

## · 综述 ·

## 遗传学因素对 2 型糖尿病第一时相胰岛素分泌的影响

乔晓玲 郝光霞

山西医科大学附属白求恩医院内分泌科, 太原 030032

通信作者: 郝光霞, Email: bettyxgx2018@126.com

**【摘要】** 第一时相胰岛素分泌下降或缺失是 2 型糖尿病  $\beta$  细胞功能障碍的病理生理学特点, 基因变异及表观遗传学改变影响第一时相胰岛素分泌。 $\beta$  细胞膜上 ATP 敏感钾通道 ( $K_{ATP}^+$ )、L 型钙通道及胰岛素胞吐基因变异降低第一时相胰岛素分泌。 $K_{ATP}^+$  通道调节蛋白基因变异一方面通过降低  $K_{ATP}^+$  亚基磺酰脲类受体 1 (SUR1) 或内向整流钾通道 (Kir6.2) 水平, 另一方面使  $K_{ATP}^+$  关闭障碍降低第一时相胰岛素分泌;  $\beta$  细胞膜 L 型钙通道调节蛋白基因变异通过降低 L 型钙通道活性或数量使第一时相胰岛素分泌下降; 胞吐相关基因突变通过降低质膜停靠的胰岛素颗粒数量, 减少囊泡融合及释放, 进而降低第一时相胰岛素分泌。此外, DNA 甲基化改变、组蛋白乙酰化修饰及 miRNA 表达异常等表观遗传学改变通过影响胰岛素胞吐蛋白表达减少第一时相胰岛素分泌。

**【关键词】** 基因变异; 表观遗传学; 第一时相胰岛素分泌; 2 型糖尿病

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200812-08024

**Effect of genetic factors on first-phase insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus** Qiao

Xiaoling, Xi Guangxia. Bethune Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan 030032, China

Corresponding author: Xi Guangxia, Email: bettyxgx2018@126.com

**【Abstract】** The decrease or loss of first-phase insulin secretion is the pathophysiological feature of  $\beta$ -cell dysfunction in type 2 diabetes. Genetic variations and epigenetic changes can affect the first-phase insulin secretion. The decreased first-phase insulin secretion results from genetic variations in ATP-sensitive potassium channels ( $K_{ATP}^+$ ), L-type calcium channels in  $\beta$ -cell membrane and insulin exocytosis. The genetic variations in  $K_{ATP}^+$  channels regulators reduce the first-phase insulin secretion due to the decreased level of sulfonylurea receptor 1 (SUR1) or inward rectifier potassium channel (Kir6.2) subunit due to the impairment of  $K_{ATP}^+$  closure; the genetic variations regulating L-type calcium channels in  $\beta$ -cell membrane decrease the first-phase insulin secretion by reducing the activity or number of L-type calcium channels. Exocytosis-related gene mutations reduce the first-phase insulin secretion by reducing the number of insulin granules docked in the plasma membrane and reducing the fusion and release of vesicles. In addition, epigenetic changes such as DNA methylation, histone acetylation and abnormal expression of miRNA reduce the first-phase insulin secretion by affecting the expression of insulin exocytotic proteins.

**【Keywords】** Genetic variation; Epigenetics; First-phase insulin secretion; Type 2 diabetes mellitus

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200812-08024

第一时相胰岛素分泌减少是 2 型糖尿病  $\beta$  细胞功能障碍的早期改变, 是造成餐后高血糖的重要原因。影响第一时相胰岛素分泌的因素主要包括脂质代谢因素及遗传学因素。越来越多的研究表明, 遗传学因素在胰岛素分泌过程中起关键作用, 有糖尿病家族史的糖耐量正常人群较无家族史者第一时相胰岛素分泌下降更早且更快<sup>[1]</sup>。全基因组关联研究 (GWAS) 确定了与第一时相胰岛素分泌降低相

关的 21 种 2 型糖尿病风险等位基因, 包括褪黑素受体 1B 基因 (*MTNR1B*)、细胞周期素依赖性激酶 5 调节亚单位相关蛋白类似物 1 基因 (*CDKAL1*)、转录因子 7 类似物 2 基因 (*TCF7L2*)、人胰岛素样生长因子 2 结合蛋白 2 基因 (*IGF2BP2*)、溶质载体家族 30 成员 8 基因 (*SLC30A8*)、腺苷酸环化酶 5 基因 (*ADCY5*) 等<sup>[2]</sup>, 但具体机制尚未完全阐明。现主要围绕基因变异与表观遗传学改变影响第一时相胰岛

素分泌的机制展开综述。

## 1 第一时相胰岛素分泌概述

第一时相胰岛素分泌指糖耐量正常人群经静脉葡萄糖耐量试验 (IVGTT) 后 3 ~ 5 min 出现的第一个胰岛素分泌高峰, 其因临床检测方法不同而名称不同。临床上用 IVGTT 测定时, 第一时相胰岛素分泌称急性胰岛素释放反应或快速相胰岛素分泌; 口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 或馒头餐测定时, 胰岛素高峰在 30 ~ 45 min 出现, 称早期相胰岛素分泌。胰岛素第一时相分泌分子机制是: 生理情况下,  $\beta$  细胞膜上葡萄糖转运蛋白 (GLUT) 将葡萄糖顺浓度梯度转入胞内, 被葡萄糖激酶 (GCK) 磷酸化为葡萄糖-6-磷酸, 进一步氧化生成三磷酸腺苷 (ATP), ATP 与 ATP 敏感钾通道 ( $K_{ATP}^+$ ) 的内向整流钾通道 (Kir6.2) 亚基氨基端结合使  $K_{ATP}^+$  通道关闭, 细胞膜去极化导致  $\beta$  细胞膜上的富含谷氨酰胺/亮氨酸/赖氨酸/丝氨酸的蛋白 (ELKS) 氨基端与 L 型钙通道  $\beta_2/\beta_3$  亚基的 GK 区域结合形成复合物, 再与 L 型钙通道的  $\alpha$  亚基相互作用使钙通道开放,  $Ca^{2+}$  内流增加<sup>[3]</sup>。胞内升高  $Ca^{2+}$  与囊泡膜上突触素 C2 结构域结合激活突触素, 刺激囊泡相关膜蛋白 2 (VAMP2) 与突触融合蛋白-1A/突触相关蛋白-25 (Syntaxin-1A/SNAP-25) 在质膜上形成核心复合物, 在神经突触前膜胞内蛋白-13 (Munc-13) 驱动下, 囊泡与质膜形成融合孔胰岛素颗粒释放。

影响上述过程的基因变异均可改变第一时相胰岛素分泌。*ABCC8*、*E2F8*、*DLG2* 及 *KCNJ11* 基因变异通过改变  $\beta$  细胞膜上  $K_{ATP}^+$  通道结构和功能降低第一时相胰岛素分泌; *ELKS*、*CDKALI*、*TCF7L2* 基因变异通过改变  $\beta$  细胞膜上 L 型钙通道数量及活性降低第一时相胰岛素分泌; 胞吐相关基因 *SOX4* 突变通过影响质膜上停靠的胰岛素颗粒数量及限制质膜融合孔开放使第一时相胰岛素分泌下降。另外, DNA 甲基化、组蛋白乙酰化过程改变及微小 RNA (miRNA) 异常表达通过影响线粒体 ATP 及胞吐相关蛋白水平使第一时相胰岛素分泌下降。

## 2 遗传学因素影响第一时相胰岛素分泌

### 2.1 基因变异影响第一时相胰岛素分泌

2.1.1 调节  $K_{ATP}^+$  通道的基因变异影响第一时相胰岛素分泌  $\beta$  细胞膜  $K_{ATP}^+$  通道由 *ABCC8* 编码的外结合亚基 SUR1 与 *KCNJ11* 编码的内核心亚单位 Kir6.2 构成, 其正常结构及生理功能对第一时相胰岛素分

泌起重要作用。*ABCC8* 及 *E2F8* 基因变异通过改变  $\beta$  细胞膜上  $K_{ATP}^+$  通道结构, 降低第一时相胰岛素分泌。Andrikopoulos 等<sup>[4]</sup> 通过全基因组扫描显示, 新西兰肥胖小鼠 (New Zealand obese, NZO) 7 号染色体上 1 个主要数量性状位点与第一时相胰岛素分泌缺陷有关, 该位点包含 2 个编码  $K_{ATP}^+$  通道蛋白的候选基因 *ABCC8* 和 *KCNJ11*; *ABCC8* 等位基因由于外显子 33 和 34 切除使启动子区域有多个插入/缺失事件及转录本中 211 bp 缺失, 导致胰腺组织中 SUR1 水平降低, 第一时相胰岛素分泌下降。研究证实 NZO 小鼠胰岛中 *E2F8* 基因表达下降导致第一时相胰岛素分泌受损的可能机制有 2 种: 一是 *E2F8* 作为 *ABCC8* 的调控因子使 SUR1 水平下降; 二是 *E2F8* 在转录因子水平上降低 *E2F1* 水平, 通过间接调控 *KCNJ11* 导致 Kir6.2 水平下降, 改变  $K_{ATP}^+$  通道, 减少第一时相胰岛素分泌<sup>[5-6]</sup>。

*DLG2*、*KCNJ11*、*GCK* 基因变异通过使  $K_{ATP}^+$  通道关闭障碍降低, 第一时相胰岛素分泌。*DLG2* 编码突触后密度蛋白 (PSD)-93, 形成用于聚集和锚定膜蛋白的支架复合物, 如电离性 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDARs)。研究表明与 B6 小鼠比较, 具有 *DLG2* 风险等位基因的 B6. NZO-7C 小鼠第一时相胰岛素分泌下降, 其机制可能是 *DLG2* 通过作用于胰岛  $\beta$  细胞上的 NMDAR 导致  $\beta$  细胞膜复极化,  $K_{ATP}^+$  通道关闭障碍, 引起胰岛素分泌下降<sup>[5]</sup>。一项国内研究表明, *KCNJ11* 基因 E23K 位点变异与 2 型糖尿病第一时相胰岛素分泌下降相关, 机制可能是降低  $K_{ATP}^+$  通道对 ATP 的敏感性, 使  $K_{ATP}^+$  通道关闭障碍, 降低胰岛素分泌<sup>[7]</sup>。*GCK* 基因编码 GCK, GCK 将葡萄糖氧化成葡萄糖-6-磷酸, 进一步氧化升高胞内 ATP, 使  $K_{ATP}^+$  通道关闭, 调控胰岛素分泌。研究表明在以 GCK 为靶点的慢病毒转导的短发卡 RNA (shRNA) 模型中, *GCK* 表达下调, 第一时相胰岛素分泌减少, 可能通过抑制胞内 ATP 生成导致  $K_{ATP}^+$  通道关闭障碍, 减少胰岛素分泌<sup>[8]</sup>。

2.1.2 调控  $\beta$  细胞膜 L 型钙通道基因变异影响第一时相胰岛素分泌  $\beta$  细胞膜上 L 型钙通道主要由负责成孔的  $\alpha$  亚基及辅助亚基 ( $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\alpha 2\delta-1$ ) 构成, 在第一时相胰岛素分泌过程中起重要作用。*ELKS* 及 *CDKALI* 基因变异通过改变 L 型钙通道活性降低第一时相胰岛素分泌。*ELKS* 在  $\beta$  细胞膜上调节 L

型钙通道的开放及第一时相胰岛素分泌。Ohara-Imaizumi等<sup>[3]</sup>研究显示,在 $\beta$ 细胞质膜血管侧由 *ELKS* 基因编码的 ELKS 蛋白 N 端区域与 L 型钙通道  $\beta_2/\beta_3$  亚基的 GK 结构形成复合物,再与 L 型钙通道的  $\alpha$  亚基相互作用使该通道开放,增加  $\text{Ca}^{2+}$  内流,调节第一时相胰岛素分泌。在 2 型糖尿病小鼠模型中 *ELKS* 表达下降,钙通道活性下降,胞外  $\text{Ca}^{2+}$  内流受损,第一时相胰岛素释放减少,可能通过影响 L 型钙通道活性致  $\text{Ca}^{2+}$  内流减少,降低胰岛素分泌。*CDKAL1* rs7754840 风险等位基因携带者第一时相胰岛素分泌减少,机制可能是通过减少线粒体 ATP 的生成、降低  $\text{K}_{\text{ATP}}^+$  的反应性及改变 L 型钙通道活性而实现的<sup>[9]</sup>。*TCF7L2* 基因可通过调节 L 型钙通道辅助亚单位  $\alpha 2\delta-1$  合成影响第一时相胰岛素分泌。有研究表明,*TCF7L2* rs7903146 风险等位基因携带者第一时相胰岛素分泌受损<sup>[10]</sup>。Ye 等<sup>[11]</sup>研究表明,在大鼠 INS-1832/13 细胞模型中,编码 L 型钙通道  $\alpha 2\delta-1$  亚基基因 *Cacna2d1* 作为 *Tcf7l2* 基因靶点并受其调控,使用 siRNA 沉默 *Tcf7l2* 基因后,*Cacna2d1* 及  $\alpha 2\delta-1$  蛋白水平下降,质膜 L 型钙通道数量减少, $\text{Ca}^{2+}$  内流下降,第一时相胰岛素分泌减少。

2.1.3 调节胰岛素胞吐过程的基因变异影响第一时相胰岛素分泌 胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高使 VAMP2 与 Syntaxin-1A/SNAP-25 形成复合物,在 Munc-13 驱动作用下使囊泡膜与质膜形成融合孔释放胰岛素颗粒。突触结合蛋白 6 (STXBP6) 调节融合孔的稳定性,在胞吐中起负调控作用。调节融合孔开放的 *SOX4* 基因及调节质膜上停靠胰岛素颗粒的 *SYN-1A* 基因变异会导致胰岛素胞吐过程障碍,进而减少第一时相胰岛素分泌。研究表明,在表达突变型 *SOX4* 小鼠模型中,STXBP6 蛋白水平及活性增加,第一时相胰岛素分泌减少,其可能通过增加 STXBP6 蛋白水平使胰岛素分泌的融合孔开放障碍,从而限制胰岛素分泌<sup>[12-13]</sup>。特异性敲除 *Syn-1A* 基因小鼠, $\beta$  细胞 *Syntaxin-1A* 蛋白水平下降,质膜上停靠的胰岛素分泌颗粒减少,其与质膜的融合数量下降,第一时相胰岛素分泌减少<sup>[14]</sup>。Munc-13 蛋白在胰岛素分泌过程中参与囊泡的运输、锚定、融合及颗粒释放。 $\beta$  细胞特异性 *Munc-13* 基因敲除小鼠糖耐量受损,第一时相胰岛素分泌下降,其可能通过影响囊泡与质膜融合影响胰岛素分泌<sup>[15]</sup>。*Wfs1* 编码 Wolfram 综合征蛋白 1 (WFS1),WFS1 是维持胰岛素颗粒酸性环境所必须

的,可以促进胰岛素的生物合成和囊泡胞吐;此外 WFS1 还参与内质网应激过程。研究表明,与野生型小鼠相比,*Wfs1* 基因敲除小鼠第一时相胰岛素颗粒融合事件下降 41%,其可能通过破坏胰岛素颗粒的酸性环境及扰乱胞内钙稳态,增加内质网应激,影响胰岛素胞吐和融合事件<sup>[16]</sup>。

2.2 表观遗传学影响第一时相胰岛素分泌 表观遗传指可遗传的由非 DNA 序列变化引起基因表达改变,主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA (ncRNAs) 等,上述改变可通过抑制胞吐过程降低胰岛素分泌。

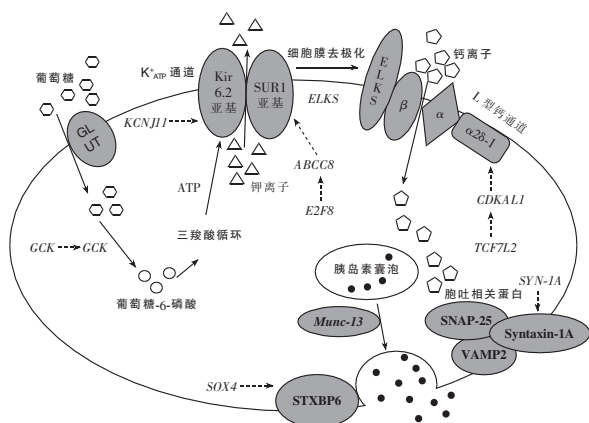
DNA 甲基化指在 DNA 甲基转移酶作用下,通过对基因 CpG 岛二核苷酸进行甲基化修饰,阻碍关键转录因子与启动子结合,抑制基因表达。全基因组甲基化分析显示,在 2 型糖尿病胰岛中有 1 649 个 CpG 位点和 853 个基因存在差异 DNA 甲基化,包括 *EXOC3L2*、*TCF7L2*、*KCNQ1*、*CDKN1A* 等<sup>[16]</sup>。*EXOC3L2* 基因在 2 型糖尿病胰岛中表现为 DNA 甲基化增加和基因表达降低;通过干扰 RNA (siRNA) 使 *EXOC3L2* 基因沉默的  $\beta$  细胞第一时相胰岛素分泌下降,但  $\text{Ca}^{2+}$  电流未受到影响,提示其可能直接影响胰岛素胞吐减少第一时相胰岛素分泌<sup>[17]</sup>。

组蛋白修饰指染色质结构中的核心组蛋白受到不同化学基团的共价修饰调控基因转录,主要包括组蛋白乙酰化。组蛋白乙酰化机制失衡会引起胰岛素分泌改变。研究表明,2 型糖尿病  $\beta$  细胞中组蛋白去乙酰化酶 7 (HDAC7) 表达增加,线粒体 ATP 生成下降, $\beta$  细胞凋亡增加,第一时相胰岛素分泌减少,可能通过减少 DNA 复制及核苷酸代谢基因表达损伤线粒体功能,增加  $\beta$  细胞凋亡,减少胰岛素分泌<sup>[18]</sup>。miRNAs 是一类 19 ~ 22 个核苷酸的 ncRNAs,属于基因表达的转录负调控因子,循环中异常表达的 miRNA 可以影响胰岛素分泌及转运通路等相关基因表达,参与糖尿病的发生发展<sup>[19]</sup>。Salunkhe 等<sup>[20]</sup>研究表明,糖耐量受损患者  $\beta$  细胞 miR-335 过表达与第一时相胰岛素分泌呈负相关,胞吐相关蛋白 SNAP25 水平显著减少,提示 miR-335 过表达通过抑制胞吐减少第一时相胰岛素分泌。

### 3 小结

胰岛素第一时相分泌机制及基因变异作用靶点见图 1。基因变异与表观遗传学改变可通过改变  $\text{K}_{\text{ATP}}^+$  通道、L 型钙通道及胰岛素胞吐过程降低胰岛

素第一时相分泌,为治疗 2 型糖尿病寻找新的治疗靶点提供理论依据。随着 GWAS 技术的发展,越来越多的 2 型糖尿病易感基因被发现,需要扩大研究范围,明确基因变异作用的靶点机制,寻找新治疗药物,使有 2 型糖尿病家族史人群在未来可通过基因干预防治 2 型糖尿病的发生、发展。



注:GLUT:葡萄糖转运蛋白;G6P:葡萄糖-6-磷酸;ATP:三磷酸腺苷;SUR1:磺酰脲类受体 1;Kir6.2:内向整流钾通道;ELKS:富含谷氨酰胺/亮氨酸/赖氨酸/丝氨酸的蛋白;VAMP2:囊泡相关膜蛋白 2;Syntaxin-1A:突触融合蛋白-1A;SNAP-25:突触相关蛋白-25;Munc-13:神经突触前膜胞内蛋白-13

图 1 胰岛素第一时相分泌机制及基因变异作用靶点

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Kong X, Yang Z, Zhang B, et al. Maternal and paternal histories differentially influence risks for diabetes, insulin secretion and insulin resistance in a Chinese population [J]. J Diabetes Investig, 2021, 12(3): 434-445. DOI: 10. 1111/jdi. 13360.
- [2] Wood AR, Jonsson A, Jackson AU, et al. A genome-wide association study of IVGTT-based measures of first-phase insulin secretion refines the underlying physiology of type 2 diabetes variants [J]. Diabetes, 2017, 66(8): 2296-2309. DOI: 10. 2337/db16-1452.
- [3] Ohara-Imaizumi M, Aoyagi K, Yamauchi H, et al. ELKS/voltage-dependent  $\text{Ca}^{2+}$  channel- $\beta$  subunit module regulates polarized  $\text{Ca}^{2+}$  influx in pancreatic  $\beta$  cells [J]. Cell Rep, 2019, 26(5): 1213-1226. e7. DOI: 10. 1016/j. celrep. 2018. 12. 106.
- [4] Andrikopoulos S, Fam BC, Holdsworth A, et al. Identification of ABC8 as a contributory gene to impaired early-phase insulin secretion in NZO mice [J]. J Endocrinol, 2016, 228(1): 61-73. DOI: 10. 1530/JOE-15-0290.
- [5] Yang CH, Mangiafico SP, Waibel M, et al. E2f8 and Dlg2 genes have independent effects on impaired insulin secretion associated with hyperglycaemia [J]. Diabetologia, 2020, 63(7): 1333-1348. DOI: 10. 1007/s00125-020-05137-0.
- [6] Annicotte JS, Blanchet E, Chavey C, et al. The CDK4-pRB-E2F1 pathway controls insulin secretion [J]. Nat Cell Biol, 2009, 11(8): 1017-1023. DOI: 10. 1038/ncb1915.
- [7] Xu M, Hu H, Deng D, et al. Prediabetes is associated with genetic variations in the gene encoding the Kir6. 2 subunit of the pancreatic ATP-sensitive potassium channel (KCNJ11): a case-control study in a Han Chinese youth population [J]. J Diabetes, 2018, 10(2): 121-129. DOI: 10. 1111/1753-0407. 12565.
- [8] Harata M, Liu S, Promes JA, et al. Delivery of shRNA via lentivirus in human pseudoislets provides a model to test dynamic regulation of insulin secretion and gene function in human islets [J]. Physiol Rep, 2018, 6(20): e13907. DOI: 10. 14814/phy2. 13907.
- [9] Ohara-Imaizumi M, Yoshida M, Aoyagi K, et al. Deletion of CDK4 affects mitochondrial ATP generation and first-phase insulin exocytosis [J]. PLoS One, 2010, 5(12): e15553. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0015553.
- [10] Stancáková A, Kuulasmaa T, Paananen J, et al. Association of 18 confirmed susceptibility loci for type 2 diabetes with indices of insulin release, proinsulin conversion, and insulin sensitivity in 5,327 nondiabetic Finnish men [J]. Diabetes, 2009, 58(9): 2129-2136. DOI: 10. 2337/db09-0117.
- [11] Ye Y, Barghouth M, Luan C, et al. The TCF7L2-dependent high-voltage activated calcium channel subunit  $\alpha 2\delta-1$  controls calcium signaling in rodent pancreatic beta-cells [J]. Mol Cell Endocrinol, 2020, 502: 110673. DOI: 10. 1016/j. mce. 2019. 110673.
- [12] Constable JR, Graham ME, Morgan A, et al. Amisyn regulates exocytosis and fusion pore stability by both syntaxin-dependent and syntaxin-independent mechanisms [J]. J Biol Chem, 2005, 280(36): 31615-31623. DOI: 10. 1074/jbc. M505858200.
- [13] Collins SC, Do HW, Hastoy B, et al. Increased expression of the diabetes gene SOX4 reduces insulin secretion by impaired fusion pore expansion [J]. Diabetes, 2016, 65(7): 1952-1961. DOI: 10. 2337/db15-1489.
- [14] Liang T, Qin T, Xie L, et al. New roles of syntaxin-1a in insulin granule exocytosis and replenishment [J]. J Biol Chem, 2017, 292(6): 2203-2216. DOI: 10. 1074/jbc. M116. 769885.
- [15] 李奇, 卢晶, 朱晓蓉, 等. Unc13 基因胰岛  $\beta$  细胞条件性敲除小鼠模型的构建和鉴定 [J]. 首都医科大学学报, 2020, 41(1): 14-20. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-7795. 2020. 01. 003.
- [16] Kondo M, Tanabe K, Amo-Shiomi K, et al. Activation of GLP-1 receptor signalling alleviates cellular stresses and improves beta cell function in a mouse model of Wolfram syndrome [J]. Diabetologia, 2018, 61(10): 2189-2201. DOI: 10. 1007/s00125-018-4679-y.
- [17] Dayeh T, Volkov P, Salö S, et al. Genome-wide DNA methylation analysis of human pancreatic islets from type 2 diabetic and non-diabetic donors identifies candidate genes that influence insulin secretion [J]. PLoS Genet, 2014, 10(3): e1004160. DOI: 10. 1371/journal. pgen. 1004160.
- [18] Daneshpajoo M, Eliasson L, Bacos K, et al. MC1568 improves insulin secretion in islets from type 2 diabetes patients and rescues  $\beta$ -cell dysfunction caused by Hdac7 upregulation [J]. Acta Diabetol, 2018, 55(12): 1231-1235. DOI: 10. 1007/s00592-018-1201-4.
- [19] 郑妙艳, 石文琦, 张美琳, 等. microRNA 作为妊娠糖尿病标志物的研究进展 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2019, 39(4): 272-275. DOI: 10. 3760/ema. j. issn. 1673-4157. 2019. 04. 014.
- [20] Salunkhe VA, Ofori JK, Gandasi NR, et al. MiR-335 overexpression impairs insulin secretion through defective priming of insulin vesicles [J]. Physiol Rep, 2017, 5(21): e13493. DOI: 10. 14814/phy2. 13493.

(收稿日期:2020-08-12)

(本文编辑:刘欣)