

DOI: 10.13376/j.cbls/2017062

文章编号: 1004-0374(2017)05-0473-06

## 糖尿病及其并发症与DNA损伤、修复的研究进展

施佳晨, 张旭, 孙建宁, 梁耀月, 李佳佳, 董世芬\*

(北京中医药大学中药学院中药药理学系, 北京 100102)

**摘要:** 糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是由多种环境因素、遗传因素联合作用导致慢性高血糖状态的全身代谢性疾病, 易并发形成心血管、视网膜、肾脏、神经等病变, 发病机制复杂, 严重危害人类健康。目前 DNA 损伤、修复在 DM 及其并发症的发生发展和防治过程中的作用受到重视, 现就 DNA 损伤与修复过程中多聚 (ADP 核糖) 聚合酶 [Poly (ADP-ribose) polymerase, PARP] 功能、8-羟基鸟嘌呤 (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OhdG) 修复通路、X 射线修复交叉互补基因 (X-ray repair cross-complementing gene, XRCC) 多态性变异、Nei 核酸内切酶 VIII 样蛋白 1 (nei endonuclease VIII-like 1, NEIL1) 基因多态性变异和 Chk 基因细胞周期检测点激酶 (checkpoint kinase, Chk) 多态性变异与 DM 及其并发症的关系展开综述。

**关键词:** 糖尿病; 并发症; DNA 损伤; DNA 修复

**中图分类号:** Q754; R587.1 **文献标志码:** A

## DNA damage and repair in diabetes mellitus and its complications

SHI Jia-Chen, ZHANG Xu, SUN Jian-Ning, LIANG Yao-Yue, LI Jia-Jia, DONG Shi-Fen\*

(Department of Pharmacology, School of Chinese Materia Medica,  
Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China)

**Abstract:** Diabetes mellitus (DM) is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia resulting from defects in insulin secretion, insulin action, or both, which could have long lasting adverse effects on nation's health and economy. Long-term complications of diabetes include retinopathy, nephropathy, autonomic neuropathy, cardiovascular symptoms, and etc. The interaction between multiple genetic and environmental factors is involved in the pathogenesis progress of DM. Among multiple pathophysiologic mechanisms leading to DM, the damage and repair of DNA have received much attention. This paper summarized the poly ADP ribose polymerase function, 8-hydroxy guanine repair pathway, and the polymorphism mutation of X-ray repair cross-complementing gene, Nei endonuclease VIII-like 1 gene and Checkpoint kinase gene in the process of DNA damage and repair during the occurrence of diabetes and its complications.

**Key words:** diabetes mellitus; complications; DNA damage; DNA repair

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种常见的具有遗传倾向的葡萄糖代谢异常和内分泌障碍性疾病, 是由绝对性或相对性胰岛素分泌不足所引起<sup>[1]</sup>。2015年, 全世界有 4.15 亿糖尿病患者, 预计到 2040 年, 糖尿病患者人数将达到 6.42 亿。在我国, 成人糖尿病患者已达 1.1 亿<sup>[2]</sup>, 其中 95% 的患者罹患 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)。糖尿病是严重危害人类健康的重大疾病之一。

DM 患者 (1 型和 2 型) 的持续高血糖状态可导

致多种并发症, 包括心血管病变、血管生成异常、视网膜病变、肾脏病变、神经病变以及受损伤口难

收稿日期: 2016-10-18; 修回日期: 2016-12-01

基金项目: 国家自然科学基金项目(81503287); 教育部博士点基金(20130013120002); 北京市自然科学基金项目(7144222); 2016年国家级大学生创新训练计划项目(201610026048)

\*通信作者: E-mail: tedong4444@gmail.com; Tel/Fax: 010-84738627

以愈合等<sup>[3]</sup>。DM发病机制复杂,主要与家族遗传倾向、种族异质性、胰岛素受体缺陷、胰岛素受体底物损伤、蛋白酪氨酸磷酸酶相关基因上调、过度免疫炎性反应、脂毒性以及线粒体损伤等相关<sup>[4-5]</sup>。目前已有研究证实DNA损伤与老化进程和糖尿病等代谢性疾病的发生有关<sup>[6]</sup>,但是研究尚不深入。本文就糖尿病及其并发症与DNA损伤、修复的关系展开综述,对深入了解糖尿病及其并发症的发病机制、创新药物开发以及制定临床给药方案有重要的意义。

## 1 糖尿病与DNA损伤

糖尿病高糖状态所致的氧化应激是多种慢性并发症形成的关键原因之一,也是诱发DNA损伤的重要因素<sup>[3,7]</sup>。糖尿病发生时,细胞外液可见持续高糖。在该状态下,线粒体电子传递链产生的电子明显增多,产生过多的活性氧(reactive oxygen species, ROS),造成细胞内环境和成分的改变,常见脂质、蛋白质和DNA等生物大分子损伤。机体在有氧代谢途径中产生的活性氧作为一种突变诱导剂,可将DNA链上的鸟嘌呤氧化为8-羟基鸟嘌呤(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHdG)。在DNA复制过程中,8-OHdG易与腺嘌呤错配,导致G:C到T:A颠换突变,形成DNA损伤。此外,ROS还会引起其他形式的DNA损伤,包括DNA链断裂、DNA位点突变、DNA双链畸变和原癌基因与肿瘤抑制基因突变等<sup>[8]</sup>。同时, DNA损伤也可能加剧ROS及氧化应激过程,如DNA损伤可通过H2AX-还原型辅酶II氧化酶1(Nox1)/Rac1通路诱导ROS产生<sup>[9]</sup>。ROS进一步促使大量Ca<sup>2+</sup>进入线粒体,引起细胞坏死和凋亡,或直接损伤线粒体,引起线粒体功能障碍,进而损伤胰岛β细胞,加剧糖尿病的病理过程<sup>[3,10]</sup>。

## 2 糖尿病与DNA修复

DNA修复是生物细胞在进化过程中所形成的一系列修复机制,目的是为了恢复正常DNA序列结构并维持遗传信息相对稳定<sup>[11]</sup>。DNA修复机制主要包括光修复(light repairing, LR)、核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER)、碱基切除修复(base excision repair, BER)、错配修复(mismatch repair, MMR),以及DNA双链断裂修复(DNA double strand breaks repair, DSBR)<sup>[12]</sup>。若DNA损伤未被及时准确地修复,造成积累,将会启动老化进程并诱发与年龄相关的疾病。此外, DNA修复基因的变

异可影响蛋白质的生物合成过程,进而减弱其修复功能,引起基因组的不稳定,增加包括糖尿病在内的年龄相关疾病的发病风险<sup>[6,13]</sup>。

### 2.1 多聚(ADP)核糖聚合酶

多聚(ADP核糖)聚合酶[Poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]是存在于真核生物细胞信号转导通路中的一个家族酶<sup>[14]</sup>,具有18个超家族成员,包括PARP-1、PARP-2、PARP-3等。其中PARP-1的表达谱最广,是DNA损伤的主要修复酶,有助于维持染色体结构和基因组的稳定性。在氧化应激反应中,PARP-1以氧化型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NAD<sup>+</sup>)为底物,催化与多聚ADP核糖[poly(ADP-ribose), PAR]及其他受体蛋白的共价连接<sup>[15]</sup>。然而,一旦PARP-1被过度激活,就会影响线粒体电子传递及细胞内ATP的产生,甚至导致细胞死亡,这种作用称为负性作用。

PARP-1的负性作用会消耗大量NAD<sup>+</sup>,使细胞内胰岛素受体磷酸化水平显著下降,同时下调细胞内烟酰胺单核苷酸腺嘌呤转移酶1(nicotinamide mononucleotide adenyltransferase 1, NMNAT1)、沉默信息调节因子2同源蛋白1(silent mating-type information regulation 2 homolog 1, SIRT1)和腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)水平<sup>[16]</sup>,从而大量消耗细胞内抗氧化剂,导致细胞处于氧化与抗氧化失衡的应激状态,严重影响细胞功能,加速细胞凋亡;另一方面,负性作用使还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)/NAD<sup>+</sup>比值升高,抑制3-磷酸-甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)活性,导致葡萄糖正常代谢通路受阻,中间产物积聚,进一步使细胞内ROS产量增加,形成恶性循环<sup>[17]</sup>。

糖尿病引发的心血管疾病是糖尿病的主要致死原因。当2型糖尿病合并血管并发症时,机体氧自由基活性和DNA损伤程度均有增加<sup>[18]</sup>。目前已有实验证明,急性心肌梗死患者外周血单核细胞中PARP-1活性远高于常人<sup>[19]</sup>。Sugawara等<sup>[20]</sup>研究发现,PARP抑制剂PJ34具有减轻心肌梗死炎症反应,延缓心肌梗死后心肌重构进程,保护心肌细胞等功能;另一抑制剂3-氨基苯甲酰胺(3-amino-benzamide, 3-AB)可能通过降低体内硝化应激水平而减轻心肌细胞DNA的氧化损伤,对高糖状态下的心肌具有保护作用。PJ34能显著恢复高糖下细胞

内  $\text{NAD}^+$  的含量, 并能逆转 SIRT1 和 AMPK 的含量下降<sup>[16]</sup>。此外, SIRT1、3、4、7 的激动剂白藜芦醇 (resveratrol) 可通过抗氧化损伤保护大鼠嗜铬细胞瘤 (PC12) 细胞<sup>[21]</sup>。Oláh 等<sup>[15]</sup> 研究发现, 成肌细胞分化可下调 PARP-1 的表达, 是氧化应激状态下骨骼肌细胞保持正常功能的机制之一。胰高血糖素样肽 -1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 是由肠内分泌 L 细胞产生的肠促胰岛素分泌肽, 能通过下调 PARP-1 的活性逆转高糖诱导的内皮间充质化, 有利于心血管的保护<sup>[22]</sup>。

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 的发病环节主要有晚期糖基化终产物 (advanced glycation end products, AGEs) 积聚、己糖胺 (hexosamine)、蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 和多元醇 (polyol) 通路激活等<sup>[23-24]</sup>。特别是糖尿病患者体内的高糖环境, 可使葡萄糖与血浆中蛋白质发生非酶糖基化反应, 形成大量 AGEs, 并发上述通路的激活, 引发大量氧自由基的产生, 通过 PARP 加剧视网膜细胞的损伤<sup>[25]</sup>。此外, 高糖环境下, 高活性的二羰基化合物, 如丙酮醛和乙二醛的生成量增加, 作为 AGEs 的前体物质, 可促使 AGEs 生成, 导致晶状体蛋白聚集, 诱发白内障<sup>[24]</sup>。PARP 的抑制剂 3-AB 可延缓链脲佐菌素 (STZ) 诱导的糖尿病大鼠白内障的形成。3-AB 能减轻晶状体上皮细胞氧化损伤, 降低非酶糖基化水平, 抑制晶状体上皮细胞中 MMP-2 表达, 减轻晶状体上皮细胞外基质降解, 从而抑制晶状体浑浊<sup>[26]</sup>。

另外, 糖尿病高糖状态下, 醛糖还原酶活性增强, PARP-1 活化分解产生  $\text{NAD}^+$ , 可导致肾脏细胞中线粒体氧化代谢活动增多, 产生大量自由基, 使得肾小球和肾小管内细胞膜脂质过氧化和糖基化代谢产物增多, 是形成糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 损伤的重要环节<sup>[27]</sup>。PARP 在此过程中可上调肿瘤坏死因子 - $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、内皮素 -1 (endothelin-1, ET-1) 等转录因子的表达, 在 DN 发病过程中也起到重要作用<sup>[28]</sup>。PARP 抑制剂 PJ34、3-AB 可改善 DN 病变, 作用与抗氧化应激过程有关<sup>[29-30]</sup>。

高糖激活 PARP-1 还可影响细胞能量代谢、信号转导和神经轴突转运等过程, 导致神经细胞出现代谢障碍, 甚至凋亡, 在糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 发生过程中也起重要的作用<sup>[31-32]</sup>。PARP 抑制剂 3-AB 可通过改善 DPN 早期神经能量状态, 提高神经传导速度,

改善 DPN 损伤<sup>[33]</sup>。

## 2.2 8-羟基鸟嘌呤修复通路

人类 mutT 同源物 1 (human mutT homolog 1, hMTH1) 和人类 mutY 同源物 (human mutY homolog, MUTYH) 等基因与人类 8-羟基鸟嘌呤糖基化酶 1 (human 8-oxoguanine glycosylase 1, hOGG1) 同为 8-羟基鸟嘌呤修复中的关键因子, 共同组成了 8-羟基鸟嘌呤修复通路<sup>[15]</sup>。其中, OGG1 是 DNA 氧化损伤的关键修复酶之一。当细胞暴露于高糖环境下, 随着活性氧的不断产生, OGG1 的表达将会受到抑制, 无法正常修复 DNA 损伤<sup>[15]</sup>。

Sun 等<sup>[34]</sup> 发现 hOGG1 基因中 Ser326Cys 的多态性可降低基因启动子活性, 是 2 型糖尿病发病的风险因素。Daimon 等<sup>[35]</sup> 发现有 Cys 等位基因的糖尿病患者体内的糖化血红蛋白水平远高于无 Cys 等位基因型者。郑必霞<sup>[36]</sup> 研究发现, MUTYH 基因第 15 内含子中 AluYb8 插入变异在中国人中呈多态性分布。AluYb8MUTYH P/P 基因型可能增加 2 型糖尿病患者外周血 mtDNA 含量, 增加 2 型糖尿病发病风险。基于 3 个基因功能上的关联性, Cao 等<sup>[37]</sup> 就碱基切除修复基因 hMTH1、hOGG1 和 MUTYH 多态性变异及其协同作用与糖尿病发病风险之间的联系进行研究。他们发现, hMTH1c.247GA 变异, hOGG1 5'-UTR 区的 c.-53GC、c.-23AG 和 c.-18GT 的总变异和 AluYb8MUTYH 的变异均与中国人群的 2 型糖尿病的发病风险相关, 且 hMTH1c.247GA 与 AluYb8MUTYH 在增加 T2DM 发病风险方面存在协同效应, hOGG1 5'-UTR 区总变异联合 AluYb8MUTYH 也可协同提高 T2DM 的发病风险。抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸 (N-acetyl-L-cysteine, NAC) 可改善高糖环境, 抑制活性氧产生, 恢复 OGG1 表达, 降低 DNA 损伤<sup>[38]</sup>。

高血糖还可以通过调节神经元细胞中 OGG1 基因表达诱导有害的 DNA 碱基修饰, 加剧神经元损伤。研究发现, 在糖尿病患者的大脑中, OGG1 mRNA 和蛋白的水平明显低于正常人, 而且随着葡萄糖浓度的增加, OGG1 蛋白损失加剧<sup>[39]</sup>。由于 OGG1 是 DNA 碱基修饰的关键酶, 高糖状态导致的神经元细胞中这一修饰酶的缺失可能会引发糖尿病脑部病变。

## 2.3 XRCC 基因多态性变异

X 射线修复交叉互补基因 (X-ray repair cross-complementing gene, XRCC) 主要通过单链断裂修复和碱基切除修复参与 DNA 的修复过程<sup>[37]</sup>。XRCC1

位于染色体 19q13.2-13.3, 编码 633 个氨基酸组成的蛋白质, 全长约 33 kb, 包含 17 个外显子。XRCC3 位于染色体 14q32.3, 含有 11 个外显子, 全长约 19 843 bp, 为双链断裂修复基因, 其编码的蛋白质是同源重组 (homologous recombination, HR) 通路的重要成员<sup>[40]</sup>。

XRCC1 为连接蛋白, 无直接的催化活性, 可以与 DNA 聚合酶  $\beta$ 、DNA 连接酶 III 和 PARP 结合形成聚合体, 作为支架蛋白参与 DNA 单链断裂修复和碱基切除修复<sup>[41]</sup>。XRCC1 的编码基因中 Arg399Gln 和 rs25487 多态性变异影响 DNA 损伤的修复<sup>[42-43]</sup>。Kasznicki 等<sup>[44]</sup>的研究发现, 糖尿病患者和正常人群比较, Arg399Gln 等位基因频率并没有显著差别, 在 OGG1 多态性变异 Ser326Cys 也没有显著差异的情况下, 联合分析这两个基因的多态性变异发现, 2 型糖尿病患者中更为常见的基因型为 Arg/Gln 和 Ser/Ser。

在 XRCC3 编码基因中, 研究最多的多态性变异为 rs861539, 它是第 7 外显子的 18607 位点 C-T 单核苷酸多态性变异。该变异使得相应 241 位密码子由苏氨酸变为蛋氨酸, 氨基酸残基上的羟基转变为巯基<sup>[44]</sup>, 该变异可能会影响蛋白质结构, 进而影响 DNA 损伤修复功能。Matullo 等<sup>[45]</sup>发现健康人携带 241 Met 基因会增加 DNA 损伤。da Silva 等<sup>[46]</sup>对 XRCC1 和 XRCC3 基因多态性 (Arg399Gln、rs25487 和 rs861539) 以及口服降糖药二甲双胍和 / 或格列苯脲对 DNA 修复系统的影响进行研究, 在微核试验中, 只服用二甲双胍患者的 399Gln 等位基因携带者微核率明显较高, 而服用格列苯脲的患者未见明显差异; 两药同时服用对 241Thr 等位基因纯合子有较明显的作用。

#### 2.4 NEIL1 基因多态性变异

NEIL1 基因是 BER 的重要组成部分。线粒体在进行 BER 过程中, 会采用糖基化酶除去损坏碱基产生的一个脱嘌呤 / 脱嘧啶位点 (AP 位点)。NEIL1 基因编码的糖基化酶是其中的关键酶。Rosenquist 等<sup>[47]</sup>发现, 其编码的糖基化酶能够保护辐射介导的细胞死亡。它还能修复 OGG1 无法完成剪切的损伤, 如 fapyA (4, 6-diamino-5-formamidopyrimidine) 和 5S-6R 胸腺嘧啶醇, 并能结合 dUMP 来修复胸苷酸合成酶通路抑制剂所致的 DNA 损伤<sup>[48]</sup>。

Chan 等<sup>[49]</sup>研究发现, 敲除 NEIL1 基因的小鼠, 尽管无外源的氧化应激仍表现出许多与代谢相关的疾病症状。同时, NEIL1 与 2 型糖尿病形成的间接

关系已经在动物模型上得以证实。Das 等<sup>[50]</sup>进一步研究发现, 在受到 ROS 的刺激后, 线粒体 NEIL1 mRNA 水平升至原来的 3 倍。Salmanoglu 等<sup>[51]</sup>的分析结果显示, 在 120 组受试者的基因样本中, 有一定比例 2 型糖尿病样本的碱基序列中出现 NEIL1 基因突变, 而对照组基因未出现这一现象。除糖尿病样本基因突变之外, 样本基因还伴有错误编码突变, 使腺嘌呤转换为鸟嘌呤的几率变大。Shinmura 等<sup>[52]</sup>研究认为, 由基因突变或基因表达降低所导致的低 NEIL1 水平还可能与糖尿病患者患恶性肿瘤倾向有关。

#### 2.5 Chk 基因多态性变异

细胞周期检测点激酶 (checkpoint kinase, Chk) 主要在 DNA 损伤修复信号转导通路中起作用。DNA 损伤修复路径是一个错综复杂的信号转导系统, 其中毛细血管共济失调突变基因 (ataxia telangiectasia mutated, ATM) / 细胞周期检测点激酶 (checkpoint kinase, CHK) 2 和 Rad 3 相关蛋白 (Rad3-related protein, ATR) / CHK1 是两条主要通路<sup>[53]</sup>。在 DNA 损伤后, Chk 将 DNA 修复与细胞周期相联系, 通过阻滞细胞周期等途径修复受损的 DNA, 使得基因组的保真度得以维持。人类的 Chk2 基因位于染色体 22q12.1, 已知的转录变异体有 8 种, 其相对分子质量为  $60 \times 10^3$ , 含有 14 个外显子。作为 DNA 损伤修复通路中的信号转导蛋白, Chk2 激活下游分子来调节细胞周期的转换, 修复 DNA<sup>[54]</sup>。

Chk2 基因敲除的小鼠会因无法产生、分泌足够的胰岛素而出现短暂的葡萄糖不耐受症状。North 等<sup>[55]</sup>运用 Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN)、Family Blood Pressure Program (FBPP) 和 Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) 中数据, 对大量染色体样本进行分析, 发现 Chk2 基因的多种多态性变异可能会导致胰岛  $\beta$  细胞凋亡及糖尿病的发展。其中, 基因多态性变异 rs4035540 和 rs2078555 会导致白人和非洲裔美国人患糖尿病的几率显著增加; 而 rs2346397 和 rs5762764 变异则只与白人患糖尿病的几率有关。

除上述 DNA 修复基因外, 毛细血管扩张性共济失调症突变基因 (ataxia-telangiectasia mutated, ATM) 也与糖尿病及其并发症的产生、发展密切相关。ATM 是一个 DNA 损伤响应激酶, 具有丝 / 苏氨酸激酶活性, 参与 DNA 损伤修复, 阻止细胞凋亡等重要的生物学过程<sup>[56]</sup>。ATM 突变与胰岛素拮抗和糖代谢关系密切。共济失调毛细血管扩张症

(ataxiatangiectasia, AT) 患者常伴葡萄糖耐受不良、胰岛素抵抗<sup>[57]</sup>, 并有一部分发展成 T2DM<sup>[58]</sup>。与此类似, 老年的 ATM 敲除小鼠也出现胰岛素分泌受损的现象。Ahmadi 等<sup>[60]</sup> 通过实时荧光定量 PCR 对患有糖尿病并发冠状动脉疾病 (coronary artery disease, CAD) 的患者进行基因表达分析, 与无并发症的糖尿病患者相比, 同时患有 CAD 并发症的患者 ATM 和 XRCC1 表达水平有显著提高。

DNA 损伤与糖尿病及其并发症发生、发展密切相关, 对深入了解糖尿病及其并发症的发病机制、创新药物开发, 以及制定临床给药方案有重要的意义, 但是研究尚不深入。未来可针对 DNA 修复基因的多态性、不同修复基因多态性变异的协同效应、增加 DNA 损伤的候选基因特别是编码 DNA 修复蛋白的基因等进行深入研究工作。

#### [参 考 文 献]

- [1] 张一弛, 牟艳玲, 解砚英. COX-2与糖尿病并发症关系研究进展. 生命科学, 2012, 24: 63-8
- [2] International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas [M]. 7th ed. Brussels: Karakas Print, 2015: 13
- [3] 窦晓娟, 汪求真, 蔺瑞函, 等. DNA损伤与糖尿病及其并发症关系研究进展. 中国公共卫生, 2016, 32: 1283-6
- [4] Lopez AP, de Dios A, Chiesa I, et al. Analysis of mutations in the glucokinase gene in people clinically characterized as MODY2 without a family history of diabetes. Diabetes Res Clin Pract, 2016, 118: 38-43
- [5] Fan M, Li W, Wang L, et al. Association of SLC30A8 gene polymorphism with type 2 diabetes, evidence from 46 studies: a meta-analysis. Endocrine, 2016, 53: 381-94
- [6] Shimizu I, Yoshida Y, Suda M, et al. DNA damage response and metabolic disease. Cell Metab, 2014, 20: 967-77
- [7] Hara K, Shojima N, Hosoe J, et al. Genetic architecture of type 2 diabetes. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 452: 213-20
- [8] 冉茂良, 高环, 尹杰, 等. 氧化应激与DNA 损伤. 动物营养学报, 2013, 25: 2238-45
- [9] Kang MA, So EY, Simon AL, et al. DNA damage induces reactive oxygen species generation through the H2AX-Nox1/Rac1 pathway. Cell Death Dis, 2012, 3: e249
- [10] 李一梅, 刘宽芝. 氧化应激、线粒体功能障碍与2型糖尿病. 临床荟萃, 2014, 29: 213-6
- [11] 孙敬芬, 周平坤, 吴德昌. DNA修复与人类疾病研究. 癌变·畸变·突变, 2002, 14: 261-5
- [12] 刘博雅, 杨鑫, 任梦梦. DNA 损伤修复机制——解读 2015 年诺贝尔化学奖. 中国生物化学与分子生物学报, 2015, 31: 1322-9
- [13] 沃森JD, 贝克TA, 贝尔 SP. 基因的分子生物学[M]. 6 版. 北京: 科学出版社, 2009: 262-85
- [14] Sun C, Chen H, Guo W, et al. A common mutation of the MYH gene is associated with increased DNA oxidation and age-related diseases. Free Radic Biol Med, 2010, 48: 430-6
- [15] Oláh G, Szczesny B, Brunyánszki, et al. Differentiation-associated downregulation of poly (ADP-ribose) polymerase-1 expression in myoblasts serves to increase their resistance to oxidative stress. PLoS One, 2015, 10: e0134227
- [16] 庞婧. 多聚ADP核糖聚合酶1在HepG2肝细胞内葡萄糖毒性中的作用及机制研究[D]. 北京: 中国医学科学院北京协和医学院, 2010
- [17] 关美萍. 血红素加氧酶-1在糖尿病氧化应激中的作用研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2009
- [18] Tandon N, Ali MK, Narayan KM. Pharmacologic prevention of microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: implications of the results of recent clinical trials in type 2 diabetes. Am J Cardiovasc Drugs, 2012, 12: 7-22
- [19] 黄恺, 姚兰, 黄丹, 等. 急性心肌梗死后 1 型多聚二磷酸腺苷核糖合成酶的活化与炎症因子水平的关系. 临床心血管病杂志, 2008, 24: 382-4
- [20] Sugawara R, Hikichi T, Kitaya N, et al. Peroxynitrite decomposition catalyst, FP15, and poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor, PJ34, inhibit leukocyte entrapment in the retinal microcirculation of diabetic rats. Curr Eye Res, 2004, 29: 11-6
- [21] Jang JH, Surh YJ. Protective effect of resveratrol on  $\beta$ -amyloid-induced oxidative PC12 cell death. Free Radic Biol Med, 2003, 34: 1100-10
- [22] 闫飞. GLP-1抑制内皮细胞间充质化及Compound 21调控骨骼肌微循环灌注的机制研究 [D]. 山东: 山东大学, 2015
- [23] Ajith TA, Vinodkumar P. Advanced glycation end products: Association with the pathogenesis of diseases and the current therapeutic advances. Curr Clin Pharmacol, 2016, 11: 118-27
- [24] Liu W. An *in vitro* study on the non-enzymatic glycation of melamine and serum albumin by reducing sugars [D]. Rhode Island: University of Rhode Island, 2013
- [25] 陈静芳, 李强. 聚腺苷二磷酸核糖聚合酶1与糖尿病慢性并发症. 临床荟萃, 2014, 29: 237-40
- [26] 王军令, 康刚劲, 覃冬, 等. 3-氨基苯甲酰胺抑制糖尿病大鼠晶状体混浊的实验研究. 国际眼科杂志, 2013, 13: 240-5
- [27] Laureano Filho JR, Castelo Branco Bde L, Andrade ES, et al. Histological comparison of demineralized bone matrix and the *Ricinus communis* polymer on bone regeneration. Braz J Otorhinolaryngol, 2007, 73: 186-92
- [28] Soldatenkov VA, Chasovskikh S, Potaman VN, et al. Transcriptional repression by binding of poly(ADP-ribose) polymerase to promoter sequences. J Biol Chem, 2002, 277: 665-70
- [29] 唐焕文, 胡大林, 梁海荣, 等. PJ34对糖尿病大鼠肾脏的保护作用. 广东医学院学报, 2009, 27: 1-8
- [30] 郭伟, 张木勋. PARP抑制剂对早期糖尿病大鼠肾脏的保护作用. 中国医师杂志, 2014, 34: 592-4
- [31] Zhou JY, Zhou SW. Protection of trigonelline on experimental diabetic peripheral neuropathy. Evid Based-

- Compl Alternat Med, 2012, 2012: 164219
- [32] Kumar A, Kaundal RK, Iyer S, et al. Effects of resveratrol on nerve functions, oxidative stress and DNA fragmentation in experimental diabetic neuropathy. *Life Sci*, 2007, 80: 1236-44
- [33] 郭伟. PARP 抑制剂对糖尿病大鼠早期神经病变的影响[D]. 湖北: 华中科技大学, 2013
- [34] Sun C, Liu X, Zhang H, et al. Functional polymorphism of *hOGG1* gene is associated with type 2 diabetes mellitus in Chinese population. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 325: 128-34
- [35] Daimon M, Oizumi T, Toriyama S, et al. Association of the Ser326Cys polymorphism in the *OGG1* gene with type 2 DM. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 386: 26-9
- [36] 郑必霞. *MUTYH*基因AluYb8*MUTYH*多态性对人线粒体DNA(mtDNA)影响的研究[D]. 南京: 南京大学, 2013
- [37] Cao L, Zhou W, Zhu Y, et al. Combined analysis of polymorphism variants in *hMTH1*, *hOGG1* and *MUTYH* genes on the risk of type 2 diabetes in the Chinese population. *Gene*, 2013, 519: 50-4
- [38] Liu ZJ, Zhao W, Zhang QG, et al. OGG1 involvement in high glucose-mediated enhancement of bupivacaine-induced oxidative DNA damage in SH-SY5Y cells. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 683197
- [39] Kumar P, Raman T, Swain MM, et al. Hyperglycemia-induced oxidative-nitrosative stress induces inflammation and neurodegeneration via augmented tuberous sclerosis complex-2 (*tsc-2*) activation in neuronal cells. *Mol Neurobiol*, 2017, 54: 238-54
- [40] Yan L, Li Q, Li X, et al. Association studies between *XRCC1*, *XRCC2*, *XRCC3* polymorphisms and differentiated thyroid carcinoma. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 38: 1075-84
- [41] Sanjari Moghaddam A, Nazarzadeh M, Noroozi R, et al. *XRCC1* and *OGG1* gene polymorphisms and breast cancer: a systematic review of literature. *Iran J Cancer Prev*, 2016, 9: e3467
- [42] Chandrasekar R, Suresh K, Jayakumar R, et al. *XRCC1* gene variants and possible links with chromosome aberrations and micronucleus in active and passive smokers. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2011, 32: 185-92
- [43] Wang Q, Wang AH, Tan HS, et al. Genetic polymorphisms of DNA repair genes and chromosomal damage in workers exposed to 1, 3-butadiene. *Carcinogenesis*, 2010, 31: 858-63
- [44] Kasznicki J, Krupa R, Błasiak J, et al. Association between polymorphisms of the DNA repair genes *XRCC1* and *hOGG1* and type 2 diabetes mellitus in the Polish population. *Pol Arch Med Wewn*, 2009, 119: 122-8
- [45] Matullo G, Palli D, Peluso M, et al. *XRCC1*, *XRCC3*, *XPB* gene polymorphisms, smoking and (32)P-DNA adducts in a sample of healthy subjects. *Carcinogenesis*, 2001, 22: 1437-45
- [46] da Silva BS, Rovaris DL, Bonotto RM, et al. The influence on DNA damage of glycaemic parameters, oral antidiabetic drugs and polymorphisms of genes involved in the DNA repair system. *Mutagenesis*, 2013, 28: 525-30
- [47] Rosenquist TA, Zaika E, Fernandes AS, et al. The novel DNA glycosylase, NEIL1, protects mammalian cells from radiation-mediated cell death. *DNA Repair:Amst*, 2003, 2: 581-91
- [48] Taricani L, Shanahan F, Pierce RH, et al. Phenotypic enhancement of thymidylate synthetase pathway inhibitors following ablation of Neil1 DNA glycosylase/lyase. *Cell Cycle*, 2010, 9: 4876-83
- [49] Chan MK, Ocampo-Hafalla MT, Vartanian V, et al. Targeted deletion of the genes encoding NTH1 and NEIL1 DNA N-glycosylases reveals the existence of novel carcinogenic oxidative damage to DNA. *DNA Repair: Amst*, 2009, 8: 786-94
- [50] Das A, Hazra TK, Boldogh I, et al. Induction of the human oxidized base-specific DNA glycosylase NEIL1 by reactive oxygen species. *J Biol Chem*, 2005, 280: 35272-80
- [51] Salmanoglu M, Kucukardali Y, Kucukodaci Z, et al. Prevalence of the DNA repair enzyme-NEIL1 gene mutation in patients with type 2 diabetes in the Turkish population. *J Endocrinol Invest*, 2012, 35: 401-6
- [52] Shinmura K, Tao H, Goto M, et al. Inactivating mutations of the human base excision repair gene *NEIL1* in gastric cancer. *Carcinogenesis*, 2004, 25: 2311-7
- [53] Smith J, Tho LM, Xu N, et al. The ATM-Chk2 and ATR-Chk1 pathways in DNA damage signaling and cancer. *Adv Cancer Res*, 2010, 108: 73-112
- [54] Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 3324-30
- [55] North KE, Franceschini N, Avery CL, et al. Variation in the checkpoint kinase 2 gene is associated with type 2 diabetes in multiple populations. *Acta Diabetol*, 2010, 47 Suppl 1: 199-207
- [56] 赵龙. HNF1 $\alpha$ 翻译后修饰的分子机制及生物学意义[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2015
- [57] Cortez D, Wang Y, Qin J, et al. Requirement of ATM-dependent phosphorylation of *brca1* in the DNA damage response to double-strand breaks. *Science*, 1999, 286: 1162-6
- [58] Blevins LS Jr, Gebhart SS. Insulin-resistant diabetes mellitus in a black woman with ataxia-telangiectasia. *South Med J*, 1996, 89: 619-21
- [59] 刘杨. DNA修复基因XRCC1和XRCC3在结直肠癌中的表达及其多态性与化疗后患者生存期关系的研究[D]. 湖南: 中南大学, 2013
- [60] Ahmadi A, Behmanesh M, Boroumand MA, et al. Up-regulation of MSH2, XRCC1 and ATM genes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 109: 500-6