

• 循证医学与临床用药 •

Meta 分析桥接网络药理学的黄连阿胶汤治疗 2 型糖尿病临床疗效评价及潜在作用机制初探何 涛¹, 刘传鑫¹, 李文鲜¹, 田 悦¹, 王文鑫¹, 袁付丽¹, 陈士林¹, 钟开新², 黄建梅^{1*}

1. 北京中医药大学中药学院, 北京 100029

2. 上海拜谱生物科技有限公司, 上海 201100

摘要: **目的** 基于 Meta 分析和网络药理学研究方法, 评价黄连阿胶汤治疗 2 型糖尿病 (T2DM) 的临床疗效, 初探其作用机制。**方法** 首先全面检索 CNKI、VIP、Wanfang、PubMed、The Cochrane Library 和 Web of science 数据库, 查找截至 2020 年 5 月的黄连阿胶汤治疗 T2DM 的随机对照试验, 根据 Cochrane 风险偏倚评估工具对纳入的文献进行评价, 采用 Review Manager 软件进行定量合成; 而后基于网络药理学, 筛选黄连阿胶汤中的化学成分及其作用靶点, 与 T2DM 靶点映射对比后利用生物信息学技术进行关键通路的相关注释, 探讨黄连阿胶汤治疗 T2DM 的潜在机制。**结果** Meta 分析纳入 15 篇随机对照试验 (RCTs), 共计 1 254 例受试者, 结果显示, 西药常规治疗的基础上联合使用黄连阿胶汤可显著提高有效率, 且降血糖和调血脂效果更优; 网络药理学通过在线数据库共得到 258 种化学成分和 985 个作用靶点, 其中 60 种成分、121 个靶点和 181 条途径与 T2DM 的治疗密切相关, 主要涉及晚期糖基化终末产物及其受体 (AGE-RAGE) 信号通路、缺氧诱导因子-1 (HIF-1) 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路、胰岛素抵抗 (IR) 等。**结论** 根据已有研究数据, 黄连阿胶汤联合西药常规治疗可增加 T2DM 的临床疗效, 降低血糖和调节血脂, 主要通过改善 IR、减轻炎症反应、降低氧化应激等治疗 T2DM。

关键词: 黄连阿胶汤; 2 型糖尿病; Meta 分析; 网络药理学; 临床评价; 作用机制; 胰岛素抵抗**中图分类号:** R28; R587.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)22-5798-16**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.22.018**Clinical efficacy evaluation and potential mechanism of Huanglian Ejiao Decoction in treatment of type 2 diabetes mellitus by Meta-analysis associated network pharmacology**HE Tao¹, LIU Chuan-xin¹, LI Wen-xian¹, TIAN Yue¹, WANG Wen-xin¹, YUAN Fu-li¹, CHEN Shi-lin¹, ZHONG Kai-xin², HUANG Jian-mei¹

1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

2. Shanghai Baipu Biological Technology Co., Ltd., Shanghai 201100, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy of Huanglian Ejiao Decoction and explore its mechanism in the treatment of type 2 diabetes (T2DM) based on Meta-analysis and network pharmacology technology. **Methods** Firstly, CNKI, VIP, Wanfang, PubMed, the Cochrane Library, and Web of Science were used to find randomized controlled trials of Huanglian Ejiao Decoction for T2DM until May 2020. The included literatures were evaluated according to the Cochrane risk bias assessment tool, and the Review Manager software was used for quantitative synthesis. The chemical components and its targets of Huanglian Ejiao Decoction were screened based on network pharmacology. Common targets were obtained after taking the intersection with T2DM targets. The bioinformatics technology was used to annotate key pathways, and the potential mechanism of Huanglian Ejiao Decoction was explored in the treatment of T2DM. **Results** A total of 15 RCTs were selected which included 1 254 patients. Compared with the

收稿日期: 2020-06-30

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81774014)

第一作者: 何 涛 (1996—), 男, 安徽桐城人, 在读硕士, 研究方向为糖尿病代谢组学与网络药理学研究。E-mail: 18810506993@163.com

*通信作者 黄建梅 (1970—), 女, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药质量控制及药物代谢研究。E-mail: huangjm@bucm.edu.cn

conventional treatment of western medicine, Huanglian Ejiao Decoction combined with western medicine had a more satisfactory clinical effect, stronger hypoglycemic and hypolipidemic effect. Through network pharmacology methods, 258 chemical components and 985 targets were obtained from online databases. There were 60 components, 121 targets, and 181 pathways closely related to the treatment of T2DM, mainly involving AGE-RAGE signaling pathway in diabetic complications, HIF-1 signaling pathway, MAPK signaling pathway, insulin resistance, etc. **Conclusion** According to the existing research, the conventional treatment of western medicine combined with Huanglian Ejiao Decoction can increase the clinical efficacy of T2DM and have better hypoglycemic and hypolipidemic action. T2DM can be cured by improving insulin resistance, reducing inflammation, mitigating oxidative stress and other treatments.

Key words: Huanglian Ejiao Decoction; type 2 diabetes mellitus; Meta-analysis; network pharmacology; clinical evaluation; mechanism; insulin resistance

2 型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种由于胰岛素抵抗 (Insulin resistance, IR) 而导致的代谢异常、主要特征为慢性高血糖的内分泌代谢性疾病。据统计, 全球约有 4.25 亿患者被确诊为 T2DM, 我国占 27%, 居世界首位^[1]。患者长期处于高血糖状态可导致多种并发症, 如心血管疾病、肾病、眼病等, 严重危害患者的身体健康, 给社会带来经济负担^[2]。目前, 临床上多采用双胍类、磺脲类等药物控制血糖, 然而这些西药只针对 T2DM 某个特定的病因进行治疗, 因此长期使用具有一定的不良反应^[3]。中药因其疗效稳定、作用温和持久、毒性和不良反应小等特点在治疗 T2DM 这一方面具有不可替代的优势。

黄连阿胶汤出自《伤寒论》, 又称黄连鸡子汤 (《伤寒指掌图》卷四), 由黄连、阿胶、黄芩、芍药、鸡子黄组成, 具有扶阴散热之功用^[4]。现代药理学表明, 黄连阿胶汤能够有效改善血脂代谢, 且对 T2DM 导致的心血管疾病具有一定的预防作用^[5]。然而, 黄连阿胶汤成分复杂, 目前的研究缺乏足够的循证医学依据, 且其治疗 T2DM 的作用机制尚不明确。

1999 年循证医学被引入中医药领域, 为中医药研究提供了新的思路^[6], Meta 分析作为循证医学中的重要方法, 其基本理念是将同一问题的多个研究结果或数据定量合成, 得到样本量更大、覆盖范围更广的结果, 使研究结论更具可靠性和代表性^[7]。网络药理学最早由 Hopkins^[8]于 2007 年提出, 是一门基于系统生物学和多向药理学进行新药设计的学科, 网络药理学认为药物是通过多靶点间的相互作用而产生的综合效应, 与中药的核心思想十分契合^[9]。

基于以上研究现状, 本研究在 Meta 分析的基础上使用网络药理学, 综合评价黄连阿胶汤治疗 T2DM 疗效的同时, 初步探索其潜在的作用机制,

为临床提供循证医学依据, 也为后续的研究奠定基础。

1 材料与方法

1.1 Meta 分析

1.1.1 文献纳入标准 (1) 国内外公开发表的随机对照试验 (randomized controlled trials, RCTs); (2) 语言限定为中文和英文; (3) 研究对象为 T2DM 患者, 即空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) ≥ 7.0 mmol/L 或餐后 2 h 血糖 (2 hour blood glucose, 2hBG) ≥ 11.1 mmol/L^[10]。

1.1.2 文献排除标准 (1) 未满足纳入标准; (2) 动物实验; (3) 文献综述; (4) 设计不严谨、数据不完整的文献; (5) 重复发表的文献; (6) 患者具有其他合并症 (如糖尿病合并失眠症)。

1.1.3 评价指标 FBG、2hBG、糖化血红蛋白 (HbA1c)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL)。

1.1.4 文献检索策略 检索的数据库包括: 中国知网 (China National Knowledge Infrastructure, CNKI, <https://www.cnki.net/>)、维普资讯中文期刊服务平台 (VIP, <http://www.cqvip.com/>)、万方期刊数据库 (WANGFANG, <http://www.wanfangdata.com.cn>)、Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)、The Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>) 和 Web of science (<http://isiknowledge.com>), 检索时间为各数据库至 2020 年 5 月, 采用主题词与自由词结合的方式, 中文检索词主要包括“黄连阿胶汤”、“黄连鸡子汤”、“2 型糖尿病”、“二型糖尿病”; 英文检索词主要包括“Diabetes Mellitus, Type 2”、“Huanglian Ejiao Decoction”等。

1.1.5 数据提取及其质量评价 根据纳入排除标准对所有文献进行筛选, 对于满足条件的文献, 提

取其相关信息,包括:题目、作者、单位、年份、干预措施和观察指标等。根据 Cochrane 风险偏倚评估工具对纳入文献进行质量评价,内容包括:(1)随机序列的产生;(2)分配隐藏;(3)对受试者或研究者施盲;(4)数据完整性;(5)是否存在选择性报告结果;(6)其他偏倚。根据文献内容,每项评价结果分为“Low risk”、“High risk”、“Unclear risk”。以上操作均由两名研究员独立汇总完成。

1.1.6 数据统计与分析 采用 Review Manager 5.3 软件进行数据分析,根据异质性检验的 P 值以及 I^2 指数对纳入的文献进行异质性评估,如各研究间具有同质性(即 $P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型分析,反之则采用随机效应模型。选择比值比(Odds ratio, OR)、标准化均数差(STD mean difference, SMD)及其 95%置信区间(confidence intervals, CI)描述结果。根据对照组干预措施不同分为“常规治疗+一种药物”和“常规治疗+两种药物”进行亚组分析。

1.2 网络药理学方法

1.2.1 黄连阿胶汤化学成分收集 通过 TCMSP 数据库(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, <http://tcmspw.com/tcmsp.php>)检索黄连阿胶汤的化学成分,以其 ADME 参数中的口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、类药性(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 作为标准进行筛选^[11],同时通过查阅相关文献,对黄连阿胶汤中虽不满足 ADME 参数但具有明确药理作用的成分进行补充,得到黄连阿胶汤的活性成分。

1.2.2 成分对应靶点库和糖尿病相关靶点库的构建 使用 TCMSP 数据库、BATMAN-TCM 数据库(A Bioinformatics Analysis Tool for Molecular Mechanism of Traditional Chinese Medicine, <http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>)检索黄连阿胶汤中各化学成分的靶点,筛选具有相关信息的化学成分。以“Diabetes Mellitus, Type 2”为检索词在 CTD 数据库(Comparative Toxicogenomics Database, <http://ctdbase.org/>)和 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>)查找与 T2DM 相关的靶点。筛选成分靶点与疾病靶点的交集靶点,即为黄连阿胶汤治疗 T2DM 的潜在作用靶点。

1.2.3 蛋白互作网络的构建与分析 将交集靶点导入 STRING 数据库(<https://string-db.org/>),获取蛋

白互作网络,保存成 TSV 格式的文件。将文件中的 Node1、Node2 和 Combined score 信息导入到 Cytoscape V4.6.1 软件,获得黄连阿胶汤治疗 T2DM 靶蛋白的相互作用网络,随后利用 Cytoscape 软件中的“Network Analyzer”功能对 PPI 网络进行拓扑学分析,以 Degree 值为参考,计算各节点的“连接度”、“接近中心性(closeness centrality, CC)”和“中介中心度(betweenness centrality, BC)”,确定网络中的关键靶点。

1.2.4 GO 生物分析与 KEGG 通路分析 GO 生物分析通过生物途径(Biology process)、分子功能(Molecular function)、细胞定位(Cellular location)3 个方面进行说明与注释。KEGG 通路分析采用的是京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes pathway, KEGG),可以直观检测靶点涉及的通路。

2 结果

2.1 Meta 结果

2.1.1 文献检索及纳入结果 基于以上检索策略,共检索到中文文献 94 篇,英文文献 0 篇,去除重复项后得到 53 篇。通过进一步的筛选,最终纳入 15 篇中文文献,共 1 254 例患者。文献筛选过程及结果如图 1 所示。

2.1.2 纳入文献基本特征 共纳入 15 项研究,合计 1 254 例患者,其中试验组 636 例,对照组 618 例,纳入基本特征如表 1 所示。

2.1.3 纳入研究的偏倚风险评价 采用 Cochrane 风险评价表评估偏倚风险,对纳入的 15 篇文献进行质量评价。本研究中所有文献均提到随机分组,其中 4 篇^[12,19,22,25]文献明确描述了采用随机数表分组或计算机随机分组,评价为“Low risk”;2 篇^[20-21]文献按就诊顺序分组,评价为“High risk”;其余 9 篇文献只描述为随机分组,无法判断随机序列产生的方法,评价为“Unclear risk”;所有研究均没有提及分配隐藏和盲法,评价为“Unclear risk”;2 篇^[14,26]文献没有明确说明数据的完整性,评价为“Unclear risk”,其余文献均有明确的结果指标,评价为“Low risk”;所有研究均没有发现重复发表或已发表偏倚,评价为“Low risk”;其他偏倚未知,评价为“Unclear risk”。具体信息见图 2-A~B。

2.1.4 疗效评价分析 如表 2 所示,共有 12 篇文献报道了临床有效率,且具有同质性 [$\chi^2 = 4.44$, $df = 11$ ($P = 0.96$); $I^2 = 0\%$],因此采用固定

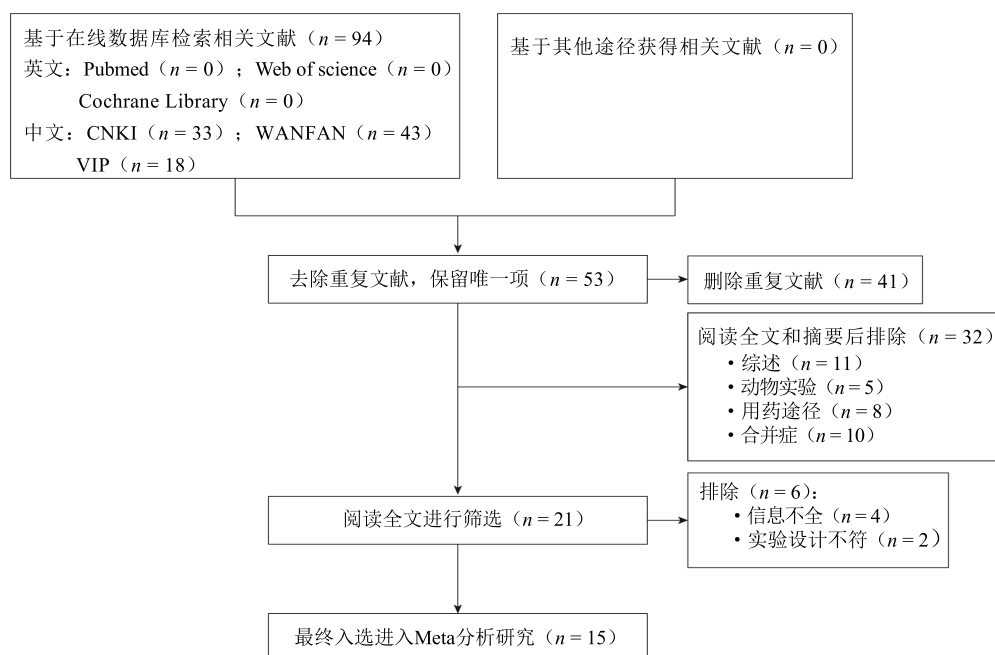


图 1 文献筛选的具体流程

Fig. 1 Specific process of literature screening

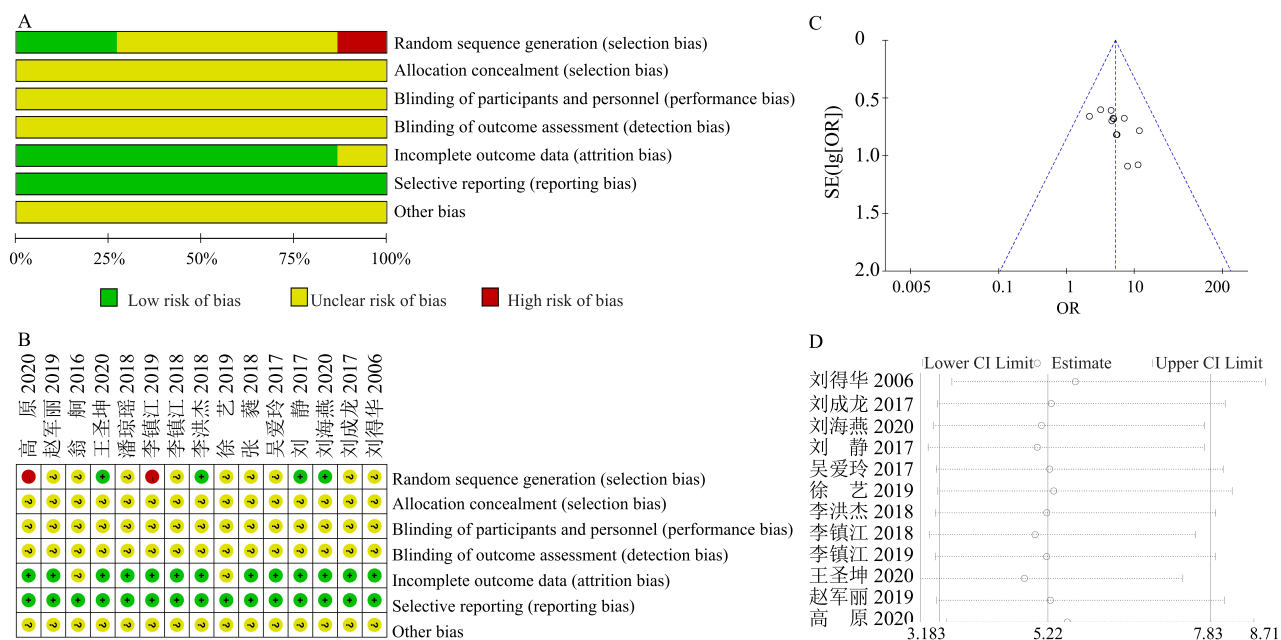
表 1 纳入文献的基线表征

Table 1 Baseline characterization of included literatures

序号	纳入研究	研究样本 (T/C)	疗程	干预措施		结局指标
				T	C	
1	刘静 2017 ^[12]	86 (43/43)	14 d	常规治疗+格列齐特+二甲双胍+黄连阿胶汤	常规治疗+格列齐特+二甲双胍	①②③④⑤⑥⑦
2	赵军丽 2019 ^[13]	108 (54/54)	30 d	常规治疗+格列齐特+二甲双胍+黄连阿胶汤	常规治疗+格列齐特+二甲双胍	①②③④⑤⑥
3	翁舸 2016 ^[14]	50 (25/25)	3 个月	常规治疗+阿卡波糖+二甲双胍+黄连阿胶汤	常规治疗+阿卡波糖+二甲双胍	①②③
4	李镇江 2018 ^[15]	80 (40/40)	1 个月	常规治疗+格列齐特+二甲双胍+黄连阿胶汤	常规治疗+格列齐特+二甲双胍	①②④⑤⑥⑦⑧
5	徐艺 2019 ^[16]	96 (48/48)	1 个月	常规治疗+二甲双胍+黄连阿胶汤	常规治疗+二甲双胍	①②③
6	潘琼瑶 2018 ^[17]	80 (40/40)	1 个月	常规治疗+格列齐特+二甲双胍+黄连阿胶汤	常规治疗+格列齐特+二甲双胍	①②③⑦⑩
7	吴爱玲 2017 ^[18]	100 (50/50)	1 个月	常规治疗+二甲双胍+黄连阿胶汤	常规治疗+二甲双胍	①②③
8	李洪杰 2018 ^[19]	82 (41/41)	15 d	常规治疗+格列齐特+二甲双胍+黄连阿胶汤	常规治疗+格列齐特+二甲双胍	①②③④⑤⑥⑦
9	高原 2020 ^[20]	66 (33/33)	1 个月	常规治疗+格列齐特+二甲双胍+黄连阿胶汤	常规治疗+格列齐特+二甲双胍	①②③
10	李镇江 2019 ^[21]	80 (40/40)	1 个月	常规治疗+格列齐特+二甲双胍+黄连阿胶汤	常规治疗+格列齐特+二甲双胍	①②③④⑤⑥⑧⑨
11	王圣坤 2020 ^[22]	92 (46/46)	—	常规治疗+格列齐特+二甲双胍+黄连阿胶汤	常规治疗+格列齐特+二甲双胍	①②③
12	刘得华 2006 ^[23]	76 (47/29)	1 个月	常规治疗+二甲双胍+黄连阿胶汤	常规治疗+二甲双胍	①②③④⑤⑥⑦
13	张蕤 2018 ^[24]	82 (41/41)	1 个月	常规治疗+格列齐特+二甲双胍+黄连阿胶汤	常规治疗+格列齐特+二甲双胍	①②③
14	刘海燕 2020 ^[25]	96 (48/48)	4 周	常规治疗+格列齐特+黄连阿胶汤	常规治疗+格列齐特	④⑤⑥
15	刘成龙 2017 ^[26]	80 (40/40)	1 个月	常规治疗+二甲双胍+黄连阿胶汤	常规治疗+二甲双胍	①③④⑤⑥⑦

T: 试验组, C: 对照组, M: 男性, F: 女性; ①FBG, ②2hBG, ③HbA1c, ④TC, ⑤TG, ⑥LDL, ⑦C 反应蛋白, ⑧高密度脂蛋白, ⑨载脂蛋白, ⑩白细胞介素-6

T: Test group, C: Control group, M: Male, F: Female; ①FBG, ②2hBG, ③HbA1c, ④TC, ⑤TG, ⑥LDL, ⑦C-reactive protein, ⑧High density lipoprotein, ⑨Apolipoprotein, ⑩IL-6



A-纳入研究的整体偏倚风险图 B-纳入研究的具体偏倚风险图 C-发表偏倚漏斗图 D-敏感性分析结果图

A-Overall risk of bias in included studies B-Detailed risk of bias in included studies C-Funnel plots of publication bias D-Results of sensitivity analysis

图2 Meta 分析结果

Fig. 2 Results of Meta-analysis

表2 临床结局指标的组间比较

Table 2 Comparison of clinical outcome indicators between groups

序号	结局指标	对照组 干预措施	文献 数量	病例数 (T/C)	异质性检验		SMD	95%CI	P 值	参考文献
					P	P 值				
1	有效率	C1	5	233/215	0%	<0.000 01	4.28	2.33, 7.87	<0.000 01	16、18、23、25~26
		C2	7	297/297	0%	<0.000 01	6.06	3.51, 10.45		12、13、15、19~22
2	FBG	C1	4	185/167	90%	<0.000 01	-2.09	-2.92, -1.26	<0.000 01	16、18、23、26
		C2	10	403/403	93%	<0.000 01	-1.89	-2.51, -1.27		12~15、17、19~22、24
3	2hBG	C1	4	185/167	83%	<0.000 01	-1.97	-2.61, -1.34	<0.000 01	16、18、23、26
		C2	10	403/403	94%	<0.000 01	-1.70	-2.36, -1.04		12~15、17、19~22、24
4	HbA1c	C1	4	185/167	44%	<0.000 01	-1.64	-1.97, -1.31	<0.000 01	16、18、23、26
		C2	9	363/363	87%	<0.000 01	-2.16	-2.67, -1.64		12~15、17、19~20、22、24
5	TG	C1	3	135/117	0%	<0.000 01	-2.32	-2.64, -1.99	<0.000 01	23、25~26
		C2	5	218/218	90%	<0.000 01	-1.93	-2.68, -1.19		12~13、15、19、21
6	TC	C1	3	135/117	0%	<0.000 01	-3.47	-3.87, -3.07	<0.000 01	23、25~26
		C2	5	218/218	90%	<0.000 01	-2.47	-3.28, -1.66		12~13、15、19、21
7	LDL	C1	3	135/117	96%	0.02	-1.89	-3.43, -0.36	<0.000 01	23、25~26
		C2	5	218/218	96%	<0.000 01	-2.72	-4.05, -1.40		12~13、15、19、21

C1-常规治疗+1种药物 C2-常规治疗+2种药物

C1- Regular treatment + one drug C2- Regular treatment + two drugs

效应模型。根据对照组干预措施不同进行亚组分析 [OR=4.28, 95%CI (2.33, 7.87), $P<0.000\ 01$; OR=6.06, 95%CI (3.51, 10.45), $P<0.000\ 01$],

结果表明, 试验组有效率明显高于对照组, 具有统计学差异 [OR=5.22, 95%CI (3.48, 7.83), $Z=7.99$, $P<0.000\ 01$]。

(1) 调控血糖的疗效评价: 分析 FBG 的指标评价, 共纳入 14 项研究, 异质性检验结果为 [$\text{Chi}^2=156.86$, $\text{df}=13$ ($P<0.00001$); $I^2=92\%$], 采用随机效应模型。根据对照组干预措施不同进行亚组分析 [$\text{SMD}=-2.09$, $95\%\text{CI}(-2.92, -1.26)$, $P<0.0001$; $\text{SMD}=-1.89$, $95\%\text{CI}(-2.51, -1.27)$, $P<0.0001$], 结果显示, 试验组 FBG 水平明显低于对照组, 具有统计学差异 [$\text{SMD}=-1.94$, $95\%\text{CI}(-2.43, -1.45)$, $P<0.0001$]; 分析 2hBG 指标, 共纳入 14 项研究, 异质性检验结果为 [$\text{Chi}^2=178.19$, $\text{df}=13$ ($P<0.00001$); $I^2=93\%$], 采用随机效应模型。根据对照组干预措施不同进行亚组分析 [$\text{SMD}=-1.97$, $95\%\text{CI}(-2.61, -1.34)$, $P<0.0001$; $\text{SMD}=-1.70$, $95\%\text{CI}(-2.36, -1.04)$, $P<0.0001$], 结果显示, 试验组 2hBG 水平明显低于对照组, 具有统计学差异 [$\text{SMD}=-1.77$, $95\%\text{CI}(-2.28, -1.26)$, $P<0.0001$]; 分析 HbA1c 指标, 共纳入 13 项研究, 异质性检验结果为 [$\text{Chi}^2=72.64$, $\text{df}=12$ ($P<0.00001$); $I^2=83\%$], 采用随机效应模型。根据对照组干预措施不同进行亚组分析 [$\text{SMD}=-1.64$, $95\%\text{CI}(-1.97, -1.31)$, $P<0.0001$; $\text{SMD}=-2.16$, $95\%\text{CI}(-2.67, -1.64)$, $P<0.0001$], 结果显示, 试验组 HbA1c 水平明显低于对照组, 具有统计学差异 [$\text{SMD}=-1.99$, $95\%\text{CI}(-2.35, -1.62)$, $P<0.0001$].

(2) 调控血脂的疗效评价: 分析 TG 的指标评价, 共纳入 8 项研究, 异质性检验结果为 [$\text{Chi}^2=49.84$, $\text{df}=7$ ($P<0.00001$); $I^2=86\%$], 采用随机效应模型。根据对照组干预措施不同进行亚组分析 [$\text{SMD}=-2.32$, $95\%\text{CI}(-2.64, -1.99)$, $P<0.0001$; $\text{SMD}=-1.93$, $95\%\text{CI}(-2.68, -1.19)$, $P<0.0001$], 结果显示, 试验组 TG 水平明显低于对照组, 具有统计学差异 [$\text{SMD}=-2.08$, $95\%\text{CI}(-2.58, -1.58)$, $P<0.0001$]; 分析 TC 指标, 共纳入 8 项研究, 异质性检验结果为 [$\text{Chi}^2=66.64$, $\text{df}=7$ ($P<0.00001$); $I^2=89\%$], 采用随机效应模型。根据对照组干预措施不同进行亚组分析 [$\text{SMD}=-3.47$, $95\%\text{CI}(-3.87, -3.07)$, $P<0.0001$; $\text{SMD}=-2.47$, $95\%\text{CI}(-3.28, -1.66)$, $P<0.0001$], 结果显示, 试验组 TC 水平明显低于对照组, 具有统计学差异 [$\text{SMD}=-2.83$, $95\%\text{CI}(-3.49, -2.17)$, $P<0.0001$]; 分析 LDL 指标, 共纳入 7 项研究, 异质性检验结果为 [$\text{Chi}^2=160.31$, $\text{df}=7$ ($P<0.00001$); $I^2=96\%$], 采用随机效应模型。根据对照组干预措施不同进行

亚组分析 [$\text{SMD}=-1.89$, $95\%\text{CI}(-3.43, -0.36)$, $P=0.02$; $\text{SMD}=-2.72$, $95\%\text{CI}(-4.05, -1.40)$, $P<0.0001$], 结果显示, 试验组 LDL 水平明显低于对照组, 具有统计学差异 [$\text{SMD}=-2.41$, $95\%\text{CI}(-3.35, -1.45)$, $P<0.0001$].

2.1.5 安全性评价 本研究纳入的 15 篇文献中, 有 1 篇^[13]文献报道了两组在治疗期间无明显不良反应, 其余 14 篇文献均未报道不良反应。

2.1.6 发表偏倚分析 基于临床有效性分析绘制倒置漏斗图, 观察其对称性。图中的点以中心线为对称轴, 左右不对称, 说明本研究所纳入的 12 篇文献存在发表偏倚, 见图 2-C。

2.1.7 敏感性分析 采用 STATA 软件进行敏感性分析, 使用逐一排除法进行检验, 即每次排除一项独立研究, 其余研究重新进行 Meta 分析, 以判断结果的稳定性。结果表明, 合并效应量没有质的变化, 说明本研究的结果稳定性良好。具体见图 2-D。

2.2 网络药理学结果

2.2.1 黄连阿胶汤成分的筛选 通过 TCMSP 数据库对黄连阿胶汤中的单味药进行 ADME 搜索, 去重后共检索到 258 个成分。以 $\text{OB}\geq 30\%$ 和 $\text{DL}\geq 0.18$ 作为筛选条件对黄连阿胶汤活性成分进行筛选, 得到 55 个活性成分。BATMAN-TCM 数据库中选择 P 值为 0.05, 得到 22 个化学成分。同时通过查阅相关文献, 对黄连阿胶汤中虽不满足 ADME 参数但具有明确药理作用的成分进行补充, 最终得到活性成分 60 个。具体信息见表 3。

2.2.2 化学成分靶点与二型糖尿病靶点的检索结果 通过检索 TCMSP、BATMAN-TCM 数据库, 获取黄连阿胶汤化学成分的作用靶点, 去重后得到 985 个靶点。以 “Diabetes Mellitus, Type 2” 为关键词, 在 CTD 数据库中找到 240 个疾病靶点, 在 Genecards 数据库中找到 270 个疾病靶点, 合并去重后共得到 433 个疾病靶点。将得到的药物作用靶点和疾病靶点进行映射对比, 得到两者的交集靶点 121 个。交集结果如图 3-A 所示, 表 4 列出了前 30 个靶点。

2.2.3 蛋白互作网络的构建与分析结果 将共有靶点输入 STRING 数据库, 限定物种为人源, 获取蛋白相互作用关系, 保存其 TSV 格式文件, 导入 Cytoscape 软件进行可视化, 结果如图 3B 所示, 拓扑学参数分析见表 5 (前 30 个)。

表 3 黄连阿胶汤活性成分

Table 3 Active ingredients of Huanglian Ejiao Decoction

编号	PubChem CID	化合物	分子式	药材来源	筛选依据
1	443422	(R)-canadine	C ₂₀ H ₂₁ NO ₄	黄连	OB≥30%、DL≥0.18
2	2353	berberine	C ₂₀ H ₁₈ NO ₄ ⁺	黄连	OB≥30%、DL≥0.18
3	72703	berberrubine	C ₁₉ H ₁₆ ClNO ₄	黄连	OB≥30%、DL≥0.18
4	11066	berlambine	C ₂₀ H ₁₇ NO ₅	黄连	OB≥30%、DL≥0.18
5	72322	coptisine	C ₁₉ H ₁₄ NO ₄ ⁺	黄连/黄芩	OB≥30%、DL≥0.18
6	160876	epiberberine	C ₂₀ H ₁₈ NO ₄ ⁺	黄连/黄芩	OB≥30%、DL≥0.18
7	5319198	magnograndiolide	C ₁₅ H ₂₂ O ₄	黄连	OB≥30%、DL≥0.18
8	19009	palmatine	C ₂₁ H ₂₂ NO ₄ ⁺	黄连	OB≥30%、DL≥0.18
9	5280343	quercetin	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	黄连	OB≥30%、DL≥0.18
10	20055073	worenine	C ₂₀ H ₁₆ NO ₄ ⁺	黄连	OB≥30%、DL≥0.18
11	119041	obacunone	C ₂₆ H ₃₀ O ₇	黄连	抗氧化、抗炎、抗肥胖、抗增殖 ^[27]
12	179651	obaculactone	C ₂₆ H ₃₀ O ₈	黄连	免疫调节、抗肿瘤 ^[28]
13	445858	ferulic acid	C ₁₀ H ₁₀ O ₄	黄连	抗氧化、抗血栓、抗炎症、调血脂 ^[29]
14	72310	columbamine	C ₂₀ H ₂₀ NO ₄ ⁺	黄连	降胆固醇活性 ^[30]
15	72323	jatrohrhizine	C ₂₀ H ₂₀ NO ₄ ⁺	黄连	抗炎、抗感染、降血糖血脂及抗肿瘤 ^[31]
16	821279	(2R)-7-hydroxy-5-methoxy-2-phenylchroman-4-one	C ₁₆ H ₁₄ O ₄	黄芩	OB≥30%、DL≥0.18
17	5321865	5,7,2',6'-tetrahydroxyflavone	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	黄芩	OB≥30%、DL≥0.18
18	5322074	5,7,4'-trihydroxy-6-methoxyflavanone	C ₁₆ H ₁₄ O ₆	黄芩	OB≥30%、DL≥0.18
19	5280442	acacetin	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	黄芩	OB≥30%、DL≥0.18
20	5281605	baicalein	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	黄芩	OB≥30%、DL≥0.18
21	188308	carthamin	C ₁₅ H ₁₂ O ₆	黄芩	OB≥30%、DL≥0.18
22	177032	dihydrooroxylin	C ₁₆ H ₁₄ O ₅	黄芩	OB≥30%、DL≥0.18
23	5316733	dihydrooroxylin A	C ₁₆ H ₁₄ O ₅	黄芩	OB≥30%、DL≥0.18
24	33934	diop	C ₂₄ H ₃₈ O ₄	黄芩	OB≥30%、DL≥0.18
25	182232	ent-epicatechin	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	黄芩	OB≥30%、DL≥0.18
26	373261	eriodictiol (flavanone)	C ₁₅ H ₁₂ O ₆	黄芩	OB≥30%、DL≥0.18
27	188316	moslosoflavone	C ₁₇ H ₁₄ O ₅	黄芩	OB≥30%、DL≥0.18
28	124211	neobaicalein	C ₁₉ H ₁₈ O ₈	黄芩	OB≥30%、DL≥0.18
29	5281674	norwogonin	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	黄芩	OB≥30%、DL≥0.18
30	5320315	oroxylin a	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	黄芩	OB≥30%、DL≥0.18
31	5320399	panicolin	C ₁₇ H ₁₄ O ₆	黄芩	OB≥30%、DL≥0.18; 心脏保护、肝保护和神经保护 ^[32]
32	13889022	rivularin	C ₁₈ H ₁₆ O ₇	黄芩	OB≥30%、DL≥0.18
33	161271	salvigenin	C ₁₈ H ₁₆ O ₆	黄芩	OB≥30%、DL≥0.18
34	222284	sitosterol	C ₂₉ H ₅₀ O	黄芩/芍药	OB≥30%、DL≥0.18
35	5280794	stigmaterol	C ₂₉ H ₄₈ O	黄芩	OB≥30%、DL≥0.18
36	5281703	wogonin	C ₁₆ H ₁₂ O ₅	黄芩	OB≥30%、DL≥0.18
37	64982	baicalin	C ₂₁ H ₁₈ O ₁₁	黄芩	抗肿瘤、抗炎、防止炎症转化以及调经 ^[33]
38	5281607	chrysin	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	黄芩	抗氧化、抗炎、抗病毒和抗肿瘤 ^[34]

续表 3

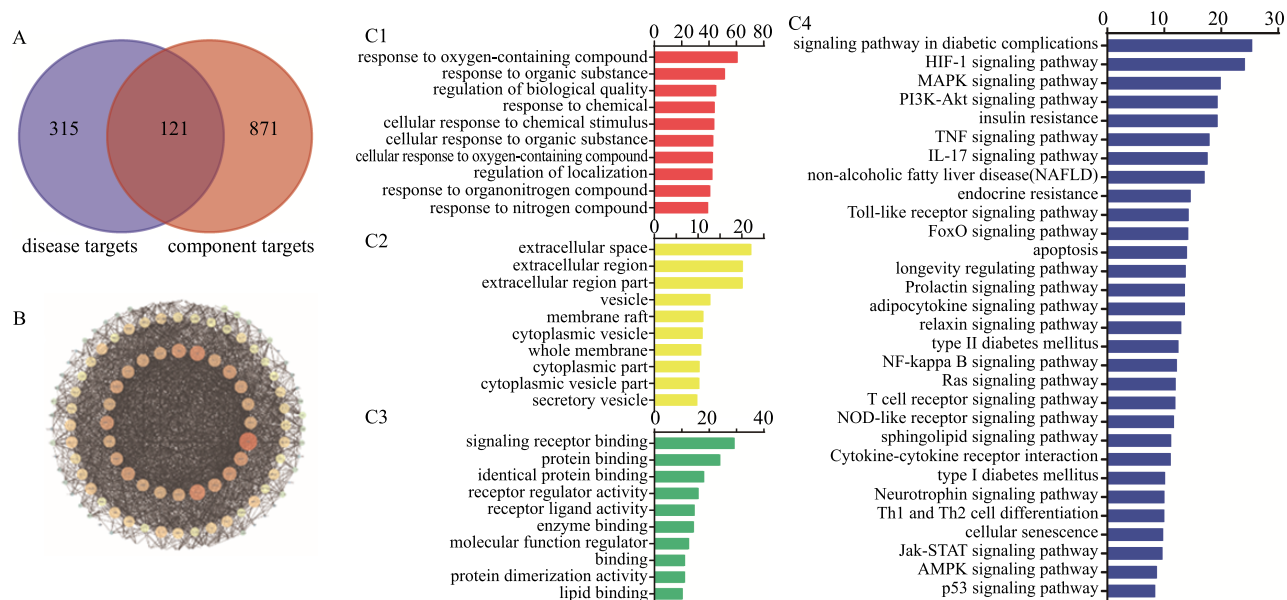
编号	PubChem CID	化合物	分子式	药材来源	筛选依据
39	173183	campesterol	C ₂₈ H ₄₈ O	黄芩	抗氧化、抗癌、抗炎 ^[35]
40	3084961	wogonoside	C ₂₂ H ₂₀ O ₁₁	黄芩	抗肿瘤、抗血管新生和抗炎 ^[36]
41	9064	(+)-catechin	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	芍药	OB≥30%、DL≥0.18
42	5280863	kaempferol	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	芍药	OB≥30%、DL≥0.18
43	14605198	lactiflorin	C ₂₃ H ₂₆ O ₁₀	芍药	OB≥30%、DL≥0.18
44	64971	mairin	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	芍药	OB≥30%、DL≥0.18
45	70698143	paeoniflorgenone	C ₁₇ H ₁₈ O ₆	芍药	OB≥30%、DL≥0.18
46	442534	paeoniflorin	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁	芍药	OB≥30%、DL≥0.18
47	21631105	oxypaeoniflorin	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₂	芍药	抗炎、镇痛、解痉、抗动脉粥样硬化、 对抗急性心肌缺血 ^[37]
48	21631106	benzoylpaeoniflorin	C ₃₀ H ₃₂ O ₁₂	芍药	改善心肌缺血、抗炎、抗病毒 ^[38]
49	24868421	albiflorin	C ₂₃ H ₂₈ O ₁₁	芍药	抗炎、肌肉松弛、镇痛和解痉 ^[39]
50	11092	paeonol	C ₉ H ₁₀ O ₃	芍药	抗肿瘤、抗氧化、抗炎、调脂、抗凋亡 ^[40]
51	370	gallic acid	C ₇ H ₆ O ₅	芍药	抗炎、抗突变、抗氧化 ^[41]
52	6322	arginine	C ₆ H ₁₄ N ₄ O ₂	阿胶	参与免疫反应 ^[42]
53	6274	histidine	C ₆ H ₉ N ₃ O ₂	阿胶	促进铁的吸收, 抗氧化、抗炎、抗过敏 ^[43]
54	5962	lysine	C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	阿胶	促进人体生长发育、增强机体免疫力、抗 病毒、促进脂肪氧化、缓解焦虑情绪 ^[44]
55	6288	threonine	C ₄ H ₉ NO ₃	阿胶	缓解人体疲劳, 促进生长发育 ^[45]
56	5281243	lutein	C ₄₀ H ₅₆ O ₂	鸡子黄	抗癌、抗氧化、保护视力 ^[46]
57	5280934	linolenic acid	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	鸡子黄	调血脂、防血栓、抗炎、抗氧化、抗癌 ^[47]
58	445639	oleinic acid	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	鸡子黄	免疫调节、促进脂类代谢 ^[48]
59	5280450	linoleic acid	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	鸡子黄	改善心血管健康 ^[49]
60	5997	cholesterol	C ₂₇ H ₄₆ O	鸡子黄	细胞膜的重要组成部分 ^[50]

2.2.4 GO 生物分析与 KEGG 通路分析 将共有靶点导入 STRING 数据库进行通路分析。在 GO 分析中, 生物途径 (Biology process) 得到“对含氧化合物的反应”、“对有机物的反应”、“生物质量调控”等条目共 2 096 个; 分子功能 (Molecular function) 得到“信号受体结合”“蛋白质结合”“同一蛋白结合”等条目共 189 个; 细胞成分 (Cellular component) 得到“细胞外空间”“细胞外组分”“胞外区部分”等条目共 103 个; KEGG 通路分析中发现了“糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物 (Advanced glycation end product, AGE) 及其受体 (the Receptor of Advanced Glycation Endproducts, RAGE) 信号通路”“缺氧诱导因子-1 (Hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 信号通路”“丝裂原活化蛋白激酶 (Mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路”“IR”等 181 条相关通路。结果如图 3-C 所示。

3 讨论与分析

3.1 研究意义及临床有效性分析

随着人们生活节奏的加快, T2DM 的患病率逐步增高, 据调查, 全球 T2DM 患者约为 4.25 亿, 这一数值将在 2045 年增长至 6.93 亿^[51], T2DM 显然已成为世界性的难题。根据《中国 2 型糖尿病防治指南》^[10], T2DM 的治疗强度应随着病程的进展而逐步增强, 从单药治疗到多种药物协同治疗, 临床治疗 T2DM 的药物主要有双胍类、磺脲类、 α -糖苷酶抑制剂等。双胍类药物主要通过增强胰岛素敏感性和抑制糖原异生降血糖^[52], 磺脲类药物通过刺激胰岛素分泌降血糖^[53], α -糖苷酶抑制剂则通过抑制 α -葡萄糖苷酶的活性抑制碳水化合物的吸收, 以此达到降血糖的目的^[54]。然而, 西药常规治疗通常只涉及一种或几种作用机制, 没有稳定的治疗效果, 且常有多种副作用。近年来, 中医药在治疗 T2DM



A-共有靶点的获取 B-共有靶点蛋白互作模式图 C-GO 和 KEGG 通路分析

C1-生物途径分析 C2-细胞成分分析 C3-分子功能分析 C4-KEGG 通路分析

A-Acquisition of common targets B-Results of network topology analysis C-GO and KEGG pathway analysis

C1-Biological process analysis C2-Cellular component analysis C3-Molecular function analysis C4-KEGG pathway analysis

图 3 黄连阿胶汤治疗二型糖尿病的网络药理学分析

Fig. 3 Network pharmacology results of Huanglian Ejiao Decoction in treatment of T2DM

表 4 黄连阿胶汤治疗二型糖尿病的共有靶标信息 (前 30 个)

Table 4 Common target information of Huanglian Ejiao Decoction in treatment of T2DM (top 30).

序号	基因	Uniprot ID	靶点名
1	AR	P10275	Androgen receptor
2	DRD2	P14416	D(2) dopamine receptor
3	CAT	P04040	Catalase
4	KCNQ1	P51787	Potassium voltage-gated channel subfamily KQT member 1
5	IL1B	P01584	Interleukin-1 beta
6	NPPA	P01160	Natriuretic peptides A
7	FAS	P25445	Tumor necrosis factor receptor superfamily member 6
8	ESR1	P03372	Estrogen receptor
9	TLR4	O00206	Toll-like receptor 4
10	MTNR1B	P49286	Melatonin receptor type 1B
11	VDR	P11473	Vitamin D3 receptor
12	NFKB1	P19838	Nuclear factor NF-kappa-B p105 subunit
13	PTGS2	P35354	Prostaglandin G/H synthase 2
14	PNPLA2	Q96AD5	Patatin-like phospholipase domain-containing protein 2
15	ABCA1	O95477	Phospholipid-transporting ATPase ABCA1
16	BAX	Q07812	Apoptosis regulator BAX
17	MTPP	P55157	Microsomal triglyceride transfer protein large subunit
18	C3	P01024	Complement C3
19	ALDH2	P05091	Aldehyde dehydrogenase

续表 4

序号	基因	Uniprot ID	靶点名
20	NR3C2	P08235	Mineralocorticoid receptor
21	IGF1	P05019	Insulin-like growth factor I
22	EDN1	P05305	Endothelin-1
23	PLG	P00747	Plasminogen
24	ADRB2	P07550	Beta-2 adrenergic receptor
25	AKR1B1	P15121	Aldo-keto reductase family 1 member B1
26	MTOR	P42345	Serine/threonine-protein kinase mTOR
27	INS	P01308	Insulin
28	AKT1	P31749	RAC-alpha serine/threonine-protein kinase
29	IL6	P05231	Interleukin-6
30	BCL2	P10415	Apoptosis regulator Bcl-2

表 5 蛋白互作的拓扑学参数分析 (前 30 个)

Table 5 Topological parameter analysis of protein-protein interaction (top 30)

序号	基因	连接度	中介中心度	接近中心度	拓扑参数
1	INS	107	0.139 8	0.902 3	0.321 0
2	AKT1	89	0.039 6	0.794 7	0.370 9
3	IL6	85	0.028 5	0.769 2	0.385 9
4	TNF	77	0.015 5	0.736 2	0.408 4
5	VEGFA	75	0.013 6	0.722 9	0.414 1
6	TP53	75	0.019 6	0.727 3	0.407 0
7	PPARG	75	0.048 4	0.727 3	0.374 5
8	LEP	73	0.023 5	0.718 6	0.386 9
9	IGF1	72	0.014 7	0.714 3	0.413 2
10	CASP3	71	0.011 6	0.701 8	0.426 2
11	MAPK8	69	0.011 7	0.693 6	0.429 0
12	CAT	67	0.027 4	0.693 6	0.403 4
13	MAPK1	67	0.008 8	0.681 8	0.432 3
14	EGF	66	0.009 6	0.681 8	0.433 6
15	CXCL8	65	0.009 1	0.674 2	0.448 9
16	IL10	64	0.007 6	0.670 4	0.448 7
17	IL1B	64	0.008 5	0.666 7	0.448 9
18	PTGS2	64	0.004 4	0.670 4	0.460 2
19	TLR4	63	0.006 3	0.670 4	0.451 2
20	NOS3	62	0.009 5	0.670 4	0.429 2
21	MMP9	62	0.003 5	0.663 0	0.468 4
22	FOS	61	0.010 3	0.663 0	0.434 1
23	ADIPOQ	60	0.016 6	0.666 7	0.392 4
24	FN1	60	0.004 5	0.659 3	0.459 6
25	MAPK14	58	0.009 1	0.645 2	0.450 7
26	ICAM1	58	0.003 9	0.645 2	0.467 2
27	APOE	58	0.011 4	0.655 7	0.422 5
28	BDNF	58	0.010 9	0.648 6	0.428 8
29	IL4	56	0.004 0	0.638 3	0.471 5
30	ESR1	55	0.006 7	0.631 6	0.465 5

方面备受关注,西药常规治疗的基础上联合使用中药可显著增加其疗效,提高患者的生活质量。T2DM 的发病机制较为复杂,其中,最主要的发病机制为 IR 和胰岛 β 细胞功能受损^[55],此外,还与组织炎症^[56]、内质网应激^[57]、基因多态性^[58]等相关。临床上用于治疗 T2DM 的各类西药仅以降血糖为唯一目的,具有疗效准确、起效快等特点,但频繁出现的毒副作用使得此类药物的疗效存在一定的局限性。中医认为,T2DM 属于古代“消渴”范畴,其主要病因为饮食失节、劳欲过度等,其中,“阴虚燥热”为 T2DM 最基本的病理机制^[59]。近代研究指出 T2DM 的病机学说主要为邪气壅塞^[60]、胃强脾弱^[61]、膏浊内盛、痰热瘀互结^[62];脾失健运、气机升降失调^[63]等。黄连阿胶汤为《伤寒论》中的经典药方,方中黄连和黄芩主泻心火,芍药、鸡子黄和阿胶滋肾阴,与 T2DM “阴虚燥热”的病理机制不谋而合。因此,相对于传统西药,中药在治疗 T2DM 方面具有疗效显著、复发率低等特点,中医辨证施治与西医相比具有极大优势。本研究所纳入的 15 篇文献中,有 12 篇分析了黄连阿胶汤治疗 T2DM 的总有效率,13~14 篇评估了血糖水平,7~8 篇评估了血脂水平,各项指标均具有统计学意义。结果表明,与西医常规治疗 T2DM 相比,在此基础上联合使用黄连阿胶汤具有更好的疗效,可显著提高临床综合有效率,改善血糖、血脂的水平。

3.2 对临床研究的建议

本研究对临床治疗 T2DM 具有一定参考价值,结果显示中西医结合治疗 T2DM 较西药单独治疗效果更好,且无明显不良反应。因此,今后临床治疗 T2DM 可考虑在西药治疗的基础上配合使用黄连阿胶汤,使治疗收益最大化。

根据本研究的结果,建议今后临床用药时应根据 T2DM 患者的体质、性别、病史等,合理规划给药方案,避免不良反应的发生,并且在治疗过程中应注意随访,以观察药物的长期疗效。此外,在药物治疗的基础上,还应指导 T2DM 患者进行适量运动和健康饮食,多吃蔬菜水果,对于肥胖患者,应严格控制其饮食。若患者含有其他并发症如高血压等,应合理使用相应药物配合治疗。

同时,建议今后的临床研究应做到实施科学的随机分配方法,规范撰写临床报告,清晰描述分配隐藏、施盲对象等细节,努力克制偏倚问题的发生。

3.3 潜在作用机制分析

基于 Meta 分析结果,本研究进一步通过网络药理学初步探索黄连阿胶汤治疗 T2DM 的潜在作用机制。结果表明,黄连阿胶汤 258 个化学成分中共有 60 个潜在药效成分,这些成分主要作用于 INS、AKT1、IL6 等核心靶点,进而调节相关分子途径,达到治疗或延缓 T2DM 的效果。

从黄连阿胶汤的各单味药分析,黄连为苦寒之物,具有清热除湿、泻火解毒之功效^[64],其有效成分主要有生物碱、多糖、黄酮、木脂素等。黄连素作为黄连中的主要有效成分,可以活化细胞内胰岛素受体基因的表达,改善胰岛素的敏感性^[65]。研究表明,黄连素既能通过增强胰岛素受体(InsR)的表达,改善 T2DM 患者的空腹血糖;也能直接抑制肝糖原的生成,降低 T2DM 大鼠的空腹血糖。黄芩中的黄芩苷是一种黄酮类化合物,是黄芩的特征成分之一,具有改善 T2DM 小鼠糖脂紊乱的能力,此外还能改善糖耐量和胰岛素耐量异常^[66],黄芩苷对 T2DM 的治疗作用与其激活胰岛素受体底物 1 (Insulin receptor substrate-1, IRS-1) 和葡萄糖转运蛋白 4 (Glucose transporters-4, GLUT-4) 有关^[67]。黄芩素亦是黄芩的有效成分之一,能够抑制 α -葡萄糖苷酶活性^[68]、保护 β 细胞功能^[69]。此外,黄芩素与氧化应激密切相关,可以减低 T2DM 大鼠中的氧自由基,从而改善胰岛功能^[70]。阿胶含有明胶、蛋白质、氨基酸和微量元素等有效成分,能够调节小鼠体液免疫功能和巨噬细胞吞噬功能^[71],说明其具有免疫调节作用。同时,有研究表明阿胶能够抑制哮喘 Th2 细胞优势反应,减轻大鼠嗜酸性细胞炎症反应^[72]。芍药苷是芍药的主要有效成分,可以通过调节多肽 N-乙酰半乳糖胺基转移酶 2 (GALNT2) - 血管生成素样蛋白 3 (Angptl3) - 脂蛋白脂肪酶 (LPL) 途径来调节小鼠血脂异常,升高血浆高密度脂蛋白胆固醇浓度,降低血浆低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇和甘油三酯的浓度。鸡子黄主要含有蛋黄油、卵磷脂、免疫球蛋白等物质,具有提高人体免疫力、消炎抗菌、抗氧化等功能。综上,已有的研究显示黄连阿胶汤中各单味药均能不同程度防治 T2DM,本研究表明,利用网络药理学反向筛选得到的黄连素、黄连碱、黄芩素、芍药苷等化学成分可以直接调控 T2DM 疾病靶点,是治疗 T2DM 的潜在药效物质基础。

本研究利用 GO 和 KEGG 富集分析得到大量相

关的通路,其中,AGE-RAGE 信号转导途径、HIF-1 信号通路、MAPK 信号通路、IR 等与黄连阿胶汤治疗 T2DM 的关系极为密切。

AGE-RAGE 之间的相互作用可引发一系列的化学反应,造成组织损伤和炎症反应,是 T2DM 及其并发症形成的重要机制。AGE 是一类稳定的终末产物,由蛋白质、氨基酸等中间产物通过脱水、氧化修饰等多种复杂反应生成的共价化合物^[73]。RAGE 是目前研究最多的 AGE 受体之一,它是一种属于免疫球蛋白超家族的多配体的细胞表面分子,在许多细胞表面均有表达^[74]。当机体处于异常状态时,体内 AGE 水平升高,上调 RAGE 的表达^[75]。AGE 与 RAGE 结合后,RAGE 被激活,核因子 κ B (Nuclear factor kappa-B, NF- κ B) mRNA 的表达上调,从而激活 NF- κ B^[76]。NF- κ B 具有显著的促炎特性,过度的炎症反应最终会引起细胞损伤^[77]。而活化的 NF- κ B,又可进一步促进 AGE 与 RAGE 结合,形成恶性循环^[78]。AGE-RAGE 还可通过激活多元醇途径、蛋白激酶 C 等,启动细胞内氧化应激产生大量活性氧 (Reactive oxygen species, ROS),从而导致机体损伤^[79]。本研究结果表明,黄连阿胶汤可能通过调节 AGE-RAGE 信号通路治疗 T2DM。

HIF-1 信号通路亦与 T2DM 相关,HIF-1 于 1992 年^[80]首次在人肝癌 Hep3B 细胞中被发现,是由 HIF-1 亚基和 HIF-1 β 亚基组成的异源二聚体。HIF-1 β 在细胞核内稳定表达,起结构性作用,而 HIF-1 α 是一个活性亚基,参与多条信号通路介导细胞对低氧的应答^[81]。研究表明^[82],机体长期处于高糖环境下体内 HIF-1 α 蛋白水平显著下调,导致 HIF-1 α 的经典靶分子血管内皮生长因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF) 水平下调,这是 T2DM 的重要特征,也是糖尿病及其并发症的重要作用机制。因此,黄连阿胶汤可能通过调节 HIF-1 信号通路达到治疗 T2DM 的目的。

MAPK 信号通路也是 T2DM 研究中的一个热点,MAPK 信号通路由一类丝/苏氨酸蛋白激酶构成,广泛存在于各种细胞中,是调控基因表达的一条重要途径^[83]。MAPK 可将靶蛋白磷酸化,抑制脂肪和甘油三酯的合成,调节能量代谢;也可调节 GLUT4 的表达水平,加速葡萄糖的消耗,改善 IR^[84]。此外,MAPK 信号通路被激活后还可引发炎症反应,造成细胞凋亡和损伤^[85]。因此,MAPK 信号通路也有可能是黄连阿胶汤治疗 T2DM 的途径。

IR 是指机体对胰岛素的敏感性降低,处理葡萄糖的能力降低,导致过多的葡萄糖释放进入血液中,进而产生高胰岛素血症、高血糖症和血脂紊乱等现象^[86]。IRS 是形成 IR 的关键部位,其中,IRS-1 和 IRS-2 与胰岛素的信号转导密切相关^[87]。IRS 的表达或磷酸化异常降低了其与胰岛素受体的结合能力,对胞内磷脂酰肌醇激酶 (PI3K) 的激活作用显著下调,阻碍了胰岛素信号通路的下游信号传递,最终导致 T2DM^[88]。研究表明^[89],血浆游离脂肪酸 (Free fat acid, FFA) 水平升高可通过激活蛋白激酶 K (Protein kinases K, PKK)、NF- κ B 等蛋白激酶,增强 IRS 丝氨酸残基的磷酸化,引发 IRS 功能障碍,导致糖代谢紊乱。此外,血液中的白介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 可通过降低胰岛素受体 β 亚基和 IRS-1 的蛋白表达、降低胰岛素介导的酪氨酸激酶磷酸化水平和胰岛素受体 β 亚基的活性,抑制葡萄糖的转运^[90]。本研究富集的通路涉及到 IR,这表明黄连阿胶汤可在一定程度上通过减轻 IR 来缓解 T2DM 病情。

并且,本研究富集到的通路还涉及炎症反应、氧化应激、细胞凋亡与自噬等机制。炎症反应是 T2DM 的发病机制之一,机体在高糖状态下会促进炎症细胞因子的释放,对内皮细胞造成损伤导致血管通透性增加,从而促进 T2DM 及其并发症的发生发展^[91]。血清 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 是临床上重要的炎症标志物之一,也是 T2DM 重要的预测因子,大量数据表明,血清中 CRP 浓度与 T2DM 的发生发展呈显著正相关^[92]。此外,肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α) 可以活化吞噬细胞,抑制胰岛素的分泌,还可以激活免疫细胞,促使微血管扩张,导致炎症的发生,从而加剧 T2DM 的发展^[93]。氧化应激也是 T2DM 的发病机制之一,当机体受到各种有害刺激时,会大量产生 ROS、活性氮等高活性分子,机体清除氧化物的能力不足以代谢这些高活性分子,打破了氧化系统与抗氧化系统之间的平衡,导致组织损伤^[94]。机体在高糖状态下会导致线粒体呼吸链负载,ROS 不断累积,使机体的氧化应激状态加重,加重 T2DM 患者的病情^[95]。细胞凋亡与自噬也是 T2DM 的发病机制之一,当机体处于高糖环境下,高葡萄糖水平通过内质网应激的未折叠蛋白反应 (UPR),加速胰岛 β 细胞凋亡^[96]。

3.4 不足与局限性

本研究存在一定的局限性:(1) 本研究所纳入

的 15 篇文献质量有所欠缺,仅 4 篇文献明确报道了随机序列生成的方法,所有文献均未对分配隐藏和盲法进行描述,因此可能会产生各类偏倚;(2)黄连阿胶汤为中药复方,所纳入的研究均为国内研究,国外研究较少,因此在一定程度上也会影响 Meta 分析的结论;(3)所纳入的研究较少,导致研究纳入的样本量较小,并且缺乏大规模的 RCTs 试验;(4)所纳入的研究给药疗程和剂量不同,其疗效可能存在一定的差异;(5)所纳入的研究中对不良反应的描述较少,无法全面地评价干预措施的影响;(6)网络药理学研究忽略了成分含量对实验结果的影响,后续的研究应考虑含量与功效之间的关系;(7)多肽作为阿胶的主要成分,本研究并未将其纳入到网络药理学的研究中,后续应针对阿胶多肽进行更深入的机制探讨;(8)网络药理学是一种基于分子网络数据及计算机模拟分析的研究技术,因此还需要通过体内外的试验加以证实。

4 小结

本研究基于 Meta 分析和网络药理学研究技术,首先对黄连阿胶汤治疗 T2DM 的临床疗效进行了评价,并分析了其潜在的作用机制。结果表明,在 15 篇 RCTs 文献中,试验组在疗效、血糖、血脂等指标上均显著优于对照组;随后通过在线数据库获得了黄连阿胶汤的 258 种化学成分和 985 个作用靶点,其中 60 种成分,121 个靶点和 181 条途径与 T2DM 的治疗密切相关,主要涉及 AGE-RAGE 信号通路、HIF-1 信号通路、MAPK 信号通路、IR 等相关途径。根据现有的研究数据,西药常规治疗的基础上联合使用黄连阿胶汤可显著改善其治疗 T2DM 的临床疗效,降低血糖和血脂,主要通过改善 IR、减轻炎症反应、降低氧化应激等治疗 T2DM。

参考文献

- [1] 张波,杨文英.中国糖尿病流行病学及预防展望[J].中华糖尿病杂志,2019,11(1):710.
- [2] 李爱玲,付春芳,赵鑫,等.基于网络药理学的小檗碱干预 2 型糖尿病机制研究[J].中医药导报,2020,26(6):84-89.
- [3] Foretz M, Guigas B, Bertrand L, et al. Metformin: From mechanisms of action to therapies[J]. *Cell Metab*, 2014, 20(6): 953-966.
- [4] 李德元.黄连阿胶汤加减治疗阴虚热盛型糖尿病的效果[J].中西医结合心血管病电子杂志,2019,7(8):36-37.
- [5] 陈丽,魏伟峰.黄连阿胶汤对 2 型糖尿病小鼠血糖、血脂的影响[J].中医研究,2015,28(10):65-67.
- [6] 王家莹,王俊峰,承诗琪,等.中医药系统评价/Meta 分析 19 年发展及现状分析[J].中医杂志,2017,58(11):919-925.
- [7] 金铭歆,卢慧敏,褚润茹,等.基于 Meta 分析的 2 型糖尿病与消化系统癌症相关性研究现状探析[J].世界科学技术—中医药现代化,2017,19(11):1856-1860.
- [8] Hopkins A L. Network pharmacology[J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(10): 1110-1111.
- [9] 李泮霖,苏薇薇.网络药理学在中药研究中的最新应用进展[J].中草药,2016,47(16):2938-2942.
- [10] 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.
- [11] 魏志成,童东,杨娟,等.基于网络药理学的沙棘总黄酮治疗心肌缺血的作用机制研究[J].中国中药杂志,2017,42(7):1238-1244.
- [12] 刘静.黄连阿胶汤加减联合常规西药降糖方案治疗阴虚热盛型糖尿病的临床疗效[J].临床合理用药杂志,2017,10(15):83-84.
- [13] 赵军丽.黄连阿胶汤加减联合西药治疗阴虚热盛型糖尿病 54 例临床观察[J].中国民族民间医药,2019,28(5):76-78.
- [14] 翁舸,李荣红.黄连阿胶汤加减联合西药治疗阴虚热盛型糖尿病的疗效[J].医药前沿,2016,6(15):346-347.
- [15] 李镇江,林良佳,肖超秀,等.黄连阿胶汤加减联合西药治疗阴虚热盛型糖尿病的疗效分析[J].中国医药科学,2018,8(1):78-80.
- [16] 徐艺,瞿璐,胡小军.黄连阿胶汤加减治疗阴虚热盛型老年糖尿病的效果分析[J].医药前沿,2019,9(33):211-212.
- [17] 潘琼瑶,黄寿妙.黄连阿胶汤加减治疗阴虚热盛型糖尿病的疗效评价[J].心理医生,2018,24(28):94-95.
- [18] 吴爱玲.黄连阿胶汤加减治疗阴虚热盛型糖尿病的临床分析[J].大家健康(中旬版),2017,11(5):152-153.
- [19] 李洪杰.黄连阿胶汤加减治疗阴虚热盛型糖尿病的临床观察[J].糖尿病新世界,2018,21(3):66-67.
- [20] 高原.黄连阿胶汤加减治疗阴虚热盛型糖尿病的临床疗效观察[J].中国现代药物应用,2020,14(5):206-208.
- [21] 李镇江,陈明仁,王亚军.黄连阿胶汤加减治疗阴虚热盛型糖尿病的临床疗效观察[J].内蒙古中医药,2019,38(7):14-15.
- [22] 王圣坤.黄连阿胶汤加减治疗阴虚热盛型糖尿病的临床效果观察[J].健康之友,2020(4):276.
- [23] 刘得华.黄连阿胶汤加减治疗阴虚热盛型糖尿病的临床研究[J].光明中医,2006,21(4):31-32.

- [24] 张 蕤, 陈宏伟. 黄连阿胶汤加减治疗阴虚热盛型糖尿病的临床研究 [J]. 糖尿病天地, 2018, 15(6): 47.
- [25] 刘海燕. 黄连阿胶汤加减治疗阴虚热盛型糖尿病的效果 [J]. 糖尿病天地, 2020, 17(3): 76.
- [26] 刘成龙. 黄连阿胶汤加减治疗阴虚热盛型糖尿病的效果探讨 [J]. 糖尿病新世界, 2017, 20(11): 89-90.
- [27] Zhou J, Wang T, Wang H, *et al.* Obacunone attenuates high glucose-induced oxidative damage in NRK-52E cells by inhibiting the activity of GSK-3 β [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 513(1): 226-233.
- [28] Wang X, Ouyang Z, You Q, *et al.* Obaculactone protects against bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, 303: 21-29.
- [29] Alam M A, Sernia C, Brown L. Ferulic acid improves cardiovascular and kidney structure and function in hypertensive rats [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013, 61(3): 240-249.
- [30] Lei C, Yao Y, Shen B, *et al.* Columbamine suppresses the proliferation and malignization of colon cancer cells via abolishing Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 8635-8645.
- [31] Wu H, He K, Wang Y, *et al.* The antihypercholesterolemic effect of jatrorrhizine isolated from *Rhizoma Coptidis* [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(11): 1373-1381.
- [32] Zhang Z, Li H, Liu M, *et al.* Skullcapflavone I protects cardiomyocytes from hypoxia-caused injury through up-regulation of lincRNA-ROR [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2019, 33: 1-11.
- [33] Chung H, Choi H S, Seo E K, *et al.* Baicalin and baicalein inhibit transforming growth factor- β 1-mediated epithelial-mesenchymal transition in human breast epithelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 458(3): 707-713.
- [34] Darendelioglu E. Neuroprotective effects of chrysin on diclofenac-induced apoptosis in SH-SY5Y cells [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(5): 1064-1071.
- [35] Jones P J H, Shamloo M, Mackay D S, *et al.* Progress and perspectives in plant sterol and plant stanol research [J]. *Nutr Rev*, 2018, 76(10): 725-746.
- [36] Yao Y, Zhao K, Yu Z, *et al.* Wogonoside inhibits invasion and migration through suppressing TRAF2/4 expression in breast cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 103.
- [37] Wu X, You Y, Qu G, *et al.* Simultaneous determination of ginsenoside Rb1, ginsenoside Rg1, paeoniflorin, albiflorin and oxypaeoniflorin in rat plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: Application to a pharmacokinetic study of wen-Yang-Huo-Xue soft capsule [J]. *Biomed Chromatogr*, 2017, 31(12), e4019.
- [38] Zhou C, Wang X. Rapid determination of isomeric benzoylpaeoniflorin and benzoylalbiflorin in rat plasma by LC-MS/MS method [J]. *Int J Anal Chem*, 2017, 2017: 1693464.
- [39] Zhou X, Fouda S, Zeng X Y, *et al.* Characterization of the therapeutic profile of albiflorin for the metabolic syndrome [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1151.
- [40] Wang Q, Xu X, Kang Z, *et al.* Paeonol prevents IL-1 β -induced inflammatory response and degradation of type II collagen in human primary chondrocytes [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 2139-2145.
- [41] Zeng X, Sheng Z, Li X, *et al.* In vitro studies on the interactions of blood lipid level-related biological molecules with gallic acid and tannic acid [J]. *J Sci Food Agric*, 2019, 99(15): 6882-6892.
- [42] Martin S, Desai K. The effects of oral arginine on its metabolic pathways in Sprague-Dawley rats [J]. *Br J Nutr*, 2020, 123(2): 135-148.
- [43] Feng R N, Niu Y C, Sun X W, *et al.* Histidine supplementation improves insulin resistance through suppressed inflammation in obese women with the metabolic syndrome: A randomised controlled trial [J]. *Diabetologia*, 2013, 56(5): 985-994.
- [44] Sato T, Ito Y, Nagasawa T. Regulation of skeletal muscle protein degradation and synthesis by oral administration of lysine in rats [J]. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2013, 59(5): 412-419.
- [45] Malinovsky A V. Reason for indispensability of threonine in humans and other mammals in comparative aspect [J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2017, 82(9): 1055-1060.
- [46] Sharavana G, Baskaran V. Lutein downregulates retinal vascular endothelial growth factor possibly via hypoxia inducible factor 1 α and X-box binding protein 1 expression in streptozotocin induced diabetic rats [J]. *J Functional Foods*, 2017, 31: 97-103.
- [47] Kim K B, Nam Y A, Kim H S, *et al.* α -Linolenic acid: Nutraceutical, pharmacological and toxicological evaluation [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 70: 163-178.
- [48] Prociuk M A, Edel A L, Richard M N, *et al.* Cholesterol-induced stimulation of platelet aggregation is prevented by a hempseed-enriched diet [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2008, 86(4): 153-159.
- [49] Kaul N, Kreml R, Austria J A, *et al.* A comparison of fish oil, flaxseed oil and hempseed oil supplementation on selected parameters of cardiovascular health in healthy volunteers [J]. *J Am Coll Nutr*, 2008, 27(1): 51-58.
- [50] Lange Y, Steck T L. Active membrane cholesterol as a

- physiological effector [J]. *Chem Phys Lipids*, 2016, 199: 74-93.
- [51] Cho N H, Shaw J E, Karuranga S, *et al.* IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 138: 271-281.
- [52] Wrobel M P, Marek B, Kajdaniuk D, *et al.* Metformin - a new old drug [J]. *Endokrynol Pol*, 2017, 68(4): 482-496.
- [53] Renstrom E, Barg S, Thevenod F, *et al.* Sulfonylurea-mediated stimulation of insulin exocytosis via an ATP-sensitive K^+ channel-independent action [J]. *Diabetes*, 2002, 51 Suppl 1: S33-36.
- [54] 张涛, 杨芳. 抗2型糖尿病药物研究进展 [J]. 中国药物与临床, 2017, 17(6): 833-834.
- [55] 张继刚, 臧义献, 臧朋. 门冬胰岛素30R对新发2型糖尿病门诊强化治疗的临床分析 [J]. 糖尿病新世界, 2016, 19(18): 63-64.
- [56] 景春贝, 汪艳芳, 赵志刚, 等. 中老年2型糖尿病患者血清骨硬化蛋白和体脂率与骨骼的相关性 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(4): 378-380.
- [57] 何人可, 胡越皓, 张嘉平, 等. 内质网应激在胰岛素抵抗中的作用 [J]. 中国细胞生物学学报, 2016, 38(1): 91-97.
- [58] 肖珊, 阿勒滕齐齐格, 姚华, 等. CDKAL1、CDKN2A/2B、FTO基因多态性与维吾尔族2型糖尿病的关联以及基因间交互作用研究 [J]. 中国医药导报, 2017, 14(9): 16-21.
- [59] 张世珍, 吴范武, 李伟. 梁贵廷教授治疗2型糖尿病经验 [J]. 河北中医, 2017, 39(10): 1456-1458.
- [60] 阮艳艳. 衡先培注重以通为用论治2型糖尿病临床经验 [J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(8): 1418-1421.
- [61] 谢绍锋, 黄莉吉, 曹雯, 等. 肥胖2型糖尿病的病因病机探讨 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(7): 894-895.
- [62] 刘桐伊, 史晓宁, 吴凡, 等. 通腑泄热, 理气活血法治疗肥胖2型糖尿病经验 [J]. 实用妇科内分泌杂志: 电子版, 2018, 5(18): 169-170.
- [63] 史丽伟, 杜立娟, 倪青. 半夏泻心汤治疗糖尿病的理论探讨与临床应用 [J]. 中医杂志, 2018, 59(03): 246-250.
- [64] 冯奕斌, 罗伟权, 朱世清. 从黄连及其复方古今临床应用, 发掘现代临床新应用 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(10): 1221-1225.
- [65] Zhang H, Kong W J, Shan Y Q, *et al.* Protein kinase D activation stimulates the transcription of the insulin receptor gene [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 330(1/2): 25-32.
- [66] 刘娅群. 黄芩苷对2型糖尿病糖脂代谢的影响及机制研究 [D]. 南京: 东南大学, 2017.
- [67] Kuo Y T, Lin C C, Kuo H T, *et al.* Identification of baicalin from Bofutsushosan and Daisaikoto as a potent inducer of glucose uptake and modulator of insulin signaling-associated pathways [J]. *J Food Drug Anal*, 2019, 27(1): 240-248.
- [68] Yang J R, Luo J G, Kong L Y. Determination of α -glucosidase inhibitors from *Scutellaria baicalensis* using liquid chromatography with quadrupole time of flight tandem mass spectrometry coupled with centrifugal ultrafiltration [J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13(3): 208-214.
- [69] Sun W, Sun J, Zhang B, *et al.* Baicalein improves insulin resistance via regulating SOCS3 and enhances the effect of acarbose on diabetes prevention [J]. *J Functional Foods*, 2017, 37: 339-353.
- [70] 魏雪芳, 林绍彬, 熊红萍, 等. 黄芩素对糖尿病大鼠胰岛功能的影响及其机制探讨 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(19): 2933-2935.
- [71] 卢艳, 韩丽, 铃莉妍, 等. 阿胶枣对小鼠免疫调节作用的研究 [J]. 中国药物评价, 2016, 33(5): 423-425.
- [72] 吴海燕, 孙佳明, 张辉. 阿胶的研究进展 [J]. 吉林中医药, 2016, 36(1): 57-60.
- [73] Takeuchi M, Yamagishi S. Possible involvement of advanced glycation end-products (AGEs) in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Curr Pharm Des*, 2008, 14(10): 973-978.
- [74] Frimat M, Daroux M, Litke R, *et al.* Kidney, heart and brain: three organs targeted by ageing and glycation [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(11): 1069-1092.
- [75] 刘继平, 王倩倩, 胡宗苗, 等. 七福饮对AD模型大鼠AGEs/RAGE/NF- κ B通路的影响 [J]. 中药药理与临床, 2015, 31(1): 9-11.
- [76] Adhikary L, Chow F, Nikolic-Paterson D J, *et al.* Abnormal p38 mitogen-activated protein kinase signalling in human and experimental diabetic nephropathy [J]. *Diabetologia*, 2004, 47(7): 1210-1222.
- [77] 陈美丽, 刘静, 何文智. 黄连解毒汤对脑缺血大鼠模型脑组织中NF-Kbp65动态变化的影响 [J]. 中医药导报, 2018, 24(1): 13-17.
- [78] 喻日成, 罗建华, 范元硕, 等. RAGE/NF- κ B信号通路调控溶血卵磷脂诱导的人视网膜内皮细胞TGF- β 1表达 [J]. 重庆医学, 2015, 44(10): 1319-1321.
- [79] Fukami K, Yamagishi S, Okuda S. Role of AGEs-RAGE system in cardiovascular disease [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(14): 2395-2402.
- [80] Semenza G L, Wang G L. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation [J]. *Mol Cell Biol*, 1992, 12(12): 591-598.

- 5447-5454.
- [81] 丁然然, 哈艳平, 王振良, 等. 低氧诱导因子-1 与缺血性心肌损伤保护的研究进展 [J]. 中国细胞生物学学报, 2015, 37(10): 1447-1457.
- [82] 谢 敏, 陈 枫, 陈 庄. HIF-1 α 与糖尿病研究进展 [J]. 现代预防医学, 2013, 40(21): 4060-4063.
- [83] 高世超, 殷海波, 刘宏潇, 等. MAPK 信号通路在骨关节炎发病机制中的研究进展 [J]. 中国骨伤, 2014, 27(5): 441-444.
- [84] Welsh G I, Hale L J, Eremina V, *et al.* Insulin signaling to the glomerular podocyte is critical for normal kidney function [J]. *Cell Metab*, 2010, 12(4): 329-340.
- [85] Niu C, Yuan K, Ma R, *et al.* Gold nanoparticles promote osteogenic differentiation of human periodontal ligament stem cells via the p38 MAPK signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 4879-4886.
- [86] 朱友文, 宋 灿, 霍海如, 等. 中药在 2 型糖尿病中的治疗和胰岛素抵抗中的研究进展 [J]. 世界中医药, 2015, 10(1): 135-137.
- [87] 窦 梅, 马爱国. 胰岛素抵抗主要原因及机制的研究进展 [J]. 国外医学: 卫生学分册, 2009, 36(3): 174-179.
- [88] Gual P, Le Marchand-Brustel Y, Tanti J F. Positive and negative regulation of insulin signaling through IRS-1 phosphorylation [J]. *Biochimie*, 2005, 87(1): 99-109.
- [89] Petersen K F, Shulman G I. Etiology of insulin resistance [J]. *Am J Med*, 2006, 119(5 Suppl 1): S10-16.
- [90] Fridlyand L E, Philipson L H. Reactive species and early manifestation of insulin resistance in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2006, 8(2): 136-145.
- [91] Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: The link between insulin resistance, obesity and diabetes [J]. *Trends Immunol*, 2004, 25(1): 4-7.
- [92] Esser N, Paquot N, Scheen A J. Inflammatory markers and cardiometabolic diseases [J]. *Acta Clin Belg*, 2015, 70(3): 193-199.
- [93] Kramer C K, Zinman B, Retnakaran R. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis [J]. *The Lancet Diabetes Endocrinol*, 2013, 1(1): 28-34.
- [94] 张 韫, 赵宗江, 李 平, 等. 黄连素对 2 型糖尿病大鼠肝脏 Nrf2 介导的氧化应激反应的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(1): 150-154.
- [95] 向臣希, 欧 瑜. 氧化应激在 2 型糖尿病发病过程中的作用 [J]. 药物生物技术, 2015, 22(5): 457-460.
- [96] 谭明红, 魏 平. 2 型糖尿病的胰岛 β 细胞衰竭新机制—胰岛 β 细胞去分化 [J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(1): 88-90.