

中药调控蛋白质翻译后修饰防治糖尿病及其并发症的研究进展

崔光辉^{1,2}, 叶 晖^{1,2}, 覃 宇^{1,2}, 张学智^{1,2*}, 黎巍威^{1,2*}

1. 北京大学第一医院中医、中西医结合科, 北京 100034

2. 北京大学中西医结合研究所, 北京 100034

摘 要: 糖尿病是以血糖水平慢性增高为特征的代谢性疾病, 其患病率高、并发症多、疾病负担重。蛋白质翻译后修饰 (post-translational modifications, PTMs) 是蛋白质组结构和功能具有复杂性和变异性的核心之一, PTMs 通过将特定化学基团等与氨基酸连接来动态调节蛋白质结构、活性、定位和分子互作进而影响细胞活动。大量研究表明, PTMs 参与糖尿病及其并发症的发生和发展, 调控 PTMs 并寻找相应的药物靶点有望成为干预糖尿病等代谢性疾病的新选择。近年来, 临床前研究揭示了中药调节 PTMs 进而防治糖尿病及其并发症的应用潜力, 但缺乏系统梳理与总结展望。通过对中医药调控 PTMs 防治糖尿病及其并发症的研究进行综述, 为糖尿病及其并发症的治疗提供新的见解, 为相关新药的研发提供新的思路。

关键词: 中药; 糖尿病; 蛋白质翻译后修饰; 磷酸化; 乙酰化; 泛素化; 糖基化

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)05-1793-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.05.028

Research progress on traditional Chinese medicine regulating proteins post-translational modifications to intervene diabetes and its complications

CUI Guanghui^{1,2}, YE Hui^{1,2}, QIN Yu^{1,2}, ZHANG Xuezhi^{1,2}, LI Weiwei^{1,2}

1. Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

2. Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Peking University, Beijing 100034, China

Abstract: Diabetes is a metabolic disease characterized by chronically elevated blood sugar levels, which has a high prevalence, multiple complications, and a heavy disease burden. Post-translational modifications (PTMs) are one of the cores for the complexity and variability of proteomics structure and function, dynamically regulating the protein structure, activity, location, and molecular interactions to impact cell functions by attaching specific chemical groups to amino acids. Increasing research indicates that PTMs are involved in the occurrence and development of diabetes and its complications. Modulating PTMs and identifying corresponding drug targets may become a new option for intervening in metabolic diseases like diabetes. In recent years, preclinical studies have revealed the potential applications of traditional Chinese medicine (TCM) and its active ingredients in targeting PTMs to intervene in diabetes and its complications. Therefore, this article will review the intervention of diabetes and its complications by modulating PTMs with TCM and its active ingredients in the hope of providing new insights for treatment of diabetes and its complications, and offering new perspectives for the development of related new drugs.

Key words: traditional Chinese medicine; diabetes; post-translational modifications; phosphorylation; acetylation; ubiquitination; glycosylation

糖尿病是以胰岛素分泌缺陷和/或胰岛素作用缺陷所引起的, 以慢性高血糖伴碳水化合物、脂肪和蛋白质代谢障碍为特征的一组代谢性疾病^[1]。糖代谢紊乱和血糖升高可引起各种系统并发症, 如大

收稿日期: 2024-11-01

基金项目: 中央高水平医院临床科研业务费资助 (北京大学第一医院青年临床研究专项) (2023YC32); 国家中西医协同慢病管理研究项目 (CXZH2024154); 中医药传承与创新“百千万”人才工程 (岐黄工程) — 国家中医药领军人才支持计划 [国中医人教函 (2022) 6 号]; 山西省中医药管理局科研课题 (2024ZYY2C132); 北京大学第一医院培育基金 (2024PY07)

作者简介: 崔光辉, 博士研究生, 研究方向为糖尿病及其并发症的临床和基础。E-mail: cgh1622040141@163.com

***通信作者:** 张学智, 博士, 二级教授, 博士生导师, 从事中西医结合防治脾胃病及老年病相关研究。E-mail: zhang.xuezhi@263.net

黎巍威, 博士, 副研究员, 硕士生导师, 从事糖尿病及其并发症的临床和基础研究。E-mail: weiwei_ivy@163.com

血管并发症、微血管并发症等，糖尿病并发症一旦形成，则很难逆转，是糖尿病患者致残致死的主要原因之一。随着生活水平提高及饮食谱的改变，糖尿病的患病率逐年攀升，据《全球糖尿病地图（第 10 版）》预测，2045 年糖尿病患者人数将达到 7.83 亿^[2]。因此，积极探索糖尿病及其特异性并发症的发病机制与防治手段对于提高糖尿病患者的生存质量、降低疾病负担具有重要意义。

蛋白质是细胞新陈代谢、信号转导等各种生理及病理过程的主要承担者，其结构和功能的高度复杂性和变异性在疾病发生和发展过程中发挥重要作用^[3]。蛋白质翻译后修饰（post-translational modifications, PTMs）是蛋白质组结构和功能具有复杂性和变异性的核心之一，PTMs 通过将特定化学基团如磷酸基、甲基、酰基和糖基等与氨基酸侧链的共价、酶促或非酶促连接来动态调节蛋白质活性、定位和分子互作进而影响细胞活动^[4]。大量研究表明，PTMs 参与糖尿病及其并发症的发生和发展^[5]，调控 PTMs 并寻找相应的药物靶点有望成为干预糖尿病等代谢性疾病的新选择。基础研究表明，新型降糖药胰高血糖素样肽-1 受体激动剂、钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂等能够通过调控 PTMs 干预糖尿病及其并发症^[6]。临床研究显示，基于 PTMs 调控作用的凋亡信号调节激酶 1（apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1）抑制剂 Selonsertib^[7]、组蛋白去乙酰酶（histone deacetylases, HDAC）抑制剂苯丁酸钠（sodium phenylbutyrate, NaPB）^[8]、乙酰辅酶 A 羧化酶（acetyl-CoA carboxylase, ACC）抑制剂 GS-0976^[9-10]等分别用于糖尿病肾病、2 型糖尿病、非酒精性脂肪肝炎等代谢性疾病时，均显示出不同程度的疗效。

中药及活性成分具有来源广、多靶点、低毒性等优势，逐渐成为糖尿病及其特异性并发症的候选药物。近年来，现代药理研究证实中药具有调控 PTMs 进而防治糖尿病及其并发症的应用潜力，但缺乏系统梳理与总结。因此，本文将对中医药调控 PTMs 防治糖尿病及其并发症进行综述。为糖尿病及其并发症的治疗提供新的见解，为相关新药的研发提供新的思路。

1 PTMs 与糖尿病及其并发症

截至目前，已被发现的 PTMs 类型达数百种，包括磷酸化、乙酰化、泛素化、糖基化、甲基化、棕榈酰化、琥珀酰化、乳酸化等^[11]。PTMs 影响酶

的功能、受体激活、蛋白或细胞互作、蛋白质稳定性、蛋白质折叠及定位、细胞代谢和信号转导通路等各个生理、病理过程^[12]。不同类型的 PTMs 涉及不同的分子机制，本文着重选取与糖尿病及其并发症关系密切的磷酸化、乙酰化、泛素化、糖基化进行论述。

1.1 磷酸化在糖尿病及其并发症中的作用

磷酸化是蛋白激酶的酶促反应，即催化三磷酸腺苷（adenosine triphosphate, ATP）的磷酸基团与底物蛋白氨基酸残基（一般为丝氨酸、酪氨酸及苏氨酸）之间的结合，该过程通常可逆，由蛋白质磷酸酶通过去除磷酸基团催化去磷酸化^[13]。磷酸化修饰是学界发现最早、关注最多、研究最深入的 PTMs，被认为是调节蛋白质活性和功能的基本和普遍机制，其一方面通过变构来激活酶活性（通常是丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸残基）；另一方面通过结合相互作用结构域来激活信号转导（通常是酪氨酸残基）^[4]。

由蛋白激酶和磷酸酶介导的信号级联反应通过控制不同底物蛋白的磷酸化来参与葡萄糖稳态及糖尿病进程，这些底物蛋白靶标包括胰岛素受体（insulin receptor, IR）和其受体底物（insulin receptor substrate, IRS1/2）^[5,14]、磷脂酰肌醇-3-激酶（phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B, Akt）^[15-18]、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）和叉头框蛋白 O1（forkhead box protein O1, FoxO1）^[19-20]、腺苷酸活化蛋白激酶（adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK）^[21]等。此外，哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）、核因子- κ B（nuclear factor- κ B, NF- κ B）、Smad 等蛋白磷酸化分别通过靶向自噬、炎症及脏器纤维化参与糖尿病及其并发症的发生发展。

1.2 乙酰化在糖尿病及其并发症中的作用

乙酰化是指在乙酰基转移酶（或非酶）的催化下，将乙酰基团从乙酰辅酶 A 转移并添加在蛋白赖氨酸残基或蛋白 N 端上的过程，该过程可被赖氨酸去乙酰化酶（lysine deacetylases, KDAC）逆转^[22]。KDAC 主要分为 2 个家族，分别是 HDAC 和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺）依赖性去乙酰化酶（sirtuins, SIRT）。研究表明，HDAC 家族通过干扰内质网稳

态、促进氧化应激、介导免疫和炎症反应等途径参与胰岛 β 细胞功能障碍和胰岛素抵抗等过程^[23]。此外, SIRT 家族同样参与糖尿病及其并发症的发生。研究表明, SIRT2 通过去乙酰化葡萄糖激酶调节蛋白 (glucokinase regulatory protein, GKR) 上第 126 位的赖氨酸以改善肝葡萄糖摄取受损^[24]。SIRT6 能够通过乙酰转移酶 5 依赖性的方式促进过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 的乙酰化并抑制其转录活性, 进而调控糖异生基因转录、抑制肝糖异生^[25]。SIRT1 通过调控去乙酰化依赖性的 PGC-1 α /FoxO1 细胞转位来上调肝糖异生基因的表达, 并最终参与葡萄糖代谢^[26]。SIRT3 水平减低通过下调超氧化物歧化酶 2 (superoxide dismutase 2, SOD2) 去乙酰化进而加重糖尿病小鼠心脏氧化应激和细胞凋亡^[27]。

1.3 泛素化在糖尿病及其并发症中的作用

泛素化是指存在于真核生物中的泛素(由 76 个氨基酸组成的多肽)与靶蛋白的共价连接, 该 PTMs 参与蛋白酶体降解和其他诸多信号通路^[28]。泛素化涉及 3 个步骤: 首先是泛素活化酶 E1 在快速 ATP 依赖性反应中激活泛素 C 末端, 由此生成的 Ub-E1 复合体通过转酰基作用与泛素结合酶 E2 结合, 最后通过泛素连接酶 E3 选择位点将泛素连接至底物蛋白上导致随后的泛素化修饰^[29]。研究表明, Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Kelch like ECH associated protein 1, Keap1) 能够充当 E3 泛素连接酶底物识别亚基, 特异性靶向核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2), 即通过泛素-蛋白酶体途径导致 Nrf2 降解进而改善高血糖诱导的氧化应激^[30]。E3 泛素连接酶——Smad 泛素化调节因子 2 (Smad ubiquitination regulatory factor 2, Smurf2) 上调能够介导转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 的负调节因子, 即 Smad7 泛素化和蛋白酶体降解增加, 进而诱导糖尿病肾病纤维化进程^[31]。

1.4 糖基化在糖尿病及其并发症中的作用

广义上的糖基化是指酶或非酶促反应介导的糖类附加于蛋白质游离氨基酸残基的过程^[32], 其中酶促糖基化是指在糖基转移酶的催化下, 通过酶促反应并以糖苷键的形式与靶蛋白的特定氨基酸残基共价结合, 主要分为 *N*-糖基化、*O*-糖基化与 *O*-乙酰氨基葡萄糖基化 (glycosylation of *O*-*N*-acetyl-D-glucosamine, *O*-GlcNAc) ^[32-33]; 非酶促糖基化又称

糖化, 涉及葡萄糖与赖氨酸和精氨酸残基发生非酶促反应形成希夫碱基复合物及 Amadori 产物, 上述产物历经重排、氧化裂解和交联等过程形成晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) ^[34]。研究表明, AGEs 的积累可能通过降低相应酶活性、改变蛋白质结构、配体结合及免疫原性进而参与糖尿病及其并发症的病理生理过程^[34]。

2 中药调控 PTMs 防治糖尿病及其并发症

2.1 调控磷酸化

2.1.1 调控 AMPK 磷酸化

AMPK 在调节葡萄糖代谢和摄取中起关键作用, 由 α 、 β 和 γ 3 个亚基组成, 其中 α 亚基的 485/491 位丝氨酸或 172 位苏氨酸的磷酸化可以调节 AMPK 活性^[6]。AMPK 磷酸化通过上调葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 表达来增强外周细胞中的葡萄糖摄取并降低血糖水平, 并可能与 Akt 及其下游靶标糖原合酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 相互作用, 共同参与胰岛素信号转导^[35]。桑叶黄酮类化合物能够促进 AMPK 磷酸化而上调 PGC-1 α 及 GLUT4 的表达, 改善骨骼肌胰岛素抵抗并维持细胞线粒体膜电位, 减少活性氧产生, 缓解糖尿病症状, 采用 AMPK 抑制剂处理后上述效应则消失, 说明其调节糖代谢的作用在一定程度上呈现 AMPK 磷酸化依赖性^[36]。玄参提取物能够促进 db/db 小鼠肝组织中 AMPK 及 GSK-3 β 磷酸化进而抑制 NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎症小体激活, 提高胰岛素敏感性, 上述效应可被 AMPK 抑制剂逆转, 提示其抗糖尿病作用可能需要 AMPK 磷酸化的参与^[37]。此外, 脑心通胶囊^[38]、赤豆提取物^[39]、马齿苋提取物^[40]、思茅藤提取物等^[41]能够上调糖尿病动物模型中 AMPK 和 Akt 磷酸化以提高胰岛素敏感性, 改善胰岛素抵抗。

2.1.2 调控 PI3K/Akt 磷酸化

PI3K/Akt 信号传导是葡萄糖稳态和脂质代谢等过程的经典通路, PI3K 被胰岛素等配体激活后磷酸化底物磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 (phosphatidylinositol-4,5bisphosphate, PIP2) 以产生磷脂酰肌醇 3,4,5-三磷酸 (phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate, PIP3), 随后 PIP3 介导下游 Akt 在 308 位苏氨酸和 473 位丝氨酸的磷酸化, 磷酸化 Akt 分别通过作用于 GSK-3 β 对应的肝脏糖原合成、GLUT4 对应的葡萄糖转运、FoxO1 对应的糖异生等参与葡萄糖代谢^[42]。绿豆芽

中的天然外泌体样纳米颗粒能够上调糖尿病小鼠肝组织中 PI3K/Akt 的磷酸化,降低 GSK-3 β 水平进而增加糖原含量,提高 GLUT4 水平进而促进葡萄糖摄取,最终发挥抗糖尿病作用^[43]。此外,黄芪多糖^[44]、猕猴桃提取物^[45]、复方贞术调脂胶囊^[46]、山楂多酚^[47]等通过增加 PI3K/Akt 的磷酸化进而改善葡萄糖代谢。

2.1.3 调控 mTOR 磷酸化 mTOR 通常在 2 448/2 481 位丝氨酸处发生磷酸化,活化的 mTOR 复合体 1 则通过调控由 UNC-51 样激酶 1 (UNC-51-like kinase 1, ULK1)、自噬相关基因 13 (autophagy-related gene 13, ATG13)、黏着斑激酶相互作用蛋白 (focal adhesion kinase family interacting protein of 200 $\times$ 10⁵, FIP200) 组成的复合体抑制自噬过程^[48]。现有研究认为,细胞在高糖状态下的自噬水平降低可能导致细胞内异常废物堆积或细胞器功能异常,活性氧产生增加,进而引起氧化应激或细胞凋亡。石斛^[49]、青钱柳^[50]、通络地龟汤^[51]等能够抑制糖尿病肾病模型中 mTOR 的磷酸化进而上调自噬标志物,即微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated-protein 1 light chain 3, LC3) 及 Beclin-1 表达,从而诱导自噬以缓解肾脏组织损伤。桔梗皂苷 D 能够抑制糖尿病小鼠及棕榈酸和葡萄糖联合刺激的大鼠心肌 H9C2 细胞中的 mTOR 磷酸化并促进自噬关键调控因子 ULK1 的磷酸化,进而恢复自噬水平以改善糖尿病诱导的心肌损伤^[52]。

2.1.4 调控 NF- κ B 磷酸化 NF- κ B 及其亚基的磷酸化复杂多样,其中 p65 通常在 536 位丝氨酸处被 NF- κ B 抑制蛋白 (inhibitor of NF- κ B, I κ B) 磷酸化促进其核易位,反式激活增强,从而驱动炎症因子靶基因转录^[53]。毛蕊异黄酮通过降低 db/db 小鼠肾组织中 I κ B α 磷酸化从而抑制其降解,由此导致 NF- κ B p65 的磷酸化及暴露激活减少,进而下调炎症因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 等,缓解糖尿病肾脏炎症反应和组织损伤^[54]。同样地,四妙勇安汤^[55]、芪丹地黄汤^[56]、三七皂苷^[57]等分别在糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变中表现出类似的效应。

2.1.5 调控 Smad2/3 磷酸化 TGF- β 受体能够介导 R-Smad 羧基末端 465/467 位丝氨酸磷酸化,导致 Smad 复合物入核并在核中积累,以启动细胞外基质蛋白的基因转录,如纤连蛋白、胶原蛋白和蛋白

多糖,从而参与组织纤维化的发生发展^[58]。血栓通注射液显著抑制糖尿病大鼠糖尿病视网膜组织中 Smad2/3 蛋白磷酸化进而阻断 TGF- β /Smad2/3 信号通路,从而降低基质金属蛋白酶 2/9 (matrix metalloproteinase 2/9, MMP2/9) 及结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF),最终防治糖尿病视网膜纤维化^[59]。乙酰紫草素能够抑制糖尿病肾病小鼠肾脏及高糖刺激的人近端肾小管上皮 HK2 细胞中 Smad2/3 磷酸化以阻断 TGF- β 1/Smad 信号通路,减少上皮间充质转化来改善糖尿病肾脏纤维化^[60]。同样地,源于绣球的香豆素苷^[61]、红豆杉^[62]、复新颗粒^[63]表现出类似的效应。

2.1.6 其他 小檗碱^[64]、源于玫瑰茄的醋酸乙酯组分^[65]等能够抑制糖尿病动物模型脑组织中 tau 磷酸化,上调胰岛素受体进而减少神经元凋亡、改善认知功能和胰岛素抵抗,最终防治糖尿病相关认知功能障碍。丹酚酸 A 能够直接抑制丙酮酸激酶 M2 (pyruvate kinase M2, PKM2) 105 位点磷酸化并阻碍其核易位,同时下调双链 RNA 依赖性蛋白激酶 R (protein kinase R, PKR) 的部分乳酸依赖性磷酸化,进而减少内皮细胞焦亡和 NLRP3 炎性小体活化,最终改善链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导 ApoE^{-/-} 小鼠的糖尿病动脉粥样硬化^[66]。藏药白脉软膏通过抑制 p38 及 Akt 过度磷酸化并促进细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK) 磷酸化,下调相关神经肽如降钙素基因相关肽、生长抑素、P 物质和趋化因子 2/3 的表达,进而防治糖尿病周围神经病变^[67]。药根碱能够促进糖尿病小鼠主动脉及人脐带静脉内皮 HUVEC 细胞中 Akt 的 473 位点丝氨酸及内皮型一氧化氮合酶 1 177 位点丝氨酸磷酸化,抑制内质网应激和氧化应激,进而改善糖尿病伴肥胖症的血管内皮功能^[68]。

2.2 调控乙酰化

2.2.1 调控组蛋白乙酰化 研究表明,高糖诱导的表观遗传变化如组蛋白 H3 的乙酰化能够促进胰腺 β 细胞凋亡的关键调节因子——硫氧还蛋白互作蛋白 (thioredoxin-interacting protein, TXNIP) 表达^[69] 及视网膜上皮细胞上皮间充质转化 (epithelial mesenchymal transition, EMT) 相关基因表达从而参与胰岛功能障碍和糖尿病视网膜纤维化过程^[70], 同时还可抑制心脏内皮细胞紧密连接蛋白-5/9/11 (claudin-5/9/11) 表达,从而参与糖尿病心血管疾病内皮细胞屏障功能障碍过程^[71]。类黄酮化合物柚皮

素与橙皮素在体内外均表现出保护胰腺 β 细胞、调节葡萄糖代谢的效应,其通过调节 AMPK 介导的乙酰转移酶 (adenoviral E1A binding protein of 3×10^5 , p300) 失活,进而抑制大鼠胰岛细胞瘤细胞及 db/db 小鼠胰腺组织组蛋白 H3 上 18/27 位点赖氨酸 (H3K18/H3K27) 的乙酰化并最终下调 TXNIP^[71]。芹菜素通过减弱 CBP/p300 的活性进而抑制 EMT 相关基因 *TGF- β 2*、*Smad3* 等基因启动子区域内的组蛋白 H3 乙酰化,下调上述基因表达最终改善糖尿病视网膜纤维化^[70]。通心络胶囊能够增强高糖刺激的人心脏微血管内皮 HCMEC 细胞中 claudin-5/11 基因启动子中 H3K9 乙酰化从而激活基因转录,提示该成药可能拮抗糖尿病心血管并发症中内皮细胞屏障功能损伤^[72]。

2.2.2 调控 PGC-1 α /FoxO1 乙酰化 PGC-1 α /FoxO1 的去乙酰化主要由 SIRT1 介导,其中 PGC-1 α 去乙酰化可以增强其共激活转录因子的活性,进而诱导靶基因如 *Nrf1/2*、线粒体转录因子 A 等转录从而促进线粒体生物发生和氧化磷酸化^[73-74];关于去乙酰化对 FoxO1 转录活性的影响结论不一,可能取决于上游靶标和/或相关赖氨酸位点,由此参与肝脏、骨骼肌等组织的葡萄糖代谢。多酚类化合物白藜芦醇能够上调去乙酰化酶 SIRT1 进而抑制 PGC-1 α 乙酰化,减少内源性非对称二甲基精氨酸对线粒体生物合成与功能障碍的影响,最终改善糖尿病心肌病^[75]。中药复方糖耐康能够上调代谢综合征大鼠骨骼肌、脂肪组织中 SIRT1 从而促进 PGC-1 α /FoxO1 去乙酰化,增加脂肪酸氧化相关基因表达,改善糖脂代谢紊乱^[76]。同样地,小檗碱^[77]、水飞蓟素^[78]、丹参酮 II_A 磺酸钠^[79]、葛根芩连汤^[80]等均表现出类似效应。

2.2.3 调控 NF- κ B 乙酰化 SIRT1 可直接与 NF- κ B p65 亚基结合,并特异性去除 p65 310 位点赖氨酸处 (K310) 的乙酰化修饰,从而抑制其转录活性,导致 *TNF- α* 等靶基因表达减低;此外, SIRT1 还能通过去乙酰化 p300,从而抑制 p300 的乙酰转移酶活性,以间接减少 p65 的乙酰化水平,抑制 NF- κ B 通路激活,拮抗炎症级联反应^[81]。白藜芦醇可通过上调 SIRT1 进而增强 NF- κ B p65 (K310) 和 H3K9 去乙酰化,使还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH) 氧化酶亚基的转录降低,改善糖尿病心肌肥大和氧化应激^[82]。牛蒡子主要活性成分牛蒡子苷

元和葛根主要成分葛根素具有拮抗 db/db 小鼠肾脏损伤的作用。具体而言,牛蒡子苷元可能通过激活蛋白磷酸酶 2A 来减低 NF- κ B p65 磷酸化,而葛根素可能通过激活 SIRT1 来减低 NF- κ B p65 乙酰化。表明牛蒡子苷元和葛根素能够协同抑制 NF- κ B 活化进而拮抗糖尿病肾病中的炎症损伤^[83]。此外,体内外实验证实中药复方益肾胶囊^[84]及其主要活性成分三萜皂类化合物黄芪甲苷^[85]、中药复方糖肾方^[86]等同样能够上调 SIRT1 来减低 NF- κ B p65 乙酰化水平进而抑制糖尿病肾病大鼠肾脏组织和大鼠肾小管上皮 NRK-52E 细胞的炎症反应。

2.2.4 其他 枸杞多糖通过上调去乙酰化酶 SIRT1 抑制细胞凋亡相关的 p53 蛋白乙酰化, B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 增加,半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3) 活化减少,从而抑制细胞凋亡,最终缓解糖尿病晶状体白内障的发展并改善视网膜功能,采用 SIRT1 抑制剂处理干预后上述作用则被逆转^[87]。桑叶中生物碱成分 1-脱氧野尻霉素能够上调小鼠心肌组织和高糖刺激后的 H9c2 细胞中 SIRT1 表达,并促进 SOD2 去乙酰化,进而抑制 TGF- β /Smad2/3 通路的激活^[88],最终缓解糖尿病引起的氧化应激损伤及心肌纤维化。

2.3 调控泛素化

2.3.1 调控 Smad7 泛素化 研究表明, Smad7 能够作为接头蛋白将 E3 泛素连接酶 Smurfs 和 Arkadia 募集到 TGF- β 受体复合物中,以蛋白酶体-泛素降解途径促进自身降解^[89],并通过负反馈机制负向调节 Smad2 和 Smad3 激活,进而导致 TGF- β /Smad 信号转导增强和组织纤维化。中药复方糖肾方能够抑制 Smurf2 依赖性的 Smad7 泛素化降解,最终阻断 NF- κ B 驱动的肾脏炎症和 TGF- β /Smad3 介导的肾脏纤维化以治疗糖尿病肾病^[90]。酚酸类化合物丹酚酸 B 通过抑制 Smad7 的泛素化降解以稳定 Smad7 的蛋白表达,进而阻断 TGF- β 1 信号通路以减少胶原沉积和表型转化,最终改善糖尿病性心肌病的心肌纤维化^[91-92]。

2.3.2 其他 孕激素和脂联素分子受体 3 (progesterin and adiponectin receptor 3, PAQR3) 是炎症和代谢的关键调节因子,龙胆苦苷能够通过促进 DNA 结合蛋白 2 (DNA-binding protein 2, DDB2) 介导的 PAQR3 泛素化降解来激活 PI3K/Akt 轴进而调控胰岛素信号转导,改善胰岛素抵抗,敲低 DDB2 后上述作用

被显著削弱^[93]。黄芪多糖能够抑制 IRS1 泛素化,上调 IRS1 表达,从而恢复胰岛素信号转导进而改善 KKAY 小鼠的胰岛素抵抗和葡萄糖代谢紊乱^[94]。萜类化合物银杏内酯能够通过抑制棕榈酸刺激的小鼠肾足 MPC5 细胞和糖尿病肾病小鼠的谷胱甘肽过氧化酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 泛素化进而缓解氧化应激和铁死亡^[95]。木脂素类化合物五味子素可直接作用于糖尿病肾病小鼠肾脏组织和高糖刺激的人肾小球内皮 HRGEC 细胞中的脂联素受体 1 (adiponectin receptor 1, AdipoR1) 并抑制其泛素化,进而激活 AdipoR1/AMPK 信号通路,拮抗活性氧介导的线粒体损伤^[96]。三萜类糖苷化合物人参皂苷能够直接与 Keap1 结合,并通过募集 E3 泛素连接酶——滑膜细胞凋亡抑制剂 1 (synovial apoptosis inhibitor 1, SYVN1) 促进 Keap1 在 K108、K323 和 K551 位点泛素化和蛋白酶体降解,进而导致 Nrf2 与 Keap1 解离、Nrf2 核易位、Nrf2/PGC-1 α 复合物形成,最终缓解 STZ 的 ApoE^{-/-}小鼠的氧化应激和炎症反应,提示人参皂苷可能是糖尿病伴动脉粥样硬化的潜在治疗药物^[97]。三萜类化合物雷公藤红素能够直接与碳水化合物反应元件结合蛋白结合,促使其泛素化降解并抑制其核转位进而下调 TXNIP 转录,拮抗 TXNIP 介导的胰岛 β 细胞功能障碍、胰岛素抵抗及糖代谢紊乱^[98]。

2.4 调控糖基化修饰

2.4.1 调控非酶促糖化——AGEs AGEs 主要通过以下方面参与糖尿病及其并发症的发生发展: AGEs 对胶原蛋白、弹性蛋白等的非酶促修饰和交联导致组织结构改变,引起血管硬度增加和 endothelial 功能障碍,同时使具有生物活性的蛋白功能发生改变如酶失活,为活性氧的形成提供催化位点^[99];间接通过与细胞表面受体如 RAGE 结合触发 MAPK/ERK、S100 钙结合蛋白 B (S100 calcium-binding protein B, S100B) 等介导的氧化应激和促炎事件^[99-100]。水飞蓟素能够凭借其抗氧化活性和活性羰基捕获活性在体内减少糖尿病大鼠的 AGEs 积累、尾胶原交联和血浆糖化白蛋白浓度;在体外则能够抑制 AGEs 受体特异性配体 S100B 介导的氧化应激和单核细胞活化,提示其具有拮抗糖尿病 AGEs 损伤进而防治相关并发症的潜力^[101]。与之类似,齐墩果酸和熊果酸^[102]、槲皮素^[103]、橙皮苷及其衍生物^[104]同样能够捕获 AGEs 的反应性二羰基前体——甲基乙二醛和乙二醛进而显著抑制 AGEs 的形成。此外,没食

子酸能够减低 AGEs 诱导的纤维化标志物 MMP2/9 表达,抑制 RAGE 及其激活的 ERK1/2 和 NF- κ B,进而改善 AGEs 导致的心肌纤维化和炎症反应^[105]。同样地,白藜芦醇亦可通过 AGE-RAGE 对 ERK1/2 和 NF- κ B 通路的活化来治疗糖尿病血管病变^[106]。

2.4.2 调控酶促糖基化修饰 除了调控非酶促糖化中的 AGEs 外,中药及活性成分还通过干预酶促糖基化修饰进而防治糖尿病及其并发症。研究表明,经典名方当归芍药散可能通过抑制雌激素受体 α 的异常 O-GlcNAc 糖基化修饰,降低 O-GlcNAc 转移酶,增加 O-GlcNAc 水解酶,进而调控 db/db 小鼠的胰岛素和葡萄糖水平,并减少海马神经元凋亡^[107]。僵蚕提取物 1-脱氧野尻霉素可能通过降低 db/db 小鼠心肌组织 N-糖基化的 α -1,6-岩藻糖水平,进而下调 TGF- β 受体 II 以抑制 TGF- β /Smad2/3 通路,最终改善与 db/db 小鼠糖尿病心肌病相关的心肌纤维化^[108]。

中药调控 PTMs 防治糖尿病及其并发症作用机制见图 1。

3 结语

现有研究表明,中医药可以通过影响机体内蛋白的磷酸化、乙酰化、泛素化、糖基化等多重 PTMs 发挥治疗糖尿病及其并发症的作用,涉及到的蛋白及信号通路主要集中在 AMPK、PI3K/Akt、NF- κ B、mTOR、TGF- β 1/Smad、tau 蛋白、组蛋白、PGC-1 α /FoxO1、AGEs/RAGE 等,相关的病理生理过程包括葡萄糖代谢、炎症、自噬、氧化应激、转录调控、脏器纤维化等。对涉及到的中药活性成分总结归纳发现,皂苷类成分调控 PTMs 以磷酸化居多,萜类成分调控 PTMs 以泛素化居多,多酚类成分调控 PTMs 以糖基化居多,黄酮类成分调控 PTMs 以乙酰化、磷酸化居多,在一定程度上可能与其结构不同有关。此外,不同类型 PTMs 的研究成熟度和文献累积量存在差异,这可能是不同结构分类中药成分调控 PTMs 的研究分布的另一重要原因,见图 2。

此外,中医药在调控 PTMs 防治糖尿病及其并发症中的潜力进一步拓宽了中药药理研究的视野,即不再局限于传统的“基因-RNA-蛋白质”调控网络体系及基因/蛋白表达“量”或“水平”上的差异,而是在转录、翻译及代谢途径的基础上,精确至氨基酸位点的动态变化,不仅为探索中药介导的复杂调控机制和现代科学内涵赋予了额外的维度和深刻的见解,而且有望成为干预糖尿病等代谢

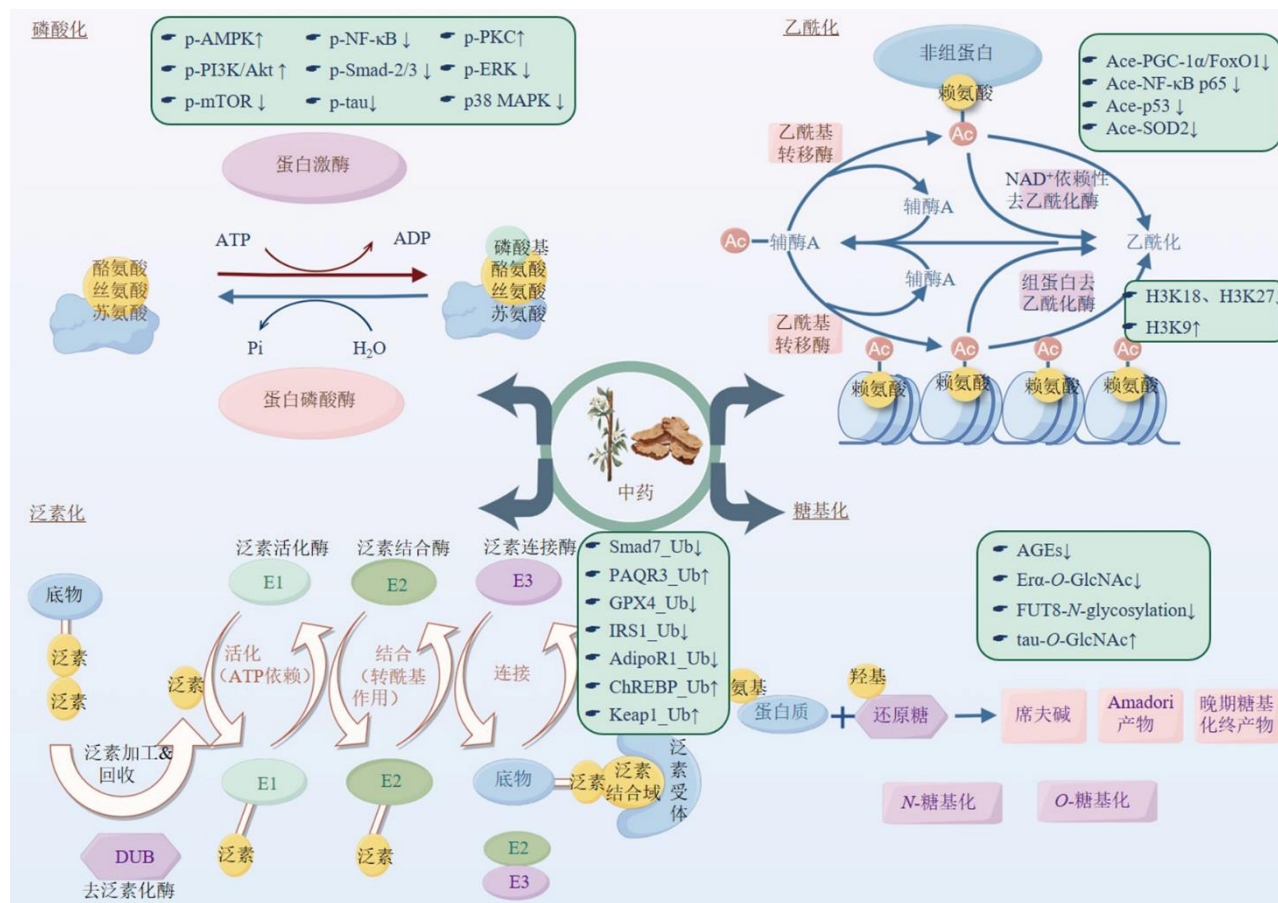


图 1 中药调控 PTMs 防治糖尿病及其并发症作用机制

Fig. 1 Mechanism of traditional Chinese medicine regulating PTMs to intervene diabetes and its complications

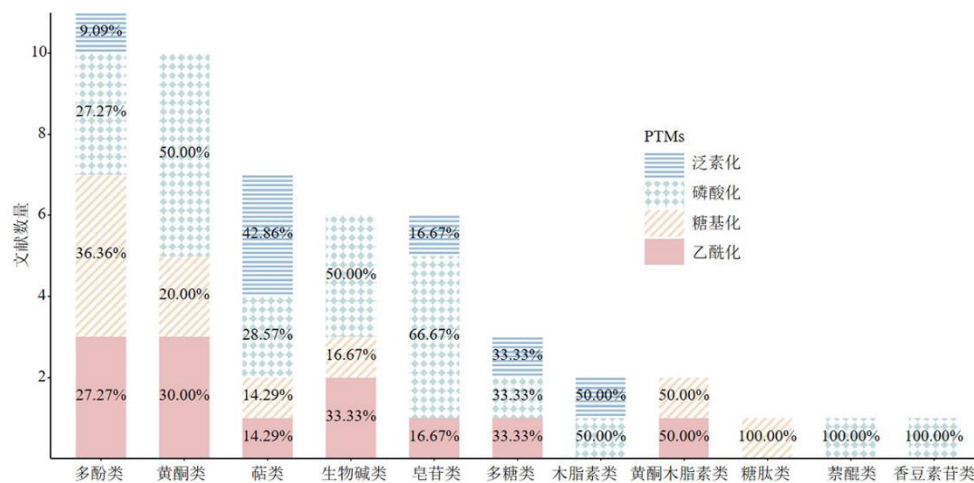


图 2 中药活性成分不同结构分类调控 PTMs 防治糖尿病及其并发症的研究分布

Fig. 2 Research distribution on regulation of PTMs by different structural classifications of active components in traditional Chinese medicine for prevention and treatment of diabetes and its complications

性疾病的新选择和新靶点。以龙胆苦苷改善糖脂代谢紊乱为例,研究并未停留在仅仅检测 PI3K/Akt 通路上关键蛋白“量”或“水平”变化的层面,而是从 PTMs 角度揭示了该成分通过上调 DDB2 的表

达,促进了 DDB2 介导的 PAQR3 泛素化降解过程,降低 PAQR3 的表达,从而抑制 PAQR3 竞争性结合 PI3K 催化亚基 p110 α 这一过程,由此导致 PI3K 二聚体 (p110 α -p85 α) 形成,最终间接激活 PI3K/Akt

通路^[93]。以小檗碱抗炎作用机制为例,研究并未停留在检测 NF- κ B 通路中蛋白“量”或“水平”变化的层面,而是从赖氨酸乙酰化调节巨噬细胞的活性、极化和炎症反应视角出发,发现该成分能够抑制炎症反应中巨噬细胞乙酰转移酶 p300 水平的升高以减少 p300 与 NF- κ B 亚单位 p65 K310 的结合,进而降低 p65 K310 的乙酰化,最终抑制 p65 从细胞质向细胞核的易位和 NF- κ B 活性^[109]。除了上述提到的中药调控 PTMs 参与信号转导外,部分研究亦阐释了中药通过 PTMs 以调控代谢酶活性。以人参皂苷 Rg₃ 调控心肌葡萄糖代谢作用机制为例,研究以心肌葡萄糖代谢与丙酮酸氧化为切入点,揭示了该成分通过抑制 p300 的酰基转移酶活性降低二氢硫辛酰胺脱氢酶的 2-羟基异丁基化水平,从而恢复丙酮酸脱氢酶复合物活性,最终改善肥厚心肌的葡萄糖代谢^[110]。

然而,目前中医药调控 PTMs 防治糖尿病及其并发症的研究也存在一些局限性:目的蛋白发生 PTMs 的修饰酶及下游效应有待挖掘;具体的修饰位点不够明确;缺乏反向遗传学方法证实蛋白 PTMs 与上下游表型之间的因果关联等。如中药调控非组蛋白乙酰化的研究通常仅停留在利用免疫沉淀分离目的蛋白,并采用赖氨酸乙酰化泛抗体进行蛋白免疫印迹以检测乙酰化情况,但对于具体的乙酰化位点和催化 PTMs 的修饰酶及 PTMs 发生后的下游效应则鲜有报道;且每个蛋白上通常可能存在多个修饰位点,不同修饰位点对蛋白结构和功能及其下游效应靶点的影响亦不同。因此,未来研究可通过开发修饰位点的特异性抗体层层深入,并结合体外定点突变和基因敲除等反向遗传学手段,以进一步深入挖掘中药所调控的具体修饰位点及其上下游因果效应。此外,中药及复方往往是从多因素、多环节、多靶点发挥治疗作用,但从目前研究看,中药及复方对 PTMs 的调节还大多局限于单一蛋白或明星分子。因此,未来研究不仅要关注单一蛋白的修饰状态,还要关注蛋白质之间的相互作用和网络调控,亟待由点到线甚至到面的系统研究。基于高效液相色谱-质谱联用技术的蛋白质修饰组学是蛋白质组学的重要分支,其能够挖掘细胞或组织水平的全套蛋白质在氨基酸序列上与特定基团的连接修饰,体现了系统性和整体性的研究思路,这与中医药理论的整体观不谋而合,值得在该领域进一步推广。

辨证论治是中医理论最重要的特色之一,其中证候是致病因素与体质因素相互作用的综合体现,是动态变化的过程。而蛋白质组修饰也是动态可逆变化的,通过 PTMs 可以调控蛋白质的功能和活性,进而影响生物体的生理和病理过程。随着研究的进步,大量的新型蛋白质修饰方式被发现,如琥珀酰化、巴豆酰化、 β -羟基丁酰化、丙酰化、乳酸化等。这些修饰及修饰间互相作用的串扰是否与糖尿病及其并发症进展过程中的证候变化相关,是否是中医证候变化的物质基础,进而影响药物的疗效亦有待进一步的探索和研究,这对丰富中医药理论具有重要的科学价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cole J B, Florez J C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(7): 377-390.
- [2] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119.
- [3] Lee J M, Hammarén H M, Savitski M M, et al. Control of protein stability by post-translational modifications [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 201.
- [4] Wu X M, Xu M Y, Geng M Y, et al. Targeting protein modifications in metabolic diseases: Molecular mechanisms and targeted therapies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 220.
- [5] Hu A, Zou H H, Chen B, et al. Posttranslational modifications in diabetes: Mechanisms and functions [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2022, 23(5): 1011-1033.
- [6] Yang Y N, Wu J X, Zhou W J, et al. Protein posttranslational modifications in metabolic diseases: Basic concepts and targeted therapies [J]. *MedComm*, 2024, 5(10): e752.
- [7] Heerspink H J L, Perkovic V, Tuttle K R, et al. Selonsertib in patients with diabetic kidney disease: A phase 2b randomized active Run-In clinical trial [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2024, 35(12): 1726-1736.
- [8] Vanweert F, Neinast M, Tapia E E, et al. A randomized placebo-controlled clinical trial for pharmacological activation of BCAA catabolism in patients with type 2 diabetes [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3508.
- [9] Bian H J, Liu Y M, Chen Z N. New avenues for NASH therapy by targeting ACC [J]. *Cell Metab*, 2022, 34(2): 191-193.

- [10] Batchuluun B, Pinkosky S L, Steinberg G R. Lipogenesis inhibitors: Therapeutic opportunities and challenges [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(4): 283-305.
- [11] Tunyasuvunakool K, Adler J, Wu Z, *et al.* Highly accurate protein structure prediction for the human proteome [J]. *Nature*, 2021, 596(7873): 590-596.
- [12] Ramazi S, Zahiri J. Posttranslational modifications in proteins: Resources, tools and prediction methods [J]. *Database*, 2021, 2021: baab012.
- [13] Jin J, Pawson T. Modular evolution of phosphorylation-based signalling systems [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2012, 367(1602): 2540-2555.
- [14] Zhang Y Y, Zhang Y J, Yu Y H. Global phosphoproteomic analysis of insulin/Akt/mTORC1/S6K signaling in rat hepatocytes [J]. *J Proteome Res*, 2017, 16(8): 2825-2835.
- [15] Tonks K T, Ng Y, Miller S, *et al.* Impaired Akt phosphorylation in insulin-resistant human muscle is accompanied by selective and heterogeneous downstream defects [J]. *Diabetologia*, 2013, 56(4): 875-885.
- [16] Alejandro E U, Bozadjieva N, Kumusoglu D, *et al.* Disruption of O-linked N-acetylglucosamine signaling induces ER stress and β cell failure [J]. *Cell Rep*, 2015, 13(11): 2527-2538.
- [17] Yang X Y, Ongusaha P P, Miles P D, *et al.* Phosphoinositide signalling links O-GlcNAc transferase to insulin resistance [J]. *Nature*, 2008, 451(7181): 964-969.
- [18] Goldsworthy M, Bai Y, Li C M, *et al.* Haploinsufficiency of the insulin receptor in the presence of a splice-site mutation in Ppp2r2a results in a novel digenic mouse model of type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2016, 65(5): 1434-1446.
- [19] Sharma C, Hamza A, Boyle E, *et al.* Post-translational modifications and diabetes [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(3): 310.
- [20] Yang W B, Liao W, Li X P, *et al.* Hepatic p38 α MAPK controls gluconeogenesis via FoxO1 phosphorylation at S273 during glucagon signalling in mice [J]. *Diabetologia*, 2023, 66(7): 1322-1339.
- [21] Rada P, Mosquera A, Muntané J, *et al.* Differential effects of metformin glycinate and hydrochloride in glucose production, AMPK phosphorylation and insulin sensitivity in hepatocytes from non-diabetic and diabetic mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 123: 470-480.
- [22] Shvedunova M, Akhtar A. Modulation of cellular processes by histone and non-histone protein acetylation [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23(5): 329-349.
- [23] Sonthalia M, Roy B S, Chandrawanshi D, *et al.* Histone deacetylase inhibitors as antidiabetic agents: Advances and opportunities [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 935: 175328.
- [24] Watanabe H, Inaba Y, Kimura K, *et al.* Sirt2 facilitates hepatic glucose uptake by deacetylating glucokinase regulatory protein [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 30.
- [25] Dominy J E Jr, Lee Y, Jedrychowski M P, *et al.* The deacetylase Sirt6 activates the acetyltransferase GCN5 and suppresses hepatic gluconeogenesis [J]. *Mol Cell*, 2012, 48(6): 900-913.
- [26] Zhang C B, Zhong T Y, Li Y Y, *et al.* The hepatic AMPK-TET1-SIRT1 axis regulates glucose homeostasis [J]. *eLife*, 2021, 10: e70672.
- [27] Dai L, Xie Y, Zhang W J, *et al.* Weighted gene co-expression network analysis identifies ANGPTL4 as a key regulator in diabetic cardiomyopathy via FAK/SIRT3/ROS pathway in cardiomyocyte [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 705154.
- [28] Yau R, Rape M. The increasing complexity of the ubiquitin code [J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(6): 579-586.
- [29] Rennie M L, Chaugule V K, Walden H. Modes of allosteric regulation of the ubiquitination machinery [J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2020, 62: 189-196.
- [30] Uruno A, Yagishita Y, Yamamoto M. The Keap1-Nrf2 system and diabetes mellitus [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2015, 566: 76-84.
- [31] Goru S K, Kadakol A, Gaikwad A B. Hidden targets of ubiquitin proteasome system: To prevent diabetic nephropathy [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 120: 170-179.
- [32] Schjoldager K T, Narimatsu Y, Joshi H J, *et al.* Global view of human protein glycosylation pathways and functions [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(12): 729-749.
- [33] Eichler J. Protein glycosylation [J]. *Curr Biol*, 2019, 29(7): R229-R231.
- [34] Sarmah S, Roy A S. A review on prevention of glycation of proteins: Potential therapeutic substances to mitigate the severity of diabetes complications [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 195: 565-588.
- [35] Entezari M, Hashemi D, Taheriazam A, *et al.* AMPK signaling in diabetes mellitus, insulin resistance and diabetic complications: A pre-clinical and clinical investigation [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 146: 112563.
- [36] Meng Q H, Qi X, Fu Y, *et al.* Flavonoids extracted from mulberry (*Morus alba* L.) leaf improve skeletal muscle mitochondrial function by activating AMPK in type 2 diabetes [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 248: 112326.
- [37] Yan S, Lu W, Zhou J, *et al.* Aqueous extract of *Scrophularia ningpoensis* improves insulin sensitivity through AMPK-mediated inhibition of the NLRP3 inflammasome [J]. *Phytomedicine*, 2022, 104: 154308.

- [38] Yang S, Liu M Y, Chen Y L, *et al.* NaoXinTong Capsules inhibit the development of diabetic nephropathy in db/db mice [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9158.
- [39] Sato S, Mukai Y, Kataoka S, *et al.* Azuki bean (*Vigna angularis*) extract stimulates the phosphorylation of AMP-activated protein kinase in HepG2 cells and diabetic rat liver [J]. *J Sci Food Agric*, 2016, 96(7): 2312-2318.
- [40] Lee J H, Park J E, Han J S. *Portulaca oleracea* L. extract reduces hyperglycemia via PI3K/Akt and AMPK pathways in the skeletal muscles of C57BL/Ksj-db/db mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 260: 112973.
- [41] Yang M L, Lu C, Fan Z F, *et al.* Hypoglycemic and hypolipidemic effects of *Epigynum auritum* in high fat diet and streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 288: 114986.
- [42] 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.
- [43] He C X, Wang K, Xia J, *et al.* Natural exosomes-like nanoparticles in mung bean sprouts possesses anti-diabetic effects via activation of PI3K/Akt/GLUT4/GSK-3 β signaling pathway [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 349.
- [44] Chang X, Lu K, Wang L, *et al.* *Astragalus* polysaccharide protects diabetic cardiomyopathy by activating NRG1/ErbB pathway [J]. *Biosci Trends*, 2018, 12(2): 149-156.
- [45] El Azab E F, Alakilli S Y M, Saleh A M, *et al.* *Actinidia deliciosa* extract as a promising supplemental agent for hepatic and renal complication-associated type 2 diabetes (In vivo and in silico-based studies) [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18): 13759.
- [46] Wang H, Tan H B, Zhan W J, *et al.* Molecular mechanism of Fufang Zhenzhu Tiaozhi Capsule in the treatment of type 2 diabetes mellitus with nonalcoholic fatty liver disease based on network pharmacology and validation in minipigs [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 274: 114056.
- [47] Liu S W, Yu J C, Fu M F, *et al.* Regulatory effects of hawthorn polyphenols on hyperglycemic, inflammatory, insulin resistance responses, and alleviation of aortic injury in type 2 diabetic rats [J]. *Food Res Int*, 2021, 142: 110239.
- [48] Panwar V, Singh A, Bhatt M, *et al.* Multifaceted role of mTOR (mammalian target of rapamycin) signaling pathway in human health and disease [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 375.
- [49] Chen Y, Zheng Y F, Lin X H, *et al.* *Dendrobium* mixture attenuates renal damage in rats with diabetic nephropathy by inhibiting the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(2): 590.
- [50] Zhang X X, Jiang C H, Liu Y, *et al.* *Cyclocarya paliurus* triterpenic acids fraction attenuates kidney injury via AMPK-mTOR-regulated autophagy pathway in diabetic rats [J]. *Phytomedicine*, 2019, 64: 153060.
- [51] Han J R, Zhang Y G, Shi X J, *et al.* Tongluo Digui Decoction treats renal injury in diabetic rats by promoting autophagy of podocytes [J]. *J Tradit Chin Med*, 2021, 41(1): 125-132.
- [52] Wang W T, Wang Z, Meng Z J, *et al.* Platycodin D ameliorates type 2 diabetes-induced myocardial injury by activating the AMPK signaling pathway [J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(18): 10339-10354.
- [53] Christian F, Smith E L, Carmody R J. The regulation of NF- κ B subunits by phosphorylation [J]. *Cells*, 2016, 5(1): 12.
- [54] Zhang Y Y, Tan R Z, Zhang X Q, *et al.* Calycosin ameliorates diabetes-induced renal inflammation via the NF- κ B pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 1671-1678.
- [55] Li L, Chen X, Su C, *et al.* Si-Miao-Yong-An Decoction preserves cardiac function and regulates GLC/AMPK/NF- κ B and GLC/PPAR α /PGC-1 α pathways in diabetic mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132: 110817.
- [56] Ma F, Li L X, Wang Q, *et al.* Qi-Dan-Di-Huang Decoction alleviates diabetic nephropathy by inhibiting the NF- κ B pathway [J]. *Front Biosci*, 2019, 24(8): 1477-1486.
- [57] Wang Y R, Sun X, Xie Y M, *et al.* *Panax notoginseng* saponins alleviate diabetic retinopathy by inhibiting retinal inflammation: Association with the NF- κ B signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 1): 117135.
- [58] Kamato D, Burch M L, Piva T J, *et al.* Transforming growth factor- β signalling: Role and consequences of smad linker region phosphorylation [J]. *Cell Signal*, 2013, 25(10): 2017-2024.
- [59] Li R L, Wang J X, Chai L J, *et al.* Xueshuantong for injection (lyophilized, 注射用血栓通) alleviates streptozotocin-induced diabetic retinopathy in rats [J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26(11): 825-832.
- [60] Li Z Z, Hong Z, Peng Z Q, *et al.* Acetylshikonin from *Zicao* ameliorates renal dysfunction and fibrosis in diabetic mice by inhibiting TGF- β 1/Smad pathway [J]. *Hum Cell*, 2018, 31(3): 199-209.
- [61] Zhang S, Wang W D, Ma J, *et al.* Coumarin glycosides from *Hydrangea paniculata* slow down the progression of diabetic nephropathy by targeting Nrf2 anti-oxidation and Smad2/3-mediated profibrosis [J]. *Phytomedicine*, 2019, 57: 385-395.

- [62] Weng H B, Han W K, Xiong Y W, *et al.* *Taxus chinensis* ameliorates diabetic nephropathy through down-regulating TGF- β 1/Smad pathway [J]. *Chin J Nat Med*, 2018, 16(2): 90-96.
- [63] Zheng W W, Qian C, Xu F M, *et al.* Fuxin Granules ameliorate diabetic nephropathy in db/db mice through TGF- β 1/Smad and VEGF/VEGFR2 signaling pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141: 111806.
- [64] Zhang J H, Zhang J F, Song J, *et al.* Effects of berberine on diabetes and cognitive impairment in an animal model: The mechanisms of action [J]. *Am J Chin Med*, 2021, 49(6): 1399-1415.
- [65] Seung T W, Park S K, Kang J Y, *et al.* Ethyl acetate fraction from *Hibiscus sabdariffa* L. attenuates diabetes-associated cognitive impairment in mice [J]. *Food Res Int*, 2018, 105: 589-598.
- [66] Zhu J, Chen H, Le Y F, *et al.* Salvianolic acid A regulates pyroptosis of endothelial cells via directly targeting PKM2 and ameliorates diabetic atherosclerosis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1009229.
- [67] Li Z Y, Wang W, Meng F P, *et al.* Analgesic and neuroprotective effects of Baimai Ointment on diabetic peripheral neuropathy [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 292: 115122.
- [68] Zhou Y, Wang Y H, Vong C T, *et al.* Jatrorrhizine improves endothelial function in diabetes and obesity through suppression of endoplasmic reticulum stress [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(20): 12064.
- [69] Bompada P, Atac D, Luan C, *et al.* Histone acetylation of glucose-induced thioredoxin-interacting protein gene expression in pancreatic islets [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2016, 81(Pt A): 82-91.
- [70] Li P, Fang R L, Wang W, *et al.* Apigenin suppresses epithelial-mesenchymal transition in high glucose-induced retinal pigment epithelial cell by inhibiting CBP/p300-mediated histone acetylation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 717: 150061.
- [71] Wang S W, Sheng H, Bai Y F, *et al.* Inhibition of histone acetyltransferase by naringenin and hesperetin suppresses Txnip expression and protects pancreatic β cells in diabetic mice [J]. *Phytomedicine*, 2021, 88: 153454.
- [72] Li B, Li Y N, Liu K, *et al.* High glucose decreases claudins-5 and-11 in cardiac microvascular endothelial cells: Antagonistic effects of Tongxinluo [J]. *Endocr Res*, 2017, 42(1): 15-21.
- [73] Jeninga E H, Schoonjans K, Auwerx J. Reversible acetylation of PGC-1: Connecting energy sensors and effectors to guarantee metabolic flexibility [J]. *Oncogene*, 2010, 29(33): 4617-4624.
- [74] Brenmoehl J, Hoeflich A. Dual control of mitochondrial biogenesis by sirtuin 1 and sirtuin 3 [J]. *Mitochondrion*, 2013, 13(6): 755-761.
- [75] Fang W J, Li X M, Zhou X K, *et al.* Resveratrol improves diabetic cardiomyopathy by preventing asymmetric dimethylarginine-caused peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator-1 α acetylation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 936: 175342.
- [76] Li L Y, Yoshitomi H, Wei Y, *et al.* Tang-Nai-Kang alleviates pre-diabetes and metabolic disorders and induces a gene expression switch toward fatty acid oxidation in SHR. Cg-Leprcp/NDmcr rats [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0122024.
- [77] 单云. 小檗碱通过 SIRT1 改善脂肪组织胰岛素抵抗的机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [78] Feng B, Huang B, Jing Y L, *et al.* Silymarin ameliorates the disordered glucose metabolism of mice with diet-induced obesity by activating the hepatic SIRT1 pathway [J]. *Cell Signal*, 2021, 84: 110023.
- [79] 陈勇, 李彩蓉, 蔡飞. 丹参酮 II_A 磺酸钠对糖尿病大鼠肾脏 SIRT1 和 FoxO1 蛋白的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(1): 47-50.
- [80] Sui M, Chen G F, Mao X D, *et al.* Gegen Qinlian Decoction ameliorates hepatic insulin resistance by silent information regulator 1 (SIRT1)-dependent deacetylation of forkhead box O1 (FoxO1) [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 8544-8553.
- [81] Zhao K X, Zhang H Y, Yang D. SIRT1 exerts protective effects by inhibiting endoplasmic reticulum stress and NF- κ B signaling pathways [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, 12: 1405546.
- [82] Bagul P K, Deepthi N, Sultana R, *et al.* Resveratrol ameliorates cardiac oxidative stress in diabetes through deacetylation of NF κ B-p65 and histone 3 [J]. *J Nutr Biochem*, 2015, 26(11): 1298-1307.
- [83] Li X L, Wang J, Yan J Y, *et al.* Additive renal protective effects between arctigenin and puerarin in diabetic kidney disease [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 171: 116107.
- [84] 张紫媛, 李慧, 刘文媛, 等. 益肾胶囊对糖尿病肾病大鼠肾脏组织 SIRT6、NF- κ B p65 表达的影响 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2021, 22(7): 571-574.
- [85] 胡雅玲. 黄芪甲苷调控 SIRT1/NF- κ B 信号通路改善糖尿病肾病肾小管上皮细胞损伤的机制研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2021.
- [86] 戴凤姣. 从 Sirt1/NF- κ B 通路研究糖肾方对糖尿病肾病大鼠炎症的影响及机制 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2015.

- [87] Yao Q, Zhou Y, Yang Y H, *et al.* Activation of Sirtuin1 by lyceum barbarum polysaccharides in protection against diabetic cataract [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 261: 113165.
- [88] 曹宇. 桑叶提取物防治糖尿病心肌病的主要功效成分及其药效评价 [D]. 西安: 中国人民解放军空军军医大学, 2021.
- [89] de Ceuninck van Capelle C, Spit M, Ten Dijke P. Current perspectives on inhibitory SMAD7 in health and disease [J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2020, 55(6): 691-715.
- [90] Zhao T T, Sun S F, Zhang H J, *et al.* Therapeutic effects of Tangshen formula on diabetic nephropathy in rats [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0147693.
- [91] Luo H, Fu L Y, Wang X T, *et al.* Salvianolic acid B ameliorates myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy by deubiquitinating Smad7 [J]. *Chin Med*, 2023, 18(1): 161.
- [92] 罗红. 基于 Smad7 泛素化修饰的丹酚酸 B 改善糖尿病心肌病纤维化的实验研究 [D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2023.
- [93] Xiao H M, Sun X H, Lin Z Y, *et al.* Gentiopicroside targets PAQR3 to activate the PI3K/Akt signaling pathway and ameliorate disordered glucose and lipid metabolism [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(6): 2887-2904.
- [94] Ye Y, Deng T, Wan X Y, *et al.* The role of quantitative changes in the expression of insulin receptor substrate-1 and nuclear ubiquitin in abnormal glycometabolism in the livers of KKay mice and the relative therapeutic mechanisms of *Astragalus* polysaccharide [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33(2): 341-350.
- [95] Chen J, Ou Z J, Gao T T, *et al.* Ginkgolide B alleviates oxidative stress and ferroptosis by inhibiting GPX4 ubiquitination to improve diabetic nephropathy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 156: 113953.
- [96] Wang X H, Li Q, Sui B Z, *et al.* Schisandrin A from *Schisandra chinensis* attenuates ferroptosis and NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis in diabetic nephropathy through mitochondrial damage by AdipoR1 ubiquitination [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 5411462.
- [97] Wang Z C, Niu K M, Wu Y J, *et al.* A dual Keap1 and p47^{phox} inhibitor ginsenoside Rb₁ ameliorates high glucose/ox-LDL-induced endothelial cell injury and atherosclerosis [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(9): 824.
- [98] 周端方. 雷公藤红素抗 2 型糖尿病作用及机制研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2022.
- [99] Khalid M, Petroianu G, Adem A. Advanced glycation end products and diabetes mellitus: Mechanisms and perspectives [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(4): 542.
- [100] Taguchi K, Fukami K. RAGE signaling regulates the progression of diabetic complications [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1128872.
- [101] Wu C H, Huang S M, Yen G C. Silymarin: A novel antioxidant with antiglycation and antiinflammatory properties *in vitro* and *in vivo* [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14(3): 353-366.
- [102] Wang Z H, Hsu C C, Huang C N, *et al.* Anti-glycative effects of oleanolic acid and ursolic acid in kidney of diabetic mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 628(1/2/3): 255-260.
- [103] Li X M, Zheng T S, Sang S M, *et al.* Quercetin inhibits advanced glycation end product formation by trapping methylglyoxal and glyoxal [J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(50): 12152-12158.
- [104] Li D X, Mitsuhashi S, Ubukata M. Protective effects of hesperidin derivatives and their stereoisomers against advanced glycation end-products formation [J]. *Pharm Biol*, 2012, 50(12): 1531-1535.
- [105] Umadevi S, Gopi V, Elangovan V. Regulatory mechanism of gallic acid against advanced glycation end products induced cardiac remodeling in experimental rats [J]. *Chem Biol Interact*, 2014, 208: 28-36.
- [106] Jing Y H, Chen K H, Yang S H, *et al.* Resveratrol ameliorates vasculopathy in STZ-induced diabetic rats: Role of AGE-RAGE signalling [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2010, 26(3): 212-222.
- [107] Shi J J, Liu H F, Hu T, *et al.* Danggui-Shaoyao-San improves cognitive impairment through inhibiting O-GlcNAc-modification of estrogen α receptor in female db/db mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 281: 114562.
- [108] Zhao Q, Jia T Z, Cao Q C, *et al.* A crude 1-DNJ extract from home made *Bombyx batryticatus* inhibits diabetic cardiomyopathy-associated fibrosis in db/db mice and reduces protein N-glycosylation levels [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1699.
- [109] Zhang S C, Xu P Y, Zhu Z W, *et al.* Acetylation of p65^{Lys310} by p300 in macrophages mediates anti-inflammatory property of berberine [J]. *Redox Biol*, 2023, 62: 102704.
- [110] Ni J Y, Zhang H, Wang X D, *et al.* Rg3 regulates myocardial pyruvate metabolism via p300-mediated dihydrolipoamide dehydrogenase 2-hydroxyisobutyrylation in TAC-induced cardiac hypertrophy [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(12): 1073.

[责任编辑 赵慧亮]