

黄芪注射液联合葛根素注射液对 2 型糖尿病动物 KKA^y 小鼠心脏组织 IRE1 α 和 XBP1 表达的影响

张淑静 王 谦 李姝玉 赵福建 王岩飞 高誉珊 李奕萱 张 达

(北京中医药大学中医学院, 北京, 100029)

摘要 目的:探讨黄芪注射液联合葛根素注射液对 2 型糖尿病动物 KKA^y 小鼠的心脏保护作用机制,为中医药治疗糖尿病心肌病提供实验依据。方法:将造模成功的 KKA^y 小鼠按血糖随机分为模型组和观察组(黄芪注射液联合葛根素注射液),同年龄雄性 C57BL/6J 小鼠作为正常对照组,并于 20 周龄、24 周龄、28 周龄分别处死小鼠。荧光定量 PCR 测小鼠心脏组织中 IRE1 α 、XBP1U、XBP1S 的表达,蛋白免疫印迹检测小鼠心脏组织中 IRE1 α 、XBP1 蛋白的表达。结果:模型组小鼠 20、24、28 周龄心脏组织 IRE1 α 的 mRNA 和蛋白表达比正常组明显增加($P < 0.01$),观察组 20 周龄 IRE1 α 蛋白表达较正常组增加($P < 0.01$),但观察组各周龄 IRE1 α mRNA 和蛋白表达均低于模型组($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);模型组小鼠各周龄 XBP1S mRNA 和 XBP1 蛋白表达、28 周龄 XBP1U 的 mRNA 表达比正常组增加($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),观察组各周龄 XBP1 蛋白表达和 20、24 周龄的 XBP1S mRNA 表达较模型组降低,而 28 周龄 XBP1S 和 XBP1U 的 mRNA 表达均分别比模型组和正常组增加($P < 0.05$)。结论:黄芪注射液联合葛根素注射液可在一定程度上抑制 2 型糖尿病动物 KKA^y 小鼠心脏组织中内质网应激信号分子 IRE1 α 和 XBP1 的表达,减轻内质网应激,保护 2 型糖尿病 KKA^y 小鼠的心脏功能。

关键词 黄芪注射液;葛根素注射液;糖尿病心肌病;内质网应激

Effects of Huangqi Injection Combined with Puerarin Injection on KKAy Mice with Diabetic Cardiomyopathy on Endoplasmic Reticulum Stress

Zhang Shujing, Wang Qian, Li Shuyu, Zhao Fujian, Wang Yanfei, Gao Yushan, Li Yixuan, Zhang Da

(School of Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract Objective: To investigate the cardioprotective mechanism of Huangqi injection combined with puerarin injection on KKAy mice with diabetic cardiomyopathy, providing experimental evidence for the treatment of diabetic cardiomyopathy using traditional Chinese medicine. **Methods** KKAy mice were randomly divided into model group and treatment group (Huangqi injection combined with puerarin injection) according to blood glucose. The male C57BL/6J mice with same age were used as normal control group. The mice were sacrificed at 20, 24 and 28 weeks old, respectively. qRT-PCR was used for detecting the mRNA expression of IRE1 α , XBP1U and XBP1S and Western blotting was used for assaying the expression of IRE1 α and XBP1. **Results:** The mRNA and protein expression of IRE1 α in the model group increased at 20, 24 and 28 weeks, while the increase of mRNA and protein expression of IRE1 α reduced in the treatment group at 20, 24 and 28 weeks. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). The mRNA and protein expression of XBP1S at 20, 24 and 28 weeks and the mRNA expression of XBP1U at 28 weeks was increased in the model group; For the treatment group, the mRNA expression of XBP1S at 20 and 40 weeks and protein expression of XBP1 was down-regulated, whereas the expression of XBP1S and XBP1U mRNA increased. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Huangqi injection combined with puerarin injection could inhibit the expression of IRE1 α and XBP1, two stress signaling molecules of endoplasmic reticulum in the heart tissue of KKAy mice, and reduce the endoplasmic reticulum stress and exert cardioprotective effect on KKAy mice with type 2 diabetes.

Key Words Huangqi injection; Puerarin injection; Diabetic cardiomyopathy; Endoplasmic reticulum stress

中图分类号:R228 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.12.048

我国 2 型糖尿病(T2DM)的发病率呈现逐年显著升高的趋势。糖尿病心肌病是糖尿病的重要慢性并发症之一,其发病与糖尿病的代谢紊乱密切相关。

患者心肌细胞出现细胞凋亡、心肌肥大和心肌纤维化等原发性损伤,从而引起广泛的心肌结构异常,最终可导致心肌收缩和(或)舒张障碍^[1-3]。目前研究

基金项目:北京市高校教师青年英才计划项目(YETP0794)

作者简介:张淑静(1984.09—),女,硕士,实验师,E-mail:zhangshujing@bucm.edu.com

通信作者:李姝玉(1978.07—),女,博士,副教授,研究方向:中医药对糖尿病及其并发症的防治研究,E-mail:lishuy0716@163.com

显示,内质网应激(Endoplasmic Reticulum Stress, ERS)参与了糖尿病心脏病的发生发展过程,并且起着非常关键的作用^[46]。

黄芪注射液,是中药黄芪全提取物的水溶液,经灭菌制成,主要成分有多糖、皂苷、黄酮、氨基酸及其他微量元素。现代药理研究表明,黄芪可以增强免疫功能,具有保肝、利尿;降压、调脂、降糖等作用。葛根素是葛根注射液的有效成分,它是从葛根中分离提取出来的一种异黄酮类单体化合物,据现代药理研究发现,葛根素能改善微循环、心脑血管循环,降血压,保护心肌细胞,抗血小板聚集等作用。中药组方在防治糖尿病及其并发症方面具有很大优势,有着标本兼顾的优势,已有许多中药组方成功开发并应用于临床糖尿病的治疗,取得良好的效果^[7]。我们在前期研究中^[8],发现黄芪注射液联合葛根素注射液对 T2DM 动物 KKA^y 小鼠肾脏过强的 ERS 反应有很好的抑制作用,本研究以此小鼠为模型,探讨黄芪注射液联合葛根素注射液对糖尿病心脏病发生发展过程中有关的 ERS 有关因 IRE1 α 和 XBP1 表达的影响,为探讨黄芪葛根注射液通过 IRE1 途径抵抗 ERS,保护糖尿病心肌病小鼠心脏功能,为临床新药的研发与应用提供新的思路 and 依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 SPF 级 KKA^y 小鼠和 C57BL/6J 小鼠,雄性,鼠龄 8~10 周,体重 22~25 g,购自中国医学科学院实验动物研究所,动物合格证号:SCXK(京)2013-0002,适应性饲养 7 d,自由饮水和进食。高脂饲料(10%猪油+20%蔗糖+2.5%胆固醇+0.5%胆酸钠+67%基础饲料)购自北京科澳协力饲料有限公司,普通饲料购自中国医学科学院动物中心。

1.1.2 药物 葛根注射液(批号:1009056,成都地奥九泓制药厂),黄芪注射液(批号:1404163,湖南五洲通药业有限责任公司),TRIzol 购自 Invitrogen 公司,反转录试剂盒购自 Promega 生物技术有限公司,Power Sybreen 购自 ABI 公司,引物设计应用 Primer5 软件设计并交由宝生物工程(大连)有限公司合成;蛋白裂解液、电泳液,电转液等试剂购置北京普利莱基因技术有限公司,兔抗 IRE1 α 、XBP1 抗体购自 Abcam 公司,二抗购自 Cell Signaling Technology 公司。

1.2 方法

1.2.1 T2DM 动物 KKA^y 小鼠模型的建立 用高脂

饲料喂养 KKA^y 小鼠,用普通饲料喂养 C57BL/6J 小鼠,全部给予普通饮水。待 12 周龄时,将随机血糖 ≥ 13.9 mmol/L 的 KKA^y 小鼠视为糖尿病模型建立成功^[9]。

1.2.2 实验动物分组及给药 实验分为对照组、模型组、观察组,将 C57BL/6J 小鼠作为对照组,将造模成功的 KKA^y 小鼠按随机血糖随机分为模型组和观察组,具体分组情况如下:对照组:C57BL/6J 小鼠,18 只,给予普通饲料饲喂。模型组:KKA^y 小鼠,18 只,给予高脂饲料饲喂,每日给予与观察组相同剂量的生理盐水(4.3 mL/kg),腹腔注射。观察组:KKA^y 小鼠,18 只,给予高脂饲料,每日腹腔注射黄芪注射液(3 mL/kg)和葛根素注射液(1.3 mL/kg),2 种药物先后注射。以上各组动物均为单笼饲养,均自由饮食,普通饮水,每日换垫料,分别于 20 周龄、24 周龄、28 周龄各处死 6 只,检测相关指标。

1.2.3 心肌组织样品采集和制备 分别于 20 周龄、24 周龄、28 周龄时分批处死各组小鼠,用剪刀打开小鼠胸腔,将心脏剪下,以冰生理盐水冲洗残留血液,去除大血管,快速切留心尖组织,保存于液氮罐中备用。

1.2.4 荧光定量 PCR 检测 用 TRIzol 试剂提取心脏组织的 RNA,反转录后,用荧光染料 POWER SYBRGREEN 进行实时荧光定量 PCR 实验,PCR 反应体系为 20 μ L:其中 SYBRGREEN 10 μ L、上游、下游引物(10 μ M)各 0.4 μ L,cDNA 为反转录原液(20 μ g RNA)稀释后 2 μ L、ddH₂O 7.6 μ L。PCR 反应条件如下:95 $^{\circ}$ C 预变性 10 min,然后 95 $^{\circ}$ C 变性 5 s,60 $^{\circ}$ C 退火 30 s(读取荧光数值),共 40 个循环。熔解曲线:扩增循环结束后,95 $^{\circ}$ C,15 s,60 $^{\circ}$ C(读取荧光数值),1 min,然后从 60 $^{\circ}$ C 至 95 $^{\circ}$ C,每增加 0.3 $^{\circ}$ C,读取一次吸光值,最后 95 $^{\circ}$ C,15 s。读取 Ct 值,计算 Δ Ct 值($Ct_{\text{目的基因}} - Ct_{\text{内参actin}}$)、 $\Delta\Delta$ Ct 值($\Delta Ct_{\text{处理}} - \Delta Ct_{\text{对照}}$)、 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值(相对表达量 RQ, Relative Qualification),并进行统计学分析。

1.2.5 Western Blot 检测心脏组织 IRE1 α 、XBP1 蛋白的表达 提取心脏组织总蛋白,BCA 法测定蛋白浓度,取等量变性蛋白进行 SDS-PAGE 凝胶电泳,120 V,100 min 电泳,80 V,70 min 转膜,然后于 5% 脱脂奶粉/TBST 中,室温封闭至少 1 h,加入一抗稀释液稀释的兔抗小鼠 IRE1 α 、XBP1 抗体(1:1 000),孵育、洗涤,再加入 HRP 标记的山羊抗兔 IgG(1:2 000),于暗室中显影。胶片蛋白质条带用 Quantity One 成像分析系统分析。以吸光度值代表蛋白的强

度,以目的蛋白与内参照蛋白 β -actin 的吸光度值的比值作为目的蛋白表达相对量。

1.2.6 统计学方法 各分组所得计量数据采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,用 SPSS 17.0 软件处理数据,多组间差异采用方差分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠心脏组织中 IRE1 α 、XBPIU、XBPI S 的 mRNA 表达水平 IRE1 α 的 mRNA 表达,20 周龄、24 周龄、28 周龄,模型组与正常组比较,均显著增加,观察组比模型组明显减少,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。XBPIU 的 mRNA 表达,在 20 周龄和 24 周龄,模型组与正常组无统计学意义,在 28 周龄时,模型组与正常组比较,表达明显增高,有统计学意义 ($P < 0.05$)。在 20 周龄、24 周龄、28 周龄时,观察组比正常组、模型组都增加,都有统计学意义 ($P < 0.05$)。XBPI S 的 mRNA 表达,在 20 周龄时,模型组比正常组增加,有统计学意义 ($P < 0.05$),观察组与正常组、模型组均无统计学意义;在 24 周龄时,模型组比正常组增加,有统计学意义 ($P < 0.01$),观察组与正常组无统计学意义,比模型组明显较少 ($P < 0.01$);在 28 周龄时,模型组与观察组比正常组均显著增加 ($P < 0.01$),而观察组与模型组比较表达显著增高 ($P < 0.05$)。

表 1 20 周龄各组小鼠目的基因 mRNA 表达情况 ($\bar{x} \pm s$)			
N = 3	IRE1 α	XBPIU	XBPI S
正常组	1.06 $\pm$ 0.44	1.01 $\pm$ 0.21	1.01 $\pm$ 0.18
模型组	3.99 $\pm$ 0.96 **	0.61 $\pm$ 0.08	2.95 $\pm$ 1.18 *
观察组	1.43 $\pm$ 0.27 ▲▲	1.45 $\pm$ 0.35 *▲	1.60 $\pm$ 0.21

注:与正常组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较,▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$

表 2 24 周龄各组小鼠目的基因 mRNA 表达情况 ($\bar{x} \pm s$)			
N = 3	IRE1 α	XBPIU	XBPI S
正常组	1.06 $\pm$ 0.39	1.06 $\pm$ 0.37	1.04 $\pm$ 0.33
模型组	3.47 $\pm$ 0.82 **	1.09 $\pm$ 0.12	2.87 $\pm$ 0.78 **
观察组	1.29 $\pm$ 0.18 ▲▲	1.72 $\pm$ 0.15 **▲▲	4.125 $\pm$ 0.10 ▲▲

注:与正常组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较,▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$

表 3 28 周龄各组小鼠目的基因 mRNA 表达情况 ($\bar{x} \pm s$)			
N = 3	IRE1 α	XBPIU	XBPI S
正常组	1.01 $\pm$ 0.11	1.03 $\pm$ 0.28	1.01 $\pm$ 0.18
模型组	3.69 $\pm$ 0.85 **	1.81 $\pm$ 0.09 *	2.79 $\pm$ 0.87 **
观察组	2.51 $\pm$ 0.29 **▲▲	2.46 $\pm$ 0.51 **▲▲	4.13 $\pm$ 0.22 **▲▲

注:与正常组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较,▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$

2.2 各组小鼠心脏组织中 IRE1 α 、XBPI 蛋白的表达情况 IRE1 α 蛋白表达,20 周龄时,模型组和观察组均比正常组显著增加 ($P < 0.05$),观察组比模型组减少 ($P < 0.05$)。24 周龄、28 周龄,模型组与正常组比较,均显著增加 ($P < 0.01$),观察组比模型组明显减少,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。XBPI 蛋白表达,20 周龄时,模型组比正常组显著增加 ($P < 0.01$),观察组与模型组比较无统计学意义;24 周龄、28 周龄时,模型组比正常组显著增加 ($P < 0.01$),观察组比模型组显著增加 ($P < 0.01$),但与正常组比较无统计学意义。

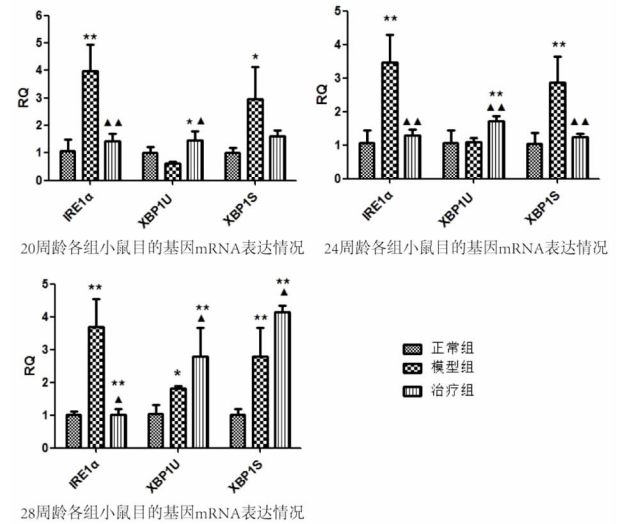


图 1 20 周龄、24 周龄、28 周龄各组小鼠目的基因 mRNA 表达情况

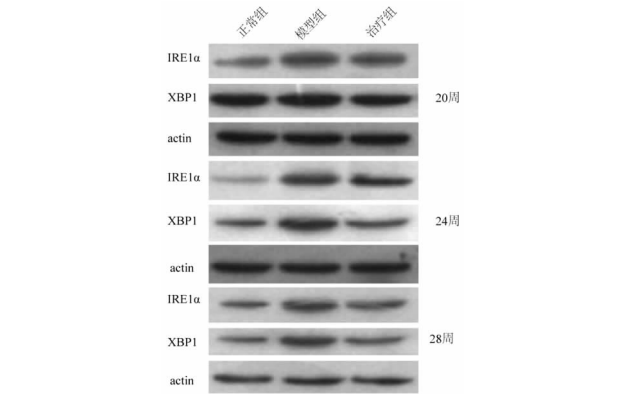


图 2 20 周龄、24 周龄、28 周龄各组小鼠目的蛋白表达情况

3 讨论 T2DM 是一种由多种原因引起的糖、脂肪、蛋白质代谢紊乱综合征,这种代谢的紊乱可引起心肌细胞的能量代谢障碍,最终导致心脏功能和结构的异常。KKA^y 小鼠是一种理想的人类 T2DM 动物模型。实验中,经过高脂饲料喂养后,KKA^y 小鼠的血糖会持续维持较高水平,表明了该动物模型的稳定性。

糖尿病心肌病变于 1974 年由 Hamby 等首先提

出,其作为糖尿病的一种独特的心脏并发症目前已得到公认,其主要病理改变为心肌细胞肥大、凋亡、坏死,肌丝纤维大量丢失,心肌细胞外间质有不溶性胶原蛋白积聚和纤维化。代谢出现异常、左室增厚、细胞外基质发生变化、心肌微血管的病变、氧化应激反应、形成胰岛素抵抗、发生细胞凋亡均是重要的促进因素,皆参与到了糖尿病心肌病变的发生、发展过程。研究显示,ERS 参与了糖尿病心脏病变的发生发展过程^[10-12],并且起着非常关键的作用。ERS 主要效应通路有 IRE1 通路、PERK 通路、ATF6 通路 3 条^[13],其中涉及到的因子更是繁多,共同调控 ERS 介导的细胞凋亡过程。IRE1 α 是一种转膜蛋白,未折叠蛋白在内质网腔内积聚刺激 IRE1 α 跨膜域寡聚化及位于细胞质的 C-端效应域自身磷酸化。活化的 IRE1 α 在哺乳动物中可以剪切 XBP1 的 mRNA,IRE1 α 通过降解自身 RNA 对其自身表达也有调节作用。生理状态下,XBP1 蛋白与非折叠蛋白及 ERAD 基因的促进子结合促进内质网稳态,具有保护细胞,避免凋亡的作用。活化的 IRE1 通过非常规的剪接形式,切除非剪接型 XBP1 (XBP1U) 上 26 个核苷酸使之转化成剪接型 XBP1 (XBPIs)。XBPIs 是 XBP1 的活性形式,它可以进入细胞核内与未折叠蛋白反应元件 (Unfolded Protein Response Element, UPR) 相结合,激活大量目的基因表达^[14-15]。有报道称,许多基因是 XBP1 的目标基因,它们的表达是通过细胞依赖方式或是条件依赖方式来调控的。这些目标基因包括一系列与 DNA 损伤、修复有关(如氧化还原动态平衡、氧化应激反应)的基因。有研究发现,通过使 XBP1 发生高表达^[16-17],证实 XBP1 的下游基因大多为内质网高尔基体系统组成部分、内质网相关降解系统 (ER Associated Degradation, ERAD) 或内质网分子伴侣。有研究发现,染色体上 XBP1 的结合位点有 407 个,相关目的基因有 545 个,其中大量基因与 UPR 目的基因相关^[18],因此说明 XBP1 对恢复内质网功能和维持内质网的蛋白质折叠动态平衡非常重要。

本研究 Real Time PCR 检测中扩增曲线与溶解曲线显示,各个目标基因都进行了正常转录,Real Time PCR 检测各目标基因的 RQ 值统计分析显示,IRE1 α ,20 周时,模型组比正常组显著增加,观察组比正常组有所增加,但比模型组减少,有统计学意义;24 周和 28 周趋势与 20 周一致,只是 28 周观察组与正常组比较,没有统计学意义。XBPIs 和 IRE1 α 不同,它是 ERS 激发后继而活化的因子,它

们的 mRNA 的表达在 20 周时,观察组与正常组和模型组基本无统计学意义,说明药物在早期对 ERS 后续因子的抑制作用不明显。早期主要是作用于 IRE1 α ,从而抑制 ERS 的发展。当 24 周和 28 周时,观察组基因表达量相比模型组有了显著减少,说明药物对 XBPIs 也起到了很好的抑制作用,从而抑制了 ERS,抑制细胞凋亡的发生。XBPIU 是 XBPIs 的前体形式,被 IRE1 α 剪切之后形成 XBPIs,当 ERS 发生激烈时,XBPIU 大量转录,同时也大量被剪切,所以基本与正常组水平无统计学意义,但当 IRE1 α 受到药物的抑制作用时,被剪切的前体就会减少,所以,观察组的 XBPIU 就会增多,本实验结果数据也显示如此。Western blotting 实验结果显示,各目标基因的蛋白表达量与 PCR 结果完全吻合,mRNA 表达量增多/减少,蛋白的表达量也是增多/减少。

据以上讨论分析,本实验用实验数据证实了在糖尿病心脏病变过程中,发生了心肌细胞的凋亡,该凋亡过程与 ERS 的发生与发展有关。黄芪注射液与葛根素注射液联用可能通过抑制 ERS 从而抑制心肌细胞的凋亡,进而减缓糖尿病心脏病变的发展。

参考文献

- [1] 冯新星,陈燕燕. 糖尿病心肌病的研究进展[J]. 中国循环杂志, 2015,30(1):87-89.
- [2] Goyal BR, Mehta AA. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiological mechanisms and cardiac dysfunction[J]. Hum Exp Toxicol, 2013,32(6):571-590.
- [3] 刘明,齐新,魏丽萍. 中药及复方对糖尿病心肌病理变化及发病机制影响的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2014,29(3):823-826.
- [4] 朱月红,戴启明. 糖尿病心肌病的内质网病变机制及干预[J]. 心血管病学进展, 2015,36(6):738-742.
- [5] 赵榆华,雷婷,唐杏彤,等. 糖尿病大鼠心肌病的 NADPH 氧化酶介导内质网应激机制研究及 DPI 的改善作用[J]. 临床和实验医学杂志, 2015,14(14):1142-1145.
- [6] Fontes-Carvalho R, Ladeiras-Lopes R, Bettencourt P, et al. Direct Diastolic dysfunction in the diabetic continuum: association with insulin resistance, metabolic syndrome and type 2 diabetes[J]. Cardiovasc Diabetol, 2015,14:4.
- [7] 戴卫波,梅全喜,李乐愚. 中药组方治疗糖尿病药理作用研究进展[J]. 世界中医药, 2016,11(6):1122-1125.
- [8] 张达,李姝玉,王岩飞,等. 黄芪与葛根素联用对 KKA^y 小鼠肾脏内质网应激相关 PERK 通路的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2017,33(1):166-169.
- [9] 王谦,贾德贤,娄金丽,等. 2 型糖尿病动物模型 KKA^y 小鼠肝、肾的病变. 中国实验动物学报[J]. 2008,16(4):241-243.
- [10] Kim I, Xu W, Reed JC. Cell death and endoplasmic reticulum stress: disease relevance and therapeutic opportunities[J]. Nat Rev Drug Discovery, 2008,21(7):1013-1030.

- [11] 周彦明, 杨甲梅, 殷正丰, 等. 内质网应激诱导的细胞凋亡与小鼠肝脏缺血再灌注损伤的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2009, 18(8): 870-872.
- [12] 陈鹏, 杨成明, 曾春雨, 等. 心肌梗死后心力衰竭小鼠心肌组织内质网应激相关凋亡途径的研究[J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(6): 1069-1074.
- [13] Lakshmanan AP, Harima M, Suzuki K, et al. The hyperglycemia stimulated myocardial endoplasmic reticulum (ER) stress contributes to diabetic cardiomyopathy in the transgenic non-obese type 2 diabetic rats; a differential role of unfolded protein response (UPR) signaling proteins[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2013, 45(2): 438-447.
- [14] Argemí J, Kress TR, Chang HC, et al. X-box Binding Protein 1 Regulates Unfolded Protein, Acute-phase, and DNA Damage Responses During Regeneration of Mouse Liver[J]. Gastroenterology, 2017, 152(5): 1203-1216.
- [15] Liu L, Qi X, Chen Z, et al. Targeting the IRE1 α /XBP1 and ATF6

arms of the unfolded protein response enhances VEGF blockade to prevent retinal and choroidal neovascularization[J]. Am J Pathol, 2013, 182(4): 1412-1424.

- [16] Shaffer AL, Shapiro-Shelef M, Iwakoshi NN, et al. XBP1 downstream of Blimp-1, expands the secretory apparatus and other organelles, and increases protein synthesis in plasma cell differentiation[J]. Immunity, 2004, 21(1): 81-93.
- [17] Sriburi R, Bommasamy H, Buldak GL, et al. Coordinate regulation of phospholipid biosynthesis and secretory pathway gene expression in XBP-1 (S)-induced endoplasmic reticulum biogenesis[J]. J Bio Chem, 2007, 282(10): 7024-7034.
- [18] Acosta-Alvear D, Zhou Y, Blais A, et al. XBP1 controls diverse cell type and condition-specific transcriptional regulatory networks[J]. Molecular Cell, 2007, 27(1): 53-66.

(2017-08-31 收稿 责任编辑: 徐颖)

(上接第 3049 页)

- [12] Martinez SC, Cras-Mneur C, Bernal-Mizrachi E, et al. Glucose regulates FOXO1 through insulin receptor signaling in the pancreatic islet β -cell[J]. Diabetes, 2006, 55(6): 1581-1591.
- [13] Accili D. Lilly lecture 2003 the struggle for mastery in insulin action: from triumvirate to republic[J]. Diabetes, 2004, 53(7): 1633-1642.
- [14] Zhang W, Feng D, Li Y, et al. PERK EIF2AK3 control of pancreatic β cell differentiation and proliferation is required for postnatal glucose homeostasis[J]. Cell Metab, 2006, 4(6): 491-497.
- [15] Liu P, Kao TP, Huang H. CDK1 promotes cell proliferation and sur-

vival via phosphorylation and inhibition of FOXO1 transcription factor[J]. Oncogene, 2008, 27(34): 4733-4744.

- [16] Del Guerra S, Lupi R, Marselli L, et al. Functional and molecular defects of pancreatic islets in human type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2005, 54(3): 727-735.
- [17] Talchai S C, Accili D. Legacy effect of Foxo1 In pancreatic endocrine progenitors on adult β -cell mass and function[J]. Diabetes, 2015, 64(8): 2868-2879.
- [18] 黄荷, 夏宁. FoxO1 对糖尿病胰腺 β 细胞的作用[J]. 内科, 2009, 4(3): 404-407.

(2017-07-21 收稿 责任编辑: 徐颖)