

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.01.004

姜黄素对 db/db 小鼠基因组 DNA 甲基化的影响 *

程 晓 夏文华 姜 羽 曲 坤 闻 颖[△]

(哈尔滨医科大学公共卫生学院营养与食品卫生学教研室 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要 目的:观察姜黄素对 2 型糖尿病模型 db/db 小鼠糖尿病症状的改善作用,并从表观遗传角度分析其对小鼠外周血 DNA 甲基化水平的影响。**方法:**2 型糖尿病模型 db/db 小鼠随机分为糖尿病组和姜黄素干预组(给予 250 mg/kg 姜黄素溶液),连续灌胃 8 周。OGTT 检测葡萄糖耐量,ELISA 法测定空腹胰岛素并计算 HOMA-IR 和 HOMA- β ,RRBS 技术检测外周血基因组 DNA 甲基化水平。**结果:**与糖尿病组相比,姜黄素干预小鼠的血糖、空腹胰岛素和 HOMA-IR 显著降低,葡萄糖耐量显著改善($P<0.05$);且小鼠外周血基因组启动子区、CGI 岸和 5'-非编码区 CpG 甲基化水平显著降低($P<0.05$);对两组间差异甲基化基因进行功能富集分析,筛选出前 10 位显著富集的可能与 2 型糖尿病相关的差异基因包括 Hdac7、Micall1、Vangl2、Dhcr24、Kcnj8、Gnas、Tcf7l2、Dgkh、Dlga1 和 Plekhg4。**结论:**姜黄素能够改善 db/db 小鼠的葡萄糖耐量及胰岛素抵抗,并且其外周血中存在显著低甲基化改变,提示姜黄素可能是通过抑制糖尿病小鼠中某些基因的异常甲基化修饰而发挥抗糖尿病作用。

关键词:2 型糖尿病模型 db/db 小鼠;DNA 甲基化;差异甲基化区域;姜黄素

中图分类号:R151.2;R587.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)01-21-06

Effects of Curcumin on Genomic DNA Methylation in db/db Mice*

CHENG Xiao, XIA Wen-hua, JIANG Yu, QU Kun, WEN Ying[△]

(Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150081, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effect of curcumin on diabetes symptoms and analysis of its effect on the DNA methylation levels in peripheral blood of type 2 diabetes model db/db mice from the perspective of epigenetics. **Methods:** Type 2 diabetes model db/db mice were randomly divided into diabetes mellitus group and curcumin intervention group (given 250 mg/kg curcumin), and followed by gavage for 8 weeks. Glucose tolerance was measured by OGTT, fasting insulin was detected by ELISA and HOMA-IR and HOMA- β indexes were calculated. The genome-wide methylation detection of peripheral blood DNA was performed using RRBS. **Results:** Compared with the diabetes mellitus group, curcumin significantly reduced blood glucose, fasting insulin and HOMA-IR, and improved glucose tolerance ($P<0.05$). CpG methylation levels in the genomic promoter, CGI-shore and 5'-non-coding region of peripheral blood was significantly lower with curcumin ($P<0.05$). The functional enrichment analysis were performed on the differential methylated genes, and the top 10 significantly enriched differential genes that may be associated with type 2 diabetes including Hdac7, Micall1, Vangl2, Dhcr24, Kcnj8, Gnas, Tcf7l2, Dgkh, Dlga1 and Plekhg4. **Conclusion:** Curcumin can improve glucose tolerance and insulin resistance in db/db mice, and there is a significant difference of DNA methylation in peripheral blood, suggesting that curcumin may play an anti-diabetic role by inhibiting the abnormal DNA methylation level of certain genes in diabetic mice.

Key words: Type 2 diabetes model db/db mice; DNA methylation; Differentially methylated regions; Curcumin

Chinese Library Classification(CLC): R151.2; R587.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)01-21-06

前言

据国际糖尿病联盟发布的最新报告,2017 年全球糖尿病患者高达 4.25 亿,其中中国糖尿病患者以 1.14 亿高居首位。若不加干预,预计到 2045 年全球会有将近 7 亿糖尿病患者^[1]。2 型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种由遗传与环境因素共同作用的慢性代谢紊乱性疾病^[2]。大量研究表明多种环境危险因素都能通过改变 T2DM 相关候选基因 DNA 甲基化修饰状态显著地增加 T2DM 的患病风险^[3,4]。DNA 甲基化在

机体内在遗传因素和外在环境因素之间起着重要的连接作用,与日益增加的 T2DM 患病率密切相关。因此,积极寻找能够调节 DNA 甲基化修饰改变的靶点治疗药物,是防治 T2DM 的一个重要思路。

姜黄素是一种具有降血脂、抗炎、抗氧化及抗增殖等作用的天然植物化学物,对癌症、糖尿病和动脉粥样硬化等多种慢性疾病都具有潜在的治疗作用^[5]。不少研究发现姜黄素作为一种有效的 DNA 甲基化抑制剂已被广泛用于癌症治疗研究中,它可对人宫颈癌细胞和胃癌细胞中 p16 抑癌基因的高甲基化

* 基金项目:黑龙江省自然科学基金项目(H2018008)

作者简介:程晓(1993-),硕士研究生,主要研究方向:慢性病的营养防治,E-mail: Air_1729@163.com

[△] 通讯作者:闻颖,教授,电话:13946159345,E-mail: wenyong_alice@163.com

(收稿日期:2020-05-31 接受日期:2020-06-25)

水平发挥去甲基化作用,恢复其基因表达,显著抑制癌细胞的生长与增殖^[6,7]。因此,姜黄素发挥抗癌作用的机制之一就是DNA去甲基化作用。然而姜黄素能否通过DNA去甲基化作用来调节T2DM相关基因的甲基化修饰水平,从而改善T2DM,目前尚未见相关的研究报道。

本课题采用db/db小鼠作为T2DM动物模型,观察姜黄素对db/db小鼠糖尿病症状的改善作用,并通过简化表观重亚硫酸盐测序技术(Reduced representation bisulfite sequencing, RRBS)检测姜黄素干预后小鼠外周血中DNA甲基化改变图谱,找出T2DM相关的差异甲基化基因,初步探讨姜黄素能否通过影响糖尿病小鼠基因组甲基化修饰水平来发挥抗T2DM的作用,为姜黄素改善T2DM的分子机制研究提供新思路。

1 材料与方法

1.1 材料

7周龄SPF级雄性C57BLKS db/db小鼠(体重38-44 g),购于南京君科生物工程有限公司,许可证号:SCXK(苏)2016-0010;姜黄素(纯度≥70%)购于美国Sigma公司;羧甲基纤维素钠(CMC-Na)和水合氯醛购于哈尔滨化工化学试剂厂;血糖仪和血糖试纸购于德国Roche公司;小鼠胰岛素酶联免疫吸附试剂盒购于武汉伊莱瑞特生物科技有限公司;Qiagen DNeasy Blood & Tissue试剂盒购于德国Qiagen公司;Nanodrop 2100超微量分光光度计购自美国赛默飞世尔公司;SpectraMax M2酶标仪购自上海美谷分子仪器有限公司。

1.2 方法

1.2.1 实验动物分组与标本采集 将20只db/db小鼠在室温(23±2℃),相对湿度(55±5%),12 h光照/黑暗循环的饲养条件下进行适应性喂养,自由进食和饮水。喂养一周后,测定小鼠空腹血糖值为23.14±4.82 mmol/L。再按体重和血糖随机分为糖尿病组(Diabetes mellitus group, DM组)和姜黄素干预组(Curcumin treatment group, CUR组),每组10只。CUR组以250 mg/kg CUR溶于1% CMC-Na灌胃,DM组给予相应量的1% CMC-Na,连续干预8周,每周记录小鼠随机血糖水平。实验结束后,10%水合氯醛麻醉小鼠,心尖采血置于EDTA抗凝管内,4℃保存。

1.2.2 OGTT测定葡萄糖耐受情况 实验第7周末,小鼠禁食过夜后予以2 g/kg葡萄糖溶液灌胃,分别在0,15,30,60,90,120和180 min时采集小鼠尾静脉血样本用罗氏血糖仪检测并记录血糖值。

1.2.3 ELISA法检测空腹胰岛素水平及稳态模型评估 采用小鼠胰岛素ELISA试剂盒测定血浆胰岛素水平,具体实验步骤参照说明书进行。根据测得的空腹血糖(Fasting blood glucose, FBG)和空腹血浆胰岛素(Fasting plasma insulin, FINS),采用稳态模型计算胰岛素抵抗指数(Homeostasis model assessment-insulin resistance index, HOMA-IR)和胰岛β细胞功能指数(Homeostasis model assessment-Islet β cell function index, HOMA-β)来评估小鼠的胰岛素抵抗和胰岛β细胞功能。计算公式如下:

$$\text{HOMA-IR} = [\text{FINS}(\text{mIU/L}) \times \text{FBG}(\text{mmol/L})] / 22.5$$

$$\text{HOMA-}\beta = [20 \times \text{FINS}(\text{mIU/L}) / (\text{FBG}(\text{mmol/L}) - 3.5)]$$

1.2.4 RRBS法检测外周血DNA甲基化水平 从两组内各随机选取5份外周血样本,采用北京诺禾致源有限公司的RRBS技术进行全基因组甲基化检测。实验过程如下:采用Qiagen DNeasy Blood & Tissue试剂盒提取小鼠外周血DNA,进行质量和浓度的检测。RRBS测序原理及文库制备如先前所述^[8,9],通过超声、末端修复和腺苷酸化等处理将DNA片段化,再将这些片段进行重亚硫酸盐修饰,对所得的单链DNA片段进行PCR扩增。通过Agilent 2100和Qubit® 2.0来确定文库的质量和浓度。最后,使用Illumina HiSeq 2500平台并配对末端150 bp策略进行测序。通过DSS软件鉴定的差异甲基化区域(Differentially methylated regions, DMR)进行生物信息学分析^[10]。根据DMR在整个基因组中的分布,定义出DMR关联基因,通过GOseq R软件^[11]和KOBAS软件^[12]对关联基因进行基因本体论(Gene ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析,以校正P值<0.05来确定显著富集的GO条目和信号通路。

1.3 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件对两组样本甲基化测序结果进行Wald检验,结合DSS软件,鉴定得到DMR。DMR判定条件: $P < 0.05$ 的差异甲基化C碱基比例大于该区域总C碱基的50%,该区域C碱基数目大于3个,长度大于50bp。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,统计方法为t检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 姜黄素对db/db小鼠随机血糖及葡萄糖耐量的影响

与DM组相比,姜黄素干预5周后db/db小鼠的随机血糖持续降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见图1A。OGTT结果显示姜黄素干预小鼠在第0,90和180 min时血糖水平较DM组有显著降低($P < 0.05$),表明姜黄素能改善db/db小鼠葡萄糖耐受量受损情况,见图1B。

2.2 姜黄素对db/db小鼠FINS、HOMA-IR及HOMA-β的影响

与DM组相比,姜黄素能够显著降低db/db小鼠的FINS水平和HOMA-IR指数($P < 0.01$),而HOMA-β指数虽呈增高趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$),见图2。

2.3 两组小鼠外周血DNA甲基化的聚类热图分析和功能区域分布

通过绘制聚类热图来展示两组小鼠外周血DMR的甲基化情况。CUR组与DM组小鼠比较某些区域颜色不同,说明两组小鼠甲基化水平存在差异性,见图3。与DM组相比,姜黄素干预db/db小鼠外周血基因组的启动子、CGI岸和5'-非编码区域CpG甲基化水平均显著降低($P < 0.05$),见表1。

2.4 两组小鼠DMR关联基因的GO富集分析

将232个低甲基化DMR关联的150个差异甲基化基因进行GO分析,富集得到了3107条下调GO条目,其中680条是显著富集的。再从结果中搜索包含T2DM相关关键词的GO条目,共筛选出366条GO条目,其中114条有显著性差异($P < 0.05$)。前20个显著富集的和T2DM相关GO条目结果如图4所示,在生物学过程中富集的有MAPK级联反应、Wnt信号通路的负调控、甘油三酸酯代谢过程的调节、葡萄糖稳态、胰

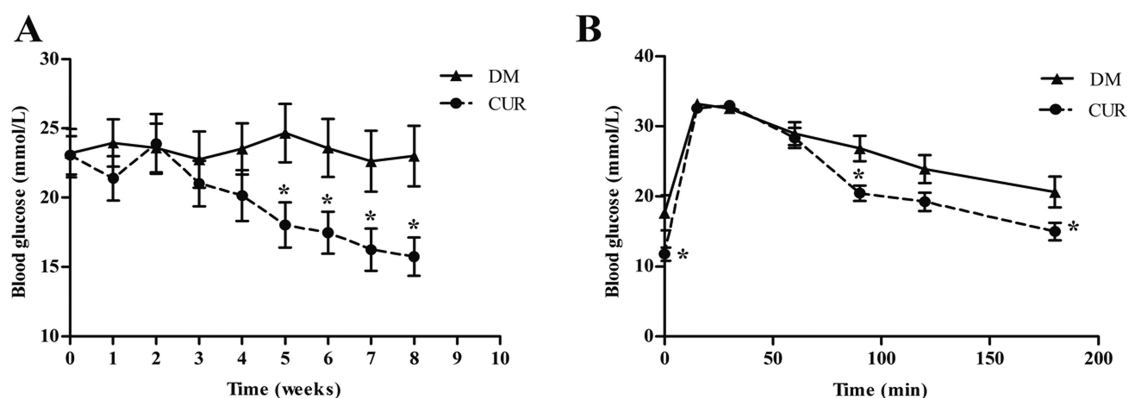


图1 姜黄素对 db/db 小鼠随机血糖及葡萄糖耐量的影响

Fig.1 Effects of curcumin on random blood glucose and glucose tolerance in db/db mice

A: Changes in random blood glucose levels in two groups of mice; B: OGTT results in two groups of mice.

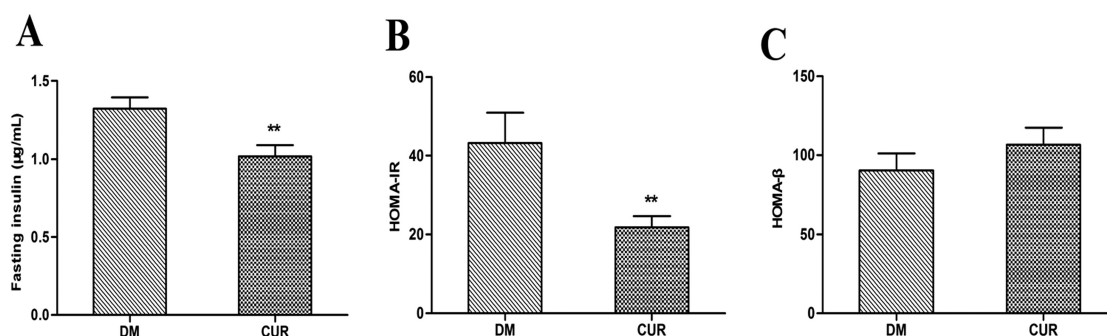
Note: Data were expressed as $\bar{x} \pm s$, $n=10$. * $P<0.05$, compared with the DM group.

图2 姜黄素对 db/db 小鼠 FINS 水平及稳态模型指数的影响

Fig.2 Effects of curcumin on fasting plasma insulin and homeostasis model indicators in db/db mice

A: The fasting plasma insulin levels in two groups of mice; B: HOMA-IR index; C: HOMA-β index.

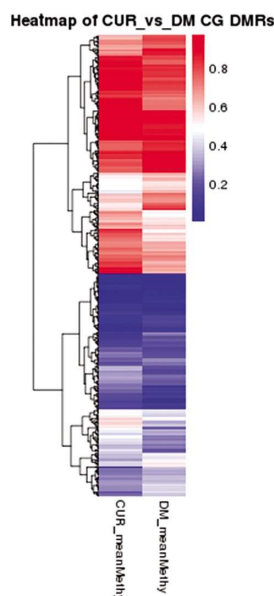
Note: Data were expressed as $\bar{x} \pm s$, $n=10$. ** $P<0.01$, compared with the DM group.

图3 两组小鼠外周血 DNA 甲基化的聚类热图分析

Fig.3 The cluster heatmap analysis of DMR methylation levels in two groups of mice

胰岛素代谢过程等；在分子功能中富集的是类固醇激素受体活性、磷脂酰肌醇 3-激酶结合和脂质结合；在细胞组成中富集的是β-catenin-TCF7L2 复合物和胰岛素受体复合物。

2.5 两组小鼠 DMR 关联基因的 KEGG 富集分析

对 DMR 关联基因进行 KEGG 分析，富集得到了 68 条下调通路，其中 15 条通路有显著差异。再从结果中搜索包含 T2DM 相关关键词的信号通路，共筛选出 28 条，其中 4 条有显著差异 ($P<0.05$)。前 10 条富集的和 T2DM 相关 KEGG 通路结果如图 5 所示，主要涉及 Wnt 信号通路、内分泌抵抗、Ras 信号通路、甘油代谢和 ERBB 信号通路等。

2.6 两组小鼠外周血的差异甲基化基因

结合 GO 和 KEGG 分析结果，共筛选得到 68 个可能与 T2DM 相关的差异低甲基化基因。按其显著性进行排序，前 10 位差异低甲基化基因分别是：组蛋白去乙酰化酶 II 类 (Hdac7)、MICAL 类锌指蛋白 11 (Micall1)、VANGL 平面细胞极性蛋白 2 (Vangl2)、24-脱氢胆固醇还原酶 (Dhcr24)、钾内流通道亚家族 J 成员 8 (Kcnj8)、鸟嘌呤核苷酸结合蛋白 (G 蛋白)、α 亚基 (Gnas)、转录因子 7 样 2 (Tcf7l2)、二酰基甘油酯酶 (Dgkh)、DLG 相关蛋白 1 (Dlgap1)、pleckstrin 同源结构域包含家族 G 成员 4 (Pleckhg4)，详细结果见表 2。

3 讨论

近年来表观遗传修饰直接或间接参与 T2DM 的发病机制受到了众多关注和重视。不少研究表明 T2DM 的多种危险因素，即低体力活动、年龄、遗传易感性和不良饮食等^[9]，是改变 DNA

表 1 不同功能区域中 DMR 甲基化水平($n=5, \bar{x} \pm s$)

Table 1 DMR methylation levels in different functional regions ($n=5, \bar{x} \pm s$)

Groups	CGI	CGI_shore	promoter	exon	intron	TSS	utr3	utr5
DM	8.02±0.24	26.98±0.29	17.60±0.47	34.05±0.21	50.26±0.20	62.92±0.17	67.67±0.80	5.18±0.08
CUR	8.12±0.65	26.07±0.81*	16.47±0.33*	33.27±1.00	49.89±0.90	62.75±0.77	68.35±0.72	4.97±0.16*

Note: compared with the DM group, * $P<0.05$.

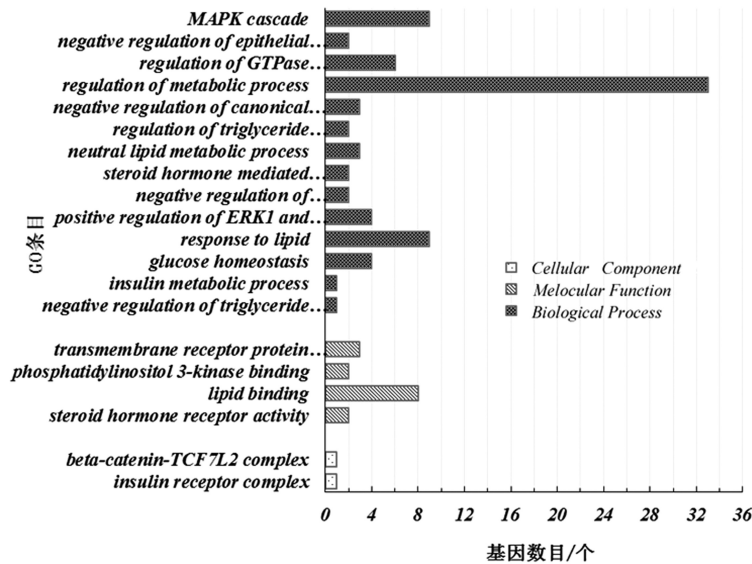


图 4 两组小鼠 DMR 关联基因的 GO 富集分析

Fig.4 GO enrichment analysis of DMR-associated genes in two groups of mice

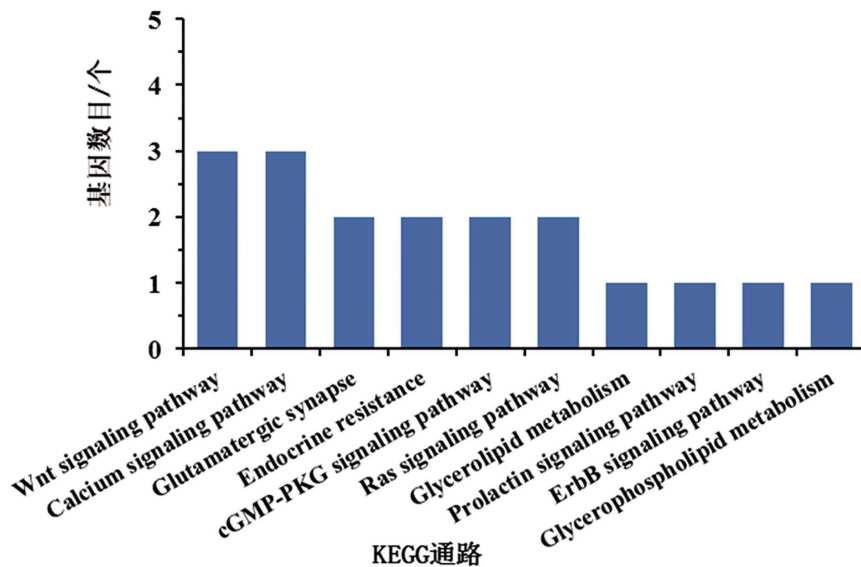


图 5 两组小鼠 DMR 关联基因的 KEGG 富集分析

Fig.5 KEGG enrichment analysis of DMR-associated genes in two groups of mice

甲基化和其他表观遗传模式的重要因素,能够影响 T2DM 相关候选基因的启动子和 CpG 岛附近的 CpG 位点发生 DNA 甲基化修饰改变而调节相应基因表达^[13-15],进而影响 T2DM 进展。一般来说,基因组 DNA 的高甲基化状态通常与基因表达失活相关,而基因表达恢复与去甲基化作用相关^[14]。因此,DNA 甲基化改变为 T2DM 早期诊断和治疗提供了可能途径。

姜黄素是从中药姜黄中提取的一种价格低廉且毒副作用小的天然多酚类物质,能够显著改善 T2DM 大鼠的糖脂代谢

紊乱和胰岛素抵抗^[16]。越来越多的研究表明姜黄素具有 DNA 去甲基化作用,它不仅能够诱导癌症细胞系基因组整体低甲基化改变^[17],还能通过改变几个重要基因的高甲基化修饰水平来抑制肿瘤细胞的生长和繁殖,抑制大鼠前列腺癌,结肠癌和肺癌等的发生^[6]。此外,有研究者用姜黄素干预肝纤维化模型小鼠 6 周后进行全基因组甲基化检测,筛选出 8 个与肝纤维化形成密切相关的差异低甲基化基因,表明姜黄素可能通过降低某些基因 DNA 甲基化水平来发挥抗肝纤维化作用^[18]。但姜黄素对

表 2 前 10 位显著的低甲基化 DMR 关联的差异基因

Table 2 The top 10 most significant hypo-methylated DMR-related differential genes

Gene name	functional regions	DMR position		Diff. Methylation level (%)	GO entry/KEGG pathway
		Start	End		
Hdac7	Promoter	97844903	97845186	35.18	Regulation of metabolic process
Mical1	Intron	79126406	79126550	18.88	Lipid binding
Vangl2	Intron	172008101	172008164	18.65	Wnt signaling pathway
Dhcr24	Promoter	106560216	106560358	14.24	Regulation of metabolic process
Kcnj8	exon, intron,	142570398	142570495	12.58	cGMP-PKG signaling pathway
Gnas	promoter, exon, CGI_shore	174328743	174328982	12.54	Regulation of metabolic process, Response to lipid
Tcf7l2	Intron	55914863	55915096	10.94	Glucose homeostasis, Insulin metabolic process, Beta-catenin-TCF7L2 complex / Wnt signaling pathway, Hippo signaling pathway
Dgkh	promoter, intron	78725821	78725932	10.93	Glucose homeostasis, Neutral lipid metabolic process / Glycerolipid metabolism, Glycerophospholipid metabolism
Dlgap1	Promoter	70516364	70516426	9.31	Regulation of metabolic process / Glutamatergic synapse
Plekha4	Promoter	105378808	105378916	9.14	Regulation of metabolic process

糖尿病相关基因甲基化水平影响尚不清楚。

db/db 小鼠是因瘦素受体缺陷而自发形成的动物模型,与人 T2DM 有许多共同特征,是目前研究最广泛的 T2DM 动物模型之一。本研究用姜黄素干预 2 型糖尿病模型 db/db 小鼠 8 周,并对外周血进行全基因组 DNA 甲基化检测,结果显示姜黄素能使小鼠的血糖和空腹血浆胰岛素水平显著下降,葡萄糖耐量和胰岛素抵抗得以改善,同先前文献研究结果一致^[19, 20];热图结果发现两组小鼠在某些区域颜色不同,组间 DNA 甲基化水平存在差异性,进一步统计不同功能区域的甲基化水平发现姜黄素能够诱导 db/db 小鼠基因组启动子区、CGI 岸和 5'-非编码区的甲基化水平降低,具有抑制 db/db 小鼠基因组 DNA 甲基化水平的作用。对本研究测序结果进一步分析筛选出受姜黄素影响的 150 个低甲基化状态的差异基因,再结合甲基化水平差异程度和生物信息学分析结果,发现 68 个可能与 T2DM 发病机制相关的基因,其中前 10 位显著富集的差异基因见表 2,它们所参与的代谢过程和信号通路在 T2DM 的发生发展中发挥着重要的作用。据报道 Tcf7l2 基因在 β 细胞增殖及胰岛素分泌中起重要作用^[21],在糖尿病 db/db 小鼠中 Tcf7l2 基因表达显著降低^[22]。糖尿病小鼠胰岛中 Tcf7l2 启动子异常甲基化^[23],以及 T2DM 患者外周血中 Tcf7l2 内含子显著高甲基化^[24],其基因表达显著降低,同时空腹血糖、总胆固醇和低密度脂蛋白水平均与 Tcf7l2 启动子特定 CpG 位点的甲基化有关^[25];Gnas 基因是 β 细胞胰岛素分泌的关键基因,其在糖尿病性胰岛中表达低于正常胰岛^[26],Gnas 基因甲基化增加会影响其蛋白表达水平,导致脂代谢紊乱,与妊娠期糖尿病的发展密切相关^[27];Dhcr24 基因在脂质代谢和胆固醇合成过程中起重要的调节作用,糖尿病鼠中其表达水平下降导致胆固醇合成失调,进而引起胰岛素抵抗^[9];Dgkh 也被报道为潜在的糖尿病候选基因,作

为胰岛素信号转导相关基因,其在 T2DM 大鼠中表达是降低的^[28];长期处于高血糖状态下还会下调 Wnt 信号通路中 Vangl2 基因表达^[29]。

本研究结果初步证明了姜黄素可能通过抑制某些 T2DM 相关基因的甲基化修饰来发挥其抗糖尿病作用。但因为本研究的某些局限性其确切机制尚需进一步验证。后续应采用定量 PCR 检测相关基因 mRNA 表达水平,更深入研究姜黄素改善 T2DM 的表观遗传学机制,为探索姜黄素防治 T2DM 的分子机制研究提供了一个新思路。

参 考 文 献 (References)

- [1] 母义明,贾伟平. 中国糖尿病研究进展专辑简介[J]. 中国科学:生命科学, 2018, 48(8): 807-809
- [2] Nilsson E, Ling C. DNA methylation links genetics, fetal environment, and an unhealthy lifestyle to the development of type 2 diabetes[J]. Clin Epigenetics, 2017, 9(1): 105
- [3] 汤琳琳,刘琼,步世忠,等. 2 型糖尿病环境因素与 DNA 甲基化的研究进展[J]. 遗传, 2013, 35(10): 1143-1152
- [4] Ronn T, Ling C. DNA methylation as a diagnostic and therapeutic target in the battle against Type 2 diabetes [J]. Epigenomics, 2015, 7 (3): 451-460
- [5] Jin T, Song Z, Weng J, et al. Curcumin and other dietary polyphenols: Potential mechanisms of metabolic actions and therapy for diabetes and obesity[J]. Am J Pathol, 2018, 314(3): 201-205
- [6] Boyanapalli SS, Kong AN. "Curcumin, the King of Spices": Epigenetic Regulatory Mechanisms in the Prevention of Cancer, Neurological, and Inflammatory Diseases [J]. Curr Pharmacol Rep, 2015, 1(2): 129-139
- [7] Carlos-Reyes Á, López-González JS, Meneses-Flores M. Dietary compounds as epigenetic modulating agents in cancer[J]. Front Genet,

- 2019, 10: 79
- [8] Pan X, Gong D, Nguyen DN, et al. Early microbial colonization affects DNA methylation of genes related to intestinal immunity and metabolism in preterm pigs[J]. DNA Res, 2018
- [9] Shiao PK, Haiyan X, Lixin D, et al. Genome wide DNA differential methylation regions in colorectal cancer patients in relation to blood related family members, obese and non-obese controls - a preliminary report[J]. Oncotarget, 2018, 9(39): 25557-25571
- [10] Park Y, Wu H. Differential methylation analysis for BS-seq data under general experimental design [J]. Bioinformatics, 2016, 32(10): 1446-1453
- [11] Young MD, Wakefield MJ, Smyth GK, et al. Gene ontology analysis for RNA-seq: accounting for selection bias[J]. Genome Biol, 2010, 11(2): R14
- [12] Minoru K, Michihiro A, Susumu G, et al. KEGG for linking genomes to life and the environment [J]. Nucleic Acids Res, 2008, 36: D480-484
- [13] Horsburgh S, Robson-Ansley P, Adams R, et al. Exercise and inflammation-related epigenetic modifications: focus on DNA methylation[J]. Exerc Immunol Rev, 2015, 21: 26-41
- [14] Ling C, Ronn T. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes [J]. Cell Metab, 2019, 29(5): 1028-1044
- [15] Houshmand-Oregaard A, Hansen NS, Hjort L, et al. Differential adipokine DNA methylation and gene expression in subcutaneous adipose tissue from adult offspring of women with diabetes in pregnancy[J]. Clin Epigenetics, 2017, 9(1): 37
- [16] Su LQ, Wang YD. Effect of curcumin on glucose and lipid metabolism, FFAs and TNF- α in serum of type 2 diabetes mellitus rat models[J]. Saudi J Biol Sci, 2017, 24(8): 1776-1780
- [17] Yu J, Peng Y, Wu LC, et al. Curcumin down-regulates DNA methyltransferase 1 and plays an anti-leukemic role in acute myeloid leukemia[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e55934
- [18] Wu P, Huang R, Xiong YL, et al. Protective effects of curcumin against liver fibrosis through modulating DNA methylation[J]. Chin J Nat Med, 2016, 14(4): 255-264
- [19] Seo KI, Choi MS, Jung UJ, et al. Effect of curcumin supplementation on blood glucose, plasma insulin, and glucose homeostasis related enzyme activities in diabetic db/db mice [J]. Mol Nutr Food Res, 2008, 52(9): 995-1004
- [20] Weisberg S, Leibel R, Tortoriello DV. Proteasome inhibitors, including curcumin, improve pancreatic β -cell function and insulin sensitivity in diabetic mice[J]. Nutr Diabetes, 2016, 6(4): e205
- [21] Shu L, Matveyenko AV, Kerr-Conte J, et al. Decreased TCF7L2 protein levels in type 2 diabetes mellitus correlate with downregulation of GIP- and GLP-1 receptors and impaired beta-cell function[J]. Hum Mol Genet, 2015, 18(13): 2388-2399
- [22] Kimura T, Obata A, Shimoda M, et al. Decreased glucagon-like peptide 1 receptor expression in endothelial and smooth muscle cells in diabetic db/db mice: TCF7L2 is a possible regulator of the vascular glucagon-like peptide 1 receptor [J]. Diab Vasc Dis Res, 2017, 14(6): 540-548
- [23] Hu Y, Shi P, He K, et al. Methylation of Tcf7l2 promoter by high-fat diet impairs beta-cell function in mouse pancreatic islets [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2018, 34(4): e2980
- [24] Toperoff G, Aran D, Kark JD, et al. Genome-wide survey reveals predisposing diabetes type 2-related DNA methylation variations in human peripheral blood[J]. Hum Mol Genet, 2012, 21(2): 371-383
- [25] Canivell S, Ruano EG, Antoni Sisó-Almirall, et al. Differential methylation of TCF7L2 promoter in peripheral blood DNA in newly diagnosed, drug-naïve patients with type 2 diabetes [J]. PLoS ONE, 2014, 9(6): e99310
- [26] Taneera J, Dhaiban S, Mohammed AK, et al. GNAS gene is an important regulator of insulin secretory capacity in pancreatic beta-cells[J]. Gene, 2019, 715: 144028
- [27] Zhu Z, Chen X, Xiao Y, et al. Gestational diabetes mellitus alters DNA methylation profiles in pancreas of the offspring mice [J]. J Diabetes Complications, 2019, 33(1): 15-22
- [28] Gupta J, Gaikwad AB, Tikoo K. Hepatic expression profiling shows involvement of PKC epsilon, DGK eta, Tnfrsf1, and Rho kinase in type 2 diabetic nephropathy rats [J]. J Cell Biochem, 2010, 111(4): 944-954
- [29] Lopez-Escobar B, Cano DA, Rojas A. The effect of maternal diabetes on the Wnt-PCP pathway during embryogenesis as reflected in the developing mouse eye[J]. Dis Model Mech, 2015, 8(2): 157-168

• 重要信息 •

《现代生物医学进展》2021 年封面设计说明

2019 年底爆发的新冠肺炎疫情肆虐全球,对全球政治、经济、贸易和社会各层次造成了巨大冲击,到目前为止,全球新冠病毒感染人数累计达 81715247 人,死亡人数达 1778294 人。因此,本年度封面形象的以新冠病毒肆虐地球,人类重拳出击抵抗新冠疫情为主题设计了封面,旨在倡导生物医学工作者思考和研究更有效的预防和治疗措施以应对新冠病毒。当前,隔离仍然是遏制新冠病毒快速传播的有效手段,新冠疫苗研发与接种是克制新冠疫情的内生动力,而环境消杀是彻底消灭新冠病毒的有力保障。相信通过人类共同努力,各国携手合作,众志成城,一定能够消灭新冠疫情,开创人类命运共同体的美好明天。

《现代生物医学进展》编辑部