

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.13.009

文章编号: 1005-8982 (2018) 13-0052-05

胰升血糖素样肽 1 对新诊断糖尿病患者分泌型卷曲相关蛋白 1 和 β -连环蛋白表达水平的影响

王笑烨, 袁景, 孙峥, 梁丽

[中国医科大学人民医院(辽宁省人民医院)内分泌科, 辽宁 沈阳 110016]

摘要:目的 观察新诊断糖尿病患者经胰升血糖素样肽 1 (GLP-1) 治疗后分泌型卷曲相关蛋白 1 (SFRP1) 和 β -连环蛋白 (β -catenin) 表达水平的变化。方法 选取 2015 年 1~12 月于该院内分泌门诊就诊或病房住院治疗的新诊断 T2DM 患者 (T2DM 组) 72 例和同期体检健康者 (NC 组) 80 例, 收集两组入组时的临床资料和生化指标并比较。采用酶联吸附免疫法 (ELISA) 检测两组入组时、T2DM 组经利拉鲁肽治疗 12 周和停药 12 周后的 SFRP1 和 β -catenin 的水平变化。结果 ① T2DM 组 BMI、FPG、Fins、HbA1c、HOMA-IR、SFRP1 及 β -catenin 均高于 NC 组, HOMA- β 低于 NC 组; ② 与入组时比较, T2DM 组治疗 12 周和停药 12 周时 BMI、FPG、HbA1c、TC、HDL-C、HOMA-IR 均降低, HOMA- β 升高; ③ T2DM 组不同时间 SFRP1 和 β -catenin 水平比较, 差异有统计学意义 ($F=120.633$ 和 376.649 , 均 $P=0.000$), 利拉鲁肽治疗 12 周时和停药 12 周时 SFRP1 均高于入组时 ($t=-9.294$ 和 -9.927 , 均 $P=0.000$), β -catenin 低于入组时 ($t=18.468$ 和 6.956 , 均 $P=0.000$), 且停药 12 周时 SFRP1 低于治疗 12 周时 ($t=6.355$, $P=0.000$), β -catenin 水平高于治疗 12 周时 ($t=18.129$, $P=0.000$)。结论 GLP-1 治疗新诊断 T2DM 患者可改善胰岛 β 细胞功能改善, 升高 SFRP1 水平, 降低 β -catenin 的水平, 其原因可能与影响 Wnt 信号通路有关。

关键词: 胰升血糖素样肽-1; 糖尿病; 分泌型卷曲相关蛋白 1; β -连环蛋白

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

Influence of GLP-1 on SFRP1 and β -catenin in newly-diagnosed type 2 diabetes patients

Xiao-ye Wang, Jing Yuan, Zheng Sun, Li Liang

(Department of Endocrinology, the People's Hospital of Liaoning Province,
Shenyang, Liaoning 110016, China)

Abstract: Objective To observe the influence of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) on secreted frizzled related protein 1 (SFRP1) and β -catenin in newly-diagnosed type 2 diabetes (T2DM) patients. **Methods** A total of 72 patients who were newly diagnosed as T2DM and cared in the Department of Endocrinology of the People's Hospital of Liaoning Province from January 2015 to December 2015 were recruited as T2DM group, and at the same time, 80 healthy subjects without T2DM were recruited as normal control (NC) group. The clinical data and biochemical indexes were selected and compared at the beginning of the study. The levels of SFRP1 and β -catenin at the beginning, after 12-week treatment using Liraglutide and 12 weeks after drug withdrawal were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The levels of BMI, FPG, Fins, HbA1c, HOMA-IR, SFRP1 and β -catenin were higher, and the HOMA- β was lower in the T2DM group than in the NC group ($P < 0.05$). Compared with the levels at the beginning of the study, the levels of BMI, FPG, HbA1c, TC, HDL-C and HOMA-

收稿日期: 2017-05-11

[通信作者] 梁丽, E-mail: syynfm2@163.com

IR were reduced, the HOMA- β was raised in the T2DM group after 12-week treatment and 12 weeks after drug withdrawal ($P < 0.05$). There were statistically significant differences in SFRP1 and β -catenin in the T2DM group at different time points ($F=120.633$ and 376.649 , $P = 0.000$); the levels of SFRP1 were higher ($t = -9.294$ and -9.927 , $P = 0.000$), and the β -catenin levels were lower ($t = 18.468$ and 6.956 , $P = 0.000$) in the T2DM group after 12-week treatment and 12 weeks after drug withdrawal than those at the beginning; and the SFRP1 level 12 weeks after drug withdrawal was lower than that after 12-week treatment ($t = 6.355$, $P = 0.000$), and the β -catenin level was higher than that after 12-week treatment ($t = 18.129$, $P = 0.000$). **Conclusions** GLP-1 can improve islet beta cell function, raise the SFRP1 level and reduce the β -catenin level, which may be related to its influence on the Wnt signaling pathway.

Keywords: glucagon-like peptide 1; diabetes; secreted frizzled related protein 1; β -catenin

研究^[1]发现,空腹血糖受损的肥胖人群 β 细胞量已降至正常人的 60%,而新诊断 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者的 β 细胞量仅为正常人的 30% ~ 70%。Wnt 信号通路在细胞正常增殖、复制、分化过程调控中发挥重要作用,其异常活化与肿瘤的发生、发展密切相关。其中,分泌型卷曲相关蛋白 1 (secreted frizzled related protein 1, SFRP1) 和 β -连环蛋白 (β -catenin) 在通路中均具有重要的作用^[2]。胰升血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 是由肠道 L 细胞分泌的具有多种功能的肠肽激素^[3],研究^[4-5]发现,Wnt 信号通路通过直接或与 GLP-1、炎症通路等相互作用的方式对胰岛 β 细胞的新生、增殖及其功能发挥调控作用,且可能介导外周组织与 β 细胞的对话机制,但国内该方面的相关研究较少。因此,本研究通过观察接受 GLP-1 类似物利拉鲁肽治疗后新诊断 T2DM 患者 SFRP1 和 β -catenin 表达水平的变化,探讨 GLP-1 对 Wnt 信号通路作用的可能机制,旨在为 T2DM 的治疗提供新的思路和方向。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 ~ 12 月于辽宁省人民医院内分泌门诊就诊或病房住院治疗的新诊断 T2DM 患者 (T2DM 组) 72 例作为研究对象,均符合 1999 年 WHO 关于糖尿病的诊断标准。其中,男性 34 例,女性 38 例;年龄 45 ~ 65 岁,平均 (51.36 ± 3.31) 岁;糖尿病病程 5 ~ 12 个月,平均 (6.19 ± 2.08) 个月。排除标准:1T1DM、成人隐匿性自身免疫性糖尿病及其他特殊类型糖尿病患者;合并恶性肿瘤、严重肝肾功能障碍、急性感染、慢性炎症、外伤等应激状态者;患者入组前已开始接受降糖治疗,包括口服药、胰岛素及开始控制饮食和运动干预。另选取同期体检健康者 80 例

作为健康对照 (NC) 组。其中,男性 35 例,女性 45 例;年龄 44 ~ 63 岁,平均 (51.89 ± 3.88) 岁。本研究已经过该院伦理委员会审核,研究对象均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 给药方法 T2DM 组给予 GLP-1 类似物治疗 (利拉鲁肽,国药准字 J20160037,天津诺和诺德公司),前 4 周予 1.2 mg 1 次/d,4 周后更改为 1.8 mg 1 次/d,共治疗 12 周。同时给予饮食和运动干预治疗。

1.2.2 指标测定 收集患者的性别、年龄、糖尿病病程、身高、体重等一般资料。分别于入组时、治疗 12 周及停药 12 周后测量患者的血压,计算体重指数 (BMI)。空腹 12 h 以上于次日晨起抽取空腹静脉血,检测血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (Hemoglobin A1c, HbA1c)、胰岛素、血脂。血糖和血脂采用日本奥林巴斯公司 AU2700 全自动生化分析仪,以酶法测定;空腹胰岛素 (fasting insulin, Fins) 采用中国原子能科学研究院药盒,以放射免疫法测定;HbA1c 采用美国 BIO-RAD 公司生产的 Variant II 糖化血红蛋白分析仪,以高效液相色谱法测定。采用稳态模型评估法评估胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 与胰岛素 β 细胞功能指数 (HOMA- β),即 $HOMA-IR = FPG/22.5$, $HOMA-\beta = (20 \times FIns) / (FPG - 3.5)$ 。

1.2.3 SFRP1 和 β -catenin 水平检测 于入组时、治疗 12 周时及停药 12 周时,分别抽取空腹静脉血 5 ml,以 3 000 r/min 离心 10 min,分离取上层血清,置于 -80°C 冰箱冷冻保存。采用酶联吸附免疫法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测 SFRP1 和 β -catenin 水平,试剂盒购自武汉艾美捷科技有限公司,均按照说明书进行操作,批内差异 $< 10\%$,批间差异 $< 15\%$ 。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件,计量资料以均

数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 同组间不同时间比较采用方差分析, 两两比较采用配对样本 t 检验, 并对检验水准进行校正。计数资料以例 (%) 表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前基线资料的比较

T2DM 组 BMI、FPG、Fins、HbA1c、HOMA-IR、SFRP1 及 β -catenin 与 NC 组比较, 经独立样本 t 检验, 差异有统计学意义 ($t = -6.426$ 、 -21.059 、 -16.954 、 -24.688 、 -57.261 、 -13.510 及 -48.714 , 均 $P = 0.000$), T2DM 组高于 NC 组。两组 HOMA- β 比较, 差异有统计学意义 ($t = 9.560$ 、 $P = 0.000$), T2DM 组低于 NC 组。见表 1。

2.2 T2DM 组不同时间基线资料和 SFRP1 及 β -catenin 水平变化的比较

治疗 12 周和停药 12 周时 BMI、FPG、HbA1c、TC、HDL-C 及 HOMA-IR 与入组时比较, 采用配对样本 t 检验, 差异有统计学意义 ($t = 4.307$ 、 5.567 、 3.173 、

8.800 、 7.991 、 7.694 、 9.044 、 2.978 、 4.338 、 3.498 、 10.002 及 10.592 , $P = 0.000$ 、 0.000 、 0.004 、 0.000 、 0.000 、 0.000 、 0.000 、 0.006 、 0.000 、 0.002 、 0.000 及 0.000), 治疗 12 周和停药 12 周低于入组时; 治疗 12 周和停药 12 周时 HOMA- β 与入组时比较, 采用配对样本 t 检验, 差异有统计学意义 ($t = -3.968$ 和 -2.054 , $P = 0.000$ 和 0.003), 治疗 12 周和停药 12 周高于入组时。治疗 12 周时和停药 12 周时 SFRP1 与入组时比较, 采用配对样本 t 检验, 差异有统计学意义 ($t = -9.294$ 和 -9.927 , 均 $P = 0.000$), 治疗 12 周时和停药 12 周时高于入组时; 停药 12 周时 SFRP1 与治疗 12 周时比较, 采用配对样本 t 检验, 差异有统计学意义 ($t = 6.355$, $P = 0.000$), 停药 12 周时低于治疗 12 周时。治疗 12 周时和停药 12 周时 β -catenin 与入组时比较, 采用配对样本 t 检验, 差异有统计学意义 ($t = 18.468$ 和 6.956 , 均 $P = 0.000$), 治疗 12 周时和停药 12 周时低于入组时; 停药 12 周时 β -catenin 与治疗 12 周时比较, 采用配对样本 t 检验, 差异有统计学意义 ($t = 18.129$, $P = 0.000$), 停药 12 周时高于治疗 12 周时。见表 2 和附图。

表 1 两组治疗前基线资料的比较

组别	男 例 (%)	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 / (年, $\bar{x} \pm s$)	BMI / (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	SBP / (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	DBP / (mmHg, $\bar{x} \pm s$)
NC 组 ($n = 80$)	35 (43.75)	51.36 $\pm$ 3.31	—	23.47 $\pm$ 1.45	112.08 $\pm$ 10.76	74.88 $\pm$ 10.33
T2DM 组 ($n = 72$)	34 (47.22)	51.89 $\pm$ 3.88	6.19 $\pm$ 2.08	25.07 $\pm$ 1.62	114.46 $\pm$ 9.37	74.77 $\pm$ 12.38
χ^2/t 值	0.025	-0.909	—	-6.426	-1.447	-0.005
P 值	0.873	0.365	—	0.000	0.150	0.995

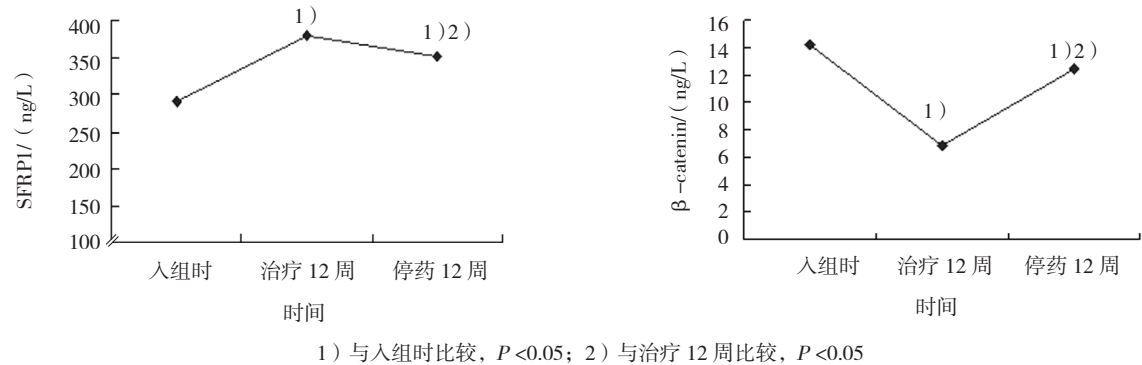
组别	FPG / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	Fins / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HbA1c / (% , $\bar{x} \pm s$)	TC / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
NC 组 ($n = 80$)	4.31 $\pm$ 0.38	6.80 $\pm$ 1.76	5.23 $\pm$ 0.52	4.88 $\pm$ 0.92	1.62 $\pm$ 0.46	2.61 $\pm$ 0.69
T2DM 组 ($n = 72$)	7.73 $\pm$ 1.33	10.92 $\pm$ 1.21	9.33 $\pm$ 1.32	4.89 $\pm$ 0.65	1.59 $\pm$ 0.46	2.69 $\pm$ 0.60
t 值	-21.059	-16.954	-24.688	-0.078	0.401	-0.759
P 值	0.000	0.000	0.000	0.938	0.689	0.449

组别	HDL-C / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HOMA-IR ($\bar{x} \pm s$)	HOMA- β ($\bar{x} \pm s$)	SFRP1 / (ng/L, $\bar{x} \pm s$)	β -catenin / (ng/L, $\bar{x} \pm s$)
NC 组 ($n = 80$)	1.60 $\pm$ 0.34	1.29 $\pm$ 0.32	151.29 $\pm$ 81.39	221.98 $\pm$ 29.37	0.68 $\pm$ 0.97
T2DM 组 ($n = 72$)	1.67 $\pm$ 0.38	3.82 $\pm$ 0.22	52.40 $\pm$ 41.73	279.90 $\pm$ 23.39	15.92 $\pm$ 2.49
t 值	-1.370	-57.261	9.560	-13.510	-48.714
P 值	0.173	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 T2DM 组不同时间基线资料和 SFRP1、 β -catenin 水平变化的比较 ($n=72, \bar{x} \pm s$)

项目	入组时	治疗 12 周	停药 12 周	F 值	P 值
BMI/ (kg/m ²)	25.07 $\pm$ 1.62	23.50 $\pm$ 1.17 ¹⁾	22.96 $\pm$ 0.94 ¹⁾	52.212	0.000
SBP/mmHg	114.46 $\pm$ 9.37	113.49 $\pm$ 6.23	111.07 $\pm$ 7.43	3.621	0.028
DBP/mmHg	74.77 $\pm$ 12.38	71.99 $\pm$ 9.77	73.44 $\pm$ 11.53	1.094	0.337
FPG/ (mmol/L)	7.73 $\pm$ 1.33	6.68 $\pm$ 1.13 ¹⁾	6.80 $\pm$ 1.09 ¹⁾	16.851	0.000
Fins/ (mmol/L)	10.92 $\pm$ 1.21	10.14 $\pm$ 3.24	9.62 $\pm$ 3.58	3.732	0.026
HbA1c/%	9.33 $\pm$ 1.32	6.63 $\pm$ 1.30 ¹⁾	6.77 $\pm$ 0.96 ¹⁾	114.625	0.000
TC/ (mmol/L)	4.89 $\pm$ 0.65	3.81 $\pm$ 0.53 ¹⁾	3.73 $\pm$ 0.33 ¹⁾	111.612	0.000
TG/ (mmol/L)	1.59 $\pm$ 0.46	1.40 $\pm$ 0.30	1.49 $\pm$ 0.34	4.677	0.01
LDL-C/ (mmol/L)	2.90 $\pm$ 0.72	2.61 $\pm$ 0.74	2.69 $\pm$ 0.60	3.398	0.035
HDL-C/ (mmol/L)	1.67 $\pm$ 0.38	1.30 $\pm$ 0.30 ¹⁾	1.27 $\pm$ 0.52 ¹⁾	21.238	0.000
HOMA-IR	3.82 $\pm$ 0.22	2.85 $\pm$ 0.49 ¹⁾	2.93 $\pm$ 0.37 ¹⁾	147.199	0.000
HOMA- β	52.40 $\pm$ 41.73	85.91 $\pm$ 25.56 ¹⁾	67.65 $\pm$ 30.87 ¹⁾	18.162	0.000
SFRP1/ (ng/L)	279.90 $\pm$ 23.39	378.88 $\pm$ 48.09 ¹⁾	363.71 $\pm$ 47.21 ¹⁾²⁾	120.633	0.000
β -catenin/ (ng/L)	15.92 $\pm$ 2.49	6.93 $\pm$ 0.78 ¹⁾	11.87 $\pm$ 2.23 ¹⁾²⁾	376.649	0.000

注: 1) 与入组时比较, $P < 0.05$; 2) 与治疗 12 周比较, $P < 0.05$



附图 T2DM 组不同时间 SFRP1 及 β -catenin 水平变化的比较

3 讨论

Wnt 信号转导通路参与调节细胞的增殖、分化、运动及凋亡等, 是细胞发育及形态形成所必需。Wnt 信号通路的卷曲蛋白受体在人的胚胎以及成年胰腺的外分泌部和胰岛细胞上均有表达, Wnt 信号通路的各种组成成分与胰岛母细胞增殖及胰岛素分泌关系密切。SFRP1 是 Wnt 信号通路的负调控因子, 是 Wnt 信号通路的主要拮抗剂, 而 β -catenin 作为 Wnt 信号传导途径的核心元件参与通路调节, 异常激活可以导致肿瘤、纤维增生等疾病的发生^[6-7]。动物实验^[8-9]发现, SFRP1 和 β -catenin 与肾小管间质纤维化具有密切关系, 可能导致糖尿病慢性肾脏疾病的发生和发展。在本研究中, T2DM 组 SFRP1 和 β -catenin 水平高于 NC

组, 提示糖尿病患者血清 SFRP1 和 β -catenin 水平较健康人升高, 考虑可能与 Wnt/ β 联蛋白信号通路在胰岛 β 细胞功能调控中的作用有关。Wnt/ β 联蛋白信号通路不仅可以调控 β 细胞的生长存活, 且对调控成熟胰岛 β 细胞的分泌功能也有重要的作用。RULIFSON 等^[10]研究发现, 经纯化的 Wnt-3a 蛋白溶液通过细胞周期调节蛋白刺激小鼠原代 β 细胞增殖, 阳性 β 细胞的数量增加 2 倍, 胰岛素的分泌量也明显增加, 同时发现, SFRP1 可阻断此作用。DESSIMOZ 等^[11]敲除胰腺上皮细胞的 β -catenin 基因后, 发现胰岛细胞数量减少, 胰岛素分泌量减少。

陆静尔等^[12]研究发现, 与二甲双胍治疗比较, 采用 GLP-1 治疗对于新诊断 T2DM 患者可以更有效的

控制空腹血糖和餐后血糖,同时降低血脂、血压,改善胰岛素抵抗水平等。本研究发现,与入组时比较,经过利拉鲁肽治疗 12 周后,T2DM 组 BMI、FPG、HbA1c、TC、HOMA-IR 均较治疗前降低,HOMA- β 较治疗前升高,差异有统计学意义,与以往研究^[13]结果类似。规范使用 GLP-1 类似物利拉鲁肽治疗 HbA1c 可降低 1.3% ~ 1.5%,并能保护胰岛 β 细胞功能,增加胰岛素合成,改善血脂、降低血压等。本研究进一步分析发现,利拉鲁肽治疗 12 周时和停药 12 周时 SFRP1 较入组时升高, β -catenin 较入组时降低,提示 GLP-1 可调节 SFRP1 和 β -catenin 的水平。有学者^[14]认为,Wnt 信号通路可能参与 GLP-1 对于胰岛 β 细胞的调控作用,是 Wnt/ β 联蛋白通路在糖尿病领域受到重视的原因之一。作为 β 联蛋白与 TCF 的核内结合蛋白之一,TCF7L2 可介导 GLP-1 在刺激 β 细胞增殖中的作用^[15]。一项以锂模拟 Wnt 配体活性效益的动物实验^[16]发现,在锂的刺激下,活化的 β 联蛋白可刺激大鼠 ppI 启动子的活性,也可以促进原代胎小鼠肠道细胞内源性 ppI 信使 RNA 的表达和 GLP-1 的产生。而 TCF7L2 与 ppI 启动子区域的 G_2 部分的 TCF 结合序列在体内存在相互作用,且 CF7L2 基因多态性与 T2DM 发生风险的相关性已广泛受到关注。另外,Wnt 配体蛋白 Wnt 3a 可以刺激 ppI 启动子的活化和 mRNA 的表达,GLP-1 对 Wnt 信号通路可能也有影响^[17]。

综上所述,GLP-1 可提高新诊断 T2DM 患者 SFRP1 水平,降低 β -catenin 水平,其原因可能与 GLP-1 对 Wnt 信号通路的影响有关,但具体机制仍需进一步研究。

参 考 文 献:

- [1] WEIR G C, BONNER-WEIR S. Islet β cell mass in diabetes and how it relates to function, birth, and death[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, 1281: 92-105.
- [2] POLAKIS P. Wnt signaling and cancer[J]. *Genes Dev*, 2012, 4(5): 1837-1851.
- [3] YAMAGISHI S, FUKAMI K, MATSUI T. Crosstalk between advanced glycation end products (AGEs) -receptor RAGE axis and dipeptidyl peptidase-4-incretin system in diabetic vascular complications[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14(13): 2.
- [4] CHEN G, LIU C, XUE Y, et al. Molecular mechanism of pancreatic β -cell adaptive proliferation: studies during pregnancy in rats and in vitro[J]. *Endocrine*, 2011, 39(2): 118-127.
- [5] ALY H, ROHATGI N, MARSHALL C A, et al. A novel strategy to increase the proliferative potential of adult human β -cells while maintaining their differentiated phenotype[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e66131.
- [6] 张孝艳,乔玉环,王琳,等. 宫颈癌组织中 sFRP1 和 β -catenin 的表达及其意义 [J]. *中国癌症杂志*, 2011, 21(8): 610-614.
- [7] ZHENG L, SUN D, FAN W, et al. Diagnostic value of SFRP1 as a favorable predictive and prognostic biomarker in patients with prostate cancer[J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0118276.
- [8] 石明隽,肖瑛,郭兵,等. β -连环蛋白在糖尿病大鼠肾小管中的表达及意义 [J]. *中国现代医学杂志*, 2011, 21(5): 556-559.
- [9] 段兴旺. 益肾胶囊对糖尿病肾病大鼠肾小管间质 sFRP-1 表达的影响 [D]. 太原: 山西医科大学, 2012.
- [10] RULIFSON I C, KARNIK S K, HEISCR P W, et al. Wnt signaling regulates pancreatic beta cell proliferation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(15): 6247-6252.
- [11] DESSIMOZ J, BONNARD C, HUELKON J, et al. Pancreas-specific deletion of beta-catenin reveals Wnt-dependent and Wnt-independent functions during development[J]. *Curt Biol*, 2005, 15(18): 1677-1683.
- [12] 陆静尔,任跃忠,龚维坤,等. 利拉鲁肽治疗新诊断 2 型糖尿病患者临床疗效的观察 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(4): 350-352.
- [13] 夏常杰,李伶,杨刚毅,等. 利拉鲁肽对 2 型糖尿病患者血浆丝氨酸蛋白酶抑制剂水平的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(2): 181-183.
- [14] 代喆,徐焱成. Wnt 经典通路对 2 型糖尿病 β 细胞功能的调控进展 [J]. *医学综述*, 2015, 21(10): 1831-1833.
- [15] NOBREGA M A. TCF7L2 and glucose metabolism: time to look beyond the pancreas[J]. *Diabetes*, 2013, 62(3): 706-708.
- [16] GARCÍA-MARTÍNEZ J M, CHOCARRO-CALVO A, MOYA C M, et al. WNT/beta-catenin increases the production of incretins by entero-endocrine cells[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(9): 1913-1924.
- [17] HELLER C, KÜHN M C, MÜLDERS-OPGENOORTH B, et al. Exendin-4 upregulates the expression of Wnt-4, a novel regulator of pancreatic β -cell proliferation[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 301(5): E864-872.

(张蕾 编辑)