【基础研究】

丙戊酸钠通过 SKAP2/NF-κB 通路对糖尿病小鼠胰岛 β 细胞的作用研究

杨　靖，吴小娟，肖　能，欧阳纯，孙　玲*
（郴州市第一人民医院儿童神经内分泌科，湖南郴州 423000）

摘要：目的 研究丙戊酸钠对糖尿病小鼠胰岛 β 细胞的作用及对 SKAP2/NF-κB 通路表达的影响。**方法** 将 75 只雄性 C57BL/6J 小鼠随机分为 5 组：正常组，模型组，低剂量丙戊酸钠组（200 $mg·kg^{-1}·d^{-1}$），高剂量丙戊酸钠组（400 $mg·kg^{-1}·d^{-1}$），阳性对照组（二甲双胍，200 $mg·kg^{-1}·d^{-1}$）。除正常组小鼠，其余小鼠给予连续 5 d 的 50 mg/kg 的链脲佐菌素溶液，以构建糖尿病模型，后续灌胃治疗持续 5 周。测定血浆胰岛素、空腹血糖和口服葡萄糖耐量，苏木精 - 伊红染色检测胰腺病理变化，TUNEL 检测 β 细胞凋亡，蛋白免疫印迹检测胰腺 Src 激酶相关磷蛋白 2（Src kinase-associated phosphoprotein 2，SKAP2）、核因子 κB（nuclear factor-κB，NF-κB）p65、C/EBP 同源蛋白（C/EBP-homologous protein，CHOP）、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3（Caspase-3）的表达。**结果** 与正常组相比，模型组空腹血糖升高，耐糖水平和血浆胰岛素降低，胰腺损伤和 β 细胞凋亡率显著增加，胰腺组织中 NF-κB p65、Caspase-3、CHOP 表达明显升高，SKAP2 表达显著降低（$P < 0.01$）；与模型组相比，三组治疗组上述检测指标均显著改善，且丙戊酸钠组呈现一定的量效关系。**结论** 丙戊酸钠可调节糖尿病小鼠的胰岛 β 细胞，其机制可能与 SKAP2/NF-κB 通路相关。

关键词：丙戊酸钠；SKAP2/NF-κB 通路；糖尿病；β 细胞
中图分类号：R966　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2022）08-1019-08
DOI：10.13683/j.wph.2022.08.010

Effects of sodium valproate on pancreatic islet β cells in diabetic mice via SKAP2/NF-κB pathway

YANG Jing, WU Xiaojuan, XIAO Neng, OUYANG Chun, SUN Ling*
(*Department of Pediatric Neuroendocrinology, Chenzhou First People's Hospital, Chenzhou 423000, Hunan Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To study the effects of sodium valproate on pancreatic islet β cells and SKAP2/ NF-κB pathway in diabetic mice. ***Methods*** Seventy-five male C57BL/6J mice were randomly divided into 5 groups: normal group, model group, low-dose sodium valproate group（200 $mg·kg^{-1}·d^{-1}$）, high-dose sodium valproate group（400 $mg·kg^{-1}·d^{-1}$）, positive control group（metformin, 200 $mg·kg^{-1}·d^{-1}$）. Except for the normal group, the other mice were given streptozotocin（STZ, 50 mg/kg）solution for 5 consecutive days to establish a diabetes model, and the subsequent intragastric treatment lasted for 5 weeks. Plasma insulin, fasting blood glucose and oral glucose tolerance were determined. Hematoxylin-eosin（HE）was used to detect pancreatic pathological changes. TUNEL was used to detect β-cell apoptosis. Western blot was used to detect pancreatic Src kinase-associated phosphoprotein 2（SKAP2）, nuclear factor-κB（NF-κB）p65, C/EBP-homologous protein（CHOP）and Caspase-3 express. ***Results*** Compared with the normal group, the fasting blood glucose was increased, glucose tolerance level and plasma insulin level of the model group were decreased, pancreatic injury and β-cell apoptosis rate were significantly increased, and expression of NF-κB p65, caspase-3 and CHOP in pancreatic tissue were significantly increased,

收稿日期：2021-11-17；**修回日期：**2022-06-26
作者简介：杨靖，副主任医师，研究方向：儿童内分泌疾病的研究与诊疗。
通信作者：孙玲，副主任医师，研究方向：儿科疾病的基础与临床研究。

and the expression of SKAP2 was significantly decreased ($P<0.01$). Compared with the model group, the above detection indexes in the three treatment groups were significantly improved, and the sodium valproate group showed a certain dose-effect relationship. ***Conclusion*** Sodium valproate can regulate islet β cells in diabetic mice, and the mechanism may be related to the SKAP2/NF-κB pathway.

Key words: sodium valproate; SKAP2/NF- κB channel; diabetes; β cells

1 型糖尿病（type 1 diabetes，T1D）是一种以胰岛 β 细胞选择性破坏为特征的自身免疫性疾病[1-2]。研究表明，T1D 的触发依赖于免疫细胞和靶 β 细胞之间的相互作用，超过 60% 的 T1D 候选基因在人类胰岛中表达，且部分由促炎细胞因子调控，这些候选基因可能作用于 β 细胞而参与 T1D 的致病机制[3]。

抑制组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylases，HDACs）可改善胰岛 β 细胞功能[4]，HDACs 活性升高与糖尿病具有密切相关性[5]。丙戊酸钠具有广谱的 HDACs 抑制活性[6]，具有降血糖作用，其机制与胰岛功能改善有关[7]。Src 激酶相关磷蛋白 2（Src kinase-associated phosphoprotein 2，SKAP2），是 T1D 的候选基因[8]。研究表明 SKAP2 对 β 细胞凋亡具有调节作用，SKAP2 通过调控 β 细胞对细胞因子诱导凋亡的敏感性，在 β 细胞的存亡中发挥重要作用[9]。本研究旨在研究丙戊酸钠对 SKAP2/ 核因子 κB（nuclear factor-κB，NF-κB）通路的调节作用，达到对 T1D 的治疗及对胰岛 β 细胞的保护作用。

1 材料与方法

1.1 主要材料

选取 5 周龄无特定病原体（specific pathogen free，SPF）级雄性 C57BL/6J 小鼠，体质量为（25±2）g，购自北京维通利华实验动物技术有限公司，实验动物使用许可证号：SXCK（京）2018-0011。于（23±2）℃，相对湿度（50±5）%，自由饮食，12 h 光亮 / 黑暗条件下喂养。盐酸二甲双胍（0.5 g，H20058567）购自北京圣永制药有限公司，丙戊酸钠（100 mg/ 片，171211）购自湖南省湘中制药有限公司；BCA 蛋白定量试剂盒购自美国 Pierce 公司；苏木精 - 伊红（hematoxylin and eosin staining，HE）染色试剂盒购自江苏碧云天生物技术有限公司，兔抗鼠半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3（Caspase-3）单克隆抗体（ab32351）、SKAP2（ab170918）抗体和甘油醛 -3- 磷酸脱氢酶（glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase，GAPDH）抗体（ab8245）购自美国 Abcam 公司；NF-κB p65 抗体（8242）、C/EBP 同源蛋白（C/EBP-homologous protein，CHOP）抗体（2895）购自 Cell Signaling Technology 公司；辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔二抗（HRP-66031）购自武汉三鹰生物技术有限公司。

1.2 糖尿病小鼠模型制备及分组

研究经本院医学伦理委员会审核批准（2021037），并遵守“3R”原则。

选取 75 只健康雄性小鼠，适应性喂养 1 周，按随机数字表法将小鼠分为 5 组：正常组，模型组，阳性对照组（200 mg/kg 二甲双胍），低剂量丙戊酸钠组（200 mg/kg）和高剂量丙戊酸钠组（400 mg/kg），每组各 15 只。除正常组小鼠给予等体积枸橼酸盐缓冲液，其他四组糖尿病小鼠均给予一次性腹腔注射 50 mg/kg 的链脲佐菌素（streptozotocin，STZ）溶液，连续 5 d，以构建糖尿病小鼠模型，随后每天对小鼠进行空腹血糖检测，空腹血糖值大于 11.1 mmol/L 即为建模成功。之后正常组和模型组小鼠以蒸馏水灌胃，阳性对照组以二甲双胍（200 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$）灌胃，低剂量丙戊酸钠组以丙戊酸钠（200 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$）灌胃，高剂量丙戊酸钠组以丙戊酸钠（400 $mg\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$）灌胃，每日 1 次，持续灌胃 5 周。

1.3 空腹血糖和口服葡萄糖耐量测定

用药结束后，小鼠禁食 4 h（自由饮水），各组小鼠尾尖采取血液标本，用葡萄糖氧化酶法进行空腹血糖测定。小鼠禁食 2 h（自由饮水），尾尖采取血液标本，记为 0 min 样标，随后给予葡萄糖

(2 g/kg) 灌胃，于糖含量负荷的情况下分别测定 30 min、60 min 和 120 min 血液样本，检测血糖含量。

1.4 体质量、胰腺重量和血浆胰岛素的测定

末次给药 24 h 后，测定各组小鼠体质量。腹主动脉取血，加入 EDTA 抗凝，混合 15 min 后，1 500×*g* 离心 20 min，取上清液，按照酶联免疫吸附测定试剂盒说明书检测血浆胰岛素水平。解剖小鼠，测定胰腺重量。

1.5 HE 检测胰腺组织病理变化

取小鼠胰腺组织，经 4% 的甲醛溶液固定，组织梯度酒精脱水透明，组织浸蜡、包埋。修整蜡块上机切片，并置于载玻片中，于 65 ℃恒温箱烘干留样。规脱蜡至水，磷酸盐缓冲液 (phosphate buffered saline，PBS) 漂洗后，3% 过氧化氢溶液浸洗 10 min，加入蛋白酶 K 液，37 ℃反应 20 min，PBS 漂洗后，滴加 TUNEL 检测反应液，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，DAB 显色。中性树胶封片，随机选取 5 个视野，光学显微镜观察分析。每个实验重复 3 次。

1.6 TUNEL 检测胰岛 β 细胞的凋亡

取小鼠胰腺组织于 4% 甲醛溶液中固定，石蜡包埋、切片，常规脱蜡处理，并制备成 5 μm 厚的切片，参考 TUNEL 检测试剂盒说明书检测细胞凋亡，利用 ImageJ 软件分析细胞凋亡率。

1.7 SKAP2、NF-κB p65、CHOP、Caspased-3 相关蛋白的表达

采用免疫印迹检测小鼠胰腺组织中 SKAP2、NF-κB p65、CHOP、Caspased-3 相关蛋白的表达。将上述剥离的小鼠胰腺组织，剪切成细小碎片，RIPA 裂解液裂解，离心取上清，提取每个处理组样本的总蛋白，使用 BCA 法测定蛋白浓度，取 30 μg 蛋白进行电泳分离，随后转至聚偏二氟乙烯 (polyvinylidene fluoride，PVDF) 膜上，经 5% 脱脂奶粉封闭 2 h 后，加入稀释后的一抗：Caspase-3(1 ： 1 000)，GAPDH(1 ： 2 000)，CHOP(1 ： 1 000)，NF-κB p65(1 ： 800)4 ℃摇床孵育过夜，随后加入二抗 (1 ： 10 000) 室温孵育 1 h，于凝胶成像系统中成像，使用 ImageJ 软件进行定量分析。

1.8 统计学分析

采用 GraphPad Prism5.0 软件进行统计分析，计量资料采用 (均数 ± 标准差) 表示；多组间差异比较采用 ANOVA 单因素方差分析，其中多组间的两两比较采用 Bonferroni 方法，校正检验水准 α，以 $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 丙戊酸钠对 T1D 小鼠血糖的影响

与正常对照组相比，T1D 模型组小鼠血糖值显著高于正常组 ($P < 0.01$)，表明 T1D 小鼠建模成功；与模型组相比，丙戊酸钠组和阳性对照组 T1D 小鼠血糖值显著降低 ($P < 0.01$)，且丙戊酸钠呈现一定的量效关系，差异有统计学意义 ($P < 0.01$)；与阳性对照组相比，高剂量丙戊酸钠组 T1D 小鼠血糖值下调，丙戊酸钠低剂量组 T1D 小鼠血糖值升高 ($P < 0.01$)。详见表 1。

表 1 丙戊酸钠对 T1D 小鼠血糖的影响 ($n = 5$)

Table 1 The effect of sodium valproate on blood glucose in T1D mice ($n=5$)

组别	血糖值/mmol·L^{-1}
正常组	8.23±1.02
模型组	22.36±3.12*
低剂量丙戊酸钠组	12.67±1.23$^{\#▲}$
高剂量丙戊酸钠组	10.08±1.34$^{\#▲△}$
阳性对照组	11.22±2.66$^{\#}$

注：与正常组相比，*$P < 0.01$；与模型组相比，$^{\#}P < 0.01$；与阳性对照组相比，$^{▲}P < 0.01$；与低剂量丙戊酸钠组相比，$^{△}P < 0.01$

Note: *vs* the normal group, *$P < 0.01$; *vs* the model group, $^{\#}P < 0.01$; *vs* the positive control group, $^{▲}P < 0.01$; *vs* the low-dose sodium valproate group, $^{△}P < 0.01$

2.2 丙戊酸钠对 T1D 小鼠糖耐量的影响

与正常组比较，模型组各时间点血糖水平显著升高 (各实验组曲线下面积增加)；与模型组相比，阳性对照组和丙戊酸钠组糖尿病小鼠糖耐量显著改善。丙戊酸钠高剂量组改善作用最为显著，阳性对

照组次之，低剂量丙戊酸钠组改善最弱。详见图 1。

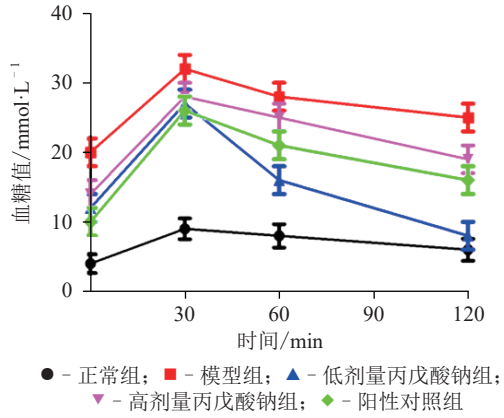


图 1 丙戊酸钠对 T1D 小鼠糖耐量的影响

Figure 1 Effects of sodium valproate on glucose tolerance in T1D mice

2.3 T1D 小鼠各项指标的比较

与正常组相比，模型组 T1D 小鼠体质量、胰腺重量和胰岛素水平显著降低（$P < 0.01$）；与模型组比较，T1D 小鼠在丙戊酸钠的干预下，小鼠体质量、胰腺重量和胰岛素水平显著升高，且与丙戊酸钠呈一定的量效关系，随着丙戊酸钠注射量的增加，改善效果愈加显著（$P < 0.01$）；高剂量丙戊酸钠优于阳性对照组，阳性对照组优于低剂量丙戊酸钠组。详见表 2。

表 2 各组小鼠各项指标的变化（$n = 5$）

Table 2 Changes in each index of mice in each group ($n=5$)

组别	体质量/g	胰腺重量/g	胰岛素/ng·ml^{-1}
正常组	283.17±24.22	0.65±0.04	2.64±0.18
模型组	243.56±20.16*	0.43±0.03*	0.51±0.04*
低剂量丙戊酸钠组	259.18±23.86$^{\#▲}$	0.49±0.03$^{\#▲}$	1.28±0.17$^{\#▲}$
高剂量丙戊酸钠组	273.39±24.31$^{\#▲△}$	0.57±0.04$^{\#▲△}$	2.01±0.23$^{\#▲△}$
阳性对照组	267.79±20.52$^{\#}$	0.54±0.04$^{\#}$	1.57±0.16$^{\#}$

注：与正常组相比，*$P < 0.01$；与模型组相比，$^{\#}P < 0.01$；与阳性对照组相比，$^{▲}P < 0.01$；与低剂量丙戊酸钠组相比，$^{△}P < 0.01$

Note: *vs* the normal group, *$P < 0.01$; *vs* the model group, $^{\#}P < 0.01$; *vs* the positive control group, $^{▲}P < 0.01$; *vs* the low-dose sodium valproate group, $^{△}P < 0.01$

2.4 T1D 小鼠胰腺组织病理变化

HE 染色结果显示，正常组小鼠胰腺组织中 β 细胞轮廓清楚，排列整齐、均匀；与对照组相比，模型组大鼠胰腺组织中 β 细胞排列紊乱，轮廓模糊，β 细胞数量显著减少；与模型组相比，丙戊酸钠组和阳性对照组小鼠胰岛 β 细胞数量增加，分布较为均匀，且丙戊酸钠组呈现一定的量效关系。详见图 2。

2.5 丙戊酸钠对 T1D 小鼠胰岛 β 细胞凋亡率的影响

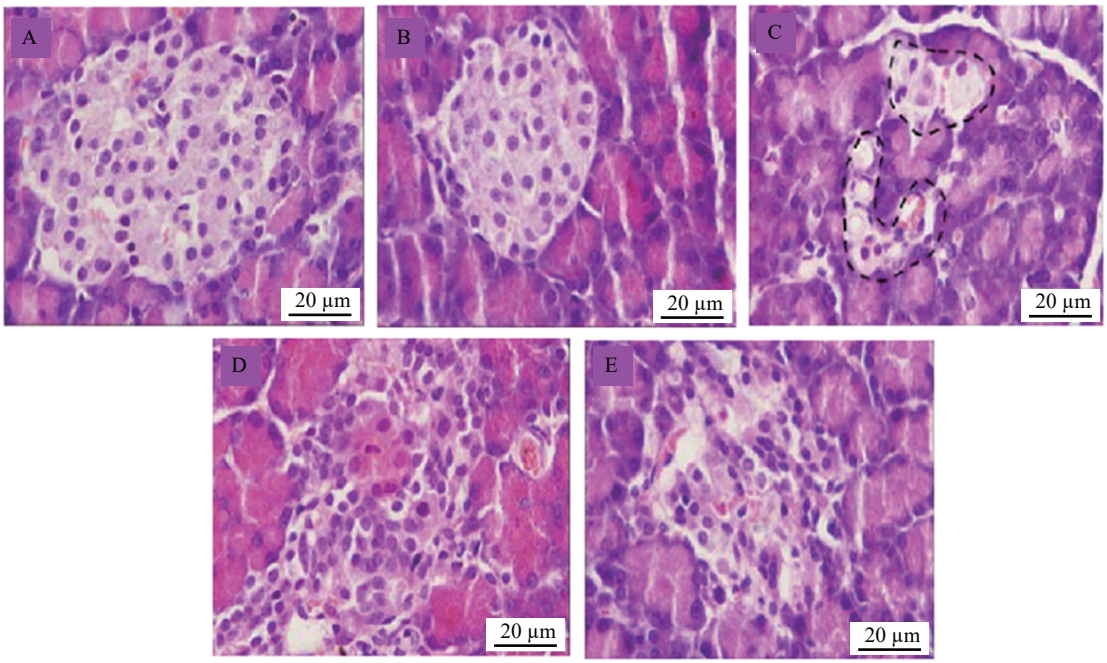
与正常组相比，模型组 T1D 小鼠胰岛 β 细胞凋亡率显著增加（$P < 0.01$）；与模型组相比，丙戊酸钠组和阳性对照组胰岛 β 细胞凋亡率显著降低（$P < 0.01$）；与高剂量丙戊酸钠组相比，阳性对照组和低剂量丙戊酸钠组 β 细胞凋亡率升高，低剂量丙戊酸钠组 β 细胞凋亡率高于阳性对照组（$P < 0.01$）。详见图 3。

2.6 丙戊酸钠对 SKAP2、NF-κB p65、CHOP、Caspase-3 蛋白的影响

与模型组相比，低剂量丙戊酸钠组 T1D 小鼠胰腺组织中 NF-κB p65、Caspase-3、CHOP 表达下调，SKAP2 表达上调（$P < 0.01$）；与低剂量丙戊酸钠组相比，阳性对照组 T1D 小鼠胰腺组织中 NF-κB p65、Caspase-3、CHOP 表达下调，SKAP2 表达上调（$P < 0.01$）；与阳性对照组比较，高剂量丙戊酸钠组 T1D 小鼠胰腺组织中 NF-κB p65、Caspase-3、CHOP 表达显著降低，SKAP2 表达显著升高（$P < 0.01$）。详见图 4。

3 讨论

糖尿病是由 β 细胞死亡和（或）功能障碍造成胰岛素缺乏引起的疾病，长期糖尿病患者虽然丢失了 β 细胞，但仍有一定残余[10]。而 T1D 的触发依赖于免疫细胞和 β 细胞之间的相互作用，因此，糖尿病治疗的首要重点是通过减少 β 细胞损失、恢复其功能并增强残余 β 细胞的再生能力，来恢复 β 细胞的稳态[11-12]。糖脂代谢异常、胰岛素抵抗、氧化应激、炎症反应等因素可引起糖尿病，而糖尿病患者体内



A：正常组；B：模型组；C：低剂量丙戊酸钠组；D：高剂量丙戊酸钠组；E：阳性对照组

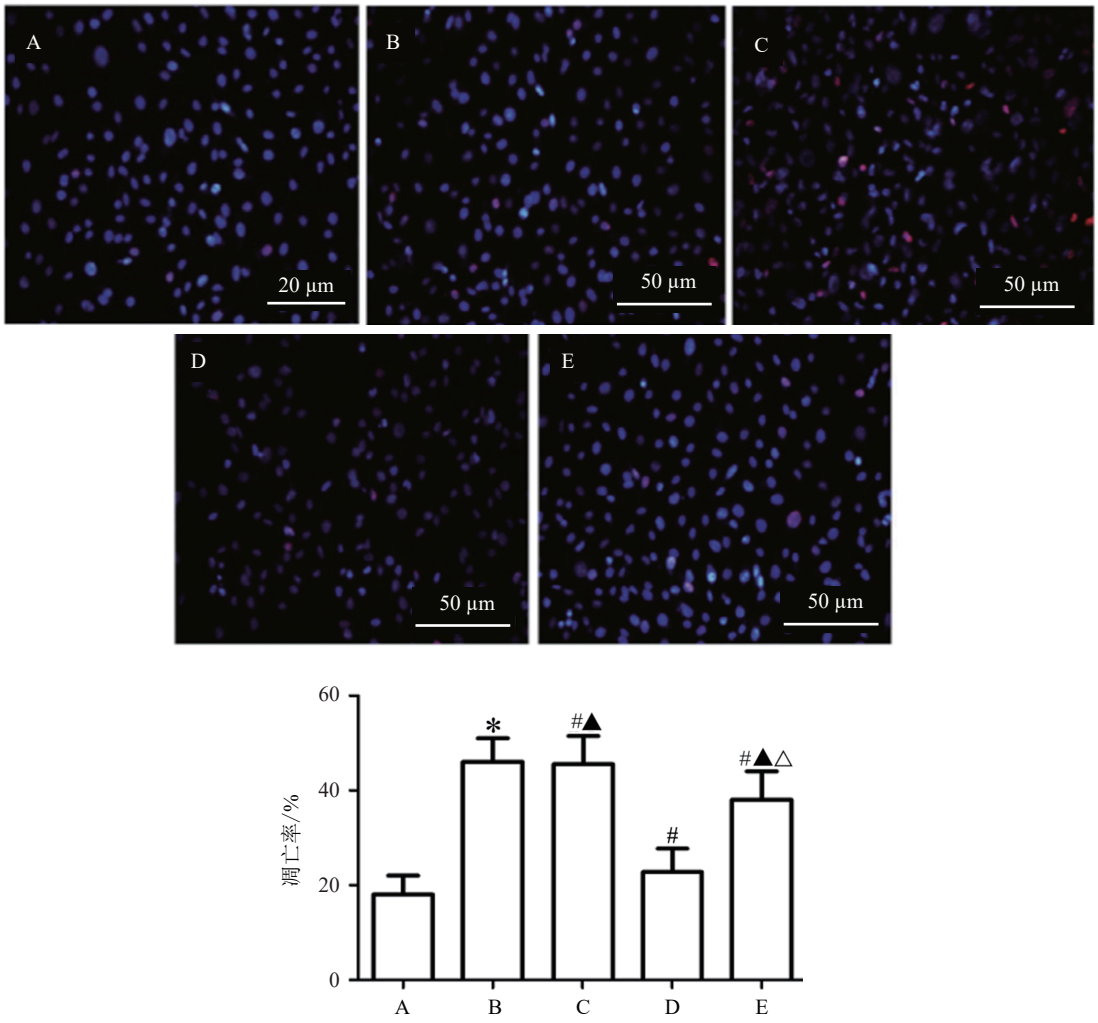
A: normal group; B: model group; C: low-dose sodium valproate group; D: high-dose sodium valproate group; E: positive control group

图 2　丙戊酸钠对 T1D 小鼠胰腺组织病理变化的影响（×200）

Figure 2　The effect of sodium valproate on the pathological changes of pancreas in T1D mice（×200）

长期的高血糖环境导致代谢紊乱，影响抗氧化酶的活性和表达，导致自由基积累，造成内质网、线粒体等损伤[13]。糖尿病的临床治疗，主要通过药物控制血糖，进而延缓糖尿病及其并发症的发生与发展。高血糖环境导致的超氧化物清除不及时，引起氧化应激，导致胰腺细胞损伤和胰岛素抵抗，不饱和脂肪酸反应产生的丙二醛，可减缓机体内受到氧化应激时的损伤程度[11]。而丙戊酸钠作为一种不饱和酸，有研究[7]报道其具有降血糖作用。HDACs 在肝脏和脂肪组织的糖脂代谢中发挥作用，可加重胰岛素抵抗程度和糖尿病进展[14]。研究[15]表明 STZ 诱导的 2 型糖尿病 db/db 小鼠 HDAC2 活性增加。乙酰化组蛋白 H3 免疫染色阳性的小鼠肾小球核比例在 STZ 诱导糖尿病 18 周后减少。抑制 HDACs 可促进胰岛 β 细胞增殖和改善胰岛 β 细胞功能，增加和维持胰腺中内分泌激素的表达[5]。

功能缺失研究[16]表明，SKAP2 基因在 T 细胞进行各种功能的激活中是不可缺少的，另外在免疫球蛋白 M 或脂多糖诱导的 β 细胞增殖反应和黏附中是必需的。β 细胞模式识别受体（pattern recognition receptor，PRR）激活的作用主要通过 Janus 激酶 / 信号转导子和转录激活子（Janus kinase/signal transducers and activators of transcription，JAK/STAT）、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）和 NF-κB 三种信号转导级联通路介导，在巨噬细胞前体细胞中，SKAP2 与肌动蛋白相关，参与增殖、迁移和趋化[17-18]。研究[19]表明 SKAP2 在 β 细胞中具有重要的凋亡调节作用，SKAP2 通过调控 β 细胞对细胞因子诱导凋亡的敏感性，进而在 β 细胞的存亡中发挥重要作用。体外实验数据显示，在细胞因子作用下，SKAP2 的下调导致 Caspase 的激活和细胞凋亡率增加，而过表达 SKAP2 能抑制 NF-κB 的近端信号传导，并保护 β 细胞免受细胞因子的损伤。进一步的机制研究证实[20]，



A：正常组；B：模型组；C：低剂量丙戊酸钠组；D：高剂量丙戊酸钠组；E：阳性对照组

A: normal group; B: model group; C: low-dose sodium valproate group; D: high-dose sodium valproate group; E: positive control group

注：与正常组相比，*$P < 0.01$；与模型组相比，$^{\#}P < 0.01$；与阳性对照组相比，$^{\blacktriangle}P < 0.01$；与低剂量丙戊酸钠组相比，$^{\triangle}P < 0.01$

Note：*vs* the normal group, *$P < 0.01$; *vs* the model group, $^{\#}P < 0.01$; *vs* the positive control group, $^{\blacktriangle}P < 0.01$; *vs* the low-dose sodium valproate group, $^{\triangle}P < 0.01$

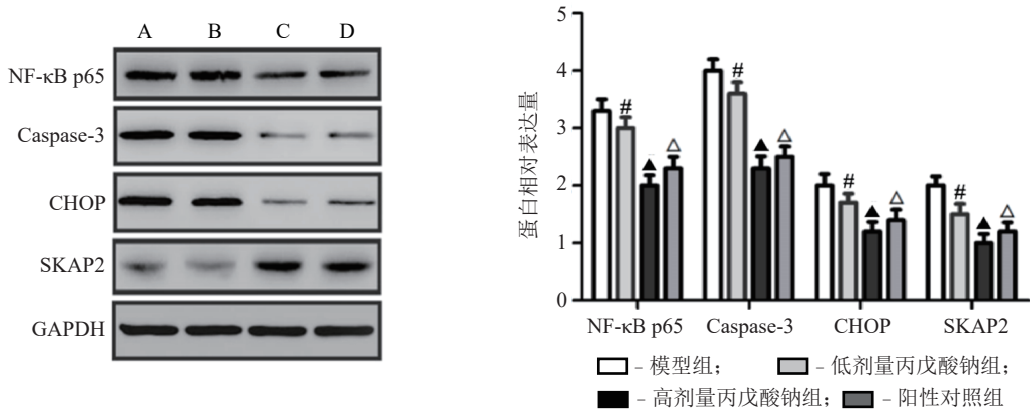
图 3 丙戊酸钠对 T1D 小鼠胰岛 β 细胞凋亡率的影响

Figure 3 Effects of sodium valproate on apoptosis rate of pancreatic islet β cells in T1D mice

过表达 SKAP2 可抑制细胞因子诱导的凋亡，这可能与其降低 S536 磷酸化，从而下调 NF-κB 亚单位 p65 的核含量，进而降低一氧化氮生成和 CHOP 的表达相关。此外，过表达 SKAP2 也能降低内质网应激，这与内质网应激途径中关键蛋白 CHOP 基因的敲除可部分抵消 SKAP2 基因下调引起的细胞因子介导的凋亡增加结果一致。因此，入侵的免疫细胞释放细胞因子，如白介素 -1β 或 γ- 干扰素，与 β 细胞的特定受体作用后激活信号通路（如 NF-kB 和 STAT 信号），并增加促炎趋化因子的局部表达[21]。

4 结论

本研究结果表明丙戊酸钠对糖尿病小鼠病理的治疗作用，可能与其通过 SKAP2 抑制 NF-κB 通路促进 β 细胞的增殖相关。该研究结果有助于进一步为糖尿病的治疗提供新的思路。



A：模型组；B：低剂量丙戊酸钠组；C：高剂量丙戊酸钠组；D：阳性对照组

A: model group; B: low-dose sodium valproate group; C: high-dose sodium valproate group; D: positive control group

注：与正常组相比，$^{*}P < 0.01$；与模型组相比，$^{\#}P < 0.01$；与阳性对照组相比，$^{\blacktriangle}P < 0.01$；与低剂量丙戊酸钠组相比，$^{\triangle}P < 0.01$

Note：*vs* the normal group, $^{*}P < 0.01$; *vs* the model group, $^{\#}P < 0.01$; *vs* the positive control group, $^{\blacktriangle}P < 0.01$; *vs* the low-dose sodium valproate group, $^{\triangle}P < 0.01$

图 4 丙戊酸钠对 SKAP2、NF-κB p65、CHOP、Caspase-3 蛋白的影响

Figure 4 Effects of sodium valproate on SKAP2, NF-κB p65, CHOP and Caspase-3 proteins

参考文献：

[1] Chauhan AS, Bimont X, Pathan S. Managing diabetes in African communities: a capacity-building initiative led by the International Diabetes Federation[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2021, 173: 108763.

[2] Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, *et al*. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002-2012[J]. N Engl J Med, 2017, 376(15): 1419-1429.

[3] Eizirik DL, Sammeth M, Bouckenooghe T, *et al*. The human pancreatic islet transcriptome: expression of candidate genes for type 1 diabetes and the impact of pro-inflammatory cytokines[J]. PLoS Genet, 2012, 8(3): e1002552.

[4] Chou DH, Holson EB, Wagner FF, *et al*. Inhibition of histone deacetylase 3 protects beta cells from cytokine-induced apoptosis[J]. Chem Biol, 2012, 19(6): 669-673.

[5] Sathishkumar C, Prabu P, Balakumar M, *et al*. Augmentation of histone deacetylase 3 (HDAC3) epigenetic signature at the interface of proinflammation and insulin resistance in patients with type 2 diabetes[J]. Clin Epigenetics, 2016, 8: 125.

[6] Brookes RL, Crichton S, Wolfe CDA, *et al*. Histone deacetylase inhibitor, is associated with reduced stroke risk after previous ischemic stroke or transient ischemic attack[J]. Stroke, 2018, 49(1): 54-61.

[7] 白国良, 环奕, 夏杰, 等. 丙戊酸钠对四氧嘧啶糖尿病小鼠的抗糖尿病作用研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(13): 1536-1538.

[8] Alenghat FJ, Baca QJ, Rubin NT, *et al*. Macrophages require Skap2 and Sirpα for integrin-stimulated cytoskeletal rearrangement[J]. J Cell Sci, 2012, 125(22): 5535-5545.

[9] Fløyel T, Meyerovich K, Prause MC, *et al*. *SKAP2*, a candidate gene for type1 diabetes, regulates β-Cell apoptosis and glycemic control in newly diagnosed patients[J]. Diabetes, 2021, 70(2): 464-476.

[10] Oram RA, Jones AG, Besser RE, *et al*. The majority of patients with long-duration type 1 dabetes are insulin microsecretors and have functioning beta cells[J]. Diabetologia, 2014, 57(1): 187-191.

[11] Tersey SA, Nishiki Y, Templin AT, *et al*. Islet β-cell endoplasmic reticulum stress precedes the onset of type1 diabetes in the nonobese diabetic mouse model[J]. Diabetes, 2012, 61(4): 818-827.

[12] Marroqui L, Dos Santos RS, Op de Beeck A, *et al*. Interferon-α mediates human beta cell HLA class I overexpression, endoplasmic reticulum stress and apoptosis, three hallmarks of early human type 1 diabetes[J]. Diabetologia, 2017, 60(4): 656-667.

[13] 徐小惠, 范氏泰和, 韦晓洁, 等. 杨桃根总提取物对糖尿病小鼠肾功能及其抗氧化应激作用的研究[J]. 中国药理学通报,

2017, 33(1): 95-100.

[14] 赵航, 马慧娟, 宋光耀. IIa类组蛋白去乙酰化酶及抑制剂在胰岛素抵抗与糖尿病中的潜在作用(英文)[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2018, 34(12): 1294-1298.

[15] Ozcan L, Cristina de Souza J, Harari AA, *et al*. Activation of calcium /calmodulin-dependent protein kinase II in obesity mediates suppression of hepatic insulin signaling[J]. Cell Metab, 2013, 18(6): 803-815.

[16] Togni M, Swanson KD, Reimann S, *et al*. Regulation of *in vitro* and *in vivo* immune functions by the cytosolic adaptor protein SKAP-HOM[J]. Mol Cell Biol, 2005, 25(18): 8052-8063.

[17] Morii M, Kubota S, Hasegawa C, *et al*. Src-mediated tyrosine phosphorylation of PRC1 and kinastrin/SKAP on the mitotic spindle[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 2616.

[18] Tanaka M, Shimamura S, Kuriyama S, *et al*. SKAP2 promotes podosome formation to facilitate tumor-associated macrophage infiltration and metastatic progression[J]. Cancer Res, 2016, 76(2): 358-369.

[19] Rutsch N, Chamberlain CE, Dixon W, *et al*. Diabetes with multiple autoimmune and inflammatory conditions linked to an activating SKAP2 mutation[J]. Diabetes Care, 2021, 44(8): 1816-1825.

[20] 刘贺, 曾常茜. 透骨草提取物对人肺癌A549细胞凋亡及其PUMA/Bcl-2/Caspse-3蛋白表达的影响[J]. 中国中医药科技, 2017, 24(1): 38-40.

[21] Fløyel T, Kaur S, Pociot F. Genes affecting β-cell function in type 1 diabetes[J]. Curr Diab Rep, 2015, 15(11): 97.

(编辑：史琦琪)

广 告 索 引

封二 华领医药技术(上海)有限公司
封三 CSL Behring
封底 中国医药工业信息中心
前彩插1 赛诺菲(中国)投资有限公司
前彩插2 北京诺华制药有限公司
中彩插1 山东罗欣药业集团股份有限公司
中彩插2 《世界临床药物》杂志征订信息
后彩插1 山东齐鲁制药集团有限公司
后彩插2 上海君实生物医药科技股份有限公司