

纸上说糖

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000718

JAZF1 过表达对糖异生及胰岛素信号通路的影响

王汉生, 李 伶, 杨刚毅, 罗小河, 李敏燕, 代继桓, 任 艳

(重庆医科大学检验医学院临床生化教研室, 教育部临床检验诊断学重点实验室, 重庆 400010)

【摘要】目的:在课题组前期细胞研究结果的基础上构建锌指并列基因 1(juxtaposed with another zinc finger gene 1, JAZF1) 转基因动物模型并探讨 JAZF1 基因过表达对糖异生及胰岛素信号通路的影响。**方法:**将构建和制备的 JAZF1 基因片段, 经显微注射到受精卵中, 将受精卵移植入受体小鼠, 产出后经鉴定和繁育得到较纯的 JAZF1 转基因小鼠。将 8 周龄转基因小鼠(Tg-JAZF1) 和野生(wild type, WT) 小鼠随机分为 4 组喂养: 即普食(standard diet, SD)-WT 组($n=6$)、SD-Tg 组($n=6$)、高脂(high fat diet, HFD)-WT 组($n=6$)、HFD-Tg 组($n=6$)。各组小鼠喂养 12 周之后测定肝脏组织糖异生的关键基因葡萄糖-6-磷酸酶(glucose-6-phosphatase, G-6pase) 和磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK) 的 mRNA 和蛋白表达的变化。Western blot 测定肝脏、肌肉、脂肪组织胰岛素信号通路蛋白磷酸化水平变化。**结果:**SD-Tg 小鼠的 mRNA 和蛋白在肝脏、肌肉、脂肪组织中表达较 SD-WT 小鼠均明显升高, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 与 WT 小鼠比较, Tg-JAZF1 小鼠肝脏 PEPCK、G-6-Pase 在 SD 喂养和 HFD 喂养条件下 mRNA 水平和蛋白表达水平均明显降低, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 肝脏组织胰岛素信号通路蛋白磷酸化水平平均增加, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**JAZF1 转基因动物模型构建成功, JAZF1 过表达能抑制肝脏糖异生关键基因表达, 增加肝脏组织的胰岛素敏感性。

【关键词】锌指并列基因 1; 转基因鼠; 磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶; 葡萄糖-6-磷酸酶; 胰岛素信号

【中图分类号】R587.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2015-04-16

Effect of JAZF1 over-expression on gluconeogenesis and insulin signal pathway

Wang Hansheng, Li Ling, Yang Gangyi, Luo Xiaohu, Li Minyan, Dai Jihuan, Ren Yan

(Teaching and Research Section of Clinical Biochemistry, College of Laboratory, Chongqing Medical University, Key Laboratory of Clinical Laboratory Diagnostics Founded by Ministry of Education)

【Abstract】Objective: To establish juxtaposed with another zinc finger gene 1 (JAZF1)-transgenic mice model on the basis of cell research *in vitro* and to explore the effect of JAZF1 over-expression on gluconeogenesis and insulin signal pathway. **Methods:** The prepared JAZF1 gene fragment was microinjected into one-cell embryos of mice, then the JAZF1-transgenic mice were generated and identified by standard procedures. Eight-week-old Tg-JAZF1 (Tg) mice and wild type (WT) mice were randomly divided into 4 groups: standard diet (SD)-WT group ($n=6$), SD-Tg group ($n=6$), high fat diet (HFD)-WT group ($n=6$) and HFD-Tg group ($n=6$). Phosphoenolpyruvate carboxykinase and glucose-6-phosphatase in liver were detected by PCR and Western blot after 12 weeks. The phosphorylation of insulin signal protein was measured by Western blot. **Results:** JAZF1 mRNA and protein expressions in liver, muscle and adipose tissue were elevated significantly in SD-Tg mice than in SD-WT mice ($P<0.05$). The expressions of gluconeogenesis gene in Tg mice were dramatically decreased compared with those of WT mice under the condition of SD or HFD ($P<0.05$). The phosphorylation of insulin signal protein in liver, muscle and adipose tissue were increased in Tg mice than in WT mice ($P<0.05$). **Conclusion:** Transgenic mice model has been generated successfully. JAZF1 overexpression inhibit the expression of gluconeogenesis gene and also

improve the insulin sensitivity of liver, muscle and adipose tissue.

【Key words】juxtaposed with another zinc finger gene 1; transgenic mice; phosphoenolpyruvate carboxykinase; glucose-6-phosphatase; insulin signal

作者介绍: 王汉生, Email: 1253874802@qq.com,

研究方向: 胰岛素抵抗, 糖、脂代谢的研究。

通信作者: 李 伶, Email: lingli31@hotmail.com。

基金项目: 教育部博士点基金项目资助 (编号: 20105503110002, 20125503110003), 重庆市自然科学基金重点项目资助 (编号: cstc2012 jjB10022)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150709.2135.027.html>
(2015-07-09)

糖尿病是一种以慢性高血糖为特征的内分泌代谢性疾病,其视网膜、肾脏、神经末梢等慢性并发症严重危害人类的生活质量。2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是糖尿病的主要类型,约占全部糖尿病患者的 95%,是一种由多个遗传因素及环境因素相互作用且共同参与发病的多基因复杂疾病,其病因及发病机制尚未完全明确。

锌指并列基因 1(juxtaposed with another zinc finger gene 1, JAZF1)又名与 TAK1 相作用的蛋白 27 (TAK1-interacting protein 27, Tip27),是 TAK1 的一个抑制因子,广泛分布于各个组织^[1]。本课题组前期研究发现经质粒转染过表达 JAZF1 在小鼠细胞的体外培养过程中,能上调肝细胞中葡萄糖转运载体 (GLUT1) 的表达,但对脂肪细胞中 GLUT1、GLUT4 的表达无影响,提示 JAZF1 可能增加肝细胞基础葡萄糖转运。这些证据表明 JAZF1 在代谢基因表达及 T2DM 发展中的作用相当重要。因此本研究采用 JAZF1 转基因鼠为模型,旨在探索其在糖代谢及胰岛素应答方面的作用。

全基因组关联分析(GWAS)发现其不同变体与 T2DM^[2]密切相关,但其具体作用机制不明确。由于 TAK1 能通过调节 PEPCK 的表达调控糖异生^[3],而 JAZF1 作为其抑制因子,且含有与蛋白和 DNA 结合的锌指结构,本课题组推测 JAZF1 是否是通过调节糖异生关键基因的表达来调节血糖。所以,本研究利用 JAZF1 转基因鼠为模型,分析 JAZF1 对糖异生及胰岛素信号通路的影响。

1 材料和方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验试剂 RNA 逆转录试剂盒和 Real-time PCR 试剂盒购于大连 TaKaRa 公司, PVDF 膜购自美国 Roche 公司,兔抗鼠 JAZF1 抗体购自 abcam 公司,鼠抗鼠 β -actin 抗体购自北京中杉金桥, HRP 标记的羊抗兔 IgG 购自美国 CST 公司, HRP 标记的兔抗羊 IgG 购自北京中杉金桥, 化学发光试剂盒购自美国 Millipore 公司,兔抗小鼠 JAZF 抗体购自美国 abcam 公司,兔抗小鼠 IR β /IGF-1 抗体、兔抗小鼠 Akt 抗体、兔抗小鼠 p-Akt(Ser 473)抗体购自美国 CST 公司,兔抗小鼠磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶(phosphoenolpyruvate carboxylase, PEPCK)多克隆抗体、兔抗小鼠葡萄糖-6-磷酸酶(glucose-6-phosphatase, G-6pase)抗体、兔抗小鼠 p-IRS1(Tyr 612)抗体购自美国 Santa Cruz 公司。

1.1.2 实验动物 JAZF1 转基因小鼠由四川大学华西医院实验动物中心构建,并转入重庆医科大学实验动物中心繁

殖,同龄 c57 小鼠购于重庆医科大学动物中心。

1.2 实验方法

1.2.1 实验动物分组 分为普食(standard diet, SD)和高脂(high fat diet, HFD)喂养 2 种情况进行。SD 分为 2 组:SD-WT 组($n=6$), SD-Tg 组($n=6$); HFD 喂养分为两组: HFD-WT 组($n=6$), HFD-Tg 组($n=6$)。HFD 喂养小鼠从 8 周龄开始,连续喂养 12 周之后进行实验。

1.2.2 总 RNA 的提取与逆转录反应 小鼠肝脏组织总 RNA 的提取按照实验室标准操作步骤提取。逆转录获得 cDNA 并保存于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

1.2.3 Real-time PCR 测定肝脏组织 PEPCK 和 G-6-pase mRNA 表达 引物设计与合成,利用 primer premier 6.0 软件,依据定量引物设计原则设计引物,见表 1。

表 1 PEPCK 和 G-6-pase 的引物
Tab.1 Primers of PEPCK and G-6-pase

	引物	产物长度	退火温度
PEPCK	F: GACATTGCCTGGATGAAGT	148 bp	55 $^{\circ}\text{C}$
	R: CGTTGGTGAAGATGGTCTT		
G-6-pase	F: ACGCCTTCTATGTCCTCT	164 bp	52.5 $^{\circ}\text{C}$
	R: GCTGTAGTAGTCGGTGTC		
β -actin	F: GCTGTCCCTGTATGCCTCT	220 bp	
	R: GATGTCACGCACGATTTCC		

1.2.4 Western blot 检测 肝脏组织 PEPCK 和 G-6-pase 蛋白表达检测及肝脏、肌肉、脂肪组织胰岛素信号通路磷酸化蛋白检测:将小鼠空腹过夜 8 h,注射胰岛素($1\text{ }\mu\text{g/kg}$)10 min 后脱颈处死取肝脏、脂肪、肌肉组织。提取蛋白质时加入磷酸酶抑制剂,并用 BCA 法测定蛋白浓度,取 $60\text{ }\mu\text{g}$ 蛋白上样, SDS-PAGE 电泳分离蛋白后转膜到 PVDF 膜上, 5%脱脂牛奶室温封闭 1 h,一抗 $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜, TBST 洗 3 次, HRP 标记的二抗室温孵育 1 h, TBST 洗 3 次后加 ECL 试剂反应, 显像、成像。

1.3 统计方法

各项数据使用 SPSS 19.0 软件分析,以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 2 组比较采用独立样本 t 检验分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

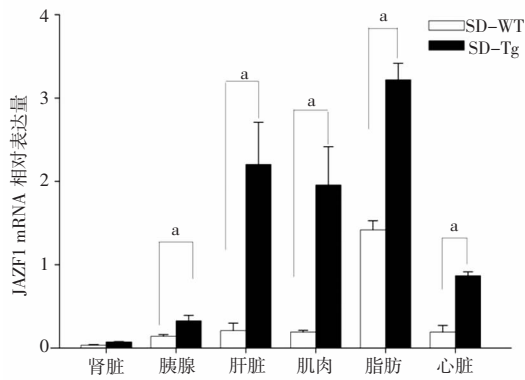
2.1 Real-time PCR 检测结果(检测转基因鼠是否过表达)

以 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 比较 JAZF1 mRNA 水平定量检测结果, SD-WT 和 SD-Tg 小鼠各组织中 JAZF1 mRNA 相对表达量如图 1, 各组织中 JAZF1 表达量明显升高。2 组比较独立样本 t 检验分析, 各组 JAZF1 表达水平均具有统计学意义, 统计结果见表 2。

2.2 JAZF1 Western blot 检测结果

图 2 为 SD-WT 和 SD-Tg 鼠各组织 JAZF1 蛋白表达 Western blot 图,以 β -actin 作为内参。采用 Quantity one 4.6.2

软件定量分析各组的 JAZF1 的蛋白表达水平。表 3 所示为 SD-Tg 和 SD-WT 鼠肝脏、肌肉、脂肪 JAZF1 蛋白表达量, *t* 检验分析, 均具有统计学意义。肝脏($P=0.000$)、肌肉($P=0.000$)、脂肪($P=0.000$)各组均有统计学的差异。



注: a, SD-Tg 小鼠同 SD-WT 小鼠相比较, 各组织 JAZF1 mRNA 表达水平有统计学意义, 对应的 P 值分别为 0.000、0.002、0.000、0.002、0.000、0.000

图 1 JAZF1 过表达模型 JAZF1 mRNA 在组织中的分布表达
Fig.1 Real-time PCR analysis of JAZF1 mRNA expression in mouse

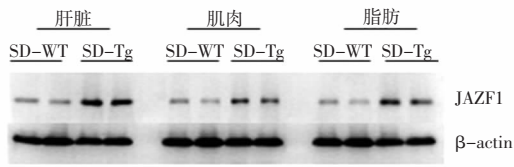
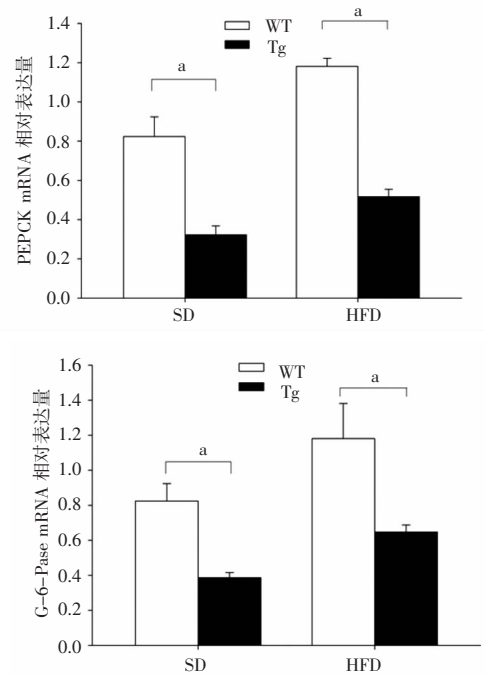


图 2 Western blot 分析 JAZF1 蛋白表达情况
Fig.2 Western blot analysis of JAZF1 expression

2.3 糖异生关键基因 real-time PCR 及 Western blot 检测结果

Real-time PCR 及 Western blot 检测 JAZF1 过表达对肝脏糖异生关键基因的影响: SD 条件下, JAZF1 过表达使

PEPCK 和 G-6-pase 的 mRNA 分别降低了 60.8% ($P=0.00$), 53.1% ($P=0.006$); 蛋白分别降低了 46.9% ($P=0.00$), 49.4% ($P=0.00$)。HFD 喂养条件下, JAZF1 过表达使 PEPCK 和 G-6-pase 的 mRNA 分别降低了 56.2% ($P=0.00$), 45.2% ($P=0.01$); 蛋白分别降低了 41.6% ($P=0.002$), 49.1% ($P=0.001$)。PEPCK 和 G-6-pase 的 mRNA 表达见图 3 和表 4, PEPCK 和 G-6-pase 的蛋白表达见图 4、表 5。



注: a, Tg 鼠同 WT 鼠相比, SD 组和 HFD 组对应的 PEPCK 和 G-6-pase 的表达量均具有显著性差异, P 值见表 4

图 3 肝脏 PEPCK 和 G-6-pase mRNA 的表达
Fig.3 Real-time PCR analysis of PEPCK and G-6-pase mRNA expression in liver

表 2 JAZF1 mRNA 在小鼠组织中的相对表达量 ($\bar{x} \pm s$)
Tab.2 JAZF1 mRNA relative expression in mouse ($\bar{x} \pm s$)

组别	肾脏	胰腺	肝脏	肌肉	脂肪	心脏
SD-WT	0.035 86 $\pm$ 0.001 9	0.154 99 $\pm$ 0.014 51	0.241 01 $\pm$ 0.036 70	0.191 14 $\pm$ 0.003 30	1.420 04 $\pm$ 0.068 49	0.186 25 $\pm$ 0.021 82
SD-Tg	0.069 48 $\pm$ 0.003 3	0.306 29 $\pm$ 0.031 95	2.377 10 $\pm$ 0.336 80	2.100 17 $\pm$ 0.129 63	3.306 43 $\pm$ 0.127 39	0.876 52 $\pm$ 0.028 38
<i>t</i> 值	-15.350	-7.470	-10.920	-25.500	-22.590	-33.400
<i>P</i> 值	0.000	0.002	0.000	0.002	0.000	0.000

表 3 Tg 鼠和 WT 鼠的肝脏、肌肉、脂肪组织中 JAZF1 蛋白表达量 ($\bar{x} \pm s$)
Tab.3 JAZF1 protein expression of liver, muscle, fat in Tg and WT ($\bar{x} \pm s$)

组别	肝脏	肌肉	脂肪
SD-WT	0.256 85 $\pm$ 0.016 14	0.177 93 $\pm$ 0.004 35	0.219 06 $\pm$ 0.011 33
SD-Tg	0.621 41 $\pm$ 0.008 20	0.385 79 $\pm$ 0.005 22	0.500 61 $\pm$ 0.009 58
<i>t</i> 值	-34.880	-52.980	-32.860
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000

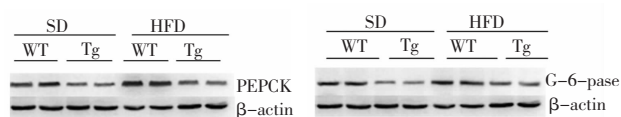


图4 肝脏 PEPCK 和 G-6-pase 蛋白表达

Fig.4 Real-time PCR analysis of PEPCK and G-6-pase protein expression in Liver

2.4 胰岛素信号通路关键基因 Western blot 检测结果

Western blot 检测 JAZF1 过表达对肝脏胰岛素信号通路的影响:SD 条件下,JAZF1 过表达使胰岛素受体(insulin receptor, IR)、胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate1, IRS1) 和蛋白激酶 B (AKT) 磷酸化分别增加了 108.1% ($P=0.00$)、12.3% ($P=0.05$) 和 31.8% ($P=0.00$)。HFD 条件下,JAZF1 过表达使 IR、IRS 和 Akt 磷酸化分别增加了 133.2% ($P=$

0.00)、134.0% ($P=0.016$) 和 129.7% ($P=0.010$)。P-IR、P-IRS1 和 P-AKT 的蛋白表达见图 5、表 6。

3 讨 论

GWAS 分析发现 JAZF1 在不同人群中与 T2DM、胰岛素的释放、胰岛素敏感性以及 β 细胞功能密切相关^[4]。本课题组前期研究发现经质粒转染过表达 JAZF1 在小鼠细胞的体外培养过程中,能上调肝细胞中葡萄糖转运载体 (GLUT1) 的表达,但对脂肪细胞中 GLUT1、GLUT4 的表达无影响^[9],提示 JAZF1 可能增加肝细胞基础葡萄糖转运。这些证据表明 JAZF1 在代谢基因表达及 T2DM 发展中的作用相当

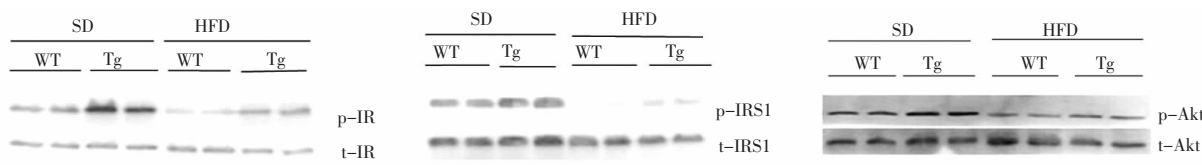


图5 JAZF1 过表达对肝脏胰岛素信号通路的影响

Fig.5 Effect of JAZF1 over-expression on insulin signal pathway in liver

表4 PEPCK 和 G-6-pase mRNA 相对表达统计表 ($\bar{x} \pm s$)Tab.4 PEPCK and G-6-pase mRNA relative expression ($\bar{x} \pm s$)

组别	PEPCK mRNA 表达		G-6-pase mRNA 表达	
	SD	HFD	SD	HFD
WT	0.810 ± 0.018	1.189 ± 0.018	0.816 ± 0.059	1.230 ± 0.218
Tg	0.379 ± 0.016	0.657 ± 0.037	0.385 ± 0.004	0.645 ± 0.009
<i>t</i> 值	31.390	22.315	12.690	4.621
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.006	0.010

表5 PEPCK 和 G-6-pase 蛋白相对表达 ($\bar{x} \pm s$)Tab.5 PEPCK and G-6-pase protein relative expression ($\bar{x} \pm s$)

组别	PEPCK 蛋白表达		G-6-pase 蛋白表达	
	SD	HFD	SD	HFD
WT	0.860 ± 0.026	1.146 ± 0.120	0.860 ± 0.028	1.267 ± 0.029
Tg	0.450 ± 0.025	0.653 ± 0.040	0.434 ± 0.022	0.631 ± 0.003
<i>t</i> 值	19.520	6.790	20.760	37.460
<i>P</i> 值	0.000	0.002	0.000	0.001

表6 肝脏胰岛素信号通路蛋白相对表达统计表 ($\bar{x} \pm s$)Tab.6 Relative protein expression of insulin signal ($\bar{x} \pm s$)

组别	P-IR蛋白表达		P-IRS1蛋白表达		P-AKT蛋白表达	
	SD	HFD	SD	HFD	SD	HFD
WT	2.288 ± 0.188	1.162 ± 0.067	0.919 ± 0.051	0.371 ± 0.048	1.109 ± 0.031	0.594 ± 0.035
Tg	1.101 ± 0.032	0.504 ± 0.023	0.734 ± 0.026	0.159 ± 0.002	0.723 ± 0.050	0.390 ± 0.069
<i>t</i> 值	10.790	16.040	5.610	7.66	11.330	4.560
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.005	0.016	0.000	0.010

重要^[6],因此采用 JAZF1 转基因鼠为模型,旨在探索其在糖代谢及胰岛素应答方面的作用。

肝脏是调节糖、脂代谢的主要器官,当机体处于饥饿或空腹状态下,肝脏可通过加强糖异生和糖原分解来维持稳定的血糖水平^[7]。肝糖代谢异常是肥胖、糖尿病等代谢病的主要病理因素,肝胰岛素抵抗则是这一类疾病发病机制的重要环节,其最显著的病理生理特征就是糖异生和糖原分解功能紊乱而导致肝糖输出增多,尤以糖异生的作用比较明显^[8],所以,如能有效抑制肝脏糖异生,进而减少内源性葡萄糖的生成,将是治疗这一类疾病的重要靶标之一。磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase,PEPCK)与葡萄糖-6-磷酸酶(glucose-6-phosphatase,G-6-Pase)是肝脏糖异生途径的两个关键酶,其转录量的多少,决定了糖异生的速度。本研究中利用高脂喂养小鼠使其产生胰岛素抵抗,发生糖代谢异常,观察 JAZF1 能否改善饮食所导致的胰岛素抵抗。结果显示,JAZF1 过表达在普食状态和高脂状态下较 WT 鼠 PEPCK 和 G-6-pase 的 mRNA 与蛋白表达均下降,提示 JAZF1 可以通过调节 PEPCK 和 G-6-pase 的表达调节肝脏的糖异生作用,进而改善胰岛素抵抗症状,增加胰岛素敏感性。

为了能探讨 JAZF1 调节 PEPCK 和 G-6-pase 表达的机制,进一步检测了其上游信号通路的变化。InsR/IRS/Akt 是胰岛素发挥作用的经典通路,当胰岛素(INS)通过与胰岛素受体结合,激活其 β 亚单位的酪氨酸激酶活性,相继引起胰岛素受体底物(IRS1)酪氨酸磷酸化和蛋白激酶 B(Akt)/丝/苏氨酸磷酸化,从而激活该条通路,胰岛素信号通路受损是 T2DM 和胰岛素抵抗的重要病理生理机制^[9]。细胞水平研究通过 SiRNA 转染小鼠肝细胞,抑制 JAZF1 的表达,结果发现在 JAZF1 抑制条件下,肝细胞中胰岛素信号 Akt 激活和表达均不不明显^[10]。Akt 活性的改变影响着细胞代谢、细胞周期调控、细胞生长凋亡等多种生物学过程,其可以使 FoxO1 发生磷酸化,导致 FoxO1 从细胞核内移出到细胞质而失去转录活性,进而抑制 G-6-Pase 及 PEPCK 基因表达^[11]。本研究发现 JAZF1 可以使 InsR/IRS/Akt 通路激活,其可能是抑制 G-6-Pase 及 PEPCK 基因表达的原因,具体机制还需要进一步研究证实。

综上所述,JAZF1 通过调节肝脏的糖异生作用,

进而改善胰岛素抵抗症状,增加胰岛素敏感性。其作用机制,可能是 JAZF1 通过活化胰岛素经典信号通路 InsR/IRS/Akt,从而改善胰岛素抵抗。因此,我们认为 JAZF1 在胰岛素抵抗发生发展中起着重要的作用,可能为 T2DM 等代谢紊乱疾病的治疗提供一个潜在靶点,其具体的调控机制还需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Xie S,Lee Y F,Kim E,et al.TR4 nuclear receptor functions as a fatty acid sensor to modulate CD36 expression and foam cell formation [J].Proc Natl Acad Sci U S A,2009,106(32):13353-13358.
- [2] van Hoek M,Dehghan A,Witteveen JC,et al.Predicting type 2 diabetes based on polymorphisms from genome-wide association studies: a population-based study[J].Diabetes,2008,57(11):3122-3128.
- [3] An P,Feitosa M,Ketkar S,et al.Epistatic interactions of CDKN2B-TCF7L2 for risk of type 2 diabetes and of CDKN2B-JAZF1 for triglyceride/high-density lipoprotein ratio longitudinal change:evidence from the Framingham Heart Study[J].BMC Proc,2009,3(S7):71.
- [4] Omori S,Tanaka Y,Horikoshi M,et al.Replication study for the association of new meta-analysis-derived risk loci with susceptibility to type 2 diabetes in 6,244 Japanese individuals[J].Diabetologia,2009,52(8):1554-1560.
- [5] Sanghera DK,Been L,Ortega L,et al.Testing the association of novel meta-analysis-derived diabetes risk genes with type II diabetes and related metabolic traits in Asian Indian Sikhs[J].J Hum Genet,2009,54(3):162-168.
- [6] Rees SD,Hydrie MZ,Shera AS,et al.Replication of 13 genome-wide association(GWA)-validated risk variants for type 2 diabetes in Pakistani populations[J].Diabetologia,2011,54(6):1368-1374.
- [7] Almawi WY,Nemr R,Kelesian SH,et al.A replication study of 19 GWAS-validated type 2 diabetes at-risk variants in the Lebanese population[J].Diabetes Res Clin Pract,2013,102(2):117-122.
- [8] Al-Daghri NM,Alkharfy KM,Alokail MS,et al.Assessing the contribution of 38 genetic loci to the risk of type 2 diabetes in the Saudi Arabian population[J].Clin Endocrinol(Oxf),2014,80(4):532-537.
- [9] Langberg KA,Ma L,Sharma NK,et al.Single nucleotide polymorphisms in JAZF1 and BCL11A gene are nominally associated with type 2 diabetes in African-American families from the GENNID study[J].J Hum Genet,2012,57(1):57-61.
- [10] Ming GF,Li X,Yin JY,et al.Jazf1 regulates visfatin expression in adipocytes via pparalpha and pparbeta/delta signaling[J].Metabolism,2014,63(8):1012-1021.
- [11] Ng MC,Saxena R,Li J,et al.Transferability and fine mapping of type 2 diabetes loci in African Americans:the Candidate Gene Association Resource Plus Study[J].Diabetes,2013,62(3):965-976.

(责任编辑:唐秋姗)