



从高尔基体应激到高尔基体自噬* ——参与糖脂代谢调控新模式

魏海军^{1)**} 王鹤鸣^{2)**} 陈淑静³⁾ 王姝之^{4)***} 陈临溪^{4)***}

⁽¹⁾ 湖南环境生物职业技术学院医学院, 衡阳 421000; ⁽²⁾ 南华大学衡阳医学院, 衡阳 421001;

⁽³⁾ 南华大学衡阳医学院, 南华大学附属第七医院 (湖南省荣军优抚医院), 长沙 410000;

⁽⁴⁾ 南华大学药学院药物药理研究所, 衡阳 421001)

摘要 高尔基体 (Golgi body) 作为真核细胞的核心细胞器, 在蛋白质修饰、分选和囊泡运输中起关键作用, 近年发现其广泛参与糖脂代谢调控。在各种应激条件下, 高尔基体发生结构及功能紊乱, 引发高尔基体应激 (Golgi stress), 高尔基体应激通过影响胰岛素受体、葡萄糖转运体及脂代谢相关酶的活性, 参与糖脂代谢紊乱的发生; 应激持续存在或损伤过重, 为去除受损的高尔基体, 则会诱发高尔基体自噬 (Golgiphagy)。本综述系统梳理了高尔基体的结构与功能、高尔基体应激与高尔基体自噬的分子调控机制及其协同调控作用, 进一步阐述了从高尔基体应激到高尔基体自噬参与糖脂代谢的调控作用, 探讨了高尔基体应激与高尔基体自噬在糖尿病、脂肪肝、肥胖等糖脂代谢相关性疾病中的临床意义, 并揭示了高尔基体医学可能为糖脂代谢相关性疾病提供的新的治疗策略。最后, 本文展望了高尔基体靶向干预应用前景面临的挑战与未来, 旨在推进高尔基体靶向干预策略的临床应用转化, 为糖脂代谢相关性疾病的治疗带来新的突破。

关键词 高尔基体, 高尔基体应激, 高尔基体自噬, 糖代谢, 脂代谢, 高尔基体医学

中图分类号 Q255, Q493

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0444

CSTR: 32369.14.pibb.20250444

高尔基体 (Golgi body) 作为真核细胞内膜运输系统的核心枢纽, 不仅参与蛋白质的翻译后修饰、分选与囊泡转运, 近年来更被发现在细胞代谢调控中发挥关键作用, 而维持高尔基体的结构与功能稳态是保障其正常生理功能的基础^[1]。在各种病理或应激条件下, 如氧化应激、内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 应激或脂质过度积累等, 高尔基体可发生结构紊乱和功能障碍, 进而引发高尔基体应激 (Golgi stress)^[2]。为应对这类损伤, 细胞可激活一系列适应性信号通路以恢复其稳态, 若应激持续存在或损伤过重, 则会诱发高尔基体自噬 (Golgiphagy), 高尔基体自噬的概念由南华大学陈临溪教授团队首次发现并命名, 其含义是通过选择性自噬途径清除受损的高尔基体片段或成分^[3-4]。糖代谢与脂代谢作为细胞能量维持与物质合成的核心过程, 与高尔基体的功能密切相关, 高尔基体不仅参与糖脂代谢相关酶类的修饰、分选和运输, 其自身更是脂质合成与糖基化的重要场

所^[5-6]。研究表明, 高尔基体应激可通过影响胰岛素受体、葡萄糖转运体 (glucose transporters, GLUTs) 的成熟与转运, 参与胰岛素信号通路调控及糖代谢紊乱的发生^[7]。同样, 在脂代谢方面, 高尔基体功能障碍会扰乱脂蛋白装配、分泌及脂滴形成, 与糖尿病、肥胖等糖脂代谢相关性疾病的发展密切相关^[8-9]。因此, 全面且深入地剖析从高尔基体应激到高尔基体自噬在糖脂代谢中的调控机制, 并从高尔基体医学 (Golgimedicine) 的新角度阐述糖脂代谢相关性疾病的防治手段, 可为进一步深入研究高尔基体与糖脂代谢的关系奠定理论基础

* 国家自然科学基金 (81973326), 湖南省教育厅科学研究优秀青年项目 (24B0996) 和湖南环境生物职业技术学院优秀青年科技人才培养项目 (YX2024-01) 资助。

** 并列第一作者。

*** 通讯联系人。

王姝之 Tel: 0734-8281782, E-mail: shu-zhi.wang@usc.edu.cn

陈临溪 Tel: 0734-8281782, E-mail: 1995001765@usc.edu.cn

收稿日期: 2025-10-11 接受日期: 2025-12-26

础,推动相关领域的研究进展,最终为改善糖脂代谢相关性疾病患者的健康状况提供有力的理论支持。

1 高尔基体的结构与功能

高尔基体是由意大利科学家 Camilo Golgi 通过银浸染法在猫头鹰的神经细胞内观察到的一种新奇的网状结构,并命名为内部网状器,之后随着该结构在多种细胞中相继被发现,其名称更改为高尔基体^[10]。在20世纪50年代,科学家利用当时新开发的电子显微镜首次揭示了高尔基体的超微结构图像^[11-12]。在电镜下,哺乳动物高尔基体的经典结构是由一堆被钉合的小池组成,即高尔基体堆叠^[13],它是修饰新合成的蛋白质和脂质的关键站,不同的堆叠通过小管相互连接,形成高尔基体带^[14]。高尔基体具有明确的功能方向性,分为两个“面”,包括顺面(cis-Golgi network, CGN)和反面(trans-Golgi network, TGN)。CGN是靠近细胞核和ER的一面,是接收来自ER转运囊泡的“入口”。TGN则为远离ER、靠近细胞膜的一面,是加工成熟的产物被分拣、包装进不同转运囊泡并发送出去的“出口”^[15]。中间的部分称为中间囊腔。

高尔基体作为真核细胞中不可或缺的细胞器,承担着众多关键的细胞功能。研究表明,高尔基体可以调节多种高阶细胞功能,包括细胞极化、有丝分裂、定向迁移、自噬和炎症等^[16-21]。在细胞应激状态下,高尔基体可通过特定信号通路调节自噬的发生,维持细胞内环境的稳定^[22]。同时高尔基体在膜运输中起着核心作用,负责将ER合成的蛋白质和脂质进行进一步加工、分类与运输,确保它们准确无误地抵达细胞内特定目的地^[23-24]。研究发现,在神经细胞中,高尔基体参与神经递质相关蛋白质的运输,保障神经信号的正常传递^[25]。在哺乳动物细胞中,高尔基体还充当微管组织中心、细胞内信号平台和压力传感器等^[26-28]。对于植物细胞来说,高尔基体在半纤维素、果糖等细胞壁成分的合成与运输中至关重要,同时影响着植物细胞的形态与功能^[29-31]。高尔基体也是蛋白质和脂质进行糖基化修饰的主要场所^[32]。这种修饰对于蛋白质的折叠、稳定性以及细胞间的识别等过程具有关键意义。如某些免疫细胞表面的糖蛋白,其糖基化修饰影响着免疫细胞对病原体的识别与结合能力^[33]。因此,高尔基体作为一个高度动态且功能多元的细胞器,不仅在经典的蛋白质加工与分选过程中发挥

核心作用,还广泛参与细胞极化、自噬、信号转导和细胞壁合成等关键生物学过程,其结构与功能的复杂性使其成为维系细胞稳态和调控细胞行为的重要枢纽。

2 高尔基体应激的概念及分子调控机制

高尔基体应激是指高尔基体的结构完整性、膜运输功能或修饰功能受到各种内外因素的干扰或破坏,如酸化、缺氧和营养缺乏等^[34],此时高尔基体产生分泌蛋白和膜蛋白等物质的能力不足,导致其处于稳态失衡的状态。这些内外因素称为诱导高尔基体应激的细胞条件,导致细胞激活“高尔基体应激反应”,这是一种基于细胞需求增加高尔基体能力的稳态过程^[35]。例如,使用某些药物如布雷非德菌素A(Brefeldin A, BFA)、高尔基体抑制剂A(Golgicide A, GCA)等^[36-38]可以破坏高尔基体的结构,引发高尔基体应激,进而导致细胞出现一系列生理变化,包括激活特定的信号通路,如转录因子E3(transcription factor E3, TFE3)-谷氨酰胺相关信号元件通路,热休克蛋白47(heat shock protein 47, HSP47)、cAMP应答元件结合蛋白3(cAMP responsive element binding protein 3, CREB3)、蛋白聚糖等通路^[39],调节高尔基体相关基因的表达,以试图恢复高尔基体的正常功能^[40]。

TFE3通路是调节高尔基体应激的重要途径之一。在正常生长条件下,TFE3蛋白被磷酸化并滞留在细胞质中;而当高尔基体出现应激,如寡糖加工受到抑制时,TFE3发生去磷酸化,随后转移至细胞核内,通过与谷氨酰胺相关信号元件结合,激活高尔基体相关基因的转录,上调参与糖基化等过程的蛋白质表达,以增强高尔基体的功能,应对应激状态^[40]。当细胞暴露于几种高尔基体干扰剂时,高尔基体处于应激状态,CREB3被转运到高尔基体并被蛋白酶切割,导致CREB3的胞质区域从高尔基体膜释放并易位到细胞核,进而诱导ADP核糖基化因子4(ADP-ribosylation factor 4, ARF4)的表达^[39, 41]。此外,HSP47是一种专门用于ER中胶原折叠的ER伴侣,当高尔基体处于应激状态时其表达上调,从而保护细胞免受高尔基体应激诱导的细胞凋亡^[42]。同时,当高尔基体中蛋白聚糖糖基化不足时,蛋白聚糖途径可被激活。它通过增强子蛋白聚糖型高尔基体应激反应元件,上调编码糖基转移酶和硫酸转移酶的转录基因,促进蛋白质糖基化^[43]。此外,研究表明,高尔基体磷蛋白3

(Golgi phosphoprotein 3, GOLPH3) 在高尔基体应激中也发挥着关键作用。该蛋白质可以协助囊泡的运输^[44], 在氧气-葡萄糖剥夺和再灌注损伤等应激条件下, GOLPH3 蛋白表达显著上调, 从分布在细胞核周围紧凑的带状结构重新定位在遍布细胞质的分散的囊泡状结构。同时, 它能促进应激诱导的微管相关蛋白 1 轻链 3 亚基 I 向 II 的转化以及活性氧类 (reactive oxygen species, ROS) 的产生, 通过触发和传播特定的高尔基体应激信号, 影响下游效应器, 最终控制细胞进入凋亡过程^[7]。尽管不同的高尔基体应激信号通路各司其职, 但它们最终都只有一个目标, 便是恢复高尔基体的结构与功能稳态, 进而保障整个细胞的稳态。然而, 科学家对这一领域的探索仍处于早期阶段, 还有很多关键通路及其精细调控网络尚未被揭示, 未来仍需进一步完善该网络。

3 高尔基体自噬的概念及分子调控机制

自噬是细胞内一种高度保守的自我降解过程, 通过形成双层膜结构的自噬体, 包裹并运输细胞内的受损细胞器、错误折叠的蛋白质等物质至溶酶体进行降解, 实现细胞内物质的循环利用与内环境稳态的维持^[45]。自噬主要分为两种类型, 一种是随机地包裹并降解一部分自身细胞质的非选择性自噬, 另一种则是针对特定的、潜在有害的物质进行降解的选择性自噬。当细胞处于营养缺乏等异常情况时, 其会通过自噬分解自身的一些成分来保障能量供应并维持稳态。当高尔基体稳态被严重破坏后, 高尔基体会失去其特有的带状结构, 发生碎片化以及形成分散的囊泡结构, 导致高尔基体的结构破坏和功能紊乱, 造成其损伤^[46-47], 当损伤的高尔基体达到限度时, 会启动自噬反应, 选择性地损伤高尔基体包裹进自噬体, 与溶酶体进行融合形成自噬溶酶体, 发生高尔基体自噬, 最终使损伤的高尔基体被降解和清除, 以调节高尔基体的数量、质量和功能^[48-49]。

随着高尔基体自噬研究的深入, 研究者们鉴定出了几种高尔基体自噬受体蛋白, 包括 GOLPH3、钙结合和螺旋结构域蛋白 1 (calcium binding and coiled-coil domain 1, CALCOCO1)、Yip1 结构域家族的第 3 和第 4 成员蛋白 (Yip1 domain family member 3/4, YIPF3/YIPF4)、形成素结合蛋白 1 (formin-binding protein 1, FBNP1) 等。GOLPH3 的作用主要是支持高尔基体的结构和囊泡运输, 同

时作为高尔基体应力的传感器, GOLPH3 在氧化应激过程中迅速上调, 进而对 ROS 的产生和应激相关的自噬产生影响^[7]。最近研究表明, GOLPH3 可与微管相关蛋白 1 轻链 3 β (microtubule-associated protein 1 light chain 3 beta, LC3B) 相互作用。在敲低 GOLPH3 的表达后, 高尔基体自噬被显著抑制^[50]。由此可知, GOLPH3 对于维持高尔基体的稳态至关重要。同时, CALCOCO1 蛋白可与高尔基体驻留的棕榈酰转移酶锌指 DHHC 型含域蛋白 17 (zinc finger DHHC-type palmitoyltransferase 17, ZDHHC17) 结合, 在饥饿时促进高尔基体进行自噬降解。敲低 CALCOCO1 会导致高尔基体扩张, 及其结构蛋白和膜蛋白的积累, 表明 CALCOCO1 在调节高尔基体大小和形态方面具有重要作用^[48]。此外, YIPF3/YIPF4 二聚体不仅是高尔基体上膜嵌入蛋白, 也是介导高尔基体自噬的特异性受体。YIPF3/YIPF4 通过 LC3 相互作用区 (LC3-interacting region, LIR) 直接与自噬相关蛋白 8 (autophagy-related protein 8, ATG8) 结合, 将高尔基体膜蛋白招募至自噬体, 进而发生高尔基体自噬^[51]。有研究发现, 降低 YIPF3 表达水平会导致高尔基体碎片显著增多^[52]。综上所述, YIPF3/YIPF4 二聚体介导的高尔基体自噬在维持细胞稳态中扮演着重要角色。当细胞处于营养饥饿状态时, 高尔基体会发生碎片化, 此时 FBNP1 会与高尔基体碎片结合, 暴露出与自噬相关的结构域, 加强碎片的自噬^[53]。最近研究发现, 人类高尔基体九次跨膜超家族蛋白 3 (transmembrane 9 superfamily protein member 3, TM9SF3) 是高尔基体自噬的关键受体。TM9SF3 可以通过 LIR 基序与 ATG8 相互作用, 介导高尔基体片段进入吞噬泡并与自噬体结合, 最终被降解。当敲低 TM9SF3 的表达之后, 高尔基体的自噬反应被抑制, 这表明 TM9SF3 同样在高尔基体应激反应中扮演着重要角色^[54-55]。

高尔基体自噬的分子机制涉及多个关键分子和信号通路的协同作用。首先, 自噬相关蛋白 5 (autophagy-related protein 5, ATG5) 在维持高尔基体的完整性和极性方面发挥着重要作用。以胰岛 β 细胞为例, 特异性敲除 ATG5 基因后, 会导致高尔基体的完整性受损, 影响其在细胞内的极性分布, 进而干扰胰岛素的分泌。这表明 ATG5 可能通过影响参与囊泡运输蛋白的表达, 来维持高尔基体的正常结构和功能, 确保胰岛素等分泌蛋白的正常运输

和分泌^[56]。其次,中性鞘磷脂酶2(neutral sphingomyelinase 2, NSMase2)在营养饥饿条件下对高尔基体自噬的调控至关重要。研究表明,饥饿状态下,NSMase2迅速且稳定地被激活,在高尔基体中催化产生神经酰胺,通过激活p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)信号通路并抑制哺乳动物雷帕霉素靶标(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路,从而促进自噬的发生,实现对细胞内物质的降解和再利用,维持细胞的能量平衡^[57]。此外,自噬相关蛋白9A(autophagy-related protein 9A, ATG9A)同样在高尔基体自噬及其稳态维持方面起着重要作用。其在自噬小体的形成过程中扮演着核心角色^[58]。同时ATG9A可以促进运输所需内吞体分选复合体(endosomal sorting complex required for transport, ESCRT)介导的膜修复,对质膜起到保护作用^[59]。在热胁迫下,E3泛素连接酶泛素化ATG9A。泛素化的ATG9A可以与高尔基体重组堆叠蛋白2(Golgi reassembly stacking protein 2, GORASP2)相互作用,减弱其高尔基体堆积能力,同时抑制GORASP2的寡聚,进一步导致高尔基体碎裂^[60-61]。并且,ATG9A可与含IQ结构域的GTP酶激活蛋白1(IQ motif containing GTPase activating protein 1, IQGAP1)相互作用,参与囊泡的运输^[58, 62]。ATG9A对于 β 1整合素向细胞前缘的高效递送及正常黏附动力学至关重要,在趋化刺激过程中,ATG9A阳性囊泡被动员,以促进板状伪足的扩展及其与细胞外基质的锚定^[63]。在酒精相关肝病(alcohol-associated liver disease, ALD)中,乙醇可以诱导高尔基体紊乱并且可以加速吞噬泡的形成。乙醇使Ras相关蛋白Rab-3D(Ras-related protein Rab-3D, RAB3D)下调,导致肌球蛋白重链10(myosin heavy chain 10, MYH10)脱离、高尔基体碎片化,进而肌球蛋白重链9(myosin heavy chain 9, MYH9)结合分散的高尔基体膜。同时,RAB3D缺失会促使高尔基体蛋白A4(Golgi protein A4, GPA4)的构象改变,形成吞噬泡并激活自噬流^[64]。

4 高尔基体应激与高尔基体自噬的协同调控

高尔基体应激与高尔基体自噬之间存在着复杂且精细的协同调控网络。这两者并非孤立过程,而是构成一个双向反馈回路,共同维持高尔基体稳

态,并在应激条件下决定细胞命运。它们的协同作用体现在多层次、多节点的交互调控上。例如,当高尔基体受到应激时,可以观察到130 kDa高尔基体基质蛋白(Golgi matrix protein of 130 kDa, GM130)、反式高尔基体网络蛋白46(trans-Golgi network protein 46, TGN46)与LC3B的共定位明显增强,说明发生高尔基体应激时,高尔基体自噬也显著激活^[3]。高尔基体应激诱导剂,如BFA、GCA等处理细胞后,不仅破坏高尔基体结构,还会激活自噬相关蛋白的表达,并促进自噬体与高尔基体碎片的共定位。这一过程主要由YIPF3/YIPF4等受体介导的高尔基体自噬启动,最终通过自噬-凋亡/铁死亡交叉通路调控细胞命运^[36-37]。此外,有研究发现,新型高尔基体靶向铂(II)配合物Pt3可以特异性诱导高尔基体应激,并且能触发高尔基体自噬,阻断自噬体与溶酶体的融合过程,最终导致细胞凋亡^[65]。

同时,高尔基体自噬也可以对高尔基体应激起到反馈调节作用。当高尔基体自噬被激活后,它可以清除受损的高尔基体成分,减轻高尔基体的应激程度。相反,如果高尔基体自噬没有将损伤碎片清除,则会加剧其应激。例如,在某些细胞模型中,通过上调自噬水平,可以缓解高尔基体应激诱导的细胞损伤,恢复高尔基体的正常功能^[66]。此外,两者还可能通过共享一些信号分子或通路来实现协同调控。如mTOR信号通路,既参与了高尔基体应激时的信号转导,也在高尔基体自噬的调控中发挥关键作用。在营养充足时,mTOR处于激活状态,抑制高尔基体自噬;而当高尔基体应激发生时,mTOR信号通路可能被抑制,从而促进高尔基体自噬的启动,以应对细胞内的应激状态^[57]。高尔基体自噬这种及时的“清理”工作保证了糖蛋白和脂蛋白的正确加工和运输,从而维持胰岛素信号通路和肝糖输出、脂质分泌的正常进行。此时,高尔基体应激与高尔基体自噬协同作用,防止糖脂代谢功能障碍的发生^[51]。

综上所述,高尔基体应激与高尔基体自噬构成了一个高度整合、动态平衡的协同网络。应激发挥着感应与启动的功能,感知高尔基体损伤,并通过激活转录因子启动适应性反应,其中关键一环就是上调自噬能力,尤其是高尔基体自噬。自噬则起着执行与缓冲的作用,其作为细胞主要的清除机制,负责移除异常物质。其效率直接决定能否有效缓解应激源,打断恶性循环,并将应激反应限制在保护

性范围内。

5 高尔基体应激与糖脂代谢

5.1 高尔基体应激对糖代谢的调控

糖代谢主要指葡萄糖在体内的吸收、转运、分解、合成及储存的一系列生化反应过程, 主要包含糖酵解、三羧酸循环、糖原合成、糖异生、磷酸戊糖途径等途径^[67]。其主要功能是产生和储存供人体活动所需的能量以及提供生物合成前体物质^[68], 另外糖代谢还可以调节激素的产生。高尔基体除了参与蛋白质的糖基化修饰外还可以进行多糖的代谢。对于N-连接糖基化来说, 高尔基体会进行糖基的去除和添加。在O-连接糖基化过程中, 则会直接将糖基添加在需要修饰的氨基酸上^[69] (图1)。

高尔基体应激对糖代谢的调控作用体现在多个方面。研究发现, 高尔基体应激触发CREB3裂解释出活性片段, 该片段进入细胞核后上调ARF4和糖异生关键酶磷酸烯醇丙酮酸羧基化酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK) 以及葡萄糖-6-磷酸酶 (glucose-6-phosphatase, G6Pase) 的转录水平。ARF4促进高尔基体-内质网囊泡回运, 维持分泌负荷, 同时增强肝脏葡萄糖输出。高脂或脂毒性应激时该通路尤为活跃, 导致空腹高血糖^[70]。此外, 内质网锚定的转录因子环磷酸腺苷响应元件结合蛋白H (cAMP responsive element binding protein H, CREBH) 在高尔基体被位点1/2蛋白酶 (site-1 protease / site-2 protease, S1P/S2P) 切割后活化。活化型CREBH不仅上调脂肪酸合成酶, 还直接结合PEPCK启动子, 增强肝糖异生。高尔基体应激时CREBH切割效率提高, 与CREB3协同驱动“脂糖共生”程序^[71]。研究表明, 高尔基体蛋白73 (Golgi protein 73, GP73) 在禁食或低血糖时表达升高。GP73通过其GAP活性抑制极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 外排, 同时激活环磷酸腺苷-蛋白激酶A-环磷酸腺苷应答元件结合蛋白 (cyclic AMP-protein kinase A-CAMP responsive element binding protein, cAMP-PKA-CREB) 通路, 增强肝糖异生基因磷酸烯醇式丙酮酸羧基化酶1 (phosphoenolpyruvate carboxykinase 1, PCK1) 和葡萄糖-6-磷酸酶催化亚基 (glucose-6-phosphatase catalytic subunit, G6PC) 的表达, 维持空腹血糖稳态^[72]。在骨骼肌细胞中, 高尔基体结构蛋白与

胰岛素信号通路中的激酶如肝脏激酶B1 (liver kinase B1, LKB1) 和Ste20相关激酶氧化应激应答蛋白1 (Ste20-kinase oxidant stress response 1, SOK1) 存在相互作用, 提示高尔基体可能通过细胞极性或囊泡运输机制影响胰岛素信号转导^[73]。同时, 有研究发现, 在高糖环境下, 内质网应激会导致葡萄糖转运蛋白的降解^[74], 而高尔基体作为内质网的下游细胞器, 其应激可能协同内质网应激, 共同影响葡萄糖的代谢^[75] (图1)。

此外, 高尔基体应激还可能影响糖代谢相关酶的活性和表达。文献报道, 给予细胞高尔基体应激诱导剂后, 糖酵解和糖异生相关酶的活性发生改变。如在缺氧-复氧损伤的细胞模型中, 高尔基体应激通过GOLPH3蛋白介导, 影响了糖代谢过程中关键酶的活性, 进而改变细胞内的能量代谢状态, 影响细胞的存活与死亡^[7] (图1)。以上研究表明, 高尔基体应激通过CREB3/ARF4、CREBH、GP73-cAMP及囊泡运输-胰岛素信号等机制, 实现从“分泌器”到“代谢调控中心”的角色转换。

5.2 高尔基体应激在糖代谢相关性疾病中的临床意义

1型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 的发病机制与胰腺胰岛β细胞功能障碍和损失密切相关, 而高尔基体应激在其中扮演着重要角色。研究表明, 通过对人类胰岛RNA测序数据集的分析, 发现T1DM模型中与高尔基体完整性、组织和运输相关的基因存在失调, 确定了如激活转录因子3 (activating transcription factor 3, ATF3)、ARF4、CREB3和保守寡聚高尔基体复合体亚基6 (conservative oligomeric golgi complex subunit 6, COG6) 等潜在的β细胞高尔基体应激标志物, 进一步证明了高尔基体应激在T1DM中的作用^[76] (表1)。

在2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的研究中, 同样发现了高尔基体应激的踪迹。对人类胰岛的研究通过信息学方法, 利用RNA测序和微阵列数据集, 确定了T2DM模型中与高尔基体相关的基因存在失调, 与T1DM模型类似, 这些基因主要与高尔基体的完整性、组织和运输相关, 表明高尔基体应激在T2DM的β细胞中也起着重要作用^[76]。长期的生酮饮食 (ketogenic diet, KD) 虽可使小鼠体重减轻, 但会导致其出现高脂血症、肝功能障碍和葡萄糖不耐受等症状。研

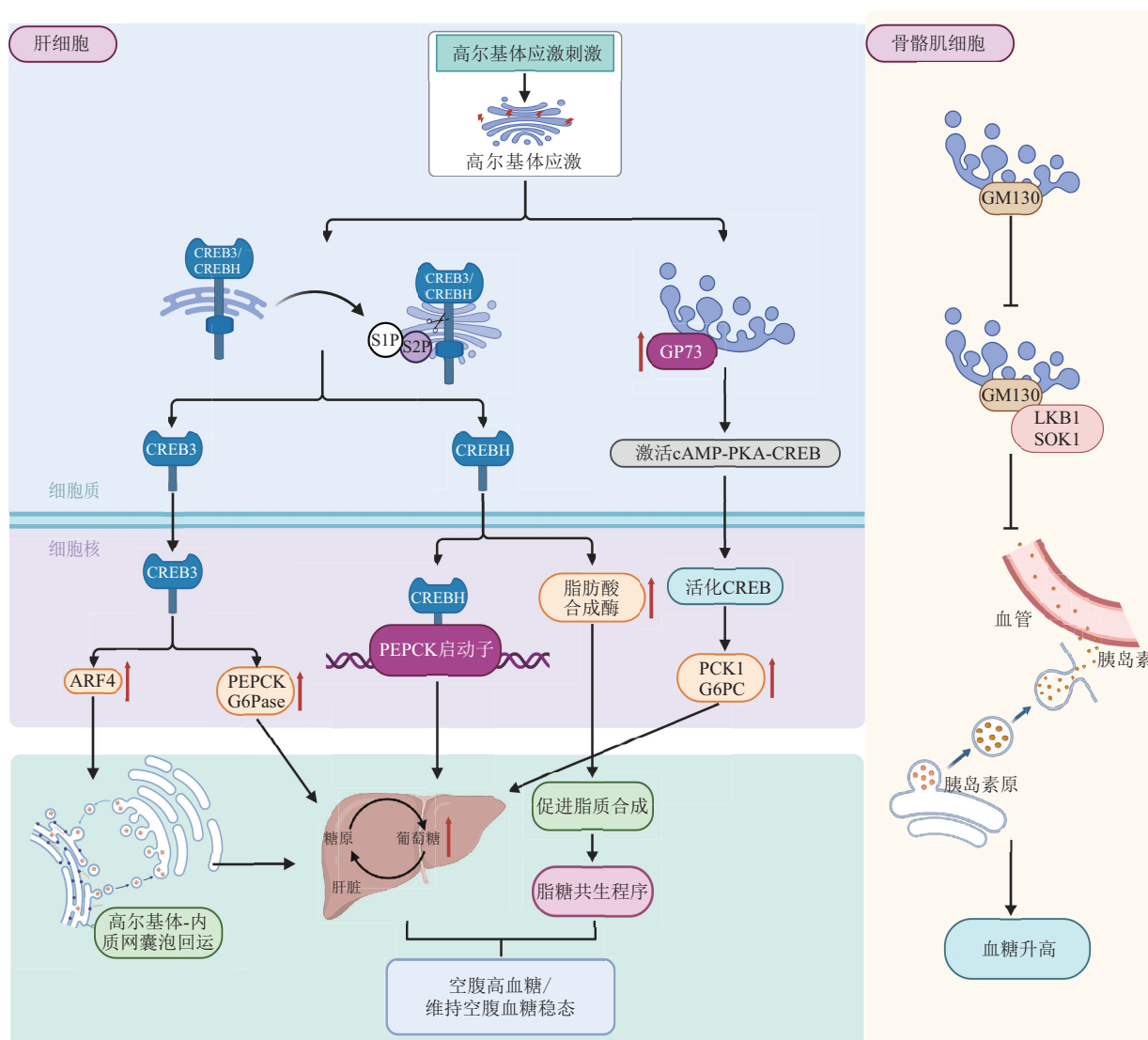


Fig. 1 Molecular mechanisms underlying the regulation of glucose metabolism by Golgi stress

图1 高尔基体应激调控糖代谢的分子机制

CREB3: cAMP应答元件结合蛋白3 (cAMP responsive element binding protein 3); CREBH: cAMP应答元件结合蛋白H (cAMP responsive element binding protein H); S1P: 位点1蛋白酶 (site-1 protease); S2P: 位点2蛋白酶 (site-2 protease); ARF4: ADP-核糖基化因子4 (ADP-ribosylation factor 4); PEPCK: 磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase); G6Pase: 葡萄糖-6-磷酸酶 (glucose-6-phosphatase); GP73: 高尔基体蛋白73 (Golgi protein 73); PKA: 蛋白激酶A (protein kinase A); CREB: cAMP反应元件结合蛋白 (cAMP response element binding protein); PCK1: 磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase); G6PC: 葡萄糖-6-磷酸酶催化亚基 (glucose-6-phosphatase catalytic subunit); GM130: 130 kDa高尔基体基质蛋白 (Golgi matrix protein of 130 kDa); LKB1: 肝激酶B1 (liver kinase B1); SOK1: Ste20相关激酶氧化应激应答蛋白1 (Ste20-kinase oxidant stress response 1)。

究发现, KD小鼠胰岛中存在主要的ER/高尔基体应激, 以及ER-高尔基体蛋白运输的中断, 表现为高尔基体网络扩张, 这可能是胰岛素颗粒运输和分泌受损的原因, 进而影响血糖调节, 提示高尔基体应激与T2DM的发生发展可能存在关联^[77] (表1)。

肥胖是代谢综合征的重要组成部分, 高尔基体应激在肥胖的发生发展中具有一定作用。研究发

现, 在高脂饮食诱导的肥胖小鼠模型中, 白色脂肪细胞中的WW结构域含E3泛素蛋白连接酶1 (WW domain containing E3 ubiquitin protein ligase 1, WWP1), 通过其C2结构域定位于高尔基体, 保护高尔基体免受莫能菌素诱导的破坏, 同时调节蛋白聚糖的合成, 如增加硫酸软骨素和硫酸乙酰肝素 (heparan sulfate, HS) 的水平。而在肥胖相关的脂

肪组织中, *WWP1* 基因敲除可防止 HS 水平的增加, 表明 *WWP1* 在维持高尔基体形态和蛋白聚糖合成方面的作用可能与肥胖的发生发展相关^[78] (表1)。因此, 靶向高尔基体应激反应, 可为 T1DM、T2DM 及肥胖提供新的干预策略。

5.3 高尔基体应激对脂代谢的调控

脂代谢主要是指甘油三酯、磷脂、胆固醇和脂肪酸等脂质在体内的消化、吸收、转运、分解、合成及储存的一系列生化反应过程, 包含 β 氧化、酮体合成、脂肪酸合成、胆固醇代谢等, 同时脂质还是体内主要的能量储备形式^[79]。脂质可以产生 ATP, 并且参与维生素、激素和细胞膜等的合成, 以及细胞信号的调节。脂质的合成代谢和分解代谢是区室化的。合成代谢主要发生在细胞质和内质网中, 而分解代谢主要发生在线粒体中^[80]。在高尔基体中可以合成鞘磷脂^[81], 这为高尔基体参与脂质代谢提供了证据 (图2)。

高尔基体应激在脂代谢调控中同样扮演着重要角色。一方面, 高尔基体应激可能影响脂质的合成与代谢。研究显示, 当高尔基体受到应激时, 参与脂质合成的相关酶的活性和表达会发生变化。例如, 在一些细胞系中, 用高尔基体应激诱导剂处理后, 脂肪酸合成酶等关键酶的表达上调, 导致细胞内脂质合成增加^[82], 以及高尔基体处于异常状态时会影响胆固醇的代谢^[83]。另一方面, 高尔基体应激还可能影响脂质的运输和分布。高尔基体作为细胞内物质运输的重要枢纽, 其应激反应可能干扰脂质从合成部位到储存或利用部位的正常运输。有研究发现, 在高尔基体应激状态下, 脂质在细胞内的分布发生改变, 可能导致脂质在某些细胞器或细胞区域的异常积累, 进而影响细胞的正常功能^[84]。此外, 高尔基体应激还可能通过影响细胞内的信号通路, 间接调控脂代谢。例如, 通过激活 CREBH-过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α) 通路调控脂肪酸氧化与酮体生成, 影响脂质代谢相关基因的表达, 从而对整体脂代谢产生影响^[85-86] (图2)。

5.4 高尔基体应激在脂代谢相关性疾病中的临床意义

脂肪肝的发生发展与高尔基体应激密切相关。研究表明, 人亮氨酸拉链蛋白 (leucine zipper protein, LZIP) 在高尔基体应激条件下, 可促进肝脏脂肪变性。在小鼠原代细胞和人类组织中,

LZIP 能诱导载脂蛋白 A-IV (apolipoprotein A-IV, APOA4) 的表达, APOA4 可增加周围游离脂肪酸的吸收, 进而导致脂质在肝脏积累, 引发脂肪肝^[87]。此外, 在肝脏细胞中, 高尔基体应激可能导致脂质在肝细胞内的异常堆积, 与非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 的发生发展密切相关^[82] (表1)。

研究报道, 抗人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 蛋白酶抑制剂利托那韦 (Ritonavir) 和洛匹那韦 (Lopinavir) 可抑制宿主蛋白酶 Ras 转化 CAAX 内肽酶 1 (Ras converting CAAX endopeptidase 1, RCE1) 的转录和蛋白质水平, 同时抑制其底物 Ras 相关结合蛋白 (Ras-associated binding protein, Rab) 13 和 Rab18 的表达, 这两种小 G 蛋白三磷酸 (guanosine triphosphate, GTP) 结合蛋白与内质网-高尔基体运输或脂肪生成相关。敲低 RCE1 会增加利托那韦和洛匹那韦诱导的细胞死亡以及高尔基体应激反应标记物的表达, 恶化酒精诱导的丙氨酸转氨酶升高和脂肪肝损伤。而过表达 Rab13 或 Rab18 则可部分减轻药物和酒精诱导的高尔基体碎片化、高尔基体应激反应和细胞死亡损伤, 提示 RCE1 及其底物在抗 HIV 药物诱导的高尔基体功能障碍、细胞器应激反应和脂肪肝损伤中起重要作用^[88]。长期生酮饮食会导致小鼠出现肝脂肪变性, 这与生酮饮食诱导的高尔基体应激以及内质网-高尔基体蛋白运输受阻有关, 进一步证明了高尔基体应激在脂肪肝发病机制中的重要性^[77] (表1)。

肥胖是一种常见的代谢性疾病, 在基因层面发现, CREB3 调节因子 (CREB3 regulatory factor, CREBRF) 基因 rs373863828 位点的 A 等位基因与较低的脂肪量相关, 且该等位基因在太平洋岛屿原住民中频率较高。携带该等位基因的个体, 循环中肌肉生长抑制素水平显著降低, 在小鼠模型中也观察到脂肪组织质量减少, 提示该基因变异可能通过影响肌肉生长抑制素水平, 调节脂肪代谢, 而这一过程可能与高尔基体应激存在潜在联系, 因为高尔基体在蛋白质的加工和分泌中起关键作用^[89]。此外, 长期的生酮饮食虽可减轻体重, 但会导致小鼠出现高脂血症、肝损伤和葡萄糖不耐受等问题。转录组分析和电子显微镜结果显示, 生酮饮食诱导胰岛细胞出现主要的内质网/高尔基体应激, 破坏内质网-高尔基体蛋白运输, 导致胰岛素颗粒运输和分泌受损, 这表明高尔基体应激可能在生酮饮食引

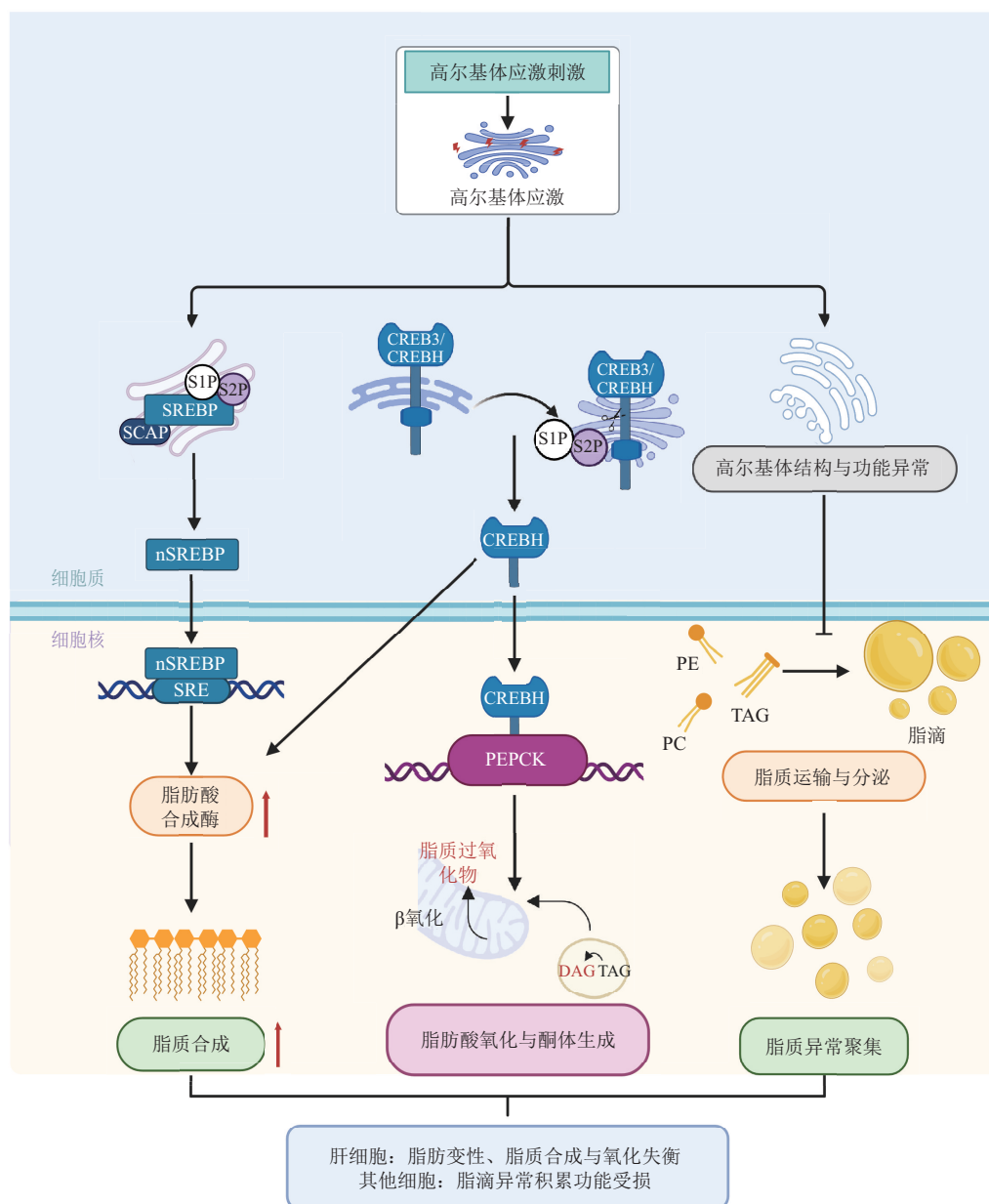


Fig. 2 Molecular mechanisms underlying the regulation of lipid metabolism by Golgi stress

图2 高尔基体应激调控脂代谢的分子机制

S1P: 位点1蛋白酶 (site-1 protease); S2P: 位点2蛋白酶 (site-2 protease); SREBP: 固醇调节元件结合蛋白 (sterol regulatory element-binding protein); SCAP: SREBP裂解激活蛋白 (SREBP cleavage-activating protein); nSREBP: 核形式固醇调节元件结合蛋白 (nuclear sterol regulatory element-binding protein); SRE: 固醇调节元件 (sterol regulatory element); CREB3: cAMP应答元件结合蛋白3 (cAMP responsive element binding protein 3); CREBH: cAMP应答元件结合蛋白H (cAMP responsive element binding protein H); PEPCK: 磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase); TAG: 甘油三酯 (triacylglycerol); DAG: 甘油二酯 (diacylglycerol); PE: 磷脂酰乙醇胺 (phosphatidylethanolamine); PC: 磷脂酰胆碱 (phosphatidylcholine)。

发的代谢异常中起重要作用,影响肥胖相关代谢参数^[77](表1)。

尽管大量研究表明高尔基体应激与糖尿病、NAFLD等代谢性疾病相关,但对于高尔基体应激是疾病的起始因素还是疾病发展过程中的继发改变,仍存在不同看法。一些研究认为,高尔基体应

激可能是由于代谢紊乱导致的结果,如高血糖或高血脂环境引发高尔基体功能异常^[90];然而,也有研究证据表明,高尔基体应激可能先于代谢紊乱发生,通过影响糖脂代谢相关途径,进而引发代谢疾病^[75, 82]。此外,对于高尔基体应激在不同代谢性疾病中的具体作用机制,目前的研究结果并不完全

一致。在不同的疾病模型和研究条件下, 高尔基体应激对糖脂代谢的影响可能存在差异, 这可能与疾病的类型、阶段以及个体差异等多种因素有关。因此, 需要进一步深入研究高尔基体应激在代谢性疾病中的作用机制, 以明确其在疾病发生发展中的具体角色。

6 高尔基体自噬与糖脂代谢

6.1 高尔基体自噬对糖代谢的调控

高尔基体自噬对糖代谢有着多方面的影响。高尔基体自噬可清除运输障碍物, 进而维持高尔基体后区室功能, 确保糖转运蛋白能有效转运至细胞膜, 从而促进糖类的摄取。在葡萄糖饥饿条件下, GORASP2可作为能量传感器发挥作用^[91]。正常生长条件时, GORASP2被O-连接N-乙酰葡萄糖

胺化 (O-linked β -N-acetylglucosaminylation, O-GlcNAcylation) 修饰并定位于高尔基体, 发挥其作为堆叠蛋白的功能; 而在葡萄糖饥饿时, GORASP2发生去O-GlcNAcylation修饰, 部分从高尔基体转移至自噬体与溶酶体的界面, 与脂化的微管相关蛋白1A/1B轻链3 (microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3, LC3) 和溶酶体相关膜蛋白2 (lysosome-associated membrane protein 2, LAMP2) 相互作用, 促进自噬体-溶酶体融合, 加速自噬体成熟, 从而影响细胞对葡萄糖的代谢和利用^[92-93] (图3), 但具体的分子调控细节仍有待深入研究。此外, 除了GORASP2, 是否存在其他关键分子参与高尔基体对糖代谢状态的感知和响应, 以及它们之间如何相互协作, 也是亟待解决的问题。

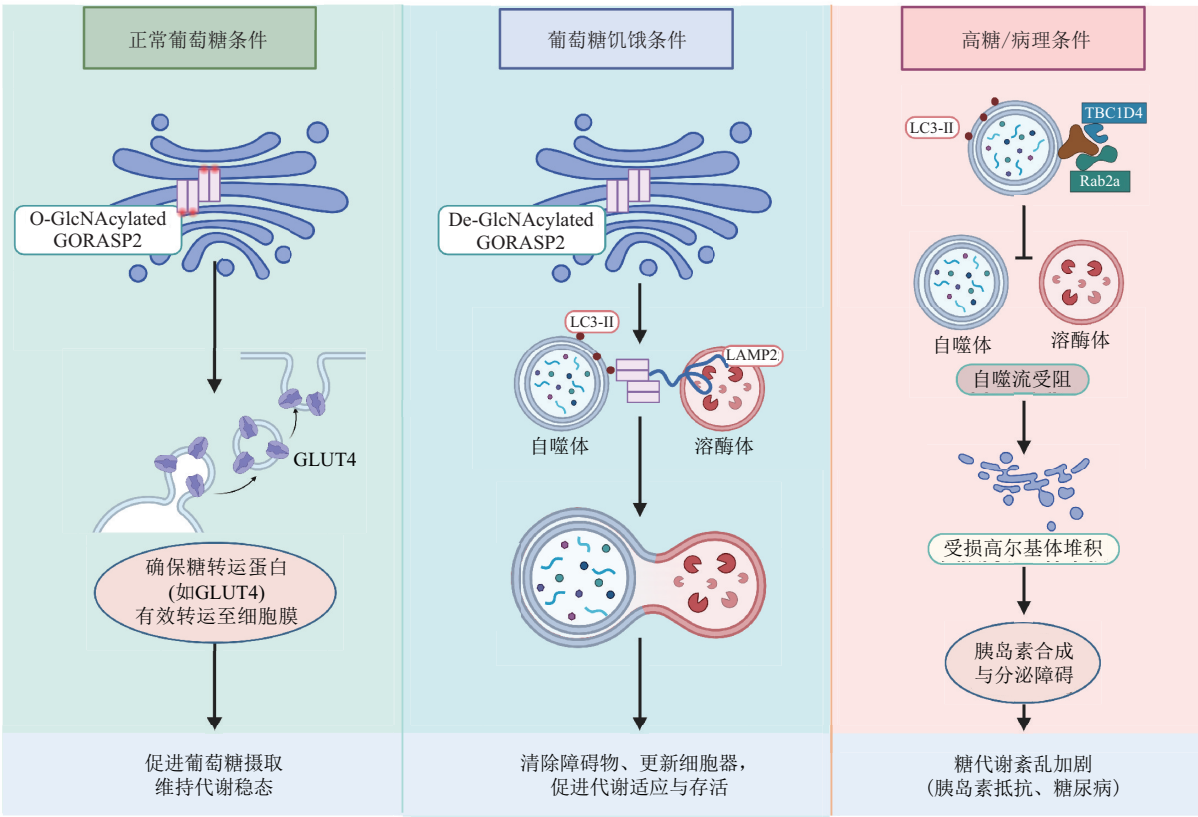


Fig. 3 Molecular mechanisms underlying the regulation of glucose metabolism by Golgiphagy
图3 高尔基体自噬调控糖代谢的分子机制

GORASP2: 高尔基体重组堆叠蛋白2 (Golgi reassembly stacking protein 2); O-GlcNAcylated GORASP2: O-连接的N-乙酰葡萄糖胺修饰的高尔基体重组堆叠蛋白2; De-GlcNAcylated GORASP2: O-连接的N-乙酰葡萄糖胺修饰被移除的高尔基体重组堆叠蛋白2; GLUT4: 葡萄糖转运蛋白4 (glucose transporter type 4); LC3-II: 微管相关蛋白1轻链3亚基II (microtubule-associated protein 1-light chain 3-II); LAMP2: 溶酶体相关膜蛋白2 (lysosomal-associated membrane protein 2); TBC1D4: TBC1结构域家族成员4 (TBC1 domain family member 4); Ras2a: Ras相关结合蛋白2a (Ras-related protein Rab2a)。

此外, 在一些病理状态下, 高尔基体自噬的异常可能导致胰岛素分泌和信号转导的异常, 进而影响糖代谢。有研究发现, 在胰岛 β 细胞中, *NSMase2*基因的缺失会导致高尔基体完整性和极化性的改变, 影响胰岛素的分泌, 进一步加重糖尿病的发展^[56]。此外, 一些参与高尔基体自噬的蛋白如TBC1结构域家族成员4 (TBC1 domain family, member 4, TBC1D4), 不仅在葡萄糖稳态中发挥作用, 还能通过抑制Rab2a介导的自噬和内吞途径, 影响细胞内的物质代谢和信号传递, 从而间接

影响糖代谢过程^[94]。高糖条件下, 细胞内自噬流可能受到抑制, 导致受损的高尔基体无法及时被清除和更新, 影响其正常功能, 进一步加重糖代谢紊乱。而适当调节高尔基体自噬水平, 可能有助于恢复细胞的糖代谢稳态, 提示高尔基体自噬在糖尿病等糖代谢疾病的发生发展中可能具有潜在的调节作用^[95]。同时, 高尔基体自噬也可以清除在高尔基体内积累的错误折叠的胰岛素原、受损的未成熟分泌颗粒或异常膜结构, 进而维持正常胰岛素的生物合成和分泌能力 (图3)。

Table 1 The role and regulatory mechanisms of Golgi stress and Golgiphagy in the pathogenesis and progression of glucose and lipid metabolism-related diseases

表1 高尔基体应激与高尔基体自噬在糖脂代谢相关疾病发生发展中的作用及调节机制

疾病名称 (模型) 或饮食方式	参与因素	调节机制	参考文献
1型糖尿病 (T1DM)	高尔基体应激	发现T1DM模型中与高尔基体完整性、组织和运输相关的基因存在失调, 确定了如ATF3、ARF4、CREB3和COG6等潜在的 β 细胞高尔基体应激标志物	[70]
长期生酮饮食	高尔基体应激	ER-高尔基体蛋白运输的中断, 胰岛素颗粒运输和分泌受损, 进而影响血糖调节; 导致小鼠出现肝脂肪变性	[71]
肥胖	高尔基体应激	白色脂肪细胞中的WWP1通过其C2结构域定位于高尔基体, 保护高尔基体免受莫能菌素诱导的破坏, 同时调节蛋白聚糖的合成	[72]
非酒精性脂肪肝	高尔基体应激	LZIP能诱导载脂蛋白A-IV (APOA4) 的表达, APOA4可增加周围游离脂肪酸的吸收, 进而导致脂质在肝脏积累	[76, 81]
药物和酒精诱导脂肪肝损伤	高尔基体应激	RCE1的底物是Rab13和Rab18, 这两种小GTP结合蛋白与内质网-高尔基体运输或脂肪生成相关, 敲低RCE1会增加高尔基体应激反应标记物的表达, 恶化酒精诱导的脂肪肝损伤; 过表达Rab13或Rab18则可部分减轻药物和酒精诱导的高尔基体碎片化、高尔基体应激反应	[82]
糖代谢-肿瘤共病	高尔基体自噬	营养过剩时AMPK下降/mTOR上升, TM9SF3表达被抑制, 高尔基体自噬减弱, 未完全糖基化膜蛋白堆积, 促进肿瘤耐药性; 而在热量限制模型中则相反, 高尔基体自噬增强可限制细胞过度增殖	[54]
Cohen综合征患者	高尔基体自噬	<i>VPS13B</i> 基因突变导致高尔基体结构和功能异常, 患者除了表现出智力障碍、小头畸形等症状外, 还常伴有肥胖症	[95]
脂代谢-肿瘤共病	高尔基体自噬	在肥胖-高糖环境下, TM9SF3表达下调, 高尔基体自噬减弱, 未完全糖基化的CD55/整合素等膜蛋白堆积, 激活PI3K/PKB信号, 促进脂质合成与化疗耐药; 恢复TM9SF3或诱导高尔基体自噬可抑制脂质合成酶表达并降低肿瘤负荷	[54]

ATF3: 激活转录因子3 (activating transcription factor 3); ARF4: ADP核糖化因子 (ADP-ribosylation factor); CREB3: cAMP应答元件结合蛋白3 (cAMP responsive element binding protein 3); COG6: 保守寡聚高尔基体复合体亚基6 (conservative oligomeric golgi complex subunit 6); ER: 内质网 (endoplasmic reticulum); WWP1: WW结构域含E3泛素蛋白连接酶1 (WW domain containing E3 ubiquitin protein ligase 1); LZIP: 人亮氨酸拉链蛋白 (leucine zipper protein); APOA4: 载脂蛋白A-IV (apolipoprotein A-IV); RCE1: Ras转化CAAX内肽酶1 (Ras converting CAAX endopeptidase 1); GTP: 鸟苷三磷酸 (guanosine triphosphate); Rab: Ras相关结合蛋白 (Ras-related binding protein); VPS13B: 液泡蛋白分选相关蛋白13同源物B (vacuolar protein sorting 13 homolog B); AMPK: 腺苷一磷酸活化的蛋白质激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase); mTOR: 哺乳动物雷帕霉素靶标 (mammalian target of rapamycin); TM9SF3: 九次跨膜超家族蛋白3 (transmembrane 9 superfamily protein member 3); CD55: 衰变加速因子 (decay-accelerating factor); PI3K: 磷脂酰肌醇3激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase); PKB: 蛋白激酶B (protein kinase B)。

6.2 高尔基体自噬在糖代谢相关性疾病中的临床意义

高尔基体自噬受体表达失衡与肥胖、乳腺癌等

“糖代谢-肿瘤共病”相关。如最新研究发现^[53], TM9SF3的转录水平同时受葡萄糖-腺苷一磷酸活化的蛋白质激酶 (adenosine monophosphate-

activated protein kinase, AMPK) 和氨基酸-mTOR 两条信号反向调控: 营养过剩时 AMPK 下降/mTOR 上升, TM9SF3 表达被抑制, 高尔基体自噬减弱, 未完全糖基化膜蛋白堆积, 促进肿瘤耐药性; 而在热量限制模型中则相反, 高尔基体自噬增强可限制细胞过度增殖 (表1)。这为解释“高糖环境-高尔基体功能障碍-肿瘤恶化”提供了细胞器层面的新视角。

6.3 高尔基体自噬对脂代谢的调控

高尔基体自噬在脂代谢调控中也具有重要意义。研究表明, 高尔基体自噬可以通过多种途径影响脂代谢。

一方面, 高尔基体自噬可能参与脂质的降解过程。当高尔基体自噬被激活时, 会特异性地包裹并降解与脂质相关的细胞器或脂质滴, 为细胞提供能量或用于其他代谢过程^[51]。例如, 在缺氧条件下, 细胞通过高尔基体自噬增加对脂质的降解, 以满足能量需求, 维持细胞的存活^[96], 同时可以清除异常的脂质, 如饱和脂肪酸、氧化脂质、过量胆固醇等, 进而减轻脂毒性对高尔基体膜和功能的损伤,

维持正常脂质分泌能力 (图4)。

另一方面, 高尔基体自噬还可能影响脂质的合成和运输。研究表明, 高尔基体自噬的异常会导致脂质合成相关酶的定位或活性改变, 从而影响脂质的合成。例如, 磷脂酰肌醇 4-磷酸 (phosphatidylinositol 4-phosphate, PI4P) 作为高尔基体膜的特征性脂质, 通过招募多种效应蛋白, 调控囊泡的形成、运输、和融合^[97-98]。此外, PI4P 还参与自噬体的成熟过程^[99]。PI4P 在高尔基体中的水平由合成与降解的平衡决定, 其中膜驻留脂磷酸酶肌动蛋白抑制因子 1 (suppressor of actin 1, SAC1) 作为主要的 PI4P 降解酶, 通过水解 PI4P 维持其稳态^[100]。高尔基体自噬受体 CALCOCO1 的缺失会阻断高尔基体自噬流, 造成 SAC1 累积, SAC1 过度消耗 PI4P, 同样抑制脂质合成酶活性, 并引起高尔基体形态异常和分泌障碍^[101]。同时, 高尔基体作为脂质运输的重要细胞器, 其自噬过程可能影响脂质在细胞内的运输和分布。例如, 高尔基体自噬可以维持脂蛋白分泌, 抑制高尔基体自噬会导致脂质在高尔基体附近异常积累, 影响脂质向

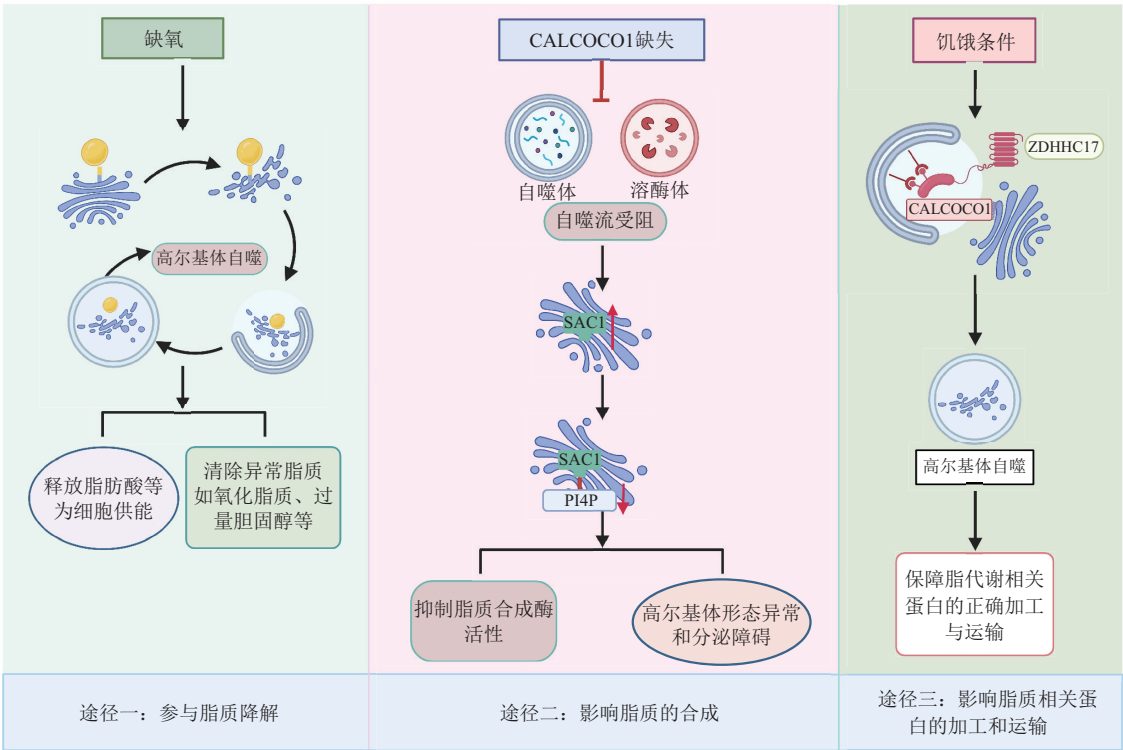


Fig. 4 Molecular mechanisms underlying the regulation of lipid metabolism by Golgiphagy

图4 高尔基体自噬调控脂代谢的分子机制

CALCOCO1: 钙结合和卷曲螺旋结构域1 (calcium binding and coiled-coil domain 1); SAC1: 肌动蛋白抑制因子1 (suppressor of actin 1); PI4P: 磷脂酰肌醇4磷酸 (phosphatidylinositol 4-phosphate); ZDHHC17: 锌指 DHHC 型棕榈酰转移酶 17 (zinc finger DHHC-type palmitoyltransferase 17)。

其他细胞器或细胞膜的运输,进而影响细胞的正常生理功能^[48]。此外,CALCOCO1可与ZDHHC17结合,在饥饿时促进高尔基体通过自噬降解,从而调节高尔基体的大小和形态,影响脂质代谢相关蛋白质的加工和运输^[48](图4)。有研究发现,高尔基体自噬与线粒体自噬等其他自噬途径可能存在相互竞争或协同的关系^[102],但具体的调控机制和影响因素尚不明确。此外,高尔基体自噬对细胞整体代谢稳态的长期影响也有待进一步研究,其在不同组织和细胞类型中的特异性作用也需要更深入地探讨。

6.4 高尔基体自噬在脂代谢相关性疾病中的临床意义

目前,一些与高尔基体自噬相关的基因变异与肥胖症存在关联。例如,在科恩综合征患者中,液泡蛋白分选同源蛋白13B(vacuolar protein sorting 13 homolog B, *VPS13B*)基因突变导致高尔基体结构和功能异常,患者除了表现出智力障碍、小头畸形等症外,还常伴有肥胖症。通过对患者诱导多能干细胞分化的神经干细胞和神经元进行超微结构分析,发现存在高尔基体碎片化、肿胀,内质网结构重组,线粒体缺陷以及大量含有未消化内容物的自噬体积累等现象^[103]。这些结果提示,高尔基体自噬相关基因的异常可能通过影响细胞内细胞器的稳态,参与肥胖症的发病机制。此外,最新研究发现,在肥胖-高糖环境下,TM9SF3表达下调,高尔基体自噬减弱,未完全糖基化的衰变加速因子(decay-accelerating factor, CD55)/整合素等膜蛋白堆积,激活磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)信号,促进脂质合成与化疗耐药;恢复TM9SF3或诱导高尔基体自噬可抑制脂质合成酶表达并降低肿瘤负荷^[53](表1)。以上研究提示,高尔基体自噬失衡与肥胖、乳腺癌等“脂代谢-肿瘤共病”相关。

7 高尔基体靶向干预的潜在应用——高尔基体医学

7.1 治疗策略

最近有学者提出高尔基体医学这一新概念^[104],其指出高尔基体医学是研究高尔基体的形态、功能、序列变化与疾病关系的科学,目标是深入研究高尔基体在疾病发生发展过程中的角色,探究其在疾病诊断、治疗和预后的作用。因此,糖脂

代谢相关性疾病的治疗也可从高尔基体医学这一新视角进行探讨。

首先,可通过调节高尔基体相关蛋白的表达或活性来改善代谢紊乱。例如,针对GOLPH3蛋白在高尔基体应激和细胞凋亡中的作用,可以设计小分子抑制剂或激活剂,调节其功能。在炎症性肠病的研究中,发现GOLPH3的表达与疾病严重程度相关,抑制GOLPH3可减轻炎症反应和细胞凋亡,提示通过调节GOLPH3可能成为治疗相关疾病的新途径^[105]。其次,可利用药物干预高尔基体应激和自噬的信号通路。例如,针对mTOR信号通路在高尔基体应激与自噬中的关键作用,开发特异性的mTOR抑制剂或激活剂,以调节细胞的代谢状态。在肿瘤治疗中,mTOR抑制剂已被用于抑制肿瘤细胞的生长和增殖^[106],同时,研究发现其对高尔基体的功能和自噬也有调节作用^[107-109],可能通过改善肿瘤细胞的代谢异常来增强治疗效果。另外,基于高尔基体应激与自噬程度相关的分子逐渐被发现,如GP73^[110]、GOLPH3^[7]、GM130^[111]、GRASP55^[112]等,可能为诊断高尔基体功能障碍引起糖脂代谢相关疾病提供新的标志物,此外,还可通过基因治疗的方法,修复或调控与高尔基体功能相关的基因,纠正高尔基体应激和自噬的异常,为糖脂代谢相关性疾病的治疗提供新的思路^[57]。

7.2 挑战与展望

尽管高尔基体靶向干预技术具有潜在的应用前景,但目前仍面临着诸多研究挑战。首先,高尔基体的结构和功能极为复杂,其内部的分子机制尚未完全明晰。例如,高尔基体自噬过程中,如何精确识别和选择需要降解的高尔基体成分,以及这些过程如何与细胞内其他代谢途径相互协调,仍有待深入研究^[48]。其次,研究方法的局限性也给该领域的研究带来了挑战。目前对于高尔基体应激与高尔基体自噬的研究,多依赖于细胞模型和动物实验,这些模型与人体实际情况可能存在一定差异,这就会导致研究结果的转化应用受到限制。再次,开发安全有效的高尔基体靶向药物存在困难。由于高尔基体在细胞内具有广泛的功能,对其进行靶向干预可能会引发非预期的副作用。如何提高药物的特异性,使其精准作用于目标靶点,同时减少对正常细胞功能的影响,是亟待解决的问题。此外,目前对于高尔基体应激和自噬在不同疾病中的具体作用和机制,仍缺乏全面深入的了解,需要进一步开展基础和临床研究,以明确其在不同病理状态下的变化

规律和作用机制。

展望未来, 随着技术的不断进步, 如高分辨率显微镜技术、基因编辑技术等的应用, 有望更深入地揭示高尔基体的奥秘。同时, 多组学技术的发展将有助于全面解析高尔基体应激与自噬在疾病发生发展中的分子机制, 为开发更精准有效的治疗策略提供理论支持。此外, 加强基础研究与临床实践的结合, 将有助于加速高尔基体靶向干预策略从实验室到临床应用的转化, 为代谢性疾病等相关疾病的治疗带来新的突破。

8 总 结

高尔基体应激通过影响脂质代谢相关酶的活性、转运蛋白的表达及信号通路的转导, 对脂质代谢进行精细调控。近年提出的高尔基体自噬, 则通过降解受损的高尔基体及相关成分, 维持高尔基体的正常功能, 间接影响脂质代谢。两者相互协作, 共同维持细胞内脂质代谢的稳态, 任何一方的功能异常都可能导致脂质代谢紊乱。鉴于高尔基体应激与高尔基体自噬在脂质代谢中的关键作用, 从高尔基体医学的角度针对高尔基体相关蛋白、信号通路或自噬过程进行干预, 有可能纠正代谢紊乱, 改善疾病症状, 为脂质代谢相关性疾病的治疗提供新的靶点和思路。

参 考 文 献

- [1] Benyair R, Eisenberg-Lerner A, Merbl Y. Maintaining Golgi homeostasis: a balancing act of two proteolytic pathways. *Cells*, 2022, **11**(5): 780
- [2] Paul B D. Signaling overlap between the Golgi stress response and cysteine metabolism in Huntington's disease. *Antioxidants (Basel)*, 2021, **10**(9): 1468
- [3] Lu L Q, Tang M Z, Qi Z H, *et al.* Regulation of the Golgi apparatus via GOLPH₃-mediated new selective autophagy. *Life Sci*, 2020, **253**: 117700
- [4] 刘赞, 王姝之, 肖凌, 等. 不同应激下高尔基体自噬的机制及关联研究. *中国药理学通报*, 2025. <https://link.cnki.net/urlid/34.1086.R.20251218.1449.002>
- [5] Moremen K W, Tiemeyer M, Nairn A V. Vertebrate protein glycosylation: diversity, synthesis and function. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, **13**(7): 448-462
- [6] van Meer G, Voelker D R, Feigenson G W. Membrane lipids: where they are and how they behave. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, **9**(2): 112-124
- [7] Li T, You H, Mo X, *et al.* GOLPH₃ mediated Golgi stress response in modulating N2A cell death upon oxygen-glucose deprivation and reoxygenation injury. *Mol Neurobiol*, 2016, **53**(2): 1377-1385
- [8] Zhang S, Li G, He L, *et al.* Sphingosine kinase 2 deficiency impairs VLDL secretion by inhibiting mTORC2 phosphorylation and activating chaperone-mediated autophagy. *Cell Death Differ*, 2025, **32**(10): 1886-1899
- [9] Sherman D J, Liu L, Mamrosh J L, *et al.* The fatty liver disease-causing protein PNPLA3-I148M alters lipid droplet-Golgi dynamics. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, **121**(18): e2318619121
- [10] Golgi C. On the structure of nerve cells. *J Microscopy*, 1989, **155**(1): 3-7
- [11] Dalton A J, Felix M D. Cytologic and cytochemical characteristics of the Golgi substance of epithelial cells of the epididymis *in situ*, in homogenates and after isolation. *Am J Anat*, 1954, **94**(2): 171-207
- [12] Sjöstrand F S, Hanzon V. Ultrastructure of Golgi apparatus of exocrine cells of mouse pancreas. *Exp Cell Res*, 1954, **7**(2): 415-429
- [13] Machamer C E. The Golgi complex in stress and death. *Front Neurosci*, 2015, **9**: 421
- [14] Klumperman J. Architecture of the mammalian Golgi. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, **3**(7): a005181
- [15] Li J, Ahat E, Wang Y. Golgi structure and function in health, stress, and diseases//Bettencourt-Dias M. *The Golgi Apparatus and Centriole*. Cham: Springer International Publishing, 2019: 441-485
- [16] Kupfer A, Dennert G, Singer S J. Polarization of the Golgi apparatus and the microtubule-organizing center within cloned natural killer cells bound to their targets. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1983, **80**(23): 7224-7228
- [17] Rabouille C, Kondylis V. Golgi ribbon unlinking: an organelle-based G2/M checkpoint. *Cell Cycle*, 2007, **6**(22): 2723-2729
- [18] Millarte V, Farhan H. The Golgi in cell migration: regulation by signal transduction and its implications for cancer cell metastasis. *Sci World J*, 2012, **2012**(1): 498278
- [19] Lamb C A, Yoshimori T, Tooze S A. The autophagosome: origins unknown, biogenesis complex. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, **14**(12): 759-774
- [20] Yamamoto H, Kakuta S, Watanabe T M, *et al.* Atg9 vesicles are an important membrane source during early steps of autophagosome formation. *J Cell Biol*, 2012, **198**(2): 219-233
- [21] Chen J, Chen Z J. PtdIns4P on dispersed trans-Golgi network mediates NLRP3 inflammasome activation. *Nature*, 2018, **564**(7734): 71-76
- [22] Kulkarni-Gosavi P, Makhoul C, Gleeson P A. Form and function of the Golgi apparatus: scaffolds, cytoskeleton and signalling. *FEBS Lett*, 2019, **593**(17): 2289-2305
- [23] Agliarulo I, Parashuraman S. Golgi apparatus regulates plasma membrane composition and function. *Cells*, 2022, **11**(3): 368
- [24] De Matteis M A, Luini A. Exiting the Golgi complex. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, **9**(4): 273-284
- [25] Chen M, Xu L, Wu Y, *et al.* The organization and function of the

- Golgi apparatus in dendrite development and neurological disorders. *Genes Dis*, 2023, **10**(6): 2425-2442
- [26] Mayinger P. Signaling at the Golgi. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, **3**(5): a005314
- [27] Sasaki K, Yoshida H. Organelle autoregulation-stress responses in the ER, Golgi, mitochondria and lysosome. *J Biochem*, 2015, **157**(4): 185-195
- [28] Wu J, Akhmanova A. Microtubule-organizing centers. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2017, **33**: 51-75
- [29] Du W, Tamura K, Stefano G, *et al*. The integrity of the plant Golgi apparatus depends on cell growth-controlled activity of GNL1. *Mol Plant*, 2013, **6**(3): 905-915
- [30] Meents M J, Motani S, Mansfield S D, *et al*. Organization of xylan production in the Golgi during secondary cell wall biosynthesis. *Plant Physiol*, 2019, **181**(2): 527-546
- [31] Scheller H V, Ulvskov P. Hemicelluloses. *Annu Rev Plant Biol*, 2010, **61**: 263-289
- [32] Stanley P. Golgi glycosylation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, **3**(4): a005199
- [33] Choi W, Kang S, Kim J. New insights into the role of the Golgi apparatus in the pathogenesis and therapeutics of human diseases. *Arch Pharmacol Res*, 2022, **45**(10): 671-692
- [34] Bui S, Mejia I, Diaz B, *et al*. Adaptation of the Golgi apparatus in cancer cell invasion and metastasis. *Front Cell Dev Biol*, 2021, **9**: 806482
- [35] Kim W K, Choi W, Deshar B, *et al*. Golgi stress response: new insights into the pathogenesis and therapeutic targets of human diseases. *Mol Cells*, 2023, **46**(4): 191-199
- [36] Alborzinia H, Ignashkova T I, Dejure F R, *et al*. Golgi stress mediates redox imbalance and ferroptosis in human cells. *Commun Biol*, 2018, **1**: 210
- [37] Ignashkova T I, Gendarme M, Peschk K, *et al*. Cell survival and protein secretion associated with Golgi integrity in response to Golgi stress-inducing agents. *Traffic*, 2017, **18**(8): 530-544
- [38] Meng S, Liu J, Wang Z, *et al*. Inhibition of Golgi stress alleviates sepsis-induced cardiomyopathy by reducing inflammation and apoptosis. *Int Immunopharmacol*, 2024, **133**: 112103
- [39] Sasaki K, Yoshida H. Golgi stress response and organelle zones. *FEBS Lett*, 2019, **593**(17): 2330-2340
- [40] Taniguchi M, Nadanaka S, Tanakura S, *et al*. TFE3 is a bHLH-ZIP-type transcription factor that regulates the mammalian Golgi stress response. *Cell Struct Funct*, 2015, **40**(1): 13-30
- [41] Reiling J H, Olive A J, Sanyal S, *et al*. A CREB3-ARF4 signalling pathway mediates the response to Golgi stress and susceptibility to pathogens. *Nat Cell Biol*, 2013, **15**(12): 1473-1485
- [42] Miyata S, Mizuno T, Koyama Y, *et al*. The endoplasmic reticulum-resident chaperone heat shock protein 47 protects the Golgi apparatus from the effects of O-glycosylation inhibition. *PLoS One*, 2013, **8**(7): e69732
- [43] Sasaki K, Komori R, Taniguchi M, *et al*. PGSE is a novel enhancer regulating the proteoglycan pathway of the mammalian Golgi stress response. *Cell Struct Funct*, 2019, **44**(1): 1-19
- [44] Kuna R S, Field S J. GOLPH3: a Golgi phosphatidylinositol(4) phosphate effector that directs vesicle trafficking and drives cancer. *J Lipid Res*, 2019, **60**(2): 269-275
- [45] Vargas J N S, Hamasaki M, Kawabata T, *et al*. The mechanisms and roles of selective autophagy in mammals. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, **24**(3): 167-185
- [46] Jiang Z, Hu Z, Zeng L, *et al*. The role of the Golgi apparatus in oxidative stress: is this organelle less significant than mitochondria?. *Free Radic Biol Med*, 2011, **50**(8): 907-917
- [47] Gao J, Gao A, Liu W, *et al*. Golgi stress response: a regulatory mechanism of Golgi function. *BioFactors*, 2021, **47**(6): 964-974
- [48] Nthiga T M, Shrestha B K, Bruun J A, *et al*. Regulation of Golgi turnover by CALCOCO1-mediated selective autophagy. *J Cell Biol*, 2021, **220**(6): e202006128
- [49] Rahman A, Lőrincz P, Gohel R, *et al*. GMAP is an Atg8a-interacting protein that regulates Golgi turnover in *Drosophila*. *Cell Rep*, 2022, **39**(9): 110903
- [50] Wang Y, Li X, Zhou Q, *et al*. GOLPH3 knockdown alleviates the inflammation and apoptosis in lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting Golgi stress mediated autophagy. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2024, **174**: 106865
- [51] Hickey K L, Swarup S, Smith I R, *et al*. Proteome census upon nutrient stress reveals Golgiphagy membrane receptors. *Nature*, 2023, **623**(7985): 167-174
- [52] Kranjc T, Dempsey E, Cagney G, *et al*. Functional characterisation of the YIPF protein family in mammalian cells. *Histochem Cell Biol*, 2017, **147**(4): 439-451
- [53] Saha S, Mandal A, Ranjan A, *et al*. Membrane tension sensing formin-binding protein 1 is a neuronal nutrient stress-responsive Golgiphagy receptor. *Metabolism*, 2025, **162**: 156040
- [54] Yang J, Dong Y, Xu J, *et al*. TM9SF3 is a Golgi-resident ATG8-binding protein essential for Golgi-selective autophagy. *Dev Cell*, 2025, **60**(21): 2862-2879.e8
- [55] Yang J, Cui Y. TM9SF3 is a mammalian Golgiphagy receptor that safeguards Golgi integrity and glycosylation fidelity. *Autophagy*, 2025, **21**(11): 2526-2527
- [56] Pei X, Wang H, Xu P, *et al*. The core autophagy protein ATG5 controls the polarity of the Golgi apparatus and insulin secretion of pancreatic beta cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, **629**: 26-33
- [57] Back M J, Ha H C, Fu Z, *et al*. Activation of neutral sphingomyelinase 2 by starvation induces cell-protective autophagy via an increase in Golgi-localized ceramide. *Cell Death Dis*, 2018, **9**(6): 670
- [58] Javed R, Mari M, Trosdal E, *et al*. ATG9A controls all stages of autophagosome biogenesis. *Autophagy*, 2025, **21**(8): 1859-1861
- [59] Claude-Taupin A, Jia J, Bhujabal Z, *et al*. ATG9A protects the plasma membrane from programmed and incidental permeabilization. *Nat Cell Biol*, 2021, **23**(8): 846-858
- [60] Meng Y, Luo Q, Chen Q, *et al*. A noncanonical autophagy function of ATG9A for Golgi integrity and dynamics. *Autophagy*, 2023, **19**(5): 1607-1608

- [61] Luo Q, Liu Q, Cheng H, *et al.* Nondegradable ubiquitinated ATG9A organizes Golgi integrity and dynamics upon stresses. *Cell Rep*, 2022, **40**(7): 111195
- [62] Lin X, Liang L, Liao S, *et al.* Progress on multifunctional transmembrane protein ATG9A. *Cell Commun Signal*, 2025, **23**(1): 314
- [63] Campisi D, Desrues L, Dembélé K P, *et al.* The core autophagy protein ATG9A controls dynamics of cell protrusions and directed migration. *J Cell Biol*, 2022, **221**(3): e202106014
- [64] Macke A J, Divita T E, Pachikov A N, *et al.* Alcohol-induced golgiphagy is triggered by the downregulation of Golgi GTPase RAB3D. *Autophagy*, 2024, **20**(7): 1537-1558
- [65] Liang B B, Liu Q, Liu B, *et al.* A Golgi-targeted platinum complex plays a dual role in autophagy regulation for highly efficient cancer therapy. *Angew Chem Int Ed*, 2023, **62**(44): e202312170
- [66] Nthiga T M, Shrestha B K, Lamark T, *et al.* The soluble reticulophagy receptor CALCOCO1 is also a Golgiphagy receptor. *Autophagy*, 2021, **17**(8): 2051-2052
- [67] Zhao Y, Wieman H L, Jacobs S R, *et al.* Chapter twenty-two mechanisms and methods in glucose metabolism and cell death// Khosravi-Far R, Zakeri Z. Programmed Cell Death, General Principles for Studying Cell Death, Part A. Amsterdam: Elsevier, 2008: 439-457
- [68] Han H S, Kang G, Kim J S, *et al.* Regulation of glucose metabolism from a liver-centric perspective. *Exp Mol Med*, 2016, **48**: e218
- [69] Mohan A G, Calenic B, Ghiurau N A, *et al.* The Golgi apparatus: a voyage through time, structure, function and implication in neurodegenerative disorders. *Cells*, 2023, **12**(15): 1972
- [70] Gao Y P, Hu C, Hu M, *et al.* CREB3 protein family: the promising therapeutic targets for cardiovascular and metabolic diseases. *Cell Biol Toxicol*, 2024, **40**(1): 103
- [71] Lemmer I L, Willemsen N, Hilal N, *et al.* A guide to understanding endoplasmic reticulum stress in metabolic disorders. *Mol Metab*, 2021, **47**: 101169
- [72] 徐艺心, 甄兰, 黄庆, 等. 基于 CRISPR/Cas9 技术构建 GP73 基因敲除小鼠模型及表型验证. *广西医科大学学报*, 2023, **40**(1): 107-111
- Xu Y X, Zhen L, Huan Q, *et al.* *J Guangxi Med Univ*, 2023, **40**(1): 107-111
- [73] Zalvide J, Fidalgo M, Fraile M, *et al.* The CCM3-GCKIII partnership. *Histol Histopathol*, 2013, **28**(10): 1265-1272
- [74] Lytrivi M, Tong Y, Virgilio E, *et al.* Diabetes mellitus and the key role of endoplasmic reticulum stress in pancreatic β cells. *Nat Rev Endocrinol*, 2025, **21**(9): 546-563
- [75] Kumar Pandey V, Mathur A, Khan M F, *et al.* Endoplasmic reticulum stress induces degradation of glucose transporter proteins during hyperglycemic hepatotoxicity: role of PERK-eIF2 α -ATF4 axis. *Eur J Pharmacol*, 2022, **926**: 175012
- [76] Bone R N, Oyebamiji O, Talware S, *et al.* A computational approach for defining a signature of β -cell Golgi stress in diabetes. *Diabetes*, 2020, **69**(11): 2364-2376
- [77] Gallop M R, Vieira R F L, Mower P D, *et al.* A long-term ketogenic diet causes hyperlipidemia, liver dysfunction, and glucose intolerance from impaired insulin secretion in mice. *Sci Adv*, 2025, **11**(38): eadx2752
- [78] Nozaki Y, Suwa F, Furuya K, *et al.* The effects of WWP1 overexpression on the Golgi apparatus stress response and proteoglycan production in adipocytes. *Sci Rep*, 2024, **14**(1): 29004
- [79] Cho C H, Patel S, Rajbhandari P. Adipose tissue lipid metabolism: lipolysis. *Curr Opin Genet Dev*, 2023, **83**: 102114
- [80] Chandel N S. Lipid metabolism. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2021, **13**(9): a040576
- [81] Kuo A, Hla T. Regulation of cellular and systemic sphingolipid homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, **25**(10): 802-821
- [82] Zhao T, Wu K, Hogstrand C, *et al.* Lipophagy mediated carbohydrate-induced changes of lipid metabolism *via* oxidative stress, endoplasmic reticulum (ER) stress and ChREBP/PPAR γ pathways. *Cell Mol Life Sci*, 2020, **77**(10): 1987-2003
- [83] Romani P, Brian I, Santinon G, *et al.* Extracellular matrix mechanical cues regulate lipid metabolism through Lipin-1 and SREBP. *Nat Cell Biol*, 2019, **21**(3): 338-347
- [84] Piao H, Mayinger P. Growth and metabolic control of lipid signalling at the Golgi. *Biochem Soc Trans*, 2012, **40**(1): 205-209
- [85] Nakamura M T, Yudell B E, Loor J J. Regulation of energy metabolism by long-chain fatty acids. *Prog Lipid Res*, 2014, **53**: 124-144
- [86] Barbosa S, Carreira S, O'Hare P. GSK-3-mediated phosphorylation couples ER-Golgi transport and nuclear stabilization of the CREB-H transcription factor to mediate apolipoprotein secretion. *Mol Biol Cell*, 2017, **28**(11): 1565-1579
- [87] Kang M, Kim J, An H T, *et al.* Human leucine zipper protein promotes hepatic steatosis *via* induction of apolipoprotein A-IV. *FASEB J*, 2017, **31**(6): 2548-2561
- [88] Khalatbari A, Mishra P, Han H, *et al.* Ritonavir and lopinavir suppress RCE1 and CAAX rab proteins sensitizing the liver to organelle stress and injury. *Hepatol Commun*, 2020, **4**(6): 932-944
- [89] Lee K, Vakili S, Burden H J, *et al.* The minor allele of the CREBRF rs373863828 p.R457Q coding variant is associated with reduced levels of myostatin in males: Implications for body composition. *Mol Metab*, 2022, **59**: 101464
- [90] Sakashita M, Tanaka T, Inagi R. Metabolic changes and oxidative stress in diabetic kidney disease. *Antioxidants (Basel)*, 2021, **10**(7): 1143
- [91] Zhang X, Wang L, Lak B, *et al.* GRASP55 senses glucose deprivation through O-GlcNAcylation to promote autophagosome-lysosome fusion. *Dev Cell*, 2018, **45**(2): 245-261.e6
- [92] Zhang X, Wang Y. The Golgi stacking protein GORASP2/GRASP55 serves as an energy sensor to promote autophagosome maturation under glucose starvation. *Autophagy*, 2018, **14**(9): 1649-1651
- [93] Xing Y, Huang L, Jian Y, *et al.* GORASP2 promotes phagophore closure and autophagosome maturation into autolysosomes.

- Autophagy, 2025, **21**(1): 37-53
- [94] Tian R, Zhao P, Ding X, *et al.* TBC1D4 antagonizes RAB2A-mediated autophagic and endocytic pathways. *Autophagy*, 2024, **20**(11): 2426-2443
- [95] Li C, Siragy H M. (Pro)renin receptor regulates autophagy and apoptosis in podocytes exposed to high glucose. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015, **309**(3): E302-E310
- [96] Zhang Y, Li Y, Liu Z, *et al.* PEDF regulates lipid metabolism and reduces apoptosis in hypoxic H9c2 cells by inducing autophagy related 5-mediated autophagy *via* PEDF-R. *Mol Med Rep*, 2018, **17**(5): 7170-7176
- [97] Lenoir M, Grzybek M, Majkowski M, *et al.* Structural basis of dynamic membrane recognition by trans-Golgi network specific FAPP proteins. *J Mol Biol*, 2015, **427**(4): 966-981
- [98] Sechi S, Frappaolo A, Belloni G, *et al.* The roles of the oncoprotein GOLPH₃ in contractile ring assembly and membrane trafficking during cytokinesis. *Biochem Soc Trans*, 2015, **43**(1): 117-121
- [99] Wang H, Sun H Q, Zhu X, *et al.* GABARAPs regulate PI4P-dependent autophagosome: lysosome fusion. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, **112**(22): 7015-7020
- [100] Park S, Lim J M, Park S H, *et al.* Inactivation of the PtdIns(4)P phosphatase Sac1 at the Golgi by H₂O₂ produced *via* Ca²⁺-dependent Duox in EGF-stimulated cells. *Free Radic Biol Med*, 2019, **131**: 40-49
- [101] Chen Y, Wu Y, Tian X, *et al.* Golgiphagy: a novel selective autophagy to the fore. *Cell Biosci*, 2024, **14**(1): 130
- [102] Ding X, Jiang X, Tian R, *et al.* RAB2 regulates the formation of autophagosome and autolysosome in mammalian cells. *Autophagy*, 2019, **15**(10): 1774-1786
- [103] Shnaider T A, Khabarova A A, Morozova K N, *et al.* Ultrastructural abnormalities in induced pluripotent stem cell-derived neural stem cells and neurons of two Cohen syndrome patients. *Cells*, 2023, **12**(23): 2702
- [104] 付成效, 陈临溪. 从高尔基体自噬到高尔基体医学——以高尔基体为靶标的疾病防治新策略. 2025, **60**(2): 280-287
- Fu C X, Chen L X. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2025, **60**(2): 280-287
- [105] Dusabimana T, Je J, Yun S P, *et al.* GOLPH₃ promotes endotoxemia-induced liver and kidney injury through Golgi stress-mediated apoptosis and inflammatory response. *Cell Death Dis*, 2023, **14**(7): 458
- [106] Salem A F, Whitaker-Menezes D, Lin Z, *et al.* Two-compartment tumor metabolism: autophagy in the tumor microenvironment and oxidative mitochondrial metabolism (OXPHOS) in cancer cells. *Cell Cycle*, 2012, **11**(13): 2545-2556
- [107] Kaeser-Pebernard S, Vionnet C, Mari M, *et al.* mTORC1 controls Golgi architecture and vesicle secretion by phosphorylation of SCYL1. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 4685
- [108] Gong L Y, Tu T, Zhu J, *et al.* Golgi phosphoprotein 3 induces autophagy and epithelial-mesenchymal transition to promote metastasis in colon cancer. *Cell Death Discov*, 2022, **8**(1): 76
- [109] Gremke N, Polo P, Dort A, *et al.* mTOR-mediated cancer drug resistance suppresses autophagy and generates a druggable metabolic vulnerability. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 4684
- [110] Kawamoto S, Moriwaki K, Nakagawa T, *et al.* Overexpression of α 1, 6-fucosyltransferase in hepatoma enhances expression of Golgi phosphoprotein 2 in a fucosylation-independent manner. *Int J Oncol*, 2011, **39**(1): 203-208
- [111] He Q, Liu H, Huang C, *et al.* Herpes simplex virus 1-induced blood-brain barrier damage involves apoptosis associated with GM130-mediated Golgi stress. *Front Mol Neurosci*, 2020, **13**: 2
- [112] Liu M, Duan Y, Dong J, *et al.* Early signs of neurodegenerative diseases: possible mechanisms and targets for Golgi stress. *Biomed Pharmacother*, 2024, **175**: 116646

From Golgi Stress to Golgiphagy—a New Regulatory Model Involved in Glucose and Lipid Metabolism*

WEI Hai-Jun^{1)**}, WANG He-Ming^{2)**}, CHEN Shu-Jing³⁾, WANG Shu-Zhi^{4)***}, CHEN Lin-Xi^{4)***}

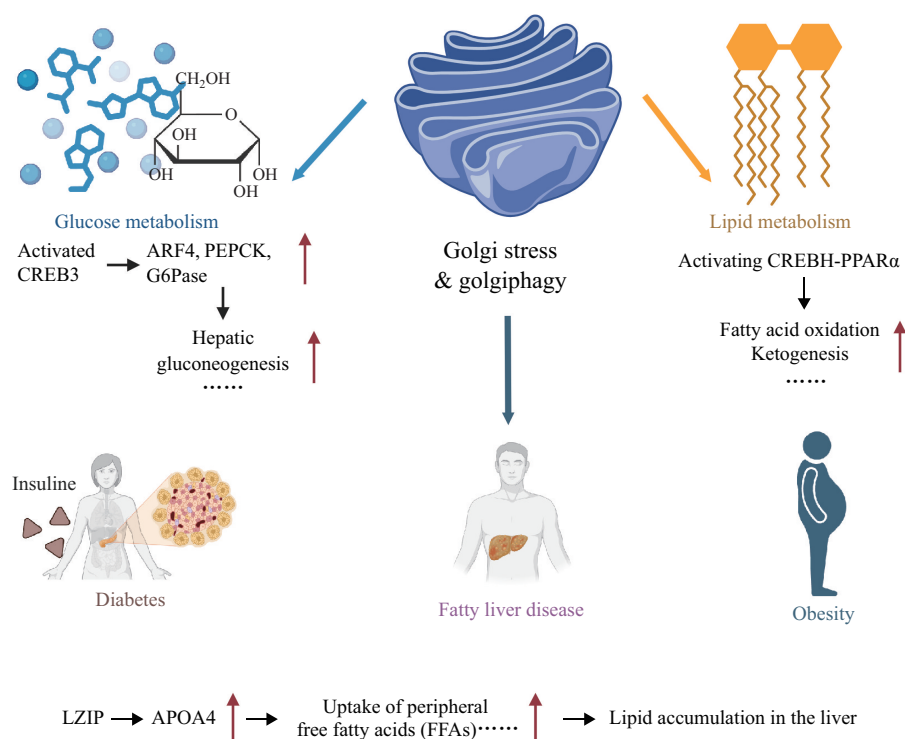
⁽¹⁾School of Medicine, Hunan Polytechnic of Environment and Biology, Hengyang 421000, China;

⁽²⁾Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang 421001, China;

⁽³⁾The Seventh Affiliated Hospital, Hengyang Medical School, University of South China (Hunan Provincial Veterans Administration Hospital), Changsha 410000, China;

⁽⁴⁾Institute of Pharmacy and Pharmacology, School of Pharmaceutical Sciences, University of South China, Hengyang 421001, China)

Graphical abstract



* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81973326), the Excellent Youth Project of Scientific Research Projects of Hunan Provincial Department of Education (24B0996), and the Outstanding Young Science and Technology Talent Cultivation Project of Hunan Polytechnic of Environment and Biology (YX2024-01).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

WANG Shu-Zhi. Tel: 86-734-8281782, E-mail: shu-zhi.wang@usc.edu.cn

CHEN Lin-Xi. Tel: 86-734-8281782, E-mail: 1995001765@usc.edu.cn

Received: October 11, 2025 Accepted: December 26, 2025

Abstract The Golgi body, a core organelle in eukaryotic cells, plays a critical role in protein modification, sorting, vesicular transport, and serves as a key site for lipid synthesis and glycosylation. Glucose and lipid metabolism are central processes for cellular energy maintenance and biosynthesis, and are closely linked to Golgi function. Recent studies have revealed the extensive involvement of the Golgi body in regulating glucose and lipid metabolism, where maintaining its structural and functional homeostasis is crucial for normal physiological activity. Under various stress conditions such as acidosis, hypoxia, and nutrient deficiency, the Golgi body undergoes structural and functional disruption, leading to Golgi stress. This in turn activates specific signaling pathways, such as those mediated by the cAMP-responsive element binding protein 3 (CREB3) and proteoglycans, to alleviate Golgi stress and enhance Golgi function. Golgi stress contributes to glucose and lipid metabolic disorders by affecting the activity of insulin receptors, glucose transporters, and lipid metabolism-related enzymes. For example, Golgi stress triggers the cleavage and release of the active fragment of CREB3, which enters the nucleus and upregulates the transcription of ADP-ribosylation factor 4 (ARF4) and key gluconeogenic enzymes, including phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) and glucose-6-phosphatase (G6Pase). ARF4 promotes vesicle retrograde transport between the Golgi and endoplasmic reticulum, maintains secretory capacity, and enhances hepatic glucose output. This pathway is particularly active under high-fat or lipotoxic stress, leading to fasting hyperglycemia. When damaged Golgi components accumulate beyond a tolerable threshold, the cell initiates an autophagic response, selectively encapsulating the damaged Golgi into autophagosomes, which then fuse with lysosomes to form autolysosomes, leading to Golgiphagy. This process results in the degradation and clearance of damaged Golgi, thereby regulating Golgi quantity, quality, and function. Golgiphagy also plays a significant role in regulating glucose and lipid metabolism. For instance, under high-glucose conditions, autophagic flux may be suppressed, impairing the timely clearance and renewal of damaged Golgi, compromising its normal function, and further exacerbating glucose metabolism disorders. Additionally, Golgiphagy may participate in lipid degradation and influence lipid synthesis and transport. Research indicates that Golgi stress and Golgiphagy play important roles in glucose and lipid metabolism-related diseases. For example, the leucine zipper protein (LZIP) under Golgi stress conditions can promote hepatic steatosis. In mouse primary cells and human tissues, LZIP induces the expression of apolipoprotein A-IV (APOA4), which increases peripheral free fatty acid uptake, resulting in lipid accumulation in the liver and contributing to the development of fatty liver disease. This review systematically outlines the structure and function of the Golgi apparatus, the molecular regulatory mechanisms of Golgi stress and Golgiphagy, and their synergistic roles. It further elaborates on how Golgi stress and Golgiphagy participate in the regulation of glucose and lipid metabolism, discusses their clinical significance in related diseases such as diabetes, fatty liver disease, and obesity, and highlights potential novel therapeutic strategies from the perspective of Golgi-targeted medicine. Finally, this article addresses the challenges and future directions in Golgi-targeted interventions, aiming to advance the clinical translation of such strategies and foster breakthroughs in the treatment of glucose and lipid metabolism-related disorders.

Key words Golgi body, Golgi stress, golgiphagy, glucose metabolism, lipid metabolism, golgimedcine

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0444

CSTR: 32369.14.pibb.20250444