

HDAC 抑制剂 CG200745 促进 STZ 诱导糖尿病大鼠胰岛 β 细胞损伤后的再生修复

邓莉莉 邝瑞军 彭艳辉

郴州市第一人民医院北院儿童急危重医学科 423000

通信作者: 邓莉莉, Email: dd01320@163.com

【摘要】 目的 探讨组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂CG200745对链脲佐菌素(STZ)诱导糖尿病病幼鼠胰岛 β 细胞的作用及其可能的机制。**方法** 40 只 Sprague-Dawley (SD) 幼鼠随机分为空白对照组、糖尿病组、CG 低剂量组和 CG 高剂量组, 每组各 10 只。除空白对照组外, 其余组幼鼠腹腔注射 STZ 50 mg/kg 建立糖尿病模型。CG 低、高剂量组分别腹腔注射 CG200745 1.25 mg/(kg · d) 和 5.0 mg/(kg · d), 空白对照组和糖尿病组腹腔注射等量生理盐水。持续给药 3 周后, 测定幼鼠体重、胰腺重量、血糖和血浆胰岛素水平; 苏木精-伊红(HE)染色法检测胰腺病理组织学变化; 免疫组织化学染色检测胰岛素和增殖细胞核抗原(PCNA)表达; 原位末端转移酶标记(TUNEL)染色检测胰岛 β 细胞凋亡率; 应用蛋白免疫印迹法(Western-blot)检测胰腺组织的组蛋白 3(H3)、组蛋白乙酰化 H3(Ac-H3)和磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(PKB 或 Akt)通路蛋白表达水平。**结果** 与空白对照组相比, 糖尿病组幼鼠胰腺组织中胰岛 β 细胞数量明显减少, 且分布不均匀, 排列紊乱, 体重、胰腺重量和血浆胰岛素水平降低(P 均 < 0.05), 胰腺胰岛素、PCNA 和 Ac-H3/H3 表达降低(P 均 < 0.05), 血糖水平、胰岛 β 细胞凋亡率升高(P 均 < 0.05), 胰腺磷酸化磷脂酰肌醇 3 激酶(p-PI3K)/PI3K 和磷酸化蛋白激酶 B(p-Akt)/Akt 蛋白比值降低; 与糖尿病组相比, CG 低、高剂量组幼鼠胰岛 β 细胞数量增多, 且分布和排列趋于规整, 体重、胰腺重量和血浆胰岛素水平明显升高(P 均 < 0.05), 胰腺胰岛素、PCNA 和 Ac-H3/H3 表达升高(P 均 < 0.05), 血糖水平、胰岛 β 细胞凋亡率降低(P 均 < 0.05), 胰腺 p-PI3K/PI3K 和 p-Akt/Akt 蛋白比值升高。**结论** HDAC 抑制剂 CG200745 对糖尿病幼鼠胰岛 β 细胞具有保护作用。

【关键词】 组蛋白去乙酰化酶抑制剂; 糖尿病; 胰岛 β 细胞; 磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 通路

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200618-06050

HDAC inhibitor CG200745 promotes regeneration and repair of islet β -cells in STZ-induced diabetic rats Deng Lili, Kuang Ruijun, Peng Yanhui. Department of Pediatric Emergency and Critical Care Medicine, North Hospital of Chenzhou First People's Hospital, Chenzhou 423000, China
Corresponding author: Deng Lili, Email: dd01320@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of histone deacetylase (HDAC) inhibitor CG200745 on islet β cells in streptozocin (STZ) induced diabetic rats and its possible mechanism. **Methods** Forty Sprague-Dawley (SD) juvenile rats were randomly divided into blank control group, diabetes group, CG low-dose group and CG high-dose group, with 10 rats in each group. Except for the blank control group, juvenile rats were intraperitoneally injected with STZ 50 mg/kg to establish the diabetes model. The CG low- and high-dose groups were intraperitoneally injected with CG200745 1.25 mg/(kg · d) and 5.0 mg/(kg · d) respectively, and the blank control group and diabetes group were intraperitoneally injected with the same amount of normal saline. After continuous administration for 3 weeks, the body weight, pancreas weight, blood glucose and plasma insulin levels of young mice were measured; HE staining was used to detect the pathological changes of pancreas; immunohistochemical staining was used to detect the expression of insulin and proliferating cell nuclear antigen (PCNA); TUNEL staining was used to detect islets β -cell apoptosis

rate; Western-blot was used to detect the protein expression of histone acetylation (Ac-H3), histone (H3) and phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) pathway. **Results** Compared with the blank control group, the number of islet β cells was significantly reduced, the distribution was uneven, the arrangement was disordered, the body mass, pancreas weight and plasma insulin levels were reduced (all $P < 0.05$), the expression of PCNA and Ac-H3/H3 were decreased (all $P < 0.05$), the blood glucose level and the apoptosis rate of islet β cell were increased (all $P < 0.05$), and the protein expression levels of p-PI3K/PI3K and p-Akt/Akt in the pancreas were decreased in the pancreas tissue of the diabetic rats; Compared with diabetes group, the number of islet β cells increased in the juvenile rats of CG low and high dose group, and the distribution and arrangement tended to be regular. The body mass, pancreas weight and plasma insulin level of juvenile rats in CG low- and high-dose groups were significantly increased (all $P < 0.05$), and the expression of pancreatic insulin, PCNA and Ac-H3/H3 increased (all $P < 0.05$), the blood glucose level and the apoptosis rate of islet β cell decreased (all $P < 0.05$), and the protein expression levels of p-PI3K/PI3K and p-Akt/Akt in the pancreas were increased. **Conclusion** HDAC inhibitor CG200745 may play a protective effect on islet β cells in diabetic young rats.

【Keywords】 Histone deacetylase inhibitor; Diabetes mellitus; Islet β cells; Phosphatidylinositol-3-kinase-protein kinase B pathway

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200618-06050

1 型糖尿病 (T1DM) 是由自身免疫系统缺陷、遗传及病毒感染等因素所引起的一种疾病,其特征是因 β 细胞分泌胰岛素受损或 β 细胞数量减少而导致的高血糖。T1DM 约占糖尿病患者的 5%,多于儿童或青少年时期起病。儿童及青少年 T1DM 患者占 T1DM 患者的 80% ~ 90%^[1]。国际糖尿病联盟 (IDF) 调查表明,尽管 T1DM 患病率较低 (5% ~ 10%),但其发病率正在逐年增加 (每年 2% ~ 3%),其中青少年 (< 15 岁) 发病率增加最为明显^[2]。因此,探究更有效的 T1DM 治疗策略对阻止 T1DM 发展具有重要意义。据报道,组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 参与糖尿病发病相关的分子和细胞机制,HDAC 抑制剂可改善胰岛素抵抗,防止 β 细胞炎性损伤^[3]。CG200745 是一种新型的 HDAC 抑制剂,可抑制 I 类 HDACs (1、2、3) 和 II 类 HDACs (4、5、6、7) 活性^[4]。磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (PKB 或 Akt) 信号通路参与增殖、分化、凋亡和葡萄糖转运等多种细胞功能的调节^[5],PI3K/Akt 通路激活可对胰岛组织产生保护作用。本研究旨在探究 HDAC 抑制剂 CG200745 对糖尿病幼鼠胰岛 β 细胞的作用及对 PI3K/Akt 通路的影响,以期开发新的 T1DM 治疗药物提供新的科学依据。

1 材料与方法

1.1 材料 HDAC 抑制剂 CG200745 (货号: 936221-33-9, 购自美国 Med Chem Express); 链脲佐菌素 (STZ), 货号 S0130, 购自美国 Sigma 公司; 大鼠

胰岛素检测试剂盒 (上海信帆生物科技有限公司); 胰岛素和增殖细胞核抗原 (PCNA) 抗体 (英国 Abcam 公司); 原位末端转移酶标记 (TUNEL) 细胞凋亡检测试剂盒 (瑞士 Roche 公司); 聚氰基丙烯酸正丁酯 (BCA) 蛋白质定量试剂盒购自天根生化科技 (北京) 有限公司; 组蛋白 3 (H3)、PI3K、Akt、磷酸化蛋白激酶 B (p-Akt) 和甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) 抗体 (武汉三鹰生物技术有限公司); 组蛋白乙酰化 H3 (Ac-H3)、磷酸化磷脂酰肌醇 3 激酶 (p-PI3K) 抗体 (美国 Cell Signaling Technology 公司)。

1.2 实验动物及饲养 40 只健康 Sprague-Dawley (SD) 幼鼠, 3 周龄, 雌性, 体重 $100 \text{ g} \pm 10 \text{ g}$ 。所有幼鼠均饲养于动物房, 提供充足的饮水及饲料, 分笼喂养。待大鼠适应环境 1 周后, 进行后续实验操作。

1.3 动物分组及给药处理 40 只 SD 幼鼠随机分为空白对照组、糖尿病组、CG 低剂量组和 CG 高剂量组, 每组各 10 只。除空白对照组外, 其余组幼鼠一次性腹腔注射 STZ (1% 柠檬酸缓冲液溶解) 50 mg/kg 建立糖尿病模型, 空白对照组幼鼠腹腔注射等量 1% 柠檬酸缓冲液。造模 3 d 后, 幼鼠空腹血糖 $\geq 16.7 \text{ mmol/L}$, 且伴有多饮、多食、多尿表现即为造模成功^[6]。造模成功后, CG 低、高剂量组分别腹腔注射 CG200745 $1.25 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 和 $5.0 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ^[4], 空白对照组和糖尿病组腹腔注射等量生理盐水, 持续给药 3 周。

1.4 体重、胰腺重量、血糖和血浆胰岛素的测定

各组幼鼠在最后 1 次给药 24 h 后,测定幼鼠体重,尾静脉采血测定空腹血糖水平。腹主动脉取血,加入乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,混合 15 min 后,3 000 r/min 离心 20 min,取上清液,按照酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测试剂盒说明书检测血浆胰岛素水平。解剖幼鼠,测定胰腺重量。

1.5 苏木精-伊红(HE)染色法检测胰腺病理组织学变化 给药 24 h 后,处死幼鼠,取胰腺组织,4%多聚甲醛固定 72 h,梯度酒精脱水,二甲苯透明。石蜡包埋、切片。石蜡切片脱蜡后,苏木素染色 10 min,0.7% 盐酸乙醇分化 5 s,流水洗涤后,伊红液浸染 3 min。梯度酒精脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。

1.6 免疫组织化学染色检测胰岛素和 PCNA 表达

按照 1.5 所示,制备胰腺石蜡切片。切片常规脱蜡至水,3% 过氧化氢(H_2O_2)避光孵育 15 min,磷酸盐缓冲液(PBS)清洗后,5% 牛血清白蛋白(BSA)避光孵育 1 h,胰岛素抗体稀释液(1:500)和 PCNA 抗体稀释液(1:500)4℃ 孵育过夜。二抗(1:500)避光孵育 1 h。二氨基联苯胺(DAB)显色液显色,苏木素染色 5 min。自来水冲洗,1% 盐酸酒精溶液分化 10 s。0.2% 氨水做返蓝处理 8 s。自来水冲洗后,切片进行脱水、透明处理,中性树胶封片,光学显微镜观察分析,通过 Image J 软件进行染色深度计算。

1.7 TUNEL 染色检测胰岛 β 细胞凋亡率 按照 1.5 所示,制备胰腺石蜡切片。切片常规脱蜡至水,PBS 漂洗后,加入蛋白酶 K 工作液,37℃ 反应 30 min,PBS 漂洗 3 次,3% H_2O_2 封闭 10 min。滴加 TUNEL 反应混合液,湿盒中 37℃ 孵育 1 h。PBS 漂洗,加入转化剂,湿盒中 37℃ 孵育 20 min。PBS 漂洗,加入 DAB 底物,反应 10 min。PBS 漂洗后,苏木素复染,梯度酒精脱水、二甲苯透明,中性树胶封片。切片于光学显微镜下进行观察分析。

1.8 用蛋白免疫印迹法(Western-blot)检测 Ac-H3、

H3 和 PI3K/Akt 通路蛋白表达 取幼鼠胰腺组织剪碎,RIPA 裂解液(预先加入蛋白酶及磷酸酶抑制剂)冰上裂解组织,离心取上清液,BCA 蛋白质定量试剂盒测定蛋白浓度。取 30 μ g 蛋白进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离并转至聚偏二氟乙烯膜(PVDF)上。10% 脱脂奶粉封闭,随后加入 Ac-H3(1:2 000)、H3(1:5 000)、PI3K(1:1 000)、p-PI3K(1:2 000)、Akt(1:3 000)、p-Akt(1:5 000)和 GAPDH(1:5 000)抗体,4℃ 条件下过夜孵育。加入二抗(1:5 000)室温孵育 1 h 后,滴加 BeyoECL Star 工作液到膜上,化学发光成像仪检测。

1.9 统计学处理 采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析,检测所得正态分布计数数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组幼鼠各项指标的比较 与空白对照组相比,糖尿病组幼鼠体重、胰腺重量和血浆胰岛素水平明显降低(P 均 < 0.05),血糖水平明显升高($P < 0.05$);与糖尿病组相比,CG 低、高剂量组幼鼠体重、胰腺重量和血浆胰岛素水平明显升高(P 均 < 0.05),血糖水平明显降低($P < 0.05$),结果见表 1。

2.2 各组幼鼠胰腺病理组织学变化 HE 染色观察各组幼鼠胰腺病理组织学变化,结果显示:空白对照组幼鼠胰腺组织中可见大量胰岛细胞,且分布均匀,排列整齐,胰岛 β 细胞胞浆丰富,轮廓规整;糖尿病组幼鼠胰腺组织中胰岛 β 细胞数量明显减少,且分布不均匀,排列紊乱,轮廓模糊;与空白对照组相比,糖尿病组、CG 低剂量组和 CG 高剂量组幼鼠胰岛 β 细胞数量均存在一定程度的减少,且分布不均匀,排列紊乱;与糖尿病组相比,CG 低、高剂量组幼鼠胰岛 β 细胞数量增多,且细胞分布和排列趋于规整,

表 1 各组幼鼠各项指标的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	体重(g)	胰腺重量(g)	血糖(mmol/L)	血浆胰岛素(μ g/L)
空白对照组	10	265.75 \pm 11.24	0.62 \pm 0.05	6.36 \pm 0.57	2.46 \pm 0.17
糖尿病组	10	214.68 \pm 8.87 ^a	0.41 \pm 0.03 ^a	19.28 \pm 1.10 ^a	0.48 \pm 0.05 ^a
CG 低剂量组	10	231.27 \pm 6.93 ^b	0.48 \pm 0.30 ^b	14.64 \pm 0.79 ^b	1.38 \pm 0.11 ^b
CG 高剂量组	10	242.34 \pm 7.79 ^b	0.54 \pm 0.04 ^b	12.53 \pm 0.84 ^b	1.97 \pm 0.19 ^b

注:与空白对照组比较,^a $P < 0.05$;与糖尿病组比较,^b $P < 0.05$

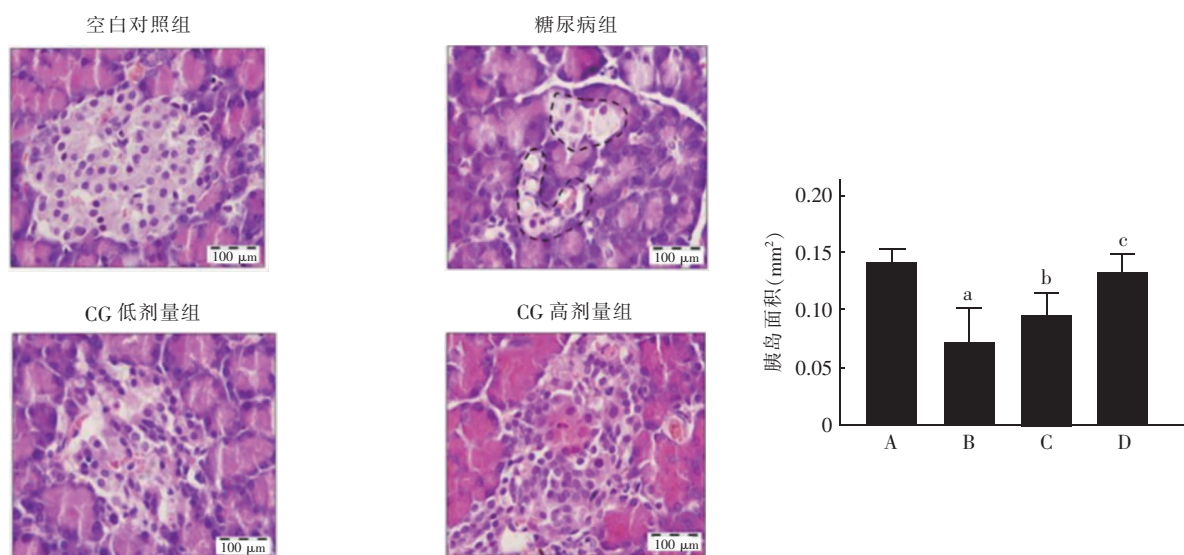
其中 CG 高剂量组幼鼠改善更为明显。结果见图 1。

2.3 各组幼鼠胰岛素和 PCNA 表达的比较 与空白对照组相比,糖尿病组幼鼠胰腺胰岛素和 PCNA 表达明显降低 (P 均 <0.05);与糖尿病组相比,CG 低、高剂量组幼鼠胰腺胰岛素和 PCNA 表达明显升高 (P 均 <0.05),结果见图 2 和图 3。

2.4 各组幼鼠胰岛 β 细胞凋亡率的比较 与空白对照组相比,糖尿病组幼鼠胰岛 β 细胞凋亡率明显升高 ($P < 0.05$);与糖尿病组相比,CG 低、高剂量组幼鼠胰岛 β 细胞凋亡率明显降低 (P 均 <0.05),结果见图 4。

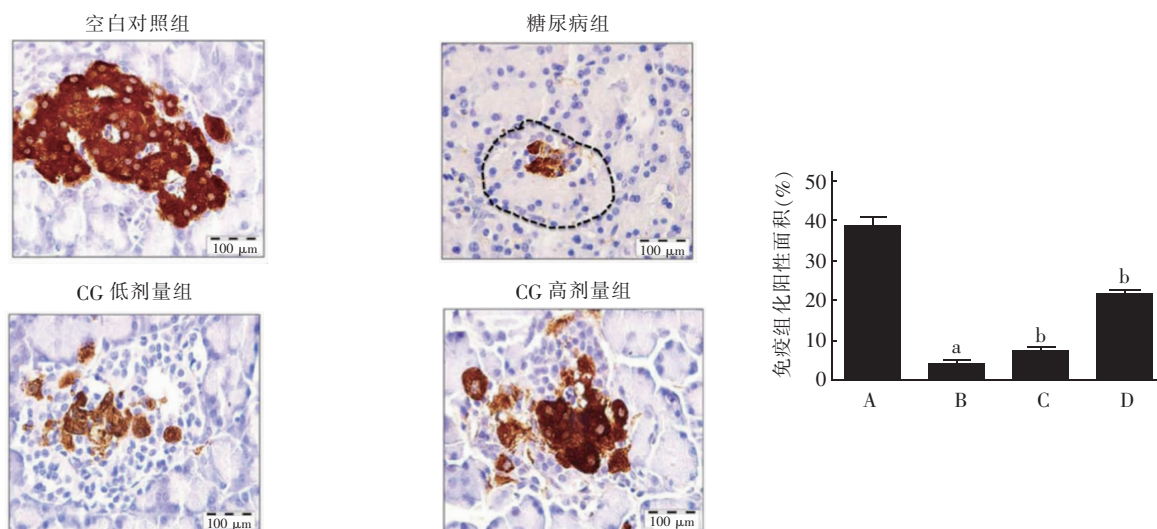
2.5 各组幼鼠 Ac-H3 蛋白表达水平的比较 与空白对照组相比,糖尿病组幼鼠全胰腺组织的 Ac-H3/H3 蛋白表达水平明显降低 ($P < 0.05$);与糖尿病组相比,CG 低、高剂量组幼鼠 Ac-H3/H3 蛋白表达水平明显升高 (P 均 <0.05),结果见图 5。

2.6 各组幼鼠 PI3K/Akt 通路相关蛋白表达水平的比较 与空白对照组相比,糖尿病组幼鼠的全胰腺组织 p-PI3K/PI3K 和 p-Akt/Akt 蛋白比值明显降低 (P 均 <0.05);与糖尿病组相比,CG 低、高剂量组幼鼠 p-PI3K/PI3K 和 p-Akt/Akt 蛋白比值明显升高 (P 均 <0.05),结果见图 6。



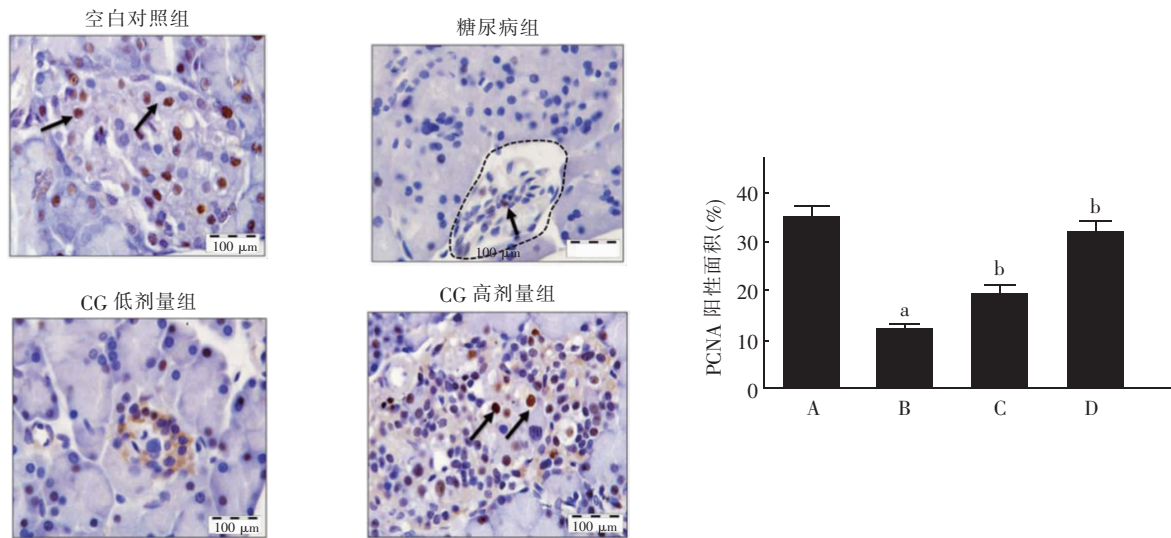
注:A:空白对照组;B:糖尿病组;C:CG 低剂量组;D:CG 高剂量组;HE 染色法;苏木精-伊红染色法

图 1 HE 染色检测各组幼鼠的胰腺病理组织学变化($\times 200$)



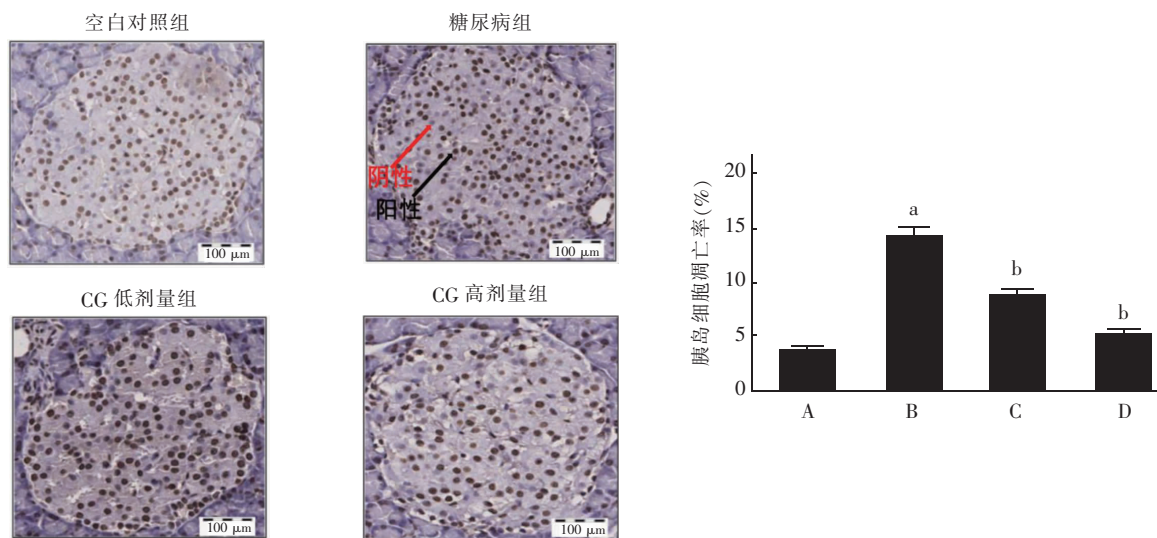
注:A:空白对照组;B:糖尿病组;C:CG 低剂量组;D:CG 高剂量组;与空白对照组比较,^a $P < 0.05$;与糖尿病组比较,^b $P < 0.05$

图 2 免疫组织化学染色检测各组幼鼠胰岛胰岛素表达量变化($\times 200$)



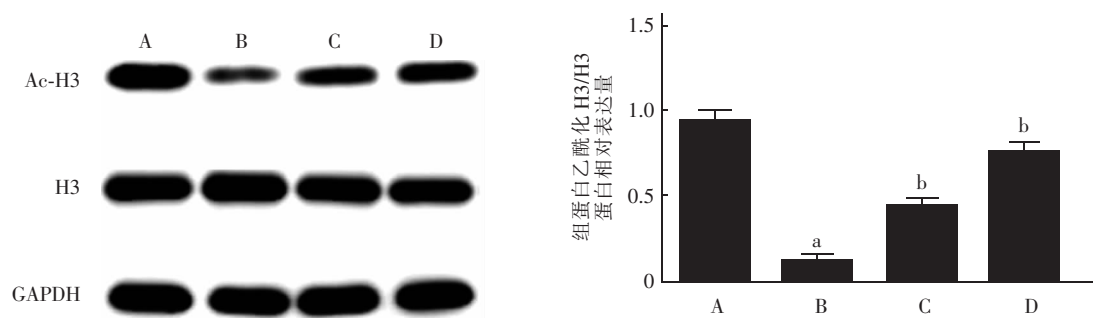
注: A:空白对照组; B:糖尿病组; C:CG 低剂量组; D:CG 高剂量组; PCNA:增殖细胞核抗原; 与空白对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与糖尿病组比较, ^b $P < 0.05$

图 3 免疫组织化学染色检测各组幼鼠胰岛 PCNA 表达量变化($\times 200$)



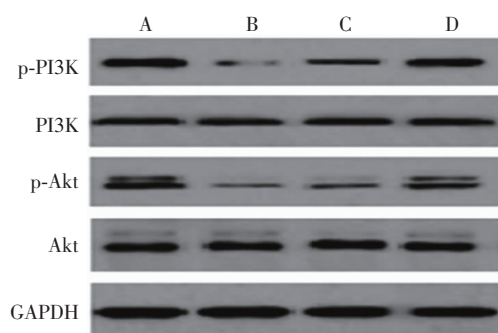
注: A:空白对照组; B:糖尿病组; C:CG 低剂量组; D:CG 高剂量组; TUNEL:原位末端转移酶标记; 与空白对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与糖尿病组比较, ^b $P < 0.05$

图 4 TUNEL 染色检测各组幼鼠胰岛 β 细胞凋亡率变化($\times 200$)



注: A:空白对照组; B:糖尿病组; C:CG 低剂量组; D:CG 高剂量组; Ac-H3:组蛋白乙酰化 H3; H3:组蛋白 3; GAPDH:甘油醛-3-磷酸脱氢酶; Western-blot:蛋白免疫印迹法; 与空白对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与糖尿病组比较, ^b $P < 0.05$

图 5 Western-blot 检测各组幼鼠胰腺组织 Ac-H3 和 H3 蛋白表达水平的变化



注:A:空白对照组;B:糖尿病组;C:CG 低剂量组;D:CG 高剂量组;p-PI3K:磷酸化磷脂酰肌醇 3 激酶;Akt:蛋白激酶 B;PI3K:磷脂酰肌醇 3 激酶;p-Akt:磷酸化蛋白激酶 B;GAPDH:甘油醛-3-磷酸脱氢酶;Western-blot:蛋白免疫印迹法;与空白对照组比较,^a $P<0.05$;与糖尿病组比较,^b $P<0.05$

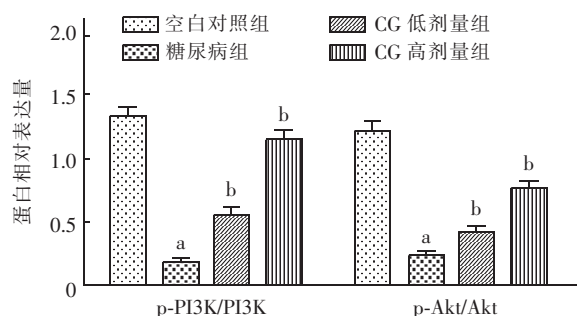


图 6 Western-blot 检测各组幼鼠胰腺组织 p-PI3K、PI3K、p-Akt 和 Akt 蛋白表达水平的差异

3 讨论

全球糖尿病患病率不断上升,已引起严重的公共卫生问题。研究表明,HDAC 抑制剂可通过调节 STZ 诱导的大鼠胰岛细胞瘤细胞(INS-1)的分化、增殖及抑制炎症细胞因子导致的凋亡而增加 β 细胞数量^[7]。CG200745 作为新型的 HDAC 抑制剂,其在糖尿病中的作用还尚未可知。STZ 是目前使用最广泛的糖尿病动物模型化学诱导剂,本研究应用 STZ 诱导糖尿病 3 d 后,给予 CG200745 治疗,探究 CG200745 在糖尿病中的作用及其可能的作用机制,为开发新的糖尿病治疗药物提供新的科学资料。

HDACs 作为表观遗传学调控的关键功能蛋白,已在科学界引起广泛关注。组蛋白和 DNA 共同组成核小体结构。它们是染色质的主要蛋白质组分^[8]。HDACs 可使组蛋白去乙酰化,导致染色质压缩,从而抑制基因转录^[9]。研究表明,异硫氰酸苯乙酯通过 H3 乙酰化调控细胞表观基因组^[10],激活 PI3K/Akt 信号通路^[11]。PI3K/Akt 信号调控多种细胞生理过程,在细胞葡萄糖稳态、脂质代谢、蛋白质合成、细胞增殖和存活等过程中发挥关键作用^[12]。胰岛素信号在维持体内葡萄糖动态平衡方面也起着至关重要的作用^[13]。胰岛素与胰岛素受体结合,引起胰岛素受体底物(IRS)蛋白磷酸化后与 PI3K 结合并激活,进一步刺激 Akt 磷酸化,最终将葡萄糖转运蛋白 4 从细胞内的囊泡转移到质膜上,介导葡萄糖的摄取^[14]。此外,激活 PI3K/Akt 途径可促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素^[15]。Akt 在胰岛 β 细胞中的过度表达和结构性激活,通过其下游的信号中间产物糖

原合成酶激酶-3 (GSK3) 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR1)介导,促进 β 细胞增殖,增加 β 细胞数量。已有证据表明,激活 PI3K/Akt/叉形头转录因子 1(FOXO1)信号通路可抑制过氧化氢丁酯诱导的胰腺 β 细胞凋亡^[16]。本研究结果显示,CG200745 可明显升高糖尿病幼鼠血浆胰岛素水平并降低血糖水平,改善糖尿病幼鼠胰腺组织病理学变化,促进胰岛 β 细胞增殖,减少细胞凋亡,在糖尿病幼鼠中发挥保护作用。

有报道称,HDAC 控制 β 细胞中的胰岛素信号主要通过两种机制,第一种是通过表观遗传控制,第二种是通过蛋白乙酰化 PI3K/Akt 通路上游因子 IRS 的表达调控 IRS 活性^[17]。本研究中关于 PI3K/Akt 通路相关蛋白表达水平的研究结果显示,糖尿病幼鼠胰腺组织中 p-PI3K/PI3K 和 p-Akt/Akt 蛋白表达水平下调,而 CG200745 治疗组可上调 p-PI3K/PI3K 和 p-Akt/Akt 蛋白表达水平。本研究不足之处在于未使用 PI3K/Akt 抑制剂抑制该通路,但已有研究证实 PI3K/AKT 抑制剂会使组蛋白乙酰化水平下降,且导致糖酵解危机^[18]。由此推测 CG200745 可能通过激活 PI3K/Akt 信号通路起到降糖作用,但仍需进行相关实验验证。组蛋白乙酰化与组蛋白去乙酰化过程处于动态平衡,由组蛋白乙酰化转移酶(HAT)和 HDAC 共同调控,HDAC 抑制剂可抑制细胞内 HDAC 活性,使细胞内组蛋白乙酰化水平升高,且组蛋白乙酰化水平与 PI3K/Akt 信号通路的激活密切相关。本研究通过检测 Ac-H3/H3 表达水平发现, T1DM 幼鼠胰腺组织中, Ac-H3/H3 表达水平降低,

CG200745 可促进 Ac-H3/H3 表达,抑制了 HDACs 的作用。该研究结果表明,CG200745 可能通过促进 H3 乙酰化,激活 PI3K/Akt 信号通路。

综上所述,HDAC 抑制剂 CG200745 可能通过促进 H3 乙酰化,激活 PI3K/Akt 信号通路,改善糖尿病幼鼠胰腺组织病理学变化,促进胰岛 β 细胞增殖并抑制凋亡。该研究结果为明确 HDAC 抑制剂 CG200745 在 T1DM 中的作用及其可能的机制提供了新的科学资料,为开发新的 T1DM 治疗药物提供了新的科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Rahimi Ghiasi M, Mohammadi H, Symonds ME, et al. Efficacy of insulin targeted gene therapy for type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of rodent studies [J]. Iran J Basic Med Sci, 2020, 23 (4): 406-415. DOI: 10. 22038/ijbms. 2020. 39470. 9359.
- [2] Patterson CC, Karuranga S, Salpea P, et al. Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents; results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 157: 107842. DOI: 10. 1016/j. diabres. 2019. 107842.
- [3] Lundh M, Galbo T, Poulsen SS, et al. Histone deacetylase 3 inhibition improves glycaemia and insulin secretion in obese diabetic rats [J]. Diabetes Obes Metab, 2015, 17 (7): 703-707. DOI: 10. 1111/dom. 12470.
- [4] Lee E, Lee HA, Kim M, et al. Upregulation of C/EBP β and TSC2 by an HDAC inhibitor CG200745 protects heart from DOCA-induced hypertrophy [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2019, 46 (3): 226-236. DOI: 10. 1111/1440-1681. 13022.
- [5] Yang Q, Jiang W, Hou P. Emerging role of PI3K/AKT in tumor-related epigenetic regulation [J]. Semin Cancer Biol, 2019, 59: 112-124. DOI: 10. 1016/j. semcancer. 2019. 04. 001.
- [6] Rajashree R, Patil R, Khlokute SD, et al. Effect of Salacia reticulata W. and Clitoria ternatea L. on the cognitive and behavioral changes in the streptozotocin-induced young diabetic rats [J]. J Basic Clin Physiol Pharmacol, 2017, 28 (2): 107-114. DOI: 10. 1515/jbcpp-2016-0024.
- [7] Khan S, Jena GB. Protective role of sodium butyrate, a HDAC inhibitor on beta-cell proliferation, function and glucose homeostasis through modulation of p38/ERK MAPK and apoptotic pathways: study in juvenile diabetic rat [J]. Chem Biol Interact, 2014, 213: 1-12. DOI: 10. 1016/j. cbi. 2014. 02. 001.
- [8] Sabari BR, Zhang D, Allis CD, et al. Metabolic regulation of gene expression through histone acylations [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2017, 18 (2): 90-101. DOI: 10. 1038/nrm. 2016. 140.
- [9] Zhao C, Dong H, Xu Q, et al. Histone deacetylase (HDAC) inhibitors in cancer: a patent review (2017-present) [J]. Expert Opin Ther Pat, 2020, 30 (4): 263-274. DOI: 10. 1080/13543776. 2020. 1725470.
- [10] Wu J, Cang S, Liu C, et al. Development of human prostate cancer stem cells involves epigenomic alteration and PI3K/AKT pathway activation [J]. Exp Hematol Oncol, 2020, 9: 12. DOI: 10. 1186/s40164-020-00168-0.
- [11] Lee HA, Lee E, Ga YD. Histone deacetylase inhibitor MGCD0103 protects the pancreas from streptozotocin-induced oxidative stress and β -cell death [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109: 921-929. DOI: 10. 1016/j. biopha. 2018. 10. 163.
- [12] Xie Y, Shi X, Sheng K, et al. PI3K/Akt signaling transduction pathway, erythropoiesis and glycolysis in hypoxia (Review) [J]. Mol Med Rep, 2019, 19 (2): 783-791. DOI: 10. 3892/mmr. 2018. 9713.
- [13] Makkar R, Behl T, Arora S. Role of HDAC inhibitors in diabetes mellitus [J]. Curr Res Transl Med, 2020, 68 (2): 45-50. DOI: 10. 1016/j. retram. 2019. 08. 001.
- [14] Huang X, Liu G, Guo J, et al. The PI3K/Akt pathway in obesity and type 2 diabetes [J]. Int J Biol Sci, 2018, 14 (11): 1483-1496. DOI: 10. 7150/ijbs. 27173.
- [15] Du LJ, Pang B, Tan YM, et al. Banxia xiexin decoction ameliorates t-BHP-induced apoptosis in pancreatic beta cells by activating the PI3K/AKT/FOXO1 signaling pathway [J]. J Diabetes Res, 2020, 2020: 3695689. DOI: 10. 1155/2020/3695689.
- [16] Remsberg JR, Ediger BN, Ho WY, et al. Deletion of histone deacetylase 3 in adult beta cells improves glucose tolerance via increased insulin secretion [J]. Mol Metab, 2016, 6 (1): 30-37. DOI: 10. 1016/j. molmet. 2016. 11. 007.
- [17] Di W, Yuqian Y, Ting W, et al. An acetyl-histone vulnerability in PI3K/AKT inhibition-resistant cancers is targetable by both BET and HDAC inhibitors [J]. Cell Rep, 2021, 34 (7): 108744. DOI: 10. 1016/j. celrep. 2021. 108744.
- [18] Hussain N, Chuang SJ, Johanns M, et al. Effects of PKB/AKT inhibitors on insulin-stimulated lipogenesis and phosphorylation state of lipogenic enzymes in white adipose tissue [J]. Biochem J, 2020, 477 (8): 1373-1389. DOI: 10. 1042/BCJ20190788.

(收稿日期: 2020-06-18)

(本文编辑: 刘欣)