

PDGF/PDGFR 信号在免疫与肥胖相关胰岛炎症中的作用

王 瑞¹, 连珈艺¹, 魏皓月¹, 张辰达¹, 黄延芹²

(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 济南 250011; 2. 山东中医药大学附属医院内分泌科, 济南 250011)

【摘要】肥胖与全身性低度组织炎症有关, 炎症可累及脂肪组织和胰岛等多个器官, 并以巨噬细胞的浸润为特征。胰岛局部组织信号可能在肥胖相关的 β 细胞改变中起关键作用, 肥胖状态下胰岛炎症的诱发机制尚不明确。血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)是血管生成的关键因子, 其与受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)结合后的信号轴能影响组织血管重塑、参与脂肪组织扩张。胰岛 β 细胞中PDGF和PDGFR的共表达在其增殖过程起重要作用。本文综述近年来PDGF/PDGFR信号在免疫与肥胖相关胰岛炎症领域的研究进展, 阐述PDGF/PDGFR信号及肥胖所致胰岛炎症的特征, 和二者间联系的相关机制, 以期代谢性炎症的防治及深入研究提供参考。

【关键词】肥胖; 胰岛炎症; 血小板衍生生长因子; 血小板衍生生长因子受体; 巨噬细胞

【中图分类号】R589.2; R587

【文献标志码】A

Role of platelet-derived growth factor/platelet-derived growth factor receptor signaling in immune- and obesity-associated pancreatic islet inflammation

Wang Rui¹, Lian Jiayi¹, Wei Haoyue¹, Zhang Chenda¹, Huang Yanqin²

(1. The First Clinical Medical College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine;

2. Department of Endocrinology, The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine)

【Abstract】Obesity is associated with systemic low-grade tissue inflammation, which manifests in multiple organs including adipose tissue and pancreatic islets and is characterized by the infiltration of macrophages. Local tissue signaling in pancreatic islets may play a key role in obesity-associated β -cell alterations, and studies are conducted to explore the mechanisms that induce islet inflammation in the state of obesity. Platelet-derived growth factor (PDGF) is a key factor in angiogenesis, and the signaling axis after the binding of PDGF to platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) can influence the remodeling process of tissue angiogenesis and participate in adipose tissue expansion. The co-expression of PDGF and PDGFR in pancreatic islet β -cells plays an important role in their proliferation. This article reviews the research advances in PDGF/PDGFR signaling in the field of immune- and obesity-associated pancreatic islet inflammation in recent years, including the characteristics of PDGF/PDGFR signaling and obesity-induced pancreatic islet inflammation and related mechanisms of the link between them, in order to provide a reference for the prevention, treatment, and in-depth research of metabolic inflammation.

【Key words】obesity; pancreatic islet inflammation; platelet-derived growth factor; platelet-derived growth factor receptor; macrophage

过去的10年间, 全球各地区的肥胖流行率均呈上升趋势。

作者简介:王 瑞, Email: wangrui78@sdzyydx.dyleyx.wecom.work,

研究方向: 中医药防治内分泌代谢相关疾病。

通信作者:黄延芹, Email: dahuang79@126.com。

基金项目:山东省泰山学者青年专家计划资助项目(编号: tsqn202211354); 山东省自然科学基金资助项目(编号: ZR2024MH245); 钱秋海全国名老中医药专家传承工作室(国中医药人教函[2022]75号); 2025年度山东省重点研发计划(竞争性创新平台)资助项目(编号: 2025CXPT147); 山东省中医药疗效机理重点实验室(编号: PKL2024C23)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20260527.1450.014>

(2026-05-28)

势。据世界卫生组织最新统计, 现有超过10亿人患有肥胖症, 预测到2035年, 超过51%(约40亿人)人口将处于肥胖或超重状态^[1]。肥胖可诱导多组织出现慢性低度炎症状态^[2], 研究显示, 这些组织也包括胰岛^[3]。免疫细胞(例如巨噬细胞)在肥胖相关胰岛 β 细胞功能障碍中可能发挥重要作用, 具体机制尚不明确。血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)是一种血小板依赖性血清因子, 是存储于血小板 α 颗粒中的碱性蛋白质, 在脱颗粒时释放。其与血小板衍生生长因子受体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)信号的激活在多个生理病理过程中均发挥关键作用, 包括胚胎发育、细胞分化和组织损伤修复^[4]。PDGF/

PDGFR 信号的正常运作被认为是疾病发生、进展机制的重要决定因素。在肥胖早期,胰岛常驻巨噬细胞可通过 PDGF/PDGFR 信号传导来促进胰岛 β 细胞的代偿性增殖。本文旨在阐述 PDGF/PDGFR 信号的特征及其在肥胖相关胰岛炎症与免疫调节中的作用机制,以期寻找减轻肥胖病理损伤的关键靶点提供新思路。

1 炎症与免疫调节

免疫反应对于保护机体免受感染和异常变化至关重要。炎症作为先天性免疫的核心环节,是宿主应对有害刺激的适应性反应,可清除病原体并启动组织修复。但慢性低度炎症会导致靶组织或细胞出现病理性改变,包括功能损害、细胞死亡和组织损伤,影响组织稳态。组织炎症的特征是多种免疫细胞在局部病理微环境中聚集和分化^[5]。巨噬细胞是协调组织特异性炎症形成和消退的关键细胞,在适应不同组织微环境状态下发挥相应的促炎、抗炎或修复作用。巨噬细胞可以分为 2 种表型:M1(促炎状态)和 M2(抗炎状态)。炎症过程中,巨噬细胞不断调整其表型以适应微环境,并调节免疫介质的释放,如细胞因子、趋化因子和脂质介质。研究表明,炎症启动和加剧的关键机制之一是巨噬细胞从主要抗炎的 M2 型向促炎 M1 型的表型转换。M1/M2 巨噬细胞比例失衡可促进肥胖和 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)中慢性炎症和代谢功能障碍进展^[6]。

2 肥胖相关胰岛炎症

早期炎症是肥胖状态下机体为应对能量失衡及合成代谢压力而产生的积极适应性反应,由过量脂质、循环脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)升高、缺氧和纤维化诱发。持续的炎症反应可累及多个器官并激活先天免疫系统,从而影响代谢平衡,同时通过纤维化和坏死增加导致组织损伤^[7]。研究显示肥胖状态下存在胰岛炎症,表现为免疫细胞的浸润以及炎症细胞因子和趋化因子生成增加^[3]。在胰腺发育过程中,巨噬细胞对胰岛形态形成至关重要。研究者通过小鼠实验发现,肥胖相关的胰岛炎症主要由巨噬细胞介导,适应性免疫细胞的参与极少^[3]。胰岛在稳定状态下拥有 2 种表型不同的巨噬细胞亚群:F4/80lo CD11c+细胞在胰岛内富集(胰岛内巨噬细胞),而 F4/80hi CD11c-巨噬细胞主要分布在胰岛周围区域(胰岛周围巨噬细胞)。二者均维持在极低的周转率^[8]。然而,在肥胖状态下,胰岛巨噬细胞的增殖明显增强,脂肪组织巨噬细胞(adipose tissue macrophages, ATMs)也有局部增殖^[8]。

巨噬细胞的丰度与炎症细胞因子的增加呈正相关。肥胖状态下,ATMs 可发生 M2 向 M1 的表型转换,并增加 1 型细胞因子如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF α)、白细胞介素 1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β) 和白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 的分泌^[9]。亦有研究显示,高脂

饮食并未诱导 2 个巨噬细胞亚群 M1 和 M2 表型间发生明显转换^[2],即 M1/M2 的二分法可能过于简化,难以概括炎症组织中巨噬细胞更为复杂的功能特征。实验发现,肥胖状态下胰岛巨噬细胞(特别是胰岛内亚群)在 β 细胞代偿性增殖和功能损伤中发挥作用,胰岛巨噬细胞含量通常与 β 细胞功能障碍程度呈正相关^[10]。

全身性代谢或炎症因子可能为肥胖相关胰岛炎症的始动因素。例如, TNF- α 可促进脂肪组织(adipose tissue, AT)纤维化并诱导其功能障碍,参与 ATMs 的 M1 样极化和炎症过程^[11]。在 T2DM 患者中,异常聚集的胰岛淀粉样蛋白多肽(islet amyloid polypeptide, IAPP)是淀粉样蛋白沉积的主要成分,可诱导胰岛巨噬细胞的促炎反应。Westwell-Roper CY 等^[12]通过构建人 IAPP 转基因小鼠模型发现,人类胰岛淀粉样多肽(human islet amyloid polypeptide, hIAPP)可以增强胰岛巨噬细胞中 IL-1 β 的生成。IL-1 β 可抑制胰岛 β 细胞完全分化相关基因的表达,并促进其凋亡。胰岛来源的局部信号也可能在启动炎症级联反应中发挥重要作用。Eguchi K 等^[13]发现 β 细胞可感知过量脂肪酸并产生趋化因子,将淋巴细胞抗原 6 复合体 C 位点(lymphocyte antigen 6 complex locus C, Ly6C)阳性单核细胞或巨噬细胞招募到胰岛,或直接释放三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)激活巨噬细胞活化。即胰岛巨噬细胞可能是全身代谢变化被感知后的第一道防线。此外,肥胖微环境中的缺氧和纤维化可促进胰岛炎症的进展。缺氧是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)破坏和纤维化应激的早期始动因素,是脂肪组织快速过度扩张导致血管生成不足的不良后果。这导致转录因子缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 alpha, HIF-1 α) 被过度激活,进而诱发纤维化,增强局部炎症并降低胰岛素敏感性^[14]。另一方面,纤维化是由 ECM 成分异常所诱发的病理过程,是脂肪过度积累对代谢途径产生的不利影响,可抑制脂肪细胞的脂质储存并增强脂毒性,从而在胰腺组织中损害胰岛素信号传导和 β 细胞功能^[15-16]。

3 PDGF/PDGFR 信号概述

3.1 结构与表达

PDGF 作为一种血小板依赖性血清因子,生理状态下储存于血小板 α 颗粒中,可促进细胞存活、生长和增殖,同时调节细胞形状和运动。通过作用于结缔组织细胞(如成纤维细胞、平滑肌细胞和间充质细胞),在胚胎发育特别是血管和器官形成中发挥关键的调节作用。PDGF 由 4 个多肽单位构成:血小板衍生生长因子 A (platelet-derived growth factor A, PDGFA)、血小板衍生生长因子 B (platelet-derived growth factor B, PDGFB)、血小板衍生生长因子 C (platelet-derived growth factor C, PDGFC) 和血小板衍生生长因子 D (platelet-derived growth factor D, PDGFD)^[4]。在哺乳动物中,它们主要以二聚体形式存在,包括同源二聚体血小板衍生生长因子 AA (platelet-derived growth factor-AA homodimer, PDGF-AA)、

血小板衍生生长因子 BB (platelet-derived growth factor-BB homodimer, PDGF-BB)、血小板衍生生长因子 CC (platelet-derived growth factor-CC homodimer, PDGF-CC)、血小板衍生生长因子 DD (platelet-derived growth factor-DD homodimer, PDGF-DD), 以及异源二聚体血小板衍生生长因子 AB (platelet-derived growth factor-AB heterodimer, PDGF-AB)。PDGFR 是一种跨膜糖蛋白, 由 1 个细胞外配体结合结构域、1 个用于传递细胞外信号或信息输入的单跨膜螺旋结构域和 1 个用于下游转导的细胞内酪氨酸激酶结构域组成, 包括由血小板衍生生长因子受体 α 亚基 (platelet-derived growth factor receptor alpha subunit, PDGFR- α) 和血小板衍生生长因子受体 β 亚基 (platelet-derived growth factor receptor beta subunit, PDGFR- β) 以特定的方式形成的 $\alpha\alpha$ 、 $\alpha\beta$ 和 $\beta\beta$ 3 种二聚体^[17]。

PDGF 与 PDGFR 结合可诱导受体二聚化, 进而激活酪氨酸激酶结构域和细胞内酪氨酸残基的反式自磷酸化, 以调节细胞的生物学功能^[17], 且调节效应取决于 PDGF 的亚基组成及受体结合的特异性。同源二聚体中, PDGF-AA 因仅结合 PDGFR- $\alpha\alpha$ 受体, 功能局限于特定细胞 (如骨细胞) 的增殖与修复^[18]; PDGF-BB 能结合所有 PDGFR, 故作用广泛, 在伤口愈合、血管稳态等多种生理过程中起关键作用^[17,19]; PDGF-CC 优先结合 $\alpha\alpha$ 受体, 主要参与神经血管及肺部发育^[20];

PDGF-DD 多与 $\beta\beta$ 受体结合, 实验发现其可诱导促肿瘤信号, 驱动神经性肿瘤进展^[21]。异源二聚体可能为人类特有, 与 PDGF-AA 或 PDGF-BB 相比, 其刺激细胞可优先形成 PDGFR- $\alpha\beta$, 并增强受体的促有丝分裂活性。研究表明, PDGF-AB 可促进人间充质干细胞的迁移^[22]。不同的 PDGF 亚型通常由特定的细胞群 (如血小板、内皮细胞、上皮细胞、胶质细胞和炎症细胞) 产生, 对多种刺激有反应, 包括缺氧、凝血酶、细胞因子、生长因子及 PDGF 本身^[4]。在配体结合和二聚化后, PDGFR 内化进入细胞有助于调节其信号传导。内化的 PDGFR 可继续结合内体中的适配器蛋白或信号分子, 从而激活下游信号通路。多种因素可诱导 PDGFR 表达, 包括转化生长因子 β 、雌激素、白细胞介素-1 α 、碱性成纤维细胞生长因子-2、TNF- α 和 LPS^[17] (图 1)。

3.2 信号传导

成年人体内 PDGF/PDGFR 信号表达受到严格控制, PDGFR 受自身抑制变构构象的调控, 无配体时基础活性极低。不同生理病理条件下, PDGFR 可依赖或不依赖于 PDGF 而被激活^[23]。在胰岛中, PDGF/PDGFR 信号主要作用于 β 细胞。早期研究表明, PDGFR 的表达水平正向调控 β 细胞的增殖潜能^[24]; 具体表现为过表达可促进增殖, 而随年龄增长的表达下降则导致增殖能力减退。Chen HN 等^[25]发现, β 细胞特异性 PDGFR α 编码基因失活可增强 β 细胞对链脉佐菌

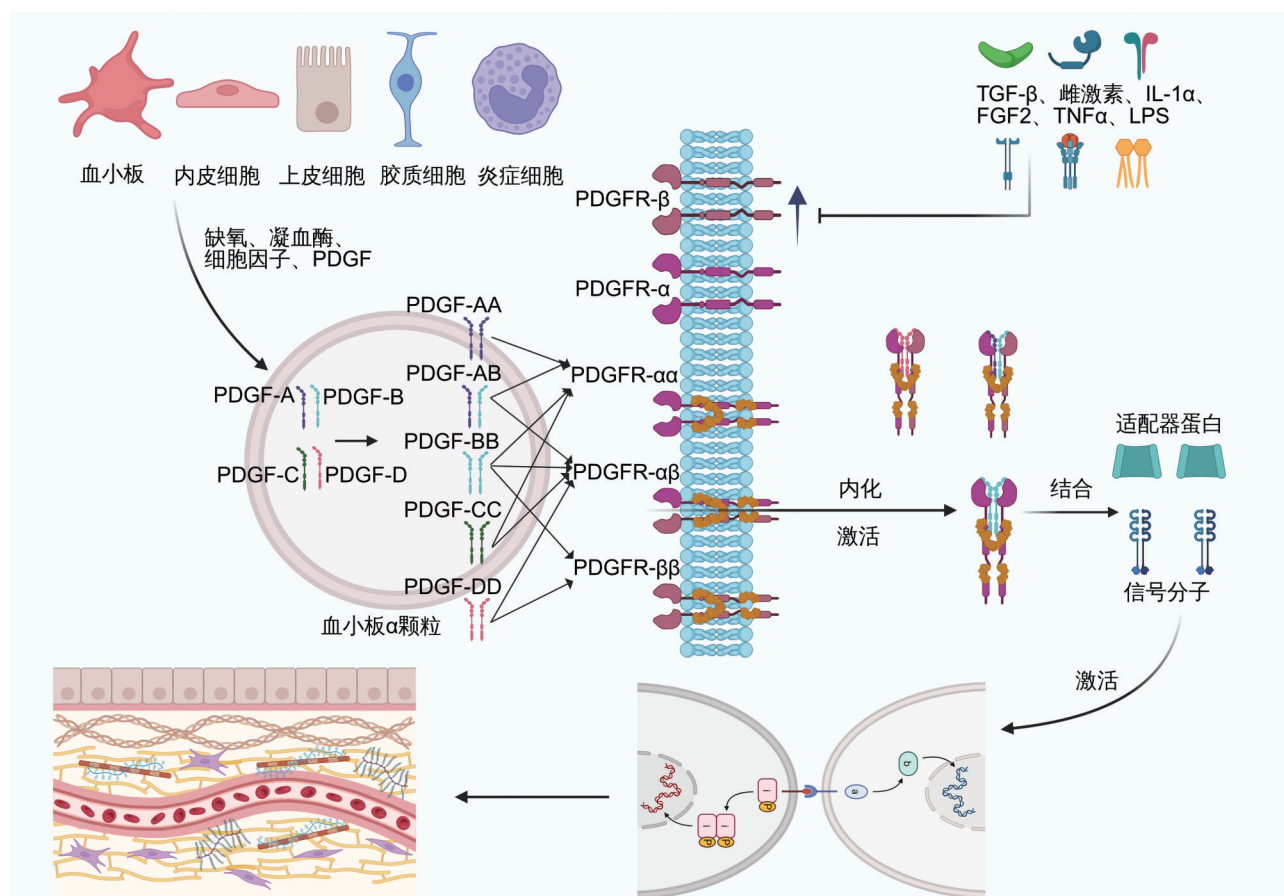


图1 PDGF-PDGFR 结构与表达

素的敏感性。此外,PDGF/PDGFR 信号参与免疫细胞及细胞因子的多种生理或病理反应过程。例如,组织修复过程中血小板和 M2 巨噬细胞在损伤部位聚集,刺激成纤维细胞收缩胶原蛋白基质,并通过释放 PDGF-BB 促进新组织形成。Zhang WK 等^[26]发现,PDGF-BB 可抑制 IL-1 β 诱导的炎症及促进丝裂原活化蛋白激酶通路活化。另有研究显示,内皮细胞分泌的 PDGF-BB 与血脑屏障周细胞的 PDGFR- β 之间的信号传导在维持血管功能中起重要作用^[27]。周细胞作为大脑感知全身性炎症的初始感受器,可吞噬其他细胞并向免疫细胞呈递抗原,调节白细胞外溢和中枢神经系统炎症细胞的极化过程。研究发现,PDGF-BB 在体外病理条件下调节周细胞反应,参与下丘脑慢性炎症的发生发展^[27]。

4 PDGF/PDGFR 信号与肥胖相关胰岛炎症

4.1 PDGF/PDGFR 信号激活是肥胖病理机制之一

PDGFR- α 的激活与脂肪组织病理变化相关。长期营养过剩会诱导白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 的脂肪前体细胞 (adipose precursor cells, APCs) 增殖和分化为成熟的脂肪细胞,从而促进 WAT 的增生扩张导致肥胖^[28]。虽然成熟的脂肪细胞不表达 PDGFR- α ,但 WAT APCs 表达 PDGFR- α 。当 PDGFR- α 信号异常激活时,APCs 合成 ECM,发挥类似成纤维细胞的作用,导致脂肪组织的病理重塑和功能障碍^[28]。Iwayama T 等^[29]经小鼠实验发现,PDGFR- α 可以通过上调雷帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin, mTOR) 信使核糖核酸 (messenger ribonucleic acid, mRNA) 翻译和核糖体生物合成信号通路,调控与细胞生长和组织稳态相关的印记基因网络的表达。因此在 APCs 中靶向调控 PDGFR- α 激活可能是对抗 WAT 过度扩张所致脂肪细胞增生的有效策略。PDGF-BB 在内脏脂肪组织的血管重塑中发挥关键作用。丰富的游离脂肪酸带来的代谢压力下,微环境中的 ATM 可有限度地产生 PDGF-BB。该过程或与 LPS 增多后,巨噬细胞中糖酵解代谢重构所引发的细胞外信号调节激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK) 信号上调相关,并伴随着活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 及促炎细胞因子的产生^[30]。脂肪细胞的血管稀疏和耗氧量增加可导致 WAT 间质缺氧。促炎生成 ATM 聚集于这些缺氧间质中,以 HIF-1 α 依赖的方式诱发慢性炎症,导致血管损伤,并形成恶性循环。Onogi Y 等^[31]发现,饮食诱导的肥胖小鼠内脏脂肪组织中 ATM 耗竭会减少 PDGF-BB 表达和周细胞分离,促进脂肪组织新生血管形成。PDGF-BB 诱导的周细胞分离和 HIF-1 α 激活的低灌注或可解释病理性脂肪组织扩张的机制。

4.2 PDGF/PDGFR 信号可介导胰岛巨噬细胞促进 β 细胞增殖的过程

PDGF/PDGFR 信号促进巨噬细胞在胰岛的局部聚集并推动胰岛 β 细胞的代偿性增殖。研究者认为,PDGFR 信号的减少是 β 细胞复制能力下降的原因。Ying W 等^[3]使用不

同剂量的 PDGFR 抑制剂处理巨噬细胞/ β 细胞共培养物,观察到 β 细胞增殖的基础水平不受 PDGFR 抑制的影响,而巨噬细胞介导的 β 细胞增殖以剂量依赖性方式被显著抑制到基础水平。Zhou X 等^[32]发现在 CD11c+胰岛内巨噬细胞和 CD11c-胰岛周围巨噬细胞中,PDGF-AA 的表达均升高。且血清中 PDGF-AA 水平与衰老过程中胰岛 β 细胞的增殖和功能呈正相关^[33]。Phi JH 等^[34]研究发现,靶向激活 PDGFR- α 可刺激小鼠 β 细胞 ERK1/2 的磷酸化,活化的 ERK1/2 转位至细胞核,调控增殖相关基因转录,诱导 β 细胞发生依赖于 zeste 同源物增强子 2 (enhancer of zeste homolog 2, EZH2) 的扩增。EZH2 是多梳抑制复合物 2 的核心成分,其传统功能是作为组蛋白甲基转移酶,催化组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸的三甲基化 (trimethylation of histone H3 at lysine 27, H3K27me3) 修饰靶基因 [如细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 2A (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, CDKN2A)] 表达。Cao ZQ 等^[35]提出,胰腺 β 细胞中的 PDGFR 信号通路需通过诱导 EZH2 来维持 β 细胞的生理性增殖。即胰岛 β 细胞中 PDGF-AA 与 PDGFR- α 信号随年龄增长而减弱导致 ERK1/2 活性下降,进而使 EZH2 表达减少。EZH2 缺失解除对 CDKN2A 的抑制,导致 p16INK4A 蛋白积累,从而阻滞细胞周期进程。

4.3 PDGF/PDGFR 信号的激活加剧肥胖相关胰岛炎症

肥胖相关胰岛炎症的重要病理特征是胰腺组织驻留巨噬细胞的增殖与广泛浸润。PDGF/PDGFR 信号的激活或可调控以下通路作用于胰岛巨噬细胞,从而加剧胰岛炎症。

4.3.1 JAK/STAT 通路 Janus 激酶 (janus kinase, JAK)/信号转导及转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 信号通路是人体内与细胞稳态相关的细胞因子传导途径。STAT1 和 STAT3 的激活可通过 PDGFR 的内在酪氨酸激酶活性介导^[36]。Wakabayashi Y 等^[37]指出,胰岛 β 细胞的重新编程和质量再生需要 STAT3,但其下游靶点尚不明确。胰岛中浸润的巨噬细胞可分泌促炎细胞因子干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)。IFN- γ 与胰岛 β 细胞受体结合后在 JAK1/2 介导下诱导 STAT1 磷酸化和二聚体化,STAT1 转位至细胞核,导致目标炎症基因的上调。研究发现,IFN- γ 可明显增强 PDGF 诱导的脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 合成,且与 PDGF-BB 水平升高相关^[38]。PDGF/PDGFR 或为连接 JAK/STAT 通路 with 胰岛 β 细胞、巨噬细胞关键节点,其表达增强将加剧炎症反应。

4.3.2 Raf/ERK 通路 加速纤维肉瘤 (rapidly accelerated fibrosarcoma, Raf)/ERK 信号通路是调控细胞增殖、分化、存活及迁移的核心信号轴,并参与炎症反应。Islam SU 等^[39]发现,若阻断细胞中的 Raf/ERK 途径,LPS 诱导的巨噬细胞促炎表型极化亦将受到抑制。Wang CQ 等^[40]认为,该通路可能与血小板衍生溶磷脂介质介导的 PDGF-A 表达和血管生成相关。此外,据报道,PDGF-BB 与受体结合可激活 ERK 级联信号通路,从而促进纤维化^[41]。PDGF/PDGFR 可能通过 Raf/ERK 通路增强炎症反应^[42-43],损害胰岛 β 细胞功能。

4.3.3 PI3K/Akt/mTOR 通路 磷脂酰肌醇 3-激酶 (phospha-

tydylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/mTOR 信号通路位于 PDGFR 的下游,可调控细胞增殖、自噬,以及葡萄糖摄取、糖原合成等代谢过程。PI3K/Akt/mTOR 通路协同调控巨噬细胞的代谢状态与生物学功能,是其适应迁移、极化分化及细胞因子产生等过程的核心枢纽。mTOR 复合物 1 与 mTOR 复合物 2 构成的细胞内网络可直接调节促进 M2 巨噬细胞分化的细胞因子活性,PI3K 还通过 JAK、p38 丝裂原活化蛋白激酶和 ERK 信号影响巨噬细胞功能^[44]。同时,胰岛 β 细胞中 PI3K/Akt/mTOR 信号的激活可能会通过增加 β 细胞质量来改善胰岛素分泌并降低血糖水平^[45]。PDGF/PDGFR 信号可能通过下调 PI3K/Akt/mTOR 通路活性^[46],影响胰岛巨噬细胞的分化及正常功能^[47],并对胰岛 β 细胞产生不利影响^[45],间接加剧肥胖状态下的胰岛炎症(图 2)。

4.4 PDGF/PDGFR 信号介导的胰岛炎症性损伤与功能失调

肥胖相关胰岛炎症可通过 PDGF/PDGFR 信号驱动胰岛 β 细胞功能障碍及代谢失衡,形成引发糖尿病进展的恶性循环。其中,PDGF-BB 作为关键介质,通过与 PDGFR- β 结合激活多条信号通路,协同调控胰岛巨噬细胞与 β 细胞的功能,加剧病理进程。在 JAK/STAT 信号轴方面,PDGF-BB 与 PDGFR- β 结合后可激活 JAK1/STAT1,一方面增强巨噬细胞的促炎表型,促进 IL-1 β 、TNF- α 等促炎因子分泌^[48];另一方

面驱动趋化因子过表达^[49],募集更多 M1 型巨噬细胞浸润胰岛并激活核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 通路^[50],形成持续促炎微环境,直接损伤 β 细胞功能,影响胰岛素合成与分泌^[51]。此外,PDGF-BB 可通过 PI3K/Akt/mTOR 通路调控代谢过程。Moench R 等^[52]发现,PDGF 刺激会增强细胞糖酵解并增加乳酸释放,从而加剧糖尿病毒性应激;而 mTOR 复合物 2 以 PI3K 依赖的方式促进 Akt 磷酸化,参与细胞生存与代谢调控^[53]。因此 PDGF-BB 可能通过该通路驱动 β 细胞代谢重编程,加速其功能衰竭。此外,PDGF-BB 激活的 Raf/ERK 信号通路也发挥重要作用。该通路可引发 ECM 异位沉积,影响 M2 型巨噬细胞分化并干扰炎症因子平衡^[54],最终可能导致 β 细胞凋亡及广泛胰腺纤维化。上述通路并非独立发挥作用,而是存在密切交互。例如,PDGF-BB 激活的 ERK 可增强 STAT1 的转录活性,协同放大促炎信号^[36];同时,其介导的 PI3K 过度激活可通过 Akt 增强 JAK2 磷酸化,并因负反馈调节失效导致 ERK 信号过度上调,加剧 β 细胞凋亡与巨噬细胞向促炎表型转化,从而推动代谢紊乱^[44-45]。这种多通路协同作用,使得 PDGF-BB 成为连接胰岛炎症与代谢失衡的核心枢纽。这一特殊性可能与 PDGF-BB 是唯一能结合 3 种不同 PDGFR 并触发多样化信号通路的二聚体有关,因此针对该亚型的研究最为深入。然而 PDGF 与 PDGFR 间结合多样,其他信号分子与肥胖相关胰岛炎症的研究亟待开展。

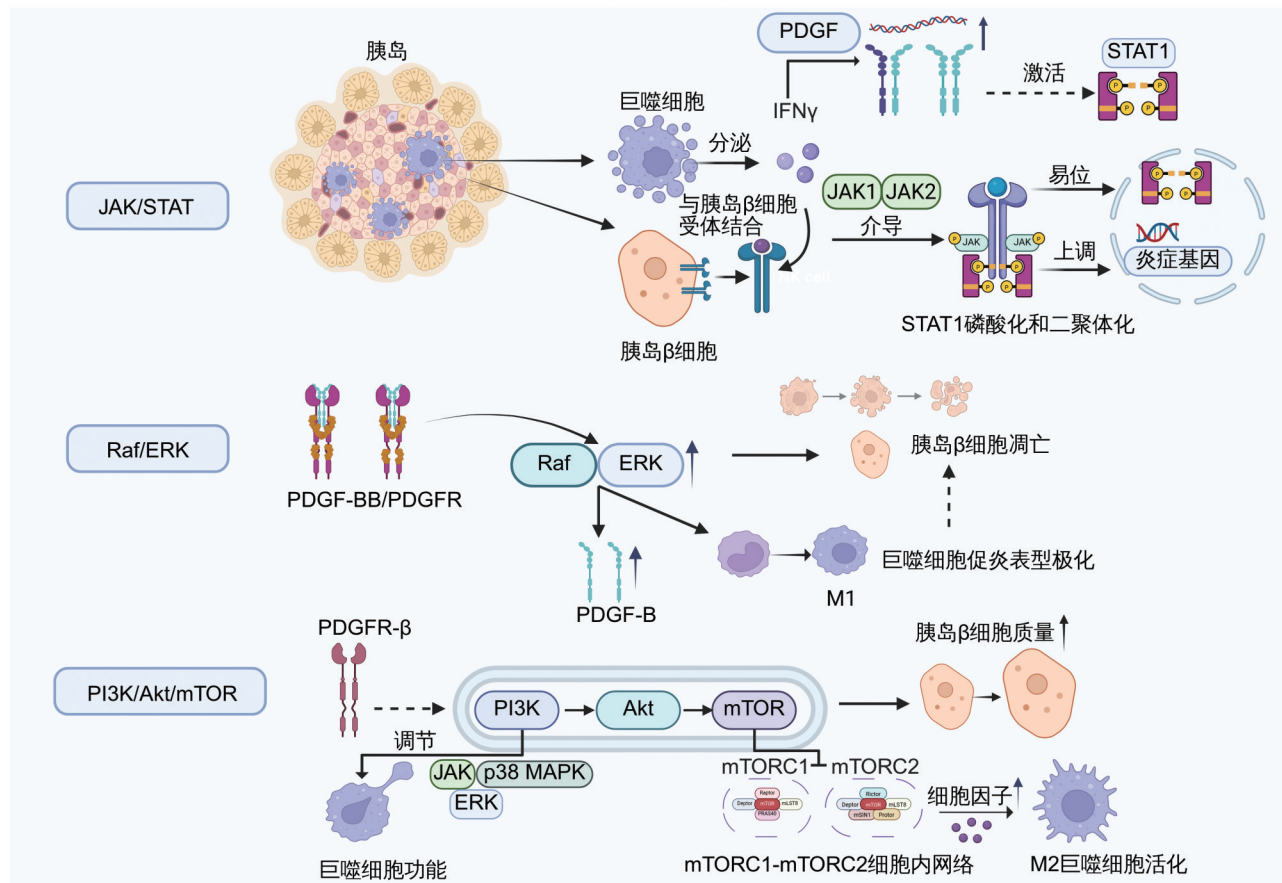


图 2 PDGF/PDGFR 信号激活加剧肥胖相关胰岛炎症的相关机制

5 总结与展望

由于炎症在肥胖中的作用,靶向炎症治疗已成为代谢性疾病治疗的新策略,但相应临床手段仍不成熟,内在分子机制也尚未阐明。本文总结了 PDGF/PDGFR 信号的生理病理功能及其在胰岛炎症中的作用机制,证据表明该信号系统的激活与肥胖、胰岛炎症、免疫调节之间存在密切联系,可能具有因果关系。或可为靶向炎症治疗及抗炎或减重相关药物的研发提供新靶点。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 王瑞:提出论文主题并撰写、修改;连珈艺:收集、分析相关文献资料;魏皓月:设计、制作文中机制图;张辰达:论文修改及校对;黄延芹:确定论文框架和研究问题并全程审核

参 考 文 献

- [1] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults[J]. Lancet, 2024, 403(10431): 1027-1050.
- [2] Lee YS, Wollam J, Olefsky JM. An integrated view of immunometabolism[J]. Cell, 2018, 172(1/2): 22-40.
- [3] 赵其龙,邵泽杰,马青山,等. 肿瘤相关巨噬细胞通过 FOXM1/Wnt/ β -catenin 通路影响乳腺癌内分泌抵抗[J]. 中华内分泌外科杂志, 2023, 17(4): 484-489.
- Zhao QL, Shao ZJ, Ma QS, et al. Tumor-associated macrophages affect breast cancer endocrine resistance through FOXM1/Wnt/ β -catenin pathway[J]. Chin J Endocr Surg, 2023, 17(4): 484-489.
- [4] Pandey P, Khan F, Upadhyay TK, et al. New insights about the PDGF/PDGFR signaling pathway as a promising target to develop cancer therapeutic strategies[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 161: 114491.
- [5] Michailidou Z, Gomez-Salazar M, Alexaki VI. Innate immune cells in the adipose tissue in health and metabolic disease[J]. J Innate Immun, 2022, 14(1): 4-30.
- [6] 李晓宇,卢慧敏,孙尧卿,等. 基于调控巨噬细胞探讨中医药通过改善炎症微环境促糖尿病溃疡愈合的机制[J]. 中医药导报, 2024, 30(6): 156-163.
- Li XY, Lu HM, Sun YQ, et al. Discussion on the mechanism of traditional Chinese medicine promoting diabetes ulcer healing by improving inflammatory microenvironment based on regulating macrophages[J]. Guid J Tradit Chin Med Pharmacol, 2024, 30(6): 156-163.
- [7] Tate AR, Rao GHR. Inflammation: is it a healer, confounder, or a promoter of cardiometabolic risks?[J]. Biomolecules, 2024, 14(8): 948.
- [8] Eguchi K, Nagai R. Islet inflammation in type 2 diabetes and physiology[J]. J Clin Invest, 2017, 127(1): 14-23.
- [9] Yao JF, Wu DM, Qiu YF. Adipose tissue macrophage in obesity-associated metabolic diseases[J]. Front Immunol, 2022, 13: 977485.
- [10] Zhang Y, Cong R, Lv TT, et al. Islet-resident macrophage-

derived miR-155 promotes β cell decompensation *via* targeting PDX1[J]. iScience, 2024, 27(4): 109540.

[11] Noh JW, Yang HK, Jun MS, et al. Puerarin attenuates obesity-induced inflammation and dyslipidemia by regulating macrophages and TNF- α in obese mice[J]. Biomedicines, 2022, 10(1): 175.

[12] Westwell-Roper CY, Ehses JA, Verchere CB. Resident macrophages mediate islet amyloid polypeptide-induced islet IL-1 β production and β -cell dysfunction[J]. Diabetes, 2014, 63(5): 1698-1711.

[13] Eguchi K, Manabe I, Oishi-Tanaka Y, et al. Saturated fatty acid and TLR signaling link β cell dysfunction and islet inflammation[J]. Cell Metab, 2012, 15(4): 518-533.

[14] Huynh PM, Wang FF, An YA. Hypoxia signaling in the adipose tissue[J]. J Mol Cell Biol, 2025, 16(8): mjae039.

[15] Yazıcı D, Demir SÇ, Sezer H. Insulin resistance, obesity, and lipotoxicity[J]. Adv Exp Med Biol, 2024, 1460: 391-430.

[16] 邹佳,龚雨顺,罗姣姣,等. 肥胖相关性肾病诊疗研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(9): 58-63.

Zou J, Gong YS, Luo JJ, et al. Advances in diagnosis and treatment of obesity-related glomerulopathy[J]. China J Mod Med, 2023, 33(9): 58-63.

[17] Paolini C, Agarbati S, Benfaremo D, et al. PDGF/PDGFR: a possible molecular target in Scleroderma fibrosis[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(7): 3904.

[18] Liu Y, Duan MM, Guo DM, et al. PDGF-AA promotes cell-to-cell communication in osteocytes through PI3K/Akt signaling pathway[J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2021, 53(12): 1640-1649.

[19] Chiu CW, Hsieh CY, Yang CH, et al. Yohimbine, an α 2-adrenoceptor antagonist, suppresses PDGF-BB-stimulated vascular smooth muscle cell proliferation by downregulating the PLC γ 1 signaling pathway[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(14): 8049.

[20] Tian Y, Zhan Y, Jiang Q, et al. Expression and function of PDGF-C in development and stem cells[J]. Open Biol, 2021, 11(12): 210268.

[21] Sun YH, Sedgwick AJ, Palarasah Y, et al. A transcriptional signature of PDGF-DD activated natural killer cells predicts more favorable prognosis in low-grade glioma[J]. Front Immunol, 2021, 12: 668391.

[22] Chabot V, Dromard C, Rico A, et al. Urokinase-type plasminogen activator receptor interaction with β 1 integrin is required for platelet-derived growth factor-AB-induced human mesenchymal stem/stromal cell migration[J]. Stem Cell Res Ther, 2015, 6: 188.

[23] Alex L, Tuleta I, Hanna A, et al. Diabetes induces cardiac fibroblast activation, promoting a matrix-preserving nonmyofibroblast phenotype, without stimulating pericyte to fibroblast conversion[J]. J Am Heart Assoc, 2023, 12(6): e027463.

[24] Swenne I, Heldin CH, Hill DJ, et al. Effects of platelet-derived growth factor and somatomedin-C/insulin-like growth factor I on the deoxyribonucleic acid replication of fetal rat islets of Langerhans in tissue culture[J]. Endocrinology, 1988, 122(1): 214-218.

[25] Chen HN, Gu XY, Liu YH, et al. PDGF signalling controls age-dependent proliferation in pancreatic β -cells[J]. Nature, 2011, 478(7369): 349-355.

[26] Zhang WK, Gong YH, Zheng XH, et al. Platelet-derived growth

- factor-BB inhibits intervertebral disc degeneration *via* suppressing pyroptosis and activating the MAPK signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 799130.
- [27] Gaceb A, Özen I, Padel T, et al. Pericytes secrete pro-regenerative molecules in response to platelet-derived growth factor-BB[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38(1): 45–57.
- [28] Marcelin G, Ferreira A, Liu YJ, et al. A PDGFR α -mediated switch toward CD9(high) adipocyte progenitors controls obesity-induced adipose tissue fibrosis[J]. *Cell Metab*, 2017, 25(3): 673–685.
- [29] Iwayama T, Steele C, Yao LB, et al. PDGFR α signaling drives adipose tissue fibrosis by targeting progenitor cell plasticity[J]. *Genes Dev*, 2015, 29(11): 1106–1119.
- [30] Micallef P, Vujić M, Wu YL, et al. C1QTNF₃ is upregulated during subcutaneous adipose tissue remodeling and stimulates macrophage chemotaxis and M1-like polarization[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 914956.
- [31] Onogi Y, Wada T, Okekawa A, et al. Pro-inflammatory macrophages coupled with glycolysis remodel adipose vasculature by producing platelet-derived growth factor-B in obesity[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 670.
- [32] Zhou X, Franklin RA, Adler M, et al. Circuit design features of a stable two-cell system[J]. *Cell*, 2018, 172(4): 744–757.
- [33] Liu XN, Zhang F, Chai Y, et al. The role of bone-derived PDGF-AA in age-related pancreatic β cell proliferation and function[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 524(1): 22–27.
- [34] Phi JH, Park AK, Lee S, et al. Genomic analysis reveals secondary glioblastoma after radiotherapy in a subset of recurrent medulloblastomas[J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 135(6): 939–953.
- [35] Cao ZQ, Liu YJ, Wang YN, et al. Research progress on the role of PDGF/PDGFR in type 2 diabetes[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 164: 114983.
- [36] Yamamura A, Nayeem MJ, Al Mamun A, et al. Platelet-derived growth factor up-regulates Ca²⁺-sensing receptors in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *FASEB J*, 2019, 33(6): 7363–7374.
- [37] Wakabayashi Y, Miyatsuka T, Miura M, et al. STAT3 suppression and β -cell ablation enhance α -to- β reprogramming mediated by Pdx1[J]. *Sci Rep*, 2022, 12: 21419.
- [38] Greigert H, Genet C, Ramon A, et al. New insights into the pathogenesis of giant cell arteritis: mechanisms involved in maintaining vascular inflammation[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(10): 2905.
- [39] Islam SU, Lee JH, Shehzad A, et al. Decursinol angelate inhibits LPS-induced macrophage polarization through modulation of the NF κ B and MAPK signaling pathways[J]. *Molecules*, 2018, 23(8): 1880.
- [40] Wang CQ, Lin CY, Huang YL, et al. Sphingosine-1-phosphate promotes PDGF-dependent endothelial progenitor cell angiogenesis in human chondrosarcoma cells[J]. *Aging*, 2019, 11(23): 11040–11053.
- [41] Liang T, Deng C, Guo H, et al. Adipose-derived stem cell exosomes alleviate TGF- β 1-induced urethral stricture fibrosis by suppressing the TGF- β /Smad pathway and downstream PDGFR- β /RAS/ERK signaling[J]. *J Cell Commun Signal*, 2025, 19(2): e70025.
- [42] Ho TL, Huang CC, Chang CL, et al. HMGB1 facilitates PDGF-B production and angiogenesis in rheumatoid arthritis through RAF, MEK and ERK signaling[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 163: 115227.
- [43] Huang XJ, Liu J, Wu XM, et al. Remote continuous microinjury-triggered cytokines facilitate severe diabetic foot ulcer healing via the Ras/Raf/MEK/ERK pathway[J]. *J Inflamm Res*, 2025, 18: 1755–1772.
- [44] Zhang QW, Zhang Y, Chen YQ, et al. A novel mTORC1/2 inhibitor (MTI-31) inhibits tumor growth, epithelial-mesenchymal transition, metastases, and improves antitumor immunity in preclinical models of lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(12): 3630–3642.
- [45] Ruan YT, Lin N, Ma Q, et al. Circulating lncRNAs analysis in patients with type 2 diabetes reveals novel genes influencing glucose metabolism and islet β -cell function[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(1): 335–350.
- [46] Ye Q, Liu Y, Zhang GJ, et al. Deficiency of gluconeogenic enzyme PCK1 promotes metabolic-associated fatty liver disease through PI3K/AKT/PDGFR axis activation in male mice[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1402.
- [47] Chen ST, Zhu YP, Wang JX, et al. Biejia Ruangan tablet alleviated liver fibrosis in murine models by hindering the crosstalk between hepatic stellate cells and M2-like macrophages through PDGF-AA/PI3K/AKT pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 350: 120029.
- [48] Guo C, Yang L, Luo J, et al. Sophoraflavanone G from *Sophora alopecuroides* inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation in RAW264.7 cells by targeting PI3K/Akt, JAK/STAT and Nrf2/HO-1 pathways[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 38: 349–356.
- [49] He CY, Medley SC, Hu TS, et al. PDGFR β signalling regulates local inflammation and synergizes with hypercholesterolaemia to promote atherosclerosis[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7770.
- [50] Oh H, Park SH, Kang MK, et al. Asaronic acid attenuates macrophage activation toward M1 phenotype through inhibition of NF- κ B pathway and JAK-STAT signaling in glucose-loaded murine macrophages[J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(36): 10069–10078.
- [51] Gurzov EN, Stanley WJ, Pappas EG, et al. The JAK/STAT pathway in obesity and diabetes[J]. *FEBS J*, 2016, 283(16): 3002–3015.
- [52] Moench R, Grimmig T, Kannen V, et al. Exclusive inhibition of PI3K/Akt/mTOR signaling is not sufficient to prevent PDGF-mediated effects on glycolysis and proliferation in colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(42): 68749–68767.
- [53] Caron A, Richard D, Laplante M. The roles of mTOR complexes in lipid metabolism[J]. *Annu Rev Nutr*, 2015, 35: 321–348.
- [54] Mu XM, Shi W, Xu Y, et al. Tumor-derived lactate induces M2 macrophage polarization *via* the activation of the ERK/STAT3 signaling pathway in breast cancer[J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(4): 428–438.

(收稿: 2025-11-10; 修回: 2026-03-14; 录用: 2026-03-17)

(责任编辑: 周一青)

本文引用格式:

王 瑞, 连珈艺, 魏皓月, 等. PDGF/PDGFR 信号在免疫与肥胖相关胰岛炎症中的作用[J]. 重庆医科大学学报, 2026, 51(8): 1127–1133.