

Nrf2 信号通路与胰腺 β 细胞功能障碍

蒲梦如, 刘建辉* (重庆理工大学, 药物化学与分子药理学重庆市重点实验室, 重庆 400054)

摘要: 核转录因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-derived factor 2-related factor, Nrf2) 是维持细胞氧化还原稳态的中枢调节者, 激活 Nrf2 在细胞水平和动物模型中均能拮抗氧化应激, 表现出抗氧化、抗凋亡作用。近年来, 大量的实验研究表明, 氧化应激与 2 型糖尿病的形成和发展有着密切关系, 而 Nrf2 信号通路在调节胰腺 β 细胞功能障碍和胰岛素分泌过程中具有重要作用。本文围绕 Nrf2 在胰腺 β 细胞功能障碍中的作用及其机制展开综述, 以进一步了解 Nrf2 在 2 型糖尿病形成、发展及防治中的作用。

关键词: 核转录因子 E2 相关因子 2; 氧化应激; 功能障碍; 2 型糖尿病

中图分类号: R966 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2019)08-1001-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.08.021

引用本文: 蒲梦如, 刘建辉. Nrf2 信号通路与胰腺 β 细胞功能障碍[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(8): 1001-1006.

Relationship of Nrf2 Signaling Pathway to the Dysfunction of Pancreatic β Cells

PU Mengru¹, LIU Jianhui* (Chongqing Key Lab of Medicinal Chemistry & Molecular Pharmacology, Chongqing University of Technology, Chongqing 400054, China)

ABSTRACT: An impressive number of references suggest that nuclear factor erythroid-derived factor 2-related factor (Nrf2) is the key player keeping the balance of redox state *in vitro* and *in vivo*. Activation of Nrf2 induces the expression of several genes, which are associated with anti-oxidation and anti-apoptosis. The increasing data demonstrates that oxidative stress is associated with the development of type 2 diabetes mellitus, and Nrf2 signaling pathway is involved in the improvement of dysfunction of pancreatic beta cells and glucose-stimulated insulin secretion. Here, we try to summary the current advances about the role and its relative mechanisms of Nrf2 on the dysfunction of pancreatic beta cells, which might be beneficial and helpful to prevention of type 2 diabetes mellitus.

KEYWORDS: nuclear factor erythroid-derived factor 2-related factor (Nrf2); oxidative stress; dysfunction; type 2 diabetes mellitus(T2DM)

2 型糖尿病是一种以胰岛素抵抗和 β 细胞功能障碍为主的代谢性疾病^[1]。大量研究表明, 氧化应激与 2 型糖尿病的形成和发展有着密切关系。在肥胖或 2 型糖尿病条件下, 机体长期处于高血糖状态导致超氧产物大量增加。虽然机体自身具备一定的抗氧化能力, 能够激活抗氧化系统清除部分的活性氧, 但是, 当氧化应激超过自身的调节能力, 体内的氧化还原平衡就会被打破, 细胞将开始启动凋亡程序^[2]。胰腺 β 细胞由于自身抗氧化活性水平低, 因而对氧化应激尤为敏感。高浓度的活性氧(reactive oxygen species, ROS)不仅会导致胰腺 β 细胞损伤, 引发胰腺 β 细胞凋亡^[3], 还会抑制胰岛素的合成和

分泌^[4], 是造成 2 型糖尿病发病的主要原因之一。

核转录因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid-derived factor 2-related factor, Nrf2)是氧化还原平衡敏感转录因子, 被称为抗氧化反应的“总开关”。激活 Nrf2 可调控下游抗氧化酶如血红素氧化-1(heme oxygenase-1, HO-1)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、过氧化氢酶(catalase, CAT)等表达^[5], 减少 ROS 的生成, 改善细胞功能紊乱。因此, 了解 Nrf2 在胰腺 β 细胞功能障碍中的作用及相关机制, 有助于为 2 型糖尿病的预防和治疗提供新思路。

基金项目: 国家自然科学基金(81373459); 重庆市科委重点项目(CSTC, 2015jcyjbx0064); 重庆市科技创新领军人才(2014kjcxljrc0018); 重庆市优秀科技创新团队(CXTDX201601031); 重庆理工大学研究生创新项目资助(ycx2018249)

作者简介: 蒲梦如, 女, 硕士生 Tel: (023)62563182 E-mail: 554009760@qq.com *通信作者: 刘建辉, 男, 博士, 教授 Tel: (023)62563182 E-mail: jhliu@cqu.edu.cn

1 Nrf2 的结构、功能及其介导的信号通路

Nrf2 相对分子质量为 66 kDa, 隶属于 Cap'n'Collar(CNC)转录因子家族成员之一, 具有高度保守的碱性亮氨酸拉链结构(basic leucine zipper, bZip)^[6], 广泛分布于心脏、肝、肾、肺、肌肉等器官^[7], 能够诱导基因编码抗氧化酶, 在抗氧化应激、抗炎反应等方面发挥重要作用, 被认为是机体抗氧化防御的中枢调控因子。

不同种属的 Nrf2 基因均含有 7 个高度保守的环氧丙氯(epichlorohydrin, EHC)相关蛋白同源结构域 (Nrf2-EHC homology, Neh)^[8], 即 Neh1-Neh7。Neh1 结构域含有一个 bZip 结构, 是 Nrf2 与 DNA 结合及与其他转录因子形成二聚体的必要条件^[9]; Neh2 结构域含有 7 个赖氨酸残基(主要负责泛素结合)和 2 个结合位点^[10]; DLG 和 ETGE 基序(维持 Nrf2 的稳定性), 是 Nrf2 和锌指样环氧丙氯丙烷相关蛋白 1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)的结合区; Neh3 结构域位于 Nrf2 的 C 端, 对于维持 Nrf2 的转录活性必不可少^[11]; Neh4 和 Neh5 结构域能够与共激活因子 cAMP 反应元件蛋白(camp response element binding protein, CREB)相互作用, 启动 Nrf2 目标基因的转录过程^[12]; Neh6 结构域含有丰富的丝氨酸残基, 介导细胞核内 Nrf2 的降解^[13]; Neh7 结构域能与视黄醇类 X 受体 α (Retinoid X receptor α , RXR α)结合^[14]。

Nrf2 主要介导的是 Keap1-Nrf2/Are 信号通路。在正常生理条件下, Nrf2 的活性主要由 Keap1 负性调节, Nrf2 与 Keap1 耦联, 与肌动蛋白相结合, 稳定于胞质中, 其还会受到泛素-蛋白酶体系统的调节, 以保持正常状态下 Nrf2 的低转录活性^[15]。但在氧化应激条件下, 如亲电试剂、外源性毒素存在时, 首先 Keap1 的半胱氨酸残基被修饰^[16], 导致其构象改变, 其次与 Nrf2 的 DLG 基序解联, 促进 Nrf2 转位到细胞核, 然后与小 Maf 蛋白(musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog)结合成异二聚体, 最后识别并结合抗氧化元件(antioxidant response element, ARE), 从而激活靶基因, 调控 II 相解毒酶、抗氧化酶表达, 发挥抗氧化损伤作用^[17]。研究证实, 激活 Nrf2 可通过 4 种方式启动抗氧化酶的表达, 以此对抗应激状态: ①直接分解活性氧, 如 SOD 和 CAT, 构成第一道抗氧化应激防线; ②通过提高 GSH 或还原

型辅酶 II(Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)水平, 如 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶(γ -glutamylcysteinyl synthase, γ -GCS)、谷胱甘肽还原酶(glutathione reductase, GR); ③通过促进线粒体生物合成和功能, 从而减少线粒体内超氧化物的产生; ④通过诱导磷酸戊糖途径相关酶的表达, 从多元醇途径中摄取葡萄糖, 降低血糖水平^[18-19]。

还有相关研究表明, 细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular-signal regulated protein kinase, ERK)、c-Jun N 末端蛋白激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinases, p38 MAPK)等也参与 Keap1-Nrf2/Are 信号通路的激活及其相关基因的表达^[20-21]。

2 Nrf2 与氧化应激介导的胰腺 β 细胞功能障碍

流行病学研究发现, 氧化应激产生的 ROS/RNS 可以通过改变酶活性、离子运输通道、受体信号传导、基因表达调控及细胞凋亡等多种机制来影响胰腺 β 细胞的活力和功能^[22-23]。研究表明, 小鼠胰腺 β 细胞内 Cu/Zn 超氧化物歧化酶的表达水平只有在肝脏中的 30%~40%^[24]。而且, 人类胰岛的抗氧化能力比啮齿类动物更低^[4,25], 这提示我们相对于其他细胞, 胰腺 β 细胞更容易遭受氧化应激损伤。

现有研究表明, 氧化应激导致胰腺 β 细胞功能受损, 是引起 2 型糖尿病发生和发展的重要因素之一^[22,26]。据报道, 糖尿病患者体内氧化应激水平与血糖调节障碍有着密切关系^[19]。在糖尿病患者体内同时显示 ROS 水平异常升高和抗氧化酶表达减少^[27]。Sakuraba 等^[28]通过 DNA 氧化损伤标志物 8-羟基脱氧鸟苷的免疫组织化学分析(8-羟基-20-脱氧鸟苷), 也证实 2 型糖尿病患者胰岛氧化应激水平明显高于正常人。胰腺 β 细胞中 ROS 主要来源于线粒体呼吸链^[29], 当体内葡萄糖水平超过线粒体电子传递链的容量时, 多余的葡萄糖就会通过糖酵解和线粒体氧化磷酸化途径, 造成线粒体中的 O^2 还原生成 O^{2-} 增多, 随后生成大量的超氧化物, 引起线粒体功能障碍, 直接导致细胞功能受损^[30-31]。此外, 高水平的甘油二酯激活蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC), 并通过促进胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)的丝氨酸磷酸化和激活 NADPH 氧化酶(NADPH

oxidases, NOX)产生更多的超氧化物,损伤细胞的DNA、脂质和蛋白质,长期如此还会引发严重的糖尿病并发症^[32-33]。

Nrf2 在细胞抗氧化反应中发挥着关键作用,被视为保护胰腺 β 细胞免受氧化应激损伤的重要防线。Nahdi 等^[34]发现,链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)会诱导细胞内 ROS 水平增加和提高氧化/还原 GSH 的比率,使胰腺 β 细胞内 Nrf2 蛋白表达显著减少,导致细胞功能受损。Fu 等^[35]也证实,在高浓度 ROS 条件下,与正常细胞相比,敲弱 Nrf2 的细胞活力下降,醌氧化还原酶 1[NAD(P)H quinone oxidoreductase 1, NQO-1]等抗氧化酶的表达显著减少,并引起细胞内活化的 Caspase-3 等凋亡蛋白水平上升。通过比较氧化应激条件下 Nrf2 基因敲除型和野生型小鼠的胰岛含量、胰岛数量、胰腺 β 细胞活力,发现 Nrf2 基因敲除型小鼠的各项指标都明显低于野生型小鼠^[36]。与此同时, Vanitha 等^[37]研究证实色桑素能够抑制细胞内自由基的产生,激活 Nrf2,驱动下游抗氧化酶的表达,从而保护细胞免受氧化应激造成的 DNA 损伤。萝卜硫素(Sulforaphane, SFP)也能减少 ROS 的产生,增加 Nrf2 和下游 HO-1 等抗氧化酶的表达,逆转地塞米松引起的细胞凋亡,而导入小干扰 RNA 使 Nrf2 基因沉默,能明显阻断 SFP 的保护作用^[38]。

Nrf2 介导的抗氧化作用还有助于恢复胰腺 β 细胞的功能^[39]。Yagishita 等^[40]发现,诱导 Nrf2 表达不仅抑制胰腺 β 细胞内活性氧类物质的堆积,降低细胞内硝基酪氨酸水平,还能明显增强应激条件下一氧化氮合酶 2(nitric oxide synthase 2, NOS2)转基因小鼠胰岛素分泌,诱导 GSH 相关基因的表达和降低一氧化氮引起的胰腺 β 细胞凋亡。并且抗氧化酶(如 HO-1, NQO-1)的表达明显依赖于 Nrf2 的表达和活性^[41]。Urano 等^[42]研究证实, Nrf2 信号通路对于糖尿病的预防非常重要, Nrf2 不但诱导抗氧化基因在胰岛中的表达,而且能提高骨骼肌能量消耗相关基因的蛋白水平,减少肝脏中糖异生作用相关基因的表达,改善胰岛素抵抗。敲除 Keap1 的糖尿病小鼠也表现出明显改善胰岛素分泌,抑制糖尿病发展的特征^[42]。此外, Nrf2 还能促使机体的葡萄糖与谷氨酸盐进入合成代谢途径,从而促进胰腺 β 细胞的增殖^[43]。

综上所述,氧化应激严重影响胰腺 β 细胞的活力和功能,而诱导 Nrf2 表达能够有效改善其活

性和功能,在延缓糖尿病发展的过程中发挥着关键作用。因此,激活该抗氧化信号通路可能有助于 2 型糖尿病的防治^[44]。

3 Nrf2 激活剂与胰腺 β 细胞功能

Nrf2 信号通路的激活能降低 ROS 的产生,改善胰腺 β 细胞的功能,进而延缓 2 型糖尿病等多种疾病的发生,因此,寻找安全有效的 Nrf2 激活剂,已经成为药物研发的新方向。

3.1 紫檀芪

紫檀芪(pterostilbene, PTS)是从蓝莓果浆中发现的一种化合物,为白藜芦醇的一种衍生物,具有卓越的抗氧化和抗炎特性。通过荧光素酶互补检测研究证明,紫檀芪是一种有效的 Nrf2 激活剂,在氧化应激的条件下能够提高胰腺 β 细胞的自我保护能力^[45]。研究证实,紫檀芪能减缓 STZ 诱导的大鼠胰岛素瘤细胞(INS-1E)应激水平,使细胞内 Nrf2 蛋白水平成剂量和时间依赖性上升,还促进 Nrf2 下游靶基因如 HO-1、SOD、CAT 和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)等表达^[46]。研究人员进一步实验发现,PTS 能诱导 Keap1-Nrf2 的分离,促进 Nrf2 核转位,从而提高细胞活力。通过流式细胞术检测 Annexin-V 阳性细胞和 Western blot 分析 Bax/Bcl-2、Caspase-3 蛋白水平等实验结果表明,PTS 拮抗应激引起的细胞凋亡。PTS 还改善葡萄糖稳态,抑制诱导型一氧化氮合酶的活性,减少糖尿病动物胰腺内一氧化氮的生成^[44]。以上体内外实验结果表明,PTS 通过激活 Nrf2 改善 β 细胞的活性和功能,有效预防 STZ 诱导的胰腺 β 细胞损伤。

3.2 Dihydro-CDDO-trifluoroethyl amide(Dh404)

Dh404 是一种新合成的三萜类化合物,能够通过促进 Nrf2 核转位,上调抗氧化蛋白的表达^[47]。Li 等^[48]研究证明, Dh404 预处理胰腺 β 细胞,能通过激活 Nrf2 抑制双氧水诱导的 β 细胞死亡和胰岛损伤。同时, Dh404 还能增强胰腺 β 细胞的自噬清除作用。Yuichi 等^[41]在人类胰岛细胞中研究发现, Dh404 促进 Nrf2 向细胞核转移,显著增强主要抗氧化酶 HO-1 的 mRNA 水平和蛋白表达,减少胰岛中炎症因子的表达,提高 β 细胞抗氧化应激能力。毒理学实验结果表明, Dh404 耐受性良好,对糖尿病啮齿类动物模型中的肝脏和肾功能均无不良影响,是一种很有前途的 Nrf2 激活剂^[49]。

3.3 胰高血糖素样肽-1 及其类似物

除了常规的 Nrf2 激活剂以外, 胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)及其类似物也可以通过调节 Nrf2 信号通路来保护胰腺 β 细胞免受氧化损伤。早在 2013 年, 就有相关研究指出^[50-51], GLP-1 不仅能上调 Nrf2 延缓由衰老引起的细胞内 ROS 水平上升, 还能通过上调糖尿病小鼠模型中的 Nrf2 来改善肝脏胰岛素敏感性和抗氧化活性。Fernández-Millán 等^[52]采用叔丁基过氧化氢作为诱导剂研究发现, GLP-1 能呈浓度依赖性的提高 INS-1E 细胞中谷胱甘肽过氧化物酶和还原酶的活性, 增加 GSH 的含量。而且, GLP-1 可时间依赖性地提高细胞核内 Nrf2 蛋白含量, 加入仅 3 h 就能明显促进 Nrf2 核转位, 其作用能一直持续到 20 h。Exendin-4 是一种应用最为广泛的 GLP-1 类似物, 能够增强胰岛素分泌从而改善糖尿病患者的葡萄糖耐受性^[53]。Kim 等^[54]分别用细胞流式术和 DHE 染色等实验证明, Exendin-4 预处理 INS-1 细胞能显著降低由棕榈酸酯或双氧水引起的 ROS 水平。RNA 干扰实验结果表明, Exendin-4 通过 GLP-1 受体介导信号传导, 激活 Nrf2 增加 γ -谷氨酰半胱胺合成酶催化亚单位(catalytic subunit of glutamate-cysteine ligase, GCLC)、HO-1 等抗氧化基因的 mRNA 水平, 提高细胞自身的抗氧化能力。除此之外, Exendin-4 还能抑制 Nrf2 蛋白泛素化, 延长蛋白降解的时间, 从而稳定 Nrf2 蛋白。

除了上述化合物以外, 姜黄素^[55]、白藜芦醇^[56]、甲基巴多索^[57]等已经被证实也能够激活 Nrf2。大量结果表明, Nrf2 激活剂能保护胰腺 β 细胞免受体内多种伤害。然而现有研究大部分是基于细胞或动物实验进行的, 缺乏相关的临床试验数据, 仍需进一步研究, 才能更加全面地认识 Nrf2 对改善胰腺 β 细胞活性和功能的因果关系。

4 结论与展望

上述研究结果表明, Nrf2 是细胞抗氧化反应的主要调节因子, 通过促进其核转位, 激活下游抗氧化酶基因的转录和表达, 提高胰腺 β 细胞的抗氧化能力, 从而维持细胞内氧化还原平衡态, 在应对氧化应激诱导细胞功能障碍方面起着重要的调控作用。

近年来, 大量能够激活 Nrf2 的化合物陆续被发现, 研究人员也在体内详细考察了 Nrf2 激活剂在氧化应激条件下是如何发挥抗氧化作用的。

但遗憾的是, 迄今为止, 美国食品药品监督管理局批准的 Nrf2 激活剂只有富马酸二甲酯^[58], 目前其仅用于治疗多发性硬化症。与此同时, 尽管激活 Nrf2 调节体内氧化还原状态, 为 2 型糖尿病的治疗开辟了新途径, 但是也有研究发现, 高水平或者长时间激活 Nrf2 会造成肿瘤细胞增殖和化疗耐药性等不利影响^[59]。因此, 需要关注如何控制 Nrf2 激活的有效强度和持续时间。

除此之外, 生物标志物的发展为疾病的诊断、疗效判断和预后评估提供了客观参数。目前, Nrf2 的激活及其靶基因的表达还被作为肿瘤或多发性硬化症等病理状态下氧化应激的生物标志物^[60]。前期研究发现, 在早期糖尿病患者和小鼠的胰岛中 Nrf2 表达增加^[48], 然而这条途径能否作为 2 型糖尿病的生物标志物仍是未知的, 值得继续探索。

REFERENCES

- [1] DAS S, BISWAS R, MUKHERJEE B. Reorientational jump dynamics and its connections to hydrogen bond relaxation in molten acetamide: an all-atom molecular dynamics simulation study [J]. *J Phys Chem B*, 2015, 119(1): 274-283.
- [2] RAJENDRAN P, NANDAKUMAR N, RENGARAJAN T, et al. Antioxidants and human diseases [J]. *Clin Chim Acta*, 2014(436): 332-347.
- [3] NIE C, TIAN C, ZHAO L, et al. Cysteine 62 of Bax is critical for its conformational activation and its proapoptotic activity in response to H₂O₂-induced apoptosis [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(22): 15359-15369.
- [4] GERBER P A, RUTTER G A. The role of oxidative stress and hypoxia in pancreatic beta-cell dysfunction in diabetes mellitus [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 26(10): 501-518.
- [5] YATES M S, TRAN Q T, DOLAN P M, et al. Genetic versus chemoprotective activation of Nrf2 signaling: overlapping yet distinct gene expression profiles between Keap1 knockout and triterpenoid-treated mice [J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30(6): 1024-1031.
- [6] ZHU J, WANG H, JI X, et al. Differential Nrf2 expression between glioma stem cells and non-stem-like cells in glioblastoma [J]. *Oncol Lett*, 2014, 7(3): 693-698.
- [7] ITOH K, TONG K I, YAMAMOTO M. Molecular mechanism activating Nrf2-Keap1 pathway in regulation of adaptive response to electrophiles [J]. *Free Radic Biol Med*, 2004, 36(10): 1208-1213.
- [8] MATZINGER M, FISCHHUBER K, HEISS E H. Activation of Nrf2 signaling by natural products-can it alleviate diabetes? [J]. *Biotechnol Adv*, 2018, 36(6): 1738-1767.
- [9] ITOH K, WAKABAYASHI N, KATOY Y, et al. Keap1 represses nuclear activation of antioxidant responsive elements by Nrf2 through binding to the amino-terminal Neh2 domain [J]. *Genes Dev*, 1999, 13(1): 76-86.
- [10] TONG K I, KATOY Y, KUSUNOKI H, et al. Keap1 recruits Neh2 through binding to ETGE and DLG motifs: characterization of the two-site molecular recognition model [J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(8): 2887-2900.
- [11] CARMONA-APARICIO L, PEREZ-CRUZ C, ZAVALA-

- TECUAPETLA C, et al. Overview of Nrf2 as Therapeutic Target in Epilepsy [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(8): 18348-18367.
- [12] DAYALAN NAIDU S, KOSTOV R V, DINKOVA-KOSTOVA A T. Transcription factors Hsf1 and Nrf2 engage in crosstalk for cytoprotection [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36(1): 6-14.
- [13] MCMAHON M, THOMAS N, ITOH K, et al. Redox-regulated turnover of Nrf2 is determined by at least two separate protein domains, the redox-sensitive Neh2 degron and the redox-insensitive Neh6 degron [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(30): 31556-31567.
- [14] HAYES J D, DINKOVA-KOSTOVA A T. The Nrf2 regulatory network provides an interface between redox and intermediary metabolism [J]. *Trends Biochem Sci*, 2014, 39(4): 199-218.
- [15] SUN X, OU Z, CHEN R, et al. Activation of the p62-Keap1-NRF2 pathway protects against ferroptosis in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Hepatology*, 2016, 63(1): 173-184.
- [16] YAMAMOTO T, SUZUKI T, KOBAYASHI A, et al. Physiological significance of reactive cysteine residues of Keap1 in determining Nrf2 activity [J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(8): 2758-2770.
- [17] JARAMILLO M C, ZHANG D D. The emerging role of the Nrf2-Keap1 signaling pathway in cancer [J]. *Genes Dev*, 2013, 27(20): 2179-2191.
- [18] RHEE K J, LEE C G, KIM S W, et al. Extract of Ginkgo biloba ameliorates streptozotocin-induced type 1 diabetes mellitus and high-fat diet-induced type 2 diabetes mellitus in mice [J]. *Int J Med Sci*, 2015, 12(12): 987-994.
- [19] URUNO A, YAGISHITA Y, YAMAMOTO M. The Keap1-Nrf2 system and diabetes mellitus [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2015(566): 76-84.
- [20] CULLINAN S B, ZHANG D, HANNINK M, et al. Nrf2 is a direct PERK substrate and effector of PERK-dependent cell survival [J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(20): 7198-7209.
- [21] KULKARNI S R, DONEPUDI A C, XU J, et al. Fasting induces nuclear factor E2-related factor 2 and ATP-binding Cassette transporters via protein kinase A and Sirtuin-1 in mouse and human [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(1): 15-30.
- [22] KEANE K N, CRUZAT V F, CARLESSI R, et al. Molecular events linking oxidative stress and inflammation to insulin resistance and beta-cell dysfunction [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 181643. Doi: 10.1155/2015/181643.
- [23] NEWSHOLME P, REBELATO E, ABDULKADER F, et al. Reactive oxygen and nitrogen species generation, antioxidant defenses, and beta-cell function: a critical role for amino acids [J]. *J Endocrinol*, 2012, 214(1): 11-20.
- [24] KUBISCH H M, WANG J, BRAY T M, et al. Targeted overexpression of Cu/Zn superoxide dismutase protects pancreatic beta-cells against oxidative stress [J]. *Diabetes*, 1997, 46(10): 1563-1566.
- [25] TONOOKA N, OSEID E, ZHOU H, et al. Glutathione peroxidase protein expression and activity in human islets isolated for transplantation [J]. *Clin Transplant*, 2007, 21(6): 767-772.
- [26] CAO S S, KAUFMAN R J. Endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in cell fate decision and human disease [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 21(3): 396-413.
- [27] NEWSHOLME P, CRUZAT V F, KEANE K N, et al. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes [J]. *Biochem J*, 2016, 473(24): 4527-4550.
- [28] SAKURABA H, MIZUKAMI H, YAGIHASHI N, et al. Reduced beta-cell mass and expression of oxidative stress-related DNA damage in the islet of Japanese Type II diabetic patients [J]. *Diabetologia*, 2002, 45(1): 85-96.
- [29] NEWSHOLME P, HABER E P, HIRABARA S M, et al. Diabetes associated cell stress and dysfunction: role of mitochondrial and non-mitochondrial ROS production and activity [J]. *J Physiol*, 2007, 583(Pt 1): 9-24.
- [30] CERF M E. Beta cell dysfunction and insulin resistance [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2013(4): 37. Doi: 10.3389/fendo.2013.00037.
- [31] PALMEIRA C M, ROLO A P, BERTHIAUME J, et al. Hyperglycemia decreases mitochondrial function: the regulatory role of mitochondrial biogenesis [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2007, 225(2): 214-220.
- [32] BROWNLEE M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications [J]. *Nature*, 2001, 414(6865): 813-820.
- [33] RASTOGI R, GENG X, LI F, et al. NOX activation by subunit interaction and underlying mechanisms in disease [J]. *Front Cell Neurosci*, 2016(10): 301. Doi: 10.3389/fncel.2016.00301.
- [34] NAHDI A, JOHN A, RAZA H. Elucidation of molecular mechanisms of streptozotocin-induced oxidative stress, apoptosis, and mitochondrial dysfunction in Rin-5F pancreatic beta-cells [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 7054272. Doi: 10.1155/2017/7054272.
- [35] FU J, ZHENG H, WANG H, et al. Protective role of nuclear factor E2-related factor 2 against acute oxidative stress-induced pancreatic beta-cell damage [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 639191. Doi: 10.1155/2015/639191.
- [36] LI S, VAZIRI N D, MASUDA Y, et al. Pharmacological activation of Nrf2 pathway improves pancreatic islet isolation and transplantation [J]. *Cell Transplant*, 2015, 24(11): 2273-2283.
- [37] VANITHA P, SENTHILKUMAR S, DORNADULA S, et al. Morin activates the Nrf2-ARE pathway and reduces oxidative stress-induced DNA damage in pancreatic beta cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017(801): 9-18.
- [38] LIN H, WEI B, LI G, et al. Sulforaphane reverses glucocorticoid-induced apoptosis in osteoblastic cells through regulation of the Nrf2 pathway [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2014(8): 973-982.
- [39] HASNAIN S Z, PRINS J B, MCGUCKIN M A. Oxidative and endoplasmic reticulum stress in beta-cell dysfunction in diabetes [J]. *J Mol Endocrinol*, 2016, 56(2): R33-54.
- [40] YAGISHITA Y, FUKUTOMI T, SUGAWARA A, et al. Nrf2 protects pancreatic beta-cells from oxidative and nitrosative stress in diabetic model mice [J]. *Diabetes*, 2014, 63(2): 605-618.
- [41] MASUDA Y, VAZIRI N D, LI S, et al. The effect of Nrf2 pathway activation on human pancreatic islet cells [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0131012.
- [42] URUNO A, FURUSAWA Y, YAGISHITA Y, et al. The Keap1-Nrf2 system prevents onset of diabetes mellitus [J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(15): 2996-3010.
- [43] MITSUISHI Y, TAGUCHI K, KAWATANI Y, et al. Nrf2 redirects glucose and glutamine into anabolic pathways in metabolic reprogramming [J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(1): 66-79.
- [44] SIREESH D, GANESH M R, DHAMODHARAN U, et al. Role of pterostilbene in attenuating immune mediated devastation of pancreatic beta cells via Nrf2 signaling cascade [J]. *J Nutr Biochem*, 2017(44): 11-21.

- [45] BHAKKIYALAKSHMI E, DINESHKUMAR K, KARTHIK S, et al. Pterostilbene-mediated Nrf2 activation: Mechanistic insights on Keap1: Nrf2 interface [J]. *Bioorg Med Chem*, 2016, 24(16): 3378-3386.
- [46] BHAKKIYALAKSHMI E, SHALINI D, SEKAR T V, et al. Therapeutic potential of pterostilbene against pancreatic beta-cell apoptosis mediated through Nrf2 [J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(7): 1747-1757.
- [47] BUBB K J, KOK C, TANG O, et al. The NRF2 activator DH404 attenuates adverse ventricular remodeling post-myocardial infarction by modifying redox signalling [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017(108): 585-594.
- [48] LI W, WU W, SONG H, et al. Targeting Nrf2 by dihydro-CDDO-trifluoroethyl amide enhances autophagic clearance and viability of beta-cells in a setting of oxidative stress [J]. *FEBS Lett*, 2014, 588(12): 2115-2124.
- [49] CHIN M, LEE C Y, CHUANG J C, et al. Bardoxolone methyl analogs RTA 405 and dh404 are well tolerated and exhibit efficacy in rodent models of Type 2 diabetes and obesity [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 304(12): F1438-46.
- [50] PUDDU A, SANGUINETI R, DURANTE A, et al. Glucagon-like peptide-1 triggers protective pathways in pancreatic beta-cells exposed to glycosylated serum [J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 317120. Doi: 10.1155/2013/317120.
- [51] PATEL V, JOHARAPURKAR A, DHANESHA N, et al. Combination of omeprazole with GLP-1 agonist therapy improves insulin sensitivity and antioxidant activity in liver in type 1 diabetic mice [J]. *Pharmacol Rep*, 2013, 65(4): 927-936.
- [52] FERNANDEZ-MILLAN E, MARTIN M A, GOYA L, et al. Glucagon-like peptide-1 improves beta-cell antioxidant capacity via extracellular regulated kinases pathway and Nrf2 translocation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2016(95): 16-26.
- [53] FUSCO J, XIAO X, PRASADAN K, et al. GLP-1/Exendin-4 induces beta-cell proliferation via the epidermal growth factor receptor [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9100.
- [54] KIM M H, KIM E H, JUNG H S, et al. EX4 stabilizes and activates Nrf2 via PKCdelta, contributing to the prevention of oxidative stress-induced pancreatic beta cell damage [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017(315): 60-69.
- [55] BOYANAPALLI S S, PAREDES-GONZALEZ X, FUENTES F, et al. Nrf2 knockout attenuates the anti-inflammatory effects of phenethyl isothiocyanate and curcumin [J]. *Chem Res Toxicol*, 2014, 27(12): 2036-2043.
- [56] ZHAO Y, SONG W, WANG Z, et al. Resveratrol attenuates testicular apoptosis in type 1 diabetic mice: Role of Akt-mediated Nrf2 activation and p62-dependent Keap1 degradation [J]. *Redox Biol*, 2018(14): 609-617.
- [57] WU J, LIU X, FAN J, et al. Bardoxolone methyl (BARD) ameliorates aristolochic acid (AA)-induced acute kidney injury through Nrf2 pathway [J]. *Toxicology*, 2014(31)8: 22-31.
- [58] ROJO DE LA VEGA M, CHAPMAN E, ZHANG D D. Nrf2 and the hallmarks of cancer [J]. *Cancer Cell*, 2018, 34(1): 21-43.
- [59] TAGUCHI K, MAHER J M, SUZUKI T, et al. Genetic analysis of cytoprotective functions supported by graded expression of Keap1 [J]. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(12): 3016-3026.
- [60] YUCELC C, KARATOPRAK G S, AKTAS Y. Nanoliposomal resveratrol as a novel approach to treatment of diabetes mellitus [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2018, 18(6): 3856-3864.

收稿日期: 2018-06-19

(本文责编: 曹粤锋)