

糖尿病并发症专题

· 综述 ·

4-苯基丁酸在糖尿病及其并发症防治中的作用

胡佳腾¹ 宗茜¹ 甘雨浩¹ 刁柯彤¹ 瞿天宇¹ 徐恽琳² 孙敏³¹南京医科大学(江宁校区) 211100; ²苏州大学附属第二人民医院肾内科 215000;³南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)内分泌科 210029

通信作者:孙敏,Email:drsunn@163.com

【摘要】 4-苯基丁酸(4-PBA)是分子伴侣的一种,具有防止内质网中蛋白质错误折叠的功能。近来研究发现,内质网应激(ERS)与糖尿病及其并发症关系密切。4-PBA可通过 CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白通路,改善 ERS 导致的胰岛细胞凋亡、胰岛素抵抗和胰岛素分泌,进而参与糖尿病及其并发症的发生、发展。

【关键词】 4-苯基丁酸;糖尿病;糖尿病并发症;内质网应激

基金项目:“国家重点研发计划资助”项目(2016YFC0901200,2016YFC0901205)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.06.005

The role of 4-phenylbutyric acid in prevention and control of diabetes and its complications Hu Jiateng¹, Zong Xi¹, Gan Yujie¹, Diao Ketong¹, Qu Tianyu¹, Xu Yilin², Sun Min³. ¹First Clinical Medical College of Nanjing Medical University, Nanjing 211100, China; ²Department of Nephrology, The Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215008, China; ³Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Sun Min, Email:drsunn@163.com

【Abstract】 4-phenylbutyric acid(4-PBA) is a kind of molecular chaperone that has been shown to have the function of preventing proteins from misfolding. Recent researches had illustrated that endoplasmic reticulum stress (ERS) was closely relevant with diabetes and its complications. Besides, 4-PBA contributes to improving islet cell apoptosis, insulin resistance and insulin secretion caused by ERS through CCAAT/enhancer binding protein homologous protein signal pathway.

【Key words】 4-phenylbutyric acid; Diabetes mellitus; Diabetic complications; Endoplasmic reticulum stress

Fund program: The Ministry of Science and Technology(2016YFC0901200, 2016YFC0901205)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.06.005

我国目前已经成为全球糖尿病患者人数增长最快的国家,患病率达 11.6%,近半数成年患者处于糖尿病前期阶段^[1]。内质网是真核细胞内蛋白质合成、脂质生成和钙离子储存的主要场所。机体对内质网正常功能受损所作的反应称为内质网应激(ERS)。早期出现大量错误折叠蛋白质时,内质网内一系列转录因子被激活,如人 X 盒结合蛋白(XBP)、CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CHOP)、转录激活因子 4(ATF4),可增加内质网处理错误折叠蛋白质的能力^[2]。当错误折叠蛋白质过载,超过内质网的处理能力,长期 ERS 即未折叠蛋白反应(UPR)可能会导致钙离子释放和氧化还

原反应,从而影响线粒体功能,引起细胞凋亡^[3-4]。

目前,多项研究表明,ERS 与糖尿病密切相关——长期的 ERS 会导致糖尿病及其并发症的发生^[5-6]。糖尿病并发症主要包括糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病以及糖尿病脑病等^[7]。而胰岛素抵抗是糖尿病及其并发症起病的重要始动因素,胰岛 β 细胞功能衰竭所致的胰岛素绝对或相对缺乏在各型糖尿病转归过程中也十分关键^[8]。ERS 主要影响胰岛细胞凋亡、胰岛素抵抗、糖脂代谢紊乱等^[9]。

分子伴侣是一类帮助肽链正确折叠的小分子,可通过与蛋白质的相互作用,防止错误折叠产生^[10]。4-苯基丁酸(4-PBA)作为内质网分子伴侣的

一种,能稳定蛋白质的构象,提高受损蛋白质的折叠和运输能力^[11]。因此,深入研究4-PBA、ERS 和糖尿病及其并发症之间的关系,对提高糖尿病及其并发症的临床治疗效果,减少相关并发症的发生率具有重要意义。

1 4-PBA 简介

4-PBA 是一种低相对分子质量的脂肪酸,能够恢复错误折叠蛋白的构象,从而保证内质网内环境的稳态。近年来发现,4-PBA具有对抗 ERS 引起的细胞凋亡的能力^[12]。4-PBA可能通过抑制 CHOP 的表达,进而抑制下游线粒体途径,从而减轻 ERS 引起的细胞凋亡^[13]。

目前,4-PBA已被用于尿素循环障碍、镰状细胞病和地中海贫血的治疗^[14]。4-PBA是治疗阻塞性睡眠呼吸暂停综合征引起的快速血糖升高和胰岛素抵抗的一个潜在靶点^[15]。低浓度4-PBA可以选择性地减轻 ERS 而不影响组蛋白 H3 乙酰化,改善左心室压力过大性肥大,抑制主动脉缩窄相关的心肌间质纤维化^[16]。此外,4-PBA在糖尿病及其并发症中也起重要作用。

2 4-PBA 在糖尿病及其并发症防治中的作用

2.1 对糖尿病发病机制的影响

2.1.1 改善胰岛素分泌 胰岛素的生物合成起始于胰岛素原,胰岛素原在胰岛 β 细胞内质网腔内的分子伴侣协助下进行正确的氧化折叠,达到正确的构象后,从内质网运输至高尔基体进行剪切,产生胰岛素和 C 肽^[17-18]。而另一部分通过分子伴侣再折叠仍不能达到其正确构象的蛋白质,将通过内质网自噬系统被降解^[19]。各种因素诱导 ERS 后,胰岛素分子无法在内质网内进行正确折叠,进而影响生物活性胰岛素的正确合成和释放,这是糖尿病发生和发展的重要环节。在 2 型糖尿病大鼠模型中,高糖诱发的 ERS 是损伤葡萄糖刺激胰岛素分泌 (GSIS) 反应的主要机制。而大鼠 INS-1 细胞经 300 $\mu\text{mol/L}$ 4-PBA 处理后,ERS 相关蛋白如 CHOP 和 G 蛋白耦联受体 (GRP) 78 的表达受抑制,表明 4-PBA 可能改善 GSIS 受损,增加胰岛素分泌^[20]。

2.1.2 改善胰岛素抵抗 在啮齿动物糖尿病模型中,给予小鼠 1 g/kg 剂量的 4-PBA 口服治疗,发现被蛋白颗粒前体损伤的胰岛素信号转导得到恢复。在人体内 4-PBA 能改善胰岛素敏感性和 β 细胞功能^[21]。相关实验发现,给予人 HepG2 细胞 2 mmol/L 4-PBA 预处理可逆转慢性肾炎引起的 Se-P 硒蛋白表

达,改善慢性肾炎引起的胰岛素抵抗^[22]。还有研究对 4-PBA 组和 4-PBA + 手术组的大鼠进行腹腔注射 50 mg/kg 4-PBA 处理,发现两组血浆脂肪酸和血糖浓度差别很小,而手术组的血浆游离脂肪酸、血糖、胰岛素明显高于 4-PBA 组和 4-PBA + 手术组,证明 4-PBA 能改善大鼠开胸手术后的胰岛素抵抗^[23]。

2.1.3 改善胰岛细胞凋亡 ERS 参与了胆固醇诱导的 β 细胞损伤,其中,CHOP 介导的凋亡途径可能部分地促进了 ERS 诱导的细胞凋亡。4-PBA 通过抑制凋亡相关蛋白 caspase-3 的上调和细胞凋亡,减轻胆固醇诱导的 β 细胞损伤^[24]。另外,在大鼠心肌细胞 H9C2 中,0.5 $\mu\text{mol/L}$ 4-PBA 处理可缓解棕榈酸诱发 ERS,降低 ERS 标志蛋白 GRP78 和 CHOP 的表达,改善细胞凋亡^[25]。

2.1.4 减轻脂肪组织炎症反应 对肥胖小鼠胚胎成纤维细胞 (3T3-L1) 进行 7.5 mmol/L 的 4-PBA 预处理,可显著降低 3T3-L1 细胞 XBP-1 mRNA 的表达,从而减轻 ERS,表现为 ERS 标志重链结合蛋白 (BIP)、CHOP、ATF4、内质网降解增强蛋白 (EDEP) 以及内质网 DnaJ 同系物 4 (ERDJ4) 的下调。此外,炎症相关细胞因子肿瘤坏死因子 (TNF)- α 与白细胞介素-6 表达下降,也表明 4-PBA 可改善脂肪组织的慢性炎症反应^[26]。另外,瘦素和胰岛素样生长因子 (IGF)-1 水平的失调与肥胖、糖尿病、动脉粥样硬化和心血管疾病相关。研究表明,游离脂肪酸摄入过多与代谢性疾病密切相关,而 4-PBA 可以抑制 ERS,阻止其对瘦素和 IGF-1 表达的抑制^[27]。2 型糖尿病患者脂肪组织有大量 M1 型巨噬细胞聚集,4-PBA 可影响巨噬细胞极化,可能参与减轻脂肪组织的炎症反应,但是具体机制仍需要研究^[28]。

2.2 改善糖尿病并发症

2.2.1 改善妊娠糖尿病 有研究采用糖耐量正常的妊娠妇女和妊娠期糖尿病妇女分娩 15 min 内的大网膜组织 (排除哮喘、多囊卵巢综合征、先兆子痫以及大血管并发症),分别进行蛋白质免疫印迹处理,结果显示 ERS 标志基因 GRP78、XBP-1 和内质网核信号转导蛋白 1 α (IRE1 α) 表达上调。而 4-PBA 可抑制高糖诱导的 ERS,使上述标志基因表达下调,孕妇体重显著下降^[29]。动物研究发现,4-PBA 不仅对母体糖代谢有影响,对子代糖代谢也有调节作用。在小鼠妊娠糖尿病模型中发现,高血糖并非直接在胚胎滋养层引起 ERS,而是引起了酮症酸中毒,从而诱发轻度 ERS。对人胚胎绒毛膜癌细胞进行

500 $\mu\text{mol/L}$ 4-PBA 处理 24 h, 蛋白质免疫印迹实验结果显示 ERS 标志物 eIF2 α 磷酸化减少, pH 值降低, 改善高血糖引起的 ERS 介导的胚胎病^[30]。

2.2.2 改善糖尿病肾病 糖尿病肾病是一种由糖尿病引起的微血管病变, 而高糖诱发的足细胞凋亡是其病变标志。4-PBA 能够改善足细胞凋亡、微血管扩张, 从而改善多尿症、高度肥胖和高血糖^[31]。上皮间充质转化 (EMT) 在胚胎发育、慢性炎症反应、肿瘤转移中发挥重要作用。在早期的糖尿病小鼠肾小管上皮细胞中, 尾加压素 II 可以通过 HK-2 细胞中 ERS 诱导肾小管上皮细胞 EMT。实验结果提示, 4-PBA 能抑制 HK-2 细胞中尾加压素 II 诱发的 α 平滑肌肌动蛋白和成纤维细胞特异性标记蛋白 1 (FSP1) 的表达^[32]。在大鼠体内, 4-PBA 通过减轻氧化应激, 显著抑制大鼠糖尿病肾病的进展^[33]。此外, 4-PBA 有助于改善肾小球系膜增生, 显著减少尿蛋白的排泄, 对防治糖尿病肾病也起重要作用^[11]。

2.2.3 改善糖尿病大血管病变 4-PBA 能够减轻由动脉粥样硬化引发的剪切应激导致的内皮损伤, 抑制单核巨噬细胞聚集和血管细胞黏附分子-1 表达, 因此可用来防止内皮功能障碍和减少血管并发症^[34-35]。同时, 4-PBA 抑制 ERS 和脂质积累, 从而增加心肌细胞存活率, 减少糖尿病心肌病中的心肌脂毒性^[36]。ERS 通过增强泛素化减少大鼠心肌肌浆网钙离子 ATP 酶 2a 蛋白的表达, 导致 2 型糖尿病患者发生心室舒张功能障碍, 梗死后的致命性心力衰竭风险也将明显增加。而经 4-PBA 预处理后, 虽然没有减轻 2 型糖尿病大鼠的体重和改善其血流动力学, 但是其血糖水平降低了 36%^[37]。

2.2.4 改善糖尿病脑病 研究表明, 糖尿病脑病可能是由内质网介导的中枢神经系统炎症反应和细胞凋亡引起的。高糖诱发 ERS, 随之激活 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 介导的核因子- κB 炎症反应信号。用 4-PBA 或特异性抑制剂阻断 JNK 通路, 可减轻高糖引起的炎症反应及细胞凋亡, 预防 2 型糖尿病大鼠的海马神经元凋亡、炎症反应及认知障碍^[38]。此外, 糖尿病脑病大鼠的神经元细胞凋亡是由泛素化蛋白酶系统 (UPS) 和内质网相关的蛋白质降解介导的。在神经元细胞内质网中, UPS 通过通道形成蛋白 Derlin1 和 P97 蛋白参与 UPR 过程。由于 UPS 活性降低, 导致未折叠和错误折叠蛋白质的清除减少, 以此引发了 ERS, 长期的 ERS 导致神经元细胞不可避免地走向凋亡。使用 4-PBA 调节 UPR 通路, 可减

轻糖尿病诱导的神经细胞凋亡。因此, 这可能是未来一个治疗糖尿病相关的神经系统退行性疾病的靶点^[39]。

2.2.5 改善糖尿病视网膜病变 糖尿病视网膜病变是糖尿病重要并发症之一, 糖尿病会影响视网膜上的 Müller 细胞。实验证实高度氧化的低密度脂蛋白诱发 Müller 细胞内 ERS, 从而加速细胞凋亡。4-PBA 可减少由高度氧化的低密度脂蛋白诱发的 ERS 和细胞凋亡, 降低 TUNEL 阳性细胞 (细胞凋亡和 DNA 降解的生物标志物) 的数量, 改善糖尿病视网膜微血管病变^[40]。

3 分子伴侣的治疗潜力

ERS 与代谢性疾病的发病机制有关, 如糖尿病、肥胖、心血管疾病以及脂肪肝^[41]。研究表明, 小分子伴侣对缓解动物模型的 UPR 具有良好的效果, 如 4-PBA 和 TUDCA。4-PBA 对糖尿病胰岛功能、胰岛素敏感性和糖尿病并发症具有改善作用^[41]。然而, 4-PBA 是否能有效应用于糖尿病及其并发症的临床治疗仍需要更多的临床研究来验证, 其改善 ERS 的具体分子机制尚需要更多基础实验来证实。

参 考 文 献

- [1] Sun J, Cui J, He Q, et al. Proinsulin misfolding and endoplasmic reticulum stress during the development and progression of diabetes [J]. *Mol Aspects Med*, 2015, 42: 105-118. DOI: 10.1016/j.mam.2015.01.001.
- [2] Zode GS, Sharma AB, Lin X, et al. Ocular-specific ER stress reduction rescues glaucoma in murine glucocorticoid-induced glaucoma [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124 (5): 1956-1965. DOI: 10.1172/JCI69774.
- [3] Saito K, Davis KC, Morgan DA, et al. Celastrol reduces obesity in MC4R deficiency and stimulates sympathetic nerve activity affecting metabolic and cardiovascular functions [J]. *Diabetes*, 2019, 68 (6): 1210-1220. DOI: 10.2337/db18-1167.
- [4] Dai F, Lee H, Zhang Y, et al. BAP1 inhibits the ER stress gene regulatory network and modulates metabolic stress response [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114 (12): 3192-3197. DOI: 10.1073/pnas.1619588114.
- [5] Escribano-Lopez I, Bañuls C, Diaz-Morales N, et al. The mitochondria-targeted antioxidant mitoQ modulates mitochondrial function and endoplasmic reticulum stress in pancreatic β cells exposed to hyperglycaemia [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 52 (2): 186-197. DOI: 10.33594/000000013.
- [6] Zhou MF, Feng ZP, Ou YC, et al. Endoplasmic reticulum stress induces apoptosis of arginine vasopressin neurons in central diabetes insipidus via PI3K/Akt pathway [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25 (5): 562-574. DOI: 10.1111/cns.13089.
- [7] Ingelfinger JR, Rosen CJ. Cardiac and renovascular complications in type 2 diabetes--is there hope? [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (4): 380-382. DOI: 10.1056/NEJMe1607413.
- [8] 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. DOI:

10. 2337/dc14-0396.
- [9] Li H, O'Meara M, Zhang X, et al. Ameliorating methylglyoxal-induced progenitor cell dysfunction for tissue repair in diabetes[J]. *Diabetes*, 2019, 68(6): 1287-1302. DOI: 10. 2337/db18-0933.
- [10] Liu C, Huang Y, Zhang Y, et al. Intracellular methylglyoxal induces oxidative damage to pancreatic beta cell line INS-1 cell through Ire1 α -JNK and mitochondrial apoptotic pathway[J]. *Free Radic Res*, 2017, 51(4): 337-350. DOI: 10. 1080/10715762. 2017. 1289376.
- [11] Mohammed-Ali Z, Cruz GL, Dickhout JG. Crosstalk between the unfolded protein response and NF- κ B-mediated inflammation in the progression of chronic kidney disease[J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015: 428508. DOI: 10. 1155/2015/428508.
- [12] Jo S, Fonseca TL, Bocco BMLC, et al. Type 2 deiodinase polymorphism causes ER stress and hypothyroidism in the brain[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(1): 230-245. DOI: 10. 1172/JCI123176.
- [13] 杨燕丽, 向若兰, 孙琦, 等. 4-PBA 抗糖尿病大鼠内质网应激作用及机制[J]. *基础医学与临床*, 2016, 36(6): 728-733.
- [14] Zhu M, Guo M, Fei L, et al. 4-phenylbutyric acid attenuates endoplasmic reticulum stress-mediated pancreatic β -cell apoptosis in rats with streptozotocin-induced diabetes[J]. *Endocrine*, 2014, 47(1): 129-137. DOI: 10. 1007/s12020-013-0132-7.
- [15] Yi H, Gu C, Li M, et al. PERK/eIF2 α contributes to changes of insulin signaling in HepG2 cell induced by intermittent hypoxia[J]. *Life Sci*, 2017, 181: 17-22. DOI: 10. 1016/j. lfs. 2017. 04. 022.
- [16] Luo T, Chen B, Wang X. 4-PBA prevents pressure overload-induced myocardial hypertrophy and interstitial fibrosis by attenuating endoplasmic reticulum stress[J]. *Chem Biol Interact*, 2015, 242: 99-106. DOI: 10. 1016/j. cbi. 2015. 09. 025.
- [17] Guo H, Xiong Y, Witkowski P, et al. Inefficient translocation of preproinsulin contributes to pancreatic β cell failure and late-onset diabetes[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(23): 16290-16302. DOI: 10. 1074/jbc. M114. 562355.
- [18] Haataja L, Manickam N, Soliman A, et al. Disulfide mispairing during proinsulin folding in the endoplasmic reticulum[J]. *Diabetes*, 2016, 65(4): 1050-1060. DOI: 10. 2337/db15-1345.
- [19] He Z, Zou S, Yin J, et al. Inhibition of endoplasmic reticulum stress preserves the integrity of blood-spinal cord barrier in diabetic rats subjected to spinal cord injury[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 7661. DOI: 10. 1038/s41598-017-08052-4.
- [20] Park JH, Shim HM, Na AY, et al. Melatonin prevents pancreatic β -cell loss due to glucotoxicity: the relationship between oxidative stress and endoplasmic reticulum stress[J]. *J Pineal Res*, 2014, 56(2): 143-153. DOI: 10. 1111/jpi. 12106.
- [21] Li H, Zhou B, Liu J, et al. Administration of progranulin (PGRN) triggers ER stress and impairs insulin sensitivity via PERK-eIF2 α -dependent manner[J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(12): 1893-1907. DOI: 10. 1080/15384101. 2015. 1041686.
- [22] Jung TW, Lee SY, Hong HC, et al. AMPK activator-mediated inhibition of endoplasmic reticulum stress ameliorates carrageenan-induced insulin resistance through the suppression of selenoprotein P in HepG2 hepatocytes[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 382(1): 66-73. DOI: 10. 1016/j. mce. 2013. 09. 013.
- [23] 李凌海, 陈燕, 王春, 等. 4-苯基丁酸钠缓解大鼠开胸手术后胰岛素抵抗[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2018, 39(5): 410-413. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4378. 2018. 05. 006.
- [24] Kong FJ, Wu JH, Sun SY, et al. The endoplasmic reticulum stress/autophagy pathway is involved in cholesterol-induced pancreatic β -cell injury[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44746. DOI: 10. 1038/srep44746.
- [25] Guan G, Lei L, Lv Q, et al. Curcumin attenuates palmitic acid-induced cell apoptosis by inhibiting endoplasmic reticulum stress in H9C2 cardiomyocytes[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2019, 38(6): 655-664. DOI: 10. 1177/0960327119836222.
- [26] Kawasaki N, Asada R, Saito A, et al. Obesity-induced endoplasmic reticulum stress causes chronic inflammation in adipose tissue[J]. *Sci Rep*, 2012, 2: 799. DOI: 10. 1038/srep00799.
- [27] Marwarha G, Claycombe K, Schommer J, et al. Palmitate-induced endoplasmic reticulum stress and subsequent C/EBP α homologous protein activation attenuates leptin and insulin-like growth factor 1 expression in the brain[J]. *Cell Signal*, 2016, 28(11): 1789-1805. DOI: 10. 1016/j. cellsig. 2016. 08. 012.
- [28] Xiu F, Diao L, Qi P, et al. Palmitate differentially regulates the polarization of differentiating and differentiated macrophages[J]. *Immunology*, 2016, 147(1): 82-96. DOI: 10. 1111/imm. 12543.
- [29] Liang S, Lappas M. Endoplasmic reticulum stress is increased in adipose tissue of women with gestational diabetes[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0122633. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0122633.
- [30] Yung HW, Alnæs-Katjavivi P, Jones CJ, et al. Placental endoplasmic reticulum stress in gestational diabetes: the potential for therapeutic intervention with chemical chaperones and antioxidants[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(10): 2240-2250. DOI: 10. 1007/s00125-016-4040-2.
- [31] Cao AL, Wang L, Chen X, et al. Ursodeoxycholic acid and 4-phenylbutyrate prevent endoplasmic reticulum stress-induced podocyte apoptosis in diabetic nephropathy[J]. *Lab Invest*, 2016, 96(6): 610-622. DOI: 10. 1038/labinvest. 2016. 44.
- [32] Pang XX, Bai Q, Wu F, et al. Urotensin II induces ER stress and EMT and increase extracellular matrix production in renal tubular epithelial cell in early diabetic mice[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2016, 41(4): 434-449. DOI: 10. 1159/000443445.
- [33] Zhang YW, Wang X, Ren X, et al. Involvement of glucose-regulated protein 78 and spliced X-box binding protein 1 in the protective effect of gliclazide in diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 146: 41-47. DOI: 10. 1016/j. diabres. 2017. 04. 019.
- [34] Bailey KA, Haj FG, Simon SI, et al. Atherosusceptible shear stress activates endoplasmic reticulum stress to promote endothelial inflammation[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8196. DOI: 10. 1038/s41598-017-08417-9.
- [35] Yu W, Liu X, Feng L, et al. Glycation of paraoxonase 1 by high glucose instigates endoplasmic reticulum stress to induce endothelial dysfunction *in vivo*[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45827. DOI: 10. 1038/srep45827.
- [36] Guo R, Wu Z, Jiang J, et al. New mechanism of lipotoxicity in diabetic cardiomyopathy: deficiency of endogenous H₂S production and ER stress[J]. *Mech Ageing Dev*, 2017, 162: 46-52. DOI: 10. 1016/j. mad. 2016. 11. 005.
- [37] Takada A, Miki T, Kuno A, et al. Role of ER stress in ventricular contractile dysfunction in type 2 diabetes[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e39893. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0039893.
- [38] Wang Z, Huang Y, Cheng Y, et al. Endoplasmic reticulum stress-induced neuronal inflammatory response and apoptosis likely plays a key role in the development of diabetic encephalopathy[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(48): 78455-78472. DOI: 10. 18632/oncotarget. 12925.
- [39] Shruthi K, Reddy SS, Chitra PS, et al. Ubiquitin-proteasome system and ER stress in the brain of diabetic rats[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4): 5962-5973. DOI: 10. 1002/jcb. 27884.
- [40] Wu M, Yang S, Elliott MH, et al. Oxidative and endoplasmic reticulum stresses mediate apoptosis induced by modified LDL in human retinal Müller cells[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(8): 4595-4604. DOI: 10. 1167/iovs. 12-9910.
- [41] Zhou H, Liu R. ER stress and hepatic lipid metabolism[J]. *Front Genet*, 2014, 5: 112. DOI: 10. 3389/fgene. 2014. 00112.

(收稿日期: 2019-01-14)

(本文编辑: 刘欣)