

内质网应激致肠-胰轴功能紊乱在2型糖尿病中的研究进展

雷丽冉^{1,2}, 付雅馨^{1,2}, 刘泉^{1,2,3}, 翟佳羽^{1,2}, 申竹芳^{1,2,3}, 曹慧^{1,2,3*}, 刘率男^{1,2,3*}

(1. 中国医学科学院药物研究所, 天然药物活性物质与功能国家重点实验室, 北京 100050; 2. 中国医学科学院糖尿病研究中心, 北京 100050; 3. 晶型药物研究北京市重点实验室, 北京 100050)

摘要: 2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是以高血糖、高血脂和胰岛素抵抗为主要特征的代谢性疾病。内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 是机体细胞的一种适应性调节反应。在 T2DM 发展过程中, 长期高血糖会导致机体多种组织细胞持续发生 ERS, 进而引起蛋白质合成功能紊乱。其中, 具有激素分泌功能的上皮细胞或内分泌细胞, 更易受 ERS 影响而发生功能紊乱。肠-胰轴在调控机体代谢及 T2DM 发展过程中具有重要作用。肠道上皮 L 细胞作为肠道屏障的一部分, 负责分泌肠道激素胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1), 其促胰岛 β 细胞分泌的胰岛素对糖代谢稳态维持具有重要意义。近年研究表明, ERS 与肠-胰轴激素分泌及功能稳态密切相关。ERS 通过影响肠道激素分泌、肠道屏障完整性以及 β 细胞的分泌功能和数量, 参与 T2DM 的发生与发展。因此, 本文将以内质网应激为切入点, 探讨 ERS 对肠-胰轴激素分泌功能与肠道屏障完整性的影响, 并概述当前几类抗糖尿病药物通过调节肠-胰轴中 ERS 状态, 进而改善糖脂代谢的作用及机制研究进展。

关键词: 内质网应激; 肠-胰轴; 肠道屏障; 胰高血糖素样肽 1; β 细胞; 2 型糖尿病

中图分类号: R966 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2024)12-3189-10

The role of endoplasmic reticulum stress in gut-pancreas axis dysfunction in type 2 diabetes

LEI Li-ran^{1,2}, FU Ya-xin^{1,2}, LIU Quan^{1,2,3}, ZHAI Jia-yu^{1,2}, SHEN Zhu-fang^{1,2,3},
CAO Hui^{1,2,3*}, LIU Shuai-nan^{1,2,3*}

(1. State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China; 2. Diabetes Research Center of Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China; 3. Beijing Key Laboratory of Polymorphic Drugs, Beijing 100050, China)

Abstract: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a complex metabolic disorder characterized by chronic hyperglycemia, hyperlipidemia, and peripheral insulin resistance. Endoplasmic reticulum stress (ERS), a response to cellular stress, is activated across various tissues during the progression of T2DM, leading to disruptions in protein synthesis. Notably, epithelial and endocrine cells with hormone-secreting functions are particularly vulnerable to functional impairments induced by ERS. The gut-pancreas axis is essential for regulating metabolism and the progression of T2DM. Intestinal epithelial L cells, integral to the intestinal barrier, can secrete the glucagon-like peptide-1 (GLP-1). This hormone promotes insulin secretion from pancreatic β -cells and plays a critical role in glucose metabolism. Importantly, ERS plays a critical role in regulating glucolipid-induced dysfunction of gut-pancreas axis. For instance, ERS is involved in regulating the intestinal barrier and the secretion of GLP-1 as

收稿日期: 2024-08-19; 修回日期: 2024-09-29.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82474243, 82474136); 中国医学科学院创新工程项目 (2021-I2M-1-026); 北京协和医院中央高水平医院临床科研专项 (2022-PUMCH-B-121).

*通讯作者 Tel: 86-10-83172669, E-mail: caohui@imm.ac.cn; liusn@imm.ac.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2024-0799

well as insulin. Therefore, ERS can be a potential target for T2DM treatment. In this paper, we review the regulatory roles of ERS in the gut-pancreas axis during the development of T2DM, and summarize the therapeutic drugs and strategies targeting ERS for T2DM treatment.

Key words: endoplasmic reticulum stress; gut-pancreas axis; intestinal barrier; glucagon-like peptide-1; β -cell; type 2 diabetes

肠-胰轴反映了胃肠道和胰腺内分泌功能之间的相互作用。该概念最初发现于1932年,由生理学家Jean La Barre首次报道了一种从肠道提取的物质能导致动物出现低血糖,并将这种物质命名为incretin,该现象被称为肠促胰岛素效应^[1]。肠-胰轴一词由Unger和Eisentraut于1969年提出,主要指肠道分泌的胰高血糖素样肽1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 和抑胃肽 (gastric inhibitory peptide, GIP) 在调节胰岛 β 细胞的胰岛素分泌及改善外周组织胰岛素敏感性的作用^[2]。而这些激素及其类似物临床转化的成功则证实了肠-胰轴在调节糖代谢以及防治2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 中的重要作用^[3,4]。近年来,肠-胰轴的概念也在不断拓展和更新。更多研究发现,在T2DM发病过程中,肠道屏障完整性受损、肠道菌群微生态和菌群代谢产物失衡,以及胰岛素分泌功能紊乱等因素均是导致机体糖代谢异常的重要环节^[5]。因此,肠-胰轴的激素分泌功能对于维持糖代谢稳态及T2DM的发生发展具有关键作用。

内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 作为细胞内的重要细胞器,在调控钙稳态、蛋白质合成和修饰以及脂质合成等方面均发挥着关键作用。在T2DM发展过程中,糖脂毒性状态下的ER稳态失衡会促使细胞启动未折叠蛋白反应 (unfolded protein response, UPR), 这一过程被称为内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS)^[6]。近年来,众多研究表明,ERS在维持肠-胰轴功能稳态中发挥重要调节作用。ERS不仅影响 β 细胞的胰岛素分泌功能和凋亡,还能调节肠道激素分泌及维持肠道屏障完整性,从而参与T2DM的发生与发展。因此,调节ERS途径以改善肠-胰轴功能的干预手段也成为T2DM治疗策略的重要途径之一。

本文通过大量文献追踪,概述了ERS的3条经典信号传导途径,并围绕近年关于ERS对T2DM状态下肠-胰轴功能调控的研究进行综述,主要包括以下两方面内容:① ERS对肠-胰轴激素分泌功能及肠道屏障完整性的影响与调节机制研究;② 药物通过调节ERS改善肠-胰轴功能研究进展。本文重点总结了ERS对肠-胰轴的调节作用及其机制,为后续开发针对ERS的T2DM治疗药物或策略提供了新思路。

1 ERS的经典信号传导途径

ERS过程即细胞启动未折叠蛋白反应UPR途径。当ER腔中的未折叠蛋白或错误折叠蛋白累积后,会导致内质网伴侣结合免疫球蛋白 (binding immunoglobulin protein, Bip, 又称GPR78) 与其结合,解离并激活3种ERS传感器: RNA依赖的蛋白激酶样内质网激酶 [protein kinase R (PKR)-like ER kinase, PERK]、激活转录因子6 (activating transcription factor 6, ATF6) 和需肌醇蛋白1 (inositol-requiring enzyme 1, IRE1) 并启动下游的信号级联反应^[7,8],进而导致UPR。

如图1所示,UPR主要包括以下3条途径:① PERK的底物真核翻译起始因子2 α (eukaryotic translation initiation factor 2 α , eIF2 α) 活化后启动转录因子4 (activating transcription factor 4, ATF4) 的编码与翻译,激活蛋白质合成、氨基酸代谢、自噬及细胞凋亡相关基因的表达,瞬时减弱蛋白质向ER运输及整体蛋白质合成^[7];② IRE1发生同源二聚化和自身磷酸化后,激活自身核糖核酸内切酶 (RNase) 活性,催化编码X盒结合蛋白1 (X-box binding protein 1, XBP1) 的mRNA剪接,进而表达转录因子剪切型XBP1 (spliced form of XBP1, XBP1s)^[9]。XBP1s上调参与ER蛋白易位、折叠和分泌以及错误折叠蛋白降解相关基因的表达,增强ER对蛋白质加工修饰能力和对错误折叠蛋白的降解能力;③ ATF6从ER转运到高尔基体,被位点1蛋白酶 (site-1 protease, S1P) 和位点2蛋白酶 (site-2 protease, S2P) 切割,释放含有碱性亮氨酸拉链转录因子的片段,易位到细胞核,作为转录因子与XBP1s协同诱导基因表达,增强ER蛋白的合成与分泌能力^[10]。这3条ERS传感器通路共同调控ER功能相关基因的表达,并调节细胞内蛋白质合成速率。当细胞内URP不足以应对过多的错误折叠蛋白时,细胞会启动促凋亡程序,最终导致ERS下的功能异常或不可逆的细胞死亡^[11]。

2 ERS对肠-胰轴激素分泌功能及肠道屏障完整性的影响与调节机制研究

通过检索近5年的文献资料,本部分概述了T2DM中ERS影响肠-胰轴功能主要涉及以下4个重要生理环节,包括:① 肠道激素及肠促胰岛素分泌功

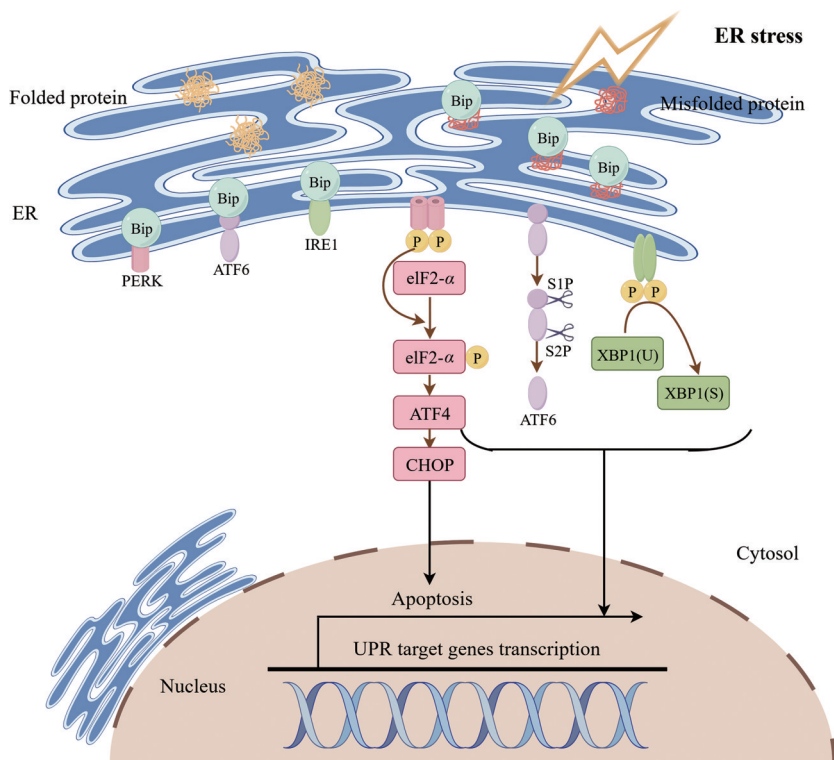


Figure 1 ER stress and UPR pathways in cells. ER: Endoplasmic reticulum; Bip: Binding immunoglobulin protein; PERK: Protein kinase R (PKR)-like ER kinase; eIF2 α : Eukaryotic translation initiation factor 2 α ; ATF4: Activating transcription factor 4; CHOP: C/EBR homologous protein; ATF6: Activating transcription factor 6; S1P: Site-1 protease; S2P: Site-2 protease; IRE1: Inositol-requiring enzyme 1; XBP1u: Unspliced X-box binding protein 1; XBP1s: Spliced form of XBP1; UPR: Unfolded protein response

能; ② 肠道屏障; ③ β 细胞胰岛素合成与分泌功能; ④ β 细胞数量, 以汇总近年围绕ERS调控肠-胰轴功能的作用和机制研究。

2.1 ERS对肠道激素及肠促胰岛素分泌功能的影响 在T2DM状态下, 肠道易暴露于炎症介质和氧化应激物质等刺激因子。这些因子通过诱发过度的ERS, 导致肠上皮细胞的凋亡。这种凋亡不仅会影响肠道激素的分泌功能, 还会损害肠道屏障的完整性。因此, ERS在维持T2DM状态下肠道屏障的完整性和肠道激素的分泌功能方面起到重要的调节作用。

目前, 研究较多的肠道激素包括GLP-1、GIP及缩胆囊素 (cholecystokinin, CCK), 这些激素通常在营养物质摄入后的几分钟内由胃肠道分泌。GLP-1由肠上皮L细胞分泌, GIP及CCK分别由肠道K细胞及I细胞分泌。其中, 肠道GLP-1通过作用于胰岛 β 细胞的GLP-1受体 (GLP-1 receptor, GLP-1R), 发挥促胰岛素分泌作用, 这也被认为是经典的肠-胰轴激素交互响应机制^[12]。当前研究表明, ERS不仅可以直接影响L细胞中GLP-1的合成与分泌, 还能间接影响 β 细胞对GLP-1信号的敏感性, 从而影响肠-胰轴激素的交互响应。研究显示, 采用ERS诱导剂毒胡萝卜素 (thapsigargin,

TG) 处理小鼠肠L细胞株GLUTag, 能够降低GLP-1合成酶——激素原转化酶1/3 (prohormone convertase 1/3, PC1/3) 的表达及酶活性, 从而抑制GLP-1的生成。同时, 在高脂饮食诱导肥胖的C57BL/6小鼠中, 观察到脂毒性诱导肠道ERS, 尤其是CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白 (C/EBR homologous protein, CHOP) 的激活, 导致葡萄糖刺激下GLP-1的分泌水平显著降低^[13]。

β 细胞对肠道激素的响应状态在一定程度上影响了肠-胰轴功能的调控。目前的研究发现, ERS通过间接影响 β 细胞对GLP-1、GIP及CCK的敏感性, 导致肠促胰岛素分泌功能发生障碍。据报道, 在 β 细胞中, UPR的PERK-eIF2 α -ATF4信号通路被激活后, 能够促进磷酸二酯酶4D (phosphodiesterase 4D, PDE4D) 的表达, 减少环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 信号传导, 从而减弱 β 细胞对GLP-1刺激的反应性, 导致胰岛素分泌功能障碍^[14]。另有研究证实, 该通路下游因子——CHOP激活能抑制GLP-1R的表达, 致使GLP-1刺激的 β 细胞胰岛素分泌功能受损^[15]。但也有研究表明, ERS对 β 细胞的GLP-1R信号通路存在偏向性调节作用。Gao等^[16]发现, XBP1或ATF6的过表达或激活会促进GLP-1R启动Gs下游反应; 但ERS

诱导剂衣霉素 (tunicamycin, TM) 处理或肥胖诱导的 ERS 会导致小鼠胰岛中的 GLP-1R 信号传导由 Gs 转变为 Gq, 从而维持 GLP-1 的促胰岛素分泌作用。以上研究提示, 肠-胰轴中 ERS 激活后, 对肠道 GLP-1 合成与分泌以及 β 细胞通过 GLP-1R 响应 GLP-1 的促胰岛素分泌能力的影响 (抑制/促进作用), 主要取决于 ERS 的持续状态及其激活的 UPR 信号通路, 但在 T2DM 发展过程中, 持续的 ERS 状态对肠道 GLP-1 的分泌主要表现为抑制作用。

此外, GIP 及 CCK 可通过直接或间接缓解 β 细胞的 ERS 实现对胰岛的保护功能, 但 ERS 对这两种肠道激素的合成及分泌的直接调节作用尚未有研究报道。体外研究表明, GIP 可缓解 ERS 诱导剂 TG 引起 INS-1 细胞凋亡, 经分析这与磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、剪切形含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 (cleaved cysteinyl aspartate specific proteinase, cleaved caspase) 3 等凋亡蛋白的表达降低有关^[17]。全身 CCK 敲除的 *ob/ob* 小鼠 (*Cck^{lacZ}-ob/ob*) 表现出胰岛和 β 细胞数量减少, 而在分离的 *Cck^{lacZ}-ob/ob* 小鼠原代胰岛中, CCK-8 处理能显著降低 TG 诱导的胰岛细胞凋亡^[18]。综上, ERS 主要通过影响肠道 GLP-1 的合成以及 β 细胞对 GLP-1 的响应性, 参与调控肠-胰轴激素的分泌功能和交互响应。

2.2 ERS 对肠道屏障的影响 肠道屏障是维持肠道稳态的关键部分。当机体长期暴露于糖脂毒性环境中, 会导致肠道屏障通透性增加, 炎症反应加剧, 致使肠道菌群处于失调状态, 进而影响葡萄糖吸收和肠道激素释放, 最终增加患糖尿病的风险^[19,20]。作为与外界直接接触的保护屏障, 肠道屏障易受活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、外源性病原体等有害因素的影响, 进而触发 ERS^[21]。越来越多研究表明, 肠道通透性增加与 ERS 所致的肠细胞凋亡相关^[22], 提示 ERS 作为影响肠道稳态的关键部分, 在调节肠-胰轴糖代谢方面可能具有重要作用。肠道屏障包括机械屏障、化学屏障、免疫屏障和生物屏障 4 个部分, 本节将探讨 ERS 在以上 4 个方面调控肠-胰轴影响 T2DM 的作用。

机械屏障主要由肠上皮细胞 (intestinal epithelial cells, IECs) 及紧密连接蛋白组成^[19]。ERS 能影响 IECs 的凋亡及紧密连接蛋白的表达。ER 特异性锌转运蛋白 (zinc transporter, ZIP7/SLC39A7) 在维持肠上皮细胞内质网稳态中至关重要^[23]。研究表明, ZIP7 在肠隐窝下部转运扩增细胞中的缺失会激活 IRE1-XBP1 通路, 促进 CHOP 介导的细胞凋亡, 严重损害肠黏膜完整性和肠上皮再生^[24]。除此之外, ERS 还可以下调闭合蛋白 (occludin)、紧密连接蛋白-1 (claudin-1) 以及闭锁

小带蛋白 (zonula occludens-1, ZO-1) 这 3 种紧密连接蛋白的表达, 从而改变机械屏障的完整性, 增加肠道通透性^[19]。化学屏障主要由杯状细胞分泌的黏蛋白及益生菌分泌的抗菌物质组成^[25]。ERS 主要通过抑制黏蛋白的合成及分泌来影响化学屏障的功能。研究发现, 食品添加剂中的麦芽糊精能诱导小鼠小肠和结肠组织中 IRE1 的表达, 降低杯状细胞中黏蛋白 2 (mucin 2, MUC2) 的表达, 并增加小鼠的结肠炎易感性, 这表明 ERS 对肠黏蛋白的分泌具有抑制作用^[26]。Lin 等^[27]在细胞层面证实了 IRE1-XBP1 通路激活会抑制 MUC2 的合成, 进一步损害肠道黏膜, 提示 IRE1-XBP1 信号通路可能是 ERS 破坏肠道化学屏障的关键途径。肠道作为人体最大的免疫器官, 其免疫屏障在机体防御病原体入侵和调节炎症反应方面具有重要作用^[28]。ERS 激活可以调控核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)、白细胞介素 1β (cytokines interleukin- 1β , IL- 1β) 等促炎因子的表达, 破坏辅助性 T 细胞 17 (helper T cells 17, Th17) 与调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 的比例, 从而引发炎症并诱导肠道屏障破坏^[29]。综上, 长期慢性 ERS 一方面通过干扰肠细胞紧密连接蛋白和黏蛋白等分泌蛋白的释放, 改变肠黏膜的组成; 另一方面通过激活凋亡途径, 促使肠上皮细胞凋亡, 影响肠道屏障的完整性及肠道激素的合成与分泌。肠道屏障受损后, 肠道对脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 及内毒素的通透性增加, 导致慢性低度炎症的发生, 这也是 T2DM 的发病基础之一^[30,31]。

大量研究表明, 肠道菌群失调所致的能量平衡紊乱与 T2DM 的发病进程密切相关^[32]。而 ERS 与肠道菌群之间也存在复杂的相互作用。ERS 不仅能影响肠道菌群的增殖和定植, 而且肠道菌群的动态变化也会反过来调节 ERS, 进一步重塑肠道微生态^[33]。不同的肠道微生物对 ERS 的影响存在差异。研究发现, 具核梭杆菌 (*Fusobacterium nucleatum*, Fn) 可促进 ERS 通路的激活, 破坏肠黏膜完整性^[34]; 相比之下, 嗜黏蛋白阿克曼菌 (*Akkermansia muciniphila*, Akk) 能够抑制 ERS, 维护肠道完整性, 并影响脂肪合成和糖异生, 其在治疗 T2DM 方面存在巨大潜力^[35]。此外, 菌群代谢物呕吐毒素 (cereulide toxin) 和艰难拟梭菌毒素 B (*clostridium difficile* toxin B, TcdB) 也能通过激活体内的 PERK-eIF2 α -ATF4 和 IRE1-XBP1 通路, 诱发 CHOP 介导的肠上皮细胞凋亡, 促进炎症因子分泌, 进而破坏肠道屏障^[19]。总之, ERS 与肠道菌群及其代谢产物之间的相互作用对 T2DM 的发生发展具有影响, 但其具体作用机制还有待研究。此外, 目前研究绝大多数侧重于肠道菌群及其代谢产物在 ERS 状态下的保护/损伤机制,

但就ERS对肠道微生态的影响和作用机制研究尚浅。

2.3 ERS对 β 细胞胰岛素合成及分泌功能的影响 胰岛 β 细胞作为机体胰岛素合成与分泌的关键内分泌细胞,含有丰富的ER。T2DM下,高血糖所引起的胰岛素原合成增加和内质网 Ca^{2+} 稳态失衡会导致 β 细胞内的ERS^[36]。这一过程在长期高血糖刺激下会致使胰岛素合成与分泌受损,加重 β 细胞功能障碍并导致 β 细胞衰竭。因此,ERS状态对 β 细胞胰岛素合成及分泌功能的调控至关重要。

目前的研究表明,在ERS的3条信号传导通路中,PERK-eIF2 α -ATF4信号通路作为综合应激反应,对调控 β 细胞功能影响较为重要^[37]。研究发现,PERK功能丧失会导致 β 细胞胰岛素分泌严重不足^[38];其下游eIF2 α 磷酸化特异性缺失及ATF4缺乏会引起葡萄糖耐量受损,最终诱发糖尿病^[39,40]。而该通路最下游的转录因子CHOP对 β 细胞功能的调控作用更为明显。在多种糖尿病小鼠模型中,抑制CHOP能改善 β 细胞功能障碍,抑制 β 细胞凋亡;条件性敲除 β 细胞中的CHOP可减轻高脂饮食诱导的 β 细胞ERS,并改善胰岛素分泌,该过程与ER钙缓冲能力改善密切相关^[41]。

另有研究显示,UPR的另两条信号传导途径对 β 细胞的胰岛素分泌功能具有至关重要的调节作用。其中,IRE1-XBP1通路对胰岛素分泌功能的影响存在一定争议。有研究表明,IRE1-XBP1通路活化是导致高糖状态下INS-1细胞和胰岛葡萄糖刺激的胰岛素分泌(glucose-stimulated insulin secretion, GSIS)降低的重要原因之一^[42-44]。然而, β 细胞特异性XBP1缺失小鼠却表现出胰岛素分泌功能紊乱和葡萄糖耐量受损,其原因可能是 β 细胞XBP1缺失引起了胰岛素原加工与分泌功能缺陷^[45]。这两种表型的差异可能取决于IRE1-XBP1信号通路的激活程度,对该通路的适当调节可能有助于 β 细胞功能的恢复。同样,ATF6信号通路在ERS影响 β 细胞功能过程中也表现出双重作用。在短期应激中,ATF6的高表达有利于胰岛素正确折叠与分泌,并促进 β 细胞增殖^[46];而过表达ATF6会抑制胰岛素mRNA的生成,这与其诱导孤儿核受体小异二聚体伴侣(small heterodimer partner, SHP)的转录激活有关。已有研究表明,SHP在细胞层面上能够抑制胰岛素基因的表达以及胰岛素分泌^[47]。

此外,在研究中常用的ERS诱导剂,如TG或TM,可以同时激活XBP1和ATF6信号通路,且ATF6对XBP1通路的完全激活是必要的^[48],提示ERS的3条经典信号通路之间可能相互依赖,共同调控 β 细胞的ER稳态及功能。

2.4 ERS对 β 细胞数量的影响 ERS不仅影响 β 细胞

的胰岛素分泌功能,还能在代谢压力状态下诱导胰岛 β 细胞数量的减少。在 β 细胞中,ERS通过不同活化程度的UPR途径,引起 β 细胞走向增殖、凋亡或去分化几种不同的细胞命运终点,进而导致 β 细胞数量的变化。因此,本节重点总结了代谢压力条件下ERS调控 β 细胞数量的作用机制研究进展。

当前研究表明,ERS能在一定程度上调节 β 细胞增殖。适应性UPR中的IRE1-XBP1和ATF6通路在激活状态下均能促进 β 细胞的增殖:IRE1的缺失或抑制以及XBP1的表达变化均能减少 β 细胞的数量^[46,49]; β 细胞ATF6缺失可抑制其细胞周期,而过表达ATF6则能促进 β 细胞增殖^[49]。然而,PERK对 β 细胞的影响表现出一定的复杂性。体内研究表明,PERK缺失会上调细胞周期蛋白D1的表达,从而在一定程度上促进 β 细胞增殖;但PERK缺失引发的IRE1-XBP1和ATF6通路的代偿性激活会进一步激活促凋亡信号传导通路,最终导致 β 细胞死亡^[50]。

此外,更多研究显示,ERS可以破坏凋亡和抗凋亡蛋白家族的平衡适应性,诱发炎症反应,从而导致 β 细胞凋亡。在此过程中,ERS主要通过激活IRE1-XBP1通路诱导炎症通路活化,进而引发 β 细胞凋亡。该通路会诱导硫氧还蛋白互作蛋白(thioredoxin-interacting protein, TXNIP)激活NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体,促进IL-1 β 分泌,最终导致 β 细胞死亡^[51]。另有报道,CHOP也与细胞凋亡密切相关,其缺失后不仅能降低促凋亡基因的表达,还能抑制IL-1 β 和干扰素 γ (interferon γ , IFN γ)诱导的细胞死亡^[52,53]。此外,ERS能与线粒体功能障碍相互作用,进一步加重 β 细胞损伤。研究显示,TG处理小鼠 β 细胞系MIN6细胞会导致其ER的 Ca^{2+} 转运至线粒体,引起线粒体膜电位异常(abnormal mitochondrial membrane potential, AMMP),最终引发细胞凋亡^[54]。

β 细胞去分化指成熟 β 细胞失去其特征,导致功能性 β 细胞数量减少^[55]。越来越多的研究表明,ERS能够促进 β 细胞去分化过程,从而减少 β 细胞数量。长期高血糖所诱导的ERS能够激活细胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2),致使胰十二指肠同源盒因子1(pancreatic and duodenal homeobox factor 1, Pdx1)和肌腱纤维肉瘤癌基因同系物A(v-mafmusculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homologue A, MafA)等 β 细胞身份基因的表达降低,同时胰岛素启动子活性的负调节因子CCAT增强子结合蛋白 β (CCAAT/enhancer binding protein β , C/EBP- β)的表达增加,最终导致 β 细胞去分化^[56]。在T2DM发

展进程中, ERS 信号增加所导致 β 细胞去分化不仅能加重胰岛素原合成受损^[57]; 长期 ERS 还会破坏 β 细胞的可塑性, 致使 *Pdx1* 和 *MafA* 的基因表达水平下降至不可逆转的程度, 最终导致 β 细胞发展成不可逆的功能障碍^[58]。此外, ERS 还可与 ROS 引发的氧化应激相互作用, 促进 β 细胞去分化。研究表明, ROS 通过激活 ERS 促使叉头框蛋白 O1 (forkhead box protein O1, FOXO1) 入核, 进而降低 *Pdx1* 和 *MafA* 的表达^[55,59]。以上结果均提示, ERS 能介导 β 细胞去分化过程, 利用 ERS 作为 T2DM 的治疗策略能够延缓 β 细胞进行性衰竭。

综上, 轻度/过度 ERS 可能对 β 细胞的命运产生不同影响。然而, 如何衡量由葡萄糖或其他外界刺激所引起的 ERS 的程度, 以及轻度和过度 ERS 之间是否存在转变机制, 仍需进一步的研究。

3 药物通过调节 ERS 改善肠-胰轴功能研究进展

ERS 可与氧化应激、凋亡及炎症等途径协同调节肠-胰轴功能。因此, 缓解肠-胰轴上皮细胞及内分泌细胞的 ERS, 可有效改善肠-胰轴功能, 并为 T2DM 的防治提供新思路。目前, 临床用于治疗 T2DM 的几种药物, 如利拉鲁肽和维达列汀, 已被发现能减轻 β 细胞的 ERS, 从而改善胰岛功能; 部分肠道屏障调节剂能调控肠道 ERS 及 GLP-1 的分泌, 进而发挥降血糖作用。此外, 一些天然产物也能缓解糖脂毒性引起的 β 细胞 ERS, 从而改善 β 细胞胰岛素分泌功能并延缓其凋亡。本节将概述现有 T2DM 治疗药物、肠道屏障调节剂、中草药及其他化学成分通过调节 ERS 改善肠-胰轴功能的研究进展。

3.1 具有缓解肠-胰轴 ERS 作用的抗糖尿病药物

GLP-1R 激动剂和二肽基肽酶-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 抑制剂作为治疗 T2DM 的两种一线药物, 均能提高血液中 GLP-1 的浓度, 最终实现降血糖和改善胰岛功能的效果。现有研究表明, 这两类药物均能作用于糖脂毒性下的肠-胰轴内分泌细胞, 缓解胞内 ERS 状态, 进而改善激素分泌功能。

研究发现, GLP-1R 激动剂艾塞那肽 (exendin-4) 可通过降低 β 细胞中 eIF-2 α 和 CHOP 蛋白的表达以及 XBP1s 的转录水平缓解 ERS, 诱导抗凋亡蛋白 Jun B 原癌基因重组蛋白 (recombinant Jun B proto oncogene, Jun-B) 和 B 淋巴细胞瘤-2 蛋白 (B-cell lymphoma-2, BCL-2) 的表达, 以维持 β 细胞数量^[60]。利拉鲁肽 (liraglutide) 作为另一种 GLP-1R 激动剂, 能够抑制糖尿病小鼠胰腺中 PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP 信号通路, 改善 β 细胞功能, 并减轻高脂饮食所诱导的糖脂代谢紊乱^[61,62]。此外, 它与天然药物槲皮素联合使用时, 还

能抑制 IRE1-XBP1 通路和 CHOP 蛋白的表达, 从而缓解胰腺炎症及凋亡状态, 维持 β 细胞的胰岛素分泌功能^[63]。另外, DPP-4 抑制剂可通过降低血 DPP-4 活性来延缓血清 GLP-1 的降解。Wu 等^[64]发现, DPP-4 抑制剂维达列汀能够降低 *db/db* 小鼠 β 细胞中 *Atf4* 和 *Chop* 基因的表达, 进而发挥抗凋亡作用。

此外, 阿斯利康开发的 cotadutide 是一款胰高血糖素受体 (glucagon receptor, GCGR) 和 GLP-1R 双重激动剂, 目前处于 II 期临床阶段, 可用于降低 2 型糖尿病患者的体重和控制血糖水平。报道发现, cotadutide 能够明显抑制饮食诱导肥胖 (diet-induced obesity, DIO) 小鼠中 ATF4 及 CHOP 的表达, 减少 BCL-2 关联 X 蛋白 (BCL-2-associated X protein, Bax)/BCL-2/Caspase3 通路中凋亡元件的表达, 同时增加 *Pdx1* 和 *MafA* 等 β 细胞身份基因的表达, 缓解 T2DM 状态下胰岛 ERS, 并改善胰岛素抵抗^[65]。

依格列明 (imeglimin) 是一种调控线粒体功能障碍的新型口服降糖药, 作为第一个含四氯三嗪分子的新一类化学物质, 目前已在日本批准上市^[66]。它通过保护线粒体功能免受氧化应激的影响, 改善葡萄糖耐量并促进胰岛素分泌^[66]。现研究发现, imeglimin 不仅能够降低 β 细胞中 TG 诱导的 TXNIP 表达, 增加 BCL-2 的表达; 还可通过 CHOP/生长停滞和 DNA 损伤诱导蛋白 34 (growth arrest and DNA-damage-inducible protein 34, GADD34) 通路反馈性去磷酸化 eIF2 α , 从而缓解 β 细胞的 ERS, 抑制细胞凋亡, 最终改善 β 细胞的功能^[67]。

3.2 肠道屏障调节剂

由于肠道屏障具有复杂性, ERS 对肠道屏障的影响往往是多层次的, 相应的, 针对肠道 ERS 的调节剂也通常展现出多层效益。Akk 作为一种益生菌, 在降血糖方面表现出显著优势, 它能够通过多种机制, 如抗炎、抑制糖异生和脂肪生成等改善 T2DM^[35]。目前, Akk 已被证实能抑制肠道 CHOP 介导的 ERS 及细胞凋亡, 从而改善肠道屏障完整性, 并最终发挥降血糖作用^[35]。短链脂肪酸 (short chain fatty acid, SCFA) 作为肠道菌群的典型代谢产物, 在调节肠-胰轴 ERS 调节方面发挥着双重效益: 它既能抑制肠道促炎因子的产生, 改善肠道屏障; 同时, 又能刺激肠道 L 细胞分泌 GLP-1, 从而维持葡萄糖稳态并缓解 T2DM^[32,68]。值得注意的是, T2DM 一线治疗药物二甲双胍对肠道菌群的组成亦具有调节作用: 它不仅能够提升嗜黏蛋白阿克曼菌的相对丰度, 还能够增加双歧杆菌、丁酸弧菌等产 SCFA 菌的比例^[32], 提示二甲双胍对肠-胰轴 ERS 存在间接调控作用。

3.3 其他 ERS 调节剂

许多中药提取物已被证实能

够缓解 β 细胞中的ERS状态,从而改善其功能或维持数量。Jin等^[69]发现,虎杖苷通过抑制ERS和过度自噬,改善了 db/db 小鼠的 β 细胞功能障碍。白藜芦醇存在于多种植物的根茎中,主要通过抑制 α -葡萄糖苷酶和糖异生发挥降血糖作用。现发现它能够通过影响ERS中PERK与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)的蛋白相互作用进而抑制PPAR γ 的表达,并降低GRP78、ATF4等ERS因子的表达,从而保护MIN6细胞因铁死亡导致的胰岛素分泌减低^[70]。另外,具有镇静作用的香豆素类化合物东莨菪亭以及具有抗肿瘤作用的组蛋白去乙酰酶 (histone deacetylase, HDAC) 抑制剂丁酸钠,均能够抑制ERS中PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP及IRE1-XBP1通路关键因子的表达,从而缓解 β 细胞凋亡并保护胰岛素信号传导^[71,72]。

4 小结与展望

在正常生理条件下,ERS通过激活UPR,增强ER对错误折叠蛋白的降解能力并降低整体蛋白合成水平,从而保护细胞的正常生理功能。然而,在T2DM发展过程中,长期的代谢紊乱状态会引发细胞内持续的ERS。该状态通过激活PERK-eIF2 α -ATF4、IRE1-XBP1及ATF6介导的信号传导通路,诱导肠-胰轴内

分泌细胞功能紊乱或凋亡。因此,在T2DM中,肠道上皮细胞及胰岛 β 细胞中的持续ERS是影响肠-胰轴功能失调及糖代谢紊乱的重要因素之一。在回顾和总结具有改善肠-胰轴ERS作用的治疗药物时,发现肠道激素受体调节剂、肠道屏障调节剂和中药提取物等,均能通过调节ERS改善糖脂代谢紊乱。特别是中药制剂,在改善糖脂代谢紊乱的过程中,能对ERS的多个信号通路节点因子产生影响,这在一定程度上可归因于其多组分、多靶点的作用特点。这提示中药在治疗ERS引起的糖脂代谢紊乱中可能具有更大优势,运用中医药理论指导中药调控肠-胰轴ERS可能成为未来T2DM治疗的新策略。

综上所述,ERS通过影响肠道屏障完整性、肠道激素及胰岛素的分泌以及 β 细胞的数量,致使T2DM状态下肠-胰轴功能紊乱加重,最终导致T2DM的进行性发展(图2)。针对肠-胰轴ERS开发治疗药物,或将成为T2DM的一种新型治疗策略。

作者贡献:雷丽冉负责组织文章的框架、文章的撰写及修改;付雅馨负责文献查阅;刘泉、申竹芳和翟佳羽负责文章的完善;曹慧和刘率男负责文章的指导思路和审阅。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

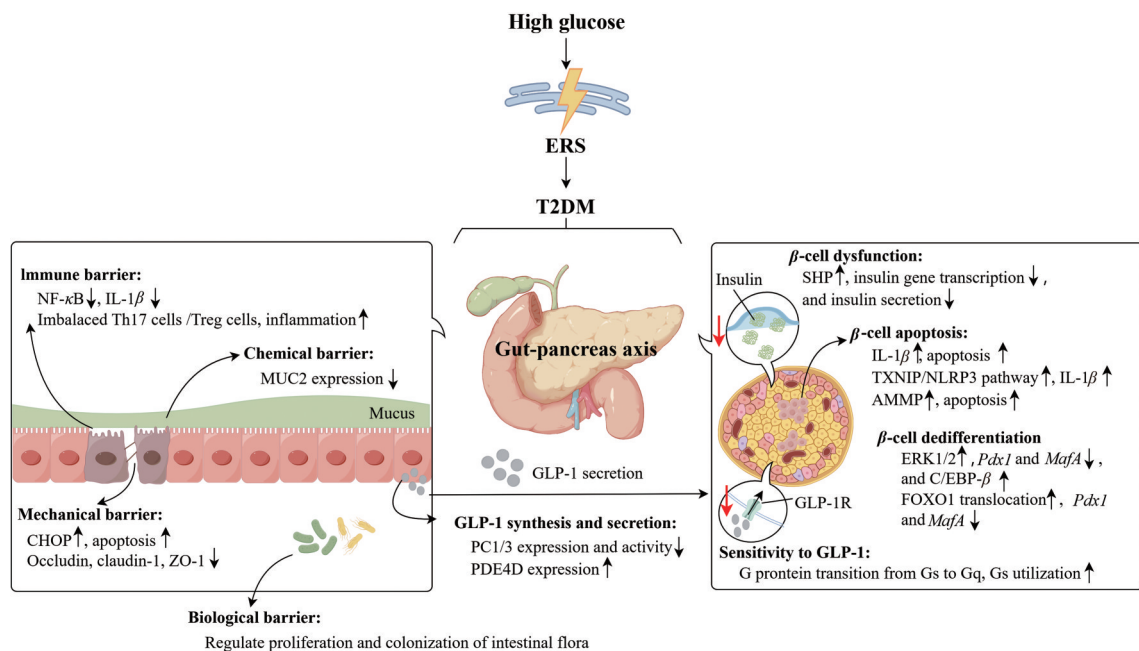


Figure 2 The mechanism of ERS regulating gut-pancreas axis in T2DM. ERS: Endoplasmic reticulum stress; T2DM: Type 2 diabetes mellitus; GLP-1: Glucagon-like peptide-1; PC1/3: Prohormone convertase 1/3; PDE4D: Phosphodiesterase 4D; NF- κ B: Nuclear factor kappa-B; IL-1 β : Interleukin-1 β ; Th17 cells: Helper T cells 17; Treg cells: Regulatory T cells; MUC2: Mucin 2; ZO-1: Zonula occludens-1; SHP: Small heterodimer partner; TXNIP: Thioredoxin-interacting protein; NLRP3: NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3; AMMP: Abnormal mitochondrial membrane potential; ERK1/2: Extracellular signal-regulated kinase 1/2; Pdx1: Pancreatic and duodenal homeobox factor 1; MafA: V-mafmusculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homologue A; C/EBP- β : CCAAT/enhancer binding protein β ; FOXO1: Forkhead box protein O1

References

- [1] Folli F, Finzi G, Manfrini R, et al. Mechanisms of action of incretin receptor based dual- and tri-agonists in pancreatic islets [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2023, 325: E595-E609.
- [2] Unger RH, Eisentraut AM. Entero-insular axis [J]. *Arch Intern Med*, 1969, 123: 261-266.
- [3] Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14: 88-98.
- [4] Drucker DJ, Holst JJ. The expanding incretin universe: from basic biology to clinical translation [J]. *Diabetologia*, 2023, 66: 1765-1779.
- [5] Caesar R. Pharmacologic and nonpharmacologic therapies for the gut microbiota in type 2 diabetes [J]. *Can J Diabetes*, 2019, 43: 224-231.
- [6] Back SH, Kaufman RJ. Endoplasmic reticulum stress and type 2 diabetes [J]. *Annu Rev Biochem*, 2012, 81: 767-793.
- [7] Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8: 519-529.
- [8] Ren J, Bi Y, Sowers JR, et al. Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in cardiovascular diseases [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18: 499-521.
- [9] Hetz C, Zhang K, Kaufman RJ. Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21: 421-438.
- [10] Moon S, Jung HS. Endoplasmic reticulum stress and dysregulated autophagy in human pancreatic beta cells [J]. *Diabetes Metab J*, 2022, 46: 533-542.
- [11] Marciniak SJ, Chambers JE, Ron D. Pharmacological targeting of endoplasmic reticulum stress in disease [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21: 115-140.
- [12] Rowlands J, Heng J, Newsholme P, et al. Pleiotropic effects of GLP-1 and analogs on cell signaling, metabolism, and function [J]. *Front Endocrinol*, 2018, 9: 672.
- [13] Hayashi H, Yamada R, Das SS, et al. Glucagon-like peptide-1 production in the GLUTag cell line is impaired by free fatty acids *via* endoplasmic reticulum stress [J]. *Metabolism*, 2014, 63: 800-811.
- [14] Lee JH, Ryu H, Lee H, et al. Endoplasmic reticulum stress in pancreatic β cells induces incretin desensitization and β -cell dysfunction *via* ATF4-mediated PDE4D expression [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2023, 325: E448-E465.
- [15] Cheong YH, Kim MK, Son MH, et al. Glucose exposure pattern determines glucagon-like peptide 1 receptor expression and signaling through endoplasmic reticulum stress in rat insulinoma cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 414: 220-225.
- [16] Gao Y, Ryu H, Lee H, et al. ER stress and unfolded protein response (UPR) signaling modulate GLP-1 receptor signaling in the pancreatic islets [J]. *Mol Cells*, 2024, 47: 100004.
- [17] Widenmaier SB, Ao Z, Kim SJ, et al. Suppression of p38 MAPK and JNK *via* Akt-mediated inhibition of apoptosis signal-regulating kinase 1 constitutes a core component of the β -cell pro-survival effects of glucose-dependent insulinotropic polypeptide [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284: 30372-30382.
- [18] Lavine JA, Raess PW, Stapleton DS, et al. Cholecystokinin is up-regulated in obese mouse islets and expands β -cell mass by increasing β -cell survival [J]. *Endocrinology*, 2010, 151: 3577-3588.
- [19] Tan YR, Shen SY, Shen HQ, et al. The role of endoplasmic reticulum stress in regulation of intestinal barrier and inflammatory bowel disease [J]. *Exp Cell Res*, 2023, 424: 113472.
- [20] Yuan JH, Xie QS, Chen GC, et al. Impaired intestinal barrier function in type 2 diabetic patients measured by serum LPS, Zonulin, and IFABP [J]. *J Diabetes Complications*, 2021, 35: 107766.
- [21] Di Tommaso N, Gasbarrini A, Ponziani FR. Intestinal barrier in human health and disease [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18: 12836.
- [22] Wan Y, Yang L, Jiang S, et al. Excessive apoptosis in ulcerative colitis: crosstalk between apoptosis, ROS, ER stress, and intestinal homeostasis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2022, 28: 639-648.
- [23] Ohashi W, Kimura S, Iwanaga T, et al. Zinc transporter SLC39A7/ZIP7 promotes intestinal epithelial self-renewal by resolving ER stress [J]. *PLoS Genet*, 2016, 12: e1006349.
- [24] Adulcikas J, Sonda S, Norouzi S, et al. Targeting the zinc transporter ZIP7 in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes [J]. *Nutrients*, 2019, 11: 408.
- [25] Parikh K, Antanaviciute A, Fawcner-Corbett D, et al. Colonic epithelial cell diversity in health and inflammatory bowel disease [J]. *Nature*, 2019, 567: 49-55.
- [26] Laudisi F, Di Fusco D, Dinallo V, et al. The food additive maltodextrin promotes endoplasmic reticulum stress-driven mucus depletion and exacerbates intestinal inflammation [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2019, 7: 457-473.
- [27] Lin R, Sun Y, Ye W, et al. T-2 toxin inhibits the production of mucin *via* activating the IRE1/XBP1 pathway [J]. *Toxicology*, 2019, 424: 152230.
- [28] Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of disease: inflammatory bowel diseases [J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94: 155-165.
- [29] Duan J, Matute JD, Unger LW, et al. Endoplasmic reticulum stress in the intestinal epithelium initiates purine metabolite synthesis and promotes Th17 cell differentiation in the gut [J]. *Immunity*, 2023, 56: 1115-1131.
- [30] Rohr MW, Narasimhulu CA, Rudeski-Rohr TA, et al. Negative effects of a high-fat diet on intestinal permeability: a review [J]. *Adv Nutr*, 2020, 11: 77-91.
- [31] Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, et al. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders [J]. *Immunity*, 2022, 55: 31-55.

- [32] Liu L, Zhang J, Cheng Y, et al. Gut microbiota: a new target for T2DM prevention and treatment [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 958218.
- [33] Rubin BE, Diamond S, Cress BF, et al. Species- and site-specific genome editing in complex bacterial communities [J]. *Nat Microbiol*, 2021, 7: 34-47.
- [34] Cao P, Chen Y, Guo X, et al. *Fusobacterium nucleatum* activates endoplasmic reticulum stress to promote Crohn's disease development *via* the upregulation of CARD3 expression [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 106.
- [35] Sanjiwani MID, Aryadi IPH, Semadi IMS. Review of literature on *Akkermansia muciniphila* and its possible role in the etiopathogenesis and therapy of type 2 diabetes mellitus [J]. *J ASEAN Fed Endocr Soc*, 2022, 37: 69-74.
- [36] Yong J, Johnson JD, Arvan P, et al. Therapeutic opportunities for pancreatic β -cell ER stress in diabetes mellitus [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17: 455-467.
- [37] Lee JH, Lee J. Endoplasmic reticulum (ER) stress and its role in pancreatic β -cell dysfunction and senescence in type 2 diabetes [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 4843.
- [38] Wang R, Munoz EE, Zhu S, et al. PERK gene dosage regulates glucose homeostasis by modulating pancreatic β -cell functions [J]. *PLoS One*, 2014, 9: e99684.
- [39] Kitakaze K, Oyadomari M, Zhang J, et al. ATF4-mediated transcriptional regulation protects against β -cell loss during endoplasmic reticulum stress in a mouse model [J]. *Mol Metab*, 2021, 54: 101338.
- [40] Back SH, Scheuner D, Han J, et al. Translation attenuation through eIF2 α phosphorylation prevents oxidative stress and maintains the differentiated state in beta cells [J]. *Cell Metab*, 2009, 10: 13-26.
- [41] Yong J, Parekh VS, Reilly SM, et al. *Chop/Ddit3* depletion in β cells alleviates ER stress and corrects hepatic steatosis in mice [J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13: eaba9796.
- [42] Lipson KL, Fonseca SG, Ishigaki S, et al. Regulation of insulin biosynthesis in pancreatic beta cells by an endoplasmic reticulum-resident protein kinase IRE1 [J]. *Cell Metab*, 2006, 4: 245-254.
- [43] Ota A, Wang Y. Cdc37/Hsp90 protein-mediated regulation of IRE1 α protein activity in endoplasmic reticulum stress response and insulin synthesis in INS-1 cells [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287: 6266-6274.
- [44] Allagnat F, Christulia F, Ortis F, et al. Sustained production of spliced X-box binding protein 1 (XBP1) induces pancreatic beta cell dysfunction and apoptosis [J]. *Diabetologia*, 2010, 53: 1120-1130.
- [45] Lee K, Chan JY, Liang C, et al. XBP1 maintains beta cell identity, represses beta-to-alpha cell transdifferentiation and protects against diabetic beta cell failure during metabolic stress in mice [J]. *Diabetologia*, 2022, 65: 984-996.
- [46] Sharma RB, O'Donnell AC, Stamateris RE, et al. Insulin demand regulates β cell number *via* the unfolded protein response [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125: 3831-3846.
- [47] Seo HY, Kim YD, Lee KM, et al. Endoplasmic reticulum stress-induced activation of activating transcription factor 6 decreases insulin gene expression *via* up-regulation of orphan nuclear receptor small heterodimer partner [J]. *Endocrinology*, 2008, 149: 3832-3841.
- [48] Sharma RB, Darko C, Alonso LC. Intersection of the ATF6 and XBP1 ER stress pathways in mouse islet cells [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295: 14164-14177.
- [49] Sharma RB, Landa-Galván HV, Alonso LC. Living dangerously: protective and harmful ER stress responses in pancreatic β -cells [J]. *Diabetes*, 2021, 70: 2431-2443.
- [50] Gao Y, Sartori DJ, Li C, et al. PERK is required in the adult pancreas and is essential for maintenance of glucose homeostasis [J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32: 5129-5139.
- [51] Lerner AG, Upton JP, Praveen PV, et al. IRE1 α induces thioredoxin-interacting protein to activate the NLRP3 inflammasome and promote programmed cell death under irremediable ER stress [J]. *Cell Metab*, 2012, 16: 250-264.
- [52] Song B, Scheuner D, Ron D, et al. Chop deletion reduces oxidative stress, improves β cell function, and promotes cell survival in multiple mouse models of diabetes [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118: 3378-3389.
- [53] Grieco FA, Schiavo AA, Brozzi F, et al. The miRNAs miR-211-5p and miR-204-5p modulate ER stress in human beta cells [J]. *J Mol Endocrinol*, 2019, 63: 139-149.
- [54] Luciani DS, Gwiazda KS, Yang TL, et al. Roles of IP3R and RyR Ca²⁺ channels in endoplasmic reticulum stress and β -cell death [J]. *Diabetes*, 2009, 58: 422-432.
- [55] Niu F, Liu W, Ren Y, et al. β -cell neogenesis: a rising star to rescue diabetes mellitus [J]. *J Adv Res*, 2024, 62: 71-89.
- [56] Lombardi A, Ulianich L, Treglia AS, et al. Increased hexosamine biosynthetic pathway flux dedifferentiates INS-1E cells and murine islets by an extracellular signal-regulated kinase (ERK)1/2-mediated signal transmission pathway [J]. *Diabetologia*, 2012, 55: 141-153.
- [57] Brusco N. Intra-islet insulin synthesis defects are associated with endoplasmic reticulum stress and loss of beta cell identity in human diabetes [J]. *Diabetologia*, 2023, 66: 354-366.
- [58] Chen CW, Guan BJ, Alzahrani MR, et al. Adaptation to chronic ER stress enforces pancreatic β -cell plasticity [J]. *Nat Commun*, 2022, 13: 4621.
- [59] Newsholme P, Cruzat VF, Keane KN, et al. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes [J]. *Biochem J*, 2016, 473: 4527-4550.
- [60] Kondo M, Tanabe K, Amo-Shiinoki K, et al. Activation of GLP-1 receptor signalling alleviates cellular stresses and improves beta cell function in a mouse model of Wolfram syndrome [J].

- Diabetologia, 2018, 61: 2189-2201.
- [61] Fu J, Nchambi KM, Wu H, et al. Liraglutide protects pancreatic β cells from endoplasmic reticulum stress by upregulating MANF to promote autophagy turnover [J]. Life Sci, 2020, 252: 117648.
- [62] Fang T, Huang S, Chen Y, et al. Glucagon like peptide-1 receptor agonists alter pancreatic and hepatic histology and regulation of endoplasmic reticulum stress in high-fat diet mouse model [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2021, 129: 625-633.
- [63] Gaballah H, Zakaria SS, Mwafy SE, et al. Mechanistic insights into the effects of quercetin and/or GLP-1 analogue liraglutide on high-fat diet/streptozotocin-induced type 2 diabetes in rats [J]. Biomed Pharmacother, 2017, 92: 331-339.
- [64] Wu YJ, Guo X, Li CJ, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, vildagliptin, inhibits pancreatic beta cell apoptosis in association with its effects suppressing endoplasmic reticulum stress in *db/db* mice [J]. Metabolism, 2015, 64: 226-235.
- [65] Spezani R, Marinho TS, Macedo Cardoso LE, et al. Pancreatic islet remodeling in cotadutide-treated obese mice [J]. Life Sci, 2023, 327: 121858.
- [66] Pirags V, Lebovitz H, Fouqueray P. Imeglimin, a novel glimin oral antidiabetic, exhibits a good efficacy and safety profile in type 2 diabetic patients [J]. Diabetes Obes Metab, 2012, 14: 852-858.
- [67] Li J, Inoue R, Togashi Y, et al. Imeglimin ameliorates β -cell apoptosis by modulating the endoplasmic reticulum homeostasis pathway [J]. Diabetes, 2022, 71: 424-439.
- [68] Guo HH, Shen HR, Han YX, et al. Short chain fatty acid: a messenger of gut-organ axis for disease regulation [J]. Acta Pharm Sin (药 学 学 报), 2023, 58: 593-604.
- [69] Jin W, Fan M, Zhang Y, et al. Polydatin prevents lipotoxicity-induced dysfunction in pancreatic β -cells by inhibiting endoplasmic reticulum stress and excessive autophagy [J]. Phytomedicine, 2022, 106: 154410.
- [70] Zhang X, Jiang L, Chen H, et al. Resveratrol protected acrolein-induced ferroptosis and insulin secretion dysfunction *via* ER-stress-related PERK pathway in MIN6 cells [J]. Toxicology, 2022, 465: 153048.
- [71] Kalpana K, Priyadarshini E, Sreeja S, et al. Scopoletin intervention in pancreatic endoplasmic reticulum stress induced by lipotoxicity [J]. Cell Stress Chaperones, 2018, 23: 857-869.
- [72] Hu Y, Liu J, Yuan Y, et al. Sodium butyrate mitigates type 2 diabetes by inhibiting PERK-CHOP pathway of endoplasmic reticulum stress [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2018, 64: 112-121.