

视黄酸在糖脂代谢和胰岛素抵抗中的作用研究进展

刘名, 杨捍宇, 谢秋实, 刘李*

(中国药科大学药学院药物代谢研究中心, 江苏 南京 210009)

[摘要] 近年来研究发现体内维生素 A 类物质 (包括视黄醇、视黄醛和视黄酸) 在糖尿病的发生发展中起到重要的调节作用, 视黄酸是维生素 A 在体内的主要代谢产物, 同时也是体内重要的活性物质之一, 可以激活视黄酸受体和视黄醇类 X 受体, 从而调节体内大量基因的表达, 参与多个生理过程, 如生殖、免疫和新陈代谢。糖尿病状态下体内视黄酸浓度紊乱, 反之体内视黄酸失衡也会使糖脂代谢紊乱, 从而影响糖尿病的进程。对视黄酸在糖脂代谢、胰岛素分泌和胰岛素抵抗中的作用研究进行综述, 并探讨视黄酸与糖尿病之间的关系。

[关键词] 视黄酸; 糖代谢; 脂代谢; 胰岛素抵抗

[中图分类号] R589

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2020) 11-0846-08

Advances in Research on the Role of Retinoic Acid in Glycolipid Metabolism and Insulin Resistance

LIU Ming, YANG Hanyu, XIE Qiushi, LIU Li

(Center of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

[Abstract] Recent studies have demonstrated that vitamin A and its derivatives (including retinol, retinal and retinoic acid) play a key role in the development of diabetes mellitus. Retinoic acid, which is an essential active metabolite of vitamin A, can regulate the expression of a lot of genes via activating retinoic acid receptor and retinoid X receptor to participate in various physiological processes such as reproduction, immunization and metabolism. The concentration of retinoic acid is disordered in diabetic states *in vivo*. Inversely, retinoic acid imbalance can influence glycolipid metabolism and then affect the progression of diabetes. This article reviews the role of retinoic acid in glycolipid metabolism and insulin resistance, and discusses the relationship between retinoic acid and diabetes.

[Key words] retinoic acid; glucose metabolism; lipid metabolism; insulin resistance

维生素 A (视黄醇) 是人体所必需的脂溶性维生素, 任何动物自身不能合成维生素 A, 必须从食物中摄取^[1]。维生素 A 能调节生殖、免疫、视觉和新陈代谢, 并维持皮肤、肺、骨髓、肝脏和神经系统的正常功能^[2-3]。在正常生理条件下, 维生素 A 主要存在于肝脏、脂肪和胰腺等组织, 体内 80% 的维生素 A 以视黄醇酯的形式储存在肝脏星型胶质细胞胞质的脂滴内^[4]。在体内, 维生素 A 首先由视黄醇脱氢酶 (retinol dehydrogenase, RDH) 和醇脱氢酶 (alcohol dehydrogenase, ADH) 氧化成视黄醛, 视黄醛再经由视黄醛脱氢酶 (retinal dehydrogenase, RALDH) 不可逆氧化成视黄酸, 视黄酸是维生素 A 参与生理过程的主要活性物质^[5]。视黄酸同时也经细胞色素酶 (CYP450 酶) 中的 CYP26 家族代谢成

非活性的 4-羟基视黄酸等极性代谢物, 且视黄酸的分解代谢是维持细胞和组织视黄酸水平的关键^[6-7]。视黄酸以多种异构体形式存在, 体内视黄酸主要有全反式视黄酸 (all-trans retinoic acid, atRA)、9-顺式视黄酸 (9-cis retinoic acid, 9-cis RA)、13-顺式视黄酸 (13-cis retinoic acid, 13-cis RA) 和 9,13-顺式视黄酸 (9,13-cis retinoic acid, 9,13-cis RA)。其中 atRA 是体内的最主要的异构体形式^[8]。视黄酸主要通过激活视黄酸受体 (retinoic acid receptor, RAR) 和视黄醇类 X 受体 (retinoid X receptor, RXR) 来调控基因表达和蛋白的产生, RAR 和 RXR 可与其他核受体形成同源或异源二聚体, 包括 RAR、肝脏 X 受体 (liver X receptor, LXR)、过氧化物酶体增殖激活受体 (peroxisome proliferators activate receptors, PPAR) 等^[9-10]。据报道, 视黄酸可调控 500 多种基因, 并且参与肥胖、糖尿病、肿瘤、精神类疾病等疾病的过程^[11]。

除了血糖、血脂和胰岛素水平紊乱外, 糖尿病

接受日期: 2020-04-29

***通讯作者:** 刘李, 教授;

研究方向: 药物代谢动力学;

Tel: 025-83271006; **E-mail:** liulee@cpu.edu.cn

患者往往也伴有严重的维生素 A 类物质水平失衡。早在 1937 年就有研究人员报道糖尿病患者肝中视黄醇水平显著升高, 近期的临床研究和动物实验均显示糖尿病和肥胖引起体内维生素 A 类物质紊乱^[12-13]。笔者所在实验室研究显示, 高脂饲养大鼠和糖尿病大鼠体内维生素 A 类物质水平紊乱, 胰腺、肝和肾等组织中视黄醇浓度明显增加, 而血中视黄醇浓度明显降低, 同时还发现高脂饲养大鼠和糖尿病大鼠肝中视黄酸浓度显著增加, 而视黄醛浓度显著降低, 这种视黄醛和视黄酸浓度改变和肝脏 ADH/RDH 活性与表达降低以及 RALDH 活性与表达增加相对应^[13]。有文献报道视黄酸和 RXR 激动剂 LG268 可引起大鼠血浆中三酰甘油水平升高^[14]。另有文献报道临床病人服用视黄酸常伴随高血脂血症等副作用^[15-16]。*RALDH1a1*^{-/-} 基因敲除小鼠也表现出较低的空腹血糖和肝糖异生水平, 其肝和脂肪等组织中也呈现低浓度的视黄酸和高浓度的视黄醛, 且高脂饲料喂养也不易引起 *RALDH1a1*^{-/-} 小鼠肥胖和胰岛素抵抗发生^[17]。此外研究还发现, 用维生素 A 缺乏饲料喂养大鼠 6 周后, 维生素 A 缺乏大鼠血浆中葡萄糖、三酰甘油和胰岛素等指标相对于对照组大鼠有明显降低, 且体内脂肪堆积减少, 体质量降低^[18]。这些结果说明视黄酸浓度紊乱有可能参与糖尿病发生发展。视黄酸对糖尿病进程的影响正成为近期研究的热点, 本综述将从视黄酸对糖脂代谢、胰岛素分泌以及胰岛素抵抗的影响及其调节机制等方面展开探讨。

1 视黄酸与糖代谢

1.1 视黄酸对葡萄糖激酶的调节

葡萄糖激酶 (glucokinase, GCK) 是己糖激酶的同工酶之一, 在调节血糖的稳态过程中发挥着至关重要的作用, 多存在于胰腺 β 细胞和肝脏中^[19-20]。当体内血糖升高时, 葡萄糖转运体 2 (glucose transporter 2, GLUT2) 将葡萄糖转运至胞内, 经 GCK 磷酸化生成葡萄糖-6-磷酸 (glucose-6-phosphate, G6P), 后者可以继续参与糖酵解供能, 也可以在肝脏合成糖原储备能量^[19,21-22]。

视黄酸对 GCK 的调控主要通过诱导 GCK 的转录和翻译来实现 (见图 1)^[23]。有研究证明 2 或

20 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 视黄酸与大鼠原代肝细胞温孵 6 h 后, GCK mRNA 表达增加, 胰岛素可以协同这一作用^[23]。5 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 视黄酸与 INS-1 细胞温孵 3 或 6 h 后, 均能增加 GCK 的表达^[24]。视黄酸主要通过激活 RAR 与 RXR 结合形成的异源二聚体而实现对 GCK 表达的促进, 其结合于 RAR/RXR 的配体结合域 (ligand-binding domain, LBD), 促使该核受体复合物的 DNA 结合域 (DNA-binding domain, DBD) 与视黄酸反应元件 (RAR response element, RARE) 结合^[25]。RARE 位于 GCK 基因的启动子, 因此当视黄酸激活 RAR/RXR 时, GCK 表达上调。给予大鼠原代肝细胞 RAR 激动剂 TTNPB 和 RXR 激动剂 LG268 均能诱导 GCK 表达, 二者合用作用更加明显^[23]。同理, PPAR 反应元件 (PPAR response element, PPRE) 也存在于 GCK 基因的启动子中, 视黄酸存在时, 也可诱导 PPAR γ 与 RXR 形成的异源二聚体与 PPRE 结合, 启动 GCK 的转录^[26]。肝细胞核因子 4 α (hepatocyte nuclear factor 4 α , HNF4 α) 和鸡胎蛋白上游启动子转录因子 (chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor, COUP-TFII) 同样与 GCK 启动子中 RARE 结合, 且可以协同视黄酸对 GCK 表达的诱导^[27]。

1.2 视黄酸对磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶的调节

磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK) 主要在肝脏、肾脏和脂肪组织中表达^[28]。PEPCK 能催化草酰乙酸转化为磷酸烯醇式丙酮酸, 这一过程是肝脏糖异生一个重要的速率控制步骤^[29]。PEPCK 没有变构和翻译后修饰, 其活性受本身蛋白质丰度调节, PEPCK 的基因表达受多种激素和营养情况的调节^[30]。其中胰高血糖素、糖皮质激素和饥饿状态可以正向调节 PEPCK 的表达, 而胰岛素和葡萄糖则抑制 PEPCK 的表达^[31]。

有文献报道用维生素 A 缺乏饲料喂养小鼠 10 周后, 灌胃给予维生素 A 缺乏小鼠视黄酸 (10 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 小鼠肝脏中 PEPCK mRNA 和蛋白水平均明显增加^[32]。*RALDH1a1*^{-/-} 基因敲除小鼠肝脏中 PEPCK 基因表达显著下调, 伴随着 *RALDH1a1*^{-/-} 基因敲除小鼠空腹血糖降低, 糖异生能力下降^[33]。5 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 视黄酸与大鼠肝癌细胞 (H4IIE) 或大鼠原

代肝细胞温孵 18 h 均可以提高 PEPCK 的 mRNA 水平, 并且这一作用和糖皮质激素相协同^[34]。以上研究结果均表明视黄酸可以诱导 PEPCK 的表达。

在肝脏细胞中视黄酸诱导 PEPCK 表达的机制已经被广泛研究(见图 1), 多种蛋白能与 PEPCK 基因的启动子结合并影响其表达, 包括 RAR、RXR 和激活转录因子 2 (activating transcription factor 2, ATF2) 等^[35]。Lucas 等^[36]证明在 H4IIE 细胞中 PEPCK 基因启动子 -451 到 -434 序列中存在 RARE1 反应元件, 视黄酸不仅可以激活 RAR 受体与 RARE1 结合, 也可以通过激活 RAR 与其他核受体如 RXR 形成异源二聚体, 其与 RARE1 反应元件结合, 从而诱导 PEPCK 基因表达。该课题组随后发现 PEPCK 启动子 -402 到 -306 基因序列中存在 RARE2 反应元件, 视黄酸可以通过激活 RAR 与 RXR 形成 RAR/RXR 异源二聚体, 其与 RARE2 结合并启动 PEPCK 转录^[37]。对小鼠原代肝细胞给予视黄酸和 RXR 抑制剂 HX531, HX531 可以抑制视黄酸对

PEPCK 的诱导作用^[33]。有文献证明视黄酸可以激活 RXR, 使其与自身形成同源二聚体, RXR/RXR 与 RARE1 结合诱导 PEPCK 基因表达; 同时视黄酸也会激活 RXR 与 COUPTF-II 结合, 这一受体复合物会与 RARE2 结合, 进一步增加 PEPCK 表达^[38]。此外, 视黄酸可以诱导 HepG2 细胞中 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen activated protein kinase, p38 MAPK) 表达^[35], p38 MAPK 作为 ATF-2 的公认修饰剂, 可以磷酸化 ATF-2 的特定碱基, 使其 mRNA 和蛋白表达增加。ATF2 可以与 PEPCK 的启动子中环磷酸腺苷反应元件 1 (cyclic AMP response element 1, CRE-1) 结合, 增加 PEPCK 启动子活性, 诱导 PEPCK 基因表达^[39]。因此笔者推测视黄酸也可能通过 p38 MAPK-ATF2 通路诱导 PEPCK 基因表达。但在小鼠 3T3-442A 脂肪前体细胞中, 视黄酸通过促使 PPAR/RXR 异源二聚体与 PEPCK 基因序列中 RARE3 (位于大鼠脂肪 PEPCK 基因的 -2999 到 -2987 序列之间) 结合, 诱导 PEPCK 基因表达^[40]。

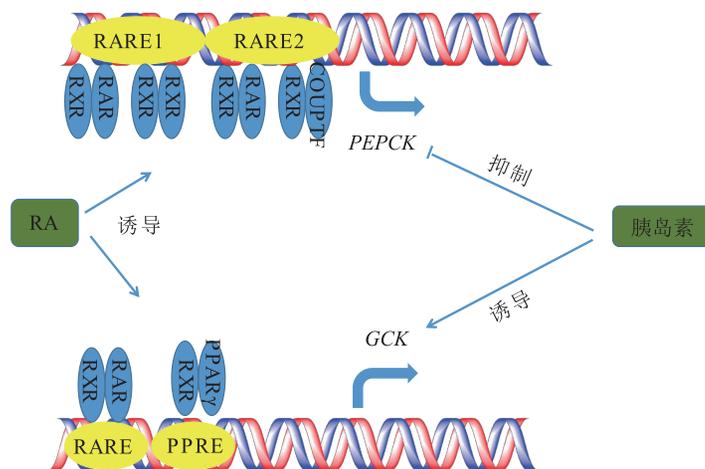


图 1 肝脏视黄酸对 GSK 和 PEPCK 基因表达的调节机制

Figure 1 Regulating mechanism of retinoic acid on the expression of GSK and PEPCK genes in liver

2 视黄酸与脂质代谢

脂肪合成代谢主要在肝脏和脂肪组织中进行, 其稳态受激素、转录因子和能量底物的相互作用的严格控制。在胰岛素刺激下, 脂肪组织中三酰甘油分解成游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA), FFA 进入肝脏和肌肉等组织氧化分解供能^[41-42]; 摄食后, 通过食物摄入和肝脏新合成的 FFA 会合成三酰甘油储存在脂肪和肝脏等组织^[43]。

在临床上, 视黄酸被用来治疗急性早幼粒细胞白血病和各种皮肤病, 其副作用之一为脂质代谢紊乱, 主要表现为三酰甘油或胆固醇的升高^[15-16]。灌胃给予 SHR 大鼠 $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 全反式视黄酸 15 d 后, 大鼠血浆中的三酰甘油和胆固醇升高, 肝内脂肪大量堆积^[44]。在用维生素 A 缺乏饲料喂养 Wistar 大鼠 8 周后, 维生素 A 缺乏大鼠肝脏和白色脂肪质量相对于对照组显著下调, 同时维生素 A 缺乏大鼠可以

抵抗高果糖饲料喂养引起的肝脏脂质堆积^[45]。以上研究结果提示视黄酸可以增加脂质合成。

FFA 的合成主要受固醇类调节元件结合蛋白 (sterol-regulatory element binding proteins-1c, SREBP-1c) 调控 (见图 2)^[46-47]。视黄酸可以促使 RXR 与 LXR 结合形成异源二聚体 RXR/LXR, 该核受体复合物进一步与 SREBP-1c 启动子上的 LXR 反应元件 (LXR response element, LXRE) 结合, 诱导 SREBP-1c 的生成^[48]。Joseph 等^[49]证明 LXRE 与 SREBP-1c 基因均存在于 FAS (fatty acid synthase) 启动子中, 当 FAS 启动子中 SREBP-1c 或 LXRE 突变时, RXR/LXR 异源二聚体诱导 FAS 的表达的作用仍然存在, 表明 LXR/RXR 异源二聚体诱导 FAS 表达的作用可以不依赖于 SREBP-1c 或 LXRE, 由此我们可以推测视黄酸也可能直接通过 RXR/LXR 异源二聚体诱导 FAS 的合成。视黄酸也可以激活 RAR 受体, 直接诱导甾醇辅酶 A 脱氢酶 (stearoyl-CoA desaturase, SCD) 基因表达, 促进 FFA 合成,

这一作用可以被 RAR 特异性抑制剂所逆转^[50]。视黄酸和贝莎洛汀等 RXR 激动剂均能通过促使 RXR 与 PPAR γ 形成异源二聚体从而增加 SREBP-1c 基因表达, 最终促进 FFA 的合成^[51]。脂质合成和分解过程均影响最后脂质的稳态, 体内三酰甘油的分解主要受脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL) 调控, 载脂蛋白 (apolipoprotein CIII, Apo CIII) 是体内 LPL 活性的天然抑制剂^[52]。视黄酸和 RXR 受体激动剂 LG100286 均可使 Apo CIII 的基因和蛋白水平升高^[53], Apo CIII 表达增加, 体内三酰甘油堆积^[28,54]。而视黄酸可以激活 RXR^[9], 由此推测视黄酸还可能通过激活 RXR 诱导 Apo CIII 基因表达, 使得 Apo CIII 上调, 进一步抑制 LPL 的活性, 导致三酰甘油分解减少, 脂质堆积。

由此可见, 视黄酸在脂质生成和分解过程中均发挥着重要作用, 是维持体内脂质稳态必不可少的重要成分之一, 在外源性给予过多视黄酸时可能会造成肥胖、脂质堆积等不良反应。

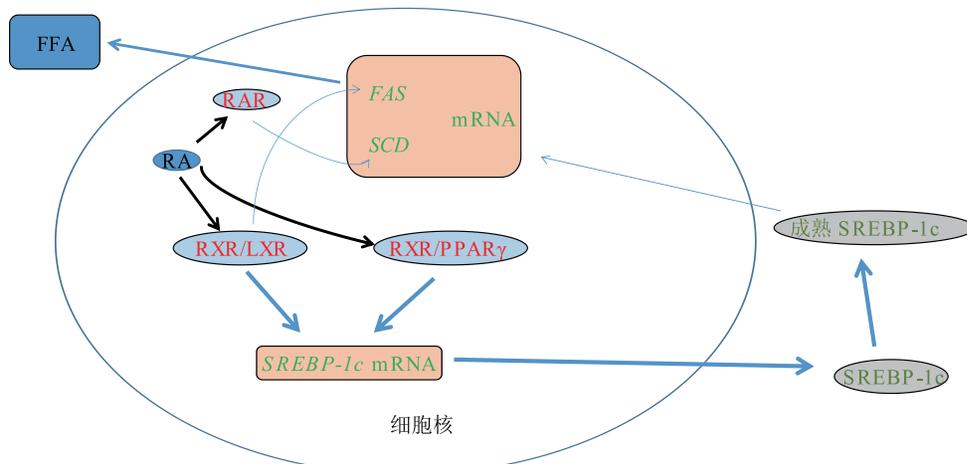


图 2 肝脏视黄酸对脂质合成的调节机制

Figure 2 Regulating mechanism of retinoic acid on lipid synthesis in liver

3 视黄酸与胰岛素抵抗

3.1 视黄酸与胰岛素分泌

胰岛素由胰腺 β 细胞合成并分泌, 当葡萄糖浓度达到阈值时, 葡萄糖刺激胰腺中葡萄糖感受器 GLUT2 和 GCK^[55]。葡萄糖通过 GLUT2 进入胞内, GCK 将其磷酸化形成葡萄糖-6-磷酸, 葡萄糖-6-磷酸进入糖酵解过程, 产生腺嘌呤核苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP), 从而使得 ATP/腺

嘌呤核苷二磷酸 (adenine nucleoside diphosphate, ADP) 比率增加, 细胞膜 K^+ 通道关闭、去极化、 Ca^{2+} 内流, 胞内 Ca^{2+} 浓度增加, 进而介导胰岛素分泌^[56]。

Matthews 等^[57]报道, 用维生素 A 缺乏饲料喂养大鼠 70 d 后, 维生素 A 缺乏大鼠胰岛 β 细胞数量严重减少, 胰腺和血清中胰岛素水平降低, 血糖升高。分别以 $10 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $100 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 或 $1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$

视黄酸与 INS-1 细胞温孵 48 h, 结果显示葡萄糖刺激胰岛素分泌量随着视黄酸浓度增加而上调^[58]。同样地, 将 $1 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 视黄酸与 RINm5F 细胞温孵 48 h, 葡萄糖刺激胰岛素分泌量也显著增多^[59]。以上研究结果表明视黄酸可以促进胰岛素分泌。

众多文献已报道了视黄酸促进胰岛素分泌的机制。如前所述, 视黄酸能上调 GCK 的活性和表达, GCK 活性和表达上调不仅可以促进胰岛素分泌, 产生的能量也可以供给胰岛素原的合成^[24]。在 *RAR* 基因敲除小鼠体内, 胰岛素分泌水平下降, 血糖升高。并且 *RAR* 基因敲除小鼠胰腺的 *GCK* 和 *GLUT2* 基因表达显著降低; 对体外培养的 *RAR* 基因敲除小鼠胰岛给予不同浓度葡萄糖刺激, 结果显示胰岛素分泌均减少。给予正常 C57BL/6 小鼠胰岛 *RAR* 抑制剂 LE540 时出现相同现象, 视黄酸或 *RAR* 激动剂 BT10 可以逆转 LE540 抑制胰岛素分泌的作用^[60]。由此可以推测, 视黄酸可能通过激活 *RAR* 受体增加胰腺中葡萄糖感受器 GCK 和 *GLUT2* 的表达, 促进胰岛素分泌。Fernandez-Mejia 等^[61] 研究发现, 在 RIN-m5F 细胞中给予 100 和 $1\ 000 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 视黄酸后 GCK 酶活性分别增加了 50% 和 80%, GCK 的 mRNA 水平也有所上调, 同时伴随着胰岛素原 mRNA 表达的增加, 胰岛素分泌增加。胰岛素原基因转录的调控依赖于 *RAR* 等核受体与位于转录起始位点上游一小段 DNA 序列的相互作用。人类胰岛素原转录起始位点上游存在胰岛素连锁多态区域 (insulin-linked polymorphic region, ILPR), 在 ILPR 远端有一个 Ink 序列, 可以与 *RAR* 等核受体结合。将含有 Ink 序列的荧光报告基因转染到表达 *RAR* 受体的 COS7 细胞中, 当有视黄酸刺激时, Ink 序列转录水平是无视黄酸刺激时的 31 倍。同样在 HIT15 细胞中, 这一序列也可以被视黄酸激活, 因此视黄酸可能通过激活 *RAR* 受体, 继而激活 Ink 序列来启动胰岛素原基因的转录^[62]。

3.2 视黄酸与外周组织胰岛素抵抗

在胰岛素敏感的肝脏中, 胰岛素可以刺激脂肪生成、抑制糖异生、促进糖利用和糖原合成^[55]。而视黄酸对肝糖代谢调控作用是双向性的。视黄酸通过诱导糖利用关键酶 GCK 表达而促进糖利用, 且

与胰岛素间存在协同诱导作用^[23]。同时视黄酸也可通过诱导糖异生中关键酶 PEPCK 和 G-6-Pase 表达促进糖异生, 而胰岛素则拮抗视黄酸诱导 PEPCK 表达的作用^[24]。视黄酸诱导 GCK 表达, 加速糖代谢, 而诱导 PEPCK 和 G-6-Pase 表达, 则增加糖异生, 可见视黄酸对肝糖代谢的最终结果取决于其净效应。当肝脏发生胰岛素抵抗时, 胰岛素不再抑制糖异生, 且糖利用受损, 但促进肝脂肪合成特性仍然保留^[63-64], 加之外周对糖摄取和利用减少, 血糖升高, 胰岛素释放增加, 促进肝脂肪合成, 肝脂肪蓄积, 加重胰岛素抵抗。胰岛素诱导 GCK 作用和抑制 PEPCK 表达作用减弱, 导致视黄酸诱导糖异生作用相对增强^[2, 33]。此外视黄酸诱导 SREBP-1c 表达, 促进脂肪合成, 进一步加重肝胰岛素抵抗和肝糖代谢损伤, 共同导致糖尿病或加重糖尿病症状。

在肌肉组织中, 胰岛素不仅可以影响 GCK、PEPCK 的活性和表达来控制血糖, 还可以刺激肌肉组织的葡萄糖转运, 增加葡萄糖的转运速率可以加快细胞对葡萄糖的利用^[65]。骨骼肌营养物质的过度供应会产生代谢副产物, 导致胰岛素抵抗。神经酰胺、活性氧、二酰甘油和柠檬酸循环中间体等代谢物都被认为是胰岛素作用的抑制剂, 大多数研究者认为过量的神经酰胺是肌肉胰岛素抵抗的原因之一^[66]。体外给予人红细胞 $3.3 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 视黄酸 48 h 后, 胞内的神经酰胺浓度显著增加^[67]。在 L6 细胞中, 葡萄糖摄取主要依赖于葡萄糖转运体 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 转位作用, 然而 GLUT4 的转位作用随着神经酰胺浓度增加而减弱, 肌肉细胞糖摄取减少进而引发肌胰岛素抵抗的发生^[68-69]。因而视黄酸可能通过上调神经酰胺引起 GLUT4 转位减少, 肌肉细胞糖摄取减少导致肌胰岛素抵抗。同时神经酰胺还可以激活蛋白磷酸酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A)、降低蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB, Akt) 活性, 从而导致胰岛素抵抗^[70-72]。因此视黄酸在肌肉组织中可能通过促进神经酰胺等代谢物的过量产生来引起胰岛素抵抗的发生。

4 结语

视黄酸是调节生理过程必不可少的活性成分之

一, 但其在体内失衡所带来的风险也不容忽视。虽然有文献证明视黄酸可以通过促进胰岛素分泌来改善小鼠糖尿病症状^[73], 然而这种现象并没有临床试验支持, 并且我们也不能忽视视黄酸在临床应用

过程中引发的高血脂症, 这一副作用也会加重胰岛素抵抗。在今后视黄酸的应用过程中如何使其发挥最大作用同时又能规避其副作用是我们将来努力的方向。

【参考文献】

- [1] Blomhoff R, Blomhoff H K. Overview of retinoid metabolism and function[J]. *J Neurobiol*, 2006, 66(7): 606-630.
- [2] Zhao S, Li R, Li Y, et al. Roles of vitamin A status and retinoids in glucose and fatty acid metabolism[J]. *Biochem Cell Biol*, 2012, 90(2): 142-152.
- [3] Berry D C, Levi L, Noy N. Holo-retinol-binding protein and its receptor STRA6 drive oncogenic transformation[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(21): 6341-6351.
- [4] Senoo H. Structure and function of hepatic stellate cells[J]. *Med Electron Microsc*, 2004, 37(1): 3-15.
- [5] Theodosiou M, Laudet V, Schubert M. From carrot to clinic: an overview of the retinoic acid signaling pathway[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67(9): 1423-1445.
- [6] Duester G. Retinoic acid synthesis and signaling during early organogenesis[J]. *Cell*, 2008, 134(6): 921-931.
- [7] Marill J, Idres N, Capron C C, et al. Retinoic acid metabolism and mechanism of action: a review[J]. *Curr Drug Metab*, 2003, 4(1): 1-10.
- [8] Kane M A. Analysis, occurrence, and function of 9-cis-retinoic acid[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1821(1): 10-20.
- [9] Zhang R, Wang Y, Li R, et al. Transcriptional factors mediating retinoic acid signals in the control of energy metabolism[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(6): 14210-14244.
- [10] Hurst R J, Elese K J. Retinoic acid signalling in gastrointestinal parasite infections: lessons from mouse models[J]. *Parasite Immunol*, 2012, 34(7): 351-359.
- [11] Balmer J E, Blomhoff R. Gene expression regulation by retinoic acid[J]. *J Lipid Res*, 2002, 43(11): 1773-1808.
- [12] Iqbal S, Naseem I. Role of vitamin A in type 2 diabetes mellitus biology: effects of intervention therapy in a deficient state[J]. *Nutrition*, 2015, 31(7/8): 901-907.
- [13] Zhang M, Liu C, Hu M Y, et al. High-fat diet enhanced retinal dehydrogenase activity, but suppressed retinol dehydrogenase activity in liver of rats[J]. *J Pharmacol Sci*, 2015, 127(4): 430-438.
- [14] Krupkova M, Janku M, Liska F, et al. Pharmacogenetic model of retinoic acid-induced dyslipidemia and insulin resistance[J]. *Pharmacogenomics*, 2009, 10(12): 1915-1927.
- [15] Gu W, Hu S, He B, et al. Metabolites of acute promyelocytic leukemia cells participate in contributing to hypertriglyceridemia induced by all-trans retinoic acid[J]. *Leuk Res*, 2009, 33(4): 592-594.
- [16] Klor H U, Weizel A, Augustin M, et al. The impact of oral vitamin A derivatives on lipid metabolism - What recommendations can be derived for dealing with this issue in the daily dermatological practice?[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2011, 9(8): 600-606.
- [17] Ziouzenkova O, Orasanu U G, Sharlach M, et al. Retinaldehyde represses adipogenesis and diet-induced obesity[J]. *Nat Med*, 2007, 13(6): 695-702.
- [18] Li Y, Li R, Chen W, et al. Vitamin A status and its metabolism contribute to the regulation of hepatic genes during the cycle of fasting and refeeding in rats[J]. *J Nutr Biochem*, 2016, 30: 33-43.
- [19] Cabrera-Valladares G, Matschinsky F M, Wang J, et al. Effect of retinoic acid on glucokinase activity and gene expression in neonatal and adult cultured hepatocytes[J]. *Life Sci*, 2001, 68(25): 2813-2824.
- [20] Sterisha S M, Miller B G. Molecular and cellular regulation of human glucokinase[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2019, 663: 199-213.
- [21] Oosterveer M H, Schoonjans K. Hepatic glucose sensing and integrative pathways in the liver[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(8): 1453-1467.
- [22] Markwardt M L, Seckinger K M, Rizzo M A. Regulation of glucokinase by intracellular calcium levels in pancreatic beta cells[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(6): 3000-3009.
- [23] Chen G, Zhang Y, Lu D, et al. Retinoids synergize with insulin to induce hepatic Gck expression[J]. *Biochem J*, 2009, 419(3): 645-653.
- [24] Li R, Chen W, Li Y, et al. Retinoids synergized with insulin to induce Srebp-1c expression and activated its promoter via the two liver X receptor binding sites that mediate insulin action[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 406(2): 268-272.
- [25] Piskunov A, Altanoury Z, Rochette-Egly C. Nuclear and extra-nuclear effects of retinoid acid receptors: how they are interconnected[J]. *Subcell Biochem*, 2014, 70: 103-127.
- [26] Kim S Y, Kim H I, Park S K, et al. Liver glucokinase can be activated

- by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma[J]. *Diabetes*, 2004, 53: 66-70.
- [27] Li R, Zhang R, Li Y, *et al.* A RARE of hepatic Gck promoter interacts with RARalpha, HNF4alpha and COUP-TFII that affect retinoic acid- and insulin-induced Gck expression[J]. *J Nutr Biochem*, 2014, 25(9): 964-976.
- [28] Hanson R W, Hakimi P. Born to run; the story of the PEPCK-Cmus mouse[J]. *Biochimie*, 2008, 90(6): 838-842.
- [29] Mendez-Lucas A, Duarte J A, Sunny N E, *et al.* PEPCK-M expression in mouse liver potentiates, not replaces, PEPCK-C mediated gluconeogenesis[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(1): 105-113.
- [30] Shao J, Qiao L, Janssen R C, *et al.* Chronic hyperglycemia enhances PEPCK gene expression and hepatocellular glucose production via elevated liver activating protein/liver inhibitory protein ratio[J]. *Diabetes*, 2005, 54(4): 976-984.
- [31] Quinn P G, Yeagley D. Insulin regulation of PEPCK gene expression: a model for rapid and reversible modulation[J]. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*, 2005, 5(4): 423-437.
- [32] Scribner K B, Odom D P, Mcgrane M M. Vitamin A status in mice affects the histone code of the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene in liver[J]. *J Nutr*, 2005, 135(12): 2774-2779.
- [33] Kiefer F W, Orasanu G, Nallamshetty S, *et al.* Retinaldehyde dehydrogenase 1 coordinates hepatic gluconeogenesis and lipid metabolism[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(7): 3089-3099.
- [34] Wang X L, Herzog B, Waltner-Law M, *et al.* The synergistic effect of dexamethasone and all-trans-retinoic acid on hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase gene expression involves the coactivator p300[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(33): 34191-34200.
- [35] Lee M Y, Jung C H, Lee K, *et al.* Activating transcription factor-2 mediates transcriptional regulation of gluconeogenic gene PEPCK by retinoic acid[J]. *Diabetes*, 2002, 51(12): 3400-3407.
- [36] Lucas P C, O'Brien R M, Mitchell J A, *et al.* A retinoic acid response element is part of a pleiotropic domain in the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene[J]. *PNAS*, 1991, 88(6): 2184-2188.
- [37] Scott D K, Mitchell J A, Granner D K. Identification and characterization of the second retinoic acid response element in the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene promoter[J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(11): 6260-6264.
- [38] Shin D J, Odom D P, Scribner K B, *et al.* Retinoid regulation of the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene in liver[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2002, 195(1/2): 39-54.
- [39] Cheong J, Coligan J E, Shuman J D. Activating transcription factor-2 regulates phosphoenolpyruvate carboxykinase transcription through a stress-inducible mitogen-activated protein kinase pathway[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(35): 22714-22718.
- [40] Cadoudal T, Glorian M, Massias A, *et al.* Retinoids upregulate phosphoenolpyruvate carboxykinase and glyceroneogenesis in human and rodent adipocytes[J]. *J Nutr*, 2008, 138(6): 1004-1009.
- [41] Jaworski K, Sarkadi-Nagy E, Duncan R E, *et al.* Regulation of triglyceride metabolism. IV. Hormonal regulation of lipolysis in adipose tissue[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 293(1): 1-4.
- [42] Cahill G F, Jr. Fuel metabolism in starvation[J]. *Annu Rev Nutr*, 2006, 26: 1-22.
- [43] Chitraju C, Mejhert N, Haas J T, *et al.* Triglyceride synthesis by DGAT1 protects adipocytes from lipid-induced ER stress during Lipolysis[J]. *Cell Metab*, 2017, 26(2): 407-418.
- [44] Krupkova M, Liska F, Sedova L, *et al.* Pharmacogenomic analysis of retinoic-acid induced dyslipidemia in congenic rat model[J]. *Lipids Health Dis*, 2014, 13: 172-181.
- [45] Raja Gopal Reddy M, Pavan Kumar C, Mahesh M, *et al.* Vitamin A deficiency suppresses high fructose-induced triglyceride synthesis and elevates resolvin D1 levels[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1861(3): 156-165.
- [46] Yuan H, Shyy J Y, Martins-Green M. Second-hand smoke stimulates lipid accumulation in the liver by modulating AMPK and SREBP-1[J]. *J Hepatol*, 2009, 51(3): 535-547.
- [47] Zhang Y, Meng T, Zuo L, *et al.* Xylometal B attenuates fatty acid-induced lipid accumulation via the SREBP-1c pathway in NAFLD models[J]. *Mar Drugs*, 2017, 15(6):163-177.
- [48] Repa J J, Liang G, Ou J, *et al.* Regulation of mouse sterol regulatory element-binding protein-1c gene (SREBP-1c) by oxysterol receptors, LXRalpha and LXRBeta[J]. *Genes Dev*, 2000, 14(22): 2819-2830.
- [49] Joseph S B, Laffitte B A, Patel P H, *et al.* Direct and indirect mechanisms for regulation of fatty acid synthase gene expression by liver X receptors[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(13): 11019-11025.
- [50] Zolfaghari R, Ross A C. Recent advances in molecular cloning of fatty acid desaturase genes and the regulation of their expression by dietary vitamin A and retinoic acid[J]. *Prostag Leukotr Ess*, 2003, 68(2): 171-179.
- [51] Saeed A, Dullaart R P F, Schreuder T, *et al.* Disturbed vitamin A metabolism in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)[J].

- Nutrients*, 2017, 10(1): 29-54.
- [52] Shachter N S. Apolipoproteins C-I and C-III as important modulators of lipoprotein metabolism[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2001, 12(3): 297-304.
- [53] Chen G. Roles of Vitamin A metabolism in the development of hepatic insulin resistance[J]. *ISRN Hepatol*, 2013: 534972-534993.
- [54] Davies P J, Bsrry S A, Shipley G L, et al. Metabolic effects of rexinoids: tissue-specific regulation of lipoprotein lipase activity[J]. *Mol Pharmacol*, 2001, 59(2): 170-176.
- [55] Kostov K. Effects of magnesium deficiency on mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes: focusing on the processes of insulin secretion and signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1351-1366.
- [56] Boland B B, Rhodes C J, Grimsby J S. The dynamic plasticity of insulin production in beta-cells[J]. *Mol Metab*, 2017, 6(9): 958-973.
- [57] Matthews K A, Rhoten W B, Driscoll H K, et al. Vitamin A deficiency impairs fetal islet development and causes subsequent glucose intolerance in adult rats[J]. *J Nutr*, 2004, 134(8): 1958-1963.
- [58] Blumentrath J, Neye H, Verspohl E J. Effects of retinoids and thiazolidinediones on proliferation, insulin release, insulin mRNA, GLUT 2 transporter protein and mRNA of INS-1 cells[J]. *Cell Biochem Funct*, 2001, 19(3): 159-169.
- [59] Chertow B S, Driscoll H K, Goking N Q, et al. Retinoid-X receptors and the effects of 9-*cis*-retinoic acid on insulin secretion from RINm5F cells[J]. *Metabolism*, 1997, 46(6): 656-660.
- [60] Brun P J, Grijalva A, Rausch R, et al. Retinoic acid receptor signaling is required to maintain glucose-stimulated insulin secretion and beta-cell mass[J]. *FASEB J*, 2015, 29(2): 671-683.
- [61] Fernandez-Mejia C, Davidson M B. Regulation of glucokinase and proinsulin gene expression and insulin secretion in RIN-m5F cells by dexamethasone, retinoic acid, and thyroid hormone[J]. *Endocrinology*, 1992, 130(3): 1660-1668.
- [62] Clark A R, Wilson M E, London N J, et al. Identification and characterization of a functional retinoic acid/thyroid hormone-response element upstream of the human insulin gene enhancer[J]. *Biochem J*, 1995, 309: 863-870.
- [63] Samuel V T, Petersen K F, Shulman G I. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism[J]. *Lancet*, 2010, 375(9733): 2267-2277.
- [64] Perry R J, Samuel V T, Petersen K F, et al. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes[J]. *Nature*, 2014, 510(7503): 84-91.
- [65] Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, et al. Insulin effects in muscle and adipose tissue[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 93: 52-59.
- [66] Summers S A, Goodpaster B H. CrossTalk proposal: intramyocellular ceramide accumulation does modulate insulin resistance[J]. *J Physiol*, 2016, 594(12): 3167-3170.
- [67] Abed M, Alzoubi K, Lang F, et al. Stimulation of phospholipid scrambling of the erythrocyte membrane by 9-*cis*-retinoic acid[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(2): 543-554.
- [68] Jebailey L, Wanono O, Niu W, et al. Ceramide- and oxidant-induced insulin resistance involve loss of insulin-dependent Rac-activation and actin remodeling in muscle cells[J]. *Diabetes*, 2007, 56(2): 394-403.
- [69] Foley K P, Klip A. Dynamic GLUT4 sorting through a syntaxin-6 compartment in muscle cells is derailed by insulin resistance-causing ceramide[J]. *Biol Open*, 2014, 3(5): 314-325.
- [70] Ritter O, Jelenik T, Roden M. Lipid-mediated muscle insulin resistance: different fat, different pathways?[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2015, 93(8): 831-843.
- [71] Bikman B T, Summers S A. Ceramides as modulators of cellular and whole-body metabolism[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(11): 4222-4230.
- [72] Holland W L, Bikman B T, Wang L P, et al. Lipid-induced insulin resistance mediated by the proinflammatory receptor TLR4 requires saturated fatty acid-induced ceramide biosynthesis in mice[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(5): 1858-1870.
- [73] Chien C Y, Yuan T A, Cho C H, et al. All-trans retinoic acid ameliorates glycemic control in diabetic mice via modulating pancreatic islet production of vascular endothelial growth factor-A[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 477(4): 874-880.



【专家介绍】刘李: 教授, 博士生导师, 江苏省“青蓝工程”学术带头人、“333工程”第三层次和“六大人才高峰”培养对象, 中国药理学会药物代谢青年委员会副主任委员兼秘书长, 现任中国药科大学药学院药理系教师, 为本科生《药物代谢动力学》理论和实验课程负责人, 主持校级教改课题2项, 指导国家级大学生创新项目3项, 参编教材《药物代谢动力学》, 多次获得教学成果奖。主要研究疾病状态下代谢酶和转运体功能与表达调控及其对物质代谢的影响, 主持国家自然科学基金3项和省自然科学基金1项, 近5年共发表SCI论文30余篇, 其中Web of Science分区Q1杂志共计9篇, 同时也有部分研究工作发表在药代动力学领域权威期刊如*Drug Metabolism and Disposition*、*Frontiers in Pharmacology*。此外, 在创新药物的药物代谢动力学和生理药物代谢动力学模型方面也有研究, 主持制药企业创新药物研究合作项目6项。