

# 内质网应激对 2 型糖尿病胰岛 $\beta$ 细胞凋亡的影响

张菲菲 张文健 娄晋宁 门秀丽

糖尿病是一种多因素慢性代谢性疾病,与遗传因素和环境因素密切相关。随着生活水平的提高和饮食结构的改变,2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的发病率日益增高,其各种并发症严重危害着人们的生活质量和生命安全,因此成为医学界关注的重要问题之一。目前虽 T2DM 的发病机制尚未完全澄清,但研究表明 T2DM 是以胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞功能衰竭为主要特征,且  $\beta$  细胞凋亡增加是其功能衰竭的中心环节。内质网作为维持细胞功能的重要细胞器,各种因素所致的强烈持久的内质网应激反应可通过多种途径诱导细胞凋亡通路的激活,同时胰岛  $\beta$  细胞具有高度发达的内质网,是对应激反应最敏感的细胞之一。研究发现内质网应激诱导的细胞凋亡通路的激活参与 2 型糖尿病胰岛  $\beta$  细胞凋亡的增加<sup>[1]</sup>。因此,对内质网应激和 2 型糖尿病胰岛  $\beta$  细胞凋亡的相关研究有着重要临床意义。本文就内质网应激对 2 型糖尿病胰岛  $\beta$  细胞凋亡的影响做一综述。

## 一、内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)

内质网是哺乳动物细胞内行使多种重要功能的细胞器,是蛋白质合成及翻译后修饰、多肽链正确折叠的主要场所和细胞内钙离子重要贮存器。内质网膜上有 3 种跨膜蛋白,即:肌醇需要酶  $1\alpha$  (inositol requiring protein 1 -  $\alpha$ , IRE1 $\alpha$ ),双链 RNA 依赖性蛋白激酶样内质网激酶(PRK-like ER associated kinase, PERK)和活化的转录因子 6(activating transcription factor 6, ATF6)。正常生理状态下,这些跨膜蛋白与内质网分子伴侣免疫球蛋白重链结合蛋白(Bip 或 GRP78)稳定结合,处于非激活状态。内质网

腔内异常蛋白的积聚及胞内钙稳态的失衡时,分子伴侣 Bip 转而与异常蛋白结合,跨膜蛋白被解离而激活进而引起内质网应激反应。ERS 初期,细胞通过 3 种跨膜蛋白启动一种适应性保护机制即未折叠蛋白反应(UPR),通过抑制蛋白的翻译,减轻内质网负担;增加内质网分子伴侣 Bip 的数量,提高其折叠蛋白的能力;通过内质网相关性降解(ERAD),促进内质网腔异常蛋白的降解。这在一定程度上可缓解 ERS,恢复内质网内环境稳态,维持细胞存活。

## 二、内质网应激与细胞凋亡

适宜的 ERS 有利于细胞内环境稳态的恢复,强烈持久的应激反应会导致内质网功能紊乱,进一步导致细胞凋亡通路的激活。研究表明,细胞凋亡的途径,除了经典的死亡受体途径和线粒体途径外,内质网应激介导的细胞凋亡也是重要途径之一<sup>[2]</sup>。

1. ERS 诱导细胞凋亡的途径:(1)通过诱导 CCAAT 增强子结合蛋白(C/EBP)同源蛋白(CHOP)基因表达参与下游促细胞凋亡基因的表达<sup>[3]</sup>:生理状态下 CHOP 表达极其微弱,在 ERS 时,UPR 中上游调控组件 IRE1 $\alpha$ , ATF6 和 PERK 的激活可以上调 CHOP 表达。IRE1 $\alpha$  通过加工转录因子 XBP-1 mRNA 传导信号;PERK 通过磷酸化 eIF2 $\alpha$  传导信号,引起 ATF4 翻译上调;ATF6 被蛋白水解酶裂解释放 N 端胞质区(P50ATF6)。XBP-1、ATF4 和 P50ATF6 作为转录因子增加 CHOP 基因表达。研究发现,CHOP 可以通过转录激活多种基因诱导细胞凋亡,但其确切机制尚不明确。(2)激活 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)通路<sup>[4]</sup>:活化的内质网跨膜蛋白 IRE1 $\alpha$  结合肿瘤坏死因子受体相关因子 2 (TRAF2),与凋亡信号调节激酶 1 (ASK1)形成 IRE1 $\alpha$ -TRAF2-ASK1 复合体进一步激活 JNK 通路。肿瘤坏死因子受体 1 (TNFR1)也可以通过与 IRE1 $\alpha$  相互作用调节 ERS 诱导的 JNK 通路<sup>[5]</sup>。磷酸化的 JNK 可通过激活前凋亡蛋白 bim,抑制抗凋亡蛋白 bcl-2 从而诱导细胞凋亡。IRE1 $\alpha$  缺陷(Ire1-/-)和 ASK1 缺陷(Ask1-/-)的细胞可以抑制 JNK 途径激活诱导的细胞凋亡。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30971410)

作者单位:063000 唐山,华北煤炭医学院病理生理学教研室(张菲菲、门秀丽);100029 北京,中日友好临床医学研究所(张文健、娄晋宁)

通讯作者:门秀丽,电子信箱:xiulimen@126.com

(3) caspase-12 的激活:内质网特有的半胱氨酸蛋白酶 caspase-12 是 ERS 诱导细胞凋亡的关键酶,ERS 时激活的内质网膜钙蛋白酶(calpain)可以直接激活 caspase12 诱导细胞凋亡,且 caspase-12 介导的细胞凋亡途径只在 ERS 反应性细胞凋亡通路中出现,并且不依赖于经典的死亡受体途径和线粒体途径而独立存在<sup>[6]</sup>。另外,在内质网应激反应过程中,多种因素可通过不同途径激活 caspase-12,进一步诱导细胞凋亡的发生。例如 bcl-2 家族的促凋亡基因 bax 和 bak 可通过 caspase-12 的激活诱导细胞凋亡。另有研究表明<sup>[7]</sup> caspase-4 可在调节人类 ERS 诱导的细胞凋亡中发挥同 caspase-12 相同作用,而蛋白酶 C 可抑制 caspase-12 过表达。

2. ERS 与线粒体凋亡途径的交互作用:传统观点把线粒体途径作为内源性细胞凋亡的主要原因,现研究表明 ERS 和线粒体途径在诱导细胞凋亡过程中有重要的联系,并且  $\text{Ca}^{2+}$  就是两者之间相互联系的一个重要纽带<sup>[8]</sup>。ERS 时释放的钙离子进入线粒体,激活线粒体凋亡途径和非线粒体的 caspase 级联反应,诱导细胞凋亡。研究发现<sup>[9]</sup>,抗凋亡基因 Bcl-2 可通过降低内质网 IP3R RyR 释放游离  $\text{Ca}^{2+}$  的数量及增加线粒体对  $\text{Ca}^{2+}$  的负荷来阻止两者促凋亡的交互作用,并且 Bcl-2 还可以通过降低内质网腔内 calreticulin 和钙泵(SERCA2b)的表达来降低内质网内的钙离子浓度进而抑制细胞凋亡的发生。因此,内质网应激诱导的细胞凋亡是一个由多种因素共同参与的交错复杂的过程。

### 三、胰岛 $\beta$ 细胞凋亡在 2 型糖尿病中的作用

2 型糖尿病及其并发症已成为世界范围内危害人类生命健康的重要疾病之一,胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞功能衰竭为其主要特征,但胰岛素抵抗也程度不同的存在于正常人群,单独的胰岛素抵抗不足以导致 2 型糖尿病的发生,而胰岛  $\beta$  细胞功能衰竭是导致 2 型糖尿病发生发展的中心环节,贯穿糖尿病发生发展全过程。已有研究表明<sup>[10]</sup>,胰岛  $\beta$  细胞功能衰竭与  $\beta$  细胞数量减少密切相关,尸检表明胰岛  $\beta$  细胞数量减少的根本原因是  $\beta$  细胞凋亡增加,而与  $\beta$  细胞复制增生无关。Butler<sup>[11]</sup>等通过对 2 型糖尿病动物模型-人胰岛淀粉样多肽转基因鼠及 Zucker 糖尿病肥胖(ZDF)鼠<sup>[12]</sup>实验分析,进一步验证胰岛  $\beta$  细胞凋亡的增加是导致 2 型糖尿病的重要机制。因此,对胰岛  $\beta$  细胞凋亡途径的相关研究可能成为寻找治疗 2 型糖尿病作用靶点的关键。

### 四、ERS 与 2 型糖尿病胰岛 $\beta$ 细胞凋亡

胰岛  $\beta$  细胞的一个重要特征就是有高度发达的内质网,以满足分泌足够胰岛素的需要,对 ERS 最为敏感。Marchetti 等发现,T2DM 患者和非糖尿病患者相比,胰岛内质网密度显著增高,且在高血糖条件下较正常血糖条件下,糖尿病患者胰岛 GRP78, XBP-1 和 CHOP 等 ERS 标志物表达明显增高,提示 ERS 参与介导糖尿病中胰岛  $\beta$  细胞凋亡的增加<sup>[13]</sup>。Laybutt DR 等通过对高脂诱导的 MIN6 细胞、2 型糖尿病模型 db/db 鼠和 T2DM 人胰岛细胞的研究,进一步证实了 ERS 在 2 型糖尿病胰岛  $\beta$  细胞凋亡中发挥重要作用<sup>[14]</sup>。早期对 ERS 与糖尿病关系的认识来源于对 WFS1 基因突变的 Wolfram 综合征的研究。胰岛  $\beta$  细胞是 WFS1 基因优势表达的细胞,且 WFS1 是 ERS 中 IRE1 $\alpha$  和 PERK 信号通路的重要组成,主要通过减弱胰岛  $\beta$  细胞的 ERS,逐渐恢复 ER 内环境的稳态来实现其保护作用。敲除小鼠 WFS1 基因,胰岛  $\beta$  细胞对 ER 应激诱导的细胞凋亡敏感性增高,最终导致糖尿病的发生。进一步的研究发现在 ERS 时内质网存在蛋白激酶抑制剂 p58(IPK)在小鼠胰腺内高表达,该蛋白能下调 eIF2 $\alpha$  磷酸化水平及 PERK 激酶活性,减低 ATF4 和 CHOP 积聚,从而减弱 UPR,有利于 ER 内环境稳态的恢复<sup>[15,16]</sup>。敲除 p58(IPK)基因的小鼠会逐渐出现高血糖症状和胰岛  $\beta$  细胞凋亡增多,而对  $\beta$  细胞的分泌功能无明显影响。众多研究通过对 IRE1、p58(IPK)和 eIF2 $\alpha$  基因的干扰和突变,影响 ERS 初期的未折叠蛋白反应及内质网跨膜蛋白的表达,进而影响胰岛素的释放和胰岛  $\beta$  细胞凋亡。另有在活体研究发现,高糖高脂、游离脂肪酸、细胞因子和 NO 亦能通过诱导内质网三种跨膜蛋白基因的表达,进一步加强 ERS 诱导胰岛  $\beta$  细胞凋亡的发生<sup>[17-19]</sup>。

1. 糖尿病模型鼠和 ERS 诱导胰岛  $\beta$  细胞凋亡分子机制的研究:正常鼠胰岛  $\beta$  细胞存在 Ins1 和 Ins2 两对不等位胰岛素基因,糖尿病动物模型 Akita 小鼠是 Ins2 基因发生突变,使内质网内胰岛素原发生错误折叠增多,导致  $\beta$  细胞 CHOP 表达增强及 ERS 水平明显增高,进而引起  $\beta$  细胞凋亡和糖尿病的发生。而 CHOP 基因敲除则可减少 ERS 诱导的 Akita 鼠胰岛  $\beta$  细胞凋亡,延迟糖尿病的发生,进一步说明 ERS 参与 2 型糖尿病胰岛  $\beta$  细胞凋亡<sup>[20]</sup>。尽管 ERS 诱导胰岛  $\beta$  细胞凋亡的确切分子机制并不十分清晰,但实验表明,氧化应激和游离饱和脂肪酸可通过

PERK - ATF<sub>4</sub> - CHOP - ERS 进而诱导胰岛  $\beta$  细胞凋亡<sup>[21~24]</sup>,并在多种糖尿病模型鼠研究中发现 CHOP 基因的缺失可以减轻氧化应激,上调胰岛  $\beta$  细胞功能以及促进  $\beta$  细胞存活,且有研究表明 CHOP 途径并不是 ERS 诱导胰岛细胞凋亡的唯一途径,长期高糖高脂、炎性因子等同样可以通过减少钙离子的消耗进而激活 IRE1 - JNK - ERS 诱导胰岛细胞凋亡途径,诱导 2 型糖尿病的发生<sup>[25~27]</sup>。

2. 糖脂毒性和 ERS 诱导的胰岛  $\beta$  细胞凋亡:糖脂毒性是引起胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞凋亡,导致 2 型糖尿病发生的重要因素。在对长期游离脂肪酸 FFA 诱导 INS - 1 胰岛细胞凋亡的机制研究中,发现 FFA 能通过 ERS 途径诱导胰岛  $\beta$  细胞凋亡,且饱和脂肪酸棕榈酸能引起明显的 ERS 和凋亡增加,而油酸则无变化<sup>[28]</sup>。高糖可以通过激活 ERS 和 JNK 途径进一步放大胰岛  $\beta$  细胞的脂毒性<sup>[29]</sup>。多数研究表明慢性高血糖症、肥胖和游离脂肪酸超负荷均可通过 ERS 诱导胰岛  $\beta$  细胞凋亡,促进 2 型糖尿病的发生。Wang 等通过对 INS - 1 和 MIN6 的研究,探讨了糖脂毒性诱导细胞凋亡与内质网应激的分子机制,并通过建立表达负显性突变的类固醇调节元件结合蛋白 - 1c (SREBP - 1c) 的 INS - 1 细胞模型,发现此突变基因可明显阻断糖脂毒性对胰岛  $\beta$  细胞凋亡的影响,表明 SREBP - 1 是调控  $\beta$  细胞糖脂毒性的重要转录因子。研究还发现高糖在诱导 SREBP - 1 激活的同时也明显上调 ERS 重要标志 BIP 与 CHOP 表达,以及在 MIN6 长期高糖或内质网应激诱导剂均可显著增加 SREBP - 1c 的活性。表明糖脂毒性可通过 ERS,激活 SREBP - 1c,进而诱导胰岛  $\beta$  细胞凋亡<sup>[30]</sup>。除此以外,还有许多研究发现,游离饱和脂肪酸 (FFAs) 通过 PERK 和 eIF2 $\alpha$  的磷酸化激活 CHOP 途径、IRE1 $\alpha$  - JNK 途径以及 ER 内钙离子耗竭等多种途径诱导 ERS,进一步导致胰岛  $\beta$  细胞凋亡<sup>[31,32]</sup>。

3. 胰岛淀粉样多肽 IAPP 与 ERS:胰岛淀粉样多肽,简称胰淀肽 IAPP (islet amyloid polypeptide) 是由胰岛  $\beta$  细胞分泌,对胰岛素分泌起抑制作用,IAPP 的低聚物有细胞毒性,影响  $\beta$  细胞结构,引起  $\beta$  细胞凋亡,IAPP 沉积是 T2DM 典型的早期病理特征<sup>[33]</sup>。Huang 等曾通过对 MIN6 和 hIAPP (human IAPP) 转基因鼠研究,表明 IAPP 低聚物可以通过上调 CHOP 和 caspase12 的表达,诱导 ERS 导致细胞凋亡的发生。进一步证实 IAPP 可通过 ERS 途径诱导胰岛  $\beta$  细胞凋亡。但近来通过对人胰岛细胞的研究发现,在人 2

型糖尿病患者胰岛  $\beta$  细胞的凋亡并不受 ERS 的影响和调控<sup>[34]</sup>。

## 五、结论与展望

综上所述,内质网应激诱导的胰岛  $\beta$  细胞凋亡在 2 型糖尿病发生发展过程中起着重要作用,它通过某些因子与线粒体途径和死亡受体途径的相互关联,在一定程度上加重和促进胰岛  $\beta$  细胞凋亡,因此,通过对内质网应激诱导凋亡所涉及的相关环节的干预,可减轻内质网的过度应激,抑制内质网应激激活的凋亡途径,从而在一定程度上抑制胰岛  $\beta$  细胞凋亡的增加,减轻或延缓 2 型糖尿病的发生发展。为临床寻找治疗 2 型糖尿病的新靶点提供实验依据。例如已有体内外实验表明,胰高血糖素样肽 1 (GLP - 1) 受体长效激动剂 exendin - 4 可以显著降低细胞  $\beta$  细胞核内 CHOP 表达和整个胰腺 XBP - 1 分裂水平,减弱 ERS,降低血糖浓度,改善胰岛  $\beta$  细胞功能<sup>[35]</sup>。还有研究提示:通过增强内质网分子伴侣可明显提高 ER 功能,这也可能成为治疗 2 型糖尿病的有力措施<sup>[36]</sup>。但内质网应激诱导 2 型糖尿病胰岛  $\beta$  细胞凋亡的确切机制还有待进一步研究。

## 参考文献

- 1 Pilot P, Onis F, Cnop M, *et al.* Transcriptional Regulation of the Endoplasmic Reticulum Stress Gene Chop in Pancreatic Insulin - Producing Cells. *Diabetes*, 2007, 56: 1069 - 1077
- 2 Breckenridge DG, Germain M, Mathai JP, *et al.* Regulation of apoptosis by endoplasmic reticulum pathways. *Oncogene*, 2003, 22: 8608 - 8618
- 3 Oyadomari S, Mori M. Roles of CHOP/GADD153 in endoplasmic reticulum stress. *Cell Death Differ*, 2004, 11 (4): 381 - 389
- 4 Urano F, Wang X, Bertolotti A, *et al.* Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1. *Science*, 2000, 287: 664 - 666
- 5 Yang Q, Kim YS, Lin Y, *et al.* Tumour necrosis factor receptor 1 mediates endoplasmic reticulum stress - induced activation of the MAP kinase JNK. *EMBO*, 2006, 7: 622 - 627
- 6 Tan Y, Dourdin N, Wu C, *et al.* Ubiquitous calpains promote caspase - 12 and JNK activation during endoplasmic reticulum stress - induced apoptosis. *J Biol Chem*, 2006, 281: 16016 - 16024
- 7 Kim SJ, Zhang Z, Hitomi E, *et al.* Endoplasmic reticulum stress - induced caspase - 4 activation mediates apoptosis and neurodegeneration in INCL. *Hum Mol Genet*, 2006, 15: 1826 - 1834
- 8 Kim R, Emi M, Tanabe K, *et al.* Role of the unfolded protein response in cell death. *Apoptosis*, 2006, 11: 5 - 13
- 9 Luciani DS, Gwiazda KS, Yang TL, *et al.* Roles of IP3R and RyR Ca<sup>2+</sup> Channels in Endoplasmic Reticulum Stress and  $\beta$  - Cell Death. *Diabetes*, 2009, 58: 422 - 432
- 10 Buffer AE, Janson J, Banner - Weir S, *et al.*  $\beta$  - cell deficit and in-

- creased  $\beta$  cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. Diabetes, 2003, 52:102 – 110
- 11 Butler AE, Jang J, Gurlo T, *et al.* Diabetes due to a progressive defect in  $\beta$  – cell mass in rats transgenic for human islet amyloid polypeptide (HIP Rat) : a new model for type 2 diabetes. Diabetes 2004, 53:1509 – 1516
- 12 Fariila L, Hui H, Perfetti R. GLP – 1 promoter growth and inhibit apoptosis of  $\beta$  – cell in Zucker diabetic rat. Endocrinology, 2002, 143: 4397 – 4408
- 13 Marchetti P, Bugliani M, Lupi R, *et al.* The endoplasmic reticulum in pancreatic  $\beta$  cells of type 2 diabetes patients. Diabetologia, 2007, 50(12): 2486 – 2494
- 14 Laybutt DR, Preston AM, Akerfeldt MC, *et al.* Endoplasmic reticulum stress contributes to  $\beta$  cell apoptosis in type 2 diabetes. Diabetologia, 2007, 50(4): 752 – 763
- 15 Rutkowski DT, Kang SW. The role of p58IPK in protecting the stressed endoplasmic reticulum. Mol Biol Cell, 2007, 18(9): 3681 – 91
- 16 Ladiges WC, Knoblaugh SE, Morton JF, *et al.* Pancreatic  $\beta$  – cell failure and diabetes in mice with a deletion Mutation of the endoplasmic reticulum molecular chaperone gene P58IPK. Diabetes, 2005, 54:1074 – 1081
- 17 Lipson KL, Fonseca SG, Ishigaki S, *et al.* Regulation of insulin biosynthesis in pancreatic  $\beta$  cells by an endoplasmic reticulum – resident protein kinase IRE1. Cell Metab, 2006, 4:245 – 254
- 18 Kharroubi I, Ladriere L, Cardozo AK, *et al.* Free fatty acids and cytokines induce pancreatic  $\beta$  – cell apoptosis by different mechanisms; role of nuclear factor –  $\kappa$ B and endoplasmic reticulum stress. Endocrinology, 2004, 145:5087 – 5096
- 19 Cardozo AK, Ortis F, Storling J, *et al.* Cytokines downregulate the sarcoendoplasmic reticulum pump  $\text{Ca}^{2+}$  ATPase 2b and deplete endoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$ , leading to induction of endoplasmic reticulum stress in pancreatic  $\beta$  – cells. Diabetes, 2005, 54:452 – 461
- 20 Araki E, Oyadomari S, Mori M. Impact of endoplasmic reticulum stress pathway on pancreatic  $\beta$  – cells and diabetes mellitus. Exp Biol Med (Maywood), 2003, 228(10): 1213 – 1217
- 21 Ariyama Y, Tanaka Y, Shimizu H, *et al.* The role of CHOP messenger RNA expression in the link between oxidative stress and apoptosis. Metabolism, 2008, 57:1625 – 1635
- 22 Song B, Scheuner D, Ron D, *et al.* Chop deletion reduces oxidative stress, improves  $\beta$  cell function and promotes cell survival in multiple mouse models of diabetes. J Clin Invest, 2008, 118:3378 – 3389
- 23 Diakogiannaki E, Welters HJ, Morgan NG. Differential regulation of the endoplasmic reticulum stress response in pancreatic  $\beta$  – cells exposed to long – chain saturated and monounsaturated fatty acids. J Endocrinol, 2008, 197:553 – 563
- 24 Cunha DA, Hekerman P, Ladriere L, *et al.* Initiation and execution of lipotoxic ER stress in pancreatic  $\beta$  cells. J Cell Sci, 2008, 121:2308 – 2318
- 25 Akerfeldt MC, Howes J, Chan JY, *et al.* Cytokine – induced  $\beta$  – cell death is independent of endoplasmic reticulum stress signaling. Diabetes, 2008, 57:3034 – 3044
- 26 Martinez SC, Tanabe K, Cras – Meneur C, *et al.* Inhibition of Foxo1 protects pancreatic islet  $\beta$  – cells against fatty acid and endoplasmic reticulum stress – induced apoptosis. Diabetes, 2008, 57:846 – 859
- 27 Lipson KL, Ghosh R, Urano F. The role of IRE1 $\alpha$  in the degradation of insulin mRNA in pancreatic  $\beta$  – cells. PLoS One, 2008, 20: 3(2):e1648
- 28 Wang Q, Zhang H, Zhao B, *et al.* IL – 1 $\beta$  caused pancreatic  $\beta$  – cells apoptosis is mediated in part by endoplasmic reticulum stress via the induction of endoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{(2+)}$  release through the c – Jun N – terminal kinase pathway. Mol Cell Biochem, 2009, 324:183 – 190
- 29 Karaskov E, Scott C, Zhang L, *et al.* Chronic palmitate but not oleate exposure induces endoplasmic reticulum stress, which may contribute to INS – 1 pancreatic  $\beta$  – cell apoptosis. Endocrinology, 2006, 147(7):3398 – 3407
- 30 Wang H, Kouri G, Wollheim CB. ER stress and SREBP – 1 activation are implicated in  $\beta$  – cell glucolipotoxicity. J Cell Sci, 2005, 118 (Pt 17):3905 – 3915
- 31 Eizirik DL, Cardozo AK, Cnop M. The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. Endocr Rev, 2008, 29:42 – 61
- 32 Cunha DA, Hekerman P, Ladriere L, *et al.* Initiation and execution of lipotoxic ER stress in pancreatic  $\beta$  – cells. J Cell Sci, 2008, 121: 2308 – 2318
- 33 Jayasinghe SA, Langen R, *et al.* Membrane interaction of islet amyloid polypeptide. Biochim Biophys Acta, 2007, 176(8): 2002 – 2009
- 34 Huang CJ, Lin CY, Haataja L, *et al.* High expression rates of human islet amyloid polypeptide induce endoplasmic reticulum stress mediated  $\beta$  – cell apoptosis, a characteristic of humans with type 2 but not type 1 diabetes. Diabetes, 2007, 56(8):2016 – 2027
- 35 Cunha DA, Ladrière L, Ortis F, *et al.* GLP – 1 agonists protect pancreatic  $\beta$  – cells from lipotoxic endoplasmic reticulum stress through upregulation of BiP and JunB. Diabetes, 2009, 58(12):2851 – 2862
- 36 Hull RL, Zraika S, Udayasankar J, *et al.* Amyloid formation in human IAPP transgenic mouse islets and pancreas, and human pancreas, is not associated with endoplasmic reticulum stress. Diabetologia, 2009, 52(6):1102 – 1111

(收稿:2010 – 01 – 30)

(修回:2010 – 03 – 24)