

Salubrinal对高糖高脂饲料诱导的妊娠期糖尿病小鼠的作用

丁 叶,任甲翠,徐 进,秦 蕊,汪之项*

南京医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系,江苏 南京 211166

[摘要] **目的:**探讨Salubrinal对高糖高脂饲料诱导的妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)小鼠能量摄入量、体重、血糖、胰岛素和胰岛形态学变化的影响。**方法:**C57BL/6J雌性小鼠随机分为:正常对照组(C组)、GDM模型组(G组)和GDM Salubrinal干预组(G+S组);多个时间点测量小鼠能量摄入量、体重和血糖水平;孕第10天收集血液测定胰岛素水平,计算胰岛 β 细胞功能指数(HOMA-B)和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR);孕第17天处死小鼠,进行胰岛形态学观察。**结果:**G组、G+S组在多个时间点能量摄入量和体重均大于C组;而G组和G+S组之间的差异不大。在交配前和孕第10天,血糖水平均表现为G+S组>G组>C组;在孕第17天,3组之间差异不大。在孕第10天,3组的胰岛素水平差异不大,但HOMA-B值表现为G+S组<G组<C组,HOMA-IR值表现为G+S组>G组>C组。胰岛形态学检查发现,C组胰岛形态和胰岛 β 细胞超微结构较正常;G组和G+S组胰岛数量均增多,胰岛增生和萎缩同时存在,胰岛 β 细胞超微结构异常,线粒体严重肿胀,粗面内质网高度膨胀。**结论:**Salubrinal对高糖高脂饲料诱导的GDM小鼠不具有防治潜力。

[关键词] Salubrinal;妊娠期糖尿病;胰岛 β 细胞;高糖高脂饲料;小鼠

[中图分类号] R714.25

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)09-1192-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20180904

The effect of salubrinal on gestational diabetic mice induced by high-sucrose/high-fat diet

Ding Ye, Ren Jiacui, Xu Jin, Qin Rui, Wang Zhixu*

Department of Maternal, Child and Adolescent Health, School of Public Health, NMU, Nanjing 211166, China

[Abstract] **Objective:** The present study focuses on the effect of salubrinal on energy intake, body weight, blood glucose, serum insulin and morphological changes of pancreatic islets in gestational diabetic mice induced by high-sucrose/high-fat diet. **Methods:** Female C57BL/6J mice were divided into three groups randomly: normal control group (C), gestational diabetic model group (G) and salubrinal intervention group (G+S). Energy intake, body weight, food intake and blood glucose were measured at multiple time points before and during pregnancy. At the 10th day of pregnancy, the blood was collected for the measurement of serum insulin levels. Then the scores of pancreatic β -cell function (HOMA-B) and insulin resistance (HOMA-IR) were calculated. At the 17th day of pregnancy, the mice were sacrificed, and the pancreas was collected for morphological examination. **Results:** The energy intake and body weight of group G and group G+S were respectively higher than that of group C at multiple time points before and during pregnancy, whereas there was little difference in these two parameters between group G and group G+S. After 1-month feeding, the tendency of blood glucose level was showed as: group G+S > group G > group C, and this tendency was more significant at the 10th day of pregnancy. However, there was no significant difference in blood glucose among the 3 groups at the 17th day of pregnancy. Although there was little difference in serum insulin levels among the 3 groups at the 10th day of pregnancy, HOMA-B showed: group G+S < group G < group C, and HOMA-IR showed: group G+S > group G > group C. Morphological examination showed that the morphology of pancreatic islets and the ultrastructure of pancreatic β cells in group C were normal. However, the number of pancreatic islets increased in group G and group G+S. The hyperplasia and atrophy of pancreatic islets occurred simultaneously in these 2 groups. Meanwhile, the abnormal ultrastructure of pancreatic β cells was characterized by severe swollen mitochondria and highly expansion of rough endoplasmic reticulum. **Conclusion:** These findings suggest that salubrinal has no potential for preventing and controlling gestational diabetic mice induced by high-sucrose/high-fat diet.

[基金项目] 江苏省高校自然科学研究面上项目(15KJB330003);国家自然科学基金(81502802);江苏高校优势学科建设工程资助项目(公共卫生与预防医学)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhixu.wang@126.com

[Key words] salubrinol; gestational diabetes mellitus; pancreatic β cells; high-sucrose/high-fat diet; mouse

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(09):1192-1197]

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是妊娠期常见的严重影响母婴身心健康的疾病。近年来,由于妇女生育时间的推迟、生活方式及膳食结构的改变,GDM发病率在全球各地均呈明显上升趋势,已成为医学界关注的焦点。

研究认为,胰岛 β 细胞功能受损是GDM主要的发病基础。正常妊娠是一种生理性胰岛素抵抗状态。为了将血糖水平维持在正常范围内,在激素作用下,母体胰岛会出现结构和功能的变化,胰岛 β 细胞明显肥大和增生,胰岛素的分泌代偿约增加3倍^[1]。如果母体存在胰岛 β 细胞功能受损,将导致糖代谢异常,出现GDM。因此,对胰岛 β 细胞的保护是阻止GDM发生和恶化的关键。

Salubrinol是由Boyce等^[2]在2005年首次报道的一种小分子物质,可对细胞产生多方面的保护作用。目前,Salubrinol与糖尿病的相关研究主要集中在啮齿类动物胰岛 β 细胞和人类胰岛的体外实验^[3-5]。由于妊娠期的特殊性,有关Salubrinol对GDM(特别是胰岛)的作用尚未见报道。本研究拟基于高糖高脂饲料诱导的GDM小鼠模型,主要观察Salubrinol对小鼠能量摄入量、体重、血糖、胰岛素和胰岛形态学变化的影响,为GDM的防治提供线索。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 主要试剂

快速血糖仪和血糖试纸(雅培公司,美国);胰岛素ELISA检测试剂盒(南京建成生物科技有限公司);Salubrinol(Med Chem Express 生物科技公司,美国);其余试剂均为进口或国产分析纯。

1.1.2 动物饲料

普通饲料和高糖高脂饲料(配方为66%普通饲料、15%猪油、10%蔗糖、6%酪蛋白、3%蛋黄粉)购于南通特洛菲饲料科技有限公司[苏饲证(2014)06092]。

1.1.3 实验动物

SPF级11周龄C57BL/6J小鼠(雌性45只,雄性25只)购于北京维通利华实验动物技术有限公司[SCXX(苏)2016-0003]。饲养地点为南京医科大学现代毒理学教育部重点实验室(SPF级);环境温度

为(22±2)℃,相对湿度为50%~60%,昼夜比为12 h:12 h。动物实验通过南京医科大学伦理委员会审核。

1.2 方法

1.2.1 实验分组和处理

雌性小鼠适应性喂养1周后,按体重随机分为3组:正常对照组(C组)、GDM模型组(G组)和GDM Salubrinol干预组(G+S组)。整个实验过程为饲养期(1个月)、交配期(1~3 d)和孕期(17 d)。C组全程采用普通饲料喂养,G组和G+S组全程采用高糖高脂饲料喂养。Salubrinol的干预采用皮下注射方式,饲养期的剂量为1 mg/kg(2 d注射1次),孕期的剂量为2 mg/kg(4 d注射1次);C组和G组注射等量溶剂代替Salubrinol。交配期小鼠于17:00时按雌雄2:1合笼,次日7:00时见阴栓记为孕第0天。而后孕鼠单笼饲养,监测体重,若孕第10天体重增加不超过2 g则视为未孕直接剔除。整个实验过程中,小鼠自由饮水和摄食,饲养期每周称量其摄食量和体重;孕期于孕第10、17天称量其摄食量和体重。

1.2.2 血液指标的测定

于实验开始、交配前、孕第10、17天经尾静脉采血后用快速血糖仪测量其空腹血糖水平(禁食不禁水10 h)。孕第10天经尾静脉收集的血液在室温静置2 h后,经3 000 r/min离心20 min分离血清,胰岛素浓度测定按试剂盒说明进行,酶标仪比色。用稳态模式评估法(homeostasis model assessment, HOMA)中的公式计算胰岛 β 细胞功能指数(HOMA-B)和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),即 $HOMA-B = [20 \times \text{胰岛素水平}(\mu\text{U/mL})] / [\text{血糖水平}(\text{mmol/L}) - 3.5]$, $HOMA-IR = [\text{血糖水平}(\text{mmol/L}) \times \text{胰岛素水平}(\mu\text{U/mL})] / 22.5$ 。

1.2.3 胰腺的形态学观察

实验结束时,用10%水合氯醛麻醉,处死孕鼠,并收集胰腺。各组部分胰腺经4%多聚甲醛溶液固定后,逐级常规乙醇脱水,二甲苯透明,进行石蜡包埋,并制成5 μm 厚度切片。石蜡切片经常规HE染色后,在光学显微镜下以100~400的放大倍数进行形态学观察。

各组胰尾部分区域经2.5%戊二醛固定后,用PBS充分洗涤。组织块(约2 mm长、1 mm宽、1 mm厚)用1%锇酸固定液固定,逐级乙醇脱水,纯丙酮

置换, Epon 812包埋。甲苯胺蓝染色后, 选择合适区域用于超微结构观察。超薄切片机切片制作显微切片, 包埋于铜载网上。切片经4%醋酸铀-枸橼酸铅双染色后, 在电子显微镜下以4 000~12 000的放大倍数进行胰岛 β 细胞超微结构的观察。

1.3 统计学方法

所有数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 应用SPSS软件进行统计分析。重复测量数据通过一般线性模型的Repeated Measures和Multivariate过程进行重复测量方差分析和多元方差分析; 非重复测量数据采用单因素方差分析; 采用LSD法进行不同组间的两两比较。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠一般情况比较

将成功受孕小鼠纳入实验进行结果分析, C组、G组、G+S组分别为8、9、9只。实验过程中各组小鼠

状态良好, 进食及活动情况均无明显异常。

2.2 小鼠不同时期能量摄入量的比较

整个实验期, 3组小鼠的能量摄入量遵循增加的总趋势。在实验开始第1周、交配前、孕第10天这3个时间点, G组和G+S组小鼠能量摄入量较接近($P > 0.05$), 但均大于C组, 其中在实验开始第1周和交配前这2个时间点的差异有统计学意义($P < 0.05$); 在孕第17天, 3组小鼠能量摄入量较接近, 差异无统计学意义($P > 0.05$, 表1)。以时间为组内因素、组别为组间因素进行重复测量方差分析, 结果显示时间因素有统计学意义($F=109.653, P < 0.001$), 即3组小鼠的能量摄入量均有随时间延长而增加的趋势; 时间与组别的交互作用无统计学意义($F=1.122, P=0.359$), 即3组时间因素对小鼠能量摄入量的影响作用相同; 组别因素有统计学意义($F=8.752, P=0.001$), 即不同的处理方式对3组小鼠的能量摄入量起作用。

表1 3组小鼠不同时期的能量摄入量情况比较

Table 1 Comparison of energy intake of mice in 3 groups during pre-pregnancy and pregnancy (kcal, $\bar{x} \pm s$)

组别	实验开始	交配前	孕第10天	孕第17天
C组(n=8)	11.25 \pm 0.88	12.02 \pm 0.94	14.66 \pm 1.13	19.22 \pm 1.54
G组(n=9)	12.79 \pm 0.84*	13.64 \pm 1.45*	16.03 \pm 1.82	19.03 \pm 1.89
G+S组(n=9)	12.89 \pm 1.02*	14.05 \pm 1.47*	15.80 \pm 1.84	19.04 \pm 1.50

同一时间点, 与C组比较, * $P < 0.05$ 。

2.3 不同时期小鼠体重的比较

整个实验期, 3组小鼠体重遵循增加的总趋势。在实验开始第1周, 3组小鼠的体重较接近, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。在交配前、孕第10、17天这3个时间点, G组和G+S组小鼠的体重较接近($P > 0.05$), 但均大于C组, 其中孕第10、17天这2个时间点的差异均有统计学意义($P < 0.05$, 表2)。以时间为组内因素、组别为组间因素进行重复测量方差分析, 结果显示时间因素有统计学意义($F=764.936, P < 0.001$), 即3组小鼠的体重均有随时间延长而增加的趋势; 时间与组别的交互作用有统计学意义($F=3.646, P=0.012$), 即3组时间因素对小鼠体重

的影响不同; 组别因素有统计学意义($F=3.806, P=0.037$), 即不同处理方式对3组小鼠的体重起作用。

2.4 小鼠不同时期血糖的比较

在实验开始第1周, 3组小鼠的血糖水平较接近, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。在交配前和孕第10天, 3组小鼠的血糖水平均升高, 且表现为: G+S组 $>$ G组 $>$ C组; 在孕第10天, G组和G+S组分别与C组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 而G组和G+S组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。在孕第17天, 3组小鼠血糖水平均下降, 且差异无统计学意义($P > 0.05$, 表3)。以时间为组内因素、组别为组间因素进行重复测量方差分析, 结果显示时间因素

表2 3组小鼠不同时期的体重情况比较

Table 2 Comparison of body weight of mice in 3 groups during pre-pregnancy and pregnancy (g, $\bar{x} \pm s$)

组别	实验开始	交配前	孕第10天	孕第17天
C组(n=8)	20.64 \pm 0.73	22.46 \pm 0.92	26.38 \pm 1.10	33.91 \pm 2.44
G组(n=9)	20.33 \pm 0.58	23.19 \pm 0.59	28.90 \pm 2.25*	36.27 \pm 2.28*
G+S组(n=9)	20.33 \pm 0.82	23.28 \pm 1.30	29.16 \pm 2.43*	36.40 \pm 1.55*

同一时间点, 与C组比较, * $P < 0.05$ 。

有统计学意义($F=19.693, P < 0.001$),即3组小鼠的血糖水平均有随时间延长而变化的趋势;时间与组别的交互作用无统计学意义($F=1.527, P=0.182$),即3组时间因素对小鼠血糖水平的影响作用相同;组别因素有统计学意义($F=4.074, P=0.031$),即不同处理方式对3组小鼠的血糖水平起作用。

2.5 小鼠孕第10天血液指标的比较

由于孕期多次较大量血样的获取会导致孕鼠流产,参考本课题组前期的研究结果,结合孕期多个时间点血糖水平的变化情况,本研究仅在孕第10天

监测了胰岛素水平,并计算了HOMA-B和HOMA-IR,结果见表4。3组小鼠的胰岛素水平表现为:G组 > G+S组 > C组,但差异无统计学意义($P > 0.05$);3组小鼠的HOMA-B值表现为:G+S组 < G组 < C组,HOMA-IR值表现为:G+S组 > G组 > C组,G组、G+S组分别与C组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),而G组和G+S组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.6 小鼠胰腺光学显微镜观察

C组小鼠部分胰岛增生肥大,形态较规则,与周围组织界限尚清;胰岛内细胞数量较多,排列较整

表3 3组小鼠不同时期的血糖情况比较

Table 3 Comparison of blood glucose levels of mice in 3 groups during pre-pregnancy and pregnancy

组别	(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)			
	实验开始	交配前	孕第10天	孕第17天
C组(n=8)	4.46 ± 0.53	4.67 ± 0.55	5.07 ± 0.21	4.84 ± 0.68
G组(n=9)	4.47 ± 0.58	4.76 ± 0.21	5.61 ± 0.37*	4.62 ± 0.60
G+S组(n=9)	4.58 ± 0.60	5.11 ± 0.70	6.06 ± 0.65*	4.92 ± 0.59

同一时间点,与C组比较,* $P < 0.05$ 。

表4 3组小鼠孕第10天血液指标比较

Table 4 Comparison of blood parameters of mice in 3 groups at the 10th day of pregnancy

组别	($\bar{x} \pm s$)		
	胰岛素($\mu\text{U/mL}$)	HOMA-B	HOMA-IR
C组(n=8)	9.82 ± 0.68	127.42 ± 20.77	2.21 ± 0.16
G组(n=9)	10.29 ± 0.88	99.65 ± 16.97*	2.57 ± 0.34*
G+S组(n=9)	9.95 ± 1.04	82.04 ± 20.01*	2.68 ± 0.43*

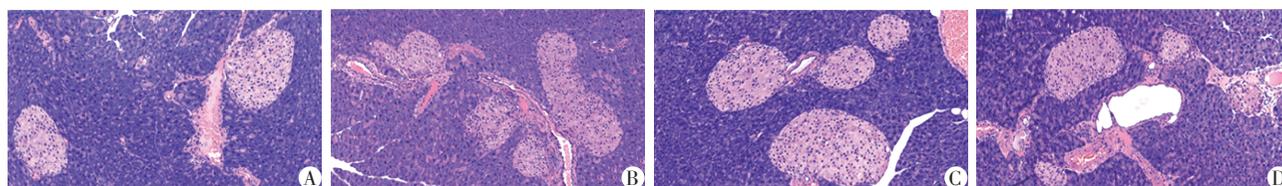
与C组比较,* $P < 0.05$ 。

齐,大小较一致。G组和G+S组小鼠胰岛数量均增多,近导管周围多个胰岛连成片状;大部分胰岛增生肥大,胰岛内细胞数量增多,排列欠整齐,大小不一致;小部分胰岛萎缩,面积减小,形态规则性欠佳,与周围组织界限不清,胰岛内细胞数量明显较少,排列紊乱(图1)。

2.7 小鼠胰岛β细胞电子显微镜观察

C组小鼠大多数胰岛β细胞超微结构较正常,

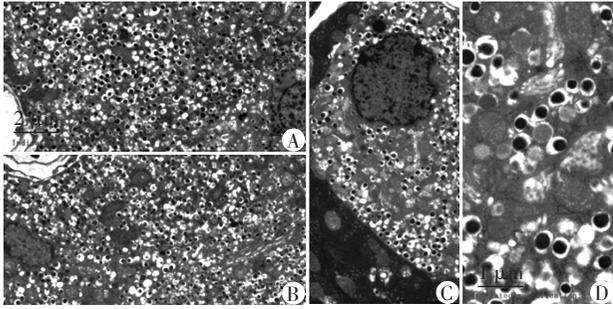
主要表现为:细胞核呈椭圆形;细胞质中有丰富的电子密度较高的分泌颗粒;线粒体轻度肿胀;粗面内质网轻度扩张。G组和G+S组小鼠部分胰岛β细胞超微结构异常,主要表现为:细胞质中电子密度低的分泌颗粒增多;线粒体出现较严重的肿胀样改变,部分嵴消失;粗面内质网高度膨胀,呈囊泡状;部分细胞核异型,核染色质边缘化(图2)。



A: 正常对照组,胰腺内胰岛形态较规则,轻度肥大,胰岛内细胞数量较多;B: GDM Salubrinal干预组,近导管周围多个胰岛连成片状,胰岛增生肥大,胰岛内细胞数量增多;C: GDM模型组,胰岛增生肥大,胰岛内细胞数量增多;D: GDM模型组,胰岛萎缩,形态规则性欠佳,胰岛内细胞数量明显较少。

图1 小鼠胰腺的光学显微镜观察(HE染色,×200)

Figure 1 Light microscopic observation of pancreas in mice(HE staining, ×200)



A:正常对照组,胰岛 β 细胞中细胞核、线粒体、粗面内质网的超微结构较正常,细胞质中有丰富的电子密度较高的分泌颗粒($\times 4\ 000$);B:GDM Salubrinal 干预组,胰岛 β 细胞中细胞核异型,细胞质中电子密度低的分泌颗粒增多,部分线粒体肿胀样改变,内质网膨胀($\times 4\ 000$);C:GDM 模型组,胰岛 β 细胞中细胞核异型,细胞质中电子密度低的分泌颗粒增多($\times 4\ 000$);D:GDM 模型组,线粒体肿胀样改变,粗面内质网高度膨胀($\times 12\ 000$)。

图2 小鼠胰岛 β 细胞的电子显微镜观察

Figure 2 Electron microscopic observation of pancreatic β cells in mice

3 讨论

目前已有少数研究提出高糖高脂饲料可诱导GDM模型^[6]。通过本课题组前期的相关研究,确定了饲料的糖脂构成(10%蔗糖和15%猪油)和饲料的最佳喂养时间(孕前1个月+孕期),并选择高糖高脂饲料诱导下对血糖升高较敏感的C57BL/6J小鼠。与本课题组前期研究不同的是,本研究还考虑了生育时间这一因素,选用了周龄较大的孕鼠(交配时为16周龄)。结果发现,高糖高脂饲料喂养显著提高了小鼠孕前和孕期的能量摄入量和体重水平。参考本课题组前期研究结果,本研究在4个时间点动态观察了高糖高脂饲料对小鼠血糖水平的影响,结果表明,高糖高脂饲料喂养的2组小鼠血糖水平均呈现出较大幅度的先升后降趋势,有别于C组血糖水平较为平稳的波动。该结果与Liang等^[7]、Hod^[8]等通过高脂饲料诱导的GDM C57BL/6J小鼠模型较为一致。此外,G组小鼠在孕第10天的最高血糖水平为5.1~7.0 mmol/L,有别于糖尿病合并妊娠(≥ 7.0 mmol/L),符合最新的GDM诊断标准。在孕第10天,虽然高糖高脂饲料对小鼠胰岛素水平影响不大,但其可使HOMA-B值显著减小,HOMA-IR值显著增加。这一结果提示:高糖高脂饲料的喂养可造成胰岛 β 细胞功能受损和胰岛素敏感性下降,从而可能在GDM发生发展中起作用。进一步胰岛形态学结果发现,C组小鼠部分胰岛增生肥大,但形态规则,胰岛 β 细胞超微结构正常;从而证实正常妊

娠期,胰岛素需求量的增大可刺激胰岛改变。G组小鼠,高糖高脂饲料喂养使其胰岛素需求量更大,因此其胰岛数量增多,胰岛增生肥大明显;虽然胰岛 β 细胞发生持续性快速增殖,但其功能并不健全,细胞质中电子密度低的分泌颗粒增多,线粒体和粗面内质网发生了病变。综合以上分析认为,本研究建立的GDM模型有别于糖尿病合并妊娠,且符合GDM的病理生理特点,是一种理想的模型。

近年来,内质网因其结构和功能的改变与肥胖、外周胰岛素抵抗和2型糖尿病在内的代谢综合征密切相关而成为新的研究热点。胰岛 β 细胞的重要特征是有高度发达的内质网,其是胰岛素生物合成及新合成胰岛素原折叠加工的重要场所^[9]。血糖频繁波动需要胰岛 β 细胞内质网高度敏感地控制胰岛素原折叠。当进入内质网腔内胰岛素生理负荷和内质网腔内折叠能力不平衡时,将导致内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)^[10]。ERS是细胞的自我保护行为,其通过内质网伴侣的修复作用,可帮助胰岛素原正确折叠以避免细胞死亡^[11];但若胰岛 β 细胞发生过度且持续的ERS,将导致其功能受损甚至凋亡^[12]。目前已有大量体内和体外研究表明,长期高糖高脂环境可使胰岛 β 细胞发生过度ERS^[13-15],其可通过双链RNA依赖的蛋白激酶样内质网激酶(protein kinase-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)-c/EBP同源蛋白(c/EBP homologous protein, CHOP)等途径最终导致胰岛 β 细胞功能受损甚至凋亡。PERK介导的信号通路常被用作ERS的标志。PERK激活后能磷酸化真核起始因子2 α (eukaryotic initiation factor 2 α , eIF2 α)而抑制蛋白质翻译的起始,从而保护细胞免受ERS介导的凋亡^[11]。

Salubrinal是一种研究ERS的有用工具,其可通过选择性诱导eIF2 α 磷酸化和抑制其去磷酸化,阻断ERS,从而对细胞发挥保护作用^[2]。Salubrinal已广泛用于心脏、肺、脑等疾病的研究,并显示出了较好的防治效应^[16-18]。由于妊娠期的特殊性,基于孕妇人群伦理学的考虑,目前关于ERS与GDM的人体研究才刚刚起步,且只涉及胎盘、骨骼肌和脂肪组织^[19-20]。因此,本研究利用高糖高脂饲料诱导的GDM小鼠模型,主要观察Salubrinal对GDM的作用,特别是对胰岛病理改变的影响。有趣的是,本研究并未发现Salubrinal干预对GDM小鼠在能量摄入量、体重、血糖、胰岛 β 细胞功能、胰岛素敏感性、胰岛病理改变和胰岛 β 细胞超微结构异常等方面产生任何有益效应;相反,Salubrinal干预还可能进一步

提高了GDM小鼠的血糖水平,并加重了胰岛 β 细胞功能受损和胰岛素敏感性下降。推测这一结果可能与高糖高脂饲料喂养提高了小鼠血脂水平有关。因为基于啮齿类动物胰岛 β 细胞和人类胰岛的体外实验均表明,Salubrinal能够加剧油酸和棕榈酸对胰岛 β 细胞的毒性作用,其机制可能涉及ERS和线粒体途径^[4-5]。由于体内研究不同于条件可控的体外研究,再加上妊娠期生理状态和代谢经历着复杂改变,我们还需检测血脂水平、胰岛 β 细胞凋亡情况、PERK和CHOP等ERS相关指标,才能进一步阐明Salubrinal的可能作用机制。总之,本研究基于高糖高脂饲料诱导的GDM小鼠模型,对Salubrinal是否可防治GDM有了初步认识,为进一步寻找安全有效的GDM防治措施提供了新线索。

[参考文献]

- [1] Chiefari E, Arcidiacono B, Foti D, et al. Gestational diabetes mellitus: an updated overview [J]. *J Endocrinol Invest*, 2017, 40(9): 899-909
- [2] Boyce M, Bryant KF, Jousse C, et al. A selective inhibitor of eIF2 alpha dephosphorylation protects cells from ER stress [J]. *Science*, 2005, 307(5711): 935-939
- [3] Fransson L, Sjöholm A, Orsater H. Inhibition of palmitate-induced GADD34 expression augments apoptosis in mouse insulinoma cells (MIN6) [J]. *Cell Biochem Funct*, 2014, 32(5): 445-452
- [4] Ladrière L, Igoillo-Esteve M, Cunha DA, et al. Enhanced signaling downstream of ribonucleic acid-activated protein kinase-like endoplasmic reticulum kinase potentiates lipotoxic endoplasmic reticulum stress in human islets [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(3): 1442-1449
- [5] Cnop M, Ladrière L, Hekerman P, et al. Selective inhibition of eukaryotic translation initiation factor 2 alpha dephosphorylation potentiates fatty acid-induced endoplasmic reticulum stress and causes pancreatic beta-cell dysfunction and apoptosis [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(6): 3989-3997
- [6] 张婕,王琦,杨建军,等. 高脂高糖饮食诱导妊娠糖尿病小鼠模型的建立 [J]. *宁夏医科大学学报*, 2013, 35(7): 756-758, 762
- [7] Liang CY, Decourey K, Prater MR. High-saturated-fat diet induces gestational diabetes and placental vasculopathy in C57BL/6 mice [J]. *Metabolism*, 2010, 59(7): 943-950
- [8] Hod M, Kapur A, Sacks DA, et al. The international federation of gynecology and obstetrics (FIGO) initiative on gestational diabetes mellitus: a pragmatic guide for diagnosis, management, and care [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015, 131(Suppl 3): S173-S211
- [9] Sun JH, Cui JQ, He Q, et al. Proinsulin misfolding and endoplasmic reticulum stress during the development and progression of diabetes [J]. *Mol Aspects Med*, 2015, 42(S1): 105-118
- [10] Han J, Song BB, Kim J, et al. Antioxidants complement the requirement for protein chaperone function to maintain beta-cell function and glucose homeostasis [J]. *Diabetes*, 2015, 64(8): 2892-2904
- [11] Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes [J]. *Science*, 2004, 306(5695): 457-461
- [12] Xu C, Bailly-Maitre B, Reed JC. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(10): 2656-2664
- [13] Balakumar M, Raji L, Prabhu D, et al. High-fructose diet is as detrimental as high-fat diet in the induction of insulin resistance and diabetes mediated by hepatic/pancreatic endoplasmic reticulum (ER) stress [J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 423(1/2): 93-104
- [14] Hasnain SZ, Prins JB, Meguckin MA. Oxidative and endoplasmic reticulum stress in beta-cell dysfunction in diabetes [J]. *J Mol Endocrinol*, 2016, 56(2): R33-R54
- [15] Karaskov E, Scott C, Zhang L, et al. Chronic palmitate but not oleate exposure induces endoplasmic reticulum stress, which may contribute to INS-1 pancreatic beta-cell apoptosis [J]. *Endocrinology*, 2006, 147(7): 3398-3407
- [16] Liu Y, Wang J, Qi SY, et al. Reduced endoplasmic reticulum stress might alter the course of heart failure via caspase-12 and JNK pathways [J]. *Can J Cardiol*, 2014, 30(3): 368-375
- [17] Tang H, Zhang J, Cao S, et al. Inhibition of endoplasmic reticulum stress alleviates lung injury induced by brain death [J]. *Inflammation*, 2017, 40(5): 1664-1671
- [18] Logsdon AF, Lucke-Wold BP, Nguyen L, et al. Salubrinal reduces oxidative stress, neuroinflammation and impulsive-like behavior in a rodent model of traumatic brain injury [J]. *Brain Res*, 2016, 1643: 140-151
- [19] Yung HW, Alnaes-Katjavivi P, Jones CJ, et al. Placental endoplasmic reticulum stress in gestational diabetes: the potential for therapeutic intervention with chemical chaperones and antioxidants [J]. *Diabetologia*, 2016, 59(10): 2240-2250
- [20] Liong S, Lappas M. Endoplasmic reticulum stress regulates inflammation and insulin resistance in skeletal muscle from pregnant women [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 425(C): 11-25

[收稿日期] 2017-08-21