

基于网络药理学和分子对接法探讨槲皮素治疗2型糖尿病的作用机制

任莉¹, 王凯杰¹, 宗阳^{2,3*}

1. 南京中医药大学江阴附属医院, 江苏 江阴 214400

2. 南京中医药大学附属苏州市中医医院, 江苏 苏州 215009

3. 苏州市吴门医派研究院, 江苏 苏州 215009

摘要: 目的 基于网络药理学和分子对接技术探讨槲皮素治疗2型糖尿病(T2DM)的作用机制。方法 通过TCMSP和PharmMapper数据库查询槲皮素的作用靶点, Genecards和CTD数据库收集T2DM的相关靶点, 求出槲皮素-T2DM交集靶点并利用STRING和DAVID数据库对交集靶点进行通路分析, 使用Cytoscape 3.6.1软件进行“靶点-通路”网络的构建, 利用Auto Dock Vina进行分子对接预测槲皮素对T2DM作用靶点的结合能。结果 筛选出槲皮素的潜在靶点312个, 与T2DM相关的靶点121个, 核心靶点6个: NOS3、CYP1B1、NOS2、TGFB1、TTR和CDKN1A。KEGG信号通路30条, 涉及toll样受体信号通路、MAPK信号通路、胰岛素信号通路等。分子对接结果显示, 槲皮素与6个核心基因的分子对接亲和力均远小于-20 kJ/mol, 结合活性较好。结论 槲皮素治疗T2DM具有多靶点、多通路的作用特点, 可能是通过作用于NOS3、CYP1B1、NOS2等核心基因调控toll样受体信号通路、MAPK信号通路、胰岛素信号通路等发挥作用。

关键词: 网络药理学; 分子对接; 槲皮素; 2型糖尿病; 作用机制

中图分类号: R961 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)10-1964-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.10.007

Mechanism of quercetin in treatment of type 2 diabetes mellitus based on network pharmacology and molecular docking method

REN Li¹, WANG Kaijie¹, ZONG Yang^{2,3}

1. Jiangyin TCM Hospital Affiliated of Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangyin 214400, China

2. Suzhou TCM Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Suzhou 215009, China

3. Suzhou Academy of Women Chinese Medicine, Suzhou 215009, China

Abstract: objective To explore the mechanism of quercetin in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) based on network pharmacology and molecular docking technique. **Methods** Through TCMSP and PharmMapper database query targets of quercetin, Genecards and CTD database to collect the related targets of T2DM, quercetin-T2DM intersection target was obtained and the pathway of intersection target was analyzed by using STRING and DAVID database, using Cytoscape 3.6.1 software "target - pathway" to construct a network diagram, using the Auto Dock Vina molecular docking projections quercetin associativity of T2DM targets. **Results** 312 potential targets of quercetin were screened out. There were 121 T2DM related targets, six core targets (NOS3, CYP1B1, NOS2, TGFB1, TTR and CDKN1A), 30 KEGG signaling pathways including toll like receptor signaling pathway, MAPK signaling pathway and insulin signaling pathway. The results of molecular docking showed that the affinity of quercetin to the six core genes was far less than -20 kJ/mol, and the binding activity was good. **Conclusion** Quercetin in the treatment of T2DM has the characteristics of multi-target and multi-pathway. Its possible mechanism of action is through the intervention of NOS3, CYP1B1, NOS2 and other core genes in regulating toll-like receptor signaling pathway, MAPK signaling pathway and insulin signaling pathway.

Key words: network pharmacology; molecular docking; quercetin; type 2 diabetes mellitus; mechanism

收稿日期: 2020-03-27

基金项目: 苏州市“科教兴卫”青年课题(KJXW2019044); 苏州市科技局指导性课题(SYSD2019149); 苏州市中医医院院级科技计划项目(YQN2017004)

第一作者: 任莉, 副主任中药师, 本科。Tel: 17768319323 E-mail: 723848103@qq.com

*通信作者: 宗阳, 中药师, 硕士研究生。Tel: (0512)67872502 E-mail: 1181835152@qq.com

糖尿病是一种由多因素相互作用所致的代谢性疾病,由于胰岛素分泌缺乏和(或)其生物作用障碍,导致糖、蛋白质、脂肪、水和电解质等代谢紊乱^[1]。据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)预测^[2],到2040年,全球将会有6.42亿人患有糖尿病,而中国糖尿病患者将达到1.51亿,位居世界首位。2015年我国有130万人死于糖尿病及其并发症,其中40.8%的人年龄低于60岁,逐渐呈现年轻化趋势^[3]。

面对如此庞大的患者群和由糖尿病及其并发症所带来的危害,医生们尝试各种治疗方法来治疗和减缓患者病情及痛苦。化学药治疗效果明显,方法主要是使用双胍类药物、血管紧张素转换酶抑制剂、胰岛素增敏剂等^[4],但通常易反弹且药效不持久,并且副作用很大。天然药物一直是人类防病治病的主要来源,近10年来天然药物化学在新药研发中的作用又重新受到科学家的重视,天然产物已成为发现治疗重大疾病的药物或重要先导化合物的主要源泉之一。如何从天然药物中选取一种治疗2型糖尿病(T2DM)成为当下研究的重点和难点。

槲皮素(quercetin)又名栎精、槲皮黄素,是一种天然黄酮类化合物,可以从许多植物的花、叶、果实中提取而得^[5],中药系统药理学分析平台(TCMSP)显示槲皮素存在于188种中药中,如贯叶金丝桃、柴胡、甘草等。现代药理学研究表明^[6],槲皮素具有多种生物活性,如抗氧化、抗病毒、抗炎作用,在细胞和动物实验中可以用来治疗肝、心、脾、肺、肾、骨科疾病、神经系统疾病等。网络药理学是基于系统生物学的理论,对生物系统的网络分析,选取特定信号节点进行多靶点药物分子设计的新学科^[7-8]。网络药理学强调对信号通路的多途径调节,提高药物的治疗效果,降低毒副作用,从而提高新药临床试验的成功率,节省药物的研发费用。分子对接作为直接设计药物的方法在计算机辅助药物设计方法中应用比较成熟,其实质就是利用计算机技术,通过化学计量学方法模拟分子的几何结构和分子间作用力,研究分子间的相互作用,寻找小分子(或配体)与已知结构的大分子(或受体)活性位点的低能结合模式的过程^[9]。本研究拟通过网络药理学对槲皮素作用靶点和T2DM相关的疾病靶点进行聚类分析,得出槲皮素作用于T2DM的交集靶点,进而运用分析软件对化合-靶点进行分子对接以及代谢通路分析等,最终确定槲皮素治疗T2DM的分子-靶点-通路作用机制,为后期的深入研究以及新药开发

提供参考。

1 材料与方法

1.1 槲皮素作用靶点的获取

借助中药系统药理学分析平台^[10](TCMSP)(<http://tcmspw.com/>),以“quercetin”为关键词检索槲皮素中的作用靶点。采用反向药效团匹配的方法将槲皮素以*.mol2格式上传到PharmMapper^[11](<http://www.lilab-ecust.cn/pharmmapper/>)网站,将靶点种类设定为Human Protein Targets Only(v2010,2241),其他参数均为默认设置。

1.2 T2DM相关靶点的获取

通过CTD^[12](<http://ctdbase.org>)、GeneCards^[13](<https://www.genecards.org/>)等数据库,以“Type 2 diabetes mellitus”为关键词检索与T2DM相关的基因。将几种数据库搜集到的靶点求交集剔除重复项,最终获得T2DM的相关靶点。

1.3 槲皮素和T2DM交集靶点蛋白质互作(PPI)网络的构建

蛋白质相互作用网络是指从生物化学、信号转导和遗传网络的角度研究化合物和疾病相关蛋白质分子之间的相关性^[14]。为了进一步了解槲皮素作用靶点和T2DM相关靶点在蛋白水平上的作用机制,本研究将筛选到的靶点上传至在线韦恩图(<http://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>),得到槲皮素与T2DM的交集基因。

STRING数据库^[15](<https://string-db.org/>)是一个在线搜索已知的蛋白互作关系的数据库,目前已经更新到11.0版本,共存储了2031个物种,9643763种蛋白,1380838440个相互作用的信息。运用STRING数据库得出交集基因作用关系进而使用Cytoscape软件^[16](<http://www.cytoscape.org/>)进行可视化分析,通过Degree值大小评价PPI网络中蛋白质关系强弱。

1.4 通路和GO分析

为了进一步了解上述筛选出的核心靶点的功能以及在信号通路中的作用,将筛选得到的槲皮素治疗T2DM的靶点导入DAVID数据库^[17](<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>),通过输入靶基因名称列表并限定物种为人,将所有靶基因名称校正为其官方名称(official gene symbol),经上述数据库检索和转化操作,设定阈值 $P < 0.05$,进行GO(gene ontology)生物学过程富集分析和KEGG(KEGG pathway analysis)信号通路富集分析并用在线绘图

网站 Omishare Tools (<http://www.omicshare.com/tools/index.php/>) 将其结果以高级气泡图的形式呈现。

1.5 成分-靶点分子对接

先用 ChemOffice 软件构建槲皮素 3D 结构保存为 *.mol2 格式并使其能量最小化。根据网络药理学删选出的结果,从 PDB 数据^[18] (<https://www.rcsb.org/>) 下载蛋白质 3D 结构 *.PDB 格式,运用 PyMOL 软件对蛋白质进行去水、加氢等操作,利用 Auto Dock 软件将槲皮素及靶蛋白格式转换为 *.pdbqt 格式,最后运行 PyRx 进行对接^[19]。结合能小于 0 说明配体与受体可以自发结合,目前对于活性分子的靶点筛选尚无统一标准,经查阅文献^[20],这里选取结合能 ≤ -5.0 kJ/mol 作为槲皮素治疗 T2DM 作用靶点的筛选依据。

2 结果

2.1 槲皮素的化学结构及其潜在靶点信息

通过 TCMSp 数据库以及 PharmMapper 网站查找槲皮素已报道的靶点,最终得到槲皮素的潜在靶点共 342 个,将靶点名称上传到 UniProt 数据库 (<http://www.uniprot.org/>),并限定物种为“Homo sapiens”,校正靶点名称为官方名称,由此获取与槲皮素相关的靶点信息,最终得到 312 个靶点。

2.2 T2DM 相关靶点数据构建及对比分析

在 CTD、GeneCards 数据库共筛选出 37 525 (29 117 + 8 408) 个基因,选取 250 个相关度得分较高的基因,

然后将 2 个数据库得到的结果求并集并且删除重复项,得到 424 个与 T2DM 相关的靶点。对槲皮素靶点与 T2DM 相关发病机制靶点进行核查比对,得出槲皮素中与 T2DM 相关发病机制的 121 个作用靶点基因,包括 MAPK1、JUN、RELA 等。槲皮素作用靶点与 T2DM 相关发病机制靶点韦恩图见图 1。槲皮素对 T2DM 作用靶点的 PPI 网络关系,通过 Cytoscape 软件中 MCODE 插件筛选出 6 个核心基因: NOS3、CYP1B1、NOS2、TGFB1、TTR 和 CDKN1A,见图 2。槲皮素对 T2DM 作用靶点的蛋白互作网络的拓扑学分析,见表 1。经 Network Analyzer 分析网络拓扑学属性发现,PPI 网络(图 2) 包含 104 个节点,484 条边,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,靶点越大表示关联度越强,其中平均节点度为 9.31。

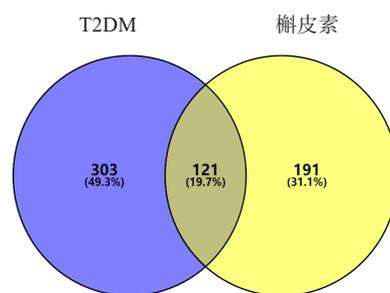


图 1 槲皮素和 T2DM 的交集基因

Fig. 1 Venn diagram of quercetin target and T2DM related pathogenesis target

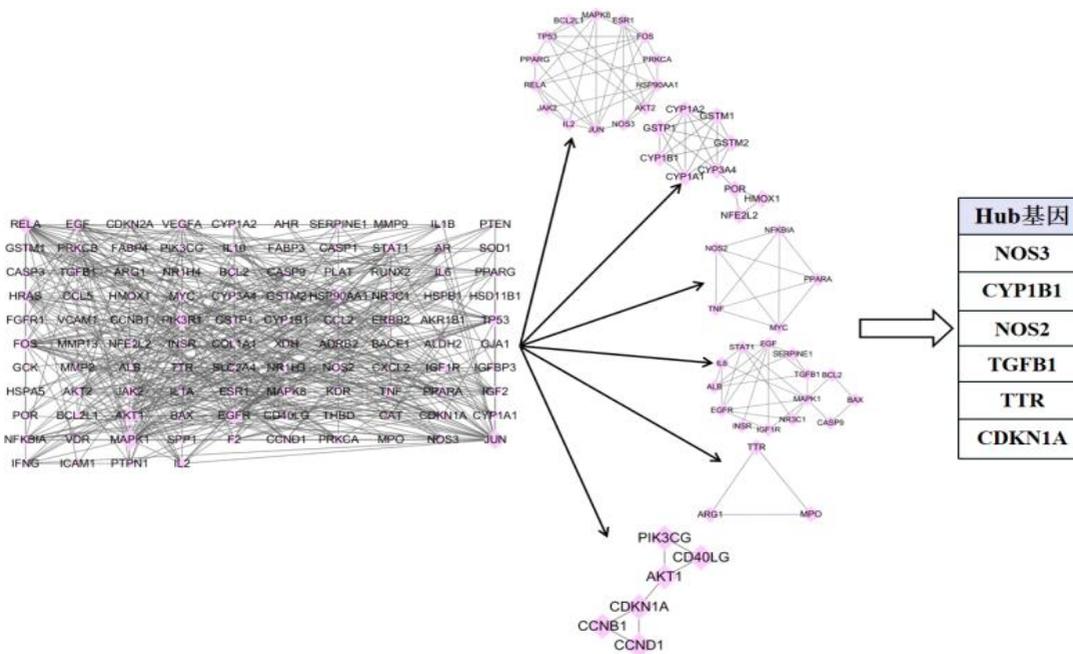


图 2 槲皮素作用于 T2DM 的蛋白质互作网络及核心基因的筛选

Fig. 2 Protein interaction network of quercetin on T2DM and core gene screening

表1 槲皮素蛋白相互作用的拓扑分析(6个核心基因)

Table 1 Topological analysis of quercetin protein interaction (6 hub gene)

目标名称	Uniprot ID	官方基因符号	Degree
内皮一氧化氮合酶	P29474	NOS3	9
细胞色素P450 1B1	Q16678	CYP1B1	5
诱导型一氧化氮合酶	P35228	NOS2	12
转化生长因子β1	P01137	TGFB1	12
转甲状腺素蛋白	P02766	TTR	3
细胞周期蛋白依赖激酶抑制剂1	P38936	CDKN1A	13

2.3 槲皮素对T2DM作用靶点的生物信息学分析

DAVID 中 GO 功能富集分析得到 GO 条目 1 078 个($P < 0.05$), 其中生物过程(BP)条目 941 个, 包括: 对有机物的反应、调节细胞凋亡、调控细胞程序性死亡等; 细胞组成(CC)条目 47 个, 包括: 细胞外空隙、细胞外区域部分、细胞分裂等; 分子功能(MF)条目 90 个, 包括: 相同的蛋白结合、蛋白质的二聚活动、脂质结合等, 见图3。

KEGG 通路富集筛选得到 30 条信号通路($P < 0.05$), 涉及 toll 样受体信号通路、MAPK 信号通路、胰岛素信号通路等, 见图4。

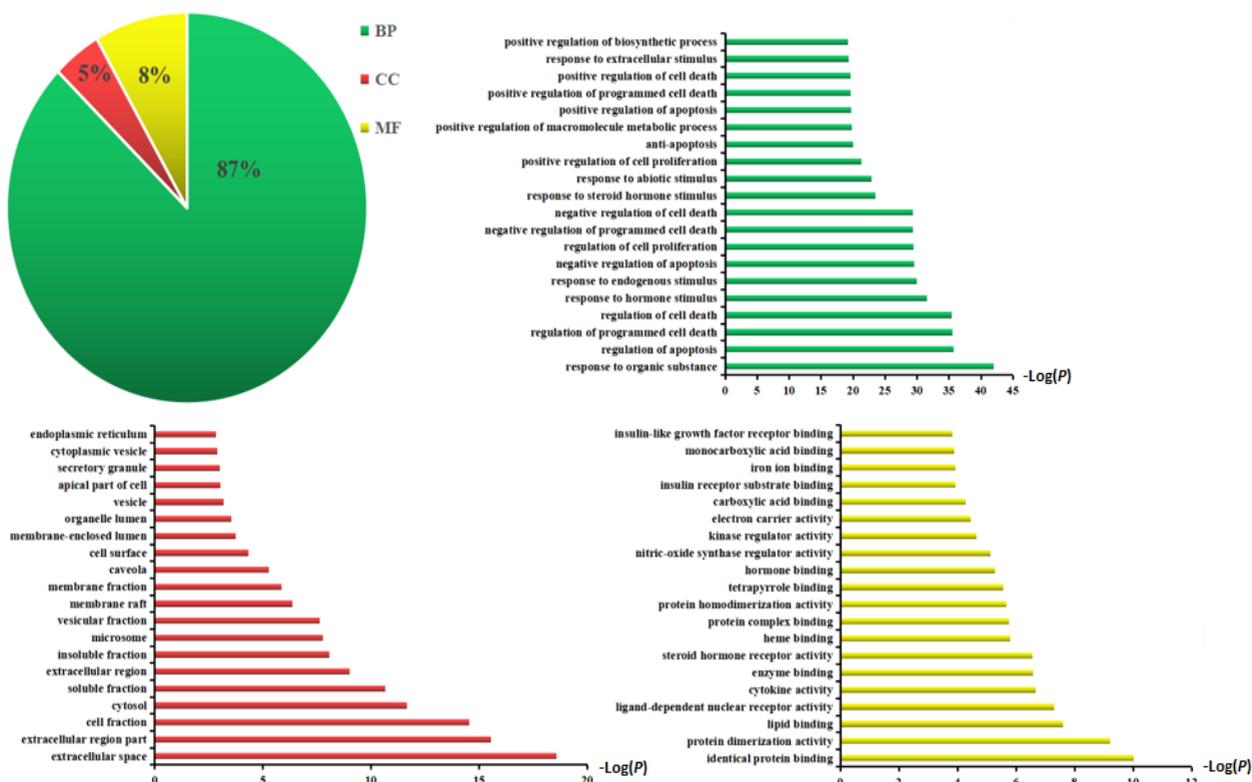


图3 槲皮素目标物 GO 富集分析
Fig. 3 GO enrichment analysis of targets of quercetin

2.4 槲皮素-T2DM 核心作用靶点分子对接结果分析

槲皮素对 T2DM 核心作用靶点分子对接结果如表2和图5所示。一般认为配体与受体结合的构象越稳定能量越低, 发生的作用可能性越大。分子对接结果显示, 槲皮素与6个核心基因分子对接亲和力均远小于-20 kJ/mol, 由此表明槲皮素与预测的T2DM核心作用靶点有较好的结合活性。

3 讨论

糖尿病, 中医学称之为“消渴”, 《黄帝内经》中最早记载“消渴”这一病名。近年来对中医药治疗

T2DM 伴高脂血症的研究已逐年增长。目前已证实有 60 多味中药以及多种中药复方可以降低血糖、改善胰岛素抵抗, 并在改善机体糖脂代谢紊乱、抑制肠道葡萄糖的吸收等方面有积极作用^[21]。中药具有多途径、多靶点、散弹式的治疗特点^[22], 尽管单一成分含量低, 作用不明显, 但可通过多环节起作用, 具有协同效应。实验室前期通过网络药理学对黄芩-黄连治疗 T2DM 的探究发现, 槲皮素在黄芩-黄连化学成中作用的靶点最多^[23]。王建礼等^[24]实验发现槲皮素降低链脲佐菌素诱导的 T2DM 大鼠机体氧化应激水平, 抑制胰岛细胞凋亡及增强肝脏丙

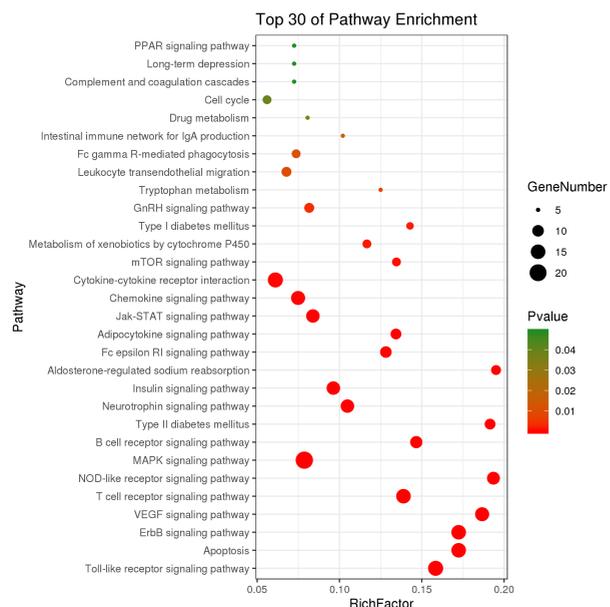


图4 槲皮素治疗T2DM时KEGG富集分析的30条通路
Fig. 4 30 Pathways of analysis of KEGG concentration in treatment of T2DM by quercetin

酮酸激酶活性。葛凌等^[25]发现槲皮素能降低血糖，其治疗效果与二甲双胍一致，可有效减轻大鼠外周胰岛素抵抗，其作用机制可能是激活了胰腺组织中FGF21/MAPK信号通路。

本研究通过数据库和文献挖掘寻找出槲皮素312个作用靶点，槲皮素作用于T2DM相关靶点121个，其中关键靶点为NOS3、CYP1B1、NOS2、TGFB1、TTR和CDKN1A。一氧化氮合酶(NOS)是一种同工酶，分别存在于内皮细胞、巨噬细胞、神经吞噬细胞及神经细胞中。其同工酶有3种亚型，即在正常状态下表达的神经元型一氧化氮合酶(nNOS/NOS1)和内皮型一氧化氮合酶(eNOS/NOS3)以及在损伤后诱导表达的诱导型一氧化氮合酶(iNOS/NOS2)。NOS3主要分布于冠状血管及心腔面的内膜，主要功能是参与精氨酸和脯氨酸代谢，并催化生成NO。研究显示^[26]，NO生成量与NOS活性的改变是导致糖尿病慢性并发症的重要机制之一，并认为内源性NO减少与血管内皮功能

表2 槲皮素和治疗T2DM临床推荐药物与6个核心基因的结合能值

Table 2 Binding energy value of quercetin docked with 6 hub gene

化合物	结合能/(kJ·mol ⁻¹)						平均结合能/(kJ·mol ⁻¹)
	NOS3	CYP1B1	NOS2	TGFB1	TTR	CDKN1A	
槲皮素	-42.22	-43.05	-40.55	-42.22	-33.86	-23.41	-37.55
二甲双胍	-25.52	-23.85	-24.27	-25.52	-22.18	-14.64	-22.66
格列本脲	-44.77	-46.02	-37.24	-41.00	-35.15	-25.52	-38.28
吡咯列酮	-38.07	-40.17	-37.24	-38.07	-34.31	-21.76	-34.94
瑞格列奈	-37.66	-32.22	-28.45	-38.07	-29.29	-20.08	-30.96
阿卡波糖	-37.66	-31.80	-33.05	-28.87	-31.80	-23.01	-31.03

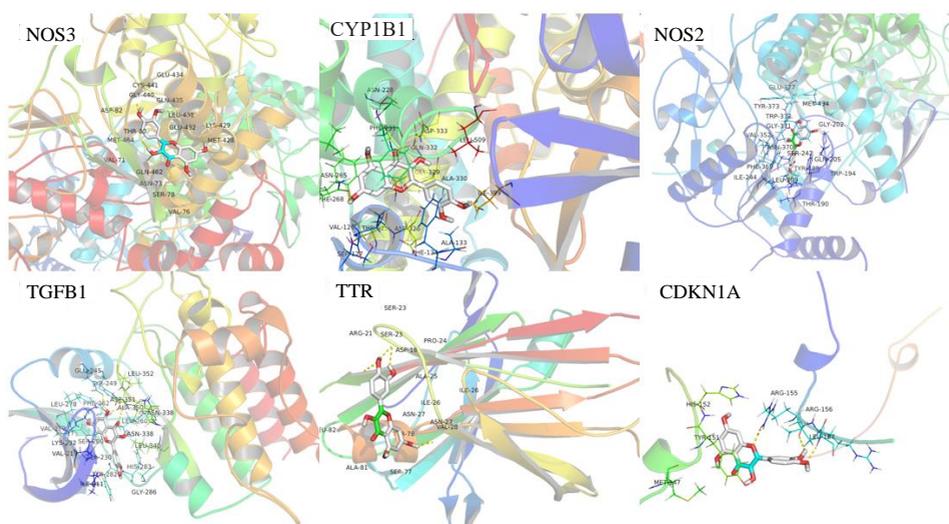


图5 6个核心基因与槲皮素的分子对接图

Fig. 5 Molecular docking diagram of 6 hub gene and quercetin

紊乱有密切关系。Celik等^[27]研究发现,糖尿病大鼠大脑NOS2活性增加,使NO增加,同时抗氧化酶SOD和CAT的活性明显降低,最终导致氧化应激引起的细胞损害明显加重。以往的研究也表明,通过下调NOS2表达和抑制氧化应激能够对糖尿病脑病产生明显的神经保护作用^[28]。

CYP1B1属于细胞色素P450蛋白,研究表明^[29],CYP1B1在脂肪代谢中起作用,并抑制高脂膳食诱导的脂肪组织炎症,且CYP1B1对高脂膳食诱导的认知损伤有调控作用。而这种调控作用与氧化应激有关,CYP1B1基因敲除可改善小鼠T2DM造成的认知功能损害,对T2DM小鼠的学习记忆能力有保护作用。

转化生长因子- β 1(TGFB1)是一种由多种细胞分泌的产生多重生物学效应(如促纤维化、促凋亡作用等)的生长因子,糖尿病机体中TGFB1合成增多并促进心肌成纤维细胞I型和III型胶原基因表达,降低胶原酶活性并减少胶原降解,最终导致心脏间质中细胞外基质的沉积,进而加速心力衰竭进程。TGFB1水平升高是导致T2DM心血管并发症的重要因素^[30]。

转甲状腺素蛋白(TTR)又称前白蛋白,主要是肝脏及脉络丛合成的糖蛋白,生物学作用以四聚体的形式转运甲状腺激素和视黄醇蛋白。TTR通过损伤 β 细胞、降低胰岛素敏感性、影响激素及脂肪因子代谢,直接或间接导致或加重T2DM^[31]。细胞实验发现,在胰腺中合成的TTR能刺激胰岛 α 、 β 细胞释放胰高血糖素和胰岛素^[32];临床研究结果表明,血浆TTR水平与T2DM、IGR患病风险成非线性剂量效应关系^[33]。

GO分析结果显示,槲皮素主要参与机体的BP从而治疗T2DM。KEGG分析结果显示,槲皮素通过作用于多条通路从而治疗T2DM。分子对接结果显示,槲皮素与6个核心基因的结合能较好,与其他临床推荐的5种化学药相比,槲皮素的平均结合能仅次于格列本脲,由此可以看出槲皮素治疗T2DM具有潜在的开发价值。

本研究通过网络药理学和分子对接技术分析槲皮素在治疗T2DM中的分子生物学机制,得出了槲皮素治疗T2DM可能的潜在靶点,为进一步理解活性成分-靶点-疾病相互作用机制提供重要信息,也为中医药治疗T2DM方面提供了研究思路。但是本研究仅基于网络药理学层面对槲皮素治疗T2DM进行了初探,由于网络药理学存在数据库不

全、更新速度慢等方面原因,后期课题组将结合具体实验验证预测结果,为槲皮素治疗T2DM以及后期的药物开发提供理论和实验依据。

参考文献

- [1] 何嘉莉,仇志坤. 糖尿病合并抑郁症的研究及治疗进展[J]. 医学研究杂志, 2016, 45(3): 7-9.
- [2] Miriam E, Tucker. IDF Atlas: About 415 million adults worldwide have diabetes [EB/OL]. (2015-12-02) [2020-02-27]. <https://www.medscape.com/viewarticle/855296>.
- [3] Chan J C, Zhang Y Y, Ning G. Diabetes in China: a societal solution for a personal challenge [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2(12): 969-979.
- [4] Perry R J, Samuel V T, Petersen K F, et al. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes [J]. Nature, 2014, 510(7503): 84-91.
- [5] 张志琴,朱双雪. 槲皮素的药理活性与临床应用研究进展[J]. 药学研究, 2013, 32(7): 400-403, 433.
- [6] 马纳,李亚静,范吉平. 槲皮素药理作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(8): 221-224.
- [7] Liu J F, Hu A N, Zan J F, et al. Network Pharmacology Deciphering Mechanisms of Volatiles of Wendan Granule for the Treatment of Alzheimer's Disease [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019: 7826769.
- [8] Niu B, Zhang H, Li C, et al. Network pharmacology study on the active components of *Pterocypselia elata* and the mechanism of their effect against cerebral ischemia [J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13: 3009-3019.
- [9] 段爱霞,陈晶,刘宏德,等. 分子对接方法的应用与发[J]. 分析科学学报, 2009, 25(4): 473-477.
- [10] Ru J, Li P, Wang J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. J Cheminform, 2014, 6: 13.
- [11] Wang X, Shen Y, Wang S, et al. PharmMapper 2017update: a web server for potential drug target identification with a comprehensive targetpharmacophore database [J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(W1): W356-W360.
- [12] Davis A P, Grondin CJ, Johnson R J, et al. The comparative toxicogenomics database: Update 2017 [J]. Nucleic Acids Res, 2016, 45(D1): D972-D978.
- [13] Trends M, Chalifa-Caspi V, Prilusky J, et al. GeneCards: Integrating information about genes, proteins and diseases [J]. Trends Genet, 1997, 13(4): 163.
- [14] Meng Z, Liu X, Wu J, et al. Mechanisms of compound kushen injection for the treatment of lung cancer based on network pharmacology [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019: 4637839.
- [15] Szklarczyk D, Franceschini A, Wyder S, et al. STRING v10: Protein-protein interaction networks, integrated over

- the tree of life [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(Database issue): D447-452.
- [16] Smoot M E, Ono K, Ruscheinski J, et al. Cytoscape 2.8: new features for data integration and network visualization [J]. *Bioinformatics*, 2011, 27(3): 431-432.
- [17] Huang da W, Sherman B T, Lempicki R A. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources [J]. *Nature Protocols*, 2009, 4(1): 44-57.
- [18] Burley S K, Berman H M, Kleywegt G J, et al. Protein Data Bank (PDB): the single global macromolecular structure archive [J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1607: 627-641.
- [19] Trott O, Olson A J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading [J]. *J Comput Chem*, 2010, 31(2): 455-461.
- [20] 徐森楠, 庄莉, 翟园园, 等. 基于网络药理学研究二至丸防治骨质疏松症的物质基础与作用机制 [J]. *中国药理学杂志*, 2018, 53(22): 1914-1920.
- [21] 孙青, 梁晓春. 中药改善胰岛素抵抗的研究进展 [J]. *中国临床医生杂志*, 2012, 40(10): 37-40.
- [22] 尚沛津, 李玉文, 张一恺, 等. 中药药效物质基础的研究进展 [J]. *中国药房*, 2015, 26(28): 4000-4003.
- [23] 宗阳, 董宏利, 陈婷, 等. 基于网络药理学探讨黄芩-黄连药对治疗2型糖尿病的作用机制 [J]. *中草药*, 2019, 50(4): 888-894.
- [24] 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.
- [25] 葛凌, 蔡亚军, 王章达. 槲皮素对2型糖尿病大鼠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.
- [26] 严芳. 格列齐特联合阿卡波糖治疗老年2型糖尿病的临床探析 [J]. *现代诊断与治疗*, 2014, 25(9): 4411-4412.
- [27] Celik S, Erdogan S. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) protects brain against oxidative stress and inflammation induced by diabetes in rats [J]. *Mol Cell Biochem*, 2008, 312(1-2): 39-46.
- [28] 毛小元, 李秋琪, 周宏灏, 等. 大黄酚对糖尿病脑病大鼠海马中BDNF、iNOS和氧化应激的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2015, 31(9): 1211-1215.
- [29] 田亚涛. CYP1B1敲除对小鼠2型糖尿病认知功能损害的影响 [D]. 武汉: 武汉大学, 2017.
- [30] 周凯华, 石兴民. 2型糖尿病并冠心病患者骨保护素及TGF- β 1与糖代谢指标的相关性 [J]. *昆明医科大学学报*, 2014, 35(10): 39-41.
- [31] 刘焯, 郝光霞. 转甲状腺素蛋白与2型糖尿病 [J]. *中国药物与临床*, 2011, 11(6): 691-692.
- [32] Xiong T, Zhong C, Zhou X, et al. Maternal circulating transthyretin level is longitudinally associated with increased risk of gestational diabetes mellitus: It is not just an indicator of nutritional status [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40 (5): 53-54.
- [33] 胡晓丽. 转甲状腺素蛋白与2型糖尿病、糖调节受损的关联性研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2019.