

附子理中汤治疗2型糖尿病的网络药理学机制

林志勤^{1,2}, 施岚尔^{1,2}, 郑美思^{1,2}, 朱章志²

(1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东广州 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院, 广东广州 510405)

摘要:【目的】探讨附子理中汤治疗2型糖尿病(T2DM)的网络药理学机制。【方法】在中药系统药理学技术平台(TCMSP)检索附子理中汤的主要有效成分、对应的靶点基因, 通过人类基因数据库(GeneCards)获得2型糖尿病的相关靶点基因, 将药物有效成分靶点与2型糖尿病靶点相映射, 获得交集靶点即为附子理中汤作用于2型糖尿病的预测靶点。通过Cytoscape 3.7.0软件构建“药物活性成分-靶点”网络模型, 选出关键有效成分。利用STRING数据库构建交集靶点蛋白相互作用网络(PPI), 选出关键蛋白。使用R语言对交集靶点进行基因本体论(GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。【结果】附子理中汤作用于2型糖尿病的有效成分有106个, 相关靶点112个。关键有效成分为槲皮素、山柰酚和β-谷甾醇, 关键蛋白为表皮生长因子受体(EGFR)、雌激素受体1(ESR1)、Fos蛋白、核受体辅激活蛋白1(NCOA1)等; GO富集分析结果显示, 附子理中汤治疗2型糖尿病可影响基因的转录、核受体活性及多种激素受体结合; KEGG通路富集分析结果显示影响最显著的是流体剪切应力和动脉粥样硬化通路, 还显著影响了肿瘤坏死因子(TNF)、晚期糖基化终末产物(AGE)及其受体(RAGE)、乙肝病毒、巨细胞病毒、胰腺癌、前列腺癌、结肠直肠癌等通路。【结论】附子理中汤可能以有效成分槲皮素、山柰酚和β-谷甾醇通过调控上述靶点、通路起到改善胰岛素抵抗、调节脂代谢、降低血糖及预防并发症的作用。

关键词: 附子理中汤; 2型糖尿病; 网络药理学; 槲皮素; 山柰酚; β-谷甾醇

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)04-0791-06

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.04.025

Study on Action Mechanisms of *Fuzi Lizhong Tang* for Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus Based on Network Pharmacology

LIN Zhi-Qin^{1,2}, SHI Lan-Er^{1,2}, ZHENG Mei-Si^{1,2}, ZHU Zhang-Zhi²

(1. The First Clinical Medical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China;

2. The First Affiliated Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China)

Abstract: Objective To explore the action mechanisms of *Fuzi Lizhong Tang* for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) based on network pharmacology. **Methods** The main active ingredients from *Fuzi Lizhong Tang* and corresponding target genes were searched from Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP), the relevant target genes of T2DM were obtained through Human Gene Database (GeneCards), and then the predicted targets of *Fuzi Lizhong Tang* on T2DM were obtained by pairing the active ingredient target genes with the T2DM target genes. The active ingredient-target network model was constructed by Cytoscape 3.7.0 software to select key active ingredients. Protein-protein interaction network (PPI) was established by using the STRING database to select key proteins. Finally, Gene Ontology (GO) enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genome (KEGG) pathway enrichment analysis were performed on the intersection targets using R language. **Results** There were 106 active ingredients and 112 related targets of *Fuzi Lizhong Tang* in treating T2DM. The key active ingredients were quercetin, kaempferol and beta-sitosterol. The key proteins were epidermal growth factor receptor (EGFR), estrogen receptor 1 (ESR1), Fos protein, nuclear receptor coactivator 1 (NCOA1), and so on. GO enrichment analysis results showed that gene transcription, nuclear receptor activity

收稿日期: 2020-04-20

作者简介: 林志勤(1995-), 男, 在读硕士研究生; E-mail: 20187101023@stu.gzucm.edu.cn

通讯作者: 朱章志, 男, 博士研究生导师, 主任医师; E-mail: zzz@gzucm.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(编号: 81873190)

and multiple hormone receptor binding were involved in *Fuzi Lizhong Tang* for T2DM. KEGG pathway enrichment analysis results showed that fluid shear stress and atherosclerosis pathway were mainly affected, additionally, other pathways such as advanced glycation end products (AGE) and receptor for AGE (RAGE), hepatitis B, cytomegalovirus, pancreatic cancer, prostate cancer, and colorectal cancer, and so on, were also impacted. **Conclusion** *Fuzi Lizhong Tang* maybe have effects on improving insulin resistance, regulating lipid metabolism, lowering blood glucose and preventing diabetes-related complications by regulating the above multiple targets and pathways with active ingredient quercetin, kaempferol and beta-sitosterol.

Keywords: *Fuzi Lizhong Tang*; type 2 diabetes mellitus; network pharmacology; quercetin; kaempferol; beta-sitosterol

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一组由遗传因素和环境因素共同作用,以慢性血糖升高为特征,伴有脂代谢、蛋白代谢紊乱的临床代谢症候群。随着人们生活水平的提高,2型糖尿病的发病率迅速提高,且年龄日趋年轻化^[1]。目前,尚无彻底治愈2型糖尿病的方法,但基于安全性、经济性和有效性,中药被认为是一种潜在的治疗糖尿病的方法。

2型糖尿病属于祖国医学中“消渴病”的范畴。《素问·气厥论》记载:“心移寒于肺,肺消。肺消者,饮一溲二,死不治。”提出了因寒致消渴之说。《普济本事方》记载:“肺为五脏华盖,若下有冷极,则阳气不能升,故肺干消渴。”提出了由肾阳虚衰而致消渴之说。朱章志教授从六经辨证出发,认为消渴病早期病在阳明,迁延日久,虚化寒化而转属太阴,在治疗上多选用附子理中汤^[2],具有良好疗效。附子理中汤是宋代医家阎孝忠在张仲景理中丸的基础上,加用大辛大热的附子而成。附子理中汤治疗糖尿病及其并发症已有很多报道,如张智勇使用附子理中汤治疗2型糖尿病23例,疗效显著^[3];王振刚等^[4]使用附子理中汤治疗糖尿病,发现其能够下调胃动素、胃泌素水平,改善糖尿病胃轻瘫。但是,附子理中汤中含有多种药物成分,其治疗2型糖尿病的作用机制尚不明确,目前,发掘中药复方发挥作用的潜在机制仍然十分困难,而网络药理学的发展则为其提供了可能。网络药理学是在“药物-成分-靶点-疾病”相互作用网络的基础上,通过系统综合地观察药物与疾病间的关联性,揭示多分子药物的协同作用^[5]。因此,本研究基于网络药理学探讨附子理中汤治疗2型糖尿病的作用靶点及其相关通路,以期为今后的实验研究提供研究方向及理论依

据,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 附子理中汤的活性成分与靶点挖掘 在中药系统药理学技术平台(TCMSP)(<http://tcmspw.com/tcmsp.php>)中获取附子理中汤中各味中药(附子、干姜、白术、人参、甘草)的化学成分,设定口服生物利用度(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.18,筛选出符合条件的候选化合物及其对应靶点,然后借助 Uniprot 数据库,将靶点转换成对应的基因,得到附子理中汤的基因靶点。

1.2 2型糖尿病相关靶点获取与药物作用靶点的预测 以“type 2 diabetes mellitus”为检索词,在 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)中搜索2型糖尿病的相关靶点,然后把所得疾病靶点与附子理中汤的靶点使用 R 语言程序进行交集,以此得到出共同的靶点,同时绘制韦恩图,得到药物-疾病共同靶点。

1.3 “中药化学成分-作用靶点”网络的构建和分析 利用 Cytoscape 3.7.0 软件中的“Network Analyzer”功能对中药化学成分-作用靶点网络进行分析。节点(node)代表附子理中汤中所含药物化学成分与潜在作用靶点;边(edge)代表中药成分和其作用靶点之间的联系。根据化合物与靶点连接情况筛选出附子理中汤作用于2型糖尿病的关键化合物。

1.4 蛋白质与蛋白质相互作用(PPI)网络的构建与关键靶点筛选 将药物-疾病交集靶点导入 STRING 数据库(<https://string-db.org/>)进行 PPI 分析,限定研究物种为“人”(Homo Sapiens),最低相互作用评分设置为最高置信度[“Highest Confidence(0.900)”],同时设置隐藏游离点,其余

参数保持默认设置, 下载附子理中汤作用于2型糖尿病的PPI网络图片和TSV格式文件。将STRING中下载的TSV文件用R语言进行筛选, 选出关联度最大的前30个蛋白。

1.5 基因本体论(GO)功能分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析 使用R语言将药物-疾病交集基因修正成官方名称(official gene symbol), 再使用R语言中的“ClusterProfiler”“Bioconductor”等生物类程序包进行数据处理, 最后使用R语言将数据处理结果绘制成GO功能分析和KEGG通路富集分析的条形图和气泡图。

2 结果

2.1 药物-疾病靶点的预测结果 在TCMSP中设定 $OB \geq 30\%$ 、 $BL \geq 0.18$, 得到有效化合物147个, 其中, 附子21个, 干姜5个, 白术7个, 人参22个, 甘草92个。逐一对应靶点, 去除无靶点化合物后得到有效化合物共125个, 删除重复后共106个; 对应靶点201个, 删除重复靶点后共计112个。从GeneCards数据库中检索到2型糖尿病相关靶点基因共7 894个, 最后使用R语言制作韦恩图, 得到药物-疾病共同靶点103个, 分别为NCOA2、CHRM1、PLAU、SELE、AKR1C3、GRIA2、CCND1、PTGS1、ADRA1A、CTRB1、VCAM1、RXRG、OLR1、EIF6、ACHE、CHRM2、HTR3A、CYP1B1、NFKBIA、FASN、RB1、PRSS1、GABRA1、PPARG、ALOX5、CASP1、LDLR、EGFR、PGR、BCL2、F7、GSTP1、PSMG1、MTTP、VEGFA、NCOA1、CASP9、RELA、AHR、NR3C1、APOB、FOS、ESR1、CASP3、IKBKB、SLC2A4、CHRM5、SREBF1、IL-6、CHEK1、CASP8、MAPK8、NR1H3、GSK3B、ABCC1、ELK1、NR3C2、PRKCA、CYP3A4、GSTM1、ESR2、ABAT、POR、AR、PON1、CYP1A1、GSTM2、MAPK10、RXRB、RAF1、CHRM3、AKR1B1、ICAM1、PARP1、CRP、IGF2、RASA1、HIF1A、MYC、HSPB1、COL3A1、RUNX2、IRF1、CAV1、RUNX1T1、PTGER3、MGAM、DCAF5、RASSF1、ERBB3、NOS3、ERBB2、BIRC5、CCNB1、CHEK2、CTSD、HK2、NQO1、ACACA、DUOX2、NFE2L2、HSF1、IGFBP3。

2.2 网络构建与分析结果 借助Cytoscape 3.7.0软件构建中药化合物-靶点基因相互作用网络, 网

络中有218个节点(附子理中汤化合物节点125个, 删除重复化合物后共106个, 靶基因节点112个)和1 706条边, 见图1。经Cytoscape 3.7.0软件对图1进行分析后, 图中: 潜在靶点最多的化合物为槲皮素(quercetin), 共72个; 其次为山柰酚(kaempferol), 共62个; 再者是 β -谷甾醇(beta-sitosterol), 共28个。推测这些化合物可能是附子理中汤治疗2型糖尿病的关键化合物。

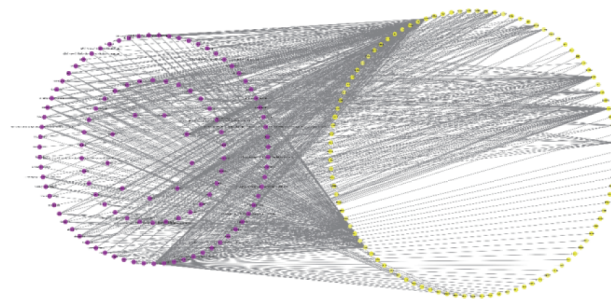


图1 附子理中汤的“活性成分-靶点”相互作用网络
Figure 1 Network for active ingredient-target interaction in Fuzi Lizhong Tang

2.3 附子理中汤与2型糖尿病的PPI网络构建及其核心基因 将韦恩图得到的103个药物-疾病共同靶点录入STRING数据库中进行分析得到PPI(见图2), 其包含103个节点, 202条边, 平均节点度值为3.92, PPI富集 P 值少于 $1.0e-16$ 。其中节点表示蛋白, 每条边则表示蛋白与蛋白之间的相互作用关系, 线条越多表示关联度越大。将STRING中下载的TSV格式文件用R语言进行处理, 得到PPI中的核心蛋白, 如表皮生长因子受

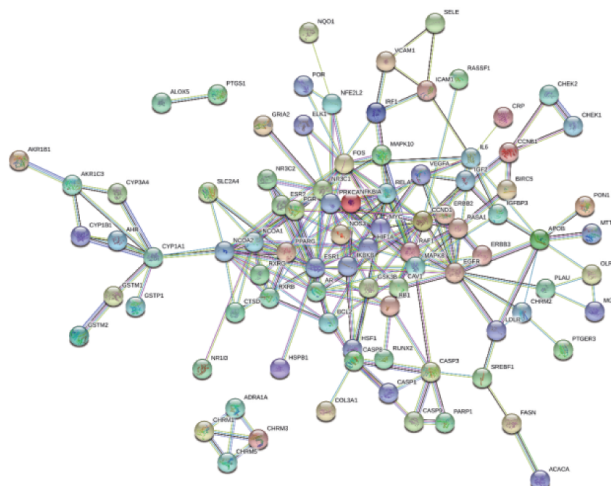


图2 附子理中汤治疗2型糖尿病靶蛋白网络
Figure 2 Network of target proteins in Fuzi Lizhong Tang for T2DM

体(EGFR), 雌激素受体1(ESR1), Fos蛋白, 核受体辅激活蛋白1(NCOA1)等, 见图3。推测这些蛋白可能是附子理中汤治疗2型糖尿病的关键蛋白。

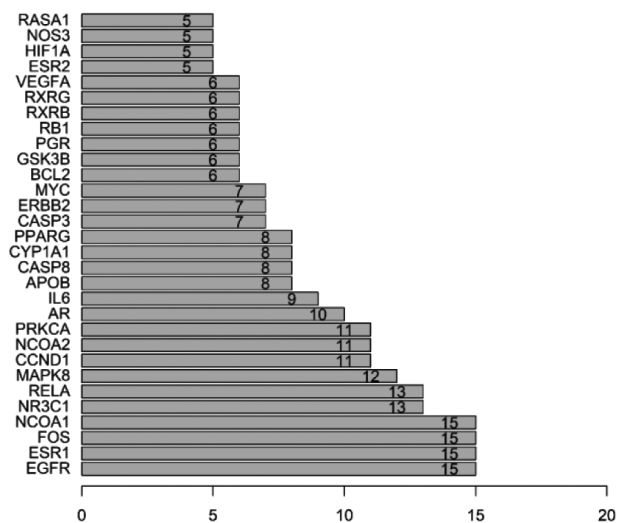
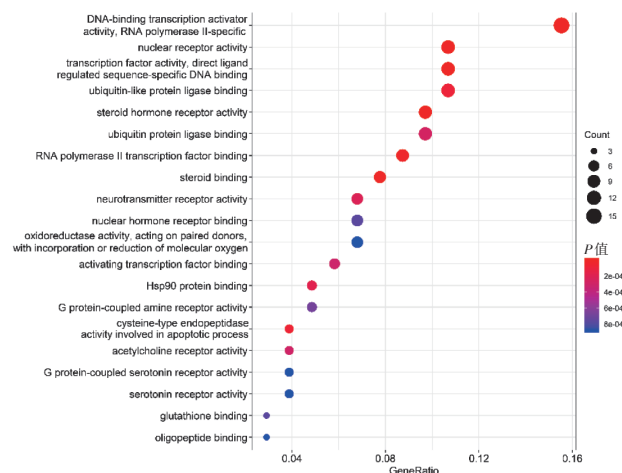


图3 PPI中的核心基因

Figure 3 Core genes in PPI

2.4 GO功能富集分析 通过运行R语言分析后得到103个附子理中汤-2型糖尿病交集基因共影响了121个生物学过程($P < 0.01$, $FDR < 0.01$)。P值代表富集的显著性, 选取P值最小的前20个功能信息, 制作成GO功能富集的气泡图(见图4)。富



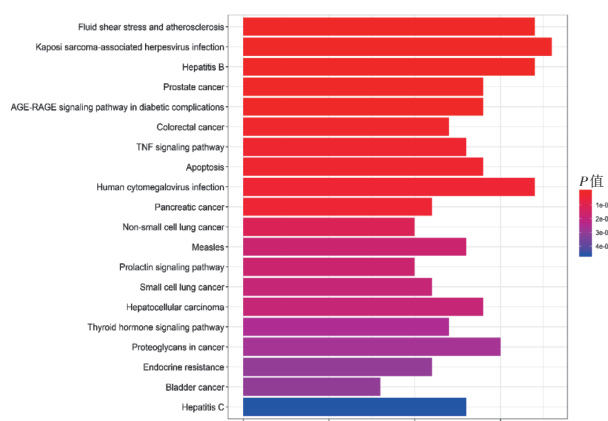
注: P值越小, 其颜色越偏向红色, P值越大, 颜色越偏向蓝色; 横坐标表示富集数目, 数目越大, 相应的圆圈越大

图4 附子理中汤治疗2型糖尿病的GO功能富集分析气泡图

Figure 4 Bubble map for GO enrichment in *Fuzi Lizhong Tang* for T2DM

集数目较多的为DNA结合转录激活活性(DNA-binding transcription activator activity)、RNA聚合酶II特异性(RNA polymerase II-specific)、核受体活性(nuclear receptor activity)、转录因子活性(transcription factor activity)、RNA聚合酶II近端启动子序列(RNA polymerase II proximal promoter sequence-specific DNA binding)、泛素样蛋白连接酶结合(ubiquitin-like protein ligase binding)、类固醇激素受体(steroid hormone receptor activity)等。推测附子理中汤可能通过改善以上生物学过程治疗2型糖尿病。

2.5 KEGG通路富集分析 使用R语言程序进行KEGG通路富集分析, 发现103个交集靶点基因共影响了120个通路, 将其中结果显著性最大的前20条通路制作成条形图(见图5)。结果显示, 附子理中汤影响最显著的前10条通路包括流体剪切力(fluid shear stress)及动脉硬化(atherosclerosis)、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染(Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection)、乙型肝炎(hepatitis B)、前列腺癌(prostate cancer)、糖尿病并发症中的糖基化终末产物及其受体信号通路(AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications)、结肠直肠癌(colorectal cancer)、肿瘤坏死因子信号通路(TNF signaling pathway)、细胞凋亡(apoptosis)、人巨细胞病毒感染(human cytomegalovirus infection)、胰腺癌(pancreatic cancer), 提示附子理中汤可能通过这些通路来治疗2型糖尿病。



注: 左边表示通路名称, 横坐标表示靶点数, 颜色表示P值, P值越小颜色越偏向红色, P值越大则越偏向蓝色

图5 附子理中汤治疗2型糖尿病的KEGG通路富集条形图

Figure 5 Strip chart for KEGG enrichment in *Fuzi Lizhong Tang* for T2DM

3 讨论

本研究在TSMCP数据库中通过筛选条件,选出附子理中汤候选成分125个,对附子理中汤中的候选成分对应靶点与2型糖尿病的对靶点取交集后,得到药物-疾病共同靶点103个。从药物-靶点相互作用网络中可知附子理中汤治疗2型糖尿病的关键化合物有槲皮素、山柰酚和 β -谷甾醇等。槲皮素、山柰酚是自然界中常见的黄酮醇类单体,已有研究^[6]表明,山柰酚、槲皮素对小鼠的降血糖、血脂功效和消渴丸相当,降糖、降血脂效果明显。槲皮素可能通过降低机体氧化应激水平,减轻胰岛细胞凋亡,从而发挥降糖作用^[7],还能通过增强足细胞nephrin和podocin表达发挥对糖尿病大鼠的肾脏保护作用^[8];山柰酚通过逆转小鼠肌细胞和脂肪组织中葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)和腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)的表达受损来改善血糖和周围组织对胰岛素的敏感性^[9-10],还能通过抗氧化、抗炎、抑制醛糖还原酶途径在一定程度上抑制2型糖尿病慢性并发症的发生^[11]; β -谷甾醇则可能通过激活AMPK来改善葡萄糖和脂质代谢^[12]。提示附子理中汤中的关键化合物均能通过多种途径治疗2型糖尿病,即附子理中汤治疗2型糖尿病是有多种成分发挥作用。

通过分析PPI网络得到附子理中汤治疗2型糖尿病的关键受体可能是EGFR、ESR1、Fos、NCOA1、PPARG等。EGFR的激活能够上调活性氧(ROS)的产生和内质网应激,在糖尿病肾病的发病中起到关键作用^[13];激活ESR1可调节肝细胞因子(HGF)和肝细胞生长因子受体(MET),从而改善肝脂肪变性和胰岛素抵抗^[14];PPARG受体激活能够增加胰岛素敏感性并改善胰岛素抵抗,PPARG受体激动剂噻唑烷二酮类(TZD)中的罗格列酮、吡格列酮已在临床作为胰岛素增敏剂广泛使用。提示附子理中汤可以通过激活多个靶点来治疗2型糖尿病。

通过分析GO富集结果可知,附子理中汤可以不同程度地影响多种生物学进程治疗2型糖尿病,如影响基因的转录、核受体活性以及影响类固醇受体、雌激素受体、核激素受体、乙酰胆碱受体等。核受体是后生动物中含量最丰富的转录调节因子之一,目前研究表明,核受体紊乱是肥胖病及糖尿病发病的重要病因^[15];激活雌激素受体能够

有效抑制糖尿病所致的血管内皮功能障碍,能够预防糖尿病心血管损伤^[16];胆碱能抗炎通路抑制全身性炎症反应从而改善胰岛素抵抗、降低血糖^[17]。KEGG通路结果表明,附子理中汤治疗2型糖尿病最显著影响的通路是流体剪切应力和动脉粥样硬化通路,该通路包含了P13K/Akt信号通路及MAPK信号通路等,这些通路都已被证实与糖尿病并发症密切相关。P13K/Akt信号通路主要参与细胞分化、增殖、凋亡及迁徙^[18],目前体内外研究表明,糖尿病肾病的发生与P13K/Akt信号通路激活相关^[19-20],MAPK的过度激活则会加速糖尿病动脉粥样硬化^[21-22]。附子理中汤还可影响TNF、AGE-RAGE、乙肝病毒、巨细胞病毒等通路。研究^[23]表明,AGE-RAGE通路也与糖尿病大血管病变密切相关,在血管内皮细胞中,AGE与RAGE结合后可以通过诱导氧化应激、炎症反应等加速动脉粥样硬化的进程;大量研究^[24]揭示了TNF- α 可明显抑制胰岛素的作用,造成胰岛素抵抗;乙肝病毒慢性感染已被证实与肝源性糖尿病发病相关^[25];巨细胞病毒感染也被证实能够影响糖尿病患者的空腹血糖,且严重程度与DNA载量相关^[26]。另外,有研究表明2型糖尿病与癌症相关,2型糖尿病能显著增加胰腺癌和结肠直肠癌的发病,能减少前列腺癌的发展^[27],而目前2型糖尿病的一线用药二甲双胍则被证实能降低癌症死亡率^[28]。推测附子理中汤可能在治疗2型糖尿病的同时,能够减少癌症的发生及死亡率,但目前还缺乏此类研究相关文献可以为以后拓展附子理中汤的适应范围提供理论性参考。

综上所述,本研究基于网络药理学技术,通过借助相应的数据库及软件,构建了网络并对靶点进行了富集分析,阐述了附子理中汤治疗2型糖尿病的关键化合物、关键蛋白、作用靶点和作用通路之间的关系。结果提示,附子理中汤可能以有效成分槲皮素、山柰酚和 β -谷甾醇通过调控上述靶点、通路起到改善胰岛素抵抗、调节脂代谢、降低血糖及预防并发症等的作用。本研究为附子理中汤进一步的实验研究提供了参考依据,但仍存在需要解决的问题,如活性成分筛选标准尚不能做到完全准确,数据的采集依赖数据库,存在一定的局限性,不能揭示完整的药理作用。此外,本研究着重于理论,后期需要更多的临床试验及动物实验进行进一步的验证。

参考文献:

- [1] 贾伟平, 陆菊明. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)编写说明[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 2-3. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.002.
- [2] 朱章志, 裴倩. 扶阳法治糖尿病[J]. 药品评价, 2009, 6(12): 471-472.
- [3] 张智勇. 附子理中汤治疗2型糖尿病23例[J]. 河南中医, 2013, 33(10): 1647-1648.
- [4] 王振刚, 李吉武, 唐爱华, 等. 附子理中汤加减治疗糖尿病胃轻瘫41例临床观察[A]//中华中医药学会糖尿病分会全国中医药糖尿病大会(第十九次)资料汇编[C]. 2018.
- [5] 王萍, 唐仕欢, 苏瑾, 等. 基于整合药理学的中药现代研究进展[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(7): 1297-1302.
- [6] 张家瑞. 槲皮苷和山柰酚对糖尿病小鼠血糖及血脂水平的影响[J]. 现代食品科技, 2013, 29(3): 459-462.
- [7] 王建礼, 杨作成, 王聪, 等. 槲皮素对糖尿病大鼠的降糖作用及机制研究[J]. 济宁医学院学报, 2018, 41(2): 135-138.
- [8] 靳英丽, 屈智慧, 杨盼盼, 等. 槲皮素对糖尿病大鼠肾脏足细胞nephrin和podocin表达的影响[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(3): 519-522.
- [9] 张茁, 孙文, 刘铜华, 等. 山柰酚对2型糖尿病小鼠骨骼肌PI3K-AKT-GLUT4信号通路的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(7): 1139-1143.
- [10] ALKHALIDY H, MOORE W, ZHANG Y, et al. Small molecule kaempferol promotes insulin sensitivity and preserved pancreatic beta-cell mass in middle-aged obese diabetic mice[J]. J Diabetes Res, 2015, 2015: 532984. DOI: 10.1155/2015/532984.
- [11] 吴巧敏, 金雅美, 倪海祥. 山柰酚对2型糖尿病大鼠慢性并发症相关因子的影响[J]. 中草药, 2015, 46(12): 1806-1809. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.12.018.
- [12] HWANG S L, KIM H N, JUNG H H, et al. Beneficial effects of beta-sitosterol on glucose and lipid metabolism in L6 myotube cells are mediated by AMP-activated protein kinase[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 377(4): 1253-1258. DOI: 10.1016/j.bbrc.2008.10.136.
- [13] 徐政, 徐苏静, 黄澜, 等. 表皮生长因子受体(EGFR)通过介导氧化应激与内质网应激水平来调控糖尿病肾病[A]//浙江省药理学高峰论坛暨浙江省药理学会, 浙江省药学会药理专业委员会2017年会摘要集[C]. 2017.
- [14] YYZ, C L, GF Y, et al. Deletion of macrophage mineralocorticoid receptor protects hepatic steatosis and insulin resistance through ER α /HGF/Met pathway[J]. Diabetes, 2017, 66(6): 1535-1547. DOI: 10.2337/db16-1354.
- [15] 王水良, 傅继梁. 核受体的研究进展[J]. 遗传学报, 2004(4): 420-429.
- [16] 李子林. 雌激素受体GPR30在糖尿病大鼠血管内皮功能紊乱及高糖诱导的血管内皮细胞损伤中的保护作用[D]. 西安: 第四军医大学, 2012.
- [17] 陈小梅, 严速, 唐翠兰. 胆碱能抗炎通路对肥胖引起的炎症和胰岛素抵抗的影响[J]. 浙江临床医学, 2014(9): 1491-1493.
- [18] KATO M, PUTTA S, WANG M, et al. TGF-beta activates Akt kinase through a microRNA-dependent amplifying circuit targeting PTEN[J]. Nat Cell Biol, 2009, 11(7): 881-889. DOI: 10.1038/ncb1897.
- [19] RANE M J, SONG Y, JIN S, et al. Interplay between Akt and p38 MAPK pathways in the regulation of renal tubular cell apoptosis associated with diabetic nephropathy[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2010, 298(1): F49-F61. DOI: 10.1152/ajprenal.00032.2009.
- [20] ZHOU L, XUE H, YUAN P, et al. Angiotensin AT1 receptor activation mediates high glucose-induced epithelial-mesenchymal transition in renal proximal tubular cells[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2010, 37(9): e152-e157. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2010.05421.x.
- [21] Y L, C L, X L, et al. AGEs increased migration and inflammatory responses of adventitial fibroblasts via RAGE, MAPK and NF-kappaB pathways[J]. Atherosclerosis, 2010, 208(1): 34-42. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.007.
- [22] ZHANG R, ZHOU S J, LI C J, et al. C-reactive protein/oxidized low-density lipoprotein/beta2-glycoprotein I complex promotes atherosclerosis in diabetic BALB/c mice via p38 mitogen-activated protein kinase signal pathway[J]. Lipids Health Dis, 2013, 12: 42. DOI: 10.1186/1476-511X-12-42.
- [23] 许帅. 基于AGEs-RAGE加味桃核承气汤防治T2DM大血管病变大鼠的实验研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [24] 吴建能, 曾顺和, 黄幸青, 等. 2型糖尿病TNF- α 与IR的关系[J]. 中国误诊学杂志, 2003(10): 1469-1470.
- [25] 孙国颖. 乙肝病毒慢性感染与肝源性糖尿病发生的相关性临床[J]. 糖尿病新世界, 2017, 20(7): 64-65.
- [26] 王柳明, 陈文凤, 刘建兵, 等. HCMV感染对2型糖尿病糖代谢的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(10): 1500-1503.
- [27] 张家庆. 重视糖尿病与癌症关系的研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26(3): 177-180. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2010.03.001.
- [28] LANDMAN G W, KLEEFSTRA N, VAN HATEREN K J, et al. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16[J]. Diabetes Care, 2010, 33(2): 322-326. DOI: 10.2337/dc09-1380.

【责任编辑: 侯丽颖】