血脂饮食对胰岛细胞的分泌功能有显著的损害作用,即现在所称的“糖毒性”和“脂毒性”。

长期高脂饮食目前被认为是引发外周组织胰岛素抵抗的最重要环境因素之一,因其可导致循环血游离脂肪酸(FFAs)升高,超过脂肪组织储存能力和各组织对 FFAs 的氧化能力,使过多的 FFAs 以三酰甘油(TG)的形式沉积在非脂肪组织而造成该组织的损伤,造成外周组织胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞分泌功能的异常,此称为脂毒性作用。高血糖对胰岛细胞的毒性作用主要表现为高浓度葡萄糖介导的胰岛细胞凋亡。当血糖升高到一定程度时,胰岛细胞增生抑制,而转向凋亡,胰岛细胞数量进行性减少,若不及时控制血糖,将形成恶性循环。

1 游离脂肪酸与胰岛 α 、 β 细胞损伤

在生理状态下,FFAs 抑制基础胰岛素分泌而增强葡萄糖刺激的胰岛素分泌(glucose stimulated insulin secretion, GSIS)^[1]。然而越来越多的证据表明,长期血 FFAs 增高,对胰岛 β 细胞有

毒性作用^[1-2],可致 β 细胞损伤甚至凋亡。

1.1 FFA 对 Zucker 糖尿病肥胖(ZDF)大鼠所做的大量研究表明,高 FFAs 血症能抑制 β 细胞功能,促进其凋亡,最终导致糖尿病^[3]。研究发现正常 SD 大鼠高脂喂养 12 周后血 FFA 逐渐升高,喂养 28 周后 β 细胞凋亡明显增加,提示血 FFA 慢性升高与 β 细胞凋亡关系密切^[4]。杜瑞琴等^[5]研究发现,长期高脂饲养的胰岛素抵抗大鼠可出现胰岛 α 细胞增生,胰升糖素分泌异常,提示在肥胖胰岛素抵抗状态下, α 细胞可能存在胰岛素抵抗,并进一步采用邬云红等^[6]的去 β 细胞技术验证了这种 α 细胞胰岛素抵抗可能与血游离脂肪酸水平升高所致的 α 细胞胰岛素信号通路下调有关。Pointout 等研究发现,在体外,胰岛 β 细胞长期暴露于 FFA 中必须有高血糖同时存在才减少胰岛素基因表达^[7]。

1.2 氧化反应 近年来的研究表明,线粒体氧化应激毒性是 β 细胞凋亡的直接原因^[8]。Rao 等^[9]发现将 SD 大鼠胰腺 β 细胞放入 H_2O_2 浓度为 5~250 μ mol/L 的环境中培养后,胰腺 β 细胞凋亡数量较正常对照组明显增加, H_2O_2 浓度越高,凋亡数量越多。在胰岛素抵抗和 2 型糖尿病时,由于胰岛素原的合成增加,当超过内质网的负荷,引起内质网应激,诱导 β 细胞凋亡^[10]。Yan 等^[11]发现高脂喂养 20 周后 Wistar 大鼠胰岛细胞内的粗面内质网扩张,提示高脂喂养可导致胰岛细胞内质网应