

人参-黄芪药对治疗 2 型糖尿病作用机制的网络药理学研究

张晓川, 朱春胜, 周 政, 聂安政, 贾文瑞, 于东升*

郑州大学第一附属医院 中医医学部, 河南 郑州 450052

摘要: **目的** 采用网络药理学方法研究人参-黄芪药对治疗 2 型糖尿病的作用机制。**方法** 利用中药系统药理学技术平台 (TCMSP) 获取人参-黄芪药对的主要成分和对应靶点, 通过 UniProt 和 DrugBank 数据库查询靶点对应的基因, 运用 Cytoscape3.6.1 构建活性成分-靶点相互作用网络。然后通过 TTD、DigSee、CTD 多个数据库查询 2 型糖尿病的相关靶点, 与人参-黄芪药对作用靶点取交集后获得人参-黄芪药对-T2DM 疾病交集靶点。运用 STRING 在线数据库构建蛋白相互作用 (PPI) 网络, 最后通过 DAVID 进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析。**结果** 筛选得到 41 个活性化合物, 对应靶点 219 个, 关键靶点涉及 PTGS2、PTGS1、ADRB2、NCOA2、SCN5A 等。PPI 网络包含 36 个蛋白, 包括 BCL2、CASP3、CASP8、TGFB1、NOS2、PPARG 等。GO 功能分析获得 269 个条目 ($P < 0.05$), KEGG 通路富集得到 71 条信号通路 ($P < 0.05$), 包括胰岛素抵抗通路、PI3K/Akt 信号通路、脂肪细胞因子信号通路等。**结论** 人参-黄芪药对治疗 2 型糖尿病是多成分、多靶点、多通路协同作用, 主要参与炎症反应、细胞凋亡、氧化应激等发挥作用。

关键词: 人参; 黄芪; 2 型糖尿病; 网络药理学; 作用机制

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2020)05-0842-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.05.004

Network pharmacology study on the mechanism of *Ginseng Radix et Rhizoma* and *Astragali Radix* drug pair in treatment of type 2 diabetes mellitus

ZHANG Xiao-chuan, ZHU Chun-sheng, ZHOU Zheng, NIE An-zheng, JIA Wen-rui, YU Dong-sheng

Department of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Abstract: Objective To explore the mechanism of *Ginseng Radix et Rhizoma* and *Astragali Radix* drug pair in treatment of type 2 diabetes mellitus using network pharmacology. **Methods** The active compounds and targets of *Ginseng Radix et Rhizoma* and *Astragali Radix* drug pair were obtained by the analysis of traditional Chinese medicine system pharmacology platform (TCMSP), and UniProt and DrugBank databases were used to extract the gene names of the targets. Cytoscape3.6.1 software was used to construct the compound-target network. The disease targets corresponding to T2DM were obtained by using TTD, DigSee, and CTD databases. The *Ginseng Radix et Rhizoma* and *Astragali Radix* drug pair - T2DM disease intersection targets were obtained after intersecting with the target of *Ginseng Radix et Rhizoma* and *Astragali Radix* drug pair. PPI network was constructed by STRING online database, and gene ontology (GO) analysis of potential genes and pathway enrichment analysis of Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) were carried out using DAVID. **Results** A total of 41 kinds of effective compounds and 219 targets were selected. Key targets included PTGS2, PTGS1, ADRB2, NCOA2, and SCN5A etc. The PPI core network contained 36 protein, and key protein involved in BCL2, CASP3, CASP8, TGFB1, NOS2, and PPARG, etc. The functional analysis of GO obtained 269 GO items ($P < 0.05$), and There were 71 signal pathways ($P < 0.05$) in the KEGG pathway enrichment screening, involving insulin resistance, PI3K-Akt signaling pathway and adipocytokine signaling pathway and so on. **Conclusion** *Ginseng Radix et Rhizoma* and *Astragali Radix* drug pair is a complex process of multi-component, multi-target and multi-pathway in the treatment of type 2 diabetes mellitus, which mainly participate in inflammatory reaction, apoptosis and oxidative stress and so on.

Key words: *Ginseng Radix et Rhizoma*; *Astragali Radix*; type 2 diabetes mellitus; network pharmacology; mechanism of action

收稿日期: 2020-01-20

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金资助项目 (81900468); 中华医学会临床药学会 - 吴阶平基金会青年基金项目 (LCYX-Q025)

作者简介: 张晓川, 主管药师, 硕士, 研究方向为临床中药学。E-mail: xiaochuanzhang1990@163.com

*通信作者 于东升, 主管药师, 博士, 研究方向为药理学。E-mail: dsyu2008@163.com

糖尿病是一种以高血糖为主要特征的内分泌代谢性疾病,根据发病机制不同,可分为1型糖尿病和2型糖尿病^[1]。随着生活水平的提高,2型糖尿病患病率从1980年的0.67%飙升至2013年的10.4%,男性略高于女性^[2]。2型糖尿病患者常合并代谢综合征,因此治疗策略通常是综合性的,包括降血糖、降血压、调节血脂、控制体质量和改善生活方式等治疗措施。但上述方法很难治愈2型糖尿病,因此迫切需要开发有效治疗药物,而中药以其多成分多靶点起效的优势,在2型糖尿病的治疗中起到了巨大的作用。

人参为五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的干燥根和根茎,具有大补元气、生津养血的功效,可以用于治疗津伤口渴、内热消渴等证。黄芪为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fish) Bunge var. *Mongholicus* (Bunge) Hsiao 或膜荚黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge 的干燥根,具有补气升阳、利水消肿、生津养血的功效,临床常用于治疗表虚自汗、内热消渴等证。现代研究表明人参能够通过调节人体对葡萄糖的吸收,改善胰岛素的分泌起到降血糖作用^[3],而黄芪中的黄芪甲苷能够改善胰岛素抵抗,增强胰岛素敏感性起到治疗2型糖尿病的作用^[4]。目前,临床常采用人参-黄芪药对治疗2型糖尿病,然而其作用机制尚不清楚。网络药理学是基于生物学理论,采用复杂的生物网络模型,揭示药物、靶点、疾病间复杂的生物关系,探索药物作用机制,其系统性的特点与中药多组分多靶点协同作用不谋而合,被广泛应用于药学、医学等^[5-7]。本研究基于网络药理学方法分析人参-黄芪药对治疗2型糖尿病的作用机制,以期对实验研究和临床合理用药提供参考。

1 材料与方法

1.1 化学成分收集

利用中药系统药理学分析平台 TCMSP (<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>) 检索人参、黄芪两药的所有化学成分及靶点,以口服生物利用度(OB)≥30%和类药性(DL)≥0.18作为筛选条件。

1.2 靶点的收集及化合物-靶点网络的构建

采用 TCMSP 检索人参-黄芪药对中所有靶蛋白,并通过 UniProt 蛋白数据库(<http://www.uniprot.org>)和 DrugBank 数据库(<http://www.drugbank.ca>)将收集到的靶点蛋白名称转换为基因的 ID 名。将活性化合物及基因名导入 Cytoscape 3.6.1 软件构建化

物-靶点网络,并分析化合物和靶点间的度值。

1.3 糖尿病相关靶点筛选

利用 DigSee (<http://210.107.182.61/geneSearch/>)、TTD(<http://bidd.nus.edu.sg/group/cjttd/>)和 CTD(<https://ctdbase.org>)数据库,以“Type 2 diabetes mellitus”为关键词,分别检索3个数据库中与2型糖尿病相关的基因,然后去重合并所有获得的基因数据,将人参-黄芪中有效成分对应的靶点和2型糖尿病的靶点上传在线韦恩图(<http://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)进行匹配,绘制韦恩图获得人参-黄芪药对治疗 T2DM 的关键靶点。

1.4 靶蛋白相互作用网络构建

采用 STRING 数据库 (Version 10.5 <https://string-db.org/>) 将人参-黄芪药对的对应靶点导入 STRING 数据库,设置物种为人类,进行蛋白之间相互作用(PPI)网络的构建。

1.5 核心靶点的通路分析

将关键靶点基因输入 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>),进行 GO 生物学过程富集分析和 KEGG 代谢通路富集分析。

2 结果

2.1 活性化合物的筛选

通过 TCMSP 数据库搜集人参中化合物 190 个,黄芪中化合物 87 个,以 OB≥30%, DL≥0.18 筛选出活性化合物 41 个,其中 22 个来自人参,20 个来自黄芪,1 个共有成分山柰酚。人参-黄芪药对部分活性化合物的信息见表 1。

2.2 化合物-靶点相互作用网络

化合物-靶点网络包括 252 个节点(其中化合物节点 33 个,靶点节点 219 个)和 618 条边,三角形代表人参中化合物,箭形代表黄芪中化合物,菱形代表两者共有化合物,正方形代表靶点,见图 1。41 个化合物中有 8 个化合物未参与网络构建。通过分析发现,网络中每个化合物平均与 18.73 个靶点相互作用,而每个靶点平均与 2.82 个化合物相互作用,这正说明人参-黄芪药对多成分多靶点之间共同作用的机制。根据网络拓扑学性质筛选度值较大的节点进行分析,度值越大说明与节点相连的边越多,越可能是关键的化合物或靶点。度值排名前 5 的化合物分别是槲皮素、山柰酚、7-O-甲基异戊醇、β-谷甾醇、芒柄花素,分别能与 148、59、43、36、36 个靶点相互作用。度值排名前 5 的靶点分别是前列腺素 G/H 合酶 2 (PTGS2)、前列腺素 G/H 合酶 1

表 1 人参-黄芪药对部分活性化合物的基本信息

Table 1 Basic information of active compounds in *Ginseng Radix et Rhizoma* and *Astragali Radix* drug pair

编号	化合物	OB/%	DL	药材
MOL002879	邻苯二甲酸二异辛酯	43.59	0.39	人参
MOL000449	豆甾醇	43.83	0.76	人参
MOL000358	β -甾固醇	36.91	0.75	人参
MOL003648	高丽槐素	65.83	0.54	人参
MOL000422	山柰酚	41.88	0.24	人参、黄芪
MOL005317	脱氧三尖杉酯碱	39.27	0.81	人参
MOL005318	2,2'-二氨基(4-羟基苯甲酸)	40.45	0.20	人参
MOL005320	花生四烯酸	45.57	0.20	人参
MOL005321	果丁酮 A	65.90	0.34	人参
MOL005344	人参皂苷 Rh ₂	36.32	0.56	人参
MOL005348	人参皂苷 Rh ₄	31.11	0.78	人参
MOL005356	3,3,5-三甲基-11H-吡喃并[3,2-a]呋唑	61.22	0.31	人参
MOL005357	五味子素 B	31.99	0.83	人参
MOL005360	malkangunin	57.71	0.63	人参
MOL005376	人参二醇	33.09	0.79	人参
MOL000787	原阿片碱	59.26	0.83	人参
MOL000211	白桦脂酸	55.38	0.78	黄芪
MOL000239	5,4'-二羟基-3,7-二甲氧基黄酮	50.83	0.29	黄芪
MOL000296	常春藤皂苷元	36.91	0.75	黄芪
MOL000354	异鼠李素	49.60	0.31	黄芪
MOL000387	联苯双酯	31.10	0.67	黄芪
MOL000392	芒柄花素	69.67	0.21	黄芪
MOL000398	二氢异黄酮	109.99	0.30	黄芪
MOL000417	毛蕊异黄酮	47.75	0.24	黄芪
MOL000098	槲皮素	46.43	0.28	黄芪

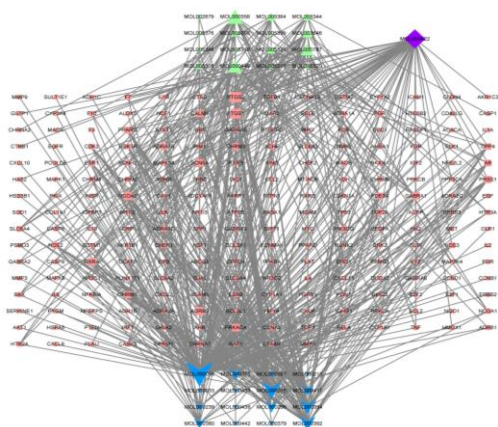


图 1 人参、黄芪化合物-靶点网络图

Fig. 1 Target network diagram of compound of *Ginseng Radix et Rhizoma* and *Astragali Radix* drug pair

(PTGS1)、 β -2 肾上腺素能受体 (ADRB2)、核受体辅激活剂 2 (NCOA2)、钠通道蛋白 5 型 α 亚基 (SCN5A), 分别与 22、20、15、15、14 个化合物相互作用。

2.3 人参-黄芪药对与 2 型糖尿病的交集基因

通过数据库找到人参化合物 112 个作用靶点, 黄芪化合物 205 个作用靶点, 2 型糖尿病 276 个相关基因。通过韦恩图可以看出人参-黄芪药对化合物的作用靶点与 2 型糖尿病共有 36 个交集基因。人参、黄芪与 2 型糖尿病三者共有基因有 20 个, 分别是凋亡调节基因 bcl-2 (BCL2)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (CASP3)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 8 (CASP8)、转化生长因子 β 1 (TGFB1)、一氧化氮合酶 2 (NOS2)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ

(PPARG)、二肽基肽酶IV (DPP4)、一氧化氮合酶3(NOS3)、转录因子P65(RELA)、RAC- α 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(AKT1)、肿瘤坏死因子(TNF)、血红素氧化酶1(HMOX1)、细胞色素P450 1A2(CYP1A2)、细胞间粘附分子1(ICAM1)、E-选择素(SELE)、血管细胞粘附蛋白1(VCAM1)、促葡萄糖转运蛋白4(SLC2A4)、胰岛素受体(INSR)、谷胱甘肽S-转移酶Mu1(GSTM1)、非受体1型蛋白-酪氨酸磷酸酶的mRNA(PTPN1);黄芪与2型糖尿病的共有基因有16个,分别是肌肉糖原磷酸化酶(PYGM)、过氧化物酶体增殖物激活受体 δ (PPARD)、NAD 依赖的脱乙酰化酶 Sirtuin-1(SIRT1)、表皮生长因子受体(EGFR)、Bcl-2样蛋白1(BCL2L1)、白细胞介素10(IL10)、白细胞介素6(IL6)、超氧化物歧化酶[Cu-Zn](SOD1)、蛋白激酶C β 型(PRKCB)、肠道麦芽糖酶-葡萄糖酶(MGAM)、组织型纤溶酶原激活物(PLAT)、纤溶酶原激活物抑制剂1(SERPINE1)、磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸3-磷酸酶和双特异性蛋白磷酸酶PTEN(PTEN)、白细胞介素-1 α (IL1A)、过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPARA)、C反应蛋白(CRP)。人参-黄芪药对作用靶点与2型糖尿病的交集基因见图2。

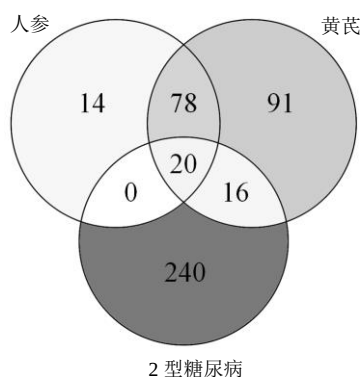


图2 人参-黄芪药对作用靶点与2型糖尿病的交集基因

Fig. 2 Intersection of target genes of type 2 diabetes mellitus and *Ginseng Radix et Rhizoma* and *Astragali Radix* drug pair

2.4 人参-黄芪药对关键基因蛋白互作网络分析

通过String数据库将人参-黄芪药对中与2型糖尿病相关的36个潜在作用靶点基因导入,获得蛋白质之间相互作用关系图。蛋白PPI网络图包含36个节点,271条边,平均节点度15.1,节点表示蛋

白,边表示蛋白与蛋白间的互作关系,线条越粗关联度越大,见图3。

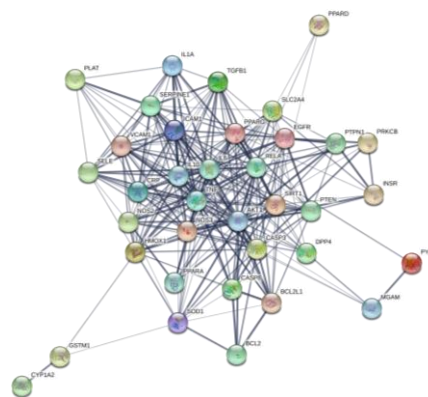


图3 人参-黄芪药对靶蛋白PPI网络

Fig. 3 PPI network of target proteins from *Ginseng Radix et Rhizoma* and *Astragali Radix* drug pair

2.5 人参-黄芪药对关键靶点基因生物功能及通路分析

利用DAVID对关键靶点基因进行GO和KEGG pathway 富集分析。从细胞组分(CC)、分子功能(MF)和生物学途径(BP)3个不同角度对基因功能分析,得到GO条目269个($P<0.05$),其中CC相关条目19个, MF条目32个, BP条目218个, 分别见图4、5、6。KEGG 通路富集分析得到71条信号通路($P<0.05$),表2列举显著性最高的40条通路,包括NF- κ B 信号通路、缺氧诱导因子(HIF-1)信号通路、胰岛素抵抗、NOD样受体信号通路、TNF信号通路、PI3K/Akt信号通路、脂肪细胞因子信号通路、AMPK信号通路、FoxO信号通路等,人参-黄芪药对可以通过多条通路作用于2型糖尿病。

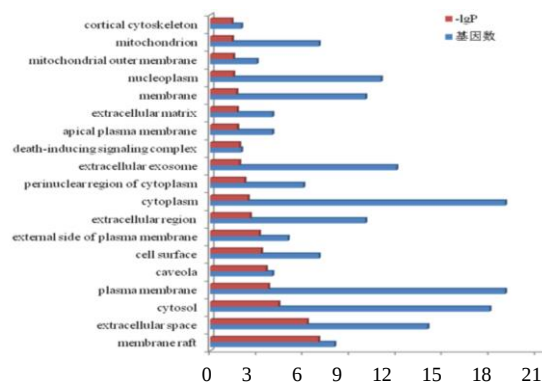


图4 CC的GO富集分析

Fig. 4 GO enrichment analysis of CC

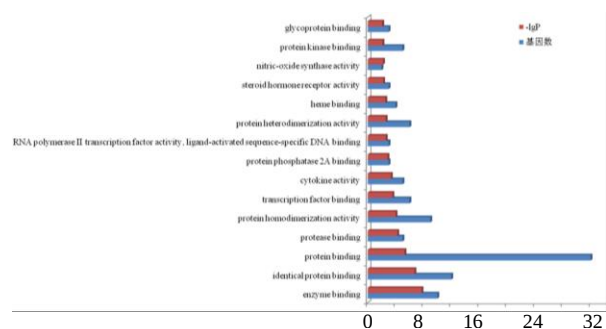


图 5 MF 的 GO 富集分析

Fig. 5 GO enrichment analysis of MF

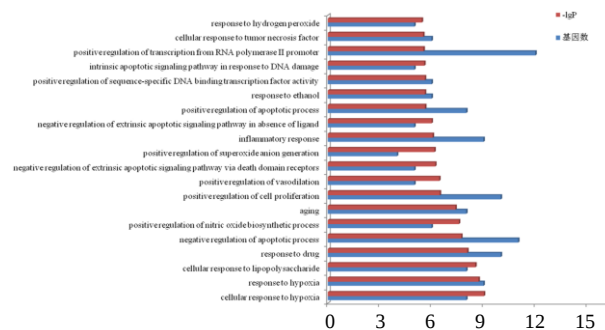


图 6 BP 的 GO 富集分析

Fig. 6 GO enrichment analysis of BP

表 2 人参-黄芪药对治疗 2 型糖尿病的关键通路

Table 2 Key pathway of Ginseng Radix et Rhizoma and Astragali Radix drug pair in treatment of type 2 diabetes mellitus

序号	通路	基因数	P-Value	序号	通路	基因数	P-Value
1	HIF-1 信号通路	11	1.73E-11	21	肌萎缩性侧索硬化症	5	9.76E-5
2	胰岛素抵抗	11	5.71E-11	22	军团菌病	5	1.32E-4
3	弓形虫病	10	1.85E-9	23	甲型流感	7	1.79E-4
4	结核	11	7.58E-9	24	MAPK 信号通路	8	1.92E-4
5	非洲锥虫病	7	9.23E-9	25	HTLV-I 感染	8	1.97E-4
6	癌症通路	14	1.75E-8	26	PI3K-Akt 信号通路	9	2.13E-4
7	乙型肝炎	10	2.15E-8	27	胰腺癌	5	2.72E-4
8	恰加斯病(美洲锥虫病)	9	2.73E-8	28	脂肪细胞因子信号通路	5	3.62E-4
9	非酒精性脂肪肝病	10	3.06E-8	29	破骨细胞分化	6	4.14E-4
10	TNF 信号通路	9	3.42E-8	30	前列腺癌	5	8.65E-4
11	疟疾	7	1.10E-7	31	类风湿关节炎	5	8.65E-4
12	FoxO 信号通路	9	1.99E-7	32	Toll 样受体信号通路	5	0.001 730 877
13	细胞凋亡	7	4.63E-7	33	癌症中的小分子 RNA	7	0.002 463 545
14	阿米巴病	8	6.46E-7	34	NOD 样受体信号通路	4	0.002 557 528
15	百日咳	7	1.45E-6	35	癌症中的蛋白聚糖	6	0.002 766 838
16	炎性肠病	6	1.34E-5	36	mTOR 信号通路	4	0.002 827 765
17	利什曼病	6	2.24E-5	37	AMPK 信号通路	5	0.002 981 343
18	鞘脂信号通路	7	2.24E-5	38	大肠癌	4	0.003 419 641
19	小细胞肺癌	6	5.37E-5	39	胶质瘤	4	0.003 909 850
20	NF-κB 信号通路	6	6.01E-5	40	丙型肝炎	5	0.003 950 941

3 讨论

本研究利用网络药理学对人参-黄芪药对进行研究,以 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 作为筛选条件,共筛选出 41 个活性化合物,作用于 219 个靶点。度值排名前 5 的化合物分别是槲皮素、山柰酚、7-O-甲基异戊醇、 β -谷甾醇、芒柄花素,其中槲皮素、芒柄花素、7-O-甲基异戊醇来自黄芪, β -谷甾醇来自

人参,山柰酚为二者共有活性化合物。槲皮素是典型的黄酮类化合物,具有多种生理活性,包括抗氧化、抗血栓、抗炎、心血管保护作用等,研究发现槲皮素具有抗糖尿病的作用以及减轻其并发症的作用,而且每日成人槲皮素的摄入量与 2 型糖尿病的发病率呈负相关^[8-10]。众所周知,高血糖和氧化应激在糖尿病血管并发症的发病机制中起重要作用,

槲皮素能够减轻高糖诱导的大鼠氧化应激指标,降低血糖,治疗效果与二甲双胍一致,减轻大鼠外周胰岛素抵抗^[11-12]。芒柄花素具有抗肿瘤、降血脂、抗菌、抗脂质过氧化、清除氧自由基等作用。 β -谷甾醇具有良好的抗肿瘤作用,Rajavel等^[13]发现 β -谷甾醇能够下调A549细胞中Trx/Trxl还原酶的表达抑制癌细胞生长。山柰酚属于类黄酮化合物,目前发现山柰酚不仅能够保护胰岛 β 细胞功能,改善胰岛素抵抗,降低血糖、血脂,还对糖尿病微血管及大血管病变起保护作用^[14-18]。

人参-黄芪药对与2型糖尿病交集靶点共36个,说明人参-黄芪药对是通过多靶点协同起到治疗2型糖尿病的作用。AKT1是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是胰岛素信号通路下游重要靶点,具有抑制细胞凋亡和调节代谢作用^[19-20]。同时,AKT1能够阻止胰岛素受体去磷酸化,调节葡萄糖转运环节^[21]。在蛋白互作网络中AKT1的节点度最高,说明其治疗糖尿病过程中起到重要作用。GO富集结果主要集中在生物过程,共218个条目,涉及细胞对缺氧的反应、细胞对脂多糖的反应、凋亡过程的负调节、细胞增殖的正调节、炎症反应等。KEGG通路富集分析发现多条与2型糖尿病相关的通路,包括HIF-1信号通路、胰岛素抵抗通路、PI3K/Akt信号通路、脂肪细胞因子信号通路、AMPK信号通路等。研究显示PI3K/Akt信号通路是人体维持正常代谢所必须的,是胰岛素信号转导的主要途径,起到调控葡萄糖稳态和脂质代谢的作用,其失衡会导致T2DM的发生^[22]。AMPK是人体糖代谢的主要调控因子,在细胞的能量稳态调节中起到至关重要的作用,研究表明激活AMPK信号通路能够抑制糖异生代谢^[21, 23]。

综上所述,本研究利用网络药理学方法对人参-黄芪药对所含的活性成分、靶点及作用途径进行研究,发现人参-黄芪药对能够通过多成分、多靶点、多种生物途径及多条通路达到治疗2型糖尿病的目的,为人参-黄芪药对临床治疗糖尿病提供了理论基础。

参考文献

- [1] 施岚尔, 聂课朝, 张文婧, 等. 基于网络药理学的小陷胸汤治疗2型糖尿病的药理机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(4): 198-206.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-

344.

- [3] 洪佳娜, 李冰冰, 陈桢琳, 等. 人参茎叶总皂苷治疗2型糖尿病的网络药理学研究[J]. 广东药科大学学报, 2020, 36(1): 50-59.
- [4] 胡桂祯, 徐冰, 徐涛, 等. 黄芪多糖干预2型糖尿病机制研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(9): 95-100.
- [5] 孙晓丽, 杨若聪, 刘俊杰, 等. 基于网络药理学研究龙生蛭胶囊抗脑卒中的作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(5): 2165-2168.
- [6] 杨晓娟, 胡黄婉茵, 张海珠, 等. 基于网络药理学的气滞胃痛颗粒抗炎镇痛活性作用分析[J]. 中草药, 2019, 50(13): 3094-3106.
- [7] 宗阳, 董宏利, 陈婷, 等. 基于网络药理学黄芩-黄连药对治疗2型糖尿病作用机制探讨[J]. 中草药, 2019, 50(4): 888-894.
- [8] 李聪, 胡强, 张燕翔, 等. 槲皮素的药理学活性研究进展[J]. 湖北中医杂志, 2018, 40(6): 63-66.
- [9] Yao Z X, Gu Y Q, Zhang Q, et al. Estimated daily quercetin intake and association with the prevalence of type 2 diabetes mellitus in Chinese adults[J]. *Eur J Nutr*, 2019, 58(2): 819-830.
- [10] Shi G J, Li Y, Cao Q H, et al. *In vitro* and *in vivo* evidence that quercetin protects against diabetes and its complications: a systematic review of the literature[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 1085-1099.
- [11] Chis I C, Mihai S, Moldovan R, et al. Vascular impact of quercetin administration in association with moderate exercise training in experimental type 1 diabetes[J]. *Rev Rom Med Lab*, 2019, 27(3): 269-279.
- [12] 葛凌, 蔡亚军, 王章达. 槲皮素对2型糖尿病大鼠胰岛胰岛素抵抗的改善作用及FGF21/MAPK信号通路的影响[J]. 中国药师, 2019, 22(3): 418-421.
- [13] Rajavel T, Packiyaraj P, Suryanarayanan V, et al. β -Sitosterol targets Trx/Trxl reductase to induce apoptosis in A549 cells via ROS mediated mitochondrial dysregulation and p53 activation[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2071.
- [14] Alkhalidy H, Moore W, Zhang Y L, et al. Small molecule kaempferol promotes insulin sensitivity and preserved pancreatic β -Cell mass in middle-aged obese diabetic mice[J]. *J Diabetes Res*, 2015: 532984.
- [15] Luo C, Yang H, Tang C Y, et al. Kaempferol alleviates insulin resistance via hepatic IKK/NF- κ B signal in type 2 diabetic rats[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 28(1): 744-750.
- [16] Peng X, Zhang G W, Liao Y J, et al. Inhibitory kinetics and mechanism of kaempferol on α -glucosidase[J]. *Food Chem*, 2016, 190: 207-215.
- [17] 朱丹, 金子夜. 重视糖尿病视网膜病变相关细胞因

- 子的研究 [J]. 中华眼科医学杂志: 电子版, 2014, 4(4): 190-192.
- [18] 孔令希. 山柰酚抗动脉粥样硬化作用机理探讨及其药代动力学研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2014.
- [19] Matsubara A, Wasson J C, Donelan S S, *et al.* Isolation and characterization of the human AKT1 gene, identification of 13 single nucleotide polymorphisms (SNPs), and their lack of association with Type II diabetes [J]. *Diabetologia*, 2001, 44(7): 910-913.
- [20] Alwhaibi A, Verma A, Adil M S, *et al.* The unconventional role of Akt1 in the advanced cancers and in diabetes-promoted carcinogenesis [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 104270.
- [21] 高莹, 张晶璇, 黄羚. 基于网络药理学挖掘玉米须干预糖尿病的机制研究 [J]. 天津中医药, 2019, 36(7): 705-709.
- [22] Huang X J, Liu G H, Guo J, *et al.* The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes [J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(11): 1483-1496.
- [23] 张利军. 玛咖对 2 型糖尿病降糖作用及机理研究 [D]. 北京: 中国科学院大学, 2017.