

胰岛素抵抗对血管系统调节作用的研究进展

陈思琦 李佳欣 吴鑫宇 王 博 葛鹏玲

摘 要 胰岛素抵抗是一种影响许多器官和胰岛素调节的系统性疾病。胰岛素对血管系统的影响不同于对经典胰岛素靶器官的影响。胰岛素通过激活 PI_3K 途径来增强内皮一氧化氮的生成,从而引起血管扩张。在胰岛素抵抗状态下,有丝分裂原活化蛋白激酶途径受损并激血管收缩。在治疗上,血管胰岛素抵抗可以通过一个综合的整体方法来改善,恢复整体胰岛素敏感度并改善胰岛素信号。

关键词 胰岛素抵抗 血管系统 器官串扰

中图分类号 R285.5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.01.002

胰岛素抵抗是肥胖、代谢综合征和 2 型糖尿病 (T2DM) 的标志。胰岛素抵抗通常发生在典型的胰岛素反应器官 (肝脏、骨骼肌和脂肪组织)^[1]。近年来,胰岛素的非代谢作用已在非经典胰岛素反应器官中得到证实,包括增加胰腺 β 细胞存活率、内皮依赖性血管扩张和肾钠转运。胰岛素也被证实会影响大脑调节葡萄糖代谢和觅食行为的功能^[2]。本文探讨了胰岛素对血管系统代谢和非代谢影响,包括胰岛素信号转导的分子机制及其在胰岛素抵抗状态下的损伤情况。

一、胰岛素影响的器官串扰

胰岛素是控制葡萄糖和脂肪代谢的中枢激素。胰岛素的生物学效应通过与胰岛素受体结合介导,胰岛素受体信号转导的两个主要途径是胰岛素受体底物 (IRS) - 磷脂酰肌醇 3 - 激酶 (PI_3K) - AKT (也称为 PKB) 途径和生长因子受体结合蛋白 2 (GRB2) - SOS - ras - 有丝分裂原激活蛋白激酶 (MAPK, 也称为 ERK) 途径。胰岛素信号级联的调节和这种级联的失调导致的胰岛素抵抗在经典胰岛素靶组织中已有较深入的研究,并发现其在葡萄糖和脂质代谢的调节中有重要作用。然而,胰岛素受体表达普遍,并且功能性胰岛素信号也已经在其他外周非经典胰岛素靶组织中被发现,包括脉管系统和肾脏^[3,4]。

胰岛素抵抗影响许多器官和细胞胰岛素调节的

途径,然而,胰岛素抵抗的程度可以有很大差异。此外,由于胰岛素抵抗而改变的代谢或激素信号可影响器官串扰并促进器官功能障碍和疾病。

二、血管胰岛素抵抗

在胰岛素敏感度正常的个体中,胰岛素作用于血管系统并引起内皮依赖性血管扩张。在 20 世纪 90 年代早期的开创性实验中,Baron 等发现在高胰岛素 - 正葡萄糖糖钳夹治疗期间,胰岛素介导的腿部骨骼肌血流增加^[5]。胰岛素抵抗型肥胖患者和 T2DM 患者的胰岛素剂量 - 反应曲线与瘦弱者比较逐渐向右移动,并趋于平缓^[6]。由于剂量反应特性和葡萄糖处理的时间过程与胰岛素介导的血管舒张效应相似,研究人员推测胰岛素对血流的影响可能有助于胰岛素对骨骼肌葡萄糖摄取的影响。

详细分析表明,胰岛素介导的骨骼肌血管扩张发生在两个阶段^[7]。首先,在胰岛素刺激几分钟后,前柱小动脉的扩张导致灌注的毛细血管数量增加,而血流没有变化。在 30min 内,胰岛素诱导大阻力小动脉的松弛,而在大约 2h 后将四肢的总血流量增加到最大水平。因此,体内对胰岛素的反应是毛细血管招募增加和总血流量增加的综合作用,并且胰岛素的这两种作用在胰岛素抵抗状态 (如肥胖和 T2DM) 中都被降低和延缓^[8]。

正葡萄糖 - 高胰岛素钳夹期间注射胰岛素可改善健康对照组动脉树 (动脉、小动脉和毛细血管) 3 个层次中的每个层次的内皮功能,但不改善肥胖胰岛素抵抗患者的内皮功能,这表明代谢和血管胰岛素抵抗之间有密切联系^[8]。以往探讨胰岛素的血流动力学效应背后机制的研究表明,应用一氧化氮 (NO) 合成酶抑制剂 L - N - 单甲基 - L - 精氨酸可消除胰岛素

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (81273650); 黑龙江省博士后落地科研启动基金资助项目 (LBH - Q15136); 黑龙江省博士后科学基金资助项目 (LBH - Z18246)

作者单位:150040 哈尔滨,黑龙江中医药大学

通讯作者:葛鹏玲,教授,博士生导师,电子信箱:965603070@qq.com

com

诱导的骨骼肌血管扩张,这表明胰岛素刺激的 NO 生成在这一过程中发挥了重要作用^[9]。早期研究发现胰岛素受体在动脉树的各级血管内皮上表达,这与胰岛素刺激出现血管扩张是一致的^[10]。

1. 胰岛素影响的内皮细胞变性:胰岛素通过诱导血管扩张促进其自身向骨骼肌微血管系统的输送,但必须穿过紧密的内皮屏障才能进入间质并作用于靶细胞。研究表明,胰岛素的代谢作用与间质浓度的关系比血浆水平更为密切,这表明跨内皮转运是决定靶组织胰岛素可用性的限速步骤。在微血管毛细血管中,胰岛素通过网格蛋白依赖入口和囊泡介导的胞吐作用向内皮细胞运输,从而绕过溶酶体降解途径^[11]。胰岛素诱导的内皮一氧化氮产生,促进了这种跨内皮胰岛素转运,这表明胰岛素增强了自身的转运。这些发现解释了为什么在超过 1h 后,全身胰岛素诱导的葡萄糖摄取量最大,而在分离的脂肪细胞或骨骼肌细胞中,胰岛素诱导的葡萄糖摄取在几分钟内发生。这还解释了胰岛素抵抗个体中胰岛素刺激的葡萄糖摄取减少和减缓,在这些个体中,胰岛素的内皮效应受到损害。总之,胰岛素通过毛细血管招募、增加血流和通过细胞增生刺激自身输送到靶组织。所有这些过程都在胰岛素抵抗状态下受损。

2. 内皮一氧化氮信号:胰岛素对不同器官的血流动力学效应已被证实,这表明胰岛素具有普遍的非介导性血管舒张作用。在与内皮胰岛素受体结合后,胰岛素激活 PI_3K 、 $PDK1$ 和 AKT ,导致内皮一氧化氮合酶(eNOS)在 SER 1177 处磷酸化,增强了 eNOS 活性,增加了 NO 生成。胰岛素还刺激 MAPK 途径,其在内皮细胞中诱导内皮素-1 的表达和分泌,其刺激血管收缩和血管平滑肌细胞(VSMC)的增殖^[7]。在胰岛素抵抗状态中, PI_3K 途径受损并且导致 NO 产生减少,而 MAPK 途径不受影响或增强,并能导致促进血管收缩、VSMC 增殖和最终高血压的不平衡。

含有 PH 结构域、PTB 结构域和亮氨酸拉链基序 1 (APPL1)的衔接蛋白在内皮细胞血管张力调节中具有重要作用。这种支架蛋白参与脂联素的信号转导,脂联素是经典胰岛素靶组织中的胰岛素增敏剂^[12]。在小鼠模型中,APPL1 的转基因过表达阻止了年龄诱导和肥胖诱导的胰岛素介导的血管舒张受损,并且还逆转了肥胖诱导的胰岛素介导的内皮素-1 依赖性血管收缩的增加^[12]。相比之下,APPL1 的缺失导致 PI_3K - Akt - eNOS 途径的选择性损伤并增加血管内皮中的 MAPK1/3 信号转导级联,导致 NO 可用性降

低和内皮素-1 产生增加。因此,胰岛素的血管舒张和血管收缩作用之间的平衡转向内皮功能障碍。MAPK 途径诱导血管细胞黏附蛋白如血管细胞黏附分子 1 和 E-选择素在内皮细胞中的表达^[7]。这些蛋白质介导白细胞与血管内皮的黏附,这可能在动脉粥样硬化的发展中起作用。

3. 敲除胰岛素受体对血管系统的影响:为了证明胰岛素信号转导在胰岛素介导的血管舒张中的因果关系,研究者建立了内皮细胞特异性胰岛素受体敲除小鼠^[13]。出乎意料的是,这些小鼠的动脉血压没有增加,但往往低于野生型对照组。敲除小鼠也具有正常的葡萄糖稳态。由于在敲除小鼠中,eNOS 和内皮素-1 的 mRNA 表达减少了约 50%,由此导致胰岛素的促血管舒张和促血管收缩作用的降低可能已经相互平衡,导致血压没有净增加。值得注意的是,与对照组比较,缺乏 eNOS 的小鼠有高血压、胰岛素抵抗、空腹高胰岛素血症、高脂血症和胰岛素刺激的葡萄糖摄取减少 40%^[14]。使用 IRS-1 缺失的小鼠进一步研究胰岛素信号级联在血管系统中的作用^[15]。这些小鼠血浆甘油三酯水平升高,血压升高,这表明胰岛素信号在调节血管张力中起作用。IRS-1 在调节人类血压中的作用也已被证实,IRS-1 GLY972ARG 突变携带者的血压更高,血浆硝酸盐和亚硝酸盐水平低于非携带者^[16]。为了最终解释胰岛素介导的毛细血管募集和胰岛素的跨内皮转运是否相关或功能独立的问题,建立了缺乏内皮细胞 IRS-2 的敲除小鼠,IRS-2 是内皮细胞中 IRS 的主要亚型。在这些小鼠中,胰岛素信号转导受损,与对照组比较,在高胰岛素血症-正葡萄糖钳夹期间输注胰岛素 60min 后 Akt 磷酸化降低,并且缺乏 eNOS 的 Ser1177 磷酸化。对数据的定量分析表明,与人类相似,小鼠骨骼肌对葡萄糖的摄取约 50% 由内皮通过胰岛素介导的血管扩张和胰岛素运输介导。然而,内皮 IRS-2 敲除小鼠的肝脏中没有观察到胰岛素介导的血管扩张和胰岛素释放。这种差异可以用这些组织的不同毛细血管结构来解释。骨骼肌中的毛细血管阻断了无孔内皮细胞之间的接合,而肝毛细血管的窦状内皮基本上能够自由获得胰岛素,从而直接、快速地作用于肝细胞。

胰岛素对血管系统的影响是否仅限于骨骼肌的问题在一项研究中得到了解决,该研究调查了胰岛素对胰岛血管内皮的影响是否存在。这项使用敲除小鼠的研究表明,内皮细胞中缺乏 IRS-2 会损害胰岛

血流,其程度与骨骼肌相似。对胰岛血流的药物刺激几乎完全恢复了这些动物的胰岛素分泌,提示胰岛素诱导和内皮介导的血流增加可能与其他经典代谢和激素刺激一起调节胰岛素分布。由于高胰岛素血症导致内皮细胞中 IRS-2 的下调,胰岛素作用受损可能是导致肥胖和(或) T2DM 患者胰岛素分泌减少和(或)延迟的机制之一。

4. 对肾血流动力学的影响:在大鼠中,胰岛素在小叶间动脉以及传入和传出小动脉中诱导 NO 介导的血管舒张。在健康个体中,胰岛素通过在高胰岛素-正葡萄糖钳夹期间清除对氨基马尿酸来分析增加肾血流量。应用 L-N-单甲基-L-精氨酸可消除这种作用,这表明胰岛素不会刺激肾血管系统的生成。在胰岛素抵抗状态下,肾血管系统的信号没有减少,类似于经典的胰岛素靶器官。实际上,来自胰岛素抵抗的扎克大鼠的肾血管对胰岛素和乙酰胆碱的反应没有扩张,这表明其内皮功能紊乱。此外,响应于压力的肌源性血管收缩被钝化,表明培养基中的 VSMC 改变。肾血管的内皮功能障碍导致肾血管阻力增加并最终导致肾血流减少。在一项研究代谢综合征与血管损伤之间关系的研究中,肾脏抵抗指数从健康个体到代谢综合征患者的亚组增加,并且在代谢综合征和 T2DM 患者中最高。

由于胰岛素刺激的 NO 产生减少,肾血管阻力增加,这可能会降低肾小球滤过率(GFR)。然而,在患有代谢综合征或显性糖尿病的肥胖患者中,GFR 往往增加。胰岛素以外的介质可能是肾小球高滤过的原因,在 1 型糖尿病(T1DM)患者中也发现了它,并定义了早期糖尿病肾病。由于钠和葡萄糖的再吸收增加,肾小管-集合管反馈减少和传入小动脉的扩张被认为是导致肾小球滤过性增高的主要机制^[17]。

5. 血管周围脂肪的作用:各种大小的动脉,包括小动脉,但不包括脑血管,都被脂肪组织覆盖。长期以来,动脉被认为嵌入血管周围脂肪组织(PVAT),以保护和支持血管。然而,PVAT 现已被确定为内分泌隔室,其释放脂肪因子和具有血管舒张活性的其他因子。这些因素可直接作用于血管壁,因为特别是在小动脉和微血管中,在外膜和 PVAT 之间不存在解剖学障碍。PVAT 沿血管床的分布不均匀,并且 PVAT 在给定血管的不同区域内以及不同 PVAT 隔室之间的功能和表型不同,例如心外膜、心外膜周围、胫骨和肾窦。PVAT 也不同于其他脂肪隔室,如皮下和内脏脂肪^[18]。PVAT 细胞表达和分泌促炎细胞因子,如

IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子和单核细胞趋化蛋白-1、抗炎和胰岛素敏化脂肪因子脂联素,以及再生因子肝细胞生长因子。脂肪细胞衍生的舒张因子(ADRF)对血管壁具有抗收缩作用,在功能上可能非常重要,但尚未完全表征。在没有内皮细胞的情况下,ADRF 对 VSMC 也具有松弛作用,这表明 PVAT 对血管张力可独立调节。

微血管功能障碍发生在血管疾病进展的早期,甚至在血管病变的临床表现之前。PVAT 被认为是导致这种功能失调的原因。根据血流介导的扩张,人肱动脉周围的 PVAT 数量与胰岛素敏感度呈负相关,但与局部内皮功能障碍无关。

三、胰岛素抵抗的治疗

1. 二甲双胍和 PPAR γ 激动剂:用二甲双胍和激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 的噻唑烷二酮类药物治疗可以改善胰岛素抵抗。二甲双胍越来越多地被推荐用于胰岛素抵抗和糖尿病前期的早期阶段,而噻唑烷二酮类药物,如吡格列酮,则用于明显的糖尿病患者^[19]。这些药物主要通过刺激白色脂肪组织中的脂肪生成来降低血糖浓度,同时降低高胰岛素血症,这表明它们是胰岛素增敏剂。二甲双胍主要影响肝脏,而吡格列酮则作用于血管系统和肾脏。吡格列酮对内皮细胞、血管内皮细胞、足细胞和肾小管细胞等多种细胞类型有直接影响。用这种药物治疗可能通过直接的血管舒张作用,改善内皮功能和降低血压^[20]。

噻唑烷二酮类药物的另一个临床重要作用是其改善肝脂肪变性和肝冲剂产生失调的能力,不仅通过对脂肪组织作用,而且通过对肝脏直接作用。吡格列酮可抑制 FAO 肝癌细胞系胎球蛋白 A 的表达和 mRNA 表达^[21]。罗格列酮也抑制了胎球蛋白 A 的表达。此外,PPAR γ 抑制剂 GW 9662 逆转了吡格列酮诱导的胎球蛋白 A 抑制作用^[21]。这些数据表明,噻唑烷二酮类衍生物可能具有抑制胎球蛋白 A 的共同特征,可能通过 PPAR γ 激活。

2. 胰岛素:引起胰岛素抵抗的一个重要病理生理因素是血糖水平升高。血糖水平升高与胰岛素抵抗之间的联系被称为葡萄糖毒性,或更准确地说是葡萄糖脂质毒性。由于慢性高血糖症,胰岛素信号转导受到抑制,这也见于 T1DM 患者^[22]。葡萄糖脂质毒性不仅与胰岛素抵抗有关,还与 β 细胞功能障碍有关。一种治疗 T2DM 患者高血糖的方法是胰岛素治疗以逆转葡萄糖毒性,从而恢复残余 β -细胞功能和改善

胰岛素抵抗。有研究者应用随机对照试验研究了糖尿病前期和 T2DM 患者使用长效胰岛素的早期治疗,结果表明,早期胰岛素治疗可预防 T2DM 的表现和加重,显著降低基线血红蛋白 A1c 水平 >6.4% 患者的眼、肾疾病发生率^[23]。

3. SGLT2 抑制剂:SGLT2 抑制剂可能是克服胰岛素抵抗的一种有前途的新的药理方法。这些药物以胰岛素独立的方式抑制近端小管葡萄糖再吸收,根据高血糖水平,糖尿病患者可导致 50 ~ 150g 的葡萄糖损失。尽管 SGLT2 抑制剂缺乏系统性作用,但对人类和动物的研究表明,这些药物可提高胰岛素敏感度。在一项包括 12 例 T2DM 患者的小规模研究中,用 SGLT2 抑制剂达格列佛嗪治疗可改善外周葡萄糖摄取(用正葡萄糖-高胰岛素钳夹分析)和降低血浆胰岛素浓度。这些发现可以通过 SGLT2 抑制立即纠正高血糖来解释,从而导致葡萄糖毒性的回归。

在一项包括 66 例 T2DM 患者的研究中,即使在单剂量的依帕列净后,SGLT2 抑制对胰岛素分泌和外周葡萄糖摄取的影响也是可检测的。这一发现也可以通过立即降低血浆葡萄糖浓度的有益效果来解释,从而导致葡萄糖毒性的降低。然而,考虑到胰岛素敏感度的测量,例如胰岛素抵抗的稳态模型评估,需要在大的结果试验中检查和确认胰岛素敏化作用对 SGLT2 抑制剂的总体有益作用的贡献。除了可能改善胰岛素敏感度之外,SGLT2 抑制剂还通过迄今定义不明确的机制对心血管系统和肾脏具有有益作用^[24]。这些药物正在成为治疗胰岛素抵抗和 T2DM 患者的新治疗方法。

四、展 望

血管胰岛素抵抗作为系统性胰岛素抵抗的复杂镶嵌的一部分,并影响器官特异性功能和器官串扰。脉管系统中胰岛素调节途径的失调最终导致并维持代谢综合征中发现的病理生理学改变,例如内皮功能降低和钠潴留增加。这些变化发生在 T2DM 发展的早期,并确定随后的血管损伤。为了预防微血管病和大血管病变疾病,需要对患有胰岛素抵抗的患者进行干预,以阻止病理生理改变的进展,甚至逆转病理生理改变。

参考文献

- 1 Sanghez V, Cubuk C, Sebastião P, *et al.* Chronic subordination stress selectively downregulates the insulin signaling pathway in liver and skeletal muscle but not in adipose tissue of male mice [J]. *Stress – the International Journal on the Biology of Stress*, 2016, 19 (2):214 – 224

- 2 Heni M, Kullmann S, Preissl H, *et al.* Impaired insulin action in the human brain: causes and metabolic consequences [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11:701 – 711
- 3 Yan WU, Wang Y, Zeng S, *et al.* Bone density, leptin level and other related factors in elder patients with type 2 diabetes [J]. *Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae*, 2007, 29(22):2188 – 2190
- 4 Hale LJ, Coward RJ. The insulin receptor and the kidney [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2013, 22:100 – 106
- 5 Bhattacharya S, Dey D, Roy SS. Molecular mechanism of insulin resistance [J]. *J Biosci*, 1999, 107(2):111 – 112
- 6 Al – Khalili L, Barbosa TDC, Östling J, *et al.* Profiling of human myotubes reveals an intrinsic proteomic signature associated with type 2 diabetes [J]. *Translat Proteom*, 2014, 2(1):25 – 38
- 7 Kim JA, Montagnani M, Koh K, *et al.* Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms [J]. *Circulation*, 2006, 113:1888 – 1904
- 8 Koyama T, Tanaka A, Yoshida H, *et al.* Comparison of the effects of linagliptin and voglibose on endothelial function in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease: a prospective, randomized, pilot study (EFFORT) [J]. *Heart Vessels*, 2018, 11:1 – 7
- 9 Lu Z, Lili W, Ximing L, *et al.* Trans – cinnamaldehyde promotes nitric oxide release via the protein kinase – B/v – Akt murine thymoma viral oncogene – endothelial nitric oxide synthase pathway to alleviate hypertension in SHR. Cg – Lepr ~ (cp)/NDmc rats [J]. *J Traditional Chinese Med*, 2018, 38(4):88 – 95
- 10 Kambayashi Y, Nagata K, Ichiki T, *et al.* Insulin and insulin – like growth factors induce expression of angiotensin type – 2 receptor in vascular – smooth – muscle cells [J]. *FEB J*, 2010, 239(3):558 – 565
- 11 Azizi PM, Zyla RE, Guan S, *et al.* Clathrin – dependent entry and vesicle – mediated exocytosis define insulin transcytosis across microvascular endothelial cells [J]. *Mol Biol Cell*, 2015, 26(4):740 – 750
- 12 Ryu J, Galan A, Xin X, *et al.* APPL1 potentiates insulin sensitivity by facilitating the binding of IRS1/2 to the insulin receptor [J]. *Cell Rep*, 2014, 7(4):1227 – 1238
- 13 Vicent D, Ilany J, Kondo T, *et al.* The role of endothelial insulin signaling in the regulation of vascular tone and insulin resistance [J]. *J Clin Invest*, 2003, 111(9):1373 – 1380
- 14 Duplain H, Burcelin R, Sartori C, *et al.* Insulin resistance, hyperlipidemia, and hypertension in mice lacking endothelial nitric oxide synthase note added in proof [J]. *Circulation*, 2001, 104(3):342 – 345
- 15 Abe H, Yamada N, Kamata K, *et al.* Hypertension, hypertriglyceridemia, and impaired endothelium – dependent vascular relaxation in mice lacking insulin receptor substrate – 1 [J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(8):1784 – 1788
- 16 Chen C, Jiang J, Lü JM, *et al.* Resistin decreases expression of endothelial nitric oxide synthase through oxidative stress in human coronary artery endothelial cells [J]. *AJP Heart Circulat Physiol*, 2010, 299 (1):H193 – 201

(下转第 22 页)

ELANE、GFI1、CSF3R、WAS 和 HAX1 等)突变导致髓细胞成熟分化障碍,使得髓细胞处于幼稚阶段。SCN 具有急性髓细胞白血病的风险,被认为属于白血病前期。已有报道发现 LAT2 参与白细胞的成熟分化,且在髓性白血病中发现 LAT2 的表达异常,同时笔者在一个 SCN 家系中发现 LAT2 突变且与表型共分离,提示 LAT2 在 SCN 中的潜在作用。从 LAT2 的功能特性和患者人群遗传分析结果来看,LAT2 基因可能参与了 SCN 的发病,但其是否为 SCN 新的致病基因及其在 SCN 中的作用和机制还不清楚,需要开展深入的研究证实。

参考文献

- Duque - Afonso J, Solari L, Essig A, *et al.* Regulation of the adaptor molecule LAT2, an in vivo target gene of AML1/ETO (RUNX1/RUNX1T1), during myeloid differentiation [J]. Br J Haematol, 2011, 153(5):612 - 622
- Zahoor MA, Xue G, Sato H, *et al.* Genome - wide transcriptional profiling reveals that HIV - 1 Vpr differentially regulates interferon - stimulated genes in human monocyte - derived dendritic cells[J]. Virus Res, 2015, 208:156 - 163
- Althubiti M, Lezina L, Carrera S, *et al.* Characterization of novel markers of senescence and their prognostic potential in cancer[J]. Cell Death Dis, 2014, 5:e1528
- Essig A, Duque - Afonso J, Schwemmers S, *et al.* The AML1/ETO target gene LAT2 interferes with differentiation of normal hematopoietic precursor cells[J]. Leuk Res, 2014, 38(3):340 - 345
- Duque - Afonso J, Yalcin A, Berg T, *et al.* The HDAC class I - specific inhibitor entinostat (MS - 275) effectively relieves epigenetic silencing of the LAT2 gene mediated by AML1/ETO[J]. Oncogene, 2011, 30(27):3062 - 3072
- Thomé CH, dos Santos GA, Ferreira GA, *et al.* Linker for activation of T - cell family member2 (LAT2) a lipid raft adaptor protein for AKT signaling, is an early mediator of alkylphospholipid anti - leukemic activity[J]. Mol Cell Proteomics MCP, 2012, 11(12):1898 - 1912
- Zhu M, Fuller DM, Ou - Yang C - w, *et al.* Tyrosine phosphorylation - independent regulation of lipopolysaccharide - mediated response by the transmembrane adaptor protein LAB[J]. J Immunol, 2012, 188(6):2733 - 2741
- Stepanek O, Draber P, Horejsi V. Palmitoylated transmembrane adaptor proteins in leukocyte signaling[J]. Cell Signal, 2014, 26(5):895 - 902
- Arbulo - Echevarria MM, Muñoz - Miranda JP, Caballero - García A, *et al.* Non - T cell activation linker (NTAL) proteolytic cleavage as a terminator of activatory intracellular signals[J]. J Leukoc Biol, 2016, 100(2):351 - 360
- Malhotra S, Kovats S, Zhang W, *et al.* Vav and rac activation in B cell antigen receptor endocytosis involves vav recruitment to the adaptor protein LAB[J]. J Biol Chem, 2009, 284(52):36202 - 36212
- Polakovicova I, Draberova L, Simicek M, *et al.* Multiple regulatory roles of the mouse transmembrane adaptor protein NTAL in gene transcription and mast cell physiology[J]. PLoS One, 2014, 9(8):e105539
- Halova I, Bambouskova M, Draberova L, *et al.* The transmembrane adaptor protein NTAL limits mast cell chemotaxis toward prostaglandin E2[J]. Sci Signal, 2018, 11(556):eaao4354
- Tumová M, Koffer A, Simicek M, *et al.* The transmembrane adaptor protein NTAL signals to mast cell cytoskeleton via the small GTPase Rho[J]. Eur J Immunol, 2010, 40(11):3235 - 3245
- Whittaker GC, Burshtyn DN, Orr SJ, *et al.* Analysis of the linker for activation of T cells and the linker for activation of B cells in natural killer cells reveals a novel signaling cassette, dual usage in ITAM signaling, and influence on development of the Ly49 repertoire[J]. Blood, 2008, 112(7):2869 - 2877
- Orr SJ, Burg AR, Chan T, *et al.* LAB/NTAL facilitates fungal/PAMP - induced IL - 12 and IFN - γ production by repressing β - catenin activation in dendritic cells[J]. PLoS Pathog, 2013, 9(5):e1003357

(收稿日期:2019 - 04 - 08)

(修回日期:2019 - 05 - 20)

(上接第 8 页)

- Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, *et al.* Dose - ranging effects of canagliflozin, a sodium - glucose cotransporter 2 Inhibitor, as add - on to metformin in subjects with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2012, 35(6):1232 - 1238
- Rittig K, Dolderer JH, Balletshofer B, *et al.* The secretion pattern of perivascular fat cells is different from that of subcutaneous and visceral fat cells[J]. Diabetologia, 2012, 55(5):1514 - 1525
- Pinsker JE, Shank T, Dassau E, *et al.* Comment on American diabetes association. Approaches to glycemic treatment. Sec. 7. In standards of medical care in diabetes - 2015[J]. Diabetes Care, 2015, 38(Suppl 1):S41 - S48
- Zhang GL, Liu FY, Zhang J, *et al.* Integrated in silico - in vitro screening of ovarian cancer peroxisome proliferator - activated receptor - γ

agonists against a biogenic compound library[J]. Med Chem Res, 2017, 9:1 - 9

- Lin T, Chu S, Chen M, *et al.* Serum alpha - fetoglobulin and primary cancer of the liver in Taiwan[J]. Cancer, 2015, 30(2):435 - 443
- Kaul K, Apostolopoulou M, Roden M. Insulin resistance in type 1 diabetes mellitus [J]. Metabolism, 2015, 64:1629 - 1639
- Gilbert RE, Mann JFE, Hanefeld M, *et al.* Basal insulin glargine and microvascular outcomes in dysglycaemic individuals: results of the Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) trial[J]. Diabetologia, 2014, 57(7):1325 - 1331
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, *et al.* Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2016, 373(22):2117 - 2128

(收稿日期:2019 - 04 - 30)

(修回日期:2019 - 05 - 23)