

参芪复方防治糖尿病大血管病变机制研究

杨启悦¹, 张 帅¹, 谢春光¹, 李 艳^{2*}

1. 成都中医药大学, 四川 成都 610000

2. 江西中医药大学, 江西 南昌 330004

摘 要: 糖尿病作为三大高发疾病之一, 威胁人类健康。参芪复方以益气养阴、活血化瘀为治则, 主治瘀血型消渴病。有必要从多环节、多途径、多靶点阐明黄芪复方作用机制, 为临床合理用药提供科学依据。应用网络药理学研究思路, 采用整体、细胞、分子水平的研究方法, 探讨参芪复方针对糖尿病多个病理环节在益气健脾、滋阴清热、活血化瘀兼行气导滞方面防治糖尿病大血管病变的作用机制。该方通过减少胰岛 β 细胞的凋亡、修复胰岛 β 细胞、抑制胰岛素抵抗, 从而改善胰岛病理损伤, 达到益气健脾的作用。通过抑制脂肪毒性, 抗炎, 抗氧化应激, 调节血中尿酸(UA)、尿素(UREA)代谢异常, 改善内皮细胞的分泌功能, 改善微循环, 抑制细胞外基质积聚造成的肾纤维化、保护肾功能, 达到滋阴清热的效果。通过调节细胞因子及信号通路, 抑制血管内皮损伤、动脉粥样硬化及心肌细胞纤维化形成, 保持血流通畅, 从而达到了活血化瘀兼行气导滞的作用。参芪复方具有多组分、多层次(整体、细胞、分子)、多途径(血管、肾脏、心肌)作用特点, 融防御、保护、调节于一体, 标本兼治。

关键词: 参芪复方; 糖尿病大血管病变; 益气养阴; 活血化瘀; 网络药理学

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)08-1179-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.08.024

Mechanism of Shenqi Compound Recipe on preventing and treating macroangiopathy of diabetes mellitus

YANG Qi-yue¹, ZHANG Shuai¹, XIE Chun-guang¹, LI Yan²

1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610000, China

2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

Key words: Shenqi Compound Recipe; macroangiopathy of diabetes mellitus; replenishing *qi* and nourishing *yin*; promoting blood circulation; network pharmacology

糖尿病大血管病变发病机制传统认识多从内皮损伤、葡萄糖毒性作用、脂肪毒性作用、凝血机制障碍和高纤维蛋白原血症、细胞因子、氧化应激、低密度脂蛋白(LDL)的危险性等方面进行阐述。同时, 炎症学说及细胞信号转导通路学说也得到高度关注^[1]。在临床治疗手段上, 虽经百年发展, 尤其是胰岛素的诞生和使用, 使糖尿病急性并发症得到了有效控制, 但各种慢性并发症仍为治疗难题。

中医对糖尿病认识属“消渴”范畴。病名最早见于《素问·阴阳别论》:“二阳结谓之消”; 隋代巢元方《诸病源候论·消渴候》以“消渴”为病证总名, 指出“夫消渴者, 渴不止, 小便多是也。”传统中医认为糖尿病以阴虚为本, 燥热为标^[2]。但瘀血在此

病及并发症的发生发展中起着举足轻重的作用, 元代张从正《儒门事亲·三消论》云:“内有瘀血则气为血阻, 不得上升, 水津固, 不能随气上布, 是以消渴”。自祝谌予于20世纪70年代首次系统指出消渴病夹瘀血证以来^[3], 越来越多的医家认为瘀血是消渴的重要病理产物, 同时又是产生并发症的重要原因。瘀可致消, 消渴必瘀, 消后更瘀, 二者互为因果^[4]。因此, 对消渴证确立了“益气养阴、活血化瘀”的治疗原则。中医药在防治消渴证及其并发症过程中有一定的特点和优势, 如不适症状改善明显, 控制血糖疗效稳定、毒性小、不良反应较少等; 特别是以并发症为主的阶段, 瘀血为主要矛盾时, 治法当以急则治其标, 活血化瘀治疗并发症为主,

收稿日期: 2014-01-06

作者简介: 杨启悦(1989—), 女, 硕士在读, 研究方向为中西医结合(内分泌方向)。Tel: 13540220206 E-mail: ruozi0920@163.com

*通信作者 李 艳, 女, 副主任中医师, 主要从事中医临床研究与中药新药开发研究。Tel: 13908082205 E-mail: liyan_62@163.com

而兼顾治疗消渴证^[5]。本文通过参芪复方针对糖尿病大血管病变多个病理环节的网络药理学研究,探讨网络药理学可以作为研发重大疾病防治药物的重要手段。

参芪复方为成都中医药大学谢春光教授经验方,临床使用以控制血糖、改善症状、防治糖尿病大血管病变即消渴病瘀血病变为主。全方由人参、黄芪、山药、山茱萸、生地黄、天花粉、丹参、大黄等组成。多年以来对该方进行实验室研究及临床疗效观察,从各个层面探讨其有效性。体现出多环节、多途径、多靶点系统调节特点。

1 益气健脾的作用机制

参芪复方通过减少胰岛 β 细胞的凋亡、修复胰岛 β 细胞、抑制胰岛素抵抗(IR),从而改善胰岛病理损伤,达到益气健脾作用。

1.1 抗胰岛 β 细胞凋亡

过去认为IR在2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)病理生理机制中占主要位置。目前越来越多的研究表明,胰岛 β 细胞凋亡、数目减少在T2DM患者胰岛衰竭中具有重要作用^[6]。因此,延缓和(或)防止胰岛 β 细胞凋亡已成为糖尿病治疗的一个重要方向。半胱天冬氨酸蛋白酶(caspase)家族是细胞凋亡过程的中心成分。外界信号分子通过线粒体途径或死亡受体途径激活caspases家族导致凋亡的发生,2条途径的关键环节是caspase-3的活化。活化的caspase-3通过进一步切割不同的底物,导致蛋白酶级联切割放大,最终使细胞发生凋亡。李辉等^[7]研究证实参芪复方可能通过抑制 β 细胞caspase-3,干预胰岛 β 细胞凋亡。

1.2 修复胰岛 β 细胞

参芪复方能控制糖尿病模型大鼠血糖,提高胰岛素和胰高血糖素样肽-1(GLP-1)水平。胰岛素是胰岛 β 细胞分泌的负性调节激素,可维持血糖的稳定^[8];GLP-1促进胰岛素基因的转录、胰岛素的合成和分泌,可刺激胰岛 β 细胞的增殖和分化,抑制其凋亡,增加其数量。因而,推测参芪复方是通过控制血糖,促进GLP-1的分泌,从而促胰岛细胞的增殖修复。

1.3 改善IR

IR是指脂肪细胞、肌肉细胞和肝细胞对正常浓度的胰岛素产生反应不足的现象。郭秋慧等^[9]实验证明参芪复方组大鼠空腹血清胰岛素、瘦素以及计算稳态模型抵抗指数显著降低,从而改善了IR情

况。近年研究发现,葡萄糖转运蛋白-4(GLUT4)是介导的葡萄糖转运的限速步骤,被认为在IR过程中起重要作用^[10]。参芪复方可上调GLUT4水平,这可能是其改善IR的途径之一^[11]。

2 滋阴清热的作用机制

参芪复方通过抑制脂肪毒性、抗炎、抗氧化应激、调节血中尿酸(UA)、尿素(UREA)代谢异常;改善内皮细胞的分泌功能,同时改善了微循环、抑制了细胞外基质积聚造成的肾纤维化、保护了肾功能,达到了滋阴清热效果。

2.1 抗脂肪毒性

在正常状态下,游离脂肪酸是胰岛 β 细胞的重要刺激物之一,当其长期过量时则对胰岛 β 细胞造成毒性损害,抑制胰岛素分泌,进而引起胰岛 β 细胞凋亡,这个过程则称为胰岛 β 细胞脂肪毒性作用。脂联素为脂肪细胞因子,参与胰岛素信号转导,调节胰岛素敏感性。实验证实参芪复方可上调脂联素mRNA表达,提高血清脂联素水平,缓解脂肪毒性^[12]。脂肪毒性作用还表现为胆固醇对胰岛 β 细胞的毒性作用。通过LDL受体进入胰岛 β 细胞的胆固醇,削弱胰岛素分泌。王芬等^[13]实验证明参芪复方能降低空腹血糖(FPG)、游离脂肪酸(FFA)、氧化修饰低密度脂蛋白(ox-LDL)及血脂水平,表明该方有控制血糖、血脂作用。

2.2 抑制炎症因子

近年来,有学者提出糖尿病大血管病变的初始因素是内皮细胞损伤。内皮细胞功能失代偿后引起炎症细胞激活。同时,水解酶、细胞因子、趋化因子等释放增多。研究证实,炎症标志物及炎症因子如白蛋白、C反应蛋白(CRP)、白介素(IL)等参与了糖尿病及其血管并发症的形成,与糖尿病的发展、转归以及预后明显相关。CRP是指在机体受到感染或组织损伤时血浆中一些急剧上升的蛋白质(急性蛋白)。CRP可以激活补体和加强吞噬细胞的吞噬而发挥调理作用,从而清除入侵机体的病原微生物和损伤、坏死、凋亡的组织细胞,在机体的天然免疫过程中发挥重要的保护作用^[14]。IL-6是具有广泛生物学活性的多功能的单链糖蛋白细胞因子,人的IL-6由184个氨基酸组成,可由多种有核细胞产生,如单核细胞、内皮细胞、上皮细胞以及成纤维细胞等^[2]。IL-6使细胞表达表面黏附分子,导致细胞浆游离 Ca^{2+} 浓度迅速而短暂升高,并诱导细胞变形、脱颗粒反应、呼吸爆发和溶酶体酶释放,使细胞得以激活^[2]。黏附分子是指由细胞产生、存在

于细胞表面、介导细胞与细胞间或细胞与基质间相互接触和结合的一类分子^[14]。

参芪复方在一定程度上降低患者 hs-CRP、IL-6 水平,有效改善血管炎症状态^[14]。而在低度炎症里,单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR γ)是较公认的致炎、抗炎指标,且在大血管并发症中起重要作用^[15]。参芪复方具有抑制主动脉 MCP-1 mRNA 及蛋白表达,上调主动脉 PPAR γ 表达,进而减缓 T2DM 及其大血管病变进程^[16]。

2.3 抗氧化应激

氧化作用(oxidization)会产生具有高度化学活性的自由基(free radical),是人体代谢过程的重要环节。自由基是人体防御系统中不可缺少的部分,但过多时会攻击人体内的糖、蛋白质、脂肪和核酸,从而促进衰老和诱发癌症及一系列退行性疾病。人体内代谢产生的自由基不仅会引起衰老,还会引发很多疾病,如动脉硬化、糖尿病等^[17]。氧化应激反应(oxidative stress reaction)即自由基生成与抗氧化保护作用之间的失衡,可能是糖尿病的一个重要发病机制。

氧化应激损伤在糖尿病血管并发症的形成发展过程中具有重要作用。抗氧化酶系统是机体抗氧化应激损伤的重要因素。还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶在氧化应激反应中起至关重要的作用,该酶的过度激活是造成组织器官氧化损伤的关键。NADPH 氧化酶包括多个亚基,当中的 p47phox 与 p22phox 结合可使该酶具有催化活性。参芪复方具有较强的抗氧化能力^[18],药理学实验结果表明参芪复方可以下调 p22phox 和 p47phox 的 mRNA 表达,从而减少 NADPH 氧化酶的活化,降低机体氧化应激水平。王艳红等^[19]报道,参芪复方可拮抗氧化应激损伤,调整氧化/抗氧化失衡状态,可以改变血清 H₂O₂、丙二醛(MDA)、过氧化氢酶(CAT)、超氧化物歧化酶(SOD)水平变化。

值得注意的是,目前该项研究仅局限在动物体内实验研究,可以通过体外细胞培养深入研究,今后可以采用联合培养技术模拟体内细胞微环境,如内皮细胞与平滑肌联合培养,观察参芪复方是否可以 提高细胞内 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、一氧化氮合酶(NOS)活性,使培养液中 NO 量增加,降低细胞内活性氧簇(ROS)水平,减少 H₂O₂ 诱导的细胞凋亡率,恢复血管内皮细胞

增殖。综合运用体内外评价方法,互相印证药效。

2.4 调节血 UA、UREA 水平

参芪复方通过多靶点治疗糖尿病及其大血管病变,还可作用于肾脏,对糖尿病肾病有一定防治作用。有研究称血 UA、UREA 水平是影响 T2DM 患者肾脏病变的主要指标^[20]。实验证明使用参芪复方治疗后,血 UA、UREA 较用药前有明显改善^[21]。体现了其“多途径”的特点。

3 活血化瘀兼行气导滞的作用机制

参芪复方通过调节细胞因子及信号通路,抑制血管内皮损伤、动脉粥样硬化及心肌细胞纤维化形成,保持血流通畅,从而达到了活血化瘀兼行气导滞的作用。

3.1 保护内皮细胞

血管内皮细胞具有调节血管通透性、保持血流通畅以及调节血管平滑肌细胞生长等作用。内皮细胞功能紊乱已经成为糖尿病及其血管并发症发生发展的关键因素^[22]。

血管内皮细胞生长因子(VEGF)与细胞黏附分子-1(ICAM-1)是反映内皮功能的重要指标。实验显示,参芪复方可下调 VEGF 量,降低血清 ICAM-1 量和 ICAM-1 mRNA 表达^[23]。

值得注意的是,参芪复方中的山茱萸、生地黄具有类环烯醚萜类成分,而环烯醚萜类成分可预防糖尿病血管并发症的发生^[24]。提示参芪方可能一方面通过抑制高糖激活的核因子- κ B(NF- κ B)/JNK/caspase-3 途径,另一方面,增加丝氨酸-苏氨酸激酶(Akt)和内皮型 NO 合酶(eNOS)的磷酸化,通过 Akt/eNOS/NO 途径,抑制高糖诱导的内皮细胞的凋亡。而且,参芪复方可能通过 PI-3/Akt/eNOS 途径对 NF- κ B 的活性有反馈抑制,而这可以通过细胞培养实验进一步证实。

3.2 抑制 CD36 mRNA 表达

LDL 经氧化修饰后形成 ox-LDL^[22],可大量沉积于血管内皮,可形成动脉粥样硬化斑块,也可直接与血管基质结合,损伤血管内皮细胞,刺激血小板的聚集;CD36 属于 B 类清道夫受体,CD36 基因缺陷时,单核细胞源性巨噬细胞对 ox-LDL 的摄取率则会降低^[25]。参芪复方下调内皮细胞损伤的 CD36 mRNA 的表达,抑制其生成,阻断 CD36 对 ox-LDL 的摄取,防止其对血管的损伤^[26]。

3.3 抑制 caspase-3 表达

细胞凋亡^[17]是由基因控制的程序性死亡,可通

过线粒体通路、死亡受体通路及内质网通路来调控。涉及一系列基因的激活、表达。其中, caspase 蛋白的表达是各种细胞凋亡机制的最后共同通路, caspase-3 是关键效应酶, 它的活化在细胞凋亡的过程中起到至关重要的作用^[7]。参芪复方可显著减少主动脉 caspase-3 表达^[27], 证实参芪复方可减缓动脉粥样硬化的发生和发展。

3.4 抑制 PI3-K/Akt 信号通路

磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3-K) /Akt 信号通路在胰岛素信号传递中起重要作用^[2]。高血糖状态下激活该通路, 可使病理性新生血管生成、炎症细胞聚集、血管平滑肌细胞功能异常、促进血管收缩, 导致血管重塑, 动脉粥样硬化形成。高血糖可能通过该通路的解偶联参与糖尿病的血管并发症的发生发展。参芪复方可抑制 PI3-K/Akt 途径, 从而抑制血管内皮细胞凋亡, 减轻炎症细胞聚集, 减少动脉血管壁上动脉粥样斑块生成, 达到防治大血管病变作用^[28]。

3.5 抗心肌细胞纤维化

参芪复方“多途径”的特点还体现在对心肌细胞的保护。心肌细胞间质纤维沉积与纤维化是临床上引起糖尿病性心脏病的一个重要因素^[29]。转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 参与糖尿病心肌病变病理过程, 促使组织纤维化^[30]。参芪复方可降低 TGF- $\beta 1$ 蛋白及 mRNA 表达, 说明该方能抑制糖尿病心肌纤维化, 从而发挥心脏保护作用^[31]。结缔组织生长因子 (CTGF) 是近年发现的一种致纤维化细胞因子, 具有促进成纤维细胞活化、细胞外基质产生积聚的特性。殷丽平等^[32]发现参芪复方能降低 TGF- $\beta 1$ mRNA 及其蛋白表达, 这可能也是该方保护心肌的作用机制之一。

4 结语

参芪复方在临床上运用多年, 尤其针对气阴两虚、气滞血瘀类型的消渴证, 疗效显著。该方通过减少胰岛 β 细胞的凋亡、修复胰岛 β 细胞、抑制 IR, 从而改善胰岛病理损伤, 达到益气健脾作用。通过抑制脂肪毒性、抗炎、抗氧化应激、调节血中 UA 和 UREA 代谢异常, 改善内皮细胞的分泌功能, 同时改善微循环、抑制细胞外基质积聚造成的肾纤维化、保护肾功能, 达到了滋阴清热的效果。通过调节细胞因子及信号通路, 抑制了血管内皮损伤、动脉粥样硬化及心肌细胞纤维化形成, 保持了血流通畅, 从而达到了活血化瘀兼行气导滞的作用。参芪

复方具有多组分、多层次 (整体、细胞、分子)、多途径 (血管、肾脏、心肌) 作用特点, 融防御、保护、调节于一体, 标本兼治。不仅与中医思想“未病先防”相吻合, 又与“既病防变”思想相统一。

随着当代医学研究的深入, 人们已逐渐认识到糖尿病需要干预多个靶点和多条信号通路, 通过调控生物网络才能达到理想的药物治疗效果^[33]。因此, 多靶标药物和复方药物成为现今药物研发热点, 网络药理学应运而生^[34]。在今后研究方向中, 可利用网络药理学理论进行深入研究, 网络药理学可以作为研发重大疾病防治药物的重要手段。另外, 在以后对参芪复方进一步深入的研究中, 有必要引入细胞培养技术, 更重要的是, 综合运用体内外评价方法, 互相印证药效。通过参芪方的多重药理作用分析, 从中医理论、实验室研究以及临床疗效多方面反映该方的实用价值, 使参芪复方作为临床运用多年的治疗糖尿病药物具有更高的研究开发价值。

参考文献

- [1] 高 泓, 谢春光. 中医药对糖尿病大血管病变治疗机制的研究方向探讨 [J]. 新中医, 2009, 41(2): 3-4.
- [2] 周仲瑛. 中医内科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003.
- [3] 祝湛予. 用活血化瘀法为主治疗糖尿病病例报告 [J]. 新医药学杂志, 1978(5): 8-9.
- [4] 董耀民. 消渴病从瘀论治 [J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 34 (16): 5092-5093.
- [5] 王 旭, 徐奚如. 瘀血与消渴病关系探析 [J]. 吉林中医药, 2011, 36(4): 2911-2915.
- [6] Butler A B, Janson J, Bonner Weir S, et al. Beta-cell deficit and increased beta cell apoptosis in humans with type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2003, 52(1): 102-110.
- [7] 李 辉, 朱天民, 张卫华, 等. 参芪复方对 2 型糖尿病 GK 大鼠胰岛 β 细胞凋亡及 Caspase-3 表达的影响 [J]. 中国老年病学杂志, 2008, 12(28): 2412-2413.
- [8] 马 晖, 谢春光. 参芪复方降血糖实验研究 [J]. 四川省卫生管理干部学报, 2006, 25(2): 87-89.
- [9] 郭秋慧, 李 婧, 杨 静. 参芪复方合剂对胰岛素抵抗大鼠的治疗作用及机制 [J]. 中国现代医学杂志, 2007, 17(4): 406-409.
- [10] Zisman A, Peroni O, Abel E, et al. Targeted disruption of the glucose transporter 4 selectively in muscle causes insulin resistance and glucose intolerance [J]. *Nat Med*, 2000, 6(8): 924-928.
- [11] 殷丽平, 杜 联, 谢春光, 等. 参芪复方对实验性 2 型糖尿病大血管病变胰岛素抵抗的干预作用 [J]. 成都中

- 医药大学学报, 2010, 33(3): 54-56.
- [12] 张红敏, 陈世伟, 谢春光, 等. 参芪复方对 GK 大鼠白色脂肪组织脂联素基因表达的影响 [J]. 中成药, 2006, 28(7): 966-1001.
- [13] 王 芬, 何华亮, 张红敏, 等. 参芪复方对 GK 大鼠脂代谢异常的实验研究 [J]. 天津中医药, 2007, 24(6): 640-644.
- [14] 谢红艳. 益气养阴活血化瘀法对 2 型糖尿病血管炎症患者 CRP、IL-6 影响的临床研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2011.
- [15] Nesto R W. Correlation between cardiovascular disease and diabetes mellitus: current concepts [J]. *Am J Med*, 2004, 116(5): 11-22.
- [16] 张红敏, 陈世伟, 谢春光, 等. 参芪复方抗自发性糖尿病 GK 大鼠早期动脉粥样硬化的作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(15): 1272-1276.
- [17] 郑荣梁, 黄中洋. 自由基生物学 [M]. 第 3 版. 北京: 高等教育出版社, 2007.
- [18] 张 琨, 谢春光. 参芪复方对 GK 大鼠 2 型糖尿病大血管病变氧化应激的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(4): 1084-1088.
- [19] 王艳红, 岳宗相, 刘致勤, 等. 参芪复方对自发性 2 型糖尿病 GK 大鼠氧化应激损伤的影响 [J]. 现代临床医学, 2013, 39(1): 29-31.
- [20] 陈雪婷, 潘文志, 付 奇, 等. 2 型糖尿病患者尿白蛋白排泄率及高尿酸血症与颈动脉内膜中层厚度的关系 [J]. 实用医学杂志, 2008, 24(5): 743-745.
- [21] 韩 斌, 陈欣和, 陈晓霞, 等. 参芪复方对早期糖尿病肾病患者血尿酸及尿微量白蛋白的影响 [J]. 山西中医学院学报, 2013, (3): 37-38.
- [22] 禹远远, 王瑞英. 血管内皮功能紊乱与糖尿病大血管病变 [J]. 临床荟萃, 2008, 23(20): 1515-1517.
- [23] 刘 桢, 谢春光, 庄 灿, 等. 参芪复方对 GK 大鼠 2 型糖尿病大血管病变内皮保护作用的实验研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(6): 1163-1165.
- [24] 孟令东. 西红花酸对高糖诱导的内皮细胞凋亡的抑制作用及其机制 [D]. 济南: 山东大学, 2008.
- [25] 冯忠军, 张淑兰, 樊锡风, 等. 糖尿病患者血浆氧化修饰低密度脂蛋白的测定及临床意义 [J]. 河北医科大学学报, 2001, 22(2): 93-95.
- [26] 谢毅强, 谢春光, 张红敏. 参芪复方对 GK 大鼠 2 型糖尿病大血管病变 CD36 mRNA 及 ox-LDL 的影响 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(8): 1812-1814.
- [27] 陈 敏, 庄 灿, 谢春光, 等. 参芪复方对 GK 大鼠大血管病变内皮细胞凋亡影响的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2010, 24(9): 2165-2166.
- [28] 高 泓, 谢春光, 刘 桢, 等. 参芪复方对糖尿病大血管病变 GK 大鼠 PI3-K/Akt 信号通路的影响 [J]. 中医杂志, 2011, 52(1): 49-53.
- [29] 任 骏. 糖尿病心肌病的基础与临床研究现状 [J]. 血管病学进展, 2001, 22(5): 299-302.
- [30] Morrissey K, Evans K, Wakefield L, *et al.* Translational regulation of renal proximal tubular epithelial cell transforming growth factor-beta1 generation by insulin [J]. *Am J Pathol*, 2001, 159(5): 1905-1915.
- [31] 殷丽平, 谢春光, 张红敏, 等. 参芪复方对自发性糖尿病 GK 大鼠心肌 TGF- β 1 表达的影响 [J]. 福建中医药, 2009, 40(3): 38-39.
- [32] 殷丽平, 谢春光, 张红敏, 等. CTGF mRNA 在自发性糖尿病 GK 大鼠心肌的表达及参芪复方保护作用的研究 [J]. 甘肃中医, 2009, 22(5): 65-66.
- [33] Hopkins A L. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery [J]. *Nat Chem Biol*, 2008, 4(11): 682-690.