

基于 Keap1-Nrf2/ARE 信号通路研究牛磺酸对胰岛素抵抗模型大鼠氧化应激的影响

曾梦莹, 马晓丽(新疆医科大学, 乌鲁木齐 830011)

摘要: 目的 通过研究牛磺酸对胰岛素抵抗大鼠模型的血糖、血脂、氧化应激指标以及 Keap1-Nrf2/ARE 信号通路重要靶点的影响, 并探讨其分子调控机制。方法 建立胰岛素抵抗 SD 大鼠模型, 测定连续灌胃给药 7 周后正常组、模型组、二甲双胍组、牛磺酸高剂量组以及牛磺酸低剂量组的空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、空腹胰岛素、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白, 计算胰岛素抵抗指数; 采用酶联免疫吸附试验法测定肝组织中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA), 运用 RT-PCR 技术检测肝组织中 Nrf2、Keap1、HO-1、NQO1 mRNA 的表达量。结果 给药 7 周后, 与模型组比, 牛磺酸高剂量组胰岛素抵抗大鼠 FBG、空腹胰岛素降低($P<0.05$), 血清 TC、TG 水平也降低($P<0.05$); 大鼠肝组织的 SOD 升高、MDA 降低($P<0.05$); 肝组织中 HO-1、NQO1、Nrf2 的 mRNA 水平上调($P<0.05$), Keap1 mRNA 水平下调($P<0.01$)。结论 牛磺酸可调节糖尿病大鼠的血糖、血脂, 改善模型大鼠氧化应激状态, 减轻胰岛素抵抗, 可能与其调控 Keap1-Nrf2/ARE 信号通路中关键基因表达从而改善氧化应激有关。

关键词: 牛磺酸; 2 型糖尿病; 氧化应激; Keap1-Nrf2/ARE

中图分类号: R965.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)22-2703-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.22.003

引用本文: 曾梦莹, 马晓丽. 基于 Keap1-Nrf2/ARE 信号通路研究牛磺酸对胰岛素抵抗模型大鼠氧化应激的影响[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(22): 2703-2707.

Effects of Taurine on Oxidative Stress in Rats with Insulin Resistance Based on Keap1-Nrf2/ARE Signaling Pathway

ZENG Mengying, MA Xiaoli(Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the effects of taurine on blood glucose, lipids, oxidative stress indicators and important targets of Keap1-Nrf2/ARE signaling pathway in insulin-resistant rat models, and to explore its molecular regulatory mechanism. **METHODS** SD rat model of insulin resistance was established, and fasting blood glucose(FBG), fasting insulin, triglyceride (TG), total cholesterol(TC), high density lipoprotein, low density lipoprotein in normal group, model group, metformin group, taurine high-dose group and taurine low-dose group was determined after continuous intragastric administration for 7 weeks, insulin resistance index was calculated. ELISA method was used to measure superoxide dismutase(SOD), malondialdehyde(MDA) in liver tissue, and RT-PCR was used to detect Nrf2, Keap1, HO-1, NQO1 mRNA expression level. **RESULTS** After 7 weeks of administration, compared with the model group, FBG and fasting insulin of insulin resistant rats in taurine high-dose group were decreased($P<0.05$), and the levels of TC and TG were decreased($P<0.05$); SOD in liver tissue of rats was increased, MDA was decreased($P<0.05$); the mRNA levels of HO-1, NQO1 and Nrf2 in liver tissues were up-regulated($P<0.05$) and Keap1 mRNA was down-regulated($P<0.01$). **CONCLUSION** Taurine can regulate blood glucose and lipids in diabetic rats, improve oxidative stress and reduce insulin resistance in model rats. It may be related to the regulation of key gene expression in Keap1-Nrf2/ARE signaling pathway to improve oxidative stress.

KEYWORDS: taurine; type 2 diabetes; oxidative stress; Keap1-Nrf2/ARE

糖尿病已成为当前威胁全球人类健康最重要的慢性非传染性疾病之一, 大量证据表明, 胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的发病基础^[1], 而氧化应激又是胰岛素抵抗发生甚至加重的一大诱因^[2-3]。目前, 大量研究集中在如何对糖尿病进行有效的营养干预^[4], 因此正确评价氧化应激与胰岛素抵抗的关系

能够从一定程度上减轻机体靶组织受到高糖高脂刺激所产生的过多活性氧代谢失衡状态。

牛磺酸具有广泛的药理作用, 是一种强效的自由基清除剂。Tsuchiya 等^[5]通过大鼠饮用 10 mmol·L⁻¹ 牛磺酸进行葡萄糖耐量试验, 发现牛磺酸可降低血糖水平并改善高血糖症。牛磺酸对

基金项目: 国家自然科学基金项目(81760753); 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2018D01C170)

作者简介: 曾梦莹, 女, 硕士 Tel: 13579207520 E-mail: 121458573@qq.com

糖尿病的血糖、血脂代谢具有改善作用^[6],但是牛磺酸改善糖脂代谢是否与其调节氧化应激有关尚未可知。本课题在成功建立胰岛素抵抗模型大鼠的基础上,灌胃给予不同剂量牛磺酸,通过观察大鼠血糖、血脂、胰岛素分泌情况,测定大鼠肝组织中氧化应激相关指标超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA),进一步运用 RT-PCR 技术检测牛磺酸干预后大鼠肝组织中氧化应激信号通路 Keap1-Nrf2-ARE 中关键靶点 Keap1、HO-1、NQO1 及 Nrf2 mRNA 的表达情况,探讨牛磺酸对胰岛素抵抗大鼠氧化应激影响的分子机制。

1 材料与方法

1.1 动物

SD 健康大鼠 60 只,♂,体质量 180~230 g, SPF 级,由新疆医科大学动物实验中心提供,实验动物使用许可证号:SYXK(新)2016-0002;饲养环境:光照 12 h·d⁻¹,温度(21±2)℃,湿度 40%~45%。

1.2 药物与试剂

链脲佐菌素(streptozocin, STZ, 批号:4361710;规格:1 g)、牛磺酸(批号:101851390;规格:100 g)均购自 Sigma 公司;柠檬酸(批号:20150701)、柠檬酸三钠(批号:20150701)均购自上海山浦化工有限公司;羧甲基纤维素钠(天津市福晨化学试剂厂,批号:20170222);盐酸二甲双胍[上海施贵宝制药有限公司(中美),规格:每片 0.5 g×20 片;国药准字 H20023370);戊巴比妥钠(美国 Amresco 公司,批号:20151225);多聚甲醛(天津光复精细化工研究所,批号:20120820);血糖试纸及血糖仪(德国罗氏诊断有限公司);碘^[125I]胰岛素放射免疫试剂盒(北方生物有限公司,批号:20170120);SOD(批号:20160327)、MDA(批号:20160422)试剂盒均购自南京建成生物有限公司。Keap1、HO-1、NQO1 及 Nrf2 引物由新疆昆泰锐生物科技有限公司合成。

1.3 方法

1.3.1 胰岛素抵抗大鼠模型建立及给药 60 只 SD 大鼠适应性喂养 3 d 后,按体质量随机分为正常组(10 只)和造模组(50 只),正常组喂食基础饲料,造模组喂食高糖高脂饲料,自由进水。1 周后将造模组大鼠禁食不禁水 12 h 后腹腔注射 STZ (35 mg·kg⁻¹),72 h 后利用尾尖测定空腹血糖(fasting blood glucose, FBG),FBG≥11.1 mmol·L⁻¹者为造

模成功,结果造模成功 41 只,未成功 9 只。正常组给予相同体积的柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液。

造模成功的大鼠,按血糖均衡随机分为 4 组:模型组($n=10$),二甲双胍组(400 mg·kg⁻¹)($n=9$),牛磺酸高剂量组(600 mg·kg⁻¹)($n=12$)及牛磺酸低剂量组(400 mg·kg⁻¹)($n=10$)。给药组连续灌胃牛磺酸 7 周。

1.3.2 样本采集 末次给药后,各组大鼠禁食不禁水 12 h,次日用巴比妥钠腹腔注射麻醉(剂量为 0.3 mL·kg⁻¹),采血管取腹主动脉血样,室温静置 30 min,3 000 r·min⁻¹离心 10 min,取上层血清分装后于-80 ℃保存。

取肝组织用生理盐水清洗拭干,用冻存管装好,于-80 ℃保存,用于肝组织中氧化应激试剂盒测定及相关指标 mRNA 表达的检测。

1.3.3 血清各项指标测定 采用全自动生化仪检测各组大鼠血清甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)。采用放射免疫法测定血清胰岛素。

1.3.4 氧化应激指标测定 按照 ELISA 试剂盒说明书检测肝组织 SOD、MDA。

1.3.5 RNA 提取、逆转录及 RT-PCR 检测 提取总 RNA,逆转录为 cDNA,将含有荧光素的 PCR 试剂与模板 DNA(即 cDNA)混合,经过高温变性,低温复性,适温延伸的热循环过程,实时检测荧光信号强度,求 Ct 值。同时利用 β -Actin 作对照得出 Keap1、HO-1、NQO1 及 Nrf2 的相对表达量。利用 2^{- $\Delta\Delta C_t$} 公式计算出各组基因的相对表达水平。引物见表 1。

表 1 Keap1、HO-1、NQO1 及 Nrf2 基因引物序列信息
Tab. 1 Keap1, HO-1, NQO1 and Nrf2 gene primer sequence information

引物名称	序列	PCR 产物大小/bp
Keap1-F2	ATGTGATGAACGGGGCAGTC	189
Keap1-R2	AGAACTCCTCCTCCCCGAAG	
NQO1-F2	CCACGCAGAGAGGACATCAT	90
NQO1-R2	TCAGATTCGACCACCTCCCA	
HO-1-F1	AACCCAGTCTATGCCCCACT	1 164
HO-1-R1	TGAGTACCTCCACCTCGTG	
Nrf2-F1	GATGACCATGAGTCGCTTGC	153
Nrf2-R1	CTGCCAACTTGCTCCATGT	
Rat-Actin-F1	CCCATCTATGAGGGTTACGC	150
Rat-Actin-R1	TTTAATGTCACGCACGATTTC	

1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件分析数据, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单因素方差分析, 检验水准为 $P=0.05$, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 牛磺酸对胰岛素抵抗大鼠 FBG、空腹胰岛素及胰岛素抵抗指数(insulin resistant index, IRI)的影响

与正常组大鼠相比, 模型组大鼠的 FBG 显著高于正常组($P<0.01$)。与模型组相比, 二甲双胍组、牛磺酸高剂量组血糖明显下降($P<0.01$)。各组大鼠血糖变化见表 2。

与正常组比较, 模型组大鼠空腹血清胰岛素含量明显增加($P<0.05$), 与模型组相比, 阳性药二甲双胍组和牛磺酸高、低剂量组大鼠血清胰岛素含量明显降低, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。结果见表 2。

IRI=FBG×空腹胰岛素/22.5, 表征了胰岛素抵抗情况。与正常组相比, 模型组大鼠 IRI 明显高于正常组($P<0.01$), 说明建立的 2 型糖尿病大鼠模型出现了胰岛素抵抗症状。药物干预 7 周后, 二甲双胍组, 牛磺酸高、低剂量组 IRI 下降明显, 与模型组相比差异均具有统计学意义($P<0.05$), 牛磺酸高剂量组与阳性药二甲双胍组作用相似。结果见表 2。

表 2 牛磺酸干预对胰岛素抵抗大鼠空腹血糖、空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Effects of taurine on fasting blood glucose, fasting insulin and insulin resistance index in rats with insulin resistance ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	空腹血糖/ mmol·L ⁻¹	空腹胰岛素/ μIU·mL ⁻¹	胰岛素抵抗 指数
正常组	10	3.9±0.5	54.98±13.56	12.56±3.43
模型组	10	24.3±3.7 ²⁾	70.23±32.60 ¹⁾	80.72±57.91 ²⁾
二甲双胍组	9	13.6±6.6 ⁴⁾	33.60±14.37 ³⁾	23.30±8.13 ³⁾
牛磺酸高剂量组	12	15.3±1.0 ⁴⁾	35.70±17.59 ³⁾	22.99±8.56 ³⁾
牛磺酸低剂量组	10	17.8±3.7	32.14±21.89 ³⁾	31.68±29.06 ³⁾

注: 与正常组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; 与模型组比较, ³⁾ $P<0.05$, ⁴⁾ $P<0.01$ 。

Note: Compared with normal group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; compared with model group, ³⁾ $P<0.05$, ⁴⁾ $P<0.01$ 。

2.2 牛磺酸对胰岛素抵抗大鼠血清中 TG、TC、HDL 和 LDL 的影响

与正常组比较, 模型组大鼠血清中 TG 含量升高, 但差异无统计学意义。药物干预后, 牛磺酸高剂量组和二甲双胍组大鼠血清中 TG 的含量明

显下降($P<0.05$)。结果见表 3。

与正常组相比, 模型组大鼠血清中 TC 升高($P<0.05$), 药物干预后, 牛磺酸高剂量组和二甲双胍组大鼠血清中 TC 的含量明显下降($P<0.05$)。结果见表 3。

与正常组相比, 模型组 HDL 的含量升高($P<0.05$), 药物干预 7 周后, 二甲双胍组、牛磺酸高剂量组血清中 HDL 的含量均有降低($P<0.05$)。结果见表 3。

与正常组相比, 模型组大鼠血清 LDL 的含量明显升高($P<0.05$)。牛磺酸干预后, 二甲双胍组血清 LDL 水平降低($P<0.05$)。牛磺酸高、低剂量组有降低 LDL 的趋势, 但差异无统计学意义。结果见表 3。

表 3 牛磺酸干预对胰岛素抵抗大鼠血脂的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Effect of taurine on blood lipid in rats with insulin resistance ($\bar{x} \pm s$) mmol·L⁻¹

组别	n	TG	TC	HDL	LDL
正常组	10	1.33±0.63	1.42±0.17	0.68±0.10	0.30±0.03
模型组	10	1.50±1.04	1.60±0.53 ¹⁾	0.97±0.36 ¹⁾	0.53±0.11 ¹⁾
二甲双胍组	9	1.30±0.87 ²⁾	1.40±0.41 ²⁾	0.71±0.28 ²⁾	0.30±0.08 ²⁾
牛磺酸高剂量组	12	1.10±0.35 ²⁾	1.40±0.34 ²⁾	0.72±0.25 ²⁾	0.40±0.07
牛磺酸低剂量组	10	1.41±1.12	1.77±0.41	1.00±0.28	0.41±0.08

注: 与正常组比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与模型组比较, ²⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with normal group, ¹⁾ $P<0.05$; compared with model group, ²⁾ $P<0.05$ 。

2.3 牛磺酸对胰岛素抵抗大鼠肝组织 MDA、SOD 的影响

与正常组相比, 模型组大鼠 SOD 的含量显著降低($P<0.05$)。药物干预 7 周后, 二甲双胍组、牛磺酸高剂量组大鼠肝组织中 SOD 的含量明显增加($P<0.05$)。结果见表 4。

与正常组相比, 模型组大鼠肝组织中 MDA 的含量明显增加($P<0.05$)。药物干预 7 周后, 二甲双胍组及牛磺酸高、低剂量组大鼠肝中 MDA 的含量下降, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。结果见表 4。

2.4 牛磺酸对胰岛素抵抗大鼠肝组织 Keap1、HO-1、NQO1、Nrf2 的 mRNA 表达水平的影响

与正常组比较, 模型组 Keap1 mRNA 表达上调($P<0.01$)。与模型组相比, 二甲双胍组, 牛磺酸高、低剂量组 Keap 1 mRNA 水平下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结果见图 1。

表 4 牛磺酸干预对胰岛素抵抗大鼠肝脏 MDA、SOD 的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab. 4 Effect of taurine intervention on MDA and SOD in liver of rats with insulin resistance($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SOD/U·L ⁻¹	MDA/nmol·mg ⁻¹
正常组	10	137.19±17.50	177.9±45.26
模型组	10	81.40±31.41 ¹⁾	303.0±57.88 ¹⁾
二甲双胍组	9	108.02±12.62 ²⁾	206.6±29.35 ²⁾
牛磺酸高剂量组	12	110.94±29.36 ²⁾	234.5±32.72 ²⁾
牛磺酸低剂量组	10	85.22±46.72	190.9±99.95 ²⁾

注: 与正常组比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与模型组比较, ²⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with normal group, ¹⁾ $P<0.05$; compared with model group, ²⁾ $P<0.05$.

与正常组比较,模型组 HO-1 mRNA 表达水平明显下调($P<0.01$),牛磺酸干预后,牛磺酸高剂量组 mRNA 表达水平上调($P<0.05$),二甲双胍组上调明显($P<0.01$)。结果见图 1。

与正常组比较,模型组大鼠肝脏中 NQO1 mRNA 表达水平下降,但无统计学差异。与模型组相比,牛磺酸高、低剂量组 mRNA 表达水平显著上调,差异有统计学意义($P<0.01$)。结果见图 1。

与正常组比较,模型组肝脏中 Nrf2 mRNA 表达水平下降,差异有统计学差异($P<0.05$)。与模型组相比,二甲双胍组和牛磺酸高、低剂量组 mRNA 表达水平上调($P<0.01$)。结果见图 1。

3 讨论

本研究建立了胰岛素抵抗的糖尿病大鼠模型,通过灌服不同剂量的牛磺酸,检测模型及各

给药组大鼠的 FBG 及血清胰岛素。结果显示,牛磺酸干预前,模型大鼠 FBG、血清胰岛素水平明显升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),产生明显的胰岛素抵抗,表现出典型的糖代谢紊乱。这与赵玉星等^[7]所报道的以 STZ 诱导的糖尿病大鼠通过牛磺酸灌胃有效降低血糖水平的结果一致。牛磺酸干预 7 周后,可使空腹血清胰岛素水平降低,明显改善了大鼠的高血糖现象。可能是改善胰岛素受体底物的丝氨酸/酪氨酸磷酸化水平,减轻了胰岛素抵抗现象^[8]。

血脂方面,与正常组相比,模型组大鼠血清中 TG、TC 明显升高。本实验中,牛磺酸高剂量组降低了血清中 TG、TC 的水平,差异有统计学意义($P<0.05$),表明牛磺酸可调节糖尿病大鼠的脂质代谢紊乱。分析牛磺酸降血脂作用可能是通过增加胆汁酸的合成和胆固醇 7 α -羟化酶的活性(胆固醇转变成胆汁酸的限速酶),逐步恢复大鼠血脂水平,这与 Guizoni 等^[9]报道的一致。牛磺酸能降低血脂也有可能是激活了肝 X 受体- α ,从而改善代谢脂肪组织中的脂质和碳水化合物,进一步改善肥胖和胰岛素抵抗^[10]。HDL 能够有效转运肝脏中的多余胆固醇,增强血脂代谢能力,减少胆固醇的聚集,减轻脂肪堆积造成的肝损伤。本实验中牛磺酸干预后 HDL 水平显著降低($P<0.05$),本研究与唐博等^[11]所报道的不一致,可能与实验过程中一直给予高脂高糖饮食造成动物对脂类物质清

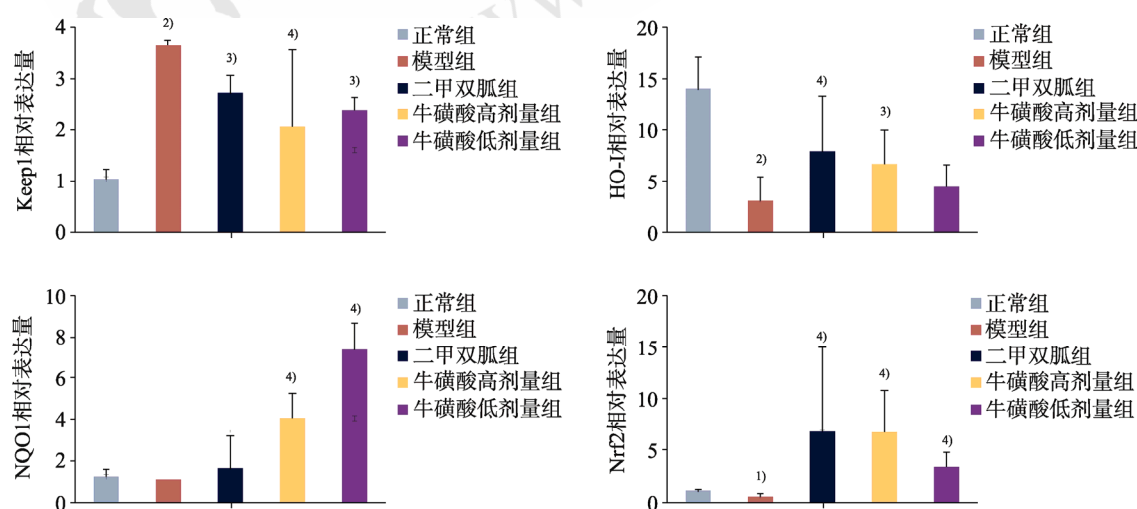


图 1 胰岛素抵抗大鼠肝脏 Keap1、HO-1、NQO1 及 Nrf2 相对表达量($\bar{x} \pm s$)

与正常组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; 与模型组比较, ³⁾ $P<0.05$, ⁴⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 1 Relative expression of Keap1, HO-1, NQO1 and Nrf2 in the liver of rats with insulin resistant($\bar{x} \pm s$)

Compared with normal group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; compared with model group, ³⁾ $P<0.05$, ⁴⁾ $P<0.01$.

除能力下降有关,但证实了2型糖尿病与HDL相关的蛋白网络中AKT1是6个节点蛋白中的重要组成,2型糖尿病的发病主要通过胆固醇代谢过程,即HDL蛋白异常关联,需要通过实验进一步深入研究。

Gorbenko等^[12]曾经报道通过外源性给予牛磺酸可预防糖尿病大鼠心脏氧化应激,从而减弱Wistar大鼠氧化应激作用。本实验对胰岛素抵抗大鼠及给药组大鼠肝组织中氧化应激指标SOD、MDA进行测定。由实验结果可知,在由STZ诱导的胰岛素抵抗模型大鼠肝组织中MDA水平明显升高($P<0.05$),SOD明显降低($P<0.05$),这些都充分说明了模型组大鼠在出现糖、脂代谢紊乱的同时也出现了氧化应激损伤。给予牛磺酸7周后,牛磺酸高剂量组能够明显降低肝组织的MDA水平($P<0.05$),升高肝组织中SOD的水平($P<0.05$),这与Ahmed所报道的一致^[13]。说明牛磺酸作为一种抗氧化剂,可以明显减轻2型糖尿病大鼠肝组织中的氧化损伤,减轻靶组织的损害。

Keap1-Nrf2/ARE是目前研究与机体抗氧化应答中最重要的信号通路之一^[14]。通路中的Nrf2已被证明是细胞抗氧化应激体系中的关键转录因子^[15]。在氧化应激的情况下,Nrf2从Keap1脱离并从细胞质易位到细胞核,它与Maf蛋白集合成异二聚体。结合核酸序列上的抗氧化反应元件ARE活化Nrf2-ARE信号通路,其激活能够启动下游的Ⅱ相解毒酶(SOD、MDA、GSH等)、抗氧化酶系(HO-1、Nrf2、NQO1等)的表达,从而减轻活性氧和亲电子物质引起的细胞损伤^[16]。本实验结果显示,牛磺酸干预后,肝组织中Nrf2 mRNA与模型组相比明显上调($P<0.01$),Keap1明显下调($P<0.05$ 或 $P<0.01$),说明激活了肝组织的Keap1-Nrf2/ARE通路,Keap1对Nrf2的功能起负性调控作用,激活了下游的抗氧化酶系Nrf2的表达。

综上所述,牛磺酸降低了胰岛素抵抗大鼠FBG,具有减轻胰岛素抵抗的作用;上调了Nrf2 mRNA的表达,提示牛磺酸可能通过诱导Nrf2核转位,使ROS生成减少,从而减轻氧化应激诱导的胰岛素抵抗,发挥Keap1-Nrf2-ARE通路抗氧化应激作用。

REFERENCES

- [1] YANG M, ZHAI G X. Advances in research on effects and

- mechanisms of curcumin on diabetes and related complications [J]. Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2019, 39(2): 65-70.
- [2] PENG J, ZHENG J K, HE R R, et al. Study on the improving effect of quercetin on glucose metabolism in insulin resistant HepG2 cells [J]. Pharm Today(今日药学), 2017, 27(7): 436-440.
- [3] DENG G, HAN B. Hypoglycemic effect and mechanism of endive decoction on diabetic rats [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2020, 37(2): 155-160.
- [4] TULLY C, MACKEY E, ARONOW L, et al. Parenting intervention to improve nutrition and physical activity for preschoolers with type 1 diabetes: A feasibility study [J]. J Pediatr Heal Care, 2018, 32(6): 548-556.
- [5] TSUCHIYA Y, KAWAMATA K. Effects of taurine on plasma glucose concentration and active glucose transport in the small intestine [J]. Animal Sci J, 2017, 88(11): 1763-1767.
- [6] SARKAR P, BASAK P, GHOSH S, et al. Prophylactic role of taurine and its derivatives against diabetes mellitus and its related complications [J]. Food Chem Toxicol, 2017(110): 109-121.
- [7] ZHAO Y X, GUO J X, CHEN W. Dose-effect analysis of taurine in improving glucose metabolism [J]. Sci Technol Food Ind(食品工业科技), 2017, 38(21): 295-301.
- [8] GAO Y, GUO J X, ZHANG Y Z, et al. Research progress of hypoglycaemic effect of taurine [J]. J Chin Inst Food Sci Technol(中国食品学报), 2016, 16(1): 202-210.
- [9] GUIZONI D M, VETTORAZZI J F, CARNEIRO E M, et al. Modulation of endothelium-derived nitric oxide production and activity by taurine and taurine-conjugated bile acids [J]. Nitric Oxide, 2020(94): 48-53.
- [10] MURAKAMI S. The physiological and pathophysiological roles of taurine in adipose tissue in relation to obesity [J]. Life Sci, 2017(186): 80-86.
- [11] TANG B, SHAO J, CUI J, et al. A mechanism study on the association of type 2 diabetes and high-density lipoprotein [J]. J Shandong Univ Heal Sci(山东大学学报: 医学版), 2020, 58(3): 99-106.
- [12] GORBENKO N, BORIKOV O, IVANOVA O, et al. Taurine ameliorates mitochondrial dysfunction and oxidative stress in the heart of rats with type 2 diabetes [J]. Diabetes Metab, 2016, 42(4): 294. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.07.005>.
- [13] AHMED M A E. Amelioration of nandrolone decanoate-induced testicular and sperm toxicity in rats by taurine: Effects on steroidogenesis, redox and inflammatory cascades, and intrinsic apoptotic pathway [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2015, 282(3): 285-296.
- [14] BELLEZZA I, GIAMBANCO I, MINELLI A, et al. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress [J]. BBA-Mol Cell Res, 2018, 1865(5): 721-733.
- [15] DING X Q, JIAN T, WU Y X, et al. Ellagic acid ameliorates oxidative stress and insulin resistance in high glucose-treated HepG2 cells via miR-223/Keap1-Nrf2 pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2019(110): 85-94.
- [16] CUI B, ZHANG S L, WANG Y T, et al. Farrerol attenuates β -amyloid-induced oxidative stress and inflammation through Nrf2/Keap1 pathway in a microglia cell line [J]. Biomed Pharmacother, 2019(109): 112-119.

收稿日期: 2019-09-16

(本文责编: 沈倩)