

● 论 著 ●

二甲双胍干预 FFA 诱发内质网应激介导的 IR 及 β 细胞凋亡的机制研究 *

苏晓萍 李庆铃 曾纪斌 梁奇 曹丽萍
(广东省深圳市宝安区中医院 深圳 518133)

摘要:目的:探究二甲双胍干预游离脂肪酸诱发内质网应激介导胰岛素抵抗与 β 细胞凋亡的机制。方法:应用游离脂肪酸喂养建立 2 型糖尿病大鼠模型,将建模大鼠随机分为二甲双胍组与模型组,二甲双胍组每天予 200 mg/kg 浓度二甲双胍,模型组每天予相同体积生理盐水,将正常喂养大鼠作为空白对照组,同样予相同体积生理盐水。三组均给药 52 d,比较三组大鼠尾尖静脉血糖代谢、 β 细胞凋亡率、内质网应激指标信使核糖核酸水平、内质网应激指标蛋白表达水平。结果:模型组与二甲双胍组大鼠体质量、新 β 细胞功能指数均显著低于空白对照组 ($P<0.05$),空腹血糖、空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数均显著高于空白对照组 ($P<0.05$);二甲双胍组大鼠体质量、新 β 细胞功能指数均显著高于模型组 ($P<0.05$),空腹血糖、空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数均显著低于模型组 ($P<0.05$);模型组与二甲双胍组大鼠胰腺 β 细胞凋亡率均显著高于空白对照组 ($P<0.05$),二甲双胍组大鼠胰腺 β 细胞凋亡率显著低于模型组 ($P<0.05$);模型组与二甲双胍组大鼠免疫球蛋白重链结合蛋白、C/EBP 环磷酸腺苷反应元件结合转录因子同源蛋白等内质网应激指标信使核糖核酸水平均显著高于空白对照组 ($P<0.05$),二甲双胍组大鼠免疫球蛋白重链结合蛋白、C/EBP 环磷酸腺苷反应元件结合转录因子同源蛋白等内质网应激指标信使核糖核酸水平均显著低于模型组 ($P<0.05$);模型组与二甲双胍组大鼠胰腺组织磷酸化蛋白激酶 B、蛋白激酶 B、胰岛素受体 β 等内质网应激指标蛋白表达水平均显著低于空白对照组 ($P<0.05$),二甲双胍组各内质网应激指标蛋白表达均显著高于模型组 ($P<0.05$)。结论:二甲双胍可经由下调胰腺内质网应激相关指标信使核糖核酸水平,促进胰腺内质网应激相关蛋白表达,有效抑制游离脂肪酸所致胰岛素抵抗及 β 细胞凋亡。

关键词:二甲双胍;游离脂肪酸;内质网应激相关蛋白;胰岛素抵抗; β 细胞凋亡

Study on the Mechanism of Metformin Intervention in FFA-induced Endoplasmic Reticulum Stress-mediated IR and β Cell Apoptosis*

SU Xiao-ping, LI Qing-ling, ZENG Ji-bin, LIANG Qi, CAO Li-ping

(Baoan District Hospital of Traditional Chinese Medicine of Shenzhen City, Guangdong, Shenzhen518133)

Abstract: Objective: To investigate the mechanism of metformin intervention in free fatty acid-induced endoplasmic reticulum stress-mediated insulin resistance and β cell apoptosis. Methods: Free fatty acid was used to establish rat models of type 2 diabetes mellitus, and they were randomly divided into metformin group and model group. The metformin group was treated with 200 mg/kg of metformin every day, while the model group was treated with the same volume of normal saline every day. The rats fed routinely were taken as blank control group and treated with the same volume of normal saline. These three groups received 52 days of administration. The blood glucose metabolism of the tail apex vein, β -cell apoptosis rate, the mRNA level of the stress index of endoplasmic reticulum and the expression level of the protein of the stress index of endoplasmic reticulum were compared between the three groups. Results: The body mass and modified β -cell function index of the model group and the metformin group were significantly lower than those of the blank control group ($P<0.05$), while the fasting blood glucose, fasting insulin and HOMA-IR were significantly higher than those in the blank control group ($P<0.05$). The body mass and modified β -cell function index of the metformin group were significantly higher than those of the model group ($P<0.05$), fasting blood glucose, fasting insulin and HOMA-IR were significantly lower than those of the model group ($P<0.05$). The rat pancreas β cell apoptosis rate of the model group and the metformin group were significantly higher than the blank control group ($P<0.05$), while this rate of the metformin group was significantly lower than that of model group ($P<0.05$). The mRNA levels of ER stress indexes, such as immunoglobulin heavy chain binding protein, C/EBP cyclic adenosine monophosphate response element binding transcription factor homologous protein, in the model group and metformin group were significantly higher than those in the blank control group ($P<0.05$), and these levels of the metformin group was significantly lower than that of model group ($P<0.05$). Expression level of isoendoplasmic reticulum stress index protein such as phosphorylated protein kinase B, protein kinase B, insulin receptor β in the pancreatic tissue of rats in model group and metformin group were significantly lower than that in blank control group ($P<0.05$), and these expression levels of the metformin group was significantly higher than that of model group ($P<0.05$). Conclusion: Metformin can effectively inhibit FFA-induced IR and β -cell apoptosis through down-regulating pancreatic endoplasmic reticulum stress-related mRNAs, and promote the expression of pancreatic endoplasmic reticulum stress-related proteins.

Key words: Metformin; Free fatty acid; Endoplasmic reticulum stress related proteins; Insulin resistance; β Cell apoptosis

中图分类号: R965.1

文献标识码: B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.17.001

2 型糖尿病为严重糖脂代谢紊乱综合征,而患者胰腺 β 功能障碍与 2 型糖尿病发生关系密切^[1]。研究显示游离脂肪酸(Free Fatty Acid, FFA)与高血

糖诱导胰腺组织内部活性氧大量形成相关,会导致其内部抗氧化-氧化平衡被打破,氧化应激反应被激活而造成胰腺细胞凋亡发生,使胰腺 β 细胞功能

* 基金项目:深圳市宝安区科技基金计划基础项目(编号:2019JD299)

损伤,进而加重糖尿病病情^[2-3]。胰腺 β 细胞内部存在丰富内质网,而 FFA 及高糖会造成胰岛素大量分泌,导致内质网应激激活,进一步加重胰腺 β 细胞功能障碍及糖尿病病情^[4]。二甲双胍可以有效减轻 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗,纠正机体糖代谢紊乱,目前已明确其对于 2 型糖尿病糖代谢的改善主要经减轻炎症介质发挥作用^[5-6],但是其是否可以经由纠正胰腺内质网应激而减轻 2 型糖尿病胰岛素抵抗,保护胰腺 β 细胞尚需要进一步研究证实。基于此,本研究以 FFA 构建 2 型糖尿病大鼠模型,随后应用二甲双胍注射,明确其对于内质网应激激活 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗与 β 细胞凋亡的影响作用机制,为后期 2 型糖尿病防治提供参考意见。现报道如下:

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 药物与试剂 盐酸二甲双胍缓释片(注册证号 H20170029),胰岛素(国药准字 H32024567),血糖、胰岛素试剂盒(购自 ALPCO 公司),Trizol 试剂、信使核糖核酸(Messenger RNA, mRNA)抽提试剂盒(购自赛默飞世尔科技公司),ECL 显色盒(购自美国 Abbkine 公司),BCA 蛋白浓度测定试剂盒(购自北京鼎国昌盛生物技术有限公司),脱脂奶粉(购自美国 BD 公司),兔抗大鼠磷酸化蛋白激酶 B(Phosphorylated Protein Kinase B, p-Akt)、蛋白激酶 B(Akt)、胰岛素受体 β (Insulin Receptor β, IRβ)一抗(购自英国 Abcam 公司),辣根过氧化物酶(HRP)标记山羊抗兔二抗(购自上海碧云天生物技术有限公司)。

1.1.2 仪器 Accu-Chek Active 型罗氏血糖仪(购自罗氏血糖医护公司),1650-W 型普通台式离心机(购自湖南湘仪实验室仪器开发有限公司),D5100 型数码相机(购自日本尼康公司),702 型冰箱、2K15 型台式高速冷冻离心机(购自美国 Thermo 公司),TKD-TSB 型组织脱水机(购自湖北康强医疗器械有限公司),TB-718D 型石蜡包埋机(购自湖北泰维科技实业有限公司),RM2235 型石蜡切片机(购自徕卡显微系统有限公司),CX41 型号正置显微镜(购自日本奥林巴斯有限公司),041BR120387 型电泳仪以及其他相关设备(购自美国 Bio-Rad 公司);Elx800 型号酶标仪(购自 BioTek 公司),ProFlex 型 PCR 系统(购自赛默飞世尔科技公司)。

1.1.3 动物 SPF 级雄性大鼠购自广州赛业百沐生物科技有限公司,编号 SCXK(粤)2020-0055,饲养于广州赛业百沐生物科技有限公司动物房,编号

SYXK(粤)2020-0242,大鼠一共 70 只,周龄为 7~8 周,可以自由饮食进水。

1.1.4 TBST 溶液配置 称量氯化钠 (NaCl)8 g 与氯化钾(KCl)0.5 g,同时量取三羟甲基氨基甲烷盐酸盐(tris-HCl)(1M,pH 7.5)50 ml 以及吐温 0.5 ml,将其混合后加水定容到 1 L。

1.2 方法

1.2.1 造模方法 大鼠在动物房应用正常饲料至 14 周龄,选择其中 50 只大鼠应用含有 20% FFA 饲料进行喂养,喂养 4 周后选择高血脂大鼠在尾静脉注射 25 mg/m² 链脲霉素,1 周后测定尾静脉血糖,随机血糖水平超过 16.7 mmol/L 显示 2 型糖尿病大鼠模型构建成功^[7],最终建模成功大鼠 43 只。随后选择其中 40 只按照大鼠胰岛素耐量、空腹血糖情况进行胰岛素给药,给药 40 min 后依据大鼠体质量、三酰甘油、血糖下降百分数、胆固醇均匀分为模型组与二甲双胍组,二甲双胍组每天注入 200 mg/kg 二甲双胍,取未进行建模剩下的 20 只作为空白对照组,大鼠应用正常饲料喂养,空白对照组、模型组则注入与二甲双胍等体积的生理盐水,连续用药 58 d,但是从用药第 1 天起每隔 3 d 测定 1 次体质量。

1.2.2 糖代谢情况评估 在给药 49 d 时大鼠正常饮水,禁食 12 h,采集尾尖静脉血 10 μl,测定空腹血糖、空腹胰岛素,餐后 1 h 与 2 h 血糖,空腹血糖、胰岛素水平。胰岛素水平应用葡萄糖氧化酶法测定,依据空腹血糖与空腹胰岛素计算胰岛素抵抗^[8],胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=空腹血糖(mmol/L)×空腹胰岛素(mIU)/22.5。新 β 细胞功能指数(Modified β-Cell Function Index, MBFI)=(空腹血糖×空腹胰岛素)/(餐后 2 h 血糖+餐后 1 h 血糖-7.0)。

1.2.3 动物实验与取材 所有大鼠给药 52 d 后,三组大鼠每组再均分为 4 组份,分别用于进行胰腺形态、胰腺 β 细胞凋亡、胰腺组织内质网应激相关指标 mRNA、胰腺组织内质网应激相关指标蛋白表达分析。

1.2.4 胰腺形态分析 大鼠处死,分离胰腺后采用生理盐水进行冲洗,大鼠胰腺组织擦干后需要应用 Bourin's 溶液固定胰尾,随后进行石蜡包埋,进行切片后行苏木精-伊红染色(Hematoxylin-Eosin Staining, HE),并在显微镜下拍片观察。

1.2.5 β 细胞凋亡分析 分离胰腺组织进行石蜡包埋切片,采用脱氧核糖核苷酸末端转移酶介导的缺口末端标记法(Terminal-deoxynucleotidyl Transferase Mediated Nick End Labeling, TUNEL)进

行染色,于显微镜下观察 β 细胞凋亡情况。细胞核经 HE 染色后显示为蓝色,二氨基联苯胺 (3,3'-Diaminobenzidine, DAB) 显色凋亡细胞核显示为棕黄色,拍片后每份样品需要选择 6 个视野, β 细胞凋亡率选择 Image J 软件进行分析,细胞凋亡率 (%) = 阳性细胞数 / 总细胞数 $\times$ 100%。

1.2.6 内质网应激相关指标 mRNA 测定 收集各组胰腺组织 100 mg,应用 Trizol 试剂进行胰腺组织裂解后获得 mRNA,应用 A260/A280 比值范围为 1.7~2.1 显示 RNA 纯度达到标准。目的基因扩增以两步法进行,在 95℃ 进行预变性 30 s,95℃、60℃ 分别进行 5 s、31 s,一共进行 40 个循环。测定每个目标基因循环阈值 (Cycle Threshold, Ct),按照 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ (注: $\Delta Ct = Ct_{\text{目标基因}} - Ct_{\beta\text{-actin}}$, $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct_{\text{实验组}} - \Delta Ct_{\text{对照组}}$) 计算目标基因表达情况,目标基因有免疫球蛋白重链结合蛋白 (Immunoglobulin Heavy Chain Binding Protein, Bip)、CCAAT/ 增强子结合蛋白同源蛋白 (CCAAT/enhancer-binding Protein Homologous Protein, CHOP)。见表 1。

表 1 引物序列	
基因	引物序列
Bip	上游: 5'-GAACGTCTGATTGGCGATGC-3' 下游: 5'-ACCACCTTGAACGGCAAGAA-3'
CHOP	上游: 5'-TGGAAGCCTGGTATGAGGAC-3' 下游: 5'-AAGCAGGGTCAAGAGTGGTG-3'
β -肌动蛋白 (β -actin)	上游: 5'-CCTGGCACCCAGCAACAAT-3' 下游: 5'-GGGCCGGACTCGTCATAC-3'

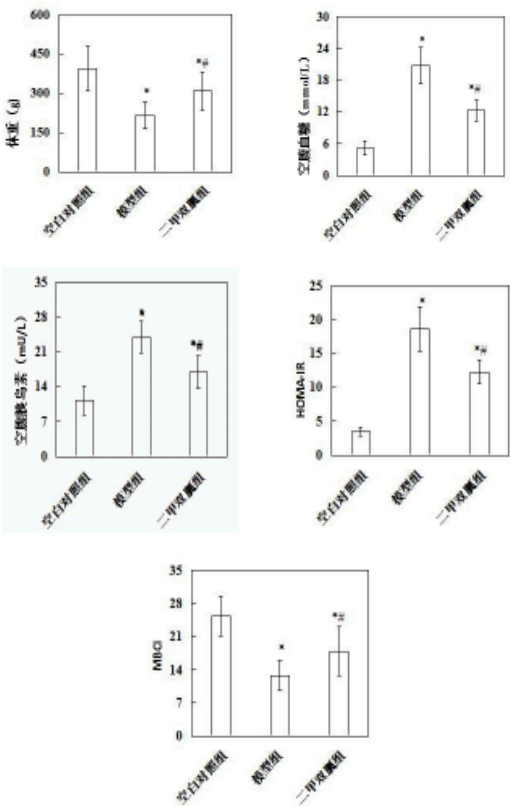
1.2.7 内质网应激相关蛋白测定 应用蛋白印迹法测定大鼠胰腺组织 p-Akt、Akt、IR β 蛋白水平。处死大鼠获得胰腺组织 100 mg,应用 BCA 蛋白试剂盒测定样品蛋白浓度,调整各组蛋白样品浓度,依据相关配置制备分离胶及浓缩胶进行 SDS-PAGE 凝胶电泳。获得硝酸纤维素膜 (NC) 后进行转膜处理。用 5% 脱脂牛奶在摇床上封闭处理 120 min,随后加入含有 5% 脱脂牛奶进行相应一抗处理,将其置于 4℃ 冰箱内摇床上过夜处理。第 2 天则加入对应二抗,室温环境下进行 120 min 孵育。TBST 溶液完全洗膜处理后需要采用化学发光法进行显影,最后应用 Image J 软件对样品蛋白灰度进行分析。

1.3 统计学方法 本研究数据采用 SPSS20.0 统计学软件进行分析,计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组大鼠糖代谢指标水平比较 模型组与二甲双胍组大鼠体重、MBCI 均显著低于空白对照组 ($P < 0.05$),空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR 均

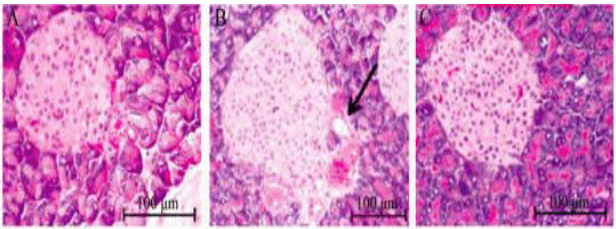
显著高于空白对照组 ($P < 0.05$);二甲双胍组大鼠体重、MBCI 均显著高于模型组 ($P < 0.05$),空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR 均显著低于模型组 ($P < 0.05$)。见图 1。



注:与空白对照组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,# $P < 0.05$ 。

图 1 三组大鼠糖代谢指标水平比较

2.2 三组大鼠胰腺组织 HE 染色形态分析 HE 染色结果显示,相对于空白对照组,模型组大鼠胰腺组织中存在水肿、脂肪空泡,同时可见一定炎症浸润,其边界不规则;二甲双胍组大鼠胰腺组织水肿、囊肿、脂肪空泡均显著缩小,形态则变为规则化。见图 2。

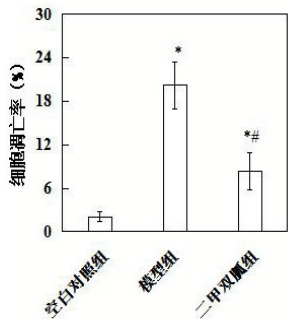


注:A 为空白对照组,B 为模型组,C 为二甲双胍组;箭头所示为脂肪空泡与囊肿。

图 2 大鼠胰腺组织 HE 染色形态分析

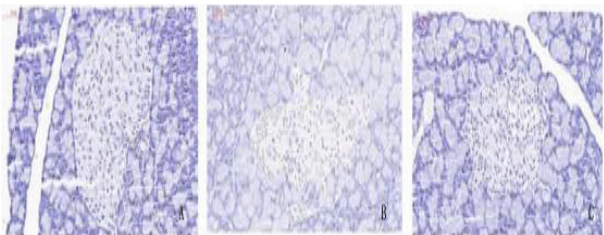
2.3 三组大鼠胰腺 β 细胞凋亡率比较 模型组与二甲双胍组大鼠胰腺 β 细胞凋亡率均显著高于空白对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),二甲双胍

组大鼠胰腺 β 细胞凋亡率显著低于模型组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见图 3~4。



注: 与空白对照组比较, * $P<0.05$; 与模型组比较, # $P<0.05$ 。

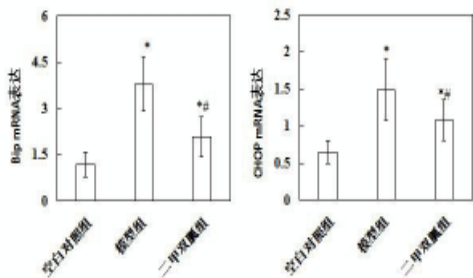
图 3 三组大鼠胰腺 β 细胞凋亡率比较



注: A 为空白对照组, B 为模型组, C 为二甲双胍组 ($\times 300$)。

图 4 大鼠胰腺 β 细胞 TUNEL 染色分析

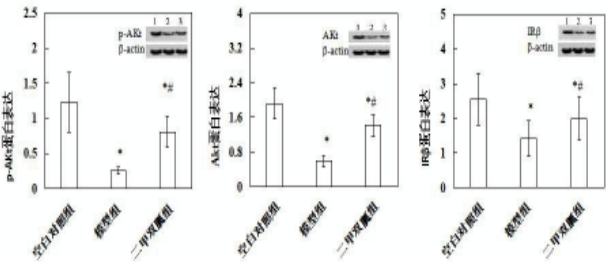
2.4 三组大鼠胰腺组织内质网应激指标 mRNA 水平比较 模型组与二甲双胍组大鼠 Bip、CHOP 等内质网应激指标 mRNA 水平均显著高于空白对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 二甲双胍组大鼠 Bip、CHOP 等内质网应激指标 mRNA 水平均显著低于模型组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见图 5。



注: 与空白对照组比较, * $P<0.05$; 与模型组比较, # $P<0.05$ 。

图 5 三组大鼠胰腺组织内质网应激指标 mRNA 水平

2.5 三组大鼠胰腺组织内质网应激指标蛋白表达水平比较 模型组与二甲双胍组大鼠 p-Akt、Akt、IRβ 等内质网应激指标蛋白表达水平均显著低于空白对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 二甲双胍组大鼠 p-Akt、Akt、IRβ 等内质网应激指标蛋白表达均显著高于模型组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见图 6。



注: 1 为空白对照组, 2 为模型组, 3 为二甲双胍组; 与空白对照组比较, * $P<0.05$; 与模型组比较, # $P<0.05$ 。

图 6 三组大鼠胰腺组织内质网应激指标蛋白表达水平比较

3 讨论

本研究中应用 FFA 饲料和链脲霉素注射构建 2 型糖尿病大鼠模型, 与空白对照组比较, 模型组大鼠体质量、MBCI 均下降, 而空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR 均上升, 显示模型组大鼠出现胰岛素抵抗, 胰腺 β 分泌功能障碍, 表明 2 型糖尿病建模成功。

二甲双胍是治疗 2 型糖尿病的常规药物, 可以由调节胰岛素信号通路改善高糖脂紊乱所致胰岛素抵抗, 提高肝脏胰岛素敏感性, 纠正异常血糖水平^[9]。本研究中模型大鼠经二甲双胍处理后, 大鼠胰岛素抵抗减轻, 胰腺 β 分泌功能障碍情况减轻, 胰腺 β 细胞凋亡减少, 显示二甲双胍确实可以有效减轻 FFA 所致胰岛素抵抗, 纠正大鼠脂代谢紊乱, 保护胰腺 β 细胞功能。转录激活因子 6 (Activating Transcription Factor 6, ATF6)、肌醇需求激酶 1α (Inositol-Requiring Enzyme 1α, IRE1α) 及蛋白激酶样内质网激酶 (PKR-like ER Kinase, PERK) 共 3 条信号通路, 短时间内内质网应激会有减轻细胞内折叠蛋白异常堆积压力, 而长时间内质网应激则会促进细胞凋亡, 导致机体器官功能损伤^[10]。内质网应激发生时, ATF6、IRE1α、PERK3 与 Bip 解离, 导致其下游相关信号激活; CHOP 是内质网应激分子伴侣蛋白, 其在正常状态下低表达, 而在内质网应激激活后异常高表达^[11], 因此模型组与二甲双胍组 Bip、CHOP mRNA 水平均上升, 而相对于模型组, 二甲双胍组上述内质网应激指标 mRNA 水平降低, 表明 FFA 确实可以诱导内质网应激激活, 应用二甲双胍处理可以有效抑制内质网应激激活。2 型糖尿病大鼠体内 CHOP 是内质网应激中细胞凋亡特异性途径, 内质网应激严重则 CHOP 过表达, 其经由线粒体途径促进 β 细胞凋亡, 另一方面还可以经由调节抗凋亡和促凋亡蛋白表达水平而影响大鼠胰腺 β 细胞功能^[12]。国外研究认为内质网应激经由上调

CHOP 水平而导致 2 型糖尿病发生,而将 CHOP 基因敲除后胰岛 β 细胞对于内质网应激敏感性下降,对于 2 型糖尿病具有显著延缓作用^[13]。

内质网应激与 2 型糖尿病胰岛素异常关系密切,而其具体作用机制尚需要进一步研究证实。Akt 在胰岛 β 细胞信号交联中相对复杂,但是胰岛素高水平所致 Akt 磷酸化可以反映胰岛素信号活化情况^[14]。本研究中二甲双胍组大鼠 p-Akt、Akt、IR β 等内质网应激指标蛋白表达均显著高于模型组,显示二甲双胍可以有效调节 p-Akt、Akt、IR β 蛋白表达水平,进而影响 PI3K-Akt 信号通路。动物研究中 2 型糖尿病小鼠应用双环醇处理后经由胰岛素信号通路磷酸化,上调 p-IR β /IR β 、p-Akt/Akt 而增强胰岛素信号通路,促进双环醇对于 2 型糖尿病降糖以及胰岛素增敏作用^[15]。本研究中二甲双胍对于 FFA 诱导 2 型糖尿病胰岛素抵抗具有显著抑制作用,对于胰岛 β 细胞具有明显保护作用,其主要经由调节 Bip、CHOP 等相关内质网应激 mRNA 水平,进而上调 p-Akt、Akt、IR β 蛋白表达水平,减轻内质网应激紊乱,纠正糖代谢紊乱。李敏慧等^[16]研究也显示胰岛素抵抗大鼠应用电针处理后 Akt、IR β 水平均显著改善,显示电针可以有效改善 IR β 活性,上调 p-Akt 水平,改善下游靶基因转录,减轻大鼠胰岛素抵抗,也证实内质网应激 mRNA 级相关蛋白参与介导了胰岛素抵抗过程。

综上所述,二甲双胍可以有效减轻 FFA 诱导所致胰岛素抵抗,减少胰岛 β 细胞凋亡,其作用机制可能与下调内质网应激相关 mRNA 表达,上调胰岛素信号通路 p-Akt、Akt、IR β 蛋白水平有关。

参考文献

[1]Henning RJ.Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease[J]. Future Cardiol,2018,14(6):491-509.
[2]Schrieks IC,Nozza A,St?hli BE,et al.Adiponectin, Free Fatty Acids, and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome[J].Diabetes Care,2018,41(8):1792-1800.
[3]Nishimura R,Tanaka Y,Koiwai K,et al.Effect of Empagliflozin on Free Fatty Acids and Ketone Bodies in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial [J].Adv Ther, 2019,36(10):2769-2782.

[4]Brooks-Worrell BM,Palmer JP.Setting the Stage for Islet Autoimmunity in Type 2 Diabetes: Obesity-Associated Chronic Systemic Inflammation and Endoplasmic Reticulum (ER) Stress[J]. Diabetes Care,2019,42(12):2338-2346.
[5]Diaz-Morales N,Iannantuoni F,Escribano-Lopez I,et al.Does Metformin Modulate Endoplasmic Reticulum Stress and Autophagy in Type 2 Diabetic Peripheral Blood Mononuclear Cells[J].Antioxid Redox Signal,2018,28(17):1562-1569.
[6]Lytrivi M,Castell AL,Poitout V,et al.Recent Insights Into Mechanisms of β -Cell Lipo- and Glucolipotoxicity in Type 2 Diabetes[J].J Mol Biol,2020,432(5):1514-1534.
[7]Xu XH,Zheng N,Chen ZN,et al.Puerarin, isolated from Pueraria lobata (Willd.), protects against diabetic nephropathy by attenuating oxidative stress[J].Gene,2016,591(2):411-416.
[8]邱云霞,王振青,赵桂东,等.维生素 D 对新发 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞早相分泌功能及胰岛素抵抗的影响[J].中国老年学杂志,2014,34(4):886-887.
[9]Foretz M,Guigas B,Viollet B.Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus [J].Nat Rev Endocrinol,2019,15(10):569-589.
[10]Lee JM.Nuclear Receptors Resolve Endoplasmic Reticulum Stress to Improve Hepatic Insulin Resistance [J].Diabetes Metab J,2017,41(1):10-19.
[11]Panganiban RA,Park HR,Sun MY,et al.Genome-wide CRISPR screen identifies suppressors of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis[J].Proc Natl Acad Sci USA,2019,116(27):13384-13393.
[12]Suzuki T,Gao JH,Ishigaki Y,et al.ER Stress Protein CHOP Mediates Insulin Resistance by Modulating Adipose Tissue Macrophage Polarity[J].Cell Rep,2017,18(8):2045-2057.
[13]Tao SC,Yuan T,Rui BY,et al.Exosomes derived from human platelet-rich plasma prevent apoptosis induced by glucocorticoid-associated endoplasmic reticulum stress in rat osteonecrosis of the femoral head via the Akt/Bad/Bcl-2 signal pathway[J].Theranostics,2017,7(3):733-750.
[14]Hu H,Peng LL,Jiang HY,et al.Silenced CHOP protects pancreatic B-cell function by targeting peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α through nuclear factor- κ B signaling pathway in diabetes mellitus [J].J Cell Biochem,2019,120(8): 12595-12603.
[15]王亚男,张晓琳,尹震,等.双环醇对 2 型糖尿病 KKAY 小鼠治疗作用的实验研究[J].药理学报,2019,54(6):1041-1047.
[16]李敏慧,洪浩,卢圣锋,等.电针对中枢 Stat 5 敲除所致胰岛素抵抗小鼠肝脏胰岛素信号通路的影响[J].针刺研究,2018,43(5):314-318.

(收稿日期: 2021-05-25)

《实用中西医结合临床》杂志在线投稿系统指南

本刊已启用在线投稿系统,网址:http://syzyxjhlc.cnjournals.org,欢迎大家通过本网站投稿、浏览文章。通过本网站,可实现不限时在线投稿、

审核、编辑、校对、组版等全流程功能,作者可在线查看稿件流程情况,专家可登录网站实行在线审核,并可全文查阅本刊以往刊出文章。