

970-978.

[7] Hemb M,Palmini A,Paglioli E,et al. An 18-year follow-up of seizure outcome after surgery for temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis[J]. J Neurol Neur Psy, 2013,84(7):800-805.

[8] De Tisi J,Bell GS,Peacock JL,et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery,patterns of seizure remission,and relapse:a cohort study[J]. Lancet, 2011, 378 (980):1388-1395.

[9] Salanova V,Andermann F,Rasmussen T,et al. The running down phenomenon in temporal lobe epilepsy[J]. Brain,1996,119(3):989-996.

[10] Cho JR,Koo DL,Joo EY,et al. Resection of individually identified high-rate high-frequency oscillations region is associated with favorable outcome in neocortical epilepsy [J]. Epilepsia,2014,55(11):1872-1883.

[11] Ramos E,Benbadis S,Vale FL. Failure of temporal lobe resection for epilepsy in patients with mesial temporal sclerosis:results and treatment options[J]. Neurosurg, 2009(110):1127-1134.

[12] Ntsambi-Eba G,Vaz G,Marie-Agnes D,et al. Patients with refractory epilepsy treated using a modified multiple subpial transection technique[J]. Nurosurgery, 2013, 72 (6):890-898.

[13] Hennessy MJ,Elwes RD,Binnie CD,et al. Failed surgery for epilepsy. A study of persistence and recurrence of seizures following temporal resection[J]. Brain, 2000, 123 (12):2445-2466.

[14] Kim DW, Lee SK, Nam N,et al. Epilepsy with dual pathology:Surgical treatment of cortical dysplasia accompanied by hippocampal sclerosis[J]. Epilepsia,2010,51(8): 1429-1435.

[15] Aghakhani Y,Liu XR,Jette N,et al. Epilepsy surgery in patients with bilateral temporal lobe seizures:A systematic review[J]. Epilepsia,2014,55(12):1892-1901.

• 综 述 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.08.037

[16] Gonzalez-Martinez JA,Srikijvilaikul T,Nnair D,et al. Long-term seizure outcome in reoperation after failure of epilepsy surgery[J]. Neurosurgery, 2007, 60 (5): 873-879.

[17] Nguyen DK,Nguyen DB,Malak R,et al. Revisiting the role of the insula in refractory partial epilepsy[J]. Epilepsia,2009,50(3):510-520.

[18] Siegel AM,Cascino GD,Meyer FB,et al. Resective reoperation for failed epilepsy surgery:seizure outcome in 64 patients[J]. Neurology,2004,63(12):2298-2302.

[19] Awad IA,Nayel MH,Luders H. 2nd operation after the failure of previous resection for epilepsy[J]. Neurosurgery,1991,28(4):510-518.

[20] Schulz R,Hoppe M,Boesebeck F,et al. Analysis of reoperation in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis[J]. Neurosurgery,2011,68(1):89-97.

[21] Jehi LE,Silveira DC,Bingaman W,et al. Temporal lobe epilepsy surgery failures:predictors of seizure recurrence, yield of reevaluation, and outcome following reoperation [J]. J Neur,2010,113(6):1186-1194.

[22] Jung R,Aull-Watschinger S,Moser D,et al. Is reoperation an option for patients with temporal lobe epilepsy after failure of surgery? [J]. Seizure,2013,22(7):502-506.

[23] Holmes MD,Wilensky AJ,Ojemann LM,et al. Predicting outcome following reoperation for medically intractable epilepsy[J]. Seizure,1999,8(2):103-106.

[24] Ramantani G,Strobl K,Stathi A,et al. Reoperation for refractory epilepsy in childhood;a second chance for selected patients[J]. Neurosurgery,2013,73(4):695-704.

[25] Vadera S,Moosa AN,Jehi L,et al. Reoperative hemispherectomy for intractable epilepsy:a report of 36 patients[J]. Neurosurgery,2012,71(2):388-392.

(收稿日期:2015-07-08 修回日期:2015-12-26)

铁调素受体-膜铁转运蛋白的研究进展*

刘玉洁 综述,耿 惠[△]审校
(青海大学附属医院血液科,西宁 810001)

[关键词] 铁代谢;膜铁转运蛋白;铁调素
[中图分类号] Q26 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2016)08-1110-04

膜铁转运蛋白(ferroportin,Fpn)是唯一已知的膜铁输出蛋白,并且在不同类型细胞间铁的转运是必需的。Fpn在机体铁稳态中的重要性已经在人体及动物的研究中得到验证。铁调素(hepcidin)通过与它的受体 Fpn 相结合,介导了 Fpn 的内化降解作用,来调控十二指肠吸收铁进入血液循环及巨噬细胞循环再利用铁,从而维持机体的铁稳态。

Fpn 首先由 Donovan 等于 2000 年采用定位克隆的方法从低血红蛋白贫血的斑马鱼中分离鉴定出来,随后由 Abboud 和 McKie 等分别用不同的方法鉴定了该基因,并分别命名为金属转运蛋白 1(metal transporter protein1,MTP1)和铁调节转运

* 基金项目:青海省科技计划项目(2014-ZJ-720)。 作者简介:刘玉洁(1988—),硕士,主要从事血液病方面的研究。 [△] 通讯作者,E-mail:gh0227@sina.com。

蛋白 1(iron-regulated transporter1, IREG1)。Fpn 在将细胞内铁输出到血液中发挥必要的作用,它的变化会引起铁的超载或铁的缺乏,因此,Fpn 的调节对维持机体铁稳态非常关键。Fpn 的表达可以在多种水平(包括转录、转录后及翻译后)被调节。本文将就 Fpn 的结构、分布、功能、表达的调节及其在临床中的应用前景作一综述。

1 Fpn 的分子结构及基因结构

Fpn 的结构至今仍未被明确阐明,然而 Fpn 被推测是一种含有 12 个预测的跨膜结构域的膜结合蛋白,它由 571 个氨基酸组成,相对分子质量约为 62×10^3 ,且与二价金属离子转运体 1(DMT1)高度同源。Fpn 的氨基酸序列很容易从基因组计划中检索出来,其 N 端是溶于胞质中的,然而其 C 端的定位是尚不明确的^[1]。Yeh 等^[2]研究发现抗原决定簇的存在可能会影响 Fpn 的结构。多年来,学者们对 Fpn 是作为单体发挥作用还是以一种低聚体的形式发挥作用的问题做了很多研究,但仍然存在争议,且没有得出确切的结论^[3]。

目前,斑马鱼、非洲爪蟾、小鼠、大鼠和人的 Fpn 的 cDNA 已被克隆,小鼠、大鼠和人的 Fpn 序列同源性大于 90%。人的 Fpn 相应的 Fpn1(SLC40A1)基因定位于 2 号染色体上,长度为 20 kb,且含有 8 个外显子。其 mRNA 的 5'末端非翻译区含有一个典型的铁反应元件(IRE),且能够与铁调节蛋白(IRP)相结合^[4]。

2 Fpn 的分布及功能

Fpn 高表达于脾脏巨噬细胞、十二指肠上皮细胞及肝脏细胞,从而能够使巨噬细胞从衰老的红细胞中重新利用铁,使十二指肠上皮细胞从饮食中吸收铁,使肝脏细胞储存铁。Fpn 在肾小球细胞、近端小管细胞、肺及支气管上皮细胞、胎盘合体滋养层细胞、心肌细胞、脑细胞等也有表达。Xu 等^[5]研究证明 Fpn 在人的成骨细胞也有表达。

Fpn 在上述细胞中的表达说明它在铁转运中发挥重要作用。Fpn1 基因的缺失或突变会引起多种铁紊乱性疾病,例如铁超载疾病(主要是遗传性血色沉着病及 β 珠蛋白缺乏性贫血)及缺铁性贫血(与感染、炎性疾病及某些恶性肿瘤相关的贫血,慢性肾病性贫血,难治性贫血)。近来,Mao 等^[6]研究发现小鼠 Fpn1 基因的缺失或突变能够引起包括神经管闭合延迟在内的严重的发育畸形。这些都强调了 Fpn 的调节对维持机体铁稳态是非常关键的。此外,尽管 Fpn 对锌、铜等其他金属离子也有转运作用,但是亲和力较低。

3 Fpn 的表达的调节

研究表明,至少有 3 种调节机制来调节 Fpn 的水平:转录调节、翻译控制及蛋白水平调节。

3.1 Fpn 的转录调节 研究已经表明,Fpn 的转录可以被铁缺乏、缺氧、过渡金属、亚铁血红素、炎症性的细胞因子等多种因素调节。这些广泛的调节因素强调了 Fpn 在维持机体铁稳态的重要作用。但是至今为止,有关 Fpn 基因表达的转录调节方面的研究仍需完善。

3.1.1 缺氧对 Fpn 的调节 机体铁吸收增加的一个主要的生理性诱因就是缺氧或贫血。红细胞生成增加导致了铁的吸收增加及 Fpn mRNA 水平的提高。缺氧导致铁代谢相关基因的转录发生了巨大变化。Taylor 等^[7]研究表明低氧诱导因子-2 α (HIF-2 α)是 Fpn 转录的直接激活者。而缺氧反应的基础是转录因子中 HIF 家族成员的稳定性。Mastrogiannaki 等^[8]研究发现,Hamp 靶向缺失的小鼠的小肠中 HIF-2 α 的特定缺失导致了 DMT1 及 Fpn mRNA 水平的下降,从而表明了 Fpn 转

录调节的重要性。Wilkinson 等^[9]发现 HIF-2 α 的表达依赖于 IRP1,这个结果进一步强调了铁与缺氧之间的关系。

3.1.2 亚铁血红素及金属对 Fpn 转录的调节 亚铁血红素是一种多种类型蛋白(比如血红蛋白、肌红蛋白及细胞色素)的非阮基聚合体,它是调节多种基因表达的传感器分子。研究表明铁、亚铁血红素以及其他过渡金属能够诱导 Fpn 的转录。Marro 等^[10]的研究已经证实:噬红细胞作用首先依赖亚铁血红素诱发巨噬细胞中 Fpn 及血清铁蛋白 mRNA 的表达,然后依赖铁刺激 Fpn 及血清铁蛋白 mRNA 的翻译,这些都依赖于位于 Fpn 基因转录起始点上游 7 kb 的功能性的巨噬细胞活化因子识别元件(maf recognition elements, MARE)的存在。也有研究证明铁也能够转录性的调节 Fpn 的水平。Aydemir 等^[11]发现,当铁超载时,Fpn mRNA 及异种核 RNA 的水平就会升高,且转录水平也会升高。然而研究结果表明使用不同的细胞类型获得的结果不尽相同。一些案例表明了亚铁血红素及铁在 Fpn 的转录中独立地发挥作用。例如,Marro 等^[10]表明在 RAW264.7 小鼠的巨噬细胞中,亚铁血红素或缺乏原卟啉 IX 的铁能够诱导 Fpn 的转录,且添加铁盐对 Fpn 的转录没有影响。相反的,Knutson 等表明在小鼠巨噬细胞样细胞株 J774 中,亚铁血红素铁的释放促使了亚铁血红素诱导的 Fpn 的转录^[11]。Troade 等^[12]研究表明转录因子 MTF-1 的活化同样能够诱导 Fpn 的转录,MTF-1 在锌介导的 Fpn mRNA 感应现象中发挥重要的作用。

3.1.3 炎症抑制 Fpn 的转录 炎症刺激能够诱导铁调素的表达,细菌产物通常通过桥样受体发挥作用。炎症同样能影响 Fpn 的转录,这种对 Fpn 转录的作用独立于特定的细胞因子,因为 IL-6、TNF- α 及 IL-1 基因缺失的小鼠都对血铁过少的脂多糖起反应,并能减少 Fpn mRNA 的水平。

3.2 Fpn 的翻译控制 在翻译水平,Fpn 的表达是受其 5'末端及 3'末端非翻译区的铁反应序列调控的。Fpn mRNA 的翻译能够被低水平细胞内铁抑制且被高水平细胞内铁促进,这都是由 5'末端非翻译区 IRE/IRP 反应体系所造成的。Mok 等^[13]用辐射诱导小鼠 Fpn1 的突变,从而导致了 Fpn1 启动子区一个 58 bp 的微缺失,这个缺失改变了转录起始点并消除了 5'-IRE,导致了早期产后发育阶段十二指肠及肝脏细胞中的 Fpn1 蛋白水平的升高,携带此种突变的小鼠表现出一种复杂的表型,包括:出生时的红细胞增多症,随后成年后的铁超载疾病以及随小鼠年龄的增加而出现的贫血。3'末端非翻译区通过微小 RNA 依赖机制翻译性调节 Fpn 的表达,微小 RNA 是一种非编码小 RNA,它能够结合靶 mRNA 的 3'末端非翻译区,从而驱动了 Fpn 翻译性的表达及 mRNA 的降解^[1]。最近的研究发现选择性的灭活小鼠巨噬细胞里的 IRP2,对 Fpn 的表达或巨噬细胞内铁的含量都没有影响,这使得 IRP 介导的 Fpn mRNA 翻译控制的重要性受到了质疑。

3.3 Fpn 的蛋白水平调节 Fpn 的表达也能被翻译后地调节。一旦 Fpn 表达就会被锁定到细胞表面,细胞表面 Fpn 的聚集决定了铁的输出量,细胞表面 Fpn 的水平受其合成率、内化率及降解率高度地调节。

3.3.1 铁调素介导的 Fpn 的内化 铁调素介导的 Fpn 的内化降解作用在铁稳态的维持中起着关键作用。铁调素或 Fpn 的产物发生变化或者二者之间的相互作用都能引起铁超载疾病或缺铁性贫血^[14]。

铁调素的水平受多种因素调节,缺氧及红细胞生成增加能使铁调素的水平下降,慢性炎症(比如关节炎或肿瘤相关的炎

症)及机体铁含量的增加能使铁调素的水平升高。慢性炎症引起的铁调素水平升高使得铁吸收减少,从而导致铁限制性的红细胞生成,这就是所谓的慢性炎症性贫血。

已经有很多研究描述了巨噬细胞及其他多种人工培养的细胞中铁调素介导的 Fpn 内化的发生机制。Auriac 等^[15]发表了一个有挑战性的 Fpn 内化作用的发生机制。他们利用初级培养的骨髓组织获得了巨噬细胞或一个巨噬细胞株。研究发现,Fpn 与位于巨噬细胞胞膜里且被脂质筏包含的微畴样结构有关联。这些胞膜结构是富含胆固醇、神经鞘脂及各种各样膜蛋白(包括 GPI-锚合蛋白或传统的跨膜蛋白)的短程有序的结构。有实验用菲律宾菌素(一种能抑制脂质筏依赖性的胞吞作用的抗菌素)将胆固醇屏障后,铁调素介导的 Fpn 的内化率明显降低,使 Fpn 与脂质筏的结合对铁调素介导的 Fpn 内化作用变得不可或缺。感兴趣的是,用氯丙嗪抑制网格蛋白介导的胞吞作用后,并不能阻止铁调素介导的 Fpn 内化作用,这与先前 Domenico 等^[16]所得的铁调素与网格蛋白共同介导 Fpn 的内化作用的研究结果是相互矛盾的。大部分关于磷酸化的研究报道之后,铁调素介导的 Fpn 内化作用的细胞特异性解释了存在这些明显差异的原因,在转染 HEK293 细胞(一种永生的细胞株)中完成了网格蛋白介导的 Fpn 内化作用,然而 Auriac 等在初级及永生巨噬细胞的培养基中完成了 Fpn 与脂质筏之间的关联性的研究。很显然,尚需要更多的研究来证实 Fpn 的内化降解作用中,JAK-2 或脂质筏介导途径各自发挥的作用。

3.3.2 不依赖于铁调素的 Fpn 的内在化 铁调素是唯一已知的能够介导 Fpn 内在化的配体。然而有研究证明 Fpn 的内在化可以不依赖于铁调素。铜蓝蛋白(ceruloplasmin,Cp)是多铜氧化酶家族中的一员,它普遍存在于脊椎动物体中,且具有广泛的生物功能。Cp 通过其铁氧化酶活性在细胞内铁输出中发挥一定的作用,能够促进 Fe^{3+} 与转铁蛋白的结合。很多研究发现,Cp 靶基因的缺失能够影响机体的铁代谢。另外,血浆铜蓝蛋白缺乏症的患者表现出正常的铜稳态,但是铁稳态却受到了严重的影响,血浆铜蓝蛋白缺乏症是非常罕见的由 Cp 基因突变引起的常染色体疾病。Cp 被看作是继铁调素之后的维持 Fpn 稳定性的次要因素:(1)Cp 能稳固浆膜上 Fpn 对铁的输出功能;(2)Cp 的缺乏或无功能的 Cp 的存在能够导致 Fpn 在特定的细胞中发生降解。De Domenico 等^[17]研究发现,当 Cp 缺乏时,一个无法运输铁的铁蛋白的突变体(N174I)并没有发生内在化。后来研究发现,使用免疫沉淀法从⁵⁹Fe 标记但缺乏 Cp 的细胞中可以得到被⁵⁹Fe 结合的野生型的 Fpn;使用同样方法从⁵⁹Fe 标记并表达 Cp 的细胞中得到没有⁵⁹Fe 结合的 Fpn。这些发现引出了这样一个假设:Cp 缺乏时,铁结合于 Fpn 且不能分离下来从而影响了 Fpn 的构象。进一步假设到:构象发生变化的 Fpn 可以被 E3 连接酶所识别,从而导致 Fpn 被标识并发生内化降解作用。他们同时证明由 Cp 的缺乏所引起的 Fpn 的内在化是不依赖于铁调素及 JAK-2 的,但是依赖于 K273 及 Nedd4-2 的泛素化^[18]。Kono 等^[19]研究表明 Cp 能部分抑制铁调素介导的 Fpn 的内化作用。然而,Cp 影响铁调素介导的 Fpn 的内化作用的机制是尚不明确的^[20]。尽管学者们对 Cp 与 Fpn 的相互作用做了很多研究,但仍没有得出确切的结论。然而基于 Kono 的研究发现,可以推断 Cp 能与铁调素竞争性的结合 Fpn。

4 Fpn 在临床中的应用前景

Fpn 的发现对铁限制性贫血(例如与感染、炎症疾病及某

些恶性肿瘤相关的贫血,慢性肾病性贫血,难治性贫血)及铁超载疾病(主要是遗传性血色素沉着病及 β -珠蛋白生成障碍性贫血)的诊断和治疗有重要的临床应用前景。Sun 等^[21]以铁调素-Fpn 轴为目标,发现了慢性病贫血及炎症相关性贫血的新颖的治疗方案。有研究表明,使乳腺癌的小鼠模型转染 Fpn,能够明显地减缓其乳腺癌的生长速度。而且 Pogribny 等^[22]研究表明,Fpn 的表达及铁调素基因可能被用作乳腺癌患者的个体化治疗的导向。另外,Wang 等^[23]通过研究 60 例肝细胞癌患者的 Fpn 的表达水平,推断 Fpn 是肝细胞癌的关键蛋白,并推断 Fpn 可能是判断肝细胞癌预后的一个独立标准,且可能作为肝细胞癌的一个新的治疗靶向。

参考文献

- [1] Musci G, Polticelli F, Bonaccorsi di Patti MC. Ceruloplasmin ferroportin system of iron traffic in vertebrates[J]. World J Biol Chem, 2014, 5(2): 204-215.
- [2] Yeh KY, Yeh M, Glass J. Interactions between ferroportin and hephaestin in rat enterocytes are reduced after iron ingestion[J]. Gastroenterology, 2011, 141(1): 292-299.
- [3] Beaumont C. Multiple regulatory mechanisms act in concert to control ferroportin expression and heme iron recycling by macrophages[J]. Haematologica, 2010, 95(8): 1233-1236.
- [4] Troadec MB, Warner D, Wallace J, et al. Targeted deletion of the mouse Mitoferrin1 gene: from anemia to protoporphyria[J]. Blood, 2011, 117(20): 5494-5502.
- [5] Xu Y, Zhang W, Zhang P, et al. Downregulation of ferroportin 1 expression in hFOB1.19 osteoblasts by hepcidin[J]. Inflammation, 2012, 35(3): 1058-1061.
- [6] Mao J, McKean DM, Warrier S, et al. The iron exporter ferroportin 1 is essential for development of the mouse embryo, forebrain patterning and neural tube closure[J]. Development, 2010, 137(18): 3079-3088.
- [7] Taylor M, Qu A, Anderson ER, et al. Hypoxia-inducible factor-2 α mediates the adaptive increase of intestinal ferroportin during iron deficiency in mice[J]. Gastroenterology, 2011, 140(7): 2044-2055.
- [8] Mastrogiannaki M, Matak P, Delga S, et al. Deletion of HIF-2 α in the enterocytes decreases the severity of tissue iron loading in hepcidin knockout mice[J]. Blood, 2012, 119(2): 587-590.
- [9] Wilkinson N, Pantopoulos K. IRP1 regulates erythropoiesis and systemic iron homeostasis by controlling HIF2 α mRNA translation[J]. Blood, 2013, 122(9): 1658-1668.
- [10] Marro S, Chiabrando D, Messana E, et al. Heme controls ferroportin1 (FPN1) transcription involving Bach1, Nrf2 and a MARE/ARE sequence motif at position-7007 of the FPN1 promoter[J]. Haematologica, 2010, 95(8): 1261-1268.
- [11] Aydemir F, Jenkitkasemwong S, Gulec S, et al. Iron loading increases ferroportin heterogeneous nuclear RNA and mRNA levels in murine J774 macrophages[J]. J Nutr, 2009, 139(3): 434-438.
- [12] Troadec MB, Ward DM, Lo E, et al. Induction of FPN1

transcription by MTF-1 reveals a role for ferroportin in transition metal efflux[J]. Blood, 2010, 116 (22): 4657-4664.

[13] Mok H, Jelinek J, Pai S, et al. Disrupti-on of ferroportin 1 regulation causes dynamic alterations in iron homeostasis and erythropoiesis in polycythaemia mice[J]. Development, 2004, 131(8):1859-1868.

[14] Ganz T, Nemeth E. Heparidin and disorders of iron metabolism[J]. Annu Rev Med, 2011(62):347-360.

[15] Auriaç A, Willemetz A, Canonne-Hergaux F. Lipid raft-dependent endocytosis: a new route for heparidin-mediated regulation of ferroportin in macrophages[J]. Haematologica, 2010, 95(8):1269-1277.

[16] De Domenico I, Nemeth E, Nelson JM, et al. The heparidin-binding site on ferroportin is evolutionarily conserved[J]. Cell Metab, 2008, 8(2):146-156.

[17] De Domenico I, Ward DM, di Patti MC, et al. Ferroxidase activity is required for the stability of cell surface ferroportin in cells expressing GPI-ceruloplasmin[J]. EMBO J, 2007, 26(12):2823-2831.

[18] De Domenico I, Lo E, Yang B, et al. The role of ubiquitination in heparidin-independent and heparidin-dependent

degradation of ferroportin[J]. Cell Metab, 2011, 14 (5): 635-646.

[19] Kono S, Yoshida K, Tomosugi N, et al. Biological effects of mutant ceruloplasmin on heparidin-mediated internalization of ferroportin[J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1802 (11):968-975.

[20] Ward DM, Kaplan J. Ferroportin-mediated iron transport: expression and regulation[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1823(9):1426-1433.

[21] Sun CC, Vaja V, Babitt JL, et al. Targeting the Heparidin-ferroportin axis to develop new treatment strategies for anemia of chronic disease and anemia of inflammation[J]. Am J Hematol, 2012, 87(4):392-400.

[22] Pogribny IP. Ferroportin and heparidin: a new hope in diagnosis, prognosis, and therapy for breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2010, 12(5):314-321.

[23] Wang Q, Zhou J, Zhong D, et al. Ferroportin in the progression and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. Eur J Med Res, 2013(1186):2047-2054.

(收稿日期:2015-07-08 修回日期:2015-10-29)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.08.038

炎症细胞因子在 2 型糖尿病发病机制中的研究进展

张黎明 综述,高 凌[△]审校
(湖北省襄阳市中心医院内分泌科 441021)

[关键词] 糖尿病,2 型;白细胞介素;肿瘤坏死因子;C 反应蛋白
[中图分类号] R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2016)08-1113-04

近来的研究说明 2 型糖尿病(T2DM)是一种自然免疫及炎症性疾病,是一种“慢性低度炎症状态”,认为炎症、免疫与 T2DM 的发病存在关联^[1]。在炎症因子中,除了肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素(IL)、C 反应蛋白(CRP)等作为炎症过程的调节因子外,近年来关于树突状细胞等细胞因子的研究,在 T2DM 特别是糖尿病大血管病变,如动脉粥样硬化斑块形成发展中的作用也日益受到关注,本文拟对相关机制进展进行综述。

1 炎症标志物的探讨

T2DM 的特征是胰岛素抵抗(IR)和进行性 β 细胞凋亡,二者可能有着共同的发病机制。近几年的研究表明^[2],慢性炎症可能与 T2DM 的 IR 及 β 细胞损伤有关。有观点认为^[3],T2DM 是一种自然免疫和炎症性疾病。炎症因子包括:免疫炎症反应细胞,如白细胞,与急性炎症有关;急性期反应蛋白,如 CRP;炎症因子,如 TNF、IL、脂联素及抵抗素等;以及凝血因子、血脂成分及其他如唾液酸、淀粉样物质等。炎症细胞因子作为炎症过程的调节因子,在 T2DM 的发病机制中起着重要作用。

1.1 TNF

TNF 是一种单核细胞因子,主要由巨噬细胞、自然杀伤细胞(NK)及 T 淋巴细胞活化所产生,分为 TNF-α 和 TNF-β。TNF-α 的生物学活性占 TNF 总活性的 70%~95%。TNF-α 与 IR 和 β 细胞损伤关系密切^[4],TNF-α 具有多向生物学活性,通过诱导一些促炎症因子如 IL-6、IL-8、IL-10 等的产生,从而引起急性炎症反应、发热及趋化因子的释放等,其作用包括免疫调节,褪黑素生成,溶骨作用,促炎症反应等。在 T2DM 发病过程中,TNF-α 可通过作用于酪氨酸激酶(IRS-1)、葡萄糖转运体 4(GLUT4)抑制 G 蛋白(Gi)的水平,间接诱导 IR。TNF-α 同时作为一种独立的细胞毒素,直接作用于胰岛 β 细胞,产生一氧化氮(NO),导致胰岛素分泌不足^[5-6]。TNF-α 还能刺激单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的产生,使巨噬细胞浸润脂肪组织,产生大量的炎症因子^[7]。总而言之,TNF 具有杀伤肿瘤细胞、抗感染及促进细胞增殖和分化的作用。

相关的研究显示^[8],肥胖患者及 T2DM 患者的脂肪组织内 TNF-α 蛋白高表达,TNF-α 水平及生物活性显著高于常人。此外,TNF-α 还可抑制磷酸酰肌醇-3 激酶活性,抑制过氧化物酶体增殖生物激活受体-γ(PPAR-γ)活性^[9]。TNF-α 同时还可通过多种机制引起 IR,在饮食诱导加遗传性肥胖的患者中,其机体存在有 TNF-α 信号遗传缺陷,能显著改善 IR 信号转导能力,降低胰岛素敏感性。在一些动物模型中,TNF-α 可使胰岛素信号转导增强,从而进一步提高胰岛素敏感性。另外也有相

作者简介:张黎明(1978—),硕士,主治医师,主要从事内分泌及代谢性疾病方面的研究。 △ 通讯作者,E-mail:xfgl836@163.com。