

本文引文格式:肖国庆,康学东,杨维杰,等.基于UPR通路IRE1、PERK、ATF6对脂肪组织的作用研究进展[J].右江民族医学院学报,2023,45(1):143-147,154.

【医学综述】

基于 UPR 通路 IRE1、PERK、ATF6 对脂肪组织的作用研究进展

肖国庆¹,康学东²,杨维杰²,易希善¹

(1. 甘肃中医药大学,甘肃 兰州 730000;

2. 甘肃中医药大学附属医院,甘肃 兰州 730000)

摘要: 应用文献资料,研究脂肪细胞分化与内质网应激对于代谢性相关疾病的影响作用及相关机制,为临床提供合理的用药原则,并为相关新药的研发提供一定的理论依据。作为蛋白质合成与能量代谢的重要场所,当内质网遭受到外界刺激时,内质网应激(ERS)将被触发,使内质网中错误及未折叠蛋白增加,加重内质网负荷,诱发未折叠蛋白反应(UPR)。UPR 经过肌醇需求激酶-1(IRE1)、类 PKR 的内质网激酶(PERK)、转录激活因子 6(ATF6)三条通路进行介导,进而缓解 ERS。其中作为维持机体能量代谢平衡的脂肪细胞的相关分化与成熟同样受到 ERS 的影响。UPR 的三条通路:IRE1 α -XBP1 通路、PERK-eIF2 α -CHOP 通路、ATF6-C/EBP β -PPAR γ 通路均可不同程度地推动脂肪细胞的分化与成熟,加快米色与棕色脂肪的形成,增加热量产生,促进能量的消耗,减缓肥胖症的发生。三条通路在另一方面还可诱发炎症因子的表达,导致炎症反应。而持续的炎症反应将会进一步加重代谢疾病的恶化,进一步影响脂肪的正常分化。因此,根据 UPR 的三条通路对机体能量代谢影响的机制,为治疗与脂肪组织相关的代谢疾病提供合理治疗的新理念与新方法。

关键词: 内质网应激;脂肪组织;未折叠蛋白反应;通路

中图分类号: R329.2

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2023)01-0143-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.01.025

组织中对蛋白质进行合成、修饰的细胞器内质网,在受到外界的各种刺激影响时,主要在内质网中进行未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)来应对。当细胞内质网被某些因素刺激时,其生物机能发生紊乱,内部稳态遭到损害,使其中的错误折叠以及未折叠蛋白累积,此过程称为内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)。在机体中作为能量储藏器的脂肪组织还可分泌各种脂肪因子以便与其他代谢器官取得联系,共同维持机体能量代谢平衡^[1]。正常情况下,为保持机体的营养状况处于稳定状态,UPR 信号通路可参与机体脂肪的储藏与消耗的变动;而在营养过剩状况下,UPR 信号通路的持续激发则会使脂肪组织的代谢炎症加重,从而引发肥胖的发生,并造成一系列糖脂紊乱的疾病^[2]。

1 内质网应激的途径

蛋白质主要在内质网中合成、加工,另外内质网还是脂质生成的场所以及 Ca²⁺ 的储藏器。正常生理状

态下,内质网中生成的蛋白质将进行正确折叠,并到达相关靶点^[3]。但是在营养缺乏或过剩、蛋白质合成过多、炎症以及自噬缺失等刺激因素作用下,内质网内部环境的平衡将遭到破坏,其中的错误折叠以及未折叠蛋白将累积并引发 ERS,激发细胞的 UPR 通路^[4]。UPR 的三条通路被激活,并传至下游分子信号,阻止蛋白质生成,减轻内质网负荷;另一方面,细胞自噬可由 UPR 或 Ca²⁺ 转导通路启动,消除蛋白酶体无法消除的未折叠蛋白,减缓内质网膨胀,使细胞存活。当前发现,自噬的诱导与类 PKR 的内质网激酶(PKR-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、肌醇需求激酶-1(inositolrequiringenzyme-1, IRE1)相关。

UPR 的通路为:PERK、IRE1 和转录激活因子 6(activatingtranscriptionfactor-6, ATF6)这 3 种跨膜蛋白。主要由此 3 条通路应对 ERS 的激发。在生理状况下,此 3 种蛋白与蛋白伴侣葡萄糖调节蛋白 78/重链免疫球蛋白结合蛋白(glucose regulated proteins 78/

基金项目: 国家自然科学基金项目(82160884);甘肃省中医药管理局科研项目(GZKP-2020-30)

第一作者简介: 肖国庆(1993-),女,在读硕士研究生,研究方向:中西医结合防治内分泌疾病及其并发症, E-mail: 2941884145@qq.com

通讯作者简介: 康学东(1962-),男,本科,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中西医结合防治内分泌疾病及其并发症, E-mail: kangxdys@163.com

immunoglobulin binding protein, GRP7p) 结合而处于静止状态^[5]。ERS 发生后, UPR 被激活, 未折叠蛋白与错误折叠蛋白在内质网中累积, 3 种应激感应蛋白与分子伴侣解离, 与非折叠蛋白结合, 并激活 UPR 下游的目标基因, 阻止蛋白质的合成, 强化内质网相关蛋白降解 (endoplasmic reticulum associated degradation, ERAD), 使内质网中蛋白的正确折叠加强, 内质网稳态得到复原。若 UPR 反应不能缓和连续的 ERS, 且细胞自身无法处理, 为保护其他细胞的正常功能, 将会启动细胞自噬^[6]。

1.1 IRE1 通路 IRE1 是在内质网中的 1 种 I 型跨膜蛋白, 主要由 Ern1 基因编码, 是 3 条 UPR 信号通路中在人类进化中最为保守且古老的 1 条, 主要有 IRE1 α 和 IRE1 β 两种类型。其 N 端在内质网中以感应蛋白的折叠, C 端与胞质相连接, 主要拥有蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶和核糖核酸内切酶的双重酶活性。当 ERS 发生后, IRE1 经由二聚化和自身磷酸化, 将其 C 末端的结构域激活, 并在 X-box 结合蛋白 1 (X-box binding protein 1, XBP-1) 的 mRNA 上剪切 26 nt 的内含子, 翻译出拥有活性的 XBP-1s, 入核后启动下游 UPR 目标基因, 上调蛋白伴侣的表达, 让蛋白正确折叠并快速清除错误折叠的蛋白^[7]。另外, 特定的 mRNAs 还可被激活的 IRE1 α 内切酶经由“受调控的 IRE1 依赖性剪切 (regulated IRE1-dependent decay, RIDD)”机制降解, 并对 ERS 发挥作用^[8]。此外, IRE1 α 还可与多种细胞信号传导的调控蛋白进行相互影响, 可通过与不同蛋白形成复合物而行使相关信号平台功能。另有研究表明^[9], 在机体中 IRE1 α 信号通路可依赖于特定的细胞作用机制参与组织代谢平衡与糖脂代谢稳定。

1.2 PERK 通路 PERK 同样作为内质网的另一种 I 型跨膜蛋白, 结构与 IRE1 相似, 其 N 端处于 ER 腔, 感应蛋白质折叠情况; C 端位于胞质, 其胞质域主要为属于真核翻译起始因子 2 α (eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α) 激酶的亚科, 包含有丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶活力^[10]。ERS 时 PERK 通过二聚体化以及反式自磷酸化, 使 eIF2 α 的 51 位丝氨酸 (eIF2 α -P) 磷酸化, 破坏其与鸟苷三磷酸 (GTP) 的结合并阻止核糖体的积聚与蛋白质翻译, 进而减轻内质网负荷。另外, 由于激活转录因子 4 (activating transcription factor, ATF4) 的 mRNA 上游将拥有开放式阅读框架, 在 eIF2 α 功能被抑制时其将被领先翻译^[11], 并增强 ATF4 mRNA 的表达, 并将编码抗氧化反应蛋白与氨基酸生物合成、转运蛋白的表达激活。另外, ATF4 还可使转录因子 CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白 (CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein, CHOP) 的转录激活, 并形成异二聚体以上调下游

基因的表达。在持续 ERS 下, ATF4 和 CHOP 的高表达将会诱导细胞凋亡发生^[4]。而 eIF2 α 的磷酸化在营养缺乏、感染以及血红素不足等情况下, 同样受到多种激酶的调控而被激活。

1.3 ATF6 通路 ATF6 为内质网膜上的 II 型跨膜蛋白, 其中有 ATF6 α 和 ATF6 β 两种亚型。在 ERS 时, ATF6 被激活后并以囊泡的形式运送至高尔基体, 被高尔基体膜蛋白酶 S1P (site1 protease) 和 S2P (site2 protease) 将其腔内区域与跨膜锚切割分离, 产生拥有活性的转录因子 ATF6f (ATF6 fragment), 入核后诱发启动子内 ERS 反应元件表达, 并激活相关 UPR 靶基因的表达, 减缓 ERS, 之后迅速被蛋白酶体降解^[12]。另外, ATF6 还可经过与 XBP1s 形成异二聚体来促进目标基因的表达^[13]。当该通路被某种因素抑制时, ATF6 将以酶原的形态与 GRP78 结合^[14]。当被激活时, GRP78 与 ATF6 解离, 游离的 ATF6 因其强大的基因激活剂作用, 与 ERS 基因 (如 GRP78、XBP1、CHOP 等) 相结合, 诱发相应基因的转录和表达^[15]。另有研究表明, 在缺血、低氧、热休克以及过氧化物增加等多种因素的影响之下, ATF6 将作用于 GRP78 启动子, 使 GRP78 基因的转录活性增强, 上调其表达, 致使新生蛋白发生错误折叠, 加重 UPR 发生^[16-17]。

2 脂肪组织

脂肪组织是由脂肪细胞和各种微血管以及免疫细胞等组成的异质性器官。其具有特别的生理可塑性、分散的解剖结构、多变的细胞形态并且分布有特定的血管与神经^[18]。根据产生、组织以及作用的不同, 脂肪细胞主要分为白色脂肪细胞、棕色脂肪细胞和米色脂肪细胞。白色脂肪组织作为分泌器官分泌各种可参与组织能量代谢的脂肪因子^[19]。另外白色脂肪组织中巨噬细胞的大量生成, 是脂肪组织中代谢炎症发生的关键, 并在能量代谢紊乱是至关重要的^[20]。棕色脂肪是能量代谢及产热的主要部分, 其产热主要取决于解耦联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1) 的表达^[21]。米色脂肪在寒冷、过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ) 激动剂以及损伤等各种刺激下, 将转换为米色脂肪, 进而产生热量, 此过程被称为白色脂肪棕色化^[22]。鉴于这一特性, 人们尝试将白色脂肪“棕色化”, 继而消耗大量多余能量, 以达到治疗肥胖以及各种代谢疾病的目的。

2.1 白色脂肪的棕色化表达 脂肪组织的调控作用主要由其内的 FGF21 通过自分泌或旁分泌方式来实现。FGF21 经转录后使 PGC1 α 蛋白增加, 加速 UCP1 以及其他产热基因表达, 推动白色脂肪棕色化^[23]。另外 FGF21 还可使棕色脂肪中的交感神经由促肾上腺

皮质激素激活,进而促使白色脂肪棕色化。PGC1 α 作为 PPAR γ 的共激活物,主要参与线粒体内能量代谢变化的理化过程。PGC1 α 能够与转录因子 NRF1 和 PPAR γ 联合参与线粒体内的能量代谢与呼吸作用,同时还可与 PRDM16 结合进而加速 PGC1 α 的表达。PGC1 α 对棕色脂肪细胞的生成变化非必需,但对于棕色脂肪的产热却是不可或缺的。同时,作为调控棕/米色脂肪合成的关键因子 PRDM16,可与 PGC1 α 和 PGC1 β 两个转录因子直接结合,加强其表达,共同调节棕色脂肪的形成^[24]。当 PRDM16 过表达时,脂肪酸氧化以及生酮被加强,脂肪细胞的代谢产物 β -羟基丁酸生成增加,造成成肌纤维细胞分化,加速棕/米色脂肪细胞的形成。另外,作为白色脂肪棕色化特定途径之一的 β 3-肾上腺素受体(β 3-AR)通路,在机体遭受寒冷及饮食刺激时,该通路在脂肪组织中高表达并被激活,后胞间 cAMP 水平高表达,PKA 和 p38-MAPK 通路进一步被激活;而 cAMP 响应元件 CREB 和转录因子 ATF2 则同时被 PKA 磷酸化激活,使 UCP1 和 PGC1 α 高表达,加速细胞的棕色化^[25]。白色和棕色脂肪形成的调控基因骨形态发生蛋白 BMP 家族成员中,BMP8b 可使 p38-MAPK-CREB 通路与脂酶活性增强,促使去甲肾上腺素的产生,从而调控棕色脂肪的生成^[26]。

2.2 脂肪组织中的能量代谢与炎症反应 经各项研究表明^[27],脂肪细胞 ERS 与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、脂质分解以及各脂肪因子的变化密切相关。脂肪组织可产生 10 多种脂肪因子,如内脂素、瘦素、抵抗素、脂联素、视黄醇结合蛋白-4 等,均可参与机体的各能量及糖脂代谢。其中内脂素可作用于胰岛素受体,推动脂肪细胞葡萄糖转运与脂质的形成,进而改善胰岛素的敏感,缓解代谢紊乱。瘦素(leptin, LP)可以抑制食欲,减低能量的吸收,还可加速脂肪组织的分解。抵抗素通过作用于胰岛素进行传导的通路,从而形成对抗胰岛素的作用,因此减弱抵抗素的表达,可使胰岛素的敏感性增加。脂联素主要起抗炎、抗凋亡的作用,同时还可使胰岛素敏感性升高^[28]。在脂肪组织中,ERS 还可以诱导 TNF- α 的产生,而 TNF- α 因抑制 PPAR- γ 的表达,进而阻止脂肪合成与脂联素表达。IL-6、TNF- α 等炎症因子可通过诱发炎症而逐步加重脂肪细胞 ERS,使胰岛素受体信号受损而造成 IR^[29]。另外,脂肪组织 ERS 可使围脂滴蛋白 A(perilipin A) 的表达下调,造成脂质分解释放 FFA,FFA 水平升高,进一步引起 PPAR- γ 蛋白和 mRNA 的下调,使 IR 进一步加重^[30]。FFA 还可与巨噬细胞 toll 样受体-4 (toll-likereceptor-4, TLR4) 结合,触发 NF- κ B 信号表达,使 TNF- α 大量产生而诱发炎症反应。巨噬细胞产

生的 TNF- α 可进一步加速脂肪分解,使更多的 FFA 进入血液,造成恶性循环。脂肪组织 ERS 还可使大量的 FFA 或还原型辅酶 II (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶活化引导 ROS 的生成^[31],而 ROS 可使新生的蛋白氧化并使 Ca^{2+} 的可用性降低,进而导致未折叠与错误折叠蛋白的集聚,加重 ERS,促使 IR 的发生^[28]。

3 UPR 通路与脂肪组织的联系

ERS 与代谢平衡之间的关联是近年来国际代谢研究的关键问题。而脂肪组织 ERS 与 IR 的发生以及脂质分解等均有密切的关联,同时还可严重影响脂肪因子的生成变化。而胰岛素作为机体主要的代谢调节机制,当发生 IR 时,机体糖代谢紊乱,同时脂肪组织以及肝脏的脂肪生成同样发生紊乱,进一步加重相关代谢疾病的发生。代谢疾病的发生与 ERS 和脂肪组织中 UPR 的激活紧密相关。MIHAI A D 等^[32]通过研究 ERS 和体外脂肪组织中 UPR 的生理诱导起因,发现当机体饥饿以及缺氧时,脂肪组织重新构建的两个标志物 XBP1mRNA 和 CHOP 在 3T3-F442A 和 3T3-L1 脂肪细胞可触发 ERS,并引起 UPR 的需求肌醇激酶 1 α (IRE-1 α) 和 PERK 分支的分子基因表达。另外,LOWE C E 等^[33]研究了 ATF6 α 在脂肪的生成过程中所起到的重要作用,若剔除该蛋白,则脂肪形成的关键基因将会受到损害而无法表达,脂质的形成及积累将会受抑。此研究表明,在脂肪形成的过程中,UPR 的 3 条通路必须均完好无损。

3.1 IRE1 α -XBP1 通路 IRE1 α -XBP1 信号通路在脂肪细胞分化的进程中是不可或缺的。脂肪分化早期调控因子 β (CCAAT/enhancer binding protein β , C/EBP β) 可与 Xbp1 基因的启动子近端联合并使其发挥作用,另外成熟的 XBP1s 蛋白由 IRE1 α 剪切后的 Xbp1 mRNA 经过翻译生成并入核,与另一脂肪分化转录因子 CCAAT/增强子结合蛋白 α (CCAAT/enhancer binding protein α , C/EBP α) 联合并促进其转录表达,共同帮助脂肪细胞分化^[1]。在 UCP1 的转录进程中,IRE1 α -XBP1 通路可被激活;但当 IRE1 α -XBP1 通路被抑制后,UCP1 的表达将降低。经由 ERS 激活的 IRE1 α -XBP1 通路却不上调 UCP1,而 PKA 的激活则取决于 IRE1 α -XBP1 通路激活 UCP1 的转录表达。抑制 PKA 可阻断 IRE1 α -XBP1 通路的激活,但是抑制 PKA 的下游分子 p38MAPK 却不会使 IRE1 α -XBP1 途径激活。该研究证实,依靠 PKA 激活 IRE1 α -XBP1 途径可加强棕色脂肪细胞中 UCP1 的转录表达^[34]。当 IRE1 α 或 XBP1 缺失时,3T3-L1 脂肪前体细胞的分化将会表现出严重障碍;而 XBP1s 表达恢复时,脂肪分化则恢复正常^[1]。此外,脂肪组织巨噬细胞中的

IRE1 α 可对其 M1/M2 极性活化实行直接的调节;在肥胖小鼠模型中,IRE1 α 可使巨噬细胞抗炎型 M2 的活化受到抑制,并加重其代谢炎症,使小鼠棕色与米色脂肪的产热减弱,机体耗能减低,从而加剧肥胖以及各种代谢疾病的发生发展^[35]。

3.2 PERK-eIF2 α -CHOP 通路 PERK 通路在脂肪组织分化、能量代谢平衡过程中同样至关重要。研究表明,PERK 激活并使 eIF2 α 磷酸化,使固醇调节元件结合蛋白 1 (sterol regulatory element binding protein 1, SREBP1) 激活并激发其下游脂质合成基因工作,推动脂肪细胞分化。当 PERK 缺失时,脂质生成所需的 ATP 柠檬酸裂解酶(ACL)、脂肪酸合成酶(FAS)以及硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1/2 (SCD1/SCD2)均被下调,致使脂质生成减缓,降低脂肪的形成。另 HAN J 等^[36]在研究脂肪细胞分化中 UPR 的作用时,发现 ERS 可制止 3T3-L1 细胞中的脂肪细胞分化。当 eIF2 α 磷酸化减弱时可加强细胞脂肪分化;当 eIF2 α 磷酸化增强时脂肪细胞分化则会减弱,并促使其下游靶基因 CHOP 生成,抑制脂肪细胞形成^[37]。这表明,eIF2 α -CHOP 可抑制脂肪生成,减缓机体脂肪储存。在肥胖小鼠模型中,巨噬细胞中 CHOP 的缺乏可使脂肪组织中巨噬细胞对白细胞介素-1 β 敏感性提升,此可加重代谢炎症以及肥胖的发生^[38]。此外,PERK 还可被非典型的 ERS 刺激激活,并引导乙醇酸结合蛋白 α (GABP α) 转录表达,使棕色脂肪中线粒体能力加强,从而对机体能量代谢进行调节^[39]。

3.3 ATF6 α -C/EBP β -PPAR γ 通路 ATF6 通路 with PERK 和 IRE1 α 信号通路相似,且对于脂肪细胞的分化同样是必不可少的。研究表明,在构建的 ATF6 α 敲除率 >70% 的 C3H10T1/2 细胞系中,当脂肪组织被诱发分化后,发现 ATF6 α 的缺失使 C/EBP β 与脂肪分化所需要的重要因子 PPAR γ 的表达被明显抑制。此外,葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4)、SREBP1c 和脂肪酸结合蛋白 4 (FABP4/AP2) 的表达水平也显著地减弱。油红-O 染色同样表现出,当 ATF6 α 缺失时,脂质集聚减弱,脂肪生成受损^[40]。目前研究还表明,ERS 激活的 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 可通过影响 PPAR γ 的降解进而对米色脂肪中 UCP1 的表达强度进行抑制^[41],另外高表达的 XBP1s 可以诱发尿苷生成,增强机体产热能力,加强脂质分解,进而导致机体脂肪含量减少^[42-43]。CHAN J Y 等^[44]研究发现,在 2 型糖尿病患者的胰岛 β 细胞中 ERS 标志分子免疫球蛋白结合蛋白 (IBP)、C/EBP 同源蛋白 (CHOP) 等的表达显著增高。ERS 还可通过 IRE1 α -JNK 通路使胰岛素的信号传递受到抑制,进而导致 IR^[45]。PPAR γ 和 C/EBP β 还可与 PRDM16 形

成转录复合体,对棕色脂肪生成的相关基因进行调控,因而 ATF6 缺失,同样影响棕色脂肪生成的命运。但从其生理学功能来讲,ATF6 在脂肪细胞分化以及代谢应激中是否发挥相关效应,并如何参与糖脂代谢的调节,目前仍需进一步深入探讨研究。

4 总结与展望

目前,虽然有关 ERS 对脂肪组织分化以及对能量代谢调节等方面的作用机制还存在很多疑问,但可明确的是,UPR 在脂肪组织的分化以及机体能量代谢等方面具有复杂且重要的作用。在目前营养过剩及肥胖盛行的时代,脂肪细胞造成的各种慢性炎症以及代谢紊乱严重影响着人类的身体健康。在目前多种营养过剩以及各种代谢应激的刺激下,更应彻底地深挖细究 ERS 对脂肪组织分化的相关影响以及各信号通路的作用机制。同时了解 UPR 各通路在不同脂肪组织中的相互作用,主要依靠何种途径对能量代谢进行调节。这些研究将有利于从病理生理学的角度来分析 ERS 的各通路对机体代谢的工作原理,并获取准确的目标干预措施,为各种代谢紊乱性疾病提供新的干预措施以及治疗理念。

总之,减缓 ERS 可使未折叠以及错误折叠蛋白改善,缓解机体代谢异常症状;同时促进白色脂肪棕色化,加强机体能量的消耗。若加强对调节脂肪组织 ERS 反应蛋白药物与促进白色脂肪棕色化的药物的研究,并将这些药物应用于临床以改善 ERS 反应与加强机体耗能,这将为肥胖症及相关代谢性疾病提供新的治疗方法。

参考文献:

- [1] 胡雨荣,陈勇,刘勇. 内质网应激响应在脂肪组织中的代谢调节作用[J]. 生理学报,2021,73(1):115-125.
- [2] 杨星雅,李鹏飞,李良,等. 有氧运动和抗阻运动对肥胖大鼠脂肪组织内质网应激及炎症反应的影响[J]. 中国运动医学杂志,2021,40(2):129-137.
- [3] WU L, LV Y C, LV Y, et al. A novel secretogin/ATF4 pathway is involved in oxidized LDL-induced endoplasmic reticulum stress and islet β -cell apoptosis[J]. Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai), 2021, 53(1):54-62.
- [4] BERGMANN T J, FREGNO I, FUMAGALLI F, et al. Chemical stresses fail to mimic the unfolded protein response resulting from luminal load with unfolded polypeptides[J]. J Biol Chem, 2018, 293(15):5600-5612.
- [5] LEE J S, ZHENG Z, MENDEZ R, et al. Pharmacologic ER stress induces non-alcoholic steatohepatitis in an animal model[J]. Toxicol Lett, 2012, 211(1):29-38.
- [6] HETZ C, PAPA F R. The unfolded protein response and cell fate control[J]. Mol Cell, 2018, 69(2):169-181.
- [7] LEE J, OZCAN U. Unfolded protein response signaling

- and metabolic diseases[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(3): 1203-1211.
- [8] MAUREL M, CHEVET E, TAVERNIER J, et al. Getting RIDD of RNA: IRE1 in cell fate regulation[J]. *Trends Biochem Sci*, 2014, 39(5): 245-254.
- [9] HUANG S J, XING Y, LIU Y. Emerging roles for the ER stress sensor IRE1 α in metabolic regulation and disease[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(49): 18726-18741.
- [10] POBRE K F R, POET G J, HENDERSHOT L M. The endoplasmic reticulum (ER) chaperone BiP is a master regulator of ER functions: getting by with a little help from ERdj friends[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(6): 2098-2108.
- [11] WANG M, KAUFMAN R J. Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease[J]. *Nature*, 2016, 529(7586): 326-335.
- [12] DOROUDGAR S, GLEMBOTSKI C C. ATF6 [corrected] and thrombospondin 4: the dynamic duo of the adaptive endoplasmic reticulum stress response[J]. *Circ Res*, 2013, 112(1): 9-12.
- [13] SHOULDERS M D, RYNO L M, GENEREUX J C, et al. Stress-independent activation of XBP1s and/or ATF6 reveals three functionally diverse ER proteostasis environments[J]. *Cell Rep*, 2013, 3(4): 1279-1292.
- [14] KARAGÖZ G E, ARAGÓN T, ACOSTA-ALVEAR D. Recent advances in signal integration mechanisms in the unfolded protein response[J]. *F1000Res*, 2019, 8: F1000 Faculty Rev-1840.
- [15] GUO Q, JIN S, HU H, et al. Hypoxia in 3T3-L1 adipocytes suppresses adiponectin expression via the PERK and IRE1 unfolded protein response[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(1): 346-351.
- [16] QI Z H, CHEN L X. Endoplasmic reticulum stress and autophagy[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1206: 167-177.
- [17] 刘智丹, 吴发印, 程昊. 姜黄素联合顺铂通过内质网应激信号通路抑制腺样囊性癌 ACC-M 细胞增殖作用的研究[J]. *右江民族医学院学报*, 2021, 43(1): 28-32, 40.
- [18] CINTI S. Between brown and white: novel aspects of adipocyte differentiation[J]. *Ann Med*, 2011, 43(2): 104-115.
- [19] ŻELECHOWSKA P, AGIER J, KOZŁOWSKA E, et al. Mast cells participate in chronic low-grade inflammation within adipose tissue[J]. *Obes Rev*, 2018, 19(5): 686-697.
- [20] SALTIEL A R, OLEFSKY J M. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(1): 1-4.
- [21] HARMS M, SEALE P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential[J]. *Nat Med*, 2013, 19(10): 1252-1263.
- [22] SPONTON C H, KAJIMURA S. Multifaceted roles of beige fat in energy homeostasis beyond UCP1[J]. *Endocrinology*, 2018, 159(7): 2545-2553.
- [23] FISHER F M, KLEINER S, DOURIS N, et al. FGF21 regulates PGC-1 α and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis[J]. *Genes Dev*, 2012, 26(3): 271-281.
- [24] 王寒凝, 祁智, 李雪玲, 等. 调控白色脂肪棕色化的生物活性物质及机制研究进展[J]. *生理科学进展*, 2021, 52(4): 317-322.
- [25] LIU P, HUANG S X, LING S F, et al. Foxp1 controls brown/beige adipocyte differentiation and thermogenesis through regulating β 3-AR desensitization[J]. *Nat Commun*, 2019, 10: 5070.
- [26] INAGAKI T, SAKAI J, KAJIMURA S. Transcriptional and epigenetic control of brown and beige adipose cell fate and function[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(8): 480-495.
- [27] BODEN G, DUAN X, HOMKO C, et al. Increase in endoplasmic reticulum stress-related proteins and genes in adipose tissue of obese, insulin-resistant individuals[J]. *Diabetes*, 2008, 57(9): 2438-2444.
- [28] 叶群, 朱小烽, 马云, 等. 脂肪细胞内质网应激与运动介导的代谢适应[J]. *辽宁体育科技*, 2019, 41(1): 50-58.
- [29] SUNG H Y, HONG C G, SUH Y S, et al. Role of(-)-epigallocatechin-3-gallate in cell viability, lipogenesis, and retinol-binding protein 4 expression in adipocytes[J]. *Naunyn-Schmied Arch Pharmacol*, 2010, 382(4): 303-310.
- [30] HAUKELAND J W, DAHL T B, YNDESTAD A, et al. Fetuin A in nonalcoholic fatty liver disease: *in vivo* and *in vitro* studies[J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166(3): 503-510.
- [31] KAWASAKI N, ASADA R, SAITO A, et al. Obesity induced endoplasmic reticulum stress causes chronic inflammation in adipose tissue[J]. *Sci Rep*, 2012, 2(799): 1-7.
- [32] MIHAI A D, SCHRODER M. Glucose starvation and hypoxia, but not the saturated fatty acid palmitic acid or cholesterol, activate the unfolded protein response in 3T3-F442A and 3T3-L1 adipocytes [J]. *Adipocyte*, 2015, 4(3): 188-202.
- [33] LOWE C E, DENNIS R J, OBI U, et al. Investigating the involvement of the ATF6 α pathway of the unfolded protein response in adipogenesis[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2012, 36(9): 1248-1251.
- [34] ASADA R, KANEMOTO S, MATSUHISA K, et al. IRE1 α -XBP1 is a novel branch in the transcriptional regulation of Ucp1 in brown adipocytes[J]. *Sci Rep* 2015, 5: 16580.

- [4] 邵晨,牛国旗,朱勋兵,等.经三角肌微创入路结合 3D 打印技术治疗肱骨近端骨折的临床疗效[J].赤峰学院学报(自然科学版),2019,35(1):109-111.
- [5] 杨旭铭,牟东刚,张继美,等.PBL 教学法结合 3D 打印在脊柱外科临床教学中的应用效果[J].昆明学院学报,2020,42(3):124-126.
- [6] 孙国庆,蔡建辉.吉林医药学院临床医学专业认证回顾与思考[J].吉林医药学院学报,2021,42(2):106-108.
- [7] 易露茜,程伯基,赵士斌,等.全球化背景下的医学教育研究与改革趋势[J].西北医学教育,2005,13(6):641-643.
- [8] 线福华,庞文云,贾建国,等.以《中国本科医学教育标准》为基础推动医学教育教学改革新进程[J].中华医学教育杂志,2006,26(6):4-6,12.
- [9] 廖凯举,王维民.我国高等临床医学教育的现状与展望[J].医学与社会,2021,34(6):124-129.
- [10] 张阳.中国临床医学专业本科毕业生岗位胜任力模型构建与现状调查研究[D].沈阳:中国医科大学,2019.
- [11] 黄媛霞,董玉珍,明海武.骨科规范化培训基地实习生教学问题思考[J].新乡医学院学报,2017,34(4):344-346.
- [12] 李婧睿,吕鹏,李永红,等.高等医学院校临床实习质量影响因素分析及对策[J].医学教育研究与实践,2019,27(3):391-395.
- [13] 吴雪平,陈卫东,刘磊.基于转化医学理念的系统整合式教学法在医学本科生内科学教学中的效果观察[J].右江民族医学院学报,2020,42(6):813-816.
- [14] 王倩,张思,张珂,等.3D 打印技术在临床医学中的应用[J].解放军医药杂志,2019,31(8):112-116.
- [15] 钟山,卢庆勇,陈静洪.3D 打印技术在骨科领域的应用研究进展[J].梧州学院学报,2018,28(3):1-7,9.
- [16] 张耀春,郑丽芳,刘融.3D 打印技术治疗脑动脉瘤的应用前景[J].中国组织工程研究,2020,24(32):5243-5248.
- [17] 李小军,朱潇,杏福宝,等.三维重建及 3D 打印在微创肺外科中的应用[J].中华全科医学,2020,18(7):1190-1194.
- [18] 王懿,陈鹏,冯晋,等.3D 打印技术在口腔牙体牙髓病学教学中的应用[J].中华老年口腔医学杂志,2017,15(4):243-247.
- [19] 李晓,谭海涛,秦豪.数字医学与 3D 打印辅助关节镜治疗肩袖损伤的应用[J].右江民族医学院学报,2020,42(4):454-458.
- [20] 罗翔,黄国秀,梁俊杰,等.3D 打印技术在足踝骨折教学的应用及效果评价[J].中国数字医学,2018,13(2):10-12.
- [21] 梁周,何忠,罗善超,等.3D 打印模型在骨科临床教学中的应用[J].广西医学,2019,41(4):536-537.
- [22] 龙安华,王嘉龙,韩大成,等.数字骨科技术在创伤骨科临床教学中的应用和优势[J].中国继续医学教育,2021,13(2):70-73.
- [23] 张培,高涌,崔培元,等.3D 打印联合 PBL 教学在骨科住院医师规范化培训中的应用[J].中华全科医学,2021,19(5):856-859.

收稿日期:2022-09-10;修回日期:2022-11-25

(上接第 147 页)

- [35] SHAN B, WANG X X, WU Y, et al. The metabolic ER stress sensor IRE1 α suppresses alternative activation of macrophages and impairs energy expenditure in obesity [J]. Nat Immunol, 2017, 18(5):519-529.
- [36] HAN J, MURTHY R, WOOD B, et al. ER stress signaling through eIF2 α and CHOP, but not IRE1 α , attenuates adipogenesis in mice [J]. Diabetologia, 2013, 56(4):911-924.
- [37] 徐晨阳,覃月秋,宋嗣恩,等. PERK 通路及疾病关系的研究进展[J].右江民族医学院学报,2020,42(3):365-368.
- [38] GRANT R, NGUYEN K Y, RAVUSSIN A, et al. Inactivation of C/ebp homologous protein-driven immunometabolic interactions exacerbate obesity and adipose tissue leukocytosis [J]. J Biol Chem, 2014, 289(20):14045-14055.
- [39] KATO H, OKABE K, MIYAKE M, et al. ER-resident sensor PERK is essential for mitochondrial thermogenesis in brown adipose tissue [J]. Life Sci Alliance, 2020, 3(3):e201900576.
- [40] LOWE C E, DENNIS R J, OBI U, et al. Investigating the involvement of the ATF6 α pathway of the unfolded protein response in adipogenesis [J]. Int J Obes (Lond), 2012, 36(9):1248-1251.
- [41] YULIANA A, DAIJO A, JHENG H F, et al. Endoplasmic reticulum stress impaired uncoupling protein 1 expression via the suppression of peroxisome proliferator-activated receptor γ binding activity in mice beige adipocytes [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(2):274.
- [42] DENG Y F, WANG Z V, GORDILLO R, et al. Adipocyte Xbp1s overexpression drives uridine production and reduces obesity [J]. Mol Metab, 2018, 11:1-17.
- [43] DENG Y F, WANG Z V, GORDILLO R, et al. An adipobiliary-uridine axis that regulates energy homeostasis [J]. Science, 2017, 355(6330):eaaf5375.
- [44] CHAN J Y, LUZURIAGA J, MAXWELL E L, et al. The balance between adaptive and apoptotic unfolded protein responses regulates β -cell death under ER stress conditions through XBP1, CHOP and JNK [J]. Mol Cell Endocrinol, 2015, 413:189-201.
- [45] BROZZI F, GERLO S, GRIECO F A, et al. Ubiquitin D regulates IRE1 α /c-Jun N-terminal kinase (JNK) protein-dependent apoptosis in pancreatic beta cells [J]. J Biol Chem, 2016, 291(23):12040-12056.

收稿日期:2022-10-20;修回日期:2022-11-23