

· 临床研究 ·

ARHGEF11 基因 R1467H 多态性对汉族 2 型糖尿病患者血糖和血浆胰岛素水平的影响

陈小慧 胡钟元 阎文军

【摘要】 目的 探讨 Rho 蛋白鸟苷酸交换因子 11 (human Rho guanine nucleotide exchange factor 11, ARHGEF 11) 基因 R1467H 多态性的分布及对 2 型糖尿病患者血糖 (BG) 和血浆胰岛素 (Ins) 水平的影响。**方法** 择期全身麻醉下行胃肠手术的 2 型糖尿病患者 149 例, 男 93 例, 女 56 例, 年龄 24~72 岁, ASA I 或 II 级, 采用聚合酶链反应 (PCR) 和 DNA 直接测序技术, 对受试者 ARHGEF11 基因 R1467H 多态性位点进行基因分型, 根据基因型将患者分成野生型纯合子 (G/G) 组、突变型杂合子 (G/A) 组、突变型纯合子 (A/A) 组。于麻醉诱导前 (T_0)、插管后 1 min (T_1)、切皮时 (T_2)、切皮后 2 h (T_3)、拔管时 (T_4)、拔管后 10 min (T_5) 抽取静脉血测定 BG 和血浆 Ins 水平, 并计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)。**结果** 与 G/G 组比较, T_2 — T_5 时 G/A 组和 A/A 组 BG、Ins 和 HOMA-IR 均明显升高 ($P < 0.05$); 与 G/A 组比较, T_1 — T_5 时 A/A 组 BG、HOMA-IR 和 T_3 — T_4 时 Ins 明显升高 ($P < 0.05$); 与 T_0 时比较, T_1 — T_5 时 G/G 组和 G/A 组患者 FBG、HOMA-IR 明显升高 ($P < 0.05$), T_2 — T_5 时 G/A 组 Ins 和 A/A 组 BG、HOMA-IR 明显升高 ($P < 0.05$)。**结论** ARHGEF11 基因 R1467H 多态性是引起汉族 2 型糖尿病患者血糖和血浆胰岛素水平个体差异及胰岛素抵抗的遗传因素之一。

【关键词】 ARHGEF11 基因; R1467H 多态性; 全身麻醉; 血糖; 胰岛素

Effect of ARHGEF11 gene R1467H G/A polymorphism on the level of blood glucose and fasting insulin during general anesthesia in patients with type 2 diabetes mellitus in Han population CHEN Xiaohui, HU Zhongyuan, YAN Wenjun. Department of Anesthesiology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: YAN Wenjun, Email: yanwenjunlz@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the distribution of ARHGEF11 R1467H polymorphism in Han population and to explore the effects of ARHGEF11 gene R1467H polymorphism on the level of blood glucose (BG) and insulin (Ins) during general anesthesia in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** A total of 149 patients, 93 males and 56 females, aged 24-72 years, ASA physical status I or II, scheduled for elective gastrointestinal surgery under general anesthesia were recruited into this study. Genotyping of ARHGEF11 gene R1467H polymorphism was carried out using polymerase chain reaction (PCR) and DNA sequencing methods. The patients were divided into three groups according to their genotypes: group G/G wild homozygote, group G/A mutation heterozygote and group A/A mutation homozygote. BG and Ins were monitored before induction of general anesthesia (T_0), 1 min after intubation (T_1), at skin incision (T_2), 2 h after skin incision (T_3), extubation (T_4) and 10 min after extubation (T_5), and index of insulin resistance (HOMA-IR) were further calculated. **Results** Compared with group G/G, BG, Ins and HOMA-IR at T_2 — T_5 were increased significantly in groups G/A and A/A ($P < 0.05$). Compared with group G/A, the levels of BG, HOMA-IR were statistically significant at T_1 — T_5 , the level of Ins was obviously higher at T_3 and T_4 in group A/A ($P < 0.05$). Compared to T_0 , the levels of BG, HOMA-IR at T_1 — T_5 were significantly higher in groups G/G and G/A ($P < 0.05$), the levels of Ins in group G/A and BG, HOMA-IR in group A/A at T_2 — T_5 were still markedly higher than those at T_0 ($P < 0.05$). **Conclusion** The R1467H G/A polymorphism of ARHGEF11 gene may be involved in the difference of BG and Ins, and it also may contribute to the susceptibility to insulin resistance in Han population under general anesthesia in patients with type 2 diabetes mellitus.

【Key words】 ARHGEF11; R1467H polymorphism; General anesthesia; Blood glucose; Insulin

DOI:10.12089/jca.2018.08.002

作者单位: 730000 兰州市, 甘肃省人民医院麻醉科

通信作者: 阎文军, Email: yanwenjunlz@126.com

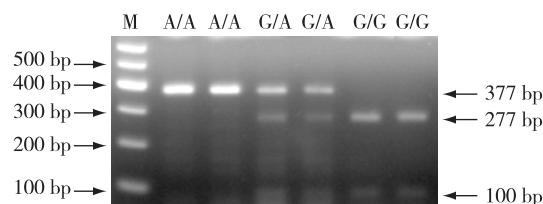
Rho 蛋白鸟苷酸交换因子 11(human Rho guanine nucleotide exchange factor 11, ARHGEF11) 位于染色体 1q21 区域,能够激活参与 G 蛋白信号转导的 Rho GTPase 的活性,同时调节胰岛素的分泌活动^[1]。目前一些研究结果表明,ARHGEF11 基因第 39 外显子 R1467H G/A 多态性(dbSNP ID:rs945508)与胰岛素抵抗和 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)相关^[1-3],而未见 ARHGEF11 基因 R1467H 多态性对 T2DM 患者全麻下血糖(BG)和胰岛素(Ins)水平影响的相关研究报道。T2DM 是一种多系统的代谢功能障碍,T2DM 患者在手术应激状态下的 BG 和 Ins 水平显著升高,胰岛素抵抗水平增强,患者在外科手术中出现高血糖、感染等现象的几率较高^[4]。因此,麻醉和手术过程中需要加强对 T2DM 患者 BG 浓度监测。本研究旨在探讨 ARHGEF11 基因 R1467H G/A 多态性的 3 种不同基因型与汉族全身麻醉下行胃肠手术的 T2DM 患者 BG、Ins 个体差异和胰岛素抵抗的相关性,从而为全身麻醉 T2DM 患者病因遗传学研究提供参考。

资料与方法

一般资料 本研究获得医院伦理委员会批准,并与患者或家属签署知情同意书。选择 2016 年 6 月至 2017 年 6 月甘肃省人民医院择期全身麻醉下行胃肠手术的 T2DM 患者 149 例,男 93 例,女 56 例,年龄 24~72 岁,ASA I 或 II 级,均符合 1999 年 WHO 制订的 T2DM 诊断标准。所有受试者均来自甘肃地区汉族人群,彼此间无亲缘关系。排除标准:(1)有其他内分泌或自身免疫性疾病及严重心、肝、肾功能损害;(2)术前评估存在困难气道预行气管插管困难;(3)神经肌肉功能障碍;(4)麻醉药物过敏;(5)凝血功能异常;(6)术前使用过镇静药、镇痛药、激素类药物或免疫抑制剂;(7)术中血压波动超过基础值的 20%,且通过调整麻醉深度 5 min 不能恢复而需应用血管活性药物;(8)术前 Hb≤100 g/L 及围术期输血。

ARHGEF11 R1467H 基因位点分型 所有患者术前 1 d 禁食禁饮 8 h 后抽取外周血 5 ml,EDTA 抗凝,采用标准酚-氯仿法抽提外周血白细胞基因组 DNA,并溶于 TE(Tris-EDTA)缓冲液置于 -20 ℃ 保存。应用 Primer 5.0 软件设计引物,上游引物 5'-ACAGGAACGGGAGGATAGC-3',下游引物 5'-GGAATGGTTTTGGGGTGATG-3';PCR 反

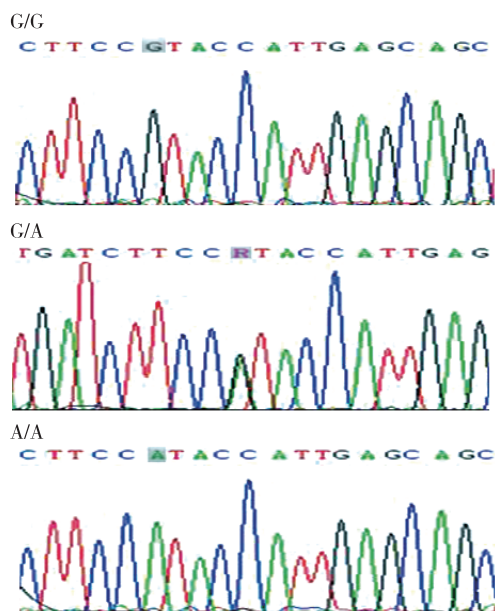
应体系 25 μ l,其中 10×PCR 缓冲液 2.5 μ l、dNTPs 2.0 μ l、上下游引物各 1.0 μ l、Taq 酶 0.2 μ l、基因组 DNA 3 μ l,灭菌去离子水补足 25 μ l 体系。PCR 反应条件:预变性 94 ℃ 5 min,35 次循环;变性 94 ℃ 30 s,退火 63 ℃ 30 s,延伸 72 ℃ 50 s;终末延伸 72 ℃ 10 min。PCR 产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳确认扩增结果,PCR 产物长度为 377 bp。扩增产物分别用限制性内切酶 Csp6I (MBI Fermentas) 消化,37 ℃ 水浴孵育 14 h 使样品完全酶切,酶切产物以 2% 琼脂糖凝胶电泳鉴定分型,以溴化乙锭(EB)染色 10 min 后在 Gel Doc 2000 凝胶成像系统(BIO-RAD, 美国)上观察分析结果。G/G 基因型产生 277 bp 和 100 bp 两个片段;G/A 基因型产生 377 bp、277 bp 和 100 bp 三个片段;A/A 基因型的扩增片段不存在 Csp6I 酶切位点,将出现 377 bp 一个片段(图 1)。PCR 扩增产物纯化后,通过 DNA 直接测序进一步证实基因型(图 2)。



注:M 代表 100 bp DNA marker,酶切 PCR 产物产生 3 种基因型:G/G 野生基因型出现 277 bp 和 100 bp 两个片段;G/A 基因型产生 377 bp、277 bp 和 100 bp 三个片段;A/A 基因型仅出现 377 bp 一个片段

图 1 ARHGEF11 R1467H 多态性基因型

麻醉方法 患者均不用术前药,入室后常规监测 ECG、BP、HR、SpO₂、P_{ET}CO₂,连接 AI 指数监测仪监测麻醉深度。采用靶控输注(TCI)方式进行麻醉诱导,TCI 瑞芬太尼效应室靶浓度为 4 ng/ml,丙泊酚初始血浆靶浓度为 3 μ g/ml,根据患者意识情况和 AI 指数的变化调整丙泊酚靶浓度,待患者意识消失或 AI 指数降至 75 以下时静脉注射罗库溴铵 0.6 mg/kg,AI 降至 55 以下时进行气管插管,所有患者气管插管操作均由同一麻醉医师实施,且在 60 s 内完成。维持 P_{ET}CO₂ 在 35~45 mmHg。调整丙泊酚靶浓度维持 AI 40~60,间断静脉注射罗库溴铵 0.2~0.3 mg/kg。手术结束前 30 min 降低瑞芬太尼浓度,并根据患者情况给予一定量舒芬太尼、地佐辛 5 mg 静脉注射,及托烷司琼 5 mg 静脉注射预防术后恶心呕吐(PONV),手术结束时停用丙泊酚。手术结束后待患者自主呼吸完全恢复,呼



注: G/G 指野生型纯合子 G/G 基因型; G/A 指突变型杂合子 G/A 基因型; A/A 指突变型纯合子 A/A 基因型

图 2 ARHGEF11 R1467H 基因多态性位点的 DNA 测序

之能应,脱氧观察 5 min SpO_2 维持在 95% 以上时,可拔除气管导管。

观察指标 于麻醉诱导前(T_0)、插管后 1 min(T_1)、切皮时(T_2)、切皮后 2 h(T_3)、拔管时(T_4)、拔管后 10 min(T_5)抽取外周静脉血,测定 BG 和血浆 Ins 水平,稳态模型评估法计算胰岛素抵抗指数(index of insulin resistance, HOMA-IR) = BG (mmol/L) × Ins (mU/L) / 22.5^[5]。

统计分析 采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析。正态分布计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)

s)表示,组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用重复测量方差分析,不满足正态分布和方差齐性时采用非参数检验。计数资料比较采用 χ^2 检验,基因型和等位基因频率用基因计数法统计,Hardy-Weinberg 平衡遗传定律检验采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

根据基因型将患者分为 3 组,野生型纯合子(G/G)组 91 例、突变型杂合子(G/A)组 53 例和突变型纯合子(A/A)组 5 例。三组患者性别、年龄、身高、体重、BMI、腰臀比差异均无统计学意义(表 1)。

三组手术时间、术中失血量、输液总量、输注胶体液量、麻醉诱导及术中维持的其余药物用量差异均无统计学意义(表 2)。

ARHGEF11 R1467H 基因型频率分布符合 Hardy-weinberg 遗传平衡定律,具有群体代表性(表 3)。

与 G/G 组比较, T_2-T_5 时 G/A 组和 A/A 组 FBG、FINS 和 HOMA-IR 均明显升高($P < 0.05$);与 G/A 组比较, T_1-T_5 时 A/A 组 FBG、HOMA-IR 和 T_3 、 T_4 时 FINS 明显升高($P < 0.05$)。与 T_0 时比较, T_1-T_5 时 G/G 组和 G/A 组 FBG、HOMA-IR 明显升高($P < 0.05$), T_2-T_5 时 G/A 组 FINS 和 A/A 组 FBG、HOMA-IR 明显升高($P < 0.05$)(表 4)。

讨 论

全基因组扫描发现染色体 1q21-q24 是一个与

表 1 三组患者一般情况的比较

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)	BMI(kg/m ²)	腰臀比
G/G 组	91	57/34	54.5 ± 11.9	166.4 ± 6.3	68.0 ± 7.8	24.5 ± 2.4	0.91 ± 0.06
G/A 组	53	33/20	51.8 ± 10.9	167.2 ± 7.0	68.9 ± 8.3	24.6 ± 2.1	0.91 ± 0.06
A/A 组	5	3/2	47.8 ± 6.4	169.2 ± 4.4	63.8 ± 6.2	22.3 ± 2.2	0.86 ± 0.04

表 2 三组患者术中情况及用药的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	手术时间(min)	失血量(ml)	输液总量(ml)	输注胶体液量(ml)	舒芬太尼(μg)	丙泊酚(mg)	瑞芬太尼(mg)
G/G 组	91	161.7 ± 20.1	517.0 ± 142.3	1 985.7 ± 200.2	627.9 ± 81.6	12.0 ± 4.3	151.5 ± 31.6	2.19 ± 0.3
G/A 组	53	159.1 ± 21.5	500.2 ± 149.7	1 973.8 ± 213.4	621.0 ± 71.0	11.9 ± 3.8	140.2 ± 29.7	2.12 ± 0.2
A/A 组	5	163.0 ± 17.2	514.0 ± 136.9	1 860.0 ± 216.2	606.0 ± 84.7	11.6 ± 3.8	145.0 ± 16.6	2.12 ± 0.3

表 3 T2DM 患者 ARHGEF11 R1467H 基因型及等位基因频率分布

指标	ARHGEF11 R1467H 基因型				ARHGEF11 R1467H 等位基因		
	G/G	G/A	A/A	合计	G	A	合计
例数	91	53	5	149	235	63	298
频率(%)	61.1	35.6	3.3	100	78.9	21.1	100

表 4 三组患者不同时点 BG、Ins 和 HOMA-IR 的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅
BG (mmol/L)	G/G 组	91	7.1±1.3	7.2±1.2 ^c	7.5±1.3 ^c	10.6±2.2 ^c	10.8±1.9 ^c	10.5±1.8 ^c
	G/A 组	53	7.5±1.5	7.6±1.5 ^c	8.1±1.5 ^{ac}	11.3±1.7 ^{ac}	11.5±1.5 ^{ac}	11.1±1.3 ^{ac}
	A/A 组	5	8.4±1.7 ^a	8.9±1.5 ^{ab}	9.3±1.3 ^{abc}	14.2±2.1 ^{abc}	14.4±1.7 ^{abc}	13.2±1.0 ^{abc}
Ins (mU/L)	G/G 组	91	5.8±3.1	5.8±3.2	6.0±3.2	6.7±3.3 ^c	7.2±3.7 ^c	6.8±3.2 ^c
	G/A 组	53	6.5±3.6	6.7±3.6	7.3±3.8 ^{ac}	7.9±3.7 ^{ac}	8.7±3.8 ^{ac}	8.0±3.7 ^{ac}
	A/A 组	5	8.0±1.9	8.7±2.4	9.8±2.4 ^a	12.4±2.6 ^{ab}	13.3±2.9 ^{abc}	10.8±2.6 ^a
HOMA-IR	G/G 组	91	1.8±1.1	1.9±1.1 ^c	2.0±1.1 ^c	3.1±1.6 ^c	3.4±1.9 ^c	3.1±1.4 ^c
	G/A 组	53	2.1±1.2	2.2±1.2 ^c	2.6±1.4 ^{ac}	4.1±2.2 ^{ac}	4.5±2.1 ^{ac}	4.0±1.9 ^{ac}
	A/A 组	5	3.1±1.4 ^a	3.5±1.5 ^{ab}	4.1±1.4 ^{abc}	7.8±2.0 ^{abc}	8.6±2.6 ^{abc}	6.4±1.8 ^{abc}

注:与 G/G 组比较,^a $P<0.01$;与 G/A 组比较,^b $P<0.05$;与 T₀ 比较,^c $P<0.05$

T2DM 呈强烈连锁的新区域^[6-7],而人类 ARHGEF11 基因也正定位于此。ARHGEF11 基因第 39 外显子 R1467H 多态性位点的核苷酸由鸟嘌呤(G)突变为腺嘌呤(A),导致第 1467 位的精氨酸被置换成组氨酸(Arginine→Histidine),为一错义突变。有研究显示此替换可能通过直接改变蛋白质的结构,引起蛋白质相互作用的改变,或者引起第 1467 位氨基酸的磷酸化而导致基因表达的改变,从而调节 ARHGEF11 蛋白的活动^[8]。ARHGEF11 能够与小 G 蛋白相互作用,Rho 属于小 G 蛋白超家族成员,并因具有 GTP 酶活性,又称为 Rho GTP 酶。Rho GTP 酶具有与 GDP 或 GTP 结合的两种失活或激活状态,前者定位在细胞浆内,而后者与细胞膜相结合作为调节细胞信号转导通路的信号转换器^[9]。ARHGEF11 是启动 Rho GTP 酶活性的启动子之一,参与 G 蛋白信号转导和众多细胞内活动的调节,包括胰岛 β 细胞凋亡、胰岛素分泌、胰岛素信号转导及脂质代谢等过程。人类 ARHGEF11 在体内胰岛素介导葡萄糖代谢的主要器官如肝脏、肌肉、胰岛和脂肪组织中高度表达^[9]。

最近多项研究表明,ARHGEF11 基因 R1467H

多态性(dbSNP ID:rs945508)与 T2DM 相关。Ma 等^[10]对皮马(Pima)印第安人的研究发现,ARHGEF11 基因 R1467H 位点的 A 等位基因携带者的个体较 G 等位基因携带者的个体患青年型 T2DM 的风险性明显增加($OR=3.4, 95\% CI 1.29 \sim 8.93, P=0.01$),提示该位点 A 等位基因可能是诱发该人群 T2DM 的一个危险因素。Bottcher 等^[11]对德国高加索人群的研究发现,该多态性位点的 A 等位基因在 T2DM 组和空腹血糖调节受损组较正常对照组有显著更高的频率。Chang 等^[12]对日本人群的研究进一步表明 ARHGEF11 基因与 T2DM 的易感性相关。

麻醉和手术会对 T2DM 患者产生较强的应激反应,麻醉诱导过程中的气管插管及诱导后的切皮都会引起交感-肾上腺髓质系统兴奋和肾素-血管紧张素-醛固酮系统功能异常活跃,导致儿茶酚胺分泌增多,血压升高、心率加快^[13]。应激反应、全麻药作用等都可抑制 T2DM 患者胰岛素分泌,增加胰岛素抵抗,促进胰高血糖素分泌,使血糖增高,造成应激性高血糖状态,甚至发生酮症酸中毒及非酮症高渗性昏迷而危及患者安全^[14]。

本研究结果表明 ARHGEF11 R1467H 基因多态性与全麻 T2DM 患者术中血糖波动有一定的相关性,进一步提示 G/A 基因型和 A 等位基因可能是诱发患者术中高血糖的一个危险因素,与 Ma 等^[10]和 Bottcher 等^[11]的报道相一致。本研究结果提示 T2DM 患者 A 等位基因携带者(G/A+A/A 基因型)发生血糖升高和胰岛素抵抗的危险性更高,程度更严重。故而认为,汉族全麻 T2DM 患者 ARHGEF11 基因 R1467H 多态性与胰岛素抵抗有一定的相关性。Bottcher 等^[11]研究显示,R1467H G/G 基因型携带者比 G/A 基因型和 A/A 基因型的个体有更低的平均 2 小时血糖水平。Ma 等^[10]的研究表明,A 等位基因与更低的平均葡萄糖处理率和平均非氧化葡萄糖储存率有关,显示 A 等位基因携带者倾向于发生胰岛素抵抗。本研究结果与之相近。

综上所述,ARHGEF11 基因 R1467H 多态性与汉族全麻 T2DM 患者术中高血糖和胰岛素抵抗具有相关性,G/A 基因型和 A/A 基因型的个体在麻醉手术应激状态下血糖和胰岛素水平显著升高,胰岛素抵抗水平增强。但本研究纳入的样本量有限,可能具有一定局限性。因此,需要更多大样本量的临床研究证实 ARHGEF11 基因 R1467H 多态性对全麻 T2DM 患者血糖和胰岛素水平的影响。

参 考 文 献

- [1] Fu M, Sabra MM, Damcott C, et al. Evidence that Rho guanine nucleotide exchange factor 11 (ARHGEF11) on 1q21 is a type 2 diabetes susceptibility gene in the Old Order Amish. *Diabetes*, 2007, 56(5): 1363-1368.
- [2] Jin QS, Kim SH, Piao SJ, et al. R1467H variants of Rho guanine nucleotide exchange factor 11 (ARHGEF11) are associated with type 2 diabetes mellitus in Koreans. *Korean Diabetes J*, 2010, 34(6): 368-373.
- [3] 田波, 吴艳, 李启富, 等. Rho 蛋白鸟苷酸交换因子 11 基因 R1467 多态性与多囊卵巢综合征的相关性研究. *山西医药杂志*, 2016, 45(20): 2353-2356.
- [4] 杨瑞, 秦秦, 张昕, 等. 糖尿病患者全麻下行上腹部手术中血糖和糖代谢激素的变化. *临床麻醉学杂志*, 2008, 24(4): 292-294.
- [5] Garg MK, Dutta MK, Mahalle N. Study of beta-cell function (by HOMA model) in metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab*, 2011, 15(1): S44-S49.
- [6] Hsueh WC, St Jean PL, Mitchell BD, et al. Genome-wide and fine-mapping linkage studies of type 2 diabetes and glucose traits in the Old Order Amish: evidence for a new diabetes locus on chromosome 14q11 and confirmation of a locus on chromosome 1q21-q24. *Diabetes*, 2003, 52(2): 550-557.
- [7] Xiang K, Wang Y, Zheng T, et al. Genome-wide search for type 2 diabetes/impaired glucose homeostasis susceptibility genes in the Chinese: significant linkage to chromosome 6q21-q23 and chromosome 1q21-q24. *Diabetes*, 2004, 53(1): 228-234.
- [8] Gu J, Wu X, Dong Q, et al. A nonsynonymous single-nucleotide polymorphism in the PDZ-Rho guanine nucleotide exchange factor (Ser1416Gly) modulates the risk of lung cancer in Mexican Americans. *Cancer*, 2006, 106(12): 2716-2724.
- [9] Cook DR, Rossman KL, Der CJ. Rho guanine nucleotide exchange factors: regulators of Rho GTPase activity in development and disease. *Oncogene*, 2014, 33(31): 4021-4035.
- [10] Ma L, Hanson RL, Que LN, et al. Variants in ARHGEF11, a candidate gene for the linkage to type 2 diabetes on chromosome 1q, are nominally associated with insulin resistance and type 2 diabetes in Pima Indians. *Diabetes*, 2007, 56(6): 1454-1459.
- [11] Bottcher Y, Schleinitz D, Tonjes A, et al. R1467H variant in the rho guanine nucleotide exchange factor 11 (ARHGEF11) is associated with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in German Caucasians. *J Hum Genet*, 2008, 53(4): 365-367.
- [12] Chang YJ, Pownall S, Jensen TE, et al. The Rho-guanine nucleotide exchange factor PDZ-RhoGEF governs susceptibility to diet-induced obesity and type 2 diabetes. *Elife*, 2015, 29(4): e06011.
- [13] Huang L, Xie H, Liu H. Endoplasmic reticulum stress, diabetes mellitus, and tissue injury. *Curr Protein Pept Sci*, 2014, 15(8): 812-818.
- [14] Hooper PL, Balogh G, Rivas E, et al. The importance of the cellular stress response in the pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. *Cell Stress Chaperones*, 2014, 19(4): 447-464.

(收稿日期:2017-12-08)