



外周5-羟色胺在Toll样受体4介导的 2型糖尿病中的作用*

张艺滢 张 萍 杨 博 常晓彤**

(河北北方学院医学检验学院, 张家口 075000)

摘要 近年来, 糖尿病患病率持续攀升, 其中2型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM) 最为常见, 其主要特征为慢性低度炎症与胰岛素代谢紊乱。Toll样受体4 (TLR4) 是重要的模式识别受体, 其活化后可通过核因子 κ B (NF- κ B) 通路引起促炎细胞因子的上调, 介导T2DM的发生。外周5-羟色胺 (5-HT) 主要由肠道内定居的肠嗜铬 (EC) 细胞产生, 其与胰岛素作用的重要靶组织肝脏、脂肪和骨骼肌细胞的5-HT受体 (5-HT₁) 结合后, 可影响糖异生、脂肪动员和白色脂肪组织褐变等过程, 当外周5-HT水平升高时, 可导致机体糖脂代谢紊乱, 驱动T2DM发生发展。线粒体中5-HT在单胺氧化酶A (MAO-A) 的作用下被降解失活并产生活性氧类 (ROS), ROS过量聚积导致氧化应激反应发生, 这可能也是T2DM进展的原因。血小板是血液中5-HT的主要储存场所, 血小板表面TLR4信号的激活、细胞表面5-HT转运蛋白表达下降, 会引起血清中5-HT增加, 加速T2DM进程。因此, 抑制TLR4并降低外周5-HT水平或可成为治疗T2DM的有效策略。本文聚焦外周5-HT的合成、运输和代谢, 以及其在TLR4介导的T2DM中的作用机制, 旨在为T2DM的临床诊断、治疗及评估提供新思路。

关键词 2型糖尿病, Toll样受体4, 5-羟色胺

中图分类号 R392.6

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0520

CSTR: 12369.14.pibb.20240520

糖尿病已成为全球范围内的公共卫生问题, 其中2型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM) 占全球糖尿病病例的90%。糖尿病的发生发展与慢性低度炎症密切相关, Toll样受体4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 参与了炎症反应, 介导了T2DM的发生发展^[1], 敲除TLR4基因可以缓解高脂肪饮食诱导的T2DM^[2-3]。5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 对糖尿病具有调控作用^[4], 抑制外周5-HT水平可能减轻肥胖导致的T2DM^[5]。有研究发现, TLR4可影响外周5-HT的合成与释放^[6-7]。敲除TLR4基因对T2DM的缓解作用是否与5-HT有关, 目前尚不清楚。本文将围绕外周5-HT对TLR4介导的T2DM的作用综述, 以期对T2DM的诊断、治疗与评估策略研究提供理论基础。

1 外周5-HT的合成、运输与代谢

5-HT作为色氨酸的关键代谢产物, 是极为重要的胃肠道调节因子, 在人类与动物体内均具有广泛的生理效应^[8]。由于5-HT无法穿越血脑屏障, 大脑与肠道所产生的5-HT相互独立, 故5-HT被分为中枢5-HT和外周5-HT两部分^[9]。尽管大众通常将5-HT视为“快乐激素”, 但实际上, 人体中约95%的5-HT分布于外周, 且主要源于肠道内定居的肠嗜铬 (enterochromaffin, EC) 细胞^[10]。

* 河北省高等学校科学技术研究项目 (ZD2018076) 和河北北方学院自然科学基金项目 (XJ2024029) 资助。

** 通讯联系人。

Tel: 18931316309, E-mail: changxt1212@vip.sina.com

收稿日期: 2024-12-18, 接受日期: 2025-03-04

1.1 外周5-HT的合成

色氨酸是人体必需氨基酸,也是合成5-HT的重要前体,色氨酸的代谢物在营养、生殖、免疫和抗应激反应中起关键作用^[11]。5-HT的合成分为两个步骤。第一步,在色氨酸羟化酶(tryptophan hydroxylase, TPH)的催化作用下,将色氨酸转化为5-羟色氨酸(5-hydroxytryptophan, 5-HTP)^[12]。TPH是5-HT合成过程中的限速酶,存在TPH1和TPH2两种亚型^[9, 13]。其中,TPH1主要存在于胃肠道的EC细胞中,TPH2在中枢神经系统中表达,主要存在于脑干的中缝核^[14-15]。第二步,芳香族L-氨基酸脱羧酶(L-amino acid decarboxylase deficiency, L-AADC)会迅速将5-HTP转化为5-HT^[16]。

1.2 外周5-HT的运输与功能

新产生的5-HT被囊泡单胺转运体1(vesicular monoamine transporter 1, VMAT1)包装形成囊泡,而VMAT1是EC细胞和小部分肾上腺嗜铬细胞所特有的^[16-17]。当EC细胞受到腔内压力、化学或机械刺激时,其所储存的5-HT大部分会通过胞吐作用,从位于EC细胞基底边界附近的囊泡中释放出

来,仅有少量的5-HT会经由顶膜释放到管腔中^[16]。被EC细胞释放的5-HT可能会通过以下3种途径发挥作用:a.释放到固有层中的5-HT与神经末梢相互作用;b.被5-HT转运蛋白(serotonin reuptake transporter, SERT)吸收进入肠上皮细胞内;c.进入全身循环之中^[16]。

SERT负责5-HT的再摄取,它能够将循环中的5-HT转运到细胞内部。进入全身血液循环的5-HT会通过SERT被血小板吸收,血小板是血液中5-HT的主要储存场所。在血液中,大约95%的5-HT储存在血小板δ颗粒中,而当血小板受到刺激并活化后,5-HT就会从δ颗粒中释放出来^[18]。

血小板吸收的5-HT通过血流运输到外周靶组织,与靶器官的特异性5-羟色胺受体(5-hydroxytryptamine receptor, 5-HTR)结合而发挥相应作用,例如调节炎症反应^[19]、肝脏糖异生^[20]和白色脂肪组织的褐变^[21]等。5-HT受体可分为7个亚家族(5-HT1R~5-HT7R),除5-HT3R为离子通道受体外,其余的均为G蛋白偶联受体,它们通过不同的信号通路发挥生理功能^[22]。表1总结了外周5-HT对胰岛素作用靶组织的影响。

Table 1 Peripheral 5-HT effects on lipid and carbohydrate metabolism and their target tissues

表1 糖脂代谢中外周5-HT作用的靶组织及其对靶组织的影响

组织	5-HT对靶组织的影响	参考文献
肝脏组织	通过5-HT2BR增加糖异生	[20]
	通过5-HT2AR促进肝脏脂肪积累	[23]
	减少葡萄糖摄取	[20]
	通过5-HT4R参与炎症反应	[19]
白色脂肪组织	通过5-HT2BR增加脂肪分解	[24]
	通过5-HT2AR减少脂联素分泌	[25]
	抑制白色脂肪组织褐变过程	[26]
棕色脂肪组织	通过5-HT3R调节产热作用	[27]
肌肉组织	通过5-HT2AR增加糖酵解	[28]
	增加葡萄糖摄取	[29]

1.3 外周5-HT的降解

在5-HT的降解过程中,进入细胞内的5-HT被线粒体外膜上的单胺氧化酶A(monoamine oxidase A, MAO-A)通过氧化脱氨的方式进行降解而失活,在此过程中还会产生活性氧类(reactive oxygen species, ROS),ROS的主要成分是过氧化氢(hydrogen peroxide, H₂O₂)^[30]。当ROS过量产生、不断积累,且与细胞内的生物分子相互作用时,可能会导致氧化应激反应,从而对

机体造成不可逆的组织损伤^[31]。Abu Khadra等^[32]研究表明,在糖尿病组中,脂质过氧化的终产物丙二醛(malondialdehyde, MDA)的含量显著高于健康对照组,且糖尿病组的过氧化氢酶(catalase, CAT)活性显著低于对照组。CAT是对抗氧化应激的抗氧化酶,当其活性下降时,中和由5-HT降解产生的ROS的能力降低,此结果提示氧化应激和抗氧化酶功能缺陷可能是导致T2DM的原因。外周5-HT的合成及代谢机制如图1所示。

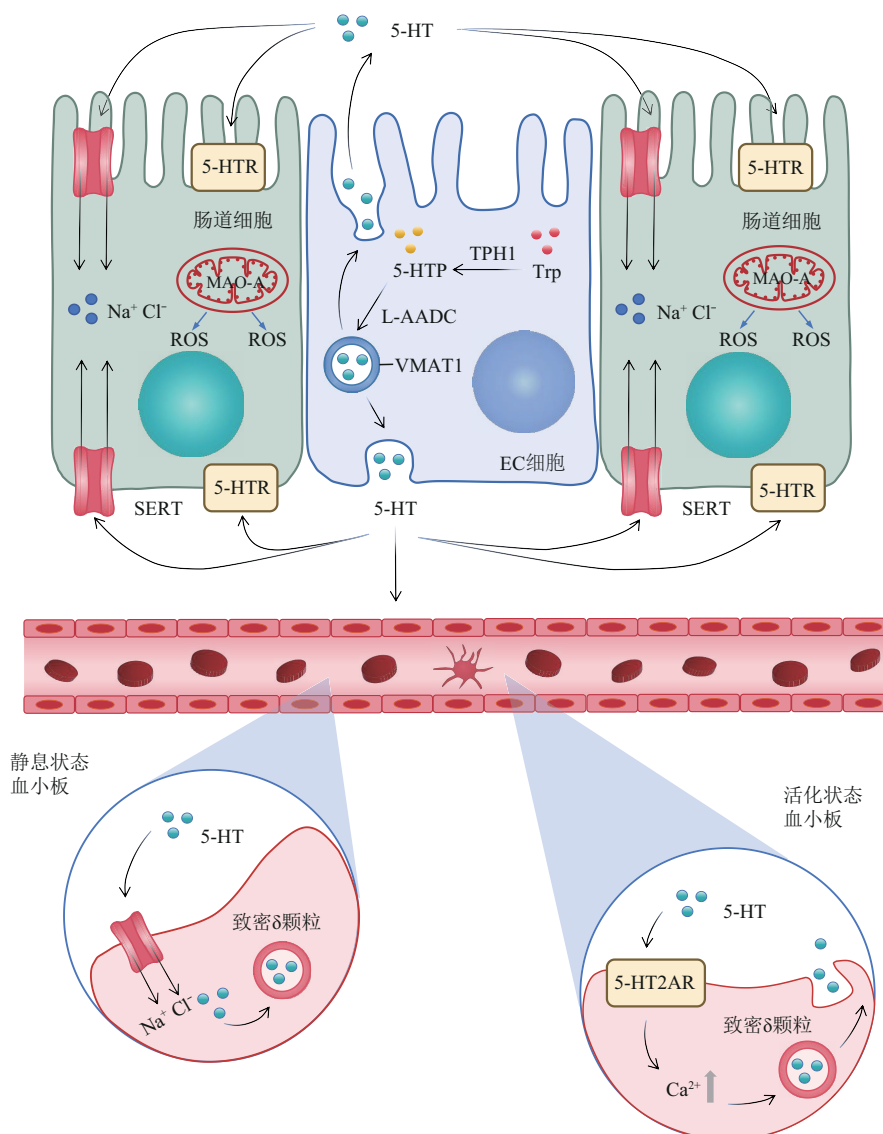


Fig. 1 The synthesis and release mechanism of peripheral 5-HT

图1 外周5-HT的合成及释放机制

5-HT: 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine); 5-HTR: 5-HT受体 (5-hydroxytryptamine receptor); Trp: 色氨酸 (tryptophan); TPH1: 色氨酸羟化酶 (tryptophan hydroxylase); 5-HTP: 5-羟色氨酸 (5-Hydroxytryptophan); L-AADC: 芳香族L-氨基酸脱羧酶 (L-amino acid decarboxylase deficiency); VMAT1: 囊泡单胺转运体1 (vesicular monoamine transporter 1); SERT: 5-HT转运蛋白 (serotonin reuptake transporter); MAO-A: 单胺氧化酶A (monoamine oxidase A); ROS: 活性氧类 (reactive oxygen species)。

2 外周5-HT在T2DM中发挥的作用

外周 5-HT 通过与胰岛素作用的靶组织肝脏、脂肪、肌肉组织细胞的 5-HTR 结合而发挥作用，调节糖脂代谢^[33]。研究表明，肠道 5-HT 的变化与 T2DM 有关，正常情况下，血液中的 5-HT 水平与血糖水平呈正相关，在 T2DM 患者中，血液中的 5-HT 水平上升至正常水平的 2 倍，糖化血红蛋白的水平升高与其一致^[34]。

2.1 肝细胞中5-HT对T2DM的调节

肝脏是调节体内循环葡萄糖和脂质代谢的主要器官。在营养物质过剩时，肝细胞会将多余的葡萄糖和脂肪酸储存为糖原和甘油三酯；在禁食期间，肝细胞通过甘油和生糖氨基酸的糖异生过程来维持血糖水平^[35]。

5-HT_{2R} 是 5-HTR 家族中的一个亚家族，包括 5-HT_{2AR}、5-HT_{2BR} 和 5-HT_{2CR} 3 种亚型。5-HT 通过 5-HT_{2BR} 调节肝细胞中的葡萄糖代谢^[30]。在

禁食状态下, 小鼠血液中 5-HT 水平和肝脏 5-HT₂BR 的表达都有所增加, 5-HT 通过 5-HT₂BR 增加果糖 1, 6-二磷酸酶 (fructose 1, 6-bisphosphatase, FBPase) 和葡萄糖 6-磷酸酶 (glucose-6-phosphatase, G6Pase) 两种限速酶的活性, 从而促进肝细胞的糖异生^[20]。5-HT 还通过 5-HT₂BR 信号转导促进葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter, GLUT) 2 的降解, 从而阻碍葡萄糖摄取。外周 5-HT 的升高促进了肝糖异生, 减少了葡萄糖利用使血糖升高, 从而促进糖尿病的发展^[20]。

5-HT 还可通过 5-HT₂AR 和 5-HT₄R 调节肝细胞的脂质代谢, 促进肝细胞中脂质积累。已有研究表明, 高脂饮食喂养的小鼠肝脏中 5-HT₂AR 表达增加, 而通过降低肝脏 5-HT₂AR 信号转导, 可改善肝脂肪变性, 在肝脏 5-HT₂AR 特异性敲除小鼠, 对高脂饮食诱导的肝脂肪变性可产生抵抗力, 不会形成脂肪肝^[23]。在高脂饮食诱导的肥胖啮齿类动物模型中, 使用药物抑制 5-HT 的合成也可减少肝脏脂质积累^[36]。Kim 等^[19] 对小鼠使用 5-HT₄R 抑制剂后发现, 小鼠血清炎症细胞因子 (肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素 (interleukin, IL)-1 和 IL-6) 水平降低, 肝脏和脂肪组织中炎症小体复合物的形成减少, 表明 5-HT₄R 参与了炎症相关途径。

2.2 脂肪细胞中5-HT对T2DM的调节

在解剖学上, 脂肪组织被分为白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 和棕色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT) 两种类型。在进食状态下, 白色脂肪细胞吸收多余的能量并以甘油三酯的形式储存; 而在禁食状态下, 白色脂肪细胞将储存的甘油三酯分解为游离脂肪酸和甘油, 以此为其他器官提供能量^[37]。而 BAT 有不同的作用机制, 其通过消耗能量来产生热量, 以维持最佳体温。需要注意的是, 脂肪分解的增加和/或脂肪细胞产热减少都会导致 T2DM 的发展。

2.2.1 白色脂肪细胞

WAT 是身体中用于储存能量的重要场所, 它的功能受到 5-HT 的调控。当 5-HT 结合 5-HT₂BR 时, 通过增加环腺苷酸 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 水平激活蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA), 活化的 PKA 介导细胞内脂肪分解的关键限速酶——激素敏感脂肪酶 (hormone-sensitive lipase, HSL) 磷酸化, 随后激活 HSL, 促进脂肪分解^[24]。抑制脂肪 5-HT₂BR 信

号可改善全身胰岛素抵抗和内脏脂肪组织炎症状况, 并伴有血浆游离脂肪酸水平的降低。5-HT 诱导的甘油三酯分解, 可导致血浆中的游离脂肪酸和甘油水平上升。游离脂肪酸通过 β 氧化过程在线粒体内分解, 生成乙酰辅酶 A (acetyl coenzyme A, acetyl-CoA)。随后, acetyl-CoA 进入三羧酸循环, 产生大量 ATP, 为机体提供能量^[38]。此外, 游离脂肪酸还可参与 TLR4 等细胞信号转导, 影响胰岛素敏感性, 游离脂肪酸水平升高可能抑制胰岛素介导的葡萄糖摄取和利用, 导致胰岛素抵抗^[38]。甘油可以促进肝脏的糖异生, 或者在肝脏中通过 β 氧化转化为 acetyl-CoA, 进而合成酮体^[39]。研究人员发现, 提高小鼠血浆中的 5-HT 水平会显著增加血浆中的甘油和游离脂肪酸水平, 然而在缺乏 5-HT₂BR 的小鼠脂肪组织中, 同样提升血浆中 5-HT 的水平, 甘油和游离脂肪酸水平增加的效应却明显减弱^[24]。

2.2.2 棕色脂肪细胞

在小鼠体内, 肩胛间区棕色脂肪组织 (interscapular brown adipose tissue, iBAT) 是主要负责产生热量的组织, iBAT 通过线粒体蛋白——解偶联蛋白 1 (uncoupling protein 1, UCP1) 的作用使线粒体氧化磷酸解耦, 将线粒体呼吸链产生的能量以热的形式释放出来^[26]。5-HT 对于小鼠 iBAT 的产热和能量分解代谢有重要影响。具体而言, 5-HT 能够抑制 iBAT 的产热和能量分解代谢功能, 其作用机制在于, 5-HT 通过 5-HT₃AR 降低 iBAT 中的 cAMP 水平, 进而减少 HSL 的活化^[27], 并且 5-HT 还会降低 UCP1 的表达, 最终实现对 iBAT 产热作用的抑制^[40]。5-HT 除了直接影响 iBAT 外, 5-HT 还可抑制 WAT 转变为 BAT 的褐变过程, 这一过程中产生的米色脂肪细胞可表达比 WAT 更高水平的 UCP1, 并通过产热消耗更多的能量^[26]。

5-HT 还具备抑制脂肪组织分泌脂联素的能力。脂联素是由脂肪细胞分泌的一种因子, 它有助于减少肝脏的糖异生过程、提高胰岛素的敏感性^[41]。在肥胖的啮齿类动物模型和 T2DM 患者体内, 血液中的脂联素水平通常较低^[42-44], 并且与体重指数 (body mass index, BMI) 成反比关系^[45]。脂联素可通过对脂肪细胞产生局部作用, 来减少 WAT 中的脂肪积累, 促进 WAT 分解和 BAT 产热, 并可通过提高 UCP1 的表达来诱导 WAT 褐变^[46]。

5-HT₂AR 会抑制脂联素释放。在遗传性肥胖小鼠中, 5-HT₂AR 的表达增加, 会导致脂联素水

平显著下降^[25]。敲除 5-HT_{2A}R 或使用抑制剂降低 5-HT_{2A}R 的表达,则可增加分化脂肪细胞系中的脂联素含量^[25]。

综上,外周 5-HT 可从多个方面对机体代谢产生不良影响,它一方面促进肝脏糖异生,提高空腹血糖水平,另一方面还会促进脂肪细胞释放游离脂肪酸和甘油,加剧代谢功能障碍。同时,5-HT 还可抑制 WAT 的褐变作用,增加肥胖发生的风险,并且可减少 BAT 中的 UCP1,抑制脂联素的表达和分泌。

2.3 骨骼肌细胞中 5-HT 对 T2DM 的调节

在 T2DM 相关研究中发现,骨骼肌 5-HT 系统与 T2DM 性疲劳的关系密切^[47]。在 T2DM 小鼠骨骼肌中,5-HT_{2A}R、TPH1 和 MAO-A 的表达明显

上调,导致 5-HT 合成和降解增加,从而引发氧化应激和炎症,影响线粒体功能,造成 ATP 合成减少,最终致使 T2DM 发展,出现骨骼肌收缩无力和疲劳感,而通过使用 5-HT_{2A} 受体拮抗剂和 5-HT 合成抑制剂,则可以有效地治疗 T2DM 性疲劳,并降低血糖和血脂。但也有研究发现,5-HT 通过 5-HT_{2A}R 增加骨骼肌细胞的葡萄糖摄取量,并且能够增加肌细胞膜上 GLUT4 的聚集,从而促进葡萄糖的利用^[29, 47]。此外,5-HT 还能通过 5-HT_{2A}R 增加小鼠骨骼肌磷酸果糖激酶(phosphofructokinase, PFK)的活性,进而促进糖酵解^[28]。骨骼肌细胞上 5-HT 对 T2DM 的具体作用机制尚未明确,需进一步研究。外周 5-HT 通过靶器官受体调节糖脂代谢的机制如图 2。

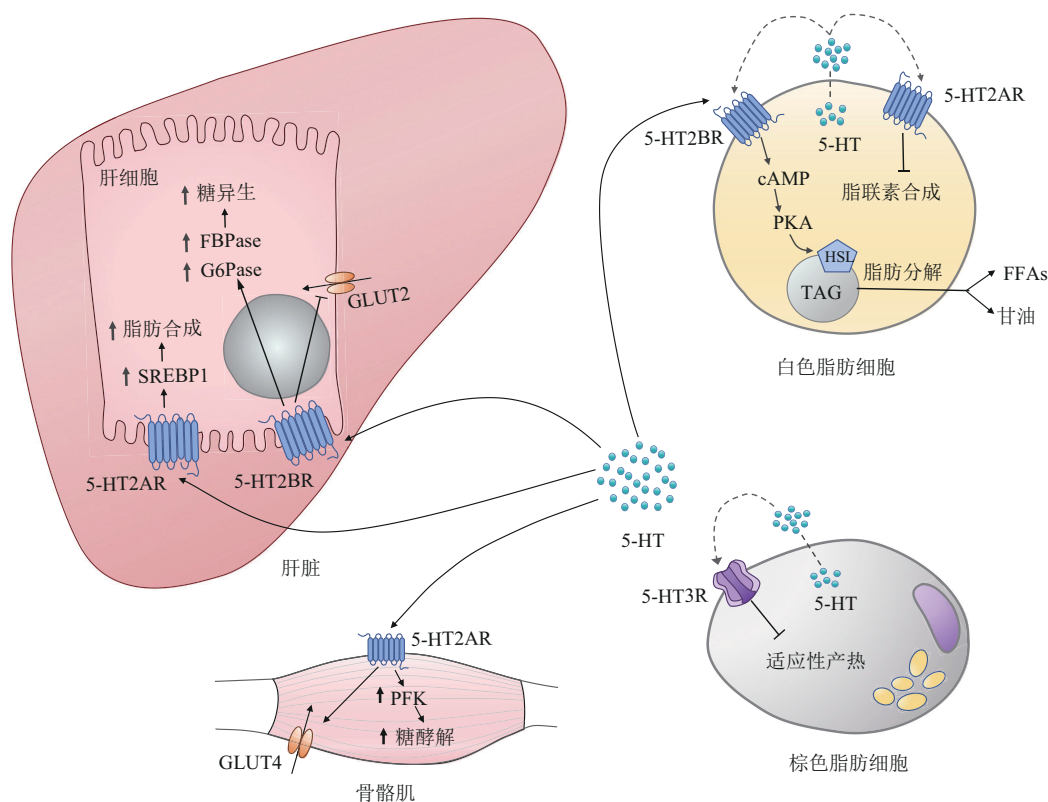


Fig. 2 The mechanism by which peripheral 5-HT regulates glucose and lipid metabolism through target organ receptors

图2 外周5-HT通过靶器官受体调节糖脂代谢的机制

5-HT_{2A}R: 5-HT 受体 (5-hydroxytryptamine receptor); GLUT: 葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter); PFK: 磷酸果糖激酶 (phosphofructokinase); FBPase: 果糖 1,6-二磷酸酶 (fructose 1,6-bisphosphatase); G6Pase: 葡萄糖 6-磷酸酶 (glucose-6-phosphatase); cAMP: 环腺苷酸环化酶 (cyclic adenosine monophosphate); PKA: 蛋白激酶 A (protein kinase A); HSL: 激素敏感性脂肪酶 (hormone-sensitive lipase); TAG: 甘油三酯 (triacylglycerol); FFAs: 游离脂肪酸 (free fatty acids)。

3 TLR4信号介导T2DM

Toll样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 作为一类存在于细胞表面的跨膜蛋白, 在与肥胖相关的炎症以及胰岛素抵抗中起着至关重要的作用。在TLRs家族中, TLR4尤为突出, 被认为是诱导慢性低度炎症和胰岛素抵抗的重要受体之一^[48]。

当TLR4被激活后, 会启动一系列复杂的信号转导过程, 而这一过程的关键环节之一就是激活核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B)。在正常生理状态下, NF- κ B二聚体与I- κ B蛋白结合, 以静息状态存在于细胞质中。但当机体处于高糖环境时, I- κ B激酶 (inhibitor of κ B kinase, IKK) 复合物会被激活, 诱导I- κ B蛋白泛素化、磷酸化, 最终导致I- κ B蛋白降解^[49]。NF- κ B去抑制后, 进入细胞核, 发挥其作为炎症信号中关键转录因子的作用, 上调TNF- α 、IL-1和IL-6等炎症因子表达, 加剧炎症反应^[50]。

炎症反应的加剧, 会影响葡萄糖摄取和脂肪酸代谢^[51]。在葡萄糖摄取方面, 由于炎症因子以及相关信号通路的干扰, 细胞摄取葡萄糖的能力受到抑制^[52], 血液中的葡萄糖难以顺利进入细胞内被利用, 造成血糖水平居高不下; 在脂肪酸代谢上, 正常的脂肪酸氧化分解等代谢流程被打乱^[39], 造成脂肪在体内异常堆积, 这不仅加重了肥胖程度, 还会促使机体产生更多的炎症因子, 形成一种恶性循环^[53]。

因此, 在T2DM发生发展的进程中, 促炎细胞因子水平升高扮演着极为关键的角色, 是重要的影响因素之一, 而TLR4通过上述机制在整个过程中起到了关键的推动作用, 介导了T2DM的发生发展^[3]。TLR4信号调节糖脂代谢的机制如图3。

4 外周5-HT与TLR4信号的关系

TLR4信号转导通路的激活和外周5-HT的升高均是导致T2DM的重要病因^[36], 那么外周5-HT的升高是否与TLR4的激活有关呢? 有结果表明, TLR2被激活后, 可抑制SERT, 导致细胞外5-HT可用性的增加^[54]。已知髓系分化初级反应蛋白质88 (myeloid differentiation primary response protein 88, MyD88) 是TLR2和TLR4信号通路的共同信号接合子, 那么TLR4对SERT是否有影响呢? Mendoza等^[55]研究表明, TLR4在血清中5-HT的转运过程

中发挥重要作用。脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 作为TLR4的重要配体, 可特异性激活TLR4, 用LPS处理肠上皮细胞后, 细胞表面的SERT表达降低, 使被摄取进入细胞的5-HT减少, 导致血清中5-HT升高^[55]。

TLR4不仅在5-HT的转运层面发挥作用, 对于储存在血小板中5-HT的释放同样有重要影响。当细胞受到炎症刺激时, 5-HT会从血小板中释放出来而发挥作用。研究发现, LPS激活血小板后, 原本储存于血小板 δ 颗粒中的5-HT会被释放出来, 使血清中5-HT浓度上升, 而TLR4基因敲除的小鼠受LPS刺激后, 血清中5-HT浓度变化不大, 也不会导致糖脂代谢的紊乱^[6]。

发生糖尿病的小鼠血清中5-HT增加^[56], 患有妊娠糖尿病的孕妇尿液样本5-HT水平升高^[57], 5-HT水平升高可能是由于血小板释放5-HT的增加以及血小板对5-HT的摄取降低^[34, 58]。此现象的发生可能与TLR4信号有关, 但其在糖尿病时导致5-HT升高的具体机制目前仍不明确, 有待深入研究。

5 总结与展望

综上所述, 外周5-HT对机体糖脂代谢有重要影响, 它能够导致肝脏糖异生增加, 使空腹血糖水平升高, 还可促进脂肪细胞甘油三酯分解, 使游离脂肪酸和甘油被释放增多, 引发机体糖脂代谢功能障碍。而TLR4的激活会导致储存在血小板中的5-HT释放增加, 这可能是导致糖尿病患者血清5-HT增加的原因之一。5-HT在线粒体中会被降解为过氧化物, 一旦过氧化物聚集过量, 便会氧化应激反应, 进而激活NF- κ B信号通路所介导的炎症反应, 加剧T2DM的发生发展^[59]。然而目前, 在T2DM发生发展的进程中, TLR4影响外周5-HT水平的机制尚未明确, 例如, 在糖尿病患者体内, 外周5-HT的合成与释放过程是否与TLR4存在联系? TLR4是否通过影响线粒体中MAO-A的表达参与氧化应激过程?

另外, 前期研究发现, TLR4基因缺失可改善T2DM的重要病理特征——胰岛素抵抗^[3], 这一现象发生的机制是否与5-HT的变化有关? 未来将针对TLR4对外周5-HT的影响及其机制做进一步深入研究, 以期临床诊断、治疗、评估T2DM提供新思路。

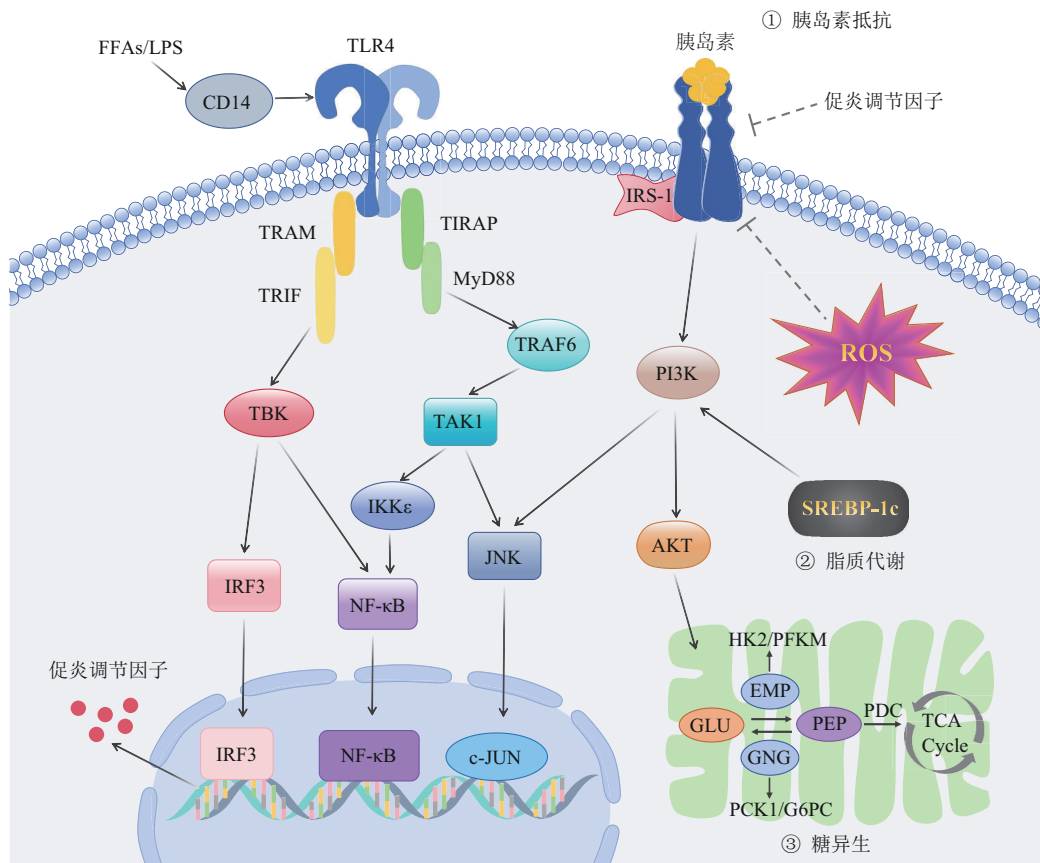


Fig. 3 Mechanism of TLR4 signaling regulating glucose and lipid metabolism

图3 TLR4信号调节糖脂代谢的机制

①胰岛素抵抗：TLR4激活NF-κB和JNK通路，促炎因子增加、ROS激活，促进IRS-1丝氨酸磷酸化，干扰胰岛素信号传导，抑制胰岛素敏感性，导致胰岛素抵抗；②脂质代谢：TLR4激活cPLA，通过肝脏SREBP-1激活释放脂质，导致肝脏脂肪酸和甘油三酯合成增加；③糖异生：TLR4特异性缺失改善糖耐量，通过降低PDC活性，抑制葡萄糖生产，逆转HK2和PFKM，阻断糖异生的关键酶（PCK1和G6PC），影响糖酵解、葡萄糖醛酸生成和丙酮酸脱羧。AKT：蛋白激酶B（protein kinase-B）；CD14：TLR4分化辅助蛋白簇14（TLR4 accessory protein cluster of differentiation 14）；EMP：糖酵解途径（glycolytic pathway）；FFAs：游离脂肪酸（free fatty acids）；GLU：葡萄糖（glucose）；GNG：糖异生（gluconeogenesis）；G6PC：葡萄糖6磷酸酶（glucose-6-phosphatase）；HK2：己糖激酶2（hexokinase 2）；IKK：IκB激酶（IκB kinase）；IRS-1：胰岛素受体底物1（insulin receptorsubstrate-1）；IRF3：干扰素调节因子3（interferon regulatory factor 3）；JNK：c-Jun N端激酶（JNK, c-Jun N-terminal）；LPS：脂多糖（lipopolysaccharides）；MyD88：髓系分化初级反应基因88（myeloid differentiating primary response gene 88）；NF-κB：核因子κB（nuclear factor κB）；PCK1：磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶（phosphoenolpyruvate carboxykinase）；PDC：丙酮酸脱氢酶复合物（pyruvate dehydrogenase complex）；PEP：磷酸烯醇式丙酮酸（phosphoenolpyruvate）；PFKM：磷酸果糖激酶（phosphofructokinase-muscle）；PI3K：磷脂酰肌醇-3-激酶（phosphatidylinositol-3-kinase）；ROS：活性氧类（reactive oxygen species）；SREBP-1c：固醇调节元件结合蛋白1c（sterol regulatory element-binding protein-1c）；TAK1：转化生长因子β激活激酶1（TGF-beta-activated kinase 1）；TBK：TANK结合激酶1（TANK-binding kinase 1）；TIRAP：Toll-白介素-1受体适配器蛋白（Toll-interleukin-1 receptor adapter protein）；TCA cycle：三羧酸循环（tricarboxylic acid cycle）；TLR4：Toll样受体4（Toll-like receptor 4）；TRAM：TRIF相关接头分子（TRIF-related adaptor molecule）；TRIF：TIR结构域含有的衔接蛋白诱导干扰素β（TIR domain-containing adaptor inducing IFN-β）；TRAF6：肿瘤坏死因子受体相关因子6（tumor necrosis factor-associated factor 6）。

参 考 文 献

- [1] 周璐瑾, 刘新月, 常晓彤. 胆碱能抗炎途径在肥胖介导的胰岛素抵抗中的作用. 中国免疫学杂志, 2024, 40(4): 888-893
Zhou L J, Liu X Y, Chang X T. Chin J Immunol, 2024, 40(4): 888-893
- [2] Pierre N, Deldicque L, Barbé C, *et al.* Toll-like receptor 4 knockout mice are protected against endoplasmic reticulum stress induced by a high-fat diet. PLoS One, 2013, 8(5): e65061
- [3] Zhao S L, Liu D, Ding L Q, *et al.* Schisandra chinensis lignans improve insulin resistance by targeting TLR4 and activating IRS-1/PI3K/AKT and NF-κB signaling pathways. Int Immunopharmacol, 2024, 142: 113069

- [4] 徐立, 李兆波, 王冲, 等. 外周 5-羟色胺系统与糖尿病及其并发症防治关系的研究进展. 中国现代应用药学, 2020, **37**(22): 2803-2809
- Xu L, Li Z B, Wang C, *et al.* Chin J Mod Appl Pharm, 2020, **37**(22): 2803-2809
- [5] Yabut J M, Crane J D, Green A E, *et al.* Emerging roles for serotonin in regulating metabolism: new implications for an ancient molecule. Endocr Rev, 2019, **40**(4): 1092-1107
- [6] Bauer E M, Chanthaphavong R S, Sodhi C P, *et al.* Genetic deletion of Toll-like receptor 4 on platelets attenuates experimental pulmonary hypertension. Circ Res, 2014, **114**(10): 1596-1600
- [7] Layunta E, Buey B, Mesonero J E, *et al.* Crosstalk between intestinal serotonergic system and pattern recognition receptors on the microbiota-gut-brain axis. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, **12**: 748254
- [8] Wang B, Sun S, Liu M, *et al.* Dietary L-tryptophan regulates colonic serotonin homeostasis in mice with dextran sodium sulfate-induced colitis. J Nutr, 2020, **150**(7): 1966-1976
- [9] Spencer N J, Keating D J. Role of 5-HT in the enteric nervous system and enteroendocrine cells. Br J Pharmacol, 2025, **182**(3): 471-483
- [10] Cho H, Lim J. The emerging role of gut hormones. Mol Cells, 2024, **47**(11): 100126
- [11] Banskota S, Khan W I. Gut-derived serotonin and its emerging roles in immune function, inflammation, metabolism and the gut-brain axis. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2022, **29**(2): 177-182
- [12] Swami T, Weber H C. Updates on the biology of serotonin and tryptophan hydroxylase. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2018, **25**(1): 12-21
- [13] Park S, Kim Y, Lee J, *et al.* A systems biology approach to investigating the interaction between serotonin synthesis by tryptophan hydroxylase and the metabolic homeostasis. Int J Mol Sci, 2021, **22**(5): 2452
- [14] Haleem D J. Tryptophan in the serotonergic control of pancreatic functions in stress: implications for type 2 diabetes. Nutraceutical Res, 2024, **3**(1): 7
- [15] Betari N, Teigen K, Sahlholm K, *et al.* Synthetic corticosteroids as tryptophan hydroxylase stabilizers. Future Med Chem, 2021, **13**(17): 1465-1474
- [16] Liu N, Sun S, Wang P, *et al.* The mechanism of secretion and metabolism of gut-derived 5-hydroxytryptamine. Int J Mol Sci, 2021, **22**(15): 7931
- [17] Chin A, Svejda B, Gustafsson B I, *et al.* The role of mechanical forces and adenosine in the regulation of intestinal enterochromaffin cell serotonin secretion. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2012, **302**(3): G397-G405
- [18] Mammadova-Bach E, Mauler M, Braun A, *et al.* Autocrine and paracrine regulatory functions of platelet serotonin. Platelets, 2018, **29**(6): 541-548
- [19] Kim M H, Kim S J, Park W J, *et al.* GR113808, a serotonin receptor 4 antagonist, prevents high-fat-diet-induced obesity, fatty liver formation, and insulin resistance in C57BL/6J mice. BMC Pharmacol Toxicol, 2024, **25**(1): 76
- [20] Sumara G, Sumara O, Kim J K, *et al.* Gut-derived serotonin is a multifunctional determinant to fasting adaptation. Cell Metab, 2012, **16**(5): 588-600
- [21] Kassan A, Ait-Aissa K, Kassan M. Gut microbiota regulates the sympathetic nerve activity and peripheral serotonin through hypothalamic microRNA-204 in order to increase the browning of white adipose tissue in obesity. Cureus, 2022, **14**(2): e21913
- [22] Jiang L, Han D, Hao Y, *et al.* Linking serotonin homeostasis to gut function: nutrition, gut microbiota and beyond. Crit Rev Food Sci Nutr, 2024, **64**(21): 7291-7310
- [23] Choi W, Namkung J, Hwang I, *et al.* Serotonin signals through a gut-liver axis to regulate hepatic steatosis. Nat Commun, 2018, **9**(1): 4824
- [24] Choi W G, Choi W, Oh T J, *et al.* Inhibiting serotonin signaling through HTR2B in visceral adipose tissue improves obesity-related insulin resistance. J Clin Invest, 2021, **131**(23): e145331
- [25] Uchida-Kitajima S, Yamauchi T, Takashina Y, *et al.* 5-Hydroxytryptamine 2A receptor signaling cascade modulates adiponectin and plasminogen activator inhibitor 1 expression in adipose tissue. FEBS Lett, 2008, **582**(20): 3037-3044
- [26] Braz G R F, da Silva A I, Silva S C A, *et al.* Chronic serotonin reuptake inhibition uncouples brown fat mitochondria and induces beiging/browning process of white fat in overfed rats. Life Sci, 2020, **245**: 117307
- [27] Oh C M, Namkung J, Go Y, *et al.* Regulation of systemic energy homeostasis by serotonin in adipose tissues. Nat Commun, 2015, **6**: 6794
- [28] Santos Coelho W, Sola-Penna M. Serotonin regulates 6-phosphofructo-1-kinase activity in a PLC-PKC-CaMK II- and Janus kinase-dependent signaling pathway. Mol Cell Biochem, 2013, **372**(1): 211-220
- [29] Choi W, Moon J H, Kim H. Serotonergic regulation of energy metabolism in peripheral tissues. J Endocrinol, 2020, **245**(1): R1-R10
- [30] Fu J, Li C, Zhang G, *et al.* Crucial roles of 5-HT and 5-HT2 receptor in diabetes-related lipid accumulation and pro-inflammatory cytokine generation in hepatocytes. Cell Physiol Biochem, 2018, **48**(6): 2409-2428
- [31] Zhu H, Yu Y, Li Y, *et al.* Puerarin ameliorates high glucose-induced MIN6 cell injury by activating PINK1/Parkin-mediated mitochondrial autophagy. Heliyon, 2024, **10**(16): e36176
- [32] Abu Khadra K M, Bataineh M I, Khalil A, *et al.* Oxidative stress and type 2 diabetes: the development and the pathogenesis, Jordanian cross-sectional study. Eur J Med Res, 2024, **29**(1): 370
- [33] Martin A M, Young R L, Leong L, *et al.* The diverse metabolic roles of peripheral serotonin. Endocrinology, 2017, **158**(5): 1049-1063
- [34] Young R L, Lumsden A L, Martin A M, *et al.* Augmented capacity for peripheral serotonin release in human obesity. Int J Obes (Lond), 2018, **42**(11): 1880-1889
- [35] Luo Y Y, Ruan C S, Zhao F Z, *et al.* ZBED3 exacerbates

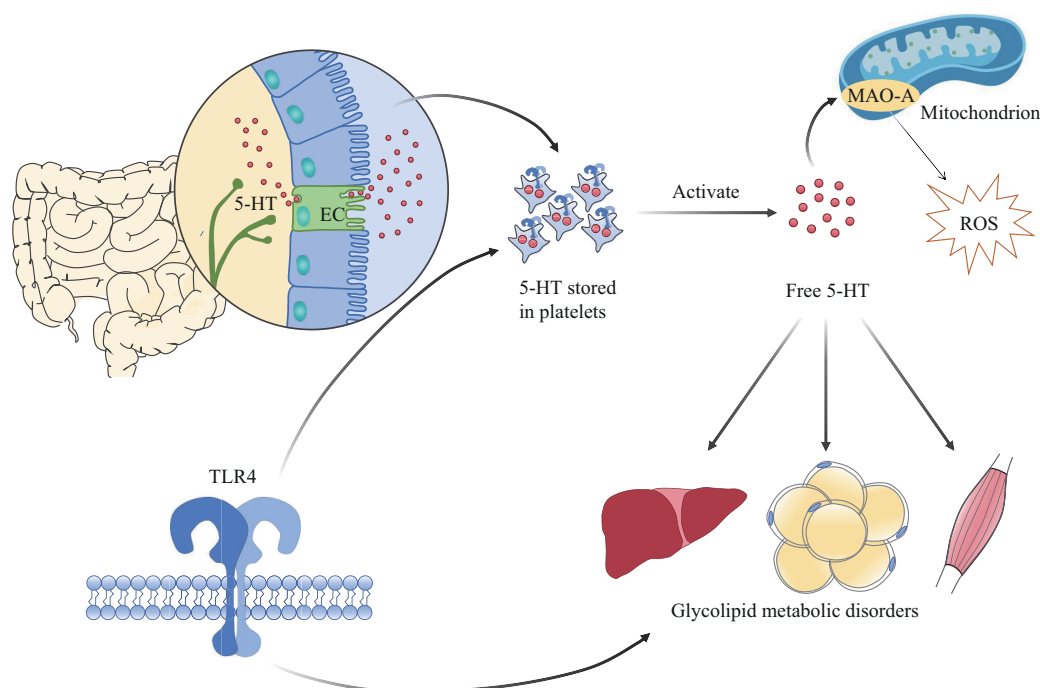
- hyperglycemia by promoting hepatic gluconeogenesis through CREB signaling. *Metabolism*, 2025, **162**: 156049
- [36] Namkung J, Shong K E, Kim H, *et al.* Inhibition of serotonin synthesis induces negative hepatic lipid balance. *Diabetes Metab J*, 2018, **42**(3): 233-243
- [37] Kotzbeck P, Taschler U, Haudum C, *et al.* Rosiglitazone reverses inflammation in epididymal white adipose tissue in hormone-sensitive lipase-knockout mice. *J Lipid Res*, 2023, **64**(1): 100305
- [38] Nagarajan S R, Paul-Heng M, Krycer J R, *et al.* Lipid and glucose metabolism in hepatocyte cell lines and primary mouse hepatocytes: a comprehensive resource for *in vitro* studies of hepatic metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2019, **316**(4): E578-E589
- [39] Sabatini S, Sen P, Carli F, *et al.* Hepatic glucose production rises with the histological severity of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *Cell Rep Med*, 2024, **5**(11): 101820
- [40] Kesić M, Baković P, Farkaš V, *et al.* Constitutive serotonin tone as a modulator of brown adipose tissue thermogenesis: a rat study. *Life (Basel)*, 2023, **13**(7): 1436
- [41] Ding Y, Zhang D, Wang B, *et al.* APPL1-mediated activation of STAT3 contributes to inhibitory effect of adiponectin on hepatic gluconeogenesis. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, **433**: 12-19
- [42] Yan Y, Wang L, Zhong N, *et al.* Multifaced roles of adipokines in endothelial cell function. *Front Endocrinol*, 2024, **15**: 1490143
- [43] Park S, Kim D S, Kwon D Y, *et al.* Long-term central infusion of adiponectin improves energy and glucose homeostasis by decreasing fat storage and suppressing hepatic gluconeogenesis without changing food intake. *J Neuroendocrinol*, 2011, **23**(8): 687-698
- [44] Murugiah V, Pal P, Sahoo J, *et al.* Association of low vitamin D status with adiponectin and fibroblast growth factor-21 in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. *Cureus*, 2024, **16**(10): e71448
- [45] Ion R M, Hutanu A, Sala D T, *et al.* Short-term changes in TNF- α , IL-6 and adiponectin following bariatric surgery in Caucasian obese adults: an observational case-control study. *Medicina (Kaunas)*, 2024, **60**(11): 1789
- [46] Hui X, Gu P, Zhang J, *et al.* Adiponectin enhances cold-induced browning of subcutaneous adipose tissue *via* promoting M2 macrophage proliferation. *Cell Metab*, 2015, **22**(2): 279-290
- [47] 张誉馨, 张锐, 杨静, 等. 2型糖尿病引起的疲劳与骨骼肌 5-羟色胺降解的相关性研究. *药学报*, 2021, **56**(1): 190-200
- Zhang Y X, Zhang R, Yang J, *et al.* *Acta Pharm Sin*, 2021, **56**(1): 190-200
- [48] Zheng S, Chen N, Kang X, *et al.* Irisin alleviates FFA induced β -cell insulin resistance and inflammatory response through activating PI3K/AKT/FOXO1 signaling pathway. *Endocrine*, 2022, **75**(3): 740-751
- [49] Chen L, Sun X, Xiao H, *et al.* PAQR3 regulates phosphorylation of FoxO1 in insulin-resistant HepG2 cells *via* NF- κ B signaling pathway. *Exp Cell Res*, 2019, **381**(2): 301-310
- [50] Maia C M A, Vasconcelos P G S, Pasetto S, *et al.* *Anadenanthera colubrina* regulated LPS-induced inflammation by suppressing NF- κ B and p38-MAPK signaling pathways. *Sci Rep*, 2024, **14**(1): 16028
- [51] Curley S, Gall J, Byrne R, *et al.* Metabolic inflammation in obesity —at the crossroads between fatty acid and cholesterol metabolism. *Mol Nutr Food Res*, 2021, **65**(1): 1900482
- [52] Wang N, Li J Y, Zhao T T, *et al.* FGF-21 plays a crucial role in the glucose uptake of activated monocytes. *Inflammation*, 2018, **41**(1): 73-80
- [53] Tian B, Huang P, Pan Y, *et al.* Tea polyphenols reduced obesity by modulating gut microbiota-SCFAs-barrier and inflammation in high-fat diet-induced mice. *Mol Nutr Food Res*, 2024, **68**(24): 2400685
- [54] Latorre E, Layunta E, Grasa L, *et al.* Intestinal serotonin transporter inhibition by toll-like receptor 2 activation. A feedback modulation. *PLoS One*, 2016, **11**(12): e0169303
- [55] Mendoza C, Matheus N, Iceta R, *et al.* Lipopolysaccharide induces alteration of serotonin transporter in human intestinal epithelial cells. *Innate Immun*, 2009, **15**(4): 243-250
- [56] Boieriu A M, Luca C D, Neculoiu C D, *et al.* Endothelial dysfunction and oxidative stress in patients with severe coronary artery disease: does diabetes play a contributing role?. *Medicina (Kaunas)*, 2025, **61**(1): 135
- [57] Leitner M, Fagner L, Danner S, *et al.* Combined metabolomic analysis of plasma and urine reveals AHBA, tryptophan and serotonin metabolism as potential risk factors in gestational diabetes mellitus (GDM). *Front Mol Biosci*, 2017, **4**: 84
- [58] Asuaje Pfeifer M, Liebmann M, Beuerle T, *et al.* Role of serotonin (5-HT) in GDM prediction considering islet and liver interplay in prediabetic mice during gestation. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(12): 6434
- [59] Cao Y, Tan Y J, Huang D. Molecular mechanism of 5, 6-dihydroxyflavone in suppressing LPS-induced inflammation and oxidative stress. *Int J Mol Sci*, 2024, **25**(19): 10694

Role of Peripheral 5-hydroxytryptamine in Toll-like Receptor 4-mediated Diabetes Mellitus Type 2*

ZHANG Yi-Ying, ZHANG Ping, YANG Bo, CHANG Xiao-Tong**

(Medical Laboratory College, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China)

Graphical abstract



Abstract In recent years, the prevalence of diabetes has continued to rise, with diabetes mellitus type 2 (T2DM) being the most common form. T2DM is characterized by chronic low-grade inflammation and disruptions in insulin metabolism. Toll-like receptor 4 (TLR4) is a key pattern recognition receptor that, upon activation, upregulates pro-inflammatory cytokines *via* the nuclear factor κ B (NF- κ B) pathway, thereby contributing to the pathogenesis of T2DM. Peripheral 5-hydroxytryptamine (5-HT), primarily synthesized by enterochromaffin (EC) cells in the gut, interacts with 5-hydroxytryptamine receptors (5-HTRs) in key insulin-target tissues, including the liver, adipose tissue, and skeletal muscle. This interaction influences hepatic gluconeogenesis, fat mobilization, and the browning of white adipose tissue. Elevated peripheral 5-HT levels may disrupt glucose and lipid

* This work was supported by grants from Science and Technology Research Project of Higher Education Institutions in Hebei Province (ZD2018076) and Natural Science Project of Hebei North University (YB2020012).

** Corresponding author.

Tel: 86-18931316309, E-mail: changxt1212@vip.sina.com

Received: December 18, 2024 Accepted: March 4, 2025

metabolism, thereby contributing to the onset and progression of T2DM. Within mitochondria, 5-HT undergoes degradation and inactivation through the enzymatic action of monoamine oxidase A (MAO-A), leading to the generation of reactive oxygen species (ROS). Excessive ROS production and accumulation can induce oxidative stress, which may further contribute to the pathogenesis of T2DM. Platelets serve as the primary reservoir for 5-HT in the bloodstream. The activation of the TLR4 signaling pathway on the platelet surface, coupled with reduced expression of the 5-HT transporter on the cell membrane, leads to elevated serum 5-HT levels, potentially accelerating the progression of T2DM. Therefore, inhibition of TLR4 and reduction of peripheral 5-HT levels could represent promising therapeutic strategies for T2DM. This review explores the synthesis, transport, and metabolism of peripheral 5-HT, as well as its role in TLR4-mediated T2DM, with the aim of providing novel insights into the clinical diagnosis, treatment, and evaluation of T2DM.

Key words diabetes mellitus type 2, Toll-like receptor 4, 5-hydroxytryptamine

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0520

CSTR: 32369.14.pibb.20240520