

## · 综述 ·

## ABCG2 基因多态性与痛风

王英楠 成志锋

哈尔滨医科大学附属第四医院内分泌与代谢病科 150001

通信作者:成志锋, Email:18903602198@163.com

【摘要】 ABCG2 是一种尿酸转运蛋白,与其他转运体相比,ABCG2 基因变异种类较多,其基因突变与高尿酸水平以及痛风相关,因此对于 ABCG2 基因多态性的功能研究众多,其功能障碍主要损害尿酸转运功能,使血尿酸水平升高,从而导致痛风发作。近年研究发现,ABCG2 具有 3 种常见变异体及大量稀有变异体,其中 Q141K、Q126X 影响痛风发生;V12M 具有痛风保护作用;大多稀有变异体则因其质膜定位不足或无尿酸转运功能而不参与痛风的发生。同时, Q141K 也被证实参与痛风治疗药物的不良反应。

【关键词】 痛风;ABCG2;基因多态性

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200216-02026

**ABCG2 Gene polymorphism and gout** Wang Yingnan, Cheng Zhifeng. Department of Endocrinology and Metabolism, The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Cheng Zhifeng, Email:18903602198@163.com

【Abstract】 ABCG2 is a kind of uric acid transporters, and compared to other transporters, ABCG2 has more gene variant species, the mutation has been linked to high levels of uric acid and gout, therefore, there are many studies on the polymorphism function of ABCG2 gene, its dysfunction mainly damages uric acid transfer function to produce higher levels of uric acid, causing gout attacks. In recent years, it has been found that ABCG2 has three common variants and a large number of rare variants. Among them, Q141K and Q126X affect the occurrence of gout. V12M has the protective effect of gout. Most rare variants were found not to be involved in the occurrence of gout due to inadequate plasma membrane localization or lack of uric acid transport. Meanwhile, Q141K has also been confirmed to be involved in the adverse reactions of drugs used in gout.

【Key words】 Gout; ABCG2; Gene polymorphism

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200216-02026

痛风是单钠尿酸盐晶体沉积在组织中产生的全身性疾病。血尿酸高于特定阈值是尿酸晶体形成的一个前提。尽管高尿酸血症是痛风的主要致病因素,但许多高尿酸血症患者不会发生痛风及形成尿酸盐晶体。事实上只有 4.9% 的尿酸高于  $9 \text{ mg} \cdot \text{dl}^{-1}$  者会发生痛风<sup>[1]</sup>。因此,有理由认为其他因素如遗传易感性在痛风发生中占有一席之地<sup>[2]</sup>。故本文整理了 ATP 结合盒亚家族 G (ABCG) 2 基因多态性与痛风的最新研究,旨在更好指导痛风临床工作。

## 1 ABCG2 概述

ABCG 由 5 个成员组成: ABCG1、ABCG2、ABCG4、ABCG5 和 ABCG8。这些成员由氨基末端的单个 ABC 盒组成,后面是 6 个跨膜结构域,并且为

了具有功能活性,它们形成异二聚体<sup>[3]</sup>。免疫组织化学染色显示,其家族位于正常组织的上皮顶端(即靠近管腔侧),如结肠上皮、胎盘合体滋养细胞、小肠上皮、肝脏(胆小管)、乳腺(小叶和输乳管)、静脉内皮和毛细血管<sup>[4]</sup>。

其中,ABCG2 定位于染色体 4q22,最初在胎盘组织中被鉴定并且是来自人乳腺癌细胞系的异生素转运蛋白,因此它也被称为“乳腺癌抗性蛋白”(BCRP)<sup>[5-6]</sup>。除肿瘤细胞外,ABCG2 在胎盘中高表达,其次是脑、肝、前列腺、小肠和结肠<sup>[5]</sup>。ABCG2 是一种新近发现的尿酸转运蛋白,在痛风发生、发展过程中其主要表达于近曲小管的管腔膜侧,与其他转运体相比,其基因变异种类较多,并且基因突变与高尿酸水平、痛风密切相关<sup>[7]</sup>。

## 2 ABCG2 基因多态性与痛风

ABCG2 单核苷酸多态性 (SNP) 可损害尿酸转运功能,使血尿酸水平升高,从而导致痛风发作<sup>[8]</sup>。对非洲爪蟾卵母细胞的实验发现,表达 Q141K SNP 的 ABCG2 卵母细胞的尿酸转运率比表达野生型 ABCG2 的卵母细胞低 50% 以上,在细胞层次上证实 ABCG2 SNPs 与痛风有关<sup>[9]</sup>。在一项对 104 例原发性痛风患者和 300 名对照者的研究中发现,正常排泄者体内 ABCG2 SNP 是排泄不足者的 10 倍,且 ABCG2 SNP 在排泄不足者和正常排泄者中均与痛风呈正相关<sup>[10]</sup>。所以近年来许多项目组通过全基因组关联分析研究了与痛风有关的 ABCG2 SNP,并确定了许多 SNP 位点<sup>[11]</sup>。

**2.1 Q141K (rs2231142)** 研究表明,虽然尚未完全了解单钠尿酸盐晶体形成的原理,但 Q141K 会导致尿酸盐优先转运到关节中(或减少关节内尿酸盐流出),从而导致饱和尿酸盐浓度更高和单钠尿酸盐晶体形成,促进对单钠尿酸盐晶体的免疫反应,促进无症状高尿酸血症向痛风的进展<sup>[12]</sup>。对捷克痛风患者进行 ABCG2 分析发现, Q141K 与痛风发展独立相关<sup>[7,13]</sup>。并可影响痛风的发病年龄、肾功能、体重指数和 C 反应蛋白水平<sup>[14]</sup>。2014 年一项研究发现, Q141K 是在日本人群、白种人群以及非裔美国人群中的常见变异<sup>[15]</sup>。2019 年一项针对捷克小儿发作(18 岁以前)高尿酸血症和痛风的 ABCG2 的研究结果表明, Q141K 同样是小儿的常见变异<sup>[16]</sup>。而中国的一项研究分析了 Q141K SNP 与痛风并发症的关系,结果表明, ABCG2 Q141K 可以预测中国汉族男性人群中原发性痛风患者发生特定肾脏合并症的风险<sup>[17]</sup>。

**2.2 Q126X (rs72552713)** 对 3 个不同种族群体的比较发现, Q126X 在日本人群中为常见变异,而在白种人和非裔美国人中是罕见变异<sup>[15]</sup>。日本一项涉及 480 例痛风患者及 480 名正常男性对照的痛风相关研究表明, ABCG2 的常见功能异常变异 Q126X 和 Q141K 与痛风易感性和痛风发作年龄密切相关,且 Q126X 是日本人群中的常见变异<sup>[18]</sup>。同时越南一项研究表明, ABCG2 Q126X 可能与越南人群的痛风有关,其中 T 等位基因可能是痛风易感性的危险因素<sup>[19]</sup>。而对中国台湾汉族人群的研究则发现, Q126X 与血尿酸水平无关<sup>[20]</sup>。因此 Q126X 变异与种族具有较大关系。

**2.3 V12M (rs2231137)** 研究发现, V12M 等位基因与中国男性痛风密切相关,而 V12M 中的次要 A 等位基因对痛风的易感性有保护作用<sup>[21]</sup>。2017 年

一项研究发现,与欧洲患病人群相比,捷克痛风病例中 V12M 替代等位基因的表达不足<sup>[7]</sup>。另有研究显示, V12M 等位基因对中国台湾原住民具有预防痛风的作用<sup>[22]</sup>。荟萃分析发现, V12M 在新西兰波利尼西亚人和英国生物库样本集中与痛风 ( $OR=0.81$ ,  $P=0.02$ ) 相关,且 V12M 等位基因同样具有保护作用 ( $OR=0.73$ ,  $P<0.0001$ )<sup>[7]</sup>。另一项研究表明, V12M 在日本人群中与痛风敏感性没有显著相关性<sup>[18]</sup>。

**2.4 其他稀有变异体** 越南研究评估了 ABCG2 基因的另一个罕见变异体 rs12505410,未发现其与痛风相关,但是当将痛风患者分为不同基因型时, SNP 和血尿酸水平与收缩压之间存在显著相关性<sup>[19]</sup>。而在汉族人群中发现该 SNP 不仅与痛风易感性和高血尿酸水平有关,而且与癌症易感性有关<sup>[23]</sup>。Toyoda 等<sup>[24]</sup>对 250 例欧洲血统的捷克人(68 例原发性高尿酸血症患者和 182 例原发性痛风患者)进行直接测序,得到 ABCG2 的 9 种稀有变异体: R147W (rs372192400)、T153M (rs753759474)、F373C (rs752626614)、T421A (rs199854112)、T434M (rs769734146)、S476P (未注释)、S572R (rs200894058)、D620N (rs34783571) 和三碱基缺失 K360del (rs750972998)。对上述罕见变异体的功能分析显示, R147W 和 S572R 的质膜定位不足, T153M 和 F373C 的细胞蛋白水平较低, T434M 和 S476P 的尿酸盐摄取功能无效。因此,发现的 9 种罕见的 ABCG2 变异体显示出较低的功能或无效功能。此外,一种新型变异体 I242T (未注释) 几乎无法从细胞内向细胞外排泄尿酸盐,即无尿酸转运功能<sup>[25]</sup>。

## 3 ABCG2 基因多态性与痛风药物治疗

**3.1 别嘌呤醇** Q141K SNP 也影响痛风的治疗反应<sup>[26]</sup>。研究表明,在血清尿酸盐浓度大于  $6\text{ mg}\cdot\text{dl}^{-1}$ , 别嘌呤醇大于  $300\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$  时, ABCG2 Q141K 基因型与别嘌呤醇的不良反应有关。Q141K 改变别嘌呤醇反应的机制仍不清楚,而 ABCG2 是别嘌呤醇和羟嘌呤醇的外排泵, ABCG2 Q141K 变异体损害 ABCG2 功能,导致细胞内别嘌呤醇和羟嘌呤醇的积累。然而, ABCG2 仅转运羟嘌呤醇,因此 ABCG2 Q141K 可导致羟嘌呤肾脏排泄减少、血清羟嘌呤水平升高,从而使药物产生更大的降尿酸作用<sup>[27]</sup>。但是,一项对接受别嘌呤醇治疗后的痛风患者进行 Q141K 和羟嘌呤浓度的研究显示, Q141K 等位基因与较小的羟嘌呤增加幅度和较差的尿酸盐降低效果相关<sup>[28]</sup>。表明 ABCG2 Q141K 与别嘌呤醇向羟嘌呤醇的转化率降低或对羟嘌呤醇的肾脏排泄率增加有关,根据当

前对ABCG2功能的了解,后者似乎更可能解释这一现象,但是这些数据同样显示ABCG2 Q141K与别嘌呤醇的不良反应有关<sup>[27]</sup>。2018 年的一项荟萃分析认为,Q141K与别嘌呤醇反应相关( $OR = 2.35, P = 7.3 \times 10^{-4}$ )<sup>[29]</sup>。而与此相反的是,中国一项研究发现,Q141K 的每种基因型均与别嘌呤醇应答无关( $P = 0.588$ ),即不能预测别嘌呤醇的反应<sup>[18]</sup>。此项结论与上述结果明显相反,基于文献查阅,笔者认为此项差异可能与 Q141K 的基因型以及试验过程中种族、药物依从性及干预有关,该结论还有待进一步探究。

**3.2 非布司他** 非布司他与别嘌呤醇同属黄嘌呤氧化酶抑制剂,是高尿酸血症和痛风的另一种治疗药物。非布司他是黄嘌呤氧化酶的非嘌呤选择性抑制剂,对参与嘌呤和嘧啶代谢的其他酶无影响。研究表明,ABCG2转运羟嘌呤醇而并不转运非布司他,因此,对于存在功能失调性ABCG2(Q141K、Q126X)的患者,别嘌呤醇可能需要调整剂量,而非布司他则不需要<sup>[30]</sup>。同样还有研究发现,ABCG2 Q141K与非布司他反应之间没有显著的相关性。虽然同属于黄嘌呤氧化酶抑制剂,但是非布司他的分子结构和作用机制与别嘌呤醇或羟嘌呤醇有很大不同,这可能是ABCG2 Q141K与非布司他反应缺乏关联的潜在原因<sup>[31]</sup>。

#### 4 小结

随着时代发展,痛风的发病率逐年上升,给患者带来极大的身体痛苦和财产损失,因此越来越受到广大群众及国内外学者的重视。目前痛风的病因、发病机制、治疗及药物研发方面国内外已取得较大进展,但国内对于痛风相关基因的研究仍处于起步阶段。当前需要对痛风易感基因ABCG2进行深入研究,为临床的诊断、治疗、新药开发提供指导,以达到个体化诊疗的目标。

#### 参 考 文 献

- [1] Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO, et al. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study[J]. Am J Med, 1987, 82 (3): 421-426. DOI: 10. 1016/0002-9343(87)90441-4.
- [2] Singh JA, Shah N, Edwards NL. A cross-sectional internet-based patient survey of the management strategies for gout [J]. BMC Complement Altern Med, 2016, 16: 90. DOI: 10. 1186/s12906-016-1067-3.
- [3] Kusuha H, Sugiyama Y. ATP-binding cassette, subfamily G (ABCG family) [J]. Pflugers Arch, 2007, 453 (5): 735-744. DOI: 10. 1007/s00424-006-0134-x.
- [4] Maliepaard M, Scheffer GL, Faneytel F, et al. Subcellular localization and distribution of the breast cancer resistance protein transporter in normal human tissues [J]. Cancer Res, 2001, 61 (8): 3458-3464. DOI: 10. 1016/S0165-4608(00)00403-9.
- [5] Allikmets R, Schriml LM, Hutchinson A, et al. A human placenta-specific ATP-binding cassette gene (ABCP) on chromosome 4q22 that is involved in multidrug resistance [J]. Cancer Res, 1998, 58 (23): 5337-5339. DOI: 10. 1016/j. bbmt. 2014. 11. 496.
- [6] Doyle LA, Yang W, Abruzzo LV, et al. A multidrug resistance transporter from human MCF-7 breast cancer cells [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998, 95 (26): 15665-15670. DOI: 10. 1073/pnas. 95. 26. 15665.
- [7] Stiburkova B, Pavelcova K, Zavada J, et al. Functional non-synonymous variants of ABCG2 and gout risk [J]. Rheumatology (Oxford), 2017, 56 (11): 1982-1992. DOI: 10. 1093/rheumatology/kex295.
- [8] Fujita K, Ichida K. ABCG2 as a therapeutic target candidate for gout [J]. Expert Opin Ther Targets, 2018, 22 (2): 123-129. DOI: 10. 1080/14728222. 2018. 1420167.
- [9] Woodward OM, Kottgen A, Coresh J, et al. Identification of a urate transporter, ABCG2, with a common functional polymorphism causing gout [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106 (25): 10338-10342. DOI: 10. 1073/pnas. 0901249106.
- [10] Torres RJ, de Miguel E, Bailen R, et al. Tubular urate transporter gene polymorphisms differentiate patients with gout who have normal and decreased urinary uric acid excretion [J]. J Rheumatol, 2014, 41 (9): 1863-1870. DOI: 10. 3899/jrheum. 140126.
- [11] Phipps-Green AJ, Merriman ME, Topless R, et al. Twenty-eight loci that influence serum urate levels; analysis of association with gout [J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75 (1): 124-130. DOI: 10. 1136/annrheumdis-2014-205877.
- [12] Major TJ, Dalbeth N, Stahl EA, et al. An update on the genetics of hyperuricaemia and gout [J]. Nat Rev Rheumatol, 2018, 14 (6): 351-353. DOI: 10. 1038/s41584-018-0004-x.
- [13] Stiburkova B, Miyata H, Závada J, et al. Novel dysfunctional variant in ABCG2 as a cause of severe tophaceous gout; biochemical, molecular genetics and functional analysis [J]. Rheumatology, 2016, 55 (1): 191-194. DOI: 10. 1093/rheumatology/kev350.
- [14] Horváthová V, Bohatá J, Pavlíková M, et al. Interaction of the p. Q141K variant of the ABCG2 gene with clinical data and cytokine levels in primary hyperuricemia and gout [J]. J Clin Med, 2019, 8 (11): 1965. DOI: 10. 3390/jcm8111965.
- [15] Sakiyama M, Matsuo H, Takada Y, et al. Ethnic differences in ATP-binding cassette transporter, sub-family G, member 2 (ABCG2/BCRP): genotype combinations and estimated functions [J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2014, 29 (6): 490-492. DOI: 10. 2133/dmpk. DMPK-14-SC-041.
- [16] Stiburkova B, Pavelcova K, Pavlikova M, et al. The impact of dysfunctional variants of ABCG2 on hyperuricemia and gout in pediatric-onset patients [J]. Arthritis Res Ther, 2019, 21 (1): 77. DOI: 10. 1186/s13075-019-1860-8.
- [17] Zhang K, Li C. ABCG 2 gene polymorphism rs2231142 is associated with gout comorbidities but not allopurinol response in primary gout patients of a Chinese Han male population [J]. Hereditas, 2019, 156: 26. DOI: 10. 1186/s41065-019-0103-y.
- [18] Higashino T, Takada T, Nakaoka H, et al. Multiple common and rare variants of ABCG2 cause gout [J]. RMD Open, 2017, 3 (2): e000464. DOI: 10. 1136/rmdopen-2017-000464.
- [19] Duong NT, Ngoc NT, Thang NT, et al. Polymorphisms of

- ABCG2 and SLC22A12 genes associated with gout risk in Vietnamese population [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55 (1): 8. DOI:10.3390/medicina55010008.
- [20] Cheng ST, Wu S, Su CW, et al. Association of ABCG2 rs2231142-A allele and serum uric acid levels in male and obese individuals in a Han Taiwanese population[J]. *J Formos Med Assoc*, 2017, 116(1):18-23. DOI:10.1016/j.jfma.2015.12.002.
- [21] Zhou D, Liu Y, Zhang X, et al. Functional polymorphisms of the ABCG2 gene are associated with gout disease in the Chinese Han male population [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15 (5): 9149-9159. DOI:10.3390/ijms15059149.
- [22] Tu HP, Ko AM, Chiang SL, et al. Joint effects of alcohol consumption and ABCG2 Q141K on chronic tophaceous gout risk [J]. *J Rheumatol*, 2014, 41 (4): 749-758. DOI: 10.3899/jrheum.130870.
- [23] Li Z, Zhou Z, Hou X, et al. Replication of gout/urate concentrations GWAS susceptibility loci associated with gout in a Han Chinese population[J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 4094. DOI: 10.1038/s41598-017-04127-4.
- [24] Toyoda Y, Mančiková A, Krylov V, et al. Functional characterization of clinically-relevant rare variants in ABCG2 identified in a gout and hyperuricemia cohort [J]. *Cells*, 2019, 8 (4): 363. DOI:10.3390/cells8040363.
- [25] Toyoda Y, Pavelcová K, Klein M, et al. Familial early-onset hyperuricemia and gout associated with a newly identified dysfunctional variant in urate transporter ABCG2[J]. *Arthritis Res Ther*, 2019, 21 (1): 219. DOI:10.1186/s13075-019-2007-7.
- [26] Roberts RL, Wallace MC, Phipps-Green AJ, et al. ABCG2 loss-of function polymorphism predicts poor response to allopurinol in patients with gout [J]. *Pharmacogenomics J*, 2017, 17 (2): 201-203. DOI:10.1038/tpj.2015.101.
- [27] Stamp LK, Chapman PT, Barclay M, et al. Relationships between allopurinol dose, oxypurinol concentration and urate lowering response in search of a minimum effective oxypurinol concentration[J]. *Clin Transl Sci*, 2020, 13 (1): 110-115. DOI: 10.1111/cts.12686.
- [28] Stamp LK, Wallace M, Roberts RL, et al. ABCG2 rs2231142 (Q141K) and oxypurinol concentrations in people with gout receiving allopurinol [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2018, 33 (6): 241-242. DOI:10.1016/j.dmpk.2018.09.002.
- [29] Wallace MC, Roberts RL, Nanavati P, et al. Association between ABCG2 rs2231142 and poor response to allopurinol: replication and meta-analysis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2018, 57 (4): 656-660. DOI:10.1093/rheumatology/kex467.
- [30] Nakamura M, Fujita K, Toyoda Y, et al. Investigation of the transport of xanthine dehydrogenase inhibitors by the urate transporter ABCG2[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2018, 33 (1): 77-81. DOI:10.1016/j.dmpk.2017.11.002.
- [31] Stamp LK, Topless R, Miner JN, et al. No association between ATP-binding cassette transporter G2 rs2231142 (Q141K) and urate-lowering response to febuxostat [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2019, 58 (3): 547-548. DOI: 10.1093/rheumatology/key423.

(收稿日期:2020-02-16)

(本文编辑:饶颖)

(上接第 346 页)

- [17] Gan KX, Wang C, Chen JH, et al. Mitofusin-2 ameliorates high-fat diet-induced insulin resistance in liver of rats[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19 (10): 1572-1581. DOI: 10.3748/wjg.v19.i10.1572.
- [18] Contreras-Ferrat A, Lavandero S, Jaimovich E, et al. Calcium signaling in insulin action on striated muscle[J]. *Cell Calcium*, 2014, 56(5): 390-396. DOI:10.1016/j.ceca.2014.08.012.
- [19] Tubbs E, Chanon S, Robert M. Disruption of mitochondria-associated endoplasmic reticulum membrane (MAM) integrity contributes to muscle insulin resistance in mice and humans[J]. *Diabetes*, 2018, 67(4): 636-650. DOI:10.2337/db17-0316.
- [20] Wang CH, Chen YF, Wu CY, et al. Cisd2 modulates the differentiation and functioning of adipocytes by regulating intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  homeostasis[J]. *Mol Genet*, 2014, 23 (18): 4770-4785. DOI:10.1093/hmg/ddu193.
- [21] Arruda AP, Pers BM, Parlakg  l G, et al. Chronic enrichment of hepatic endoplasmic reticulum-mitochondria contact leads to mitochondrial dysfunction in obesity[J]. *Nat Med*, 2014, 20 (12): 1427-1435. DOI:10.1038/nm.3735.
- [22] Thoudam T, Ha CM, Leem J, et al. PDK4 augments ER-mitochondria contact to dampen skeletal muscle insulin signaling during obesity[J]. *Diabetes*, 2019, 68(3): 571-586. DOI:10.2337/db18-0363.
- [23] Rieusset J. Role of endoplasmic reticulum-mitochondria communication in type 2 diabetes[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 997: 171-186. DOI: 10.1007/978-981-10-4567-7\_13.
- [24] Klec C, Madreiter-Sokolowski CT, Stryeck S, et al. Glycogen synthase kinase 3 beta controls presenilin-1-mediated endoplasmic reticulum  $\text{Ca}^{2+}$  leak directed to mitochondria in pancreatic islets and beta-cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 52 (1): 57-75. DOI: 10.33594/000000005.
- [25] Rutter GA, Pinton P. Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes in insulin signaling [J]. *Diabetes*, 2014, 63 (10): 3163-3165. DOI:10.2337/db14-0812.
- [26] hivolet C, Vial G, Cassel R, et al. Reduction of endoplasmic reticulum-mitochondria interactions in beta cells from patients with type 2 diabetes[J]. *PLoS One*, 2017, 12 (7): e182027. DOI:10.1371/journal.pone.0182027.
- [27] Dingreville F, Panthu B, Thivolet C, et al. Differential effect of glucose on ER-mitochondria  $\text{Ca}^{2+}$  exchange participates to insulin secretion and to glucotoxicity-mediated dysfunction of  $\beta$  cells[J]. *Diabetes*, 2019, 68(9): 1778-1794. DOI: 10.2337/db18-1112.
- [28] Rieusset J. The role of endoplasmic reticulum-mitochondria contact sites in the control of glucose homeostasis: an update[J]. *Cell Death Disease*, 2018, 9 (3): 1-12. DOI: 10.1038/s41419-018-0416-1.

(收稿日期:2020-01-01)

(本文编辑:刘欣)