

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.04.011

柴胡-白芍药对治疗2型糖尿病的网络药理学作用机制研究

黄锦珠^{1,2}, 殷 贝^{1,2}, 毕艺鸣^{1,2}, 范冠杰^{1,2△}

(1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东 广州 510120; 2. 广东省中医院内分泌科, 广东 广州 510006)

摘要:目的 探讨柴胡-白芍药对治疗2型糖尿病(T2DM)的网络药理学作用机制。方法 通过中药系统药理学数据库和分析平台筛选柴胡、白芍的化学成分,根据阈值筛选及结合文献报道确定其有效活性成分,并预测作用靶点。通过 GeneCards 和 NCBI 数据库获取 T2DM 的相关靶点,通过与柴胡-白芍药对的作用靶点做交集,整理出治疗 T2DM 的有效靶点。将上述靶点输入 String 数据库构建蛋白互作(PPI)网络,通过基因本体论(GO)功能富集分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,预测柴胡-白芍药对治疗 T2DM 的潜在信号通路。结果 共筛选出柴胡-白芍药对的 20 个活性成分及 104 个治疗 T2DM 的有效靶点。经 PPI 网络分析,柴胡-白芍药对治疗 T2DM 可能与 IL-6, AKT1, VEGFA, CASP3, IL-1 β , MAPK8, MMP9, JUN, PTGS2, CXCL8 等蛋白有关;经 MCODE 分析,共得 5 个基因簇和 5 个核心基因(*GSK3B*, *NFKBIA*, *CAVI*, *VCAM1*, *SLC6A2*);GO 功能富集分析和 KEGG 通路分析显示,柴胡-白芍药对治疗 2 型糖尿病的靶点高度富集于 AGE-RAGE, IL-17, TNF 等信号通路。结论 柴胡-白芍药对可通过多靶点、多途径、多通路治疗 T2DM。该研究为柴胡-白芍药对从分子生物学角度验证作用机制提供了参考。

关键词:柴胡;白芍;2 型糖尿病;网络药理学;作用机制

中图分类号:R932;R285.5

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)04-0043-06

Mechanism of Bupleuri Radix - Paeoniae Alba Radix Drug Pairs in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus Based on Network Pharmacology

HUANG Jinzhu^{1,2}, YIN Bei^{1,2}, BI Yiming^{1,2}, FAN Guanjie^{1,2}

(1. The Second Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, China 510120; 2. Department of Endocrinology, Guangdong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, China 510006)

Abstract: Objective To investigate the mechanism of Bupleuri Radix - Paeoniae Alba Radix drug pairs in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) based on network pharmacology. **Methods** The chemical components of Bupleuri Radix and Paeoniae Alba Radix were screened through the database of the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP), and the effective active ingredients of Bupleuri Radix and Paeoniae Alba Radix were determined according to the threshold screening and combined with the literature reports, and the action targets were predicted. The relevant targets of T2DM were obtained through GeneCards and NCBI database, and the effective targets for the treatment of T2DM were sorted out by intersecting with the action targets of Bupleuri Radix - Paeoniae Alba Radix drug pairs. The above targets were input into the String database for constructing the protein - protein interaction (PPI) network. The potential signal pathway of Bupleuri Radix - Paeoniae Alba Radix drug pairs for the treatment of T2DM was predicted through Gene Ontology (GO) enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analysis. **Results** A total of 20 active ingredients and 104 effective targets of Bupleuri Radix - Paeoniae Alba Radix drug pairs for the treatment of T2DM were screened. PPI network analysis showed that the efficacy of Bupleuri Radix - Paeoniae Alba Radix drug pairs in the treatment of T2DM may be related to interleukin(IL)-6, AKT1, VEGFA, CASP3, IL-1 β , MAPK8, MMP9, JUN, PTGS2, CXCL8 and other proteins. MCODE analysis showed that five gene clusters and five core genes (*GSK3B*, *NFKBIA*, *CAVI*, *VCAM1*, *SLC6A2*) were obtained. GO functional enrichment analysis and KEGG

第一作者:黄锦珠,女,大学本科,住院医师,研究方向为中药治疗内分泌疾病,(电子信箱)paijiaoqinfang0@163.com。

△通信作者:范冠杰,男,博士,教授,主任医师,研究方向为内分泌及代谢性疾病的诊治,(电子信箱)13925119990@139.com。

- tophagy Pathway[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8(2):843-855.
- [17] BEZRODNIK L, GAILLARD MI, CALDIROLA MS. Dysregulatory syndromes: the role of signal transducers and activators of transcription[J]. Curr Opin Pediatr, 2018, 30(6):821-828.
- [18] 徐宛婷, 王 浩, 刘 畅, 等. 参与多发性骨髓瘤发病的新成员:蛋白激酶 CK2[J]. 中国药业, 2018, 27(7):95-97.
- [19] RANJAN A, KAUSHIK I, SRIVASTAVA SK. Pimozide Suppresses the Growth of Brain Tumors by Targeting STAT3 - Mediated Autophagy[J]. Cells, 2020, 9(9):E2141-E2150.
- [20] GE X, LIU W, ZHAO W, et al. Exosomal Transfer of LCP1 Promotes Osteosarcoma Cell Tumorigenesis and Metastasis by Activating the JAK2 / STAT3 Signaling Pathway[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 21:900-915.
- [21] ZHAO X, GUO W, ZOU L, et al. FBXO2 modulates STAT3 signaling to regulate proliferation and tumorigenicity of osteosarcoma cells[J]. Cancer Cell Int, 2020, 20:245-254.
- (收稿日期:2021-04-03;修回日期:2021-08-23)

pathway analysis showed that the target of Bupleuri Radix - Paeoniae Alba Radix drug pairs in the treatment of T2DM were highly enriched in AGE - RAGE, IL - 17 and tumor necrosis factor (TNF) signaling pathways. **Conclusion** Bupleuri Radix - Paeoniae Alba Radix drug pairs can treat T2DM through multi - target, multi - channel and multi - pathways. This study provides a reference for the verification of the action mechanism of Bupleuri Radix - Paeoniae Alba Radix drug pairs from the perspective of molecular biology.

Key words: Bupleuri Radix; Paeoniae Alba Radix; type 2 diabetes mellitus; network pharmacology; mechanism

《中国居民营养与慢性病状况报告(2015)》显示,我国成年人糖尿病的患病率为9.7%,60岁以上人群有所提高(近20%)^[1],预计到2045年,患者数将达1.198亿例^[2]。对柴胡-白芍药对治疗2型糖尿病(T2DM)临床有效性的认知主要源于临床经验^[3],目前仍缺乏药理学研究解释其活性成分的作用机制。网络药理学以系统生物学理论为发展源头,通过选取特定信号节点进行多靶点药物分子设计,体现了多靶点、多途径、多通路对生物效应的调节作用,有助于确认作用通路^[4]及药物之间的相互作用^[5],现广泛运用于预测和辨识中药作用靶点及活性成分群,阐明作用机制,科学解释组方规律,发现新的适应证及活性化合物,与组学技术结合应用等多个方面^[6]。本研究中拟对柴胡-白芍药对的主要活性成分及T2DM患者的基因进行筛选,建立药物-疾病关系网络,探讨柴胡-白芍药对与T2DM的潜在关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 柴胡、白芍活性成分及靶点的挖掘与筛选

以中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <http://tcmspw.com/tcmsp.php>)作为数据来源,将口服生物利用度(OB)和类药性(DL)作为参数,设OB>30%,DL>0.18,筛选并获得柴胡、白芍相关活性成分及对应靶点。

1.2 T2DM 相关基因获取

以“Diabetes Mellitus”为关键词,在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)和NCBI数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)中进行人类基因检索,剔除重复数据,统计出唯一基因。

1.3 药物-疾病核心靶点获取

将得到的柴胡-白芍药对预测靶点与T2DM的人类基因靶点取交集,即得柴胡-白芍药对作用于T2DM的预测靶点。利用 Venny 2.1 软件,构建活性成分-疾病作用靶点网络图,得到共有靶点,作为药物作用于疾病的预测靶点,进行京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。

1.4 潜在靶点蛋白-蛋白相互作用分析

将筛选得到的柴胡-白芍药对治疗T2DM的预测靶点上传到String数据库(<http://cn.string-db.org/>),选择“Homo Sapiens”,进行蛋白间相互作用分析,得到

蛋白互作(PPI)网络,通过R软件绘制PPI网络关键靶点柱状图。将PPI网络导入Cytoscape 3.6.0中,通过Network Analyzer软件进行拓扑分析,以介度、紧密度、度中心值、平均最短路径长度4个参数为参考标准,通过“度中心值”排序,选取分值大于平均分的基因作为关键靶点。

1.5 MCODE 聚类分析

借助 MCODE 网络分析工具的分析功能,选择关键基因。将PPI网络导入Cytoscape 3.6.0中,打开 MCODE 模块进行基因簇分析及核心基因筛选。

1.6 信号通路分析

通过String数据库对柴胡-白芍药对治疗T2DM的潜在靶点进行基因本体论(GO)功能富集分析和KEGG通路富集分析。将药物、疾病的共有靶点进行GO的生物过程(BP)、分子功能(MF)、细胞组分(CC)富集分析,筛选校正P值≤0.05的项目,KEGG通路富集分析同。预测柴胡-白芍药对治疗T2DM的潜在作用机制。

2 结果

2.1 活性成分

共收集到柴胡的化学成分349个,白芍的化学成分85个。同时满足OB和DL的柴胡活性成分17个,白芍活性成分13个。剔除无靶点及重复活性成分10个,共获得20个活性成分。详见表1。

2.2 药物-疾病靶点

查找柴胡-白芍药对的20种有效活性成分对应的潜在靶点,剔除无效及重复靶点后,共得到185个潜在靶点。经GeneCards和NCBI数据库汇总和剔重,共得1669个T2DM靶点蛋白。将上述两类靶点进行交集处理,得104个靶点,即为柴胡-白芍药对治疗T2DM的潜在靶点。详见图1。

2.3 PPI 网络构建及拓扑分析

共筛选出45个关键靶点,其PPI网络图见图2。前20个靶点的柱状图见图3。PPI网络分析结果显示,平均节点度为31.4,节点度值排名前10位的靶点为IL-6, AKT1, VEGFA, CASP3, IL-1 β , MAPK8, MMP9, JUN, PTGS2, CXCL8,这些靶点可能是柴胡-白芍药对治疗T2DM的关键靶点。

2.4 聚类分析

柴胡-白芍药对治疗T2DM靶点的核心基因见表2。

表 1 柴胡 - 白芍药对主要活性成分

Tab. 1 Main active ingredients of Bupleuri Radix - Paeoniae Alba Radix drug pairs			
编号	活性成分	OB(%)	DL
MOL000098	quercetin	46.43	0.28
MOL000211	mairin	55.38	0.78
MOL000354	isorhamnetin	49.60	0.31
MOL000358	β -sitosterol	36.91	0.75
MOL000359	sitosterol	36.91	0.75
MOL000422	kaempferol	41.88	0.24
MOL000449	stigmasterol	43.83	0.76
MOL000490	petunidin	30.05	0.31
MOL000492	(+)-catechin	54.83	0.24
MOL001645	linoleyl acetate	42.10	0.20
MOL001918	paeoniflorgenone	87.59	0.37
MOL001919	(3S,5R,8R,9R,10S,14S)-3,17-dihydroxy-4,4,8,10,14-pentamethyl-2,3,5,6,7,9-hexahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-15,16-dione	43.56	0.53
MOL001924	paeoniflorin	53.87	0.79
MOL002776	baicalin	40.12	0.75
MOL004598	3,5,6,7-tetramethoxy-2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)chromone	31.97	0.59
MOL004609	areapillin	48.96	0.41
MOL004624	longikaurin A	47.72	0.53
MOL004653	(+)-anomalin	46.06	0.66
MOL004718	α -spinasterol	42.98	0.76
MOL013187	cubebin	57.13	0.64

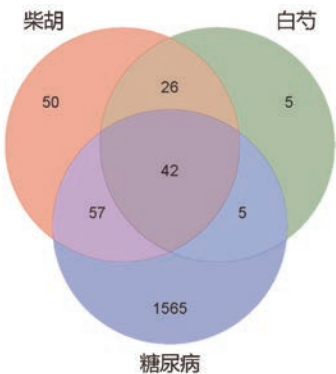


图 1 柴胡 - 白芍药对治疗 2 型糖尿病的药物 - 疾病靶点

Fig. 1 Drug - disease target of Bupleuri Radix - Paeoniae Alba Radix drug pairs for the treatment of T2DM

共得到 5 个基因簇和 5 个核心基因,核心基因为 *GSK3B*,*NFKBIA*,*CAVI*,*VCAM1*,*SLC6A2*。详见图 4。

2.5 功能 GO 富集分析

共富集到 2 055 条 BP, 136 项 MF, 47 项 CC。详见图 5。

2.6 KEGG 通路富集分析

共富集到 157 条信号通路。详见图 6。

2.7 中药 - 活性成分 - 疾病靶点网络构建

中药 - 活性成分 - 疾病 - 靶点 PPI 网络见图 7(网络中黄色为药物作用于疾病的靶点,蓝色为化合物,红色为疾病糖尿病,紫色为白芍、柴胡)。将活性成分筛选出来按程度值排列(值越大成分越重要),排名前 5 位的依次是 Quercetin(MOL000098)、Kaempferol(MOL000422)、Isorhamnetin(MOL000354)、 β -Sitosterol(MOL000358)、Stigmasterol(MOL000449),每种均能与多个靶点相互作用。详见表 3。

3 讨论

在我国,糖尿病已成为继肿瘤、心血管疾病后第三大严重影响患者身心健康的疾病^[7],中医以高疗效和副作用的优势,在 T2DM 的诊治中发挥着重要作用。肝气郁滞证因生活压力增大而越来越常见,肝郁日久会造成心理慢性应激、海马损伤,导致下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴功能亢进,促使促肾上腺皮质激素和糖皮质激素释放增加,血浓度升高,这些激素均有拮抗胰岛素功能的作用,还能引起胰岛 B 细胞功能紊乱、脂肪因子分泌和微血管功能发生异常,从而导致胰岛素抵抗、血糖升高,最终导致 T2DM 的发生^[8]。故疏肝解郁法治疗 T2DM 得到临床认可,其中柴胡 - 白芍是常见药对。

柴胡 - 白芍药对的主要活性成分可能为槲皮素、山柰酚、异鼠李素。槲皮素具有抗氧化、抗炎、降血糖、调血脂、降血压及免疫调节作用^[9]。山柰酚可改善胰岛素抵抗和保护胰岛 B 细胞,还可通过抑制炎症反应和氧化应激减轻高血糖所致心脏损伤,降低心血管事件发生率^[10]。异鼠李素通过激活骨骼肌细胞中 JAK 2 / STAT 通路介导葡萄糖转运蛋白 4 易位来促进葡萄糖摄取,因此可能通过在生理浓度下预防高血糖而具有维持葡萄糖稳态的作用^[11]。本研究中筛选出柴胡 - 白芍药对治疗 T2DM 的靶点 104 个,进一步佐证了中药治疗疾病具有多成分、多靶点协同作用的特点。

通过分析 PPI 网络图发现,柴胡 - 白芍药对与 T2DM 关系密切,各靶点间有许多生物学联系,如蛋白质水平的 IL - 6, AKT1, VEGFA, CASP3, IL - 1 β , MAPK8, MMP9, JUN, PTGS2, CXCL8 等。其中,IL - 6, IL - 1 β , CXCL8 均为炎症因子。炎症反应是 T2DM 重要的发病机制之一,其可能与导致胰岛素抵抗和胰岛 B 细胞损伤有关。VEGF 是作用于内皮细胞的促血管生长因子,据报道,VEGFA mRNA 可能改善血管病变,从而通过延缓糖尿病进程^[12]。MAPK 属促分裂原活化蛋白激酶,通过降低其表达水平可减轻炎症反应,维持胰岛素的正常分泌,进而促进葡萄糖吸收。MMP9 主要参与了血管的再生及炎症反应等过程,其可破坏细胞组织、产生炎症反应而发挥促炎作用,且 MMP9 水平与其出现微

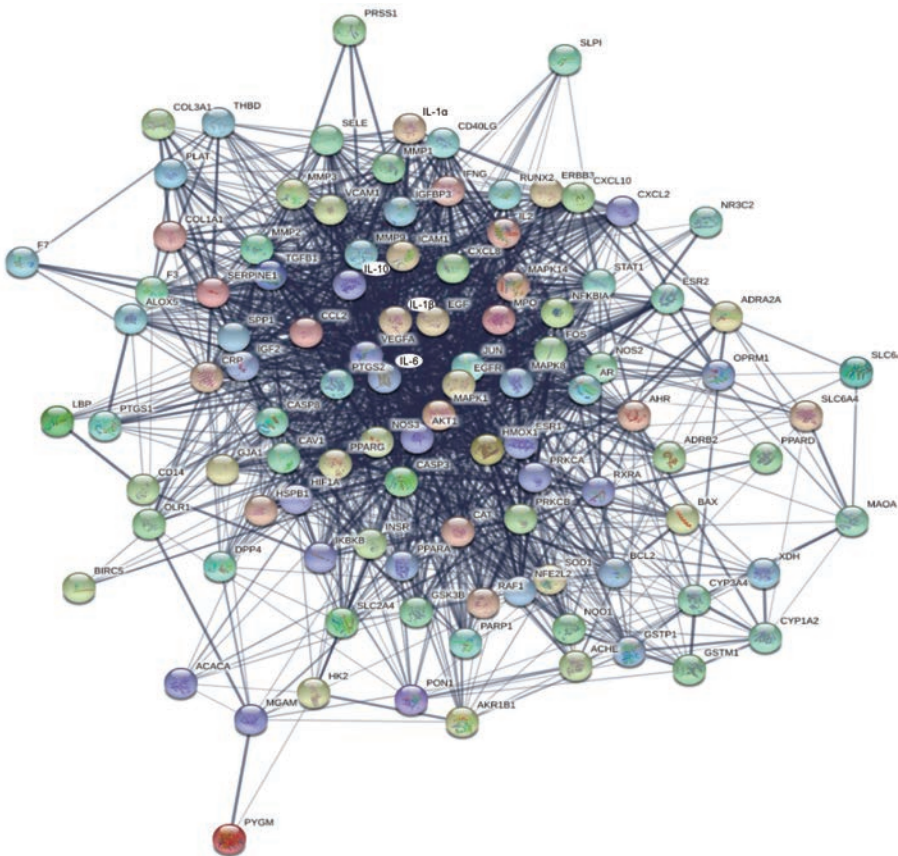


图 2 柴胡 - 白芍药对治疗 2 型糖尿病靶点的 PPI 网络图

Fig. 2 PPI network of Bupleuri Radix - Paoniae Alba Radix drug pairs for the treatment of T2DM

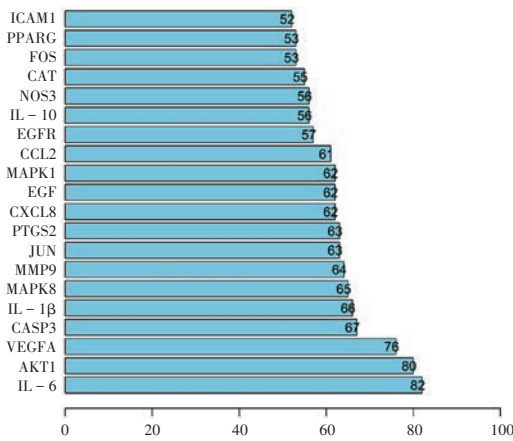


图 3 PPI 网络关键靶点柱状图

Fig. 3 Histogram of key targets of PPI network

血管病变及程度呈正相关^[13]。本研究结果表明,柴胡 - 白芍药对可能通过减轻炎症反应,从而对 T2DM 起到治疗作用,通过修复血管损伤而控制糖尿病及相关并发症的发生、发展。

KEGG 通路富集显示,AGE - RAGE 信号通路、流体剪切力及动脉硬化、IL - 17 信号通路、TNF 信号通路、乙型肝炎等是柴胡 - 白芍药对发挥降糖作用的主要通路。T2DM 及其并发症发生的重要原因之一是 AGE - RAGE 下游信号转导通路的激活,导致大量促炎因子、

表 2 柴胡 - 白芍药对治疗 2 型糖尿病靶点的核心基因

Tab. 2 Core gene of Bupleuri Radix - Paoniae Alba Radix drug pairs for the treatment of T2DM

基因簇	节点	边	核心基因
1	40	692	CAT, CRP, MAPK1, IL1B, ICAM1, IL6, IL10, SELE, PPARG, MMP3, MAPK8, NOS3, IFNG, STAT1, SERPINE1, MMP9, FOS, JUN, NOS2, CXCL10, MPO, PTGS2, ESR1, EGF, EGFR, CASP3, CASP8, IL2, AKT1, MMP1, TGFB1, VCAM1, SPPI, MAPK14, CCL2, MMP2, HIF1A, VEGFA, HMOX1, CXCL8
2	3	3	NFKBIA, IL1A, CXCL2
3	5	6	GJAI, AR, RUNX2, IGFBP3, CAV1
4	3	3	PRKCA, GSK3B, PRKCB
5	3	3	ADRA2A, SLC6A2, MAOA

促纤维因子释放,进而造成相应组织器官的损伤^[14]。另外,FRANCISCO 等^[15]研究发现,T2DM 患者外周血中 CD₃⁺ T 淋巴细胞可产生大量 IL - 17 蛋白,而经过积极治疗的患者的血糖及 IL - 17 水平均明显下降,说明 IL - 17 信号通路可能在 T2DM 发病过程中发挥重要作用。通过 TNF 信号通路介导的炎症反应除了可引起胰岛素抵抗外,还可导致胰岛 B 细胞损伤,最终导致胰岛功能衰竭。由 GO 功能富集分析结果可见,以炎症因子升高为特征的慢性低度炎症与代谢异常密切相关,最

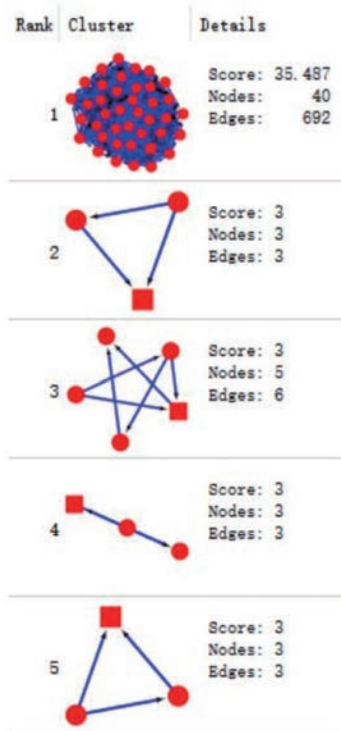


图4 柴胡 - 白芍药对治疗2型糖尿病的5个基因簇和5个核心基因
Fig.4 Five gene clusters and five core genes of Bupleuri Radix - Paeoniae Alba Radix drug pairs for the treatment of T2DM

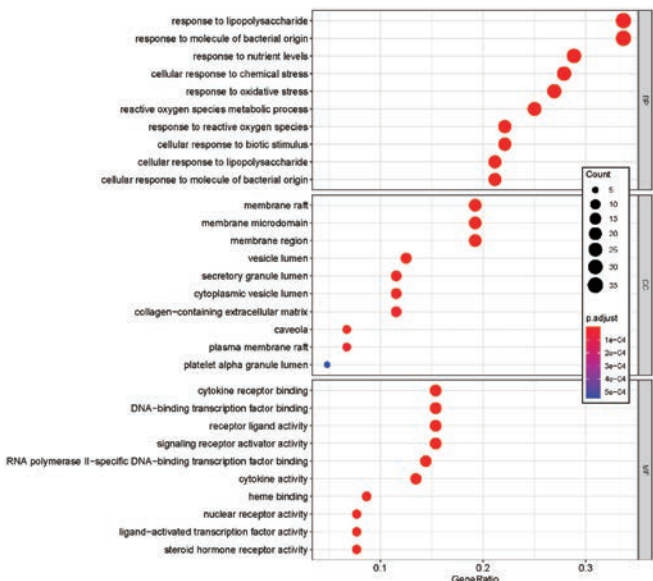


图5 柴胡 - 白芍药对治疗2型糖尿病关键靶点GO功能富集分析结果
Fig.5 GO functional enrichment analysis results of Bupleuri Radix - Paeoniae Alba Radix drug pairs for the treatment of T2DM

终可引起T2DM的发生、发展。而MCODE聚类分析结果提示, *GSK3B*, *NFKBIA*, *CAV1*, *VCAM1*, *SLC6A2*为柴胡 - 白芍药对治疗T2DM的核心基因, 均已被证明^[16-18]可通过炎症通路导致糖代谢异常, 进而影响血管病变, 导致糖尿病足、糖尿病周围神经病变、糖尿病视网膜病变等的发生^[19-20], 与PPI网络中提示通过化合物干预炎性反应而控制糖尿病的结果相互佐证。

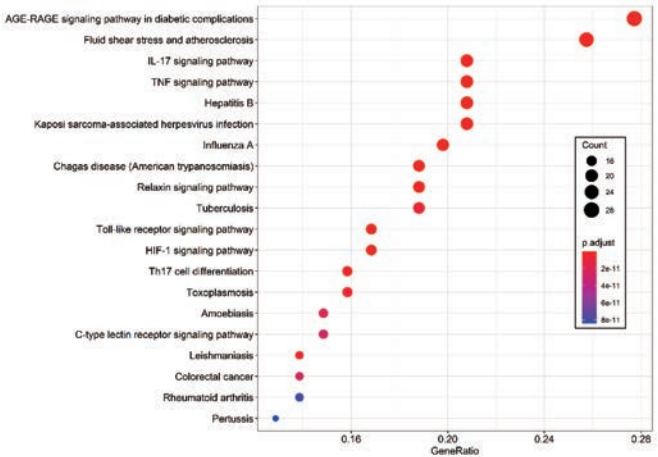


图6 柴胡 - 白芍药对治疗2型糖尿病KEGG通路富集分析结果
Fig.6 KEGG pathway enrichment analysis results of Bupleuri Radix - Paeoniae Alba Radix drug pairs for the treatment of T2DM

综上所述, 柴胡 - 白芍药对治疗T2DM具有多靶点、多通路、多生物学成分发挥治疗作用的特点, 其可能是通过影响炎症反应、改善血管病变等途径发挥降糖及延缓糖尿病进程的作用, 但挖掘得到的信号通路间的生物关系和作用机制仍需大量试验数据支持。

参考文献

- [1] 顾景范.《中国居民营养与慢性病状况报告(2015)》解读[J]. 营养学报, 2016, 38(6): 525 - 529.
- [2] 杨 帅, 王 祥, 赵尔奎, 等. 以药物治疗管理为核心的社会药房糖尿病管理实践研究[J]. 中国药业, 2020, 29(4): 1 - 5.
- [3] 张丽丽, 陈桃红, 叶丽丽. 加味四逆散治疗2型糖尿病非酒精性脂肪性肝病(肝郁气滞)随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2019, 33(5): 13 - 17.
- [4] WESTERHOFF HV. Network - based pharmacology through systems biology[J]. Drug Discovery Today Technologies, 2015, 15: 15 - 16.
- [5] CHEN S, WU S, LI WH, et al. Investigation of the therapeutic effectiveness of active components in Sini decoction by a comprehensive GC / LC - MS based metabolomics and network pharmacology approaches [J]. Molecular BioSystems, 2014, 10(12): 3310 - 3321.
- [6] 胡 婧, 胡 斌, 邓 莉, 等. 胃炎颗粒中3种活性成分的定性鉴别及芍药苷含量测定[J]. 中国药业, 2019, 28(1): 31 - 34.
- [7] 刘宏杰, 石红梅, 邢丽丽. 同伴支持干预对2型糖尿病患者知识知晓及自我管理的远期影响研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(34): 4240 - 4245.
- [8] 邴鹏飞, 张花治, 高钰莹, 等. 基于HPA轴探讨2型糖尿病从肝郁论治[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(7): 1686 - 1687.
- [9] LIU CM, SUN YZ, SUN JM, et al. Protective role of quercetin against lead - induced inflammatory response in rat kidney through the ROS - mediated MAPKs and NF - κ B pathway[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1820(10): 1693 - 1703.
- [10] CHEN XM, QIAN JC, WANG LT, et al. Kaempferol attenuates

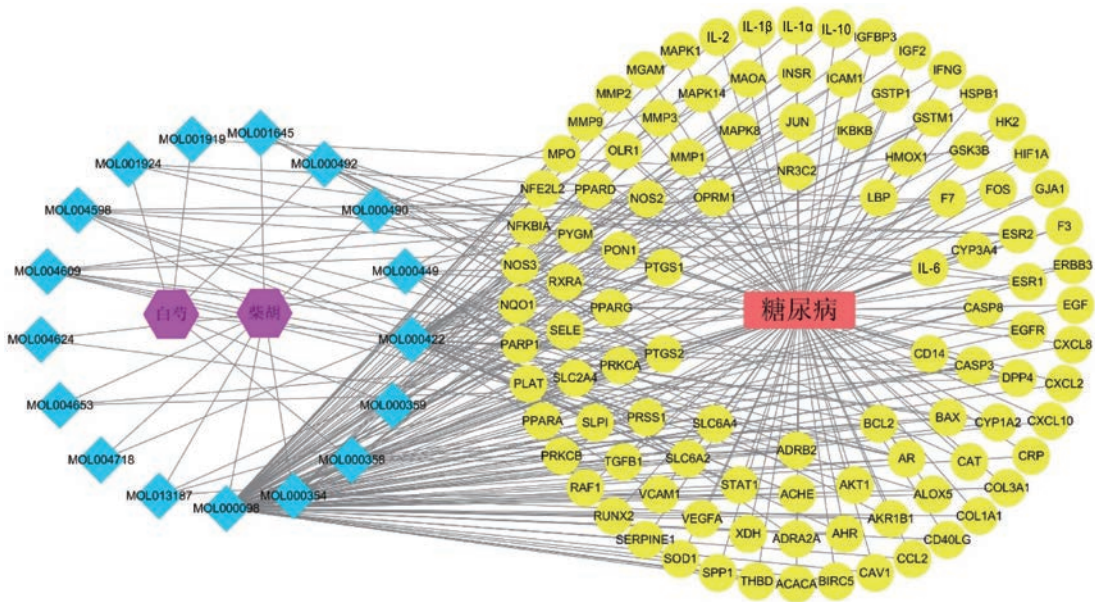


图 7 柴胡 – 白芍药对活性成分与交集靶点相互作用网络图

Fig. 7 Interaction network of active ingredients and intersection targets of Bupleuri Radix – Paeoniae Alba Radix drug pairs

表 3 活性成分信息

Tab. 3 Information of active ingredients

编号	平均最短路径长度	介度	紧密度	度中心值
MOL000098	1. 512 195	0. 294 228	0. 661 290	86
MOL000422	2. 308 943	0. 055 596	0. 433 099	35
MOL000354	2. 617 886	0. 013 725	0. 381 988	18
MOL000358	2. 666 667	0. 011 519	0. 375 000	14
MOL000449	2. 715 447	0. 006 876	0. 368 263	10
MOL004598	2. 780 488	0. 002 050	0. 359 649	8
MOL004609	2. 780 488	0. 001 809	0. 359 649	8
MOL000490	2. 796 748	0. 002 064	0. 357 558	7
MOL000492	2. 796 748	0. 003 412	0. 357 558	6
MOL001645	2. 845 528	0. 000 470	0. 351 429	4
MOL001924	2. 959 350	0. 001 427	0. 337 912	4
MOL013187	2. 845 528	0. 000 480 0	0. 351 429	4
MOL004653	2. 861 789	0. 000 222 0	0. 349 432	3
MOL000359	2. 975 610	0. 000 222 0	0. 336 066	2
MOL001919	2. 975 610	0. 000 292 0	0. 336 066	2
MOL004624	2. 910 569	0. 000 785 0	0. 343 575	2
MOL004718	2. 878 049	0. 000 481 0	0. 347 458	2

hyperglycemia – induced cardiac injuries by inhibiting inflammatory responses and oxidative stress [J]. Endocrine, 2018, 60(1):83 – 94.

[11] JIANG H, YAMASHITA Y, NAKAMURA A, et al. Quercetin and its metabolite isorhamnetin promote glucose uptake through different signalling pathways in myotubes[J]. Scientific Reports, 2019, 9(1): 2690.

[12] GAN L, LAGERSTRÖM – FERMÉR M, CARLSSON LG, et al. Intradermal delivery of modified mRNA encoding VEGF – A in patients with type 2 diabetes [J]. Nat Commun, 2019,

10(1):871.

[13] REN J, YANG MJ, CHEN JW, et al. Anti – inflammatory and wound healing potential of kirenel in diabetic rats through the suppression of inflammatory markers and matrix metalloproteinase expressions[J]. Comparative Study, 2020, 129:110475.

[14] LI J, SHANGGUAN HY, CHEN XQ, et al. Advanced glycation end product levels were correlated with inflammation and carotid atherosclerosis in type 2 diabetes patients[J]. Open Life Sciences, 2020, 15(1):364 – 372.

[15] FRANCISCO CO, CATAI AM, MOURA – TONELLO SC, et al. Cytokine profile and lymphocyte subsets in type 2 diabetes[J]. Braz J Med Biol Res, 2016, 49 (4):e5062.

[16] 张莹, 王伟灵, 杨沁彤, 等. 血清 VCAM – 1、FGF2 等炎症因子与难愈性糖尿病足的相关性研究[J]. 检验医学, 2014, 29(5):472 – 476.

[17] 李国艳, 程艳刚, 曾桐春, 等. 基于网络药理学的分心木总黄酮抗 2 型糖尿病作用机制研究及关于 AKT/FoxO1 信号通路的细胞实验验证[J]. 药物评价研究, 2019, 42(1):30 – 40.

[18] JIAO H, ZHANG Y, YAN ZB, et al. Caveolin – 1 Tyr14 phosphorylation induces interaction with TLR4 in endothelial cells and mediates My D88 – dependent signaling and sepsis – induced lung inflammation [J]. J Immunol, 2013, 191 (12) : 6191 – 6199.

[19] FENG SF, YU HH, YU Y, et al. Levels of inflammatory cytokines IL – 1 β , IL – 6, IL – 8, IL – 17A, and TNF – α in aqueous humor of patients with diabetic retinopathy[J]. J Diabetes Res, 2018, 2018:8546423.

[20] 夏梦琳. 复方葛根芩连汤干预 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝病的临床观察及与 FGF21、APN、TNF – α 水平相关性的研究[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2017.

(收稿日期:2021 – 04 – 05;修回日期:2021 – 10 – 12)