

内分泌腺疾病及代谢病文献综述

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.001785

GLP-1 通过 Par-4/NF- κ B 途径改善 2 型糖尿病
胰岛 β 细胞凋亡雷小添¹, 郑焱玲¹, 甘露光¹, 冷蔚玲¹, 张玲², 陈兵¹, 吴绮楠¹

(陆军军医大学第一附属医院 1. 内分泌科; 2. 门诊部, 重庆 400038)

【摘要】目的:观察 GLP-1 对糖尿病小鼠中 Par-4/NF- κ B 的表达和胰岛 β 细胞凋亡的影响。**方法:**将小鼠随机分成正常对照组(8 只, C 组)、Par-4 敲除组(8 只, CP 组)、糖尿病组(8 只, D 组)、糖尿病 Par-4 敲除组(8 只, DP 组)、GLP-1+糖尿病组(8 只, GD 组)、GLP-1+糖尿病 Par-4 敲除组(8 只, GDP 组), TUNEL 法检测各组细胞凋亡, Western blot 检测各组细胞 Par-4 和 NF- κ B 蛋白表达水平, ELISA 检测各组胰岛素分泌。**结果:**C 组凋亡率($P=0.965$)和 NF- κ B($P=0.754$)与 CP 组比较无统计学差异, 胰岛素分泌无统计学差异($P=0.797$); 与 C 组和 CP 组比较, D 组凋亡率($P=0.000$)、Par-4($P=0.000$)和 NF- κ B($P=0.000$)表达明显升高, 胰岛素分泌下降($P=0.000$); 与 D 组相比, DP 组和 GD 组细胞凋亡率($P=0.000$, $P=0.000$)、Par-4($P=0.000$, $P=0.000$)和 NF- κ B($P=0.000$, $P=0.002$)表达明显下降, 胰岛素分泌有所改善($P=0.000$, $P=0.026$); 与 GD 组比较, GDP 组凋亡率($P=0.000$)、Par-4($P=0.000$)和 NF- κ B($P=0.015$)表达明显下降, 胰岛素分泌有所改善($P=0.026$), DP 组和 GDP 组在凋亡率($P=0.930$)、Par-4($P=0.965$)和 NF- κ B($P=0.875$)表达及胰岛素分泌($P=0.797$)方面无统计学差异。**结论:**GLP-1 干预通过抑制 Par-4/NF- κ B 表达, 改善 2 型糖尿病胰岛 β 细胞凋亡和胰岛素分泌功能。

【关键词】胰岛 β 细胞; 凋亡; 糖尿病; Par-4; NF- κ B**【中图分类号】**R587.1**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2018-04-25GLP-1 improves the apoptosis of islet β cells in type 2 diabetes via the Par-4/NF- κ B pathwayLei Xiaotian¹, Zheng Yanling¹, Gan Xianguang¹, Leng Weiling¹, Zhang Ling², Chen Bing¹, Wu Qinan¹

(1. Endocrine Department; 2. Outpatient Department, the First Affiliated Hospital of the Army Medical University)

【Abstract】Objective: To observe the effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on the expression of Par-4/NF- κ B and the apoptosis of islet β cells in diabetic mice. **Methods:** Experimental mice were randomly divided into normal control group (C group), Par-4 knockout group (CP group), diabetes group (D group), diabetes and Par-4 knockout group (DP group), GLP-1 + diabetes group (GD group), and GLP-1 + diabetes and Par-4 knockout group (GDP group), with 8 mice in each group. For each group, the apoptosis rate of islet β cells was determined by TUNEL assay, the protein expression levels of Par-4 and NF- κ B were determined by Western blot, and insulin secretion was measured by ELISA. **Results:** There were no significant differences between the CP group and the C group in the apoptosis rate of islet β cells ($P=0.965$), NF- κ B expression ($P=0.754$), and insulin secretion ($P=0.797$). Compared with the C group and CP group, the D group had significantly increased apoptosis rate ($P=0.000$) and expression of Par-4 ($P=0.000$) and NF- κ B ($P=0.000$), but significantly reduced insulin secretion ($P=0.000$). Compared with the D group, the DP group and GD group had significantly decreased apoptosis rate ($P=0.000$, $P=0.000$) and expression of Par-4 ($P=0.000$, $P=0.000$) and NF- κ B ($P=0.000$, $P=0.002$), but significantly improved insulin secretion ($P=0.000$, $P=0.026$). Compared with the GD group, the GDP group had significantly decreased apoptosis rate ($P=0.000$) and expression of Par-4 ($P=0.000$) and NF- κ B ($P=0.015$), but significantly improved insulin secretion ($P=$

作者介绍: 雷小添, Email: xiaotian090501@sina.com,

研究方向: 糖尿病及其并发症。

通信作者: 吴绮楠, Email: wqn11@126.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 81370885); 西南医院
军事医学科技创新计划资助项目 (编号: SWH2017YBXM-
12); 中华国际医学交流基金会青年医生糖尿病研究资助
项目 (编号: 2015-N-08)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180607.1851.026.html>
(2018-06-08)

0.026). There were no significant differences between the DP group and the GDP group in the apoptosis rate of islet β cells ($P=0.930$), the expression of Par-4 ($P=0.965$) and NF- κ B ($P=0.875$), and insulin secretion ($P=0.797$). **Conclusion:** GLP-1 improves the apoptosis of islet β cells and insulin secretion in type 2 diabetes by inhibiting the expression of Par-4/NF- κ B.

【Key words】islet β cell; apoptosis; diabetes; Par-4; NF- κ B

众所周知,胰岛 β 细胞功能障碍是中国 2 型糖尿病患者最主要的病因。长期高糖高脂联合毒性所致的胰岛 β 细胞凋亡在其发生发展中占有重要地位,但具体过程尚不清楚^[1-2]。大量研究显示,胰高血糖素样肽-1 (glucagon like peptide-1, GLP-1) 可改善糖尿病动物和患者胰岛 β 细胞的凋亡,通过依赖于葡萄糖浓度的促胰岛素分泌机制,改善胰岛 β 细胞功能障碍^[3-4]。因此, GLP-1 是针对中国糖尿病患者病因的一种有潜力的治疗措施,但其具体机制一直不甚清楚。

前列腺凋亡反应蛋白-4 (prostate apoptosis response-4, Par-4) 是一种促凋亡因子,其结构包含 2 个核定位序列。既往多项在肿瘤方面的研究发现,内质网应激可促进 Par-4 的表达和分泌,并进一步促使 Par-4 转入细胞核内,通过抑制核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 在转录水平上的激活和表达及后续的一系列信号途径参与对肿瘤细胞凋亡、迁移的调控。近年来,学者们发现 Par-4 还与其他多种增殖性疾病的细胞凋亡调控过程密切相关^[5-6]。前期研究中首次发现与肿瘤细胞不同的是,2 型糖尿病的内质网应激状态促使 Par-4 进入细胞核内,通过激活而非抑制 NF- κ B 转录水平的表达,诱导胰岛 β 细胞凋亡。这提示 Par-4 通过激活上调 NF- κ B 可能是参与了 2 型糖尿病发病的一条新通路^[7]。同时,也有部分研究提示 GLP-1 的干预可以通过降低 NF- κ B 表达,改善氧化应激和炎症状态,降低胰岛 β 细胞凋亡^[8]。但 GLP-1 降低 NF- κ B 表达的过程是否与 Par-4 相关尚无研究报道。

本研究采用 Par-4 基因敲除小鼠联合 2 型糖尿病小鼠模型^[9],并分别给予 GLP-1 激动剂艾塞那肽进行干预,检测各组细胞凋亡、Par-4/NF- κ B 的表达情况和胰岛素的分泌情况,希望能发现 GLP-1 通过 Par-4/NF- κ B 参与 2 型糖尿病胰岛 β 细胞凋亡调控的证据。

1 材料与方法

1.1 实验动物、试剂

SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠 24 只 (陆军军医大学大坪医院动物中心提供); Par-4 基因敲除 C57BL/6J 小鼠 24 只 (赛业生物科技有限公司提供); Par-4、NF- κ B 兔抗鼠抗体 (SANTACRUZE 公司); 兔抗鼠 GADPH 抗体 (SANTACRUZE 公司); TUNEL 细胞凋亡检测试剂盒 (罗氏生物技术股份有限公司); 艾塞那肽注射液 (美国礼来公司)。

1.2 动物饲养及分组

C57BL/6J 小鼠适应性喂养 1 周后按随机数字法分组: 正常组 8 只 (C 组); 糖尿病组 8 只 (D 组); GLP-1+糖尿病组 8 只 (GD 组); Par-4 基因敲除小鼠 24 只,随机分为正常+Par-4 基因敲除组 8 只 (CP 组),糖尿病+Par-4 基因敲除组 8 只 (DP 组),GLP-1+糖尿病+Par-4 基因敲除组 8 只 (GDP 组)。无糖尿病的各组小鼠预先给予普通饲料喂养 4 周,予 3 mL 生理盐水腹腔注射,再继续给予普通饲料喂养 12 周。采用小剂量 STZ+高脂饲料喂养构建小鼠 2 型糖尿病模型: D 组、DP 组、GD 组、GDP 组小鼠喂养: 预先给予各组小鼠喂养高脂饲料 4 周,STZ 30 mg/kg 腹腔一次性注射,然后继续高脂饲料喂养 4 周,检测随机血糖 ≥ 16.7 mmol/L 考虑 2 型糖尿病成模,继续高脂饲料喂养 8 周^[9]。艾塞那肽干预剂量: 20 μ g/(kg·d),分 2 次皮下注射^[10]。各组喂养动物结束时处死进行检测。

1.3 检测指标

1.3.1 TUNEL 凋亡检测 取小鼠胰腺体尾部组织标本石蜡包埋切片,行 TUNEL 法检测细胞凋亡情况,方法见 Nan 等^[11]研究报道。凋亡率计算: 在 400 倍光镜下随机选择 8 个视野,每个视野随机计数 100 个细胞,计算公式: 凋亡率=染色阳性细胞数/100 $\times$ 100%。

1.3.2 Western blot 检测 Par-4、NF- κ B 表达 取小鼠胰腺体尾部组织匀浆,提取细胞全蛋白进行 Western blot 检测,方法见 Wu 等^[12]的研究。抗体: Par-4 兔抗鼠抗体 (Santacruz, 1:600 稀释)、NF- κ B 抗体 (Santacruz, 1:500 稀释) 及 GADPH 抗体 (Santacruz, 1:400),每组检测 3 个样本,取平均值。

1.3.3 ELISA 检测胰岛素分泌情况 各组小鼠禁食 8 h 以上,分别取各组小鼠血清检测胰岛素分泌浓度,使用 ELISA 试剂盒 (上海乔羽生物科技有限公司) 检测胰岛素浓度,按说明书进行,酶标仪检测 450 nm 处光密度 (optical density, OD) 值。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行分析,数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用单因素方差分析,多重比较检验采用 Tukey 法进行统计分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 各组 Par-4 蛋白表达

与 C 组比较, D 组的 Par-4 表达明显升高 ($P=0.000$); 与 CP 组比较, D 组的 Par-4 表达明显升高 ($P=0.000$); 与 D 组相比, DP 组 ($P=0.000$) 和 GD 组 ($P=0.000$) 细胞 Par-4 表达明显下降; 与 GD 组比较, DP 组 ($P=0.000$) 和 GDP 组 ($P=0.000$) 细胞 Par-4 表达明显下降 (图 1~图 3, 表 1)。

2.2 各组 NF- κ B 蛋白表达

C 组 NF- κ B 表达与 CP 组比较无统计学差异 ($P=0.754$); 与 C 组比较, D 组的 NF- κ B 表达明显升高 ($P=0.000$); 与 CP 组比较, D 组的 NF- κ B 表达明显升高 ($P=0.000$); 与 D 组相比, DP 组 ($P=0.000$) 和 GD 组 ($P=0.002$) 细胞 NF- κ B 表达明

显下降;与 GD 组比较,DP 组($P=0.011$)和 GDP 组($P=0.015$)细胞 NF- κ B 表达明显下降(图 1~图 3,表 1)。

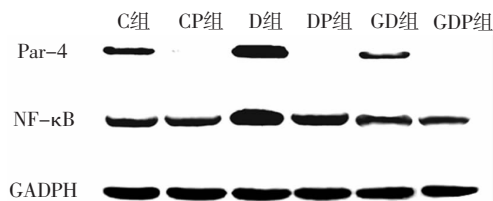


图 1 各组 Par-4 和 NF- κ B 表达

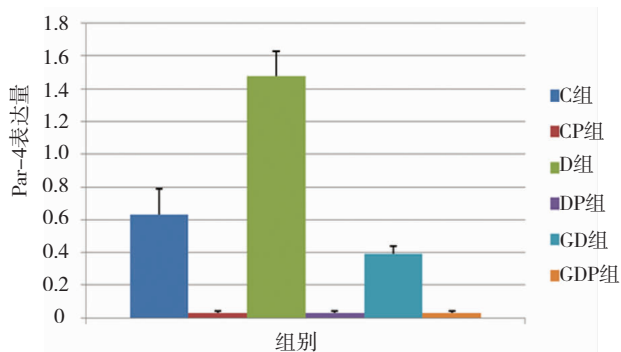


图 2 各组 Par-4 表达

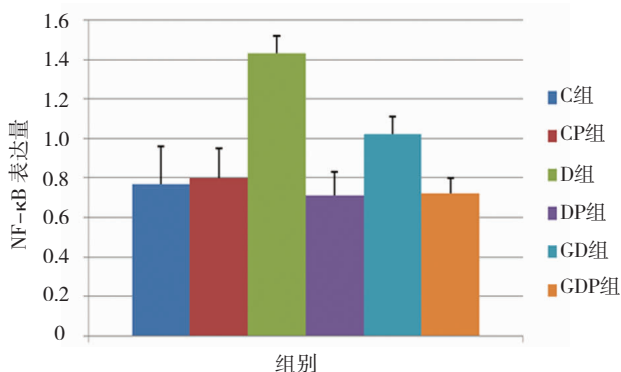


图 3 各组 NF- κ B 表达

表 1 各组凋亡率、Par-4、NF- κ B 表达

组别	凋亡率 (%)	Par-4	NF- κ B	OD ₄₅₀
C组(n=8)	2.88 ± 1.25 ^{ab}	0.63 ± 0.15 ^a	0.77 ± 0.19 ^{ab}	0.63 ± 0.12 ^{ab}
CP组(n=8)	2.75 ± 1.28 ^{ab}	0.03 ± 0.01 ^{ab}	0.80 ± 0.15 ^{ab}	0.65 ± 0.19 ^{ab}
D组(n=8)	64.38 ± 5.62 ^b	1.48 ± 0.15	1.42 ± 0.09 ^b	0.15 ± 0.05 ^b
DP组(n=8)	27.13 ± 6.64 ^{ab}	0.03 ± 0.01 ^{ab}	0.71 ± 0.12 ^{ab}	0.43 ± 0.08 ^{ab}
GD组(n=8)	37.63 ± 9.29 ^a	0.39 ± 0.05 ^a	1.02 ± 0.09 ^a	0.30 ± 0.06 ^a
GDP组(n=8)	26.88 ± 5.17 ^{ab}	0.03 ± 0.01 ^{ab}	0.72 ± 0.08 ^{ab}	0.45 ± 0.10 ^{ab}
F值	134.006	119.634	14.284	17.203
P值	0.000	0.000	0.000	0.000

注: C组 vs. CP组, $P_{\text{TUNEL 凋亡率}}=0.965$; $P_{\text{Par-4}}=0.000$; $P_{\text{NF-}\kappa\text{B}}=0.754$; $P_{\text{A450}}=0.797$; C组 vs. D组, $P_{\text{TUNEL 凋亡率}}=0.000$; $P_{\text{Par-4}}=0.000$; $P_{\text{NF-}\kappa\text{B}}=0.000$; $P_{\text{A450}}=0.000$; D组 vs. DP组, $P_{\text{TUNEL 凋亡率}}=0.000$; $P_{\text{Par-4}}=0.000$; $P_{\text{NF-}\kappa\text{B}}=0.000$; $P_{\text{A450}}=0.000$; D组 vs. GD组, $P_{\text{TUNEL 凋亡率}}=0.000$; $P_{\text{Par-4}}=0.000$; $P_{\text{NF-}\kappa\text{B}}=0.002$; $P_{\text{A450}}=0.026$; D组 vs. GDP组, $P_{\text{TUNEL 凋亡率}}=0.000$; $P_{\text{Par-4}}=0.000$; $P_{\text{NF-}\kappa\text{B}}=0.000$; $P_{\text{A450}}=0.000$; DP组 vs. GDP组, $P_{\text{TUNEL 凋亡率}}=0.93$; $P_{\text{Par-4}}=0.965$; $P_{\text{NF-}\kappa\text{B}}=0.875$; $P_{\text{A450}}=0.797$; GD组 vs. GDP组, $P_{\text{TUNEL 凋亡率}}=0.000$; $P_{\text{Par-4}}=0.000$; $P_{\text{NF-}\kappa\text{B}}=0.015$; $P_{\text{A450}}=0.026$; a: 与 D组比较, $P<0.05$; b: 与 GD组比较, $P<0.05$

2.3 各组 TUNEL 凋亡率

D 组凋亡率较 C 组($P=0.000$)和 CP 组($P=0.000$)明显增多; DP 组($P=0.000$)、GD 组($P=0.000$)和 GDP 组($P=0.000$)凋亡率较 D 组明显减少; DP 组($P=0.000$)和 GDP 组($P=0.000$)凋亡率较 GD 组有所增多; DP 组和 GDP 组相比, 凋亡率无统计学差异($P=0.93$)(图 4~图 9, 表 1)。

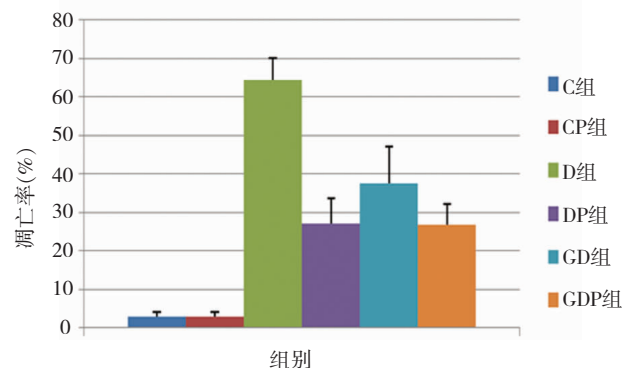


图 4 各组 TUNEL 凋亡率

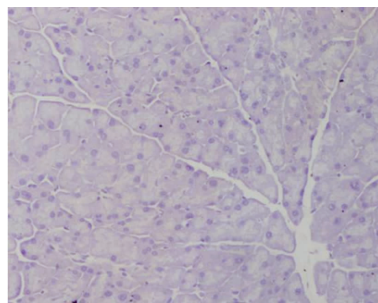


图 5 C 组 TUNEL 染色 (200 ×)

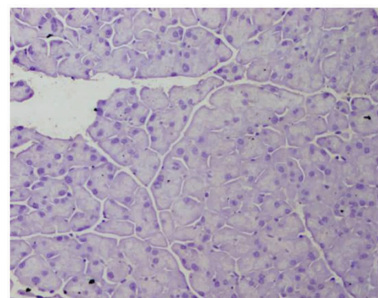


图 6 CP 组 TUNEL 染色 (200 ×)

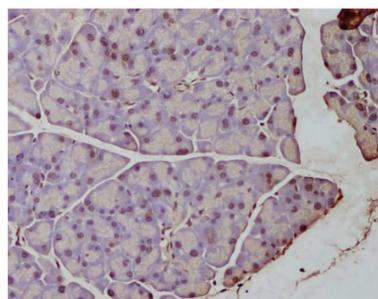


图 7 D 组 TUNEL 染色 (200 ×)

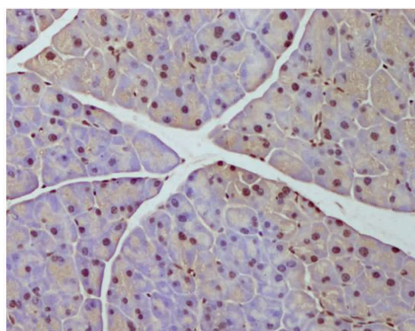


图 8 DP 组 TUNEL 染色 (200 ×)

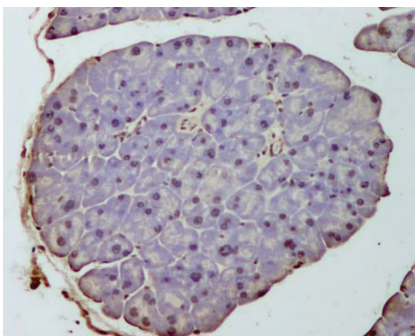


图 9 GD 组 TUNEL 染色 (200 ×)

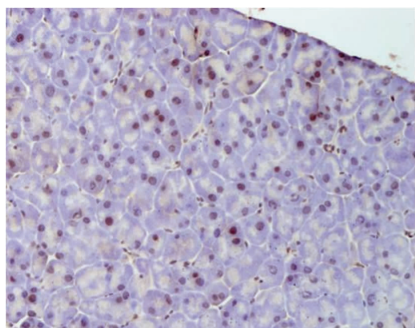
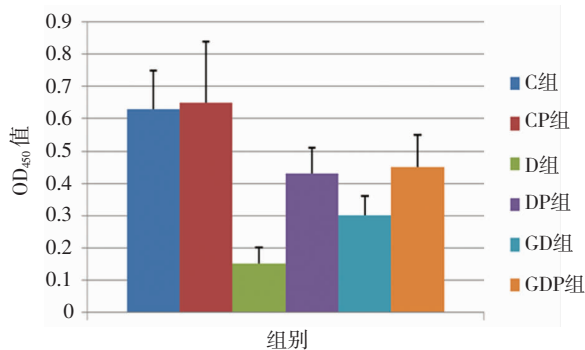


图 10 GDP 组 TUNEL 染色 (200 ×)

2.4 各组 OD₄₅₀

D 组 OD₄₅₀ 较 C 组 ($P=0.000$) 和 CP 组 ($P=0.000$) 明显增多; DP 组 ($P=0.000$)、GD 组 ($P=0.026$) 和 GDP 组 ($P=0.000$) OD₄₅₀ 较 D 组明显减少; DP 组 ($P=0.047$) 和 GDP 组 ($P=0.026$) OD₄₅₀ 较 GD 组有所增多; DP 组和 GDP 组相比, OD₄₅₀ 无统计学差异 ($P=0.797$) (图 11, 表 1)。

图 11 各组 OD₄₅₀

3 讨论

长期糖脂联合毒性所导致的氧化应激可启动胰岛 β 细胞凋亡信号通路, 导致 β 细胞功能障碍^[12]。但具体的过程机制尚不清楚。Par-4 是一种广泛存在的凋亡调控因子, 在多种肿瘤疾病中发现其可参与诱导细胞凋亡。很多研究发现 Par-4 转入肿瘤细胞核内, 在转录水平上抑制 NF- κ B 的表达和活性, 诱导肿瘤细胞凋亡, 但仅有少量研究报道正常的细胞中 Par-4 也参与了对细胞凋亡的调控, 其机制和过程并不清楚^[13]。既往研究发现, 在高糖高脂环境中, 内质网应激水平增加, Par-4 表达和分泌增多, 胰岛 β 细胞凋亡增加。本研究证实, Par-4 有可能参与糖脂联合毒性诱导的胰岛 β 细胞凋亡^[14]。进一步研究发现, 高糖高脂的环境可促进胰岛 β 细胞浆里的 Par-4 转入细胞核内。与肿瘤细胞不同的是, 高糖高脂环境激活的 Par-4 入核后通过与 Par-4 相互作用, 在转录水平上激活 NF- κ B 表达和活性, 通过内质网应激-细胞膜途径和线粒体途径, 促进胰岛 β 细胞凋亡。以上结论说明 Par-4/NF- κ B 可能是高糖高脂诱导胰岛 β 细胞凋亡的重要通路^[7]。

近年的研究显示, GLP-1 激动剂可作用于胰岛 β 细胞, 通过多种途径改善其功能障碍。一方面, 敲除 GLP-1 受体的小鼠出现胰岛 β 细胞在数量上和功能上的缺失^[14]; 另一方面, GLP-1 可通过启动某些转录因子如 FoxO1、PDX-1、Foxa2 保护胰岛 β 细胞数量和功能^[15]。还有研究发现, 较之未经 GLP-1 干预 STZ 糖尿病小鼠, GLP-1 治疗可明显降低 STZ 糖尿病小鼠胰岛 β 细胞凋亡。同时, 与未经 GLP-1 干预的原代纯化的大鼠胰岛 β 细胞相比, GLP-1 干预也能明显改善白细胞介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 和干扰素所诱导的大鼠胰岛 β 细胞凋亡^[16]。此外, 暴露于 GLP-1 中的人体胰岛 β 细胞大部分可保持正常三维结构, 明显高于未经 GLP-1 干预的人体胰岛 β 细胞, 且未经 GLP-1 干预的人体胰岛 β 细胞凋亡率明显增加^[17]。由此可见, GLP-1 可通过降低胰岛 β 细胞的凋亡, 保护胰岛 β 细胞功能。在后续的研究中, 学者普遍认为糖尿病与低度炎症和氧化应激密切相关, 而调控炎症和氧化应激的关键因子 NF- κ B 所介导的信号通路在其中发挥了重大的作用。多项研究显示, GLP-1 具有一定抗炎作用, 可通过抑制 NF- κ B 信号, 调控其下游的 FOXO3a、Akt、M-TOR 等信号分子表达, 改善氧化应激, 抑制内质网应激和线粒体功能障碍的发生, 改善胰岛 β 细胞凋亡^[18-19],

但该机制是否与 Par-4 相关尚无报道。

本研究进一步在动物实验中发现,糖尿病组胰岛 β 细胞凋亡较正常对照组和 Par-4 敲除组明显增加 ($P<0.05$)。同时,Par-4 和 NF- κ B 表达明显升高,胰岛素分泌下降 ($P<0.05$)。这说明高糖高脂可升高胰岛 β 细胞 Par-4 和 NF- κ B 表达,增加胰岛 β 细胞凋亡,降低胰岛素分泌功能。与糖尿病组相比,糖尿病 Par-4 敲除组和 GLP-1+糖尿病组细胞凋亡率、Par-4 和 NF- κ B 表达明显下降,改善胰岛素分泌 ($P<0.05$)。这说明糖尿病环境下使用 GLP-1 或敲除 Par-4 可减少胰岛 β 细胞 Par-4 和 NF- κ B 表达,改善胰岛 β 细胞凋亡和分泌。与 GLP-1+糖尿病组比较,糖尿病+Par-4 敲除组细胞凋亡率、Par-4 和 NF- κ B 表达明显下降,胰岛素分泌增加 ($P<0.05$)。这说明糖尿病胰岛 β 细胞凋亡率的改善程度主要与 Par-4 的抑制程度和 NF- κ B 表达的下降程度有关。进一步比较糖尿病+Par-4 敲除组和 GLP-1+糖尿病+Par-4 敲除组,2 组细胞凋亡率、Par-4 和 NF- κ B 表达和胰岛素分泌情况无统计学差异 ($P>0.05$),并且 2 组在细胞凋亡率、胰岛素分泌情况、Par-4 和 NF- κ B 表达方面明显优于 GLP-1+糖尿病组 ($P<0.05$)。这证明与未经过 GLP-1 干预的糖尿病小鼠相比,GLP-1 的干预在敲除 Par-4 的糖尿病小鼠中并不能更好地改善胰岛 β 细胞 NF- κ B 表达、胰岛素分泌和胰岛 β 细胞凋亡。因此,GLP-1 改善糖尿病胰岛 β 细胞凋亡率和胰岛素分泌可能主要是通过抑制 Par-4/NF- κ B 表达而实现。

综上所述,本研究团队在前期研究发现,糖尿病可通过上调 Par-4/NF- κ B 信号表达增加小鼠胰岛 β 细胞凋亡的基础上,进一步通过 GLP-1 干预或敲除 Par-4 来减少胰岛 β 细胞 Par-4 和 NF- κ B 表达,改善胰岛 β 细胞凋亡和胰岛素的分泌。本研究发现,GLP-1 降低糖尿病胰岛 β 细胞凋亡和促进胰岛素分泌主要与 Par-4/NF- κ B 表达抑制有关,其详细机制有待进一步研究。GLP-1 是否可应用于其他与 Par-4/NF- κ B 信号途径相关的多种慢性疾病的治疗还需要进一步的研究来证实。

参 考 文 献

- [1] Jia W. Diabetes research in China; making progress[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(1): 9-10.
- [2] Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW, et al. β -cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(6): 1751-1758.
- [3] Shirakawa J, Togashi Y, Sakamoto E, et al. Glucokinase activation

ameliorates ER stress-induced apoptosis in pancreatic β cells[J]. *Diabetes*, 2013, 62(10): 3448-3458.

- [4] Fan R, Li X, Gu X, et al. Exendin-4 protects pancreatic beta cells from human islet amyloid polypeptide-induced cell damage: potential involvement of AKT and mitochondria biogenesis[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(9): 815-824.
- [5] Rasool RU, Nayak D, Chakraborty S, et al. AKT is indispensable for coordinating Par-4/JNK cross talk in p21 down modulation during ER stress[J]. *Oncogenesis*, 2017, 6(5): e341.
- [6] Alvarez JV, Pan TC, Ruth J, et al. Par-4 downregulation promotes breast cancer recurrence by preventing multinucleation following targeted therapy[J]. *Cancer Cell*, 2013, 24(1): 30-44.
- [7] Wu QN, Gan XG, Lei XT, et al. Par-4/NF- κ B mediates the apoptosis of islet β cells induced by glucolipotoxicity[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 4692478.
- [8] Chan JY, Biden TJ, Laybutt DR. Cross-talk between the unfolded protein response and nuclear factor- κ B signalling pathways regulates cytokine-mediated beta cell death in MIN6 cells and isolated mouse islets[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(11): 2999-3009.
- [9] Cheng L, Meng XB, Lu S, et al. Evaluation of hypoglycemic efficacy of tangningtongluo formula, a traditional Chinese Miao medicine, in two rodent animal models[J]. *J Diabetes Res*, 2014, 2014: 745419.
- [10] Sakai T, Kusakabe T, Ebihara K, et al. Leptin restores the insulinotropic effect of exenatide in a mouse model of type 2 diabetes with increased adiposity induced by streptozotocin and high-fat diet[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 307(8): E712-719.
- [11] Nan WQ, Tang TQ, Qian X, et al. PPAR α agonist prevented the apoptosis induced by glucose and fatty acid in neonatal cardiomyocytes[J]. *J Endocrinol Invest*, 2011, 34(4): 271-275.
- [12] Qinan W, Ling Z, Bing C. The influence of the telomere-telomerase system on diabetes mellitus and its vascular complications[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 19(6): 849-864.
- [13] Qinan W, Ling Z, Bing C. PAR-4: a possible new target for age-related disease[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2014, 18(8): 917-927.
- [14] 甘霞光, 吴绮楠, 邓武权, 等. Par-4 对胰岛 β 细胞凋亡的影响[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2015, 40(1): 6-11.
- [15] Buteau J, Spatz ML, Accili D. Transcription factor FoxO1 mediates glucagon-like peptide-1 effects on pancreatic beta-cell mass[J]. *Diabetes*, 2006, 55(5): 1190-1196.
- [16] Li Y, Hansotia T, Yusta B, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modulates beta cell apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(1): 471-478.
- [17] Farilla L, Bulotta A, Hirshberg B, et al. Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets[J]. *Endocrinology*, 2003, 144(12): 5149-5158.
- [18] Hajmrle C, Ferdaoussi M, Plummer G, et al. Sumoylation protects against IL-1 β -induced apoptosis in INS-1 832/13 cells and human islets[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 307(8): E664-673.
- [19] Tang ST, Zhang Q, Tang HQ, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on advanced glycation endproduct-induced aortic endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats; possible roles of Rho kinase- and AMP kinase-mediated nuclear factor κ B signaling pathways[J]. *Endocrine*, 2016, 53(1): 107-116.

(责任编辑:唐秋姗)