5-HT系统介导肝脏2型糖尿病相关的病理改变

作者：闪雪纯 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/1805.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

非酒精性脂肪肝病(NAFLD)与2型糖尿病(T2DM)密切相关，它可以从简单脂肪变性发展为脂肪性肝炎，甚至恶化至肝硬化或肝细胞癌。可以肯定，高热量食物摄入过多、体内脂肪组织对脂肪的分解增加使得血液中游离脂肪酸、血糖浓度升高，是导致NAFLD病变的主要原因。但高血脂、高血糖诱导NAFLD的机制，至今没有完全弄清。5-羟色胺(5-HT)又名血清素，在中枢是一种单胺类神经递质，与调节情绪，焦虑，睡眠等有关;外周5-HT调节血压、胃肠运动、止血系统、炎症和免疫反应等。

5-HT的作用依赖于其受体，其中5-HT2受体(5-HT2R)，包括5-HT2AR、5-HT2BR和5-HT2CR三个亚型，分布于心脏、肝脏等多种器官和脂肪组织。临床研究发现，T2DM病人血液的5-HT水平异常升高，但此前一些报道仅指出其与T2DM的相关性、并未弄清其与T2DM的发生是否存在因果关系。 中国药科大学傅继华课题组前期研究已经指出，肝细胞不仅存在5-HT2AR、5-HT2BR表达，还存在5-HT合成酶系的表达;鼠类肝脏发生NAFLD、或体外培养的肝细胞用棕榈酸(PA)刺激时，5-HT2AR、5-HT2BR表达及5-HT合成同时被上调，这种5-HT系统的激活与PA诱导肝细胞脂代谢异常、脂质沉积密切相关。 本研究中，课题组对PA诱导肝细胞5-HT系统上调后介导肝细胞的脂代谢异常、炎症发生的机制进行了阐明。实验应用了体外培养的HepG2细胞、原代小鼠肝细胞，及T2DM动物模型。

结果表明，PA刺激肝细胞5-HT系统激活后，能够分别调控细胞的脂质合成及炎症相关的信号通路：一方面，激活的5-HT2R(主要是5-HT2AR)介导蛋白激酶C ε (PKC ε)的活化，活化的PKC ε 介导其下游Akt、mTOR和ERK1/2的磷酸化，最终上调脂质合成过程关键酶的表达，导致脂质合成增加、细胞内脂质沉积。5-HT2R介导PKC ε 是经活化G蛋白q(Gq)、进一步活化磷酯酶C(PLC)完成的，使第二信使二酰甘油(DAG)及肌醇3磷酸(IP3)产生增加，DAP与PKC ε 结合、促进其向细胞膜转移而激活;另一方面，细胞内增加的5-HT进入线粒体，使单胺氧化酶A(MAO-A)对5-HT的降解作用增强，这个过程产生大量的H2O2，从而促进线粒体ROS的产生,导致氧化应激，进一步促进核转录因子NF-κB的入核、促进细胞促炎症因子(TNF-α、IL-1β、IL-6等)的合成及释放。

本研究弄清了长期处于争论状态的一个疑问：饱和脂肪酸诱导PKC ε 激活的DAG来源问题。指出，饱和脂肪酸诱导PKC ε 激活的DAG来源于5-HT2R介导Gq/PLC通路激活后的效应，非来源于TG合成过程。TG合成是PKC ε 激活后的结果、不是PKC ε 激活的原因。另外，研究证明了PA诱导线粒体ROS产生起因于MAO-A对5-HT的降解，这是个决定性的启动因素。研究还证明了：高糖刺激肝细胞的功能异常也是5-HT系统激活后的效应;炎症信号分子p38、JNK、STAT3在PA刺激时的磷酸化激活也是5-HT系统激活后的效应;在长期高脂饲料喂养后链脲佐菌素诱导的T2DM小鼠，用卡比多巴及沙格雷酯同时抑制外周5-HT合成及5-HT2R，能够强烈抑止动物的T2DM病变

，对T2DM相关的肝脂肪变性、炎症及纤维化，血脂、血糖升高的治疗作用非常显著。

作者提出，肝细胞5-HT系统的激活在介导T2DM相关的肝功能障碍中起着至关重要的作用，是一个潜在的治疗靶点，需同时抑制外周5-HT合成和5-HT2R才能发挥良好的治疗效果。
研究论文发表在《细胞生理学与生物化学》上。(来源：科学网 闪雪纯)

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发