

# FoxO1 在高糖诱导小鼠胰岛 $\beta$ 细胞去分化中的作用机制研究

高倩 章文俊 杨国军 潘晔 陈乃君 朱巍 金华伟

**【摘要】** 目的 探讨 FoxO1 在高糖培养诱导小鼠胰岛  $\beta$  细胞去分化中的作用机制。方法 将小鼠胰岛  $\beta$  细胞 MIN-6 细胞分为 4 组: 常规糖浓度组(葡萄糖浓度 25 mmol/L)、高张浓度组(葡萄糖浓度 25mmol/L + 甘露醇 35mmol/L)、高糖浓度组(葡萄糖浓度 60mmol/L)、高糖浓度 + FoxO1 磷酸化酶抑制剂渥曼青霉素干预组(葡萄糖浓度 60mmol/L + 渥曼青霉素 50nmol/L)。采用 Western blot 法检测磷酸化 FoxO1( $p$ -FoxO1)(位点: 256、319)、FoxO1、前  $\beta$  细胞标志物八聚体转录因子 4(Oct4)、 $\beta$  细胞标志物胰腺十二指肠同源盒-1(PDX1)蛋白表达水平; qRT-PCR 法检测 FoxO1 mRNA 表达水平。结果 在一定时间范围内, 高糖能刺激 MIN-6 细胞 FoxO1 256 及 319 位点磷酸化; 高糖培养后, MIN-6 细胞内 FoxO1 mRNA 和蛋白水平无明显变化; 高糖培养后, MIN-6 细胞 Oct4 蛋白表达水平升高, PDX1 蛋白表达水平降低, 表明 MIN-6 细胞去分化; 用渥曼青霉素干预后, MIN-6 细胞 Oct4 蛋白表达水平降低, PDX1 蛋白表达水平升高。结论 高糖可能通过 FoxO1 256 和 319 位点磷酸化而参与诱导体外培养小鼠胰岛  $\beta$  细胞发生去分化。

**【关键词】** 糖尿病 胰岛  $\beta$  细胞 FoxO1 去分化

Effect of FoxO1 on dedifferentiation of mouse pancreatic  $\beta$  cells induced by high concentration of glucose GAO Qian, ZHANG Wenjun, YANG Guojun, et al. Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Shaoxing University, Shaoxing 312000, China

**【Abstract】** Objective To investigate the effect of FoxO1 on the dedifferentiation of mouse pancreatic  $\beta$  cells induced by high concentration of glucose. Methods Mouse pancreatic  $\beta$  cells MIN-6 were divided into four groups: (1) routine glucose group (D-glucose 25 mmol/L), (2) high tension group (D-glucose 25 mmol/L + mannitol 35 mmol/L), (3) high glucose group (D-glucose 60mmol/L), (4) high glucose + Wortmannin treatment group (D-glucose 60 mmol/L+Wortmannin 50nmol/L). The expressions of  $p$ -FoxO1 (site 256, 319), FoxO1, pre- $\beta$  cell marker Oct4 and  $\beta$  cell marker PDX1 protein were detected with Western blot. FoxO1 mRNA was detected with qRT-PCR. Results The phosphorylation of FoxO1 256 and 319 was activated by high glucose. There were no significant changes in FoxO1 mRNA and protein levels in MIN-6 cells incubated with high glucose. High glucose stimulated the dedifferentiation of MIN-6 cells with a high synthesis of Oct4 protein and a lower synthesis of PDX1 protein and the changes were reversed after intervention with FoxO1 phosphorylase inhibitor Wortmannin. Conclusion High glucose can induce the dedifferentiation of mouse islet  $\beta$  cells and it may be associated with the phosphorylation of FoxO1 at 256 and 319 sites.

**【Key words】** Diabetic Pancreatic  $\beta$  cells FoxO1 Dedifferentiation

糖尿病的病因和发病机制极为复杂, 至今未完全阐明。胰岛素作为人体内最主要的降糖激素, 由胰岛  $\beta$  细胞合成和分泌。目前研究认为, 胰岛  $\beta$  细胞去分化在糖尿病的发生、发展中起重要作用, 然而其去分化的机制尚不明确。Talchai 等<sup>[1]</sup>研究发现, 敲除 FoxO1 基因的小鼠在代谢压力(多产、高龄)下分化成熟的胰岛  $\beta$  细

胞会转化成一种表达神经元素 3、八聚体转录因子 4 (Oct4) 的前体细胞, 小鼠最终患上糖尿病。刘婵等<sup>[2]</sup>则发现体外培养的小鼠胰岛  $\beta$  细胞在高糖培养诱导下会发生去分化, 并发现磷酸化的 FoxO1 表达改变。本研究通过观察高糖培养诱导的小鼠胰岛  $\beta$  细胞磷酸化 FoxO1( $p$ -FoxO1)、FoxO1 蛋白和 mRNA、前  $\beta$  细胞标志物 Oct4 蛋白以及  $\beta$  细胞标志物胰腺十二指肠同源盒-1(PDX1)蛋白表达水平变化, 并于 FoxO1 磷酸化酶抑制剂渥曼青霉素干预后观察其对  $\beta$  细胞去分化的影响, 探讨 FoxO1 在高糖培养诱导小鼠胰岛  $\beta$  细胞去分化中的作用机制, 现报道如下。

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.15.2019-1416

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2018KY838)

作者单位: 312000 绍兴文理学院附属医院内分泌科

通信作者: 金华伟, Email: 1315702821@qq.com

## 1 材料和方法

1.1 材料 小鼠胰岛  $\beta$  细胞 MIN-6 细胞由中南大学细胞室提供, HTCC 编号: 9 号。渥曼青霉素为中国 solarbio 公司产品(批号: 200706)。DMEM 培养液为美国 HyClone 公司产品, FBS 为澳大利亚 BOVOGEN 公司产品。 $p$ -FoxO1(位点: 256, 319)一抗、FoxO1、Oct4 和 PDX1 一抗为美国 bioworld 公司产品, HRP 标记二抗为美国 jackson 公司产品。逆转录试剂盒(RR037A)和 SYBR Premix Ex Tap™(RR420)购于日本 TaKaRa 公司。Molecular Imager ChemiDoc™ XRS+ 成像系统为美国 Bio-Rad 公司产品。

### 1.2 方法

1.2.1 细胞培养和分组 MIN-6 细胞常规培养在含 10% FBS、葡萄糖浓度 25mmol/L 的 DMEM 培养液中, 置于 37℃、5%CO<sub>2</sub> 的孵箱中培养, 2~3d 换液 1 次。细胞分组如下: 常规糖浓度组(葡萄糖浓度 25mmol/L, RG 组)、高张浓度组(葡萄糖浓度 25mmol/L+甘露醇 35mmol/L, RG+M 组)、高糖浓度组(葡萄糖浓度 60mmol/L, HG 组)、高糖浓度+渥曼青霉素干预组(葡萄糖浓度 60mmol/L+渥曼青霉素 50nmol/L, HG+W 组)。

1.2.2  $p$ -FoxO1(256)、 $p$ -FoxO1(319)、FoxO1、Oct4、PDX1 蛋白表达水平检测 采用 Western blot 法。MIN-6 细胞分组培养后用 BCA 法测定蛋白浓度, 操作按说明书进行。变性后取 40 $\mu$ g 总蛋白上样, SDS-PAGE 胶进行电泳, 转膜、封闭后分别加入  $p$ -FoxO1(256)、 $p$ -FoxO1(319)、FoxO1、Oct4、PDX1、 $\beta$ -actin 一抗孵育过夜; 洗膜后分别加入相应的 HRP 标记的二抗, 再次洗膜后予 ECL 化学发光显色, Molecular Imager ChemiDoc™ XRS+ 成像系统自动曝光扫描并用 Imagelab 软件分析结果, 以所测得的各条带的吸光度与内参照  $\beta$ -actin 吸光度的比值作为蛋白表达的半定量值。实验重复 3 次。

1.2.3 FoxO1 mRNA 表达水平检测 采用 qRT-PCR 法。用 Trizol 法提取细胞总 RNA, 分光光度计检测 RNA 浓度及纯度, 并逆转录为 cDNA。用 SYBR Green 荧光染料定量 PCR 扩增。引物设计采用 Primer Premier 5.0 软件包。引物的特异性比对采用 NCBI 的 Primer BLAST。引物由上海桑尼生物科技有限公司合成。实时荧光定量 PCR 采用 20 $\mu$ l 体系, SYBR 荧光染料 10 $\mu$ l、上下游 Primer 各 0.5 $\mu$ l、DEPC 水 8 $\mu$ l、cDNA 1 $\mu$ l。以  $\beta$ -actin 为内参, 各引物序列如下: (1) FoxO1 上游引物 5'-GAGCGTGCCTACTTCAA-3', 下游引物 5'-CCATCTC-CCAGGTCATCC-3'; (2)  $\beta$ -actin 上游引物 5'-CTGTCC-

CTGTATGCCTCTG-3', 下游引物 5'-ATGTCACGCA-GATTTCC-3'。用 SYBR Green 染料荧光定量 PCR 分析, 扩增条件为 95℃ 预变性 30s; 随后 95℃ 5s, 60℃ 20s, 40 个循环。采用相对定量 2<sup>- $\Delta\Delta$ CT</sup> 法计算 mRNA 表达水平。实验重复 3 次。

1.3 观察指标 观察并比较: (1) 不同培养时间(培养 0、12、24、48h) HG 组 MIN-6 细胞  $p$ -FoxO1(256)、 $p$ -FoxO1(319)、FoxO1 蛋白表达水平; (2) 不同培养时间(培养 0、12、24、48、72h) HG 组 MIN-6 细胞 FoxO1 mRNA 表达水平; (3) 培养 12h 时 RG、RG+M、HG、HG+W 组 MIN-6 细胞  $p$ -FoxO1(256)、 $p$ -FoxO1(319)、FoxO1 蛋白表达水平, 及培养 72h 时 4 组 MIN-6 细胞 Oct4、PDX1 蛋白表达水平。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD- $t$  检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 不同培养时间 HG 组 MIN-6 细胞  $p$ -FoxO1(256)、 $p$ -FoxO1(319)、FoxO1 蛋白表达水平比较 见图 1、2。

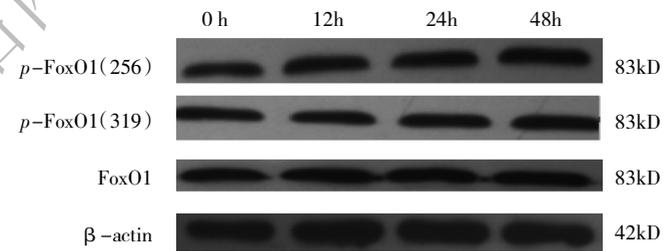


图 1 不同培养时间 HG 组 MIN-6 细胞  $p$ -FoxO1(256)、 $p$ -FoxO1(319)、FoxO1 蛋白表达电泳图

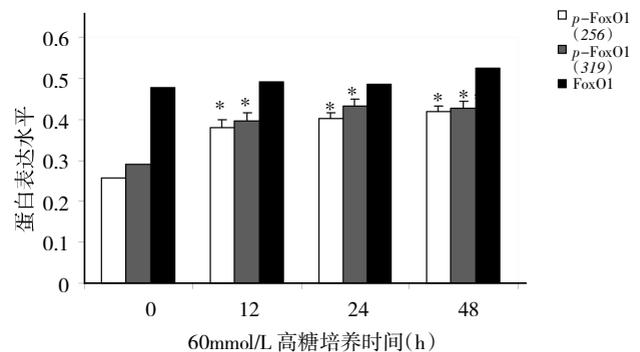


图 2 不同培养时间 HG 组 MIN-6 细胞  $p$ -FoxO1(256)、 $p$ -FoxO1(319)、FoxO1 蛋白表达水平比较(与 0h 比较, \*P<0.05)

由图 1、2 可见, HG 组 MIN-6 细胞高糖培养 0、12、24、48h 时  $p$ -FoxO1(256)、 $p$ -FoxO1(319) 表达水平比较

差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),而 FoxO1 蛋白表达水平比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。高糖培养 12、24、48h 时 MIN-6 细胞  $p$ -FoxO1(256)、 $p$ -FoxO1(319)表达水平均明显高于 0h(均  $P < 0.05$ ),提示在一定时间范围内,高糖可以刺激 MIN-6 细胞 FoxO1 信号分子 256 及 319 位点发生磷酸化。

2.2 不同培养时间 HG 组 MIN-6 细胞 FoxO1 mRNA 表达水平比较 见图 3。

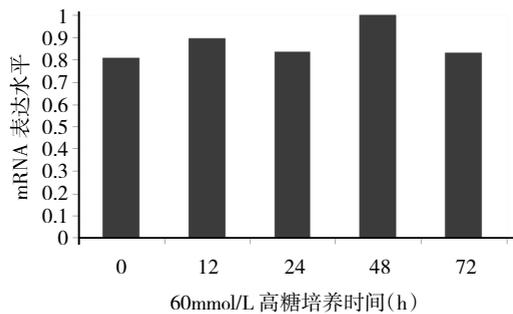


图 3 不同培养时间 HG 组 MIN-6 细胞 FoxO1 mRNA 表达水平比较

由图 3 可见,HG 组 MIN-6 细胞高糖培养 0、12、24、48、72h 时 FoxO1 mRNA 表达水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.3 培养 12h 时 RG、RG+M、HG、HG+W 组 MIN-6 细胞  $p$ -FoxO1(256)、 $p$ -FoxO1(319)、FoxO1 蛋白表达水平比较 见图 4、5。

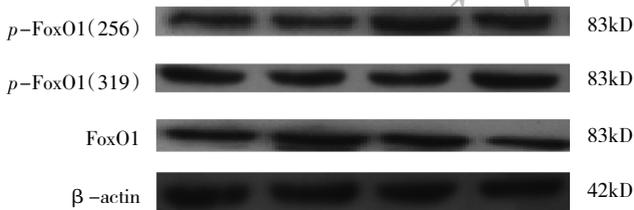


图 4 培养 12h 时 RG、RG+M、HG、HG+W 组 MIN-6 细胞  $p$ -FoxO1(256)、 $p$ -FoxO1(319)、FoxO1 蛋白表达电泳图

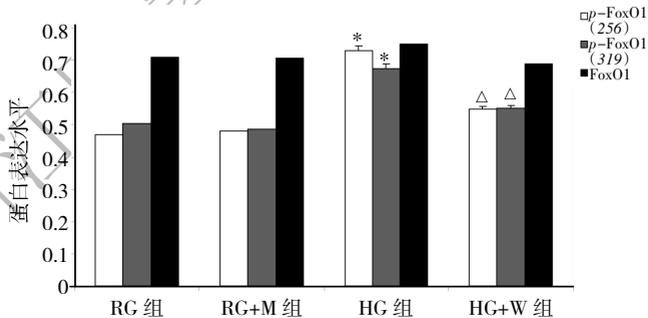


图 5 培养 12h 时 RG、RG+M、HG、HG+W 组 MIN-6 细胞  $p$ -FoxO1(256)、 $p$ -FoxO1(319)、FoxO1 蛋白表达水平比较(与 RG 组比较,  $^*P < 0.05$ ;与 HG 组比较,  $^{\Delta}P < 0.05$ )

由图 4、5 可见,培养 12h 时 RG、RG+M、HG、HG+W 组 MIN-6 细胞  $p$ -FoxO1(256)、 $p$ -FoxO1(319)表达水平比较差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),而 FoxO1 蛋白表达水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与 RG 组比较,HG 组 MIN-6 细胞  $p$ -FoxO1(256)、 $p$ -FoxO1(319)蛋白表达水平升高( $P < 0.01$ ),而 RG+M 组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与 HG 组比较, RG+M 组 MIN-6 细胞  $p$ -FoxO1(256)、 $p$ -FoxO1(319)蛋白表达水平均明显降低(均  $P < 0.05$ )。

2.4 培养 72h 时 RG、RG+M、HG、HG+W 组 MIN-6 细胞 Oct4 蛋白表达水平比较 见图 6、7。

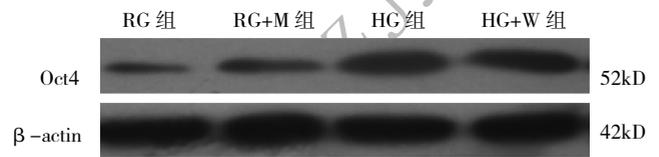


图 6 培养 72h 时 RG、RG+M、HG、HG+W 组 MIN-6 细胞 Oct4 蛋白表达电泳图

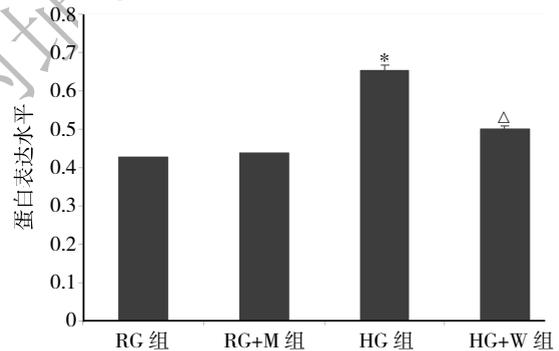


图 7 培养 72h 时 RG、RG+M、HG、HG+W 组 MIN-6 细胞 Oct4 蛋白表达水平比较(与 RG 组比较,  $^*P < 0.05$ ;与 HG 组比较,  $^{\Delta}P < 0.05$ )

由图 6、7 可见,培养 72h 时 RG、RG+M、HG、HG+W 组 MIN-6 细胞 Oct4 蛋白表达水平比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与 RG 组比较,HG 组 MIN-6 细胞 Oct4 蛋白表达水平升高( $P < 0.05$ ),RG+M 组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与 HG 组比较, RG+M 组 MIN-6 细胞 Oct4 蛋白表达水平明显降低( $P < 0.05$ )。

2.5 培养 72h 时 RG、RG+M、HG、HG+W 组 MIN-6 细胞 PDX1 蛋白表达水平比较 见图 8、9。

由图 8、9 可见,培养 72h 时 RG、RG+M、HG、HG+W 组 MIN-6 细胞 PDX1 蛋白表达水平比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与 RG 组比较,HG+W 组 MIN-6 细胞 PDX1 蛋白表达水平明显降低( $P < 0.05$ ),RG+M 组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与 HG 组比较,HG+W 组 MIN-6 细胞 PDX1 蛋白表达水平明显升高( $P < 0.05$ )。

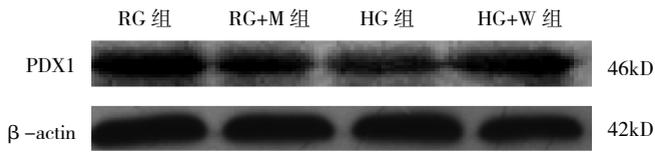


图 8 培养 72h 时 RG、RG+M、HG、HG+W 组 MIN-6 细胞 PDX1 蛋白表达电泳图

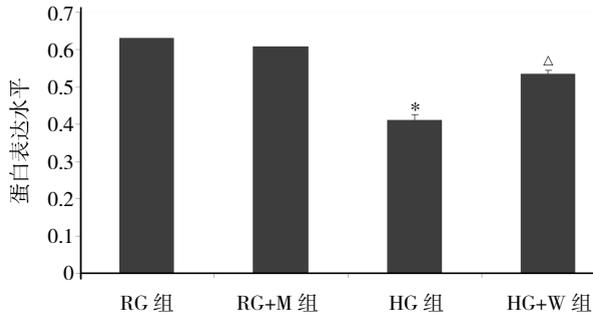


图 9 培养 72h 时 RG、RG+M、HG、HG+W 组 MIN-6 细胞 PDX1 蛋白表达水平比较(与 RG 组比较,\* $P<0.05$ ;与 HG 组比较, $^{\Delta}P<0.05$ )

### 3 讨论

近 30 年来,我国糖尿病的发病率逐年上升,已成为继心血管疾病和肿瘤之后的第三大疾病,2007 年流行病学调查资料显示,我国 20 岁以上成年人糖尿病患病率为 9.7%,中国成人糖尿病总数达 9 240 万。2010 年中国国家疾病预防控制中心调查显示我国糖尿病患病率为 9.7%,再次证实我国可能已成为世界上糖尿病患病人数最多的国家<sup>[3]</sup>。糖尿病是一组以高血糖为主要特征的临床综合征。高血糖的产生主要是由胰岛  $\beta$  细胞功能缺陷,引起胰岛素相对或绝对不足,以及周围胰岛素敏感组织对胰岛素抵抗引起。过去一直认为胰岛  $\beta$  细胞凋亡是  $\beta$  细胞缺陷的主要形式,但现有研究发现 2 型糖尿病患者胰岛  $\beta$  细胞去分化比例高达 31.9% (非糖尿病患者为 8.7%)<sup>[4]</sup>,在 2 型糖尿病动物模型的胰岛中观察到大量胰岛素表达阴性的细胞,该类细胞能表达嗜铬粒蛋白-A、neurogenin3、Oct4 等前  $\beta$  细胞标志物,并观察到了 FoxO1 的进行性丢失<sup>[5]</sup>。本研究发现,在高糖培养诱导下,MIN6 细胞去分化为表达 Oct4 的前  $\beta$  细胞, $\beta$  细胞标志物 PDX1 表达水平降低。

FoxO1 是 Forkhead 蛋白大家族的一个亚群,主要表达在胰腺  $\beta$  细胞、肝细胞、脂肪细胞,是一种多功能蛋白,参与调节细胞增殖、凋亡、衰老、分化、应激、自噬、代谢。研究发现,FoxO1 可抑制胰岛  $\alpha$  细胞向  $\beta$  细胞转化、保护  $\beta$  细胞免受氧化应激损伤、维持  $\beta$  细胞终末分化状态以及抑制胰腺祖细胞分化为  $\beta$  细胞<sup>[6-9]</sup>。FoxO1 的活性主要受磷酸化/去磷酸化水平调节<sup>[10]</sup>。本

研究发现,在高糖培养诱导下,MIN6 细胞中 FoxO1 mRNA、蛋白表达水平无明显变化,但其 256 及 319 位点出现磷酸化,通过 FoxO1 磷酸化酶抑制剂渥曼青霉素抑制 FoxO1 的磷酸化,去分化的细胞再次分化为表达 PDX1 的  $\beta$  细胞。这说明 FoxO1 通过磷酸化与去磷酸化的转换在  $\beta$  细胞去分化中发挥作用。

FoxO1 有多个苏氨酸和丝氨酸磷酸化位点,分别为 N 端的 1 个苏氨酸和中部的 2 个丝氨酸位点。无刺激因子时,FoxO1 以去磷酸化状态位于细胞核内。当受刺激后,FoxO1 发生磷酸化而由核内转运到细胞质中。FoxO1 在细胞质和核内穿梭,与 14-3-3 蛋白密切相关。14-3-3 蛋白主要存在细胞核内,可以识别丝氨酸和苏氨酸残基。FoxO1 磷酸化后,构象发生改变,与 14-3-3 蛋白结合,介导了 FoxO1 的核输出<sup>[11-13]</sup>。Ser256 是核定位关键位点,它的磷酸化与 FoxO1 的核输出密切相关,Ser319 则影响 FoxO1 的核输出效率<sup>[14]</sup>。伴随着 FoxO1 的磷酸化和去磷酸化、与 DNA 的解离和结合,可以关闭或启动某些基因的表达而产生不同的生理反应。本研究发现 FoxO1 256 和 319 位点磷酸化参与了高糖培养诱导的 MIN6 细胞去分化,但具体机制仍需要进一步探讨。

综上所述,本研究结果显示,高糖可能通过 FoxO1 256 和 319 位点磷酸化而参与诱导体外培养小鼠胰岛  $\beta$  细胞发生去分化。

### 4 参考文献

- [1] Talchai C, Xuan S, Lin HV, et al. Pancreatic beta cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic beta cell failure[J]. Cell, 2012, 150(6):1223-1234. DOI:10.1016/j.cell.2012.07.029.
- [2] 刘婵,郑晓雅,夏佳佳,等.高糖通过下调 FoxO1 磷酸化诱导  $\beta$  细胞去分化[J].中国生物化学与分子生物学报,2016,32(1):74-79. DOI:10.13865/j.cnki.cjbm.2016.01.11.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J].中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
- [4] Cinti F, Bouchi R, Kim-Muller JY, et al. Evidence of beta-Cell Dedifferentiation in Human Type 2 Diabetes[J]. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, 2016, 101(3):1044-1054. DOI:10.1210/jc.2015-2860.
- [5] Weinberg N, Ouziel-Yahalom L, Knoller S, et al. Lineage tracing evidence for in vitro dedifferentiation but rare proliferation of mouse pancreatic beta-cells[J]. Diabetes, 2007, 56(5):1299-1304. DOI:10.2337/db06-1654.
- [6] Kobayashi M, Kikuchi O, Sasaki T, et al. FoxO1 as a double-edged sword in the pancreas: analysis of pancreas- and beta-

(下转第 1609 页)

其它基因以及环境因素等的相互影响有助于深入揭示 DR 发生的病理生理机制。

#### 4 参考文献

- [1] Solomon SD, Chew E, Duh EJ, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40 (9):412–418. DOI: 10.2337/dc17-er09.
- [2] Hameed I, Masoodi SR, Mir SA, et al. Type 2 diabetes mellitus: From a metabolic disorder to an inflammatory condition[J]. *World J Diabetes*, 2015, 6 (4):598–612. DOI: 10.4239/wjd.v6.i4.598.
- [3] Melgarejo E, Medina MA, Sanchez-Jimenez F, et al. Monocyte chemoattractant protein-1: a key mediator in inflammatory processes[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 41 (5):998–1001. DOI: 10.1016/j.biocel.2008.07.018.
- [4] Feng C, Wang X, Liu T, et al. Expression of CCL2 and its receptor in activation and migration of microglia and monocytes induced by photoreceptor apoptosis[J]. *Mol Vis*, 2017, 23:765–777.
- [5] Rovin BH, Lu L, Saxena R. A novel polymorphism in the MCP-1 gene regulatory region that influences MCP-1 expression. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 259(2):344–348. DOI: 10.1006/bbrc.1999.0796.
- [6] 中华医学会眼科学分会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年)[J]. *中华眼科杂志*, 2014, 50(11):851–865. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2014.11.014.
- [7] Crawford TN, Alfaro DV 3rd, Kerrison JB, et al. Diabetic retinopathy and angiogenesis[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2009, 5(1):8–13. DOI: 10.2174/157339909787314149.
- [8] Sassa Y, Yoshida S, Ishikawa K, et al. The kinetics of VEGF and MCP-1 in the second vitrectomy cases with proliferative diabetic retinopathy[J]. *Eye(Lond)*, 2016, 30(5):746–753. DOI: 10.1038/eye.2016.20.
- [9] Kolattukudy PE, Niu J. Inflammation, endoplasmic reticulum stress, autophagy, and the monocyte chemoattractant protein-1/CCR2 pathway[J]. *Circ Res*, 2012, 110(1):174–189. DOI: 10.1161/CIR-CRESAHA.111.243212
- [10] Dong N, Li X, Xiao L, et al. Upregulation of retinal neuronal MCP-1 in the rodent model of diabetic retinopathy and its function in vitro[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(12):7567–7575. DOI: 10.1167/iovs.12-9446.
- [11] Nawaz MI, Van Raemdonck K, Mohammad G, et al. Autocrine CCL2, CXCL4, CXCL9 and CXCL10 signal in retinal endothelial cells and are enhanced in diabetic retinopathy[J]. *Exp Eye Res*, 2013, 109:67–76. DOI: 10.1016/j.exer.2013.01.008.
- [12] Chernykh VV, Varvarinsky EV, Smirnov EV, et al. Proliferative and inflammatory factors in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2015, 63(1): 33–36. DOI: 10.4103/0301-4738.151464.
- [13] Jeon HJ, Choi HJ, Park BH, et al. Association on monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) 2518A/G with proliferative diabetic retinopathy in Korean type 2 diabetes[J]. *Yonsei Med J*, 2013, 54(3):621–625. DOI: 10.3349/ymj.2013.54.3.621.
- [14] Katakami N, Matsuhisa M, Kaneto H, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) gene polymorphism as a potential risk factor for diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 89(1):e9–e12. DOI: 10.1016/j.diabres.2010.04.006.
- [15] Dong L, Lv XY, Wang BJ, et al. Association of monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1) 2518A/G polymorphism with proliferative diabetic retinopathy in northern Chinese type 2 diabetes [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014, 252 (12): 1921–1926. DOI: 10.1007/s00417-014-2651-1.
- [16] 马江波, 许鑫, 马改改, 等. 单核细胞趋化蛋白-1 基因多态性与浙江局部地区汉族人群 2 型糖尿病的相关性研究[J]. *浙江医学*, 2016, 38 (20): 1646–1649.
- (收稿日期: 2018-06-27)  
(本文编辑: 李媚)
- 
- (上接第 1605 页)
- cell-specific FoxO1 knockout mice[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 302(5):E603–613. DOI: 10.1152/ajpendo.00469.2011.
- [7] Kitamura T. The role of FOXO1 in beta-cell failure and type 2 diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2013, 9(10):615–623. DOI: 10.1038/nrendo.2013.157.
- [8] Miyazaki S, Minamida R, Furuyama T, et al. Analysis of FoxO1-regulated genes using Foxo1-deficient pancreatic beta cells[J]. *Genes Cells*, 2012, 17(9):758–767. DOI: 10.1111/j.1365-2443.2012.01625.x.
- [9] Jiang Z, Tian J, Zhang W, et al. Forkhead Protein FoxO1 Acts as a Repressor to Inhibit Cell Differentiation in Human Fetal Pancreatic Progenitor Cells[J]. *Journal of Diabetes Research*, 2017, 2017: 6726901. DOI: 10.1155/2017/6726901.
- [10] van der Horst A, Burgering BM. Stressing the role of FoxO proteins in lifespan and disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8 (6):440–450. DOI: 10.1038/nrm2190.
- [11] 崔旻, 赵勇. FoxO 转录因子[J]. *中国生物工程杂志*, 2004, 24(3):40–43. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8135.2004.03.009.
- [12] Wang Y, Zhou Y. FOXO Transcription Factors: Their Clinical Significance and Regulation[J]. *BioMed Research International*, 2014, 2014. DOI: 10.1155/2014/925350.
- [13] Webb AE, Brunet A. FOXO transcription factors: key regulators of cellular quality control[J]. *Trends in biochemical sciences*, 2014, 39(4):159–169. DOI: 10.1016/j.tibs.2014.02.003.
- [14] Rena G, Woods YL, Prescott AR, et al. Two novel phosphorylation sites on FKHR that are critical for its nuclear exclusion[J]. *The EMBO Journal*, 2002, 21(9):2263–2271. DOI: 10.1093/emboj/21.9.2263.
- (收稿日期: 2019-05-09)  
(本文编辑: 李媚)