

自噬与糖尿病骨骼肌病变

孙洁 杨兵全 孙子林

【摘要】 骨骼肌占人体成分的 40%~50%,是摄取和利用葡萄糖的重要组织,70%的葡萄糖通过胰岛素依赖的方式被骨骼肌摄取;同时骨骼肌也是 2 型糖尿病患者发生胰岛素抵抗的重要靶组织。现有研究发现,2 型糖尿病患者骨骼肌内细胞器发生重构、外膜细胞退化及凋亡、肌膜下线粒体减少、肌细胞内脂质沉积、慢肌纤维与快肌纤维比值降低等,在临床上表现为胰岛素抵抗、骨骼肌萎缩等糖尿病骨骼肌肌病特征。糖尿病骨骼肌病变的发病机制至今不甚明确,自噬可能是主要原因之一。

【关键词】 糖尿病;骨骼肌;自噬

Autophagy in diabetic myopathy Sun Jie*, Yang Bingquan, Sun Zilin.*Medical School of Southeast University, Nanjing 210009, China

Corresponding author: Yang Bingquan, Email: yangbingquan2009@163.com

【Abstract】 Skeletal muscles serving as important organizations of the uptake and utilization of glucose, constitute 40%-50% of human body composition and account for nearly 70% glucose under insulin stimulated conditions. Skeletal muscles are also major target tissues of insulin resistance in type 2 diabetic patients. In subjects with diabetes, it appears that the organelles of skeletal muscles reconstruction, degeneration and apoptosis of pericytes, decrease of mitochondria under muscle membrane, lipid deposition in muscle cells as well as the decrease of the ratio of slow-twitch fiber and fast-twitch fiber, which induce insulin resistance, skeletal muscle atrophy and the other abnormalities. However, the exact mechanisms of diabetic myopathy are not clear so far. Autophagy may be one of the primary factors.

【Key words】 Diabetes mellitus; Skeletal muscle; Autophagy

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 194-196)

自噬是广泛存在于真核细胞中的细胞自我更新和净化的自然生理现象,其过程高度保守并井然有序。生物在其发育、衰老过程中,通过自噬“净化”自身多余或受损的细胞器,从而使能量和物质循环利用。但在特定情况下,自噬则可能会导致细胞死亡。自噬包括巨自噬、微自噬和分子伴侣介导的自噬 3 种形式。目前研究发现自噬与骨骼肌萎缩有明确的关系;糖尿病骨骼肌肌病由于特有的病理生理特点,其自噬过程具有一定的特殊性,本文就自噬与糖尿病骨骼肌肌病的研究进展作一综述。

1 糖尿病骨骼肌病变概述

骨骼肌是胰岛素作用的主要靶器官,也是胰岛素抵抗的主要部位,糖尿病患者骨骼肌病变的病理变化主要表现为骨骼肌结构和功能的异常。骨骼肌

结构异常包括:(1)骨骼肌中线粒体、肌浆网、内质网和细胞核等细胞器结构异常改变。(2)骨骼肌萎缩和肌肉量减少。(3)慢肌纤维向快肌纤维转变增多。(4)蛋白质的错误折叠和脂滴在细胞中堆积等,从而诱发骨骼肌中葡萄糖、脂肪及氨基酸代谢的异常。骨骼肌功能异常表现为:(1)骨骼肌的氧摄取力学减弱,收缩功能紊乱。(2)骨骼肌力量明显降低,耐力下降。(3)葡萄糖转运蛋白 4 密度减小。(4)应激蛋白如热休克蛋白 70 下调致骨骼肌抗氧化能力下降等^[1]。

胰岛素抵抗是 2 型糖尿病重要的病理生理过程之一,骨骼肌对胰岛素的敏感性也降低,表现为葡萄糖摄取时间延迟和胰岛素作用减弱^[2]。骨骼肌内各种物质代谢异常以及超微结构受损,引起细胞缺乏能量和有害物质在细胞中堆积增加,进一步导致骨骼肌细胞萎缩和胰岛素抵抗。最终这些病理变化在临床上主要表现为少肌症、骨骼肌无力及代谢紊乱加重^[3]。

糖尿病骨骼肌病变的病因主要为:(1)骨骼肌微

血管病变:表现为骨骼肌毛细血管内皮细胞受损,同时已闭塞血管的分支血管减少,血管内皮生长因子表达下降,新生血管减少^[4]。(2)氧化应激紊乱:糖尿病状态下,氧化应激增强,线粒体密度降低、结构受损,使骨骼肌有氧及无氧代谢均发生紊乱^[5]。(3)葡萄糖转运能力降低:葡萄糖转运蛋白 4 表达水平及转运葡萄糖的能力下降,胰岛素抵抗增强,使骨骼肌获得能量发生障碍,最终发生肌无力^[6]。(4)cAMP 活化蛋白激酶(AMPK)及泛素蛋白酶体系紊乱:糖尿病骨骼肌中,AMPK 活性降低,导致糖、脂代谢紊乱;而泛素蛋白酶体系活性增强,使蛋白质代谢呈负氮平衡^[7]。

2 自噬在糖尿病骨骼肌病变中的作用

在糖尿病早期,自噬水平适度增加可以阻止疾病进展,当自噬受到抑制时,细胞生存反而受到伤害。骨骼肌中的自噬有同样的作用,自噬水平过度或不足均影响骨骼肌蛋白的代谢,适度的自噬水平对防治骨骼肌萎缩和功能退化具有重要意义。因此适度的自噬可以作为一种保护机制,延缓糖尿病并发症的发生、发展^[8]。

骨骼肌中自噬体过量累积会导致自噬相关的肌病综合征,表现为骨骼肌蛋白高分解代谢,还会对骨骼肌质量产生不良的影响。几乎所有肌病和营养不良性疾病的研究中均发现骨骼肌中自噬水平升高的现象,并伴随肌肉失调症状,即自噬空泡肌病^[9]。这些肌病的典型病理改变包括肌细胞中线粒体增加、蛋白质聚集、内质网膨胀等;电子显微镜下可见到细胞体内有更多的自噬体。研究认为,糖尿病患者骨骼肌中自噬水平升高^[10]。还有动物实验表明,对于不同的大鼠高糖模型,短期持续输注高糖会抑制骨骼肌自噬,而腹腔注射链脲佐菌素则会升高骨骼肌自噬水平,且腓肠肌自噬水平比比目鱼肌更明显;对此相关解释是高血糖对以糖酵解为主的肌纤维的自噬影响较显著,而对氧化型肌纤维的影响相对较小^[11]。此时自噬激活所扮演的角色很难下结论,自噬活化可作为一种适应性反应,清除异常聚集的蛋白质和细胞器,也可能是高糖持续状态导致的自噬激活,加重线粒体损伤。有动物研究发现,骨骼肌自噬水平升高的个体,骨骼肌胰岛素抵抗发生和发展更为迅速和明显,从而更易发展为 2 型糖尿病^[12]。而敲除自噬相关基因降低自噬水平时,并没有出现肌肉体积维持和肌力增强,而是出现肌肉萎缩和肌力下降等不良症状。因此需要更多的实验来证明自噬水平升高的原因和作用。

自噬水平降低时,自噬体数量下降,这会导致骨骼肌中异常的蛋白质或者受损的细胞器不能通过自噬方式清除,使代谢废物堆积,还可激活细胞内凋亡信号通路,从而对骨骼肌细胞产生损害。糖尿病初期,自噬在对抗氧化损伤中充当防御机制的角色,可清除氧化应激所增加的蛋白质聚集物,当自噬水平降低时,自噬体数量下降,清除能力降低,细胞内的有害物质得不到清除,过多的蛋白质聚集,从而对骨骼肌细胞产生毒性作用^[13]。

因此,不适当的自噬是诱发骨骼肌病变的重要因素,即过度或不足的自噬均会导致骨骼肌病变,发生肌无力或肌纤维退化。适当的自噬对骨骼肌体积和肌力的维持有重要意义。

3 骨骼肌中自噬的调控

骨骼肌自噬受多种途径调控,包括 AMPK、SIRT 及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)等途径。高脂、高糖、晚期糖基化终末产物(AGEs)、自由基累积、运动都可以改变骨骼肌自噬水平。高脂、高糖毒性可能是通过氧化应激,上调细胞外信号调节激酶/c-Jun 氨基末端激酶-P53,导致活性氧簇生成过多,增强自噬水平。AGEs 可与相关受体结合,抑制丝/苏氨酸蛋白激酶(Akt)活化,诱导骨骼肌发生自噬。自由基累积可使线粒体受损,通过 AMPK 磷酸化途径,激活自噬的发生。适宜强度的运动也可以提高骨骼肌自噬的水平^[13]。

胰岛素及胰岛素样生长因子可通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶途径,使蛋白激酶 B/Akt 及下游的结节硬化复合物活化,促进自噬的发生^[14]。Akt 可通过磷酸化或抑制结节性硬化因子 1/2 的方式来激活 mTOR,也可通过抑制细胞能量感受因子 AMPK 活性来激活 mTOR,当 mTOR 活性增加时,可激活核糖体蛋白 S6,抑制自噬体膜形成,从而抑制自噬的发生^[15]。骨骼肌中另一个与胰岛素、葡萄糖转运及自噬有关的调控路径为磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)-蛋白激酶 B-FoxO3 途径。PI3K-蛋白激酶 B 途径激活后,可阻碍 FoxO3 的活化从而抑制自噬的发生。FoxO3 对自噬的调控途径包括直接诱导微管相关蛋白 1 轻链 3(LC3)或者 Bnip3 的产生来激活自噬,也可以通过激活 AMPK 并抑制 mTOR3 来激活自噬,前者不受雷帕霉素的抑制。因此,PI3K 或 Akt 可能是骨骼肌自噬水平调控的节点^[16]。

通过不同的途径对自噬进行调控,可干预糖尿病肌病的发生和发展。3-甲基腺苷、渥曼青霉素和 LY294002 是经典的自噬抑制剂,可通过 PI3K 途径,

抑制 LC3- I 向 LC3- II 的转化,从而抑制自噬体的形成。氯喹可通过破坏溶酶体的酸性环境,使自噬体包裹的蛋白质不能被溶酶体降解,自噬小体在细胞内堆积,降低细胞的自噬作用。胡萝卜素及氟硝尼啶都可通过调控钙离子抑制自噬的发生。巴佛洛霉素 A₁ 是液泡膜 H⁺-ATP 酶大环内酯类抑制剂,能抑制液泡膜 V-ATPases 活性,阻碍自噬体和溶酶体融合,从而抑制自噬^[17]。

最经典的自噬增强剂是雷帕霉素,能抑制 mTOR 激酶的催化活性,增强自噬的水平。二甲双胍通过降低 ATP 水平使 AMPK 发生磷酸化而激活,抑制 mTOR 途径,从而增强自噬水平^[18]。

合理使用自噬的抑制剂和增强剂,将自噬水平控制在合适的范围,可积极清除有害物质,减轻糖尿病患者骨骼肌病变的作用,这是未来要努力的方向。

4 运动对糖尿病骨骼肌自噬的影响

运动是自噬的有效调控因素,适宜强度的运动能调整骨骼肌自噬水平,及时清除受损细胞器和有害蛋白质,为肌纤维再生提供能源,并可抑制骨骼肌细胞的凋亡和坏死^[19]。

有研究证实游泳可以通过增加糖摄取、激活葡萄糖信号通路,改变糖尿病大鼠骨骼肌的代谢状态,降低糖尿病大鼠骨骼肌自噬水平,从而减轻肌萎缩^[20]。有氧运动通过抑制自噬可以调整或抑制糖尿病患者骨骼肌量减少^[21]。短期运动可以通过 AMPK 途径激活自噬^[22]。

但不是所有运动都能增加自噬水平,当骨骼肌胶原蛋白 VI 基因缺陷时,不论是短期还是长期的运动都不能增加自噬的水平。由此发现,运动可以双向调节骨骼肌自噬水平,并达到自噬水平的平衡,减轻骨骼肌的萎缩,维持骨骼肌的功能。然而,何种强度和形式的运动,以及疾病的病理生理状态对自噬水平的影响目前尚无更系统的研究。

综上所述,自噬是一种适应性反应,也是一把“双刃剑”。2 型糖尿病患者的骨骼肌病变和自噬水平的改变有很大关系,运动影响骨骼肌自噬途径的分子机制也有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Stephenson MC, Levertone E, Khoo EY, et al. Variability in fasting lipid and glycogen contents in hepatic and skeletal muscle tissue in subjects with and without type 2 diabetes: a 1H and 13C MRS study[J]. NMR Biomed, 2013, 26(11): 1518-1526.
- [2] Gougeon R. Insulin resistance of protein metabolism in type 2 diabetes and impact on dietary needs: a review[J]. Can J Diabetes, 2013, 37(2): 115-120.
- [3] 徐谦, 刘宽芝. 糖尿病性骨骼肌病变的研究进展[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2013, 33(1): 56-59.
- [4] 胡晓琳, 姜宁, 董振华, 等. 胰岛素对骨骼肌微血管的调节作用[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2012, 32(2): 107-110.
- [5] Aguer C, Harper ME. Skeletal muscle mitochondrial energetics in obesity and type 2 diabetes mellitus: endocrine aspects[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2012, 26(6): 805-819.
- [6] Osorio-Fuentealba C, Contreras-Ferrat AE, Altamirano F, et al. Electrical stimuli release ATP to increase GLUT4 translocation and glucose uptake via PI3Kgamma-Akt-AS160 in skeletal muscle cells[J]. Diabetes, 2013, 62(5): 1519-1526.
- [7] Liu Q, Xu WG, Luo Y, et al. Cigarette smoke-induced skeletal muscle atrophy is associated with up-regulation of USP-19 via p38 and ERK MAPKs [J]. J Cell Biochem, 2011, 112(9): 2307-2316.
- [8] Gonzalez CD, Lee MS, Marchetti P, et al. The emerging role of autophagy in the pathophysiology of diabetes mellitus[J]. Autophagy, 2011, 7(1): 2-11.
- [9] Song L, Liu H, Ma L, et al. Inhibition of autophagy by 3-MA enhances endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in human nasopharyngeal carcinoma cells[J]. Oncol Lett, 2013, 6(4): 1031-1038.
- [10] Yan J, Feng Z, Liu J, et al. Enhanced autophagy plays a cardinal role in mitochondrial dysfunction in type 2 diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats: ameliorating effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate[J]. J Nutr Biochem, 2012, 23(7): 716-724.
- [11] Yamada E, Bastie CC, Koga H, et al. Mouse skeletal muscle fiber-type-specific macroautophagy and muscle wasting are regulated by a Fyn/STAT3/Vps34 signaling pathway [J]. Cell Rep, 2012, 1(5): 557-569.
- [12] Malardé L, Vincent S, Lefevre-Orfila L, et al. A fermented soy permeate improves the skeletal muscle glucose level without restoring the glycogen content in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. J Med Food, 2013, 16(2): 176-179.
- [13] Boss A, Lecoultré V, Ruffieux C, et al. Combined effects of endurance training and dietary unsaturated fatty acids on physical performance, fat oxidation and insulin sensitivity[J]. Br J Nutr, 2010, 103(8): 1151-1159.
- [14] Lim EL, Hollingsworth KG, Smith FE, et al. Effects of raising muscle glycogen synthesis rate on skeletal muscle ATP turnover rate in type 2 diabetes[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2011, 301(6): E1155-E1162.
- [15] Hagberg CE, Mehlem A, Falkevall A, et al. Targeting VEGF-B as a novel treatment for insulin resistance and type 2 diabetes[J]. Nature, 2012, 490(7420): 426-430.
- [16] Beck-Nielsen H. The role of glycogen synthase in the development of hyperglycemia in type 2 diabetes: To store or not to store glucose, that's the question[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2012, 28(8): 635-644.
- [17] Theron AE, Nolte EM, Lafanechère L, et al. Molecular crosstalk between apoptosis and autophagy induced by a novel 2-methoxy-estradiol analogue in cervical adenocarcinoma cells [J]. Cancer Cell Int, 2013, 13(1): 87.
- [18] Bonaldo P, Sandri M. Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy[J]. Dis Model Mech, 2013, 6(1): 25-39.
- [19] Hussey SE, McGee SL, Garnham A, et al. Exercise increases skeletal muscle GLUT4 gene expression in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2012, 14(8): 768-771.
- [20] Lee Y, Kim JH, Hong Y, et al. Prophylactic effects of swimming exercise on autophagy-induced muscle atrophy in diabetic rats [J]. Lab Anim Res, 2012, 28(3): 171-179.
- [21] He C, Bassik MC, Moresi V, et al. Exercise-induced BCL2-regulated autophagy is required for muscle glucose homeostasis[J]. Nature, 2012, 481(7382): 511-515.
- [22] Cui M, Yu H, Wang J, et al. Chronic caloric restriction and exercise improve metabolic conditions of dietary-induced obese mice in autophagy correlated manner without involving AMPK [J]. J Diabetes Res, 2013, 2013: 852754.

(收稿日期: 2013-11-13)