

基于网络药理学与实验验证研究地黄环烯醚萜苷调控 AGEs/RAGE/MAPK 通路保护 2 型糖尿病小鼠肝脏的作用机制

王慧森¹, 张宏伟², 刘明¹, 梁瑞峰¹, 张雪侠¹, 张明利^{1*}

1. 河南省中西医结合医院(河南省中医药研究院), 河南 郑州 450004

2. 河南大学, 河南 开封 475004

摘要: 目的 基于网络药理学和动物实验验证探讨地黄环烯醚萜苷类(*Rehmannia glutinosa* iridoid glycosides, RIG)治疗 2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)的作用机制。方法 利用 Swisstargetprediction 和 PharmMapper 数据库预测筛选 RIG 相关作用靶点, OMMI、Genecard、DisGeNET 数据库获取 T2DM 的相关靶标基因, 将获得的共同靶点导入 STRING 数据库构建蛋白相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络, Cytoscape 软件构建“药物-成分-靶点”和核心靶点网络, 通过 DAVID 数据库和微生信平台进行基因本体(gene ontology, GO)功能及京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析。采用高糖高脂喂养联合 ip 链脲佐菌素建立 T2DM 小鼠模型, 将造模成功的小鼠随机分为模型组、二甲双胍(250 mg/kg)组和 RIG 低、高剂量(200、400 mg/kg)组, 每组 9 只, 另取 10 只正常小鼠作为对照组。药物干预 8 周, 每周测定体质量、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)。给药结束后, 分离血清, 检测低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、胰岛素(fasting insulin, FINS)水平, 并计算胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR); 采用苏木素-伊红(HE)、Masson 和油红 O 染色观察小鼠肝脏病理变化; 采用免疫组化法测定肝组织炎症因子白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的表达量; 采用 Western blotting 法检测肝组织晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)、晚期糖基化末端受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)蛋白表达及 p-p38 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)/p38 MAPK 水平; 采用 qRT-PCR 法检测肝组织 RAGE、p38 MAPK mRNA 表达。结果 共筛选得到 RIG 治疗 T2DM 潜在靶点 175 个, 关键核心靶点有原癌基因酪氨酸蛋白激酶 Src(proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src, SRC)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、信号转导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)等。GO 富集分析显示潜在作用靶点主要涉及炎症反应的调节等生物过程, KEGG 通路分析筛选得到了 277 条信号通路, 显示脂质和动脉粥样硬化、AGEs/RAGE 信号通路和 MAPK 信号通路可能在治疗 T2DM 过程中发挥关键作用。动物实验结果显示, 与模型组比较, RIG 可以降低 T2DM 小鼠饮水量、FBG、FINS、HOMA-IR、LDL-C 水平($P < 0.01$), 升高 HDL-C 水平($P < 0.01$), 改善肝细胞形态, 减轻肝损伤, 减少胶原沉积及脂质沉积, 抑制肝组织 IL-1、IL-6、TNF- α 表达($P < 0.01$), 下调肝组织 AGEs、RAGE、p-p38 MAPK/p38 MAPK 蛋白表达及 RAGE、p38 MAPK mRNA 表达($P < 0.05$ 、0.01)。结论 RIG 能够有效降低 T2DM 小鼠 FBG, 改善胰岛素抵抗, 减轻炎症反应, 保护肝组织, 其机制可能与调控 AGEs/RAGE/MAPK 信号通路有关。

关键词: 地黄环烯醚萜苷; 2 型糖尿病; 网络药理学; 肝损伤; AGEs/RAGE/MAPK 信号通路

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)14-5061-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.14.012

Mechanism of *Rehmannia glutinosa* iridoid glycosides in regulating AGEs/RAGE/MAPK signaling pathway to protect liver of type 2 diabetic mice based on network pharmacology and animal experimental verification

WANG Huisen¹, ZHANG Hongwei², LIU Ming¹, LIANG Ruifeng¹, ZHANG Xuexia¹, ZHANG Mingli¹

1. Henan Integrative Medicine Hospital (Henan Academy of Chinese Medicine), Zhengzhou 450004, China

收稿日期: 2025-03-27

基金项目: 河南省中医药科学研究专项重大课题(20-21ZYZD13); 河南省中医药科学研究专项重点课题(2024ZY1026); 河南省省属科研机构基本科研业务费项目(2404024)

作者简介: 王慧森, 副研究员, 硕士生导师, 从事中药药效物质基础及作用机制研究。E-mail: whs_zz@163.com

*通信作者: 张明利, 主任医师, 硕士生导师, 从事中医药防治老年病及内分泌疾病研究。E-mail: yanijy6633@126.com

2. Henan University, Kaifeng 475004, China

Abstract: Objective To reveal the mechanism of *Rehmannia glutinosa* iridoid glycosides (RIG) in treating type 2 diabetes mellitus (T2DM) based on network pharmacology and animal experimental verification. **Methods** The RIG related targets were predicted and screened by Swisstargetprediction and PharmMapper database, the target genes related to T2DM were selected using OMMI, Genecard and DisGeNET databases. The obtained common targets were imported into the STRING database to build the protein-protein interaction (PPI) network, and Cytoscape software was used to build the “drug-composition-target” and core target networks. Gene ontology (GO) function and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed using the DAVID database and bioinformatics platform. T2DM mice model was established using high sugar and high-fat feeding combined with ip streptozotocin. The successfully modeled mice were randomly divided into model group, metformin (250 mg/kg) group, RIG low- and high-dose (200, 400 mg/kg) groups, with nine mice in each group, and 10 normal mice were selected as the control group. Drugs were given for intervention for eight weeks, body weight and fasting blood glucose (FBG) were measured weekly. After the last administration, serum was separated, the levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and fast insulin (FINS) were measured, the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) was calculated. The pathological changes of liver tissue in mice were observed using hematoxylin eosin (HE), Masson and oil red O staining. The expression levels of inflammatory factors interleukin-1 (IL-1), IL-6 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in liver tissue were measured using immunohistochemistry. Western blotting was used to detect the protein expressions of advanced glycation end products (AGEs), receptor for advanced glycation end products (RAGE), and p-p38 mitogen activated protein kinase (MAPK)/p38 MAPK levels in liver tissue. qRT-PCR was used to detect the expressions of *RAGE* and *p38 MAPK* mRNA in liver tissue. **Results** A total of 175 potential targets of RIG for T2DM were screened, and key core targets included proto-oncogene tyrosine-protein kinase (Src), epidermal growth factor receptor (EGFR), signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), etc. GO enrichment analysis showed that potential targets were mainly involved in biological processes such as the regulation of inflammatory response. KEGG pathway analysis screened 277 signal pathways, indicating that lipid and atherosclerosis, AGEs/RAGE signaling pathway and MAPK signaling pathway may play a key role in the treatment of T2DM. Animal experiment results showed that compared with model group, RIG could reduce the water intake, FBG, FINS, HOMA-IR, LDL-C levels ($P < 0.01$), increase HDL-C level ($P < 0.01$), improve liver cell morphology, alleviate liver injury, reduce collagen deposition and lipid deposition, inhibit the expressions of IL-1, IL-6, TNF- α in liver tissue ($P < 0.01$), and down-regulate the protein expressions of AGEs, RAGE, p-p38 MAPK/p38 MAPK and mRNA expressions of *RAGE*, *p38 MAPK* in liver tissue in T2DM mice ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** RIG could effectively reduce FBG, improve insulin resistance, alleviate inflammatory response, and protect liver tissue in T2DM mice. Its mechanism may be related to the regulation of AGEs/RAGE/MAPK signaling pathway.

Key words: *Rehmannia glutinosa* iridoid glycosides; type 2 diabetes; network pharmacology; liver injury; AGEs/RAGE/MAPK signaling pathway

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是以胰岛素抵抗和 β 细胞功能障碍为特征的代谢性疾病^[1], 已成为全球慢性病防控的重点难题。最新统计显示, 全球糖尿病患者总数已达 5.37 亿, 中国患者群体占比高达 28.3%, 其中 T2DM 患者占糖尿病总人群的 90% 以上^[2]。现行临床治疗方案主要依赖化学降糖药, 虽能短期控制血糖水平, 但存在药物依赖性、疗效个体差异显著等问题。更为严重的是, 长期用药可能导致肝肾功能损伤、低血糖及胃肠道反应等, 甚者危及生命^[3-4], 凸显出现有治疗方法在长期安全性和病理机制调控方面的局限性。因此, 探索中医药多维度调控代谢网络的独特优势, 对实现 T2DM 的精准干预具有重要价值。

肝脏作为糖脂代谢的核心器官, 其功能紊乱与 T2DM 进展存在密切的病理关联。长期高血糖及胰岛素抵抗通过多元机制驱动肝脏损伤, 分子机制研究表明, 晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 及其受体 (receptor for AGE, RAGE) 介导的丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 信号通路激活, 会促进肝星状细胞活化、炎症因子释放及脂质代谢紊乱, 加速肝损伤进程, 在 T2DM 进展中发挥关键作用^[5]。AGEs 通过非酶糖基化反应累积, 与 RAGE 结合后触发 Janus 激酶 (Janus kinase, JNK)/p38 MAPK 通路活化, 导致胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate, IRS) 磷酸化异常加剧慢性低度炎症, 最

终加重胰岛素抵抗^[6-7]。这为中医药干预提供了关键分子靶点。

中医理论体系将 T2DM 归为“消渴”范畴，其经典论述始载于《黄帝内经·奇病论》^[8]，以“三多一少”（多饮、多食、多尿、形体消瘦）为辨证要点^[9]。病机以“阴虚燥热”为本，与氧化应激及炎症状态高度契合。地黄 *Rehmanniae Radix* 作为“四大怀药”之首，始载于《神农本草经》，凭借其滋阴清热的功效，在消渴证治疗临床应用中有逾千年的历史^[10]。现代药理学研究揭示，环烯醚萜苷类成分是地黄发挥降糖作用的关键物质基础，梓醇为该代表成分可通过调控腺苷酸活化蛋白激酶（adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK）/尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4（NADPH oxidase 4, NOX4）/磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B, Akt）信号网络改善肝脏胰岛素抵抗^[11]。课题组前期已建立含梓醇、地黄苷 A、地黄苷 D 及益母草苷的环烯醚萜苷标准化提取工艺^[12]，但目前关于多成分环烯醚萜苷协同调控糖代谢的分子机制研究仍属空白领域。基于此，本研究整合网络药理学预测与动物实验验证，系统阐释地黄环烯醚萜苷多成分体系对 T2DM 关键信号通路的调控，为中药多成分、多靶点协同作用改善 T2DM 肝损伤的机制提供依据。

1 材料

1.1 动物

50 只 SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠，4~6 周龄，体质量 20~25 g，由北京维通利华实验动物技术有限公司湖北分工公司提供，动物生产许可证号 SCXK（鄂）2022-0030。动物饲养于河南省中医药研究院实验动物中心，期间小鼠自由进食饮水，环境温度 23~25 °C，相对湿度 50%~70%，明暗节律 12 h/12 h。动物实验经河南省中西医结合医院实验动物伦理委员会批准（批准号 HNTCMDW-20230719），并严格按照实验动物使用和保护的有关规定进行操作。

1.2 药材

地黄采自河南省焦作市，由河南省中医药研究院李更生研究员鉴定为玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch. 的新鲜块根。

1.3 药品与试剂

对照品梓醇（批号 110808-201711，质量分数≥

99.6%）、地黄苷 D（批号 112063-202102，质量分数≥96.9%）购自中国食品药品检定研究院；对照品地黄苷 A（批号 C24O8G46475，质量分数≥98%）、益母草苷（批号 L10A6Y2298，质量分数≥98%）购自上海源叶生物科技有限公司；链脲佐菌素（批号 1024816860）购自美国 Sigma 公司；二甲双胍片（批号 148220374，国药准字 H31020246，250 mg/片）购自寿光富康制药有限公司；高脂饲料（批号 20230720）购自江苏省协同医药生物工程有限责任公司；血糖试纸（葡萄糖脱氢酶法，批号 670971）购自罗氏诊断产品有限公司；小鼠血清胰岛素试剂盒（批号 E-EL-M1382）购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司；低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein cholesterol, LDL-C）测定试剂盒（批号 A113-1-1）、高密度脂蛋白胆固醇（high density lipoprotein cholesterol, HDL-C）测定试剂盒（批号 A112-1-1）购自南京建成生物工程研究所；RIPA 裂解液（批号 R0010）、BCA 蛋白浓度测定试剂盒（批号 PC0020）购自北京索莱宝生物科技有限公司； β -actin 抗体（批号 GB15003-100）、苏木素-伊红（hematoxylin-eosin, HE）染色试剂盒（批号 G1005）、Masson 染色试剂盒（批号 G1006）购自武汉塞维尔生物科技有限公司；AGEs 抗体（批号 bs1158r）、RAGE 抗体（批号 bs4999r）购自北京博奥森生物科技有限公司；p38 MAPK 抗体（批号 14064-1-AP）、p-p38 MAPK 抗体（批号 28796-1-AP）购自武汉三鹰生物技术有限公司，白细胞介素-1（interleukin-1, IL-1）抗体（批号 bs0812）、肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）抗体（批号 bs1158r）购自北京博奥森生物科技有限公司；IL-6 抗体（批号 ba4339）购自武汉博士德生物科技有限公司；油红染色试剂盒（批号 BH0017）购自武汉博尔夫生物科技有限公司。

1.4 仪器

罗氏卓越型血糖仪（瑞士 ROCHE 公司）；JXFSTPRP-CL 型全自动样品冷冻研磨仪（上海净信实业发展有限公司）；Synergy NEO 型多功能酶标仪（美国伯腾仪器有限公司）；FlourChem R 型多功能成像分析系统（美国 Protein Simple 公司）；TG16KR 型台式低速冷冻大容量离心机（长沙东旺实验仪器有限公司）；DW-86L626 型医用低温保存箱（青岛海尔特种电器有限公司）；DYCZ-24DN 型电泳仪、DYCZ-40D 型转膜仪、DYY-7C 型转印电源（北京

六一生物科技有限公司); CX31 型显微镜 (日本 Olympus 公司); Quant Studio 5 型 qRT-PCR 仪 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司)。

1.5 数据库及软件

PubChem 数据库 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>); Swisstargetprediction 数据库 (<http://www.Swisstargetprediction.ch>); PharmMapper 数据库 (<http://lilabecust.cn/pharmmapper/index.html>); UniProt 数据库 (<https://www.uniprot.org/>); OMIM 数据库 (<https://www.omim.org/>); Genecards 数据库 (<https://www.genecards.org/>); DisGeNET 数据库 (<https://www.DisGeNET.org/>); STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org/>); DAVID 数据库 (<https://david-d.ncifcrf.gov>); Venny2.1 在线平台 (<http://www.liuxiaoyuyuan.cn/>); 微生信在线平台 (<https://www.bioinformatics.com.cn/>)。

2 方法

2.1 网络药理学分析

2.1.1 药物相关靶点的收集 在 PubChem 数据库中通过梓醇、地黄苷 A、地黄苷 D 和益母草苷的 CAS 号 (2415-24-9、81720-05-0、81720-08-3、52949-83-4) 检索并下载其 SMILES 结构式, 将其导入 Swisstargetprediction 数据库检索目标基因靶点。用相同的方法在 PubChem 数据库中下载梓醇、地黄苷 A、地黄苷 D 和益母草苷结构式的 sdf 文件, 并在 PharmMapper 数据库以此进行拟合预测。目标蛋白名称由 UniProt 数据库进行修正。将 2 个数据库获得的数据整合处理, 删除重复值。

2.1.2 T2DM 相关靶点的收集 设置关键词为“type 2 diabetes”, 从 OMIM、Genecard、DisGeNET 中检索并获取基因靶点, 将其整合并去除重复值。将药物作用靶点和 T2DM 相关靶点录入 Venny 2.1.0 在线作图工具平台, 绘制韦恩图, 交集即为共同靶点, 为梓醇、地黄苷 A、地黄苷 D 和益母草苷治疗 T2DM 的潜在靶点。

2.1.3 蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络的构建 利用 STRING 数据库对地黄环烯醚萜苷治疗 T2DM 的 175 个潜在靶点进行可视化分析, 物种选择“homo sapiens”, 置信度 > 0.900, 隐藏网络中孤立的节点, 得到 PPI 网络并下载 tsv 文件以进一步分析。为了挑选出治疗 T2DM 的关键靶基因, 将 tsv 文件导入 Cytoscape 3.9.1 软件, 使用 CytoNCA 工具来分析靶点的拓扑

特性, 根据度值筛选关键靶点, 排名前 10 的作为治疗 T2DM 的核心靶标并构建核心靶点的 PPI 网络。

2.1.4 基因本体 (gene ontology, GO) 功能及京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析 使用 DAVID 数据库和微生信平台对共同靶点进行 GO 和 KEGG 富集分析。

2.2 实验验证

2.2.1 地黄环烯醚萜苷的制备 取地黄 300.0 g, 加入 10 倍量 25%乙醇冷浸, 组织破碎提取, 滤过, 取续滤液浓缩至无醇味, 经 SP-700 大孔树脂水洗脱除杂, 醇洗脱纯化, 收集醇洗脱液, 低温浓缩至干膏, 保存备用。经高效液相色谱法测定 4 种环烯醚萜苷成分 (梓醇、地黄苷 A、地黄苷 D、益母草苷) 的总质量分数为 47.86%^[13]。

2.2.2 造模、分组与给药 50 只小鼠适应性饲养 1 周后, 随机选取 10 只作为对照组, 40 只为造模组, 对照组给予普通饲料、水喂养, 造模组给予高脂饲料、5%葡萄糖水喂养。第 7 周, 小鼠隔夜禁食不禁水 14 h, 造模组连续 5 d ip 链脲佐菌素 (60 mg/kg), 对照组 ip 等体积的柠檬酸钠缓冲液。72 h 后, 尾尖采血测定空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG), 造模组 FBG ≥ 11.1 mmol/L 视为 T2DM 模型制备成功^[14-15]。将造模成功的小鼠随机分为模型组、二甲双胍 (250 mg/kg)^[16]组和地黄环烯醚萜苷低、高剂量 (200、400 mg/kg)^[17]组, 每组 9 只。各给药组 ig 相应药物, 对照组和模型组 ig 等体积的去离子水, 1 次/d, 连续给药 8 周, 每周测定小鼠体质量、FBG, 观察小鼠进食、饮水和精神状态。

2.2.3 取材 给药结束后, 小鼠禁食 12 h, 称定质量, 测定 FBG, 眼眶取血, 4 °C、3 000 r/min 离心 15 min (离心半径 5 cm), 分离血清于 -80 °C 保存。打开腹腔, 取出肝脏组织, 称定质量并记录数据, 取 1 瓣肝脏用多聚甲醛固定, 用于后续病理切片, 其余肝脏组织切成小块, 于 -80 °C 保存, 用于后续蛋白表达检测。

2.2.4 血清 LDL-C 和 HDL-C 水平的测定 取各组小鼠血清, 按照试剂盒说明书测定血清中 LDL-C 和 HDL-C 水平。

2.2.5 血清胰岛素 (fasting insulin, FINS) 水平的测定 按照试剂盒说明书测定血清中 FINS 水平, 并计算胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)。

$$\text{HOMA-IR} = \text{FBG} \times \text{FINS} / 22.5$$

2.2.6 肝脏组织病理形态学观察 肝脏组织用 4% 的多聚甲醛固定,脱水后包埋在石蜡中,制成 5 μm 厚的石蜡切片,按照说明书分别进行 HE、Masson 和油红 O 染色,于显微镜下观察并拍照。

2.2.7 免疫组化检测肝组织 IL-1、IL-6、TNF-α 的表达 小鼠肝脏石蜡切片经脱蜡、水化及修复后,滴加 3% H₂O₂,滴加 IL-1、IL-6、TNF-α 一抗,4 °C 孵育过夜。PBS 洗涤后,孵育二抗,DAB 溶液显色,于显微镜下观察并采集图像。

2.2.8 Western blotting 检测肝组织 AGEs、RAGE、p38 MAPK 和 p-p38 MAPK 蛋白表达 取 50 mg 小鼠肝脏组织,加入 600 μL 裂解液,进行低温研磨,匀浆处理,离心后分离上清液,BCA 法测定蛋白浓度。加入上样缓冲液,金属浴 100 °C、10 min 使蛋白变性。蛋白样品经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳,转至 PVDF 膜,封闭后分别加入 AGEs、RAGE、p38 MAPK、p-p38 MAPK 抗体(1:1000),4 °C 孵育过夜;加入二抗(1:50000),室温孵育 1h,使用化学发光试剂显影,用 Image J 软件分析条带灰度值。

2.2.9 qRT-PCR 检测肝组织 RAGE、p38 MAPK mRNA 表达 取 20 mg 小鼠肝脏组织,加入 500 μL RNA 提取液,提取 RNA 并测量其浓度和纯度,取 1 μg RNA 逆转录成 cDNA,以 β-actin 作为内参基因进行 PCR 扩增。扩增条件:95 °C、2 min 预变性,三步循环法反应(变性 95 °C、15 s,退火 60 °C、30 s,延伸 72 °C、30 s),40 个循环。以 2^{-ΔΔCt} 法计算目的基因相对表达量。引物由武汉塞维尔生物科技有限公司设计合成,引物序列见表 1。

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequences

基因	引物序列(5'-3')	产物长度/bp
RAGE	F: TCAAGTCCAACACTACCGAGTCCG	167
	R: CAGAAGTTTCCCATCTAAGTGCC	
p38	F: GACCGTTTCAGTCCATCATTCA	191
	R: CTGGCACTTCACGATGTTGTTC	
β-actin	F: GTGACGTTGACATCCGTAAGA	287
	R: GTAACAGTCCGCCTAGAAGCAC	

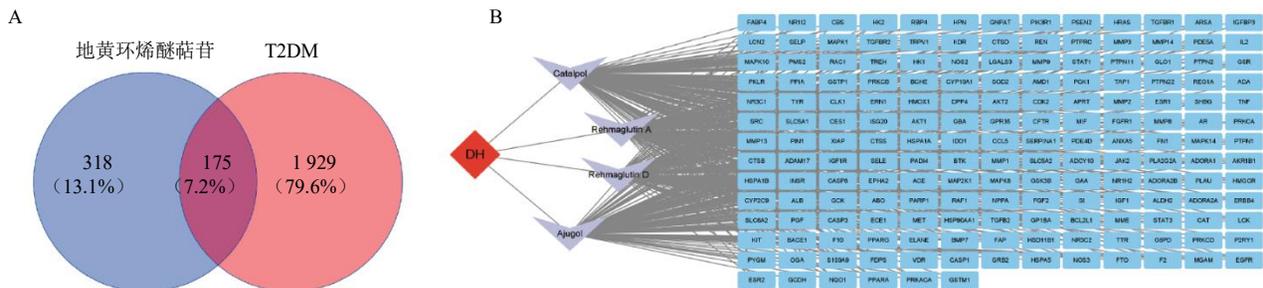
2.2.10 统计学分析 每组随机选取 8 只小鼠纳入研究,实验数据采用 SPSS 27.0 软件进行分析,计量数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据满足正态分布且方差齐性,多组间比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA),组间两两比较采用最小显著性差异法(LSD)检验。

3 结果

3.1 网络药理学分析

3.1.1 药物靶点的获取 在 Swisstargetprediction 数据库中导入活性成分 SMILES 结构和在 PharmMapper 数据库中导入 sdf 文件预测作用靶点,比较分析去除重复值后获得 493 个药物靶点。

3.1.2 疾病靶点的获取 在 GeneCards、OMIM、DisGeNET 数据库中输入“type 2 diabetes”进行检索,通过筛选共获得相关靶点分别为 1 000、520、1 000 个,将 3 个数据库中的相关靶点合并,比较分析去除重复值后获得 2 104 个疾病靶点。将药物作用靶点和 T2DM 相关靶点录入 Venny 2.1.0 在线作图工具平台,绘制韦恩图(图 1-A),取交集后得到 175 个共同基因,为地黄环烯醚萜苷治疗 T2DM 的潜在靶点。将药物、成分、共同靶点导入 Cytoscape 3.9.1 软件构建“药物-成分-靶点”网络(图 1-B)。



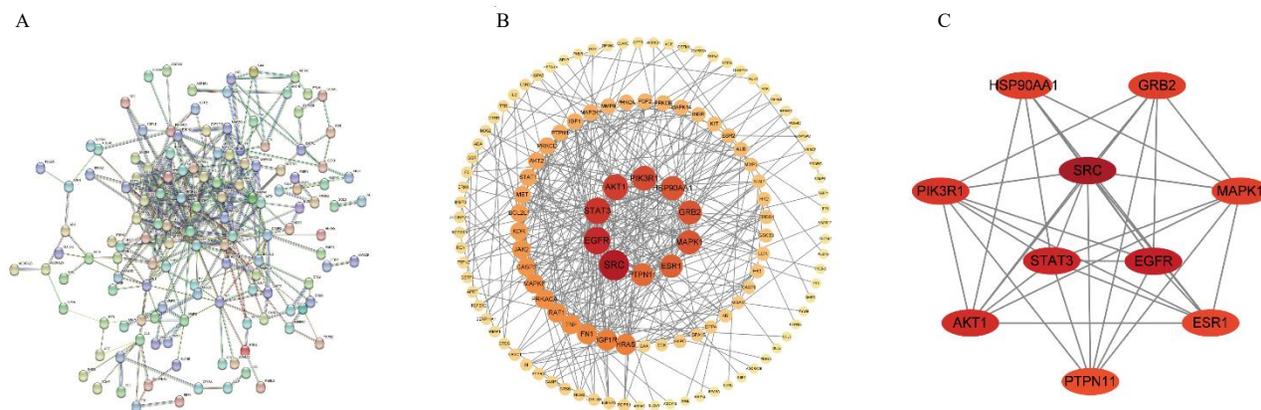
A-韦恩图; B-“药物-成分-靶点”网络。
A-Venn diagram; B-“drug-ingredient-target” network.

图 1 地黄环烯醚萜苷治疗 T2DM 的潜在作用靶点

Fig. 1 Potential targets of *Rehmannia glutinosa* iridoid glycosides (RIG) in treatment of T2DM

3.1.3 PPI网络的构建和分析 利用 STRING 数据库对地黄环烯醚萜苷治疗 T2DM 的 175 个潜在靶点进行可视化分析, 得到 PPI 网络。该网络显示了 174 个节点和 367 条边, 代表了靶点之间的相互作用, 见图 2-A, 其中节点代表基因, 两节点之间的连线代表 2 个基因之间具有蛋白网络互作关系。PPI 网络富集的 $P < 1.0 \times 10^{-16}$, 表明网络中的节点密切相关, 即地黄环烯醚萜苷类治疗 T2DM 的潜在靶点有

较高的可信度和相关性。将构建好的 PPI 网络再导入 Cytoscape3.9.1 软件进行可视化处理, 见图 2-B, 并使用 CytoNCA 插件来分析靶点的拓扑特性, 计算网络节点的度中心性 (degree centrality, DC)、中介中心性 (betweenness centrality, BC)、连接中心性 (closeness centrality, CC)、特征向量中心性 (eigenvector centrality, EC) 值, 得到 DC 排名前 10 位的核心靶点 (图 2-C、表 2)。



A-PPI 网络; B-基于 Cytoscape 的 PPI 网络图; C-DC 值排名前 10 位的关键靶点 PPI 网络。
A-PPI network; B-PPI network based on Cytoscape; C-top 10 key targets PPI network in DC value ranking.

图 2 地黄环烯醚萜苷与 T2DM 交集靶点的 PPI 网络
Fig. 2 PPI network of intersection target of RIG and T2DM

表 2 地黄环烯醚萜苷治疗 T2DM 的前 10 个关键靶点
Table 2 Top 10 key targets of RIG in treatment of T2DM

靶点	DC	EC	BC	CC
SRC	27	0.318 883	2 419.774	0.376 119
EGFR	23	0.259 242	1 084.365	0.341 463
STAT3	22	0.252 690	2 524.865	0.378 378
AKT1	21	0.210 178	1 051.107	0.331 579
PIK3R1	20	0.247 909	445.393	0.320 611
GRB2	19	0.227 697	350.333	0.315 789
HSP90AA1	19	0.168 748	1 527.007	0.323 907
MAPK1	19	0.223 724	518.556	0.326 425
ESR1	18	0.217 161	1 443.178	0.361 032
PTPN11	17	0.235 301	112.405	0.312 655

3.1.4 GO 和 KEGG 富集分析结果 基于生物过程 (biological process, BP)、细胞组分 (cellular component, CC) 和分子功能 (molecular function, MF) 3 个条目对 175 个共同靶点进行 GO 分析。选取 GO 富集分析中 P 值前 10 位的条目制图, 见图 3-A。其 BP 条目包括炎症反应的调节、MAPK 活性的调节、肌细胞增殖等, CC 条目包括膜筏、膜微域、膜区域等, MF 条目包括内肽酶活性、蛋白酪氨酸激酶活性、胰岛素受体底物结合等。

KEGG 通路分析结果显示 175 个共同靶点富集于 277 条通路, 选择前 10 条通路展示, 见图 3-B。关键通路包括脂质和动脉粥样硬化、癌症中的蛋白多糖、AGE-RAGE 信号通路在糖尿病并发症中的作用及 MAPK 信号通路等。

3.2 实验验证

3.2.1 地黄环烯醚萜苷对 T2DM 小鼠饮水量、摄食量、肝脏质量、肝脏指数及体质量的影响 如图 4-A~D 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠日饮水量、摄食量、肝脏质量和肝脏指数显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 地黄环烯醚萜苷高剂量组和二甲双胍组小鼠日饮水量显著减少 ($P < 0.01$), 各给药组肝脏质量和肝脏指数显著降低 ($P < 0.01$)。如图 4-E 所示, 给药 8 周后, 与给药前比较, 对照组小鼠体质量变化无明显差异, 模型组与各给药组小鼠体质量均显著降低 ($P < 0.01$), 表明地黄环烯醚萜苷对 T2DM 小鼠体质量减轻无明显改善作用。

3.2.2 地黄环烯醚萜苷对 T2DM 小鼠 FBG、LDL-C、HDL-C 水平的影响 如图 5 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠 FBG、LDL-C 水平显著升高 ($P <$

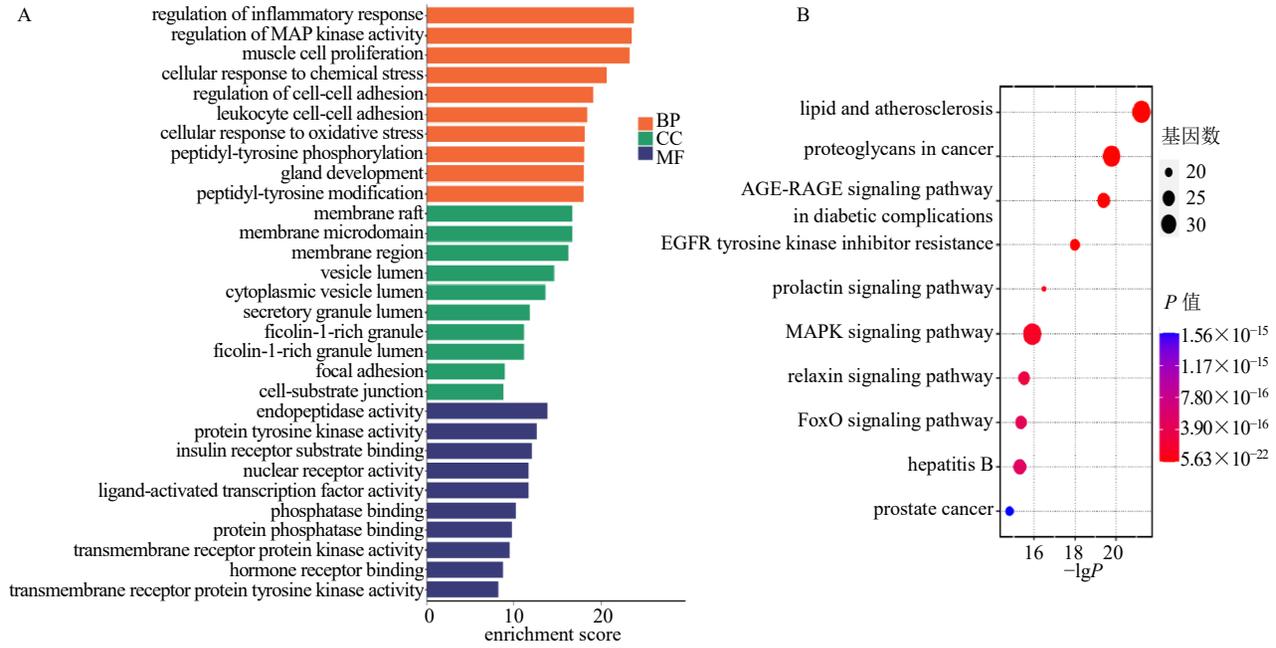
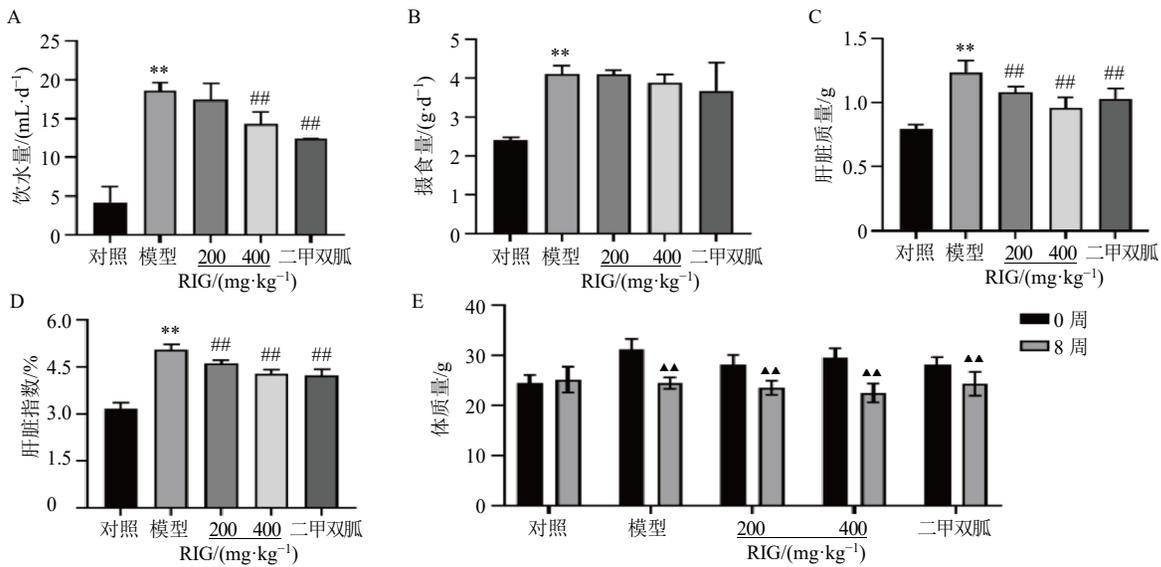


图3 GO功能(A)和KEGG通路(B)富集分析结果

Fig. 3 Results of GO function (A) and KEGG pathway (B) enrichment analysis



RIG-地黄环烯醚萜苷; 与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$; 与各组给药前比较: ▲▲ $P < 0.01$, 下图同。
RIG-*R. glutinosa* iridoid glycosides; ** $P < 0.01$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs model group, ▲▲ $P < 0.01$ vs each group before administration, same as below figures.

图4 地黄环烯醚萜苷对T2DM小鼠日饮水量(A)、日摄食量(B)、肝脏质量(C)、肝脏指数(D)及体质量(E)的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig. 4 Effect of RIG on daily water intake (A), daily food intake (B), liver weight (C), liver index (D) and body weight (E) in T2DM mice ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

0.01), HDL-C水平显著降低($P < 0.01$); 与模型组比较, 各给药组小鼠FBG、LDL-C水平均显著降低($P < 0.01$), HDL-C水平显著升高($P < 0.01$)。

3.2.3 地黄环烯醚萜苷对T2DM小鼠血清FINS水平的影响 如图6所示, 与对照组比较, 模型组小

鼠血清FINS水平和HOMA-IR显著升高($P < 0.01$); 与模型组比较, 各给药组小鼠血清FINS水平和HOMA-IR显著降低($P < 0.01$)。

3.2.4 地黄环烯醚萜苷对T2DM小鼠肝脏组织形态的影响 如图7所示, HE染色结果显示, 对照

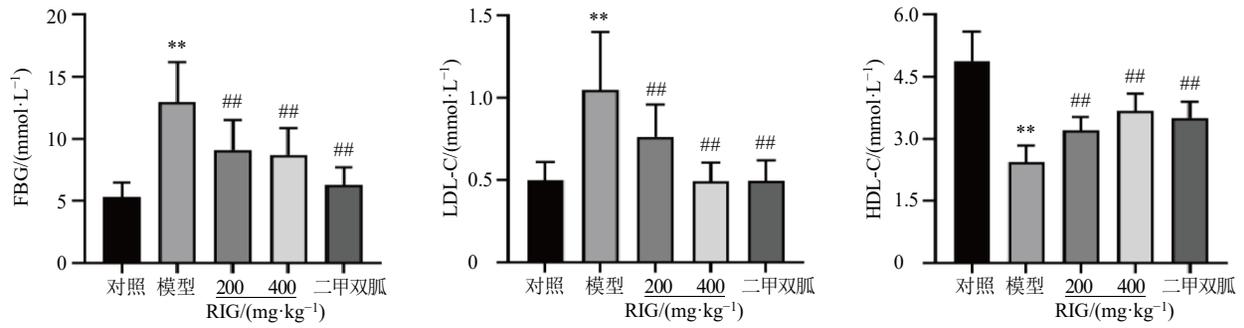


图5 地黄环烯醚萜苷对 T2DM 小鼠 FBG、LDL-C 及 HDL-C 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)
 Fig. 5 Effect of RIG on level of FBG, LDL-C and HDL-C in T2DM mice ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

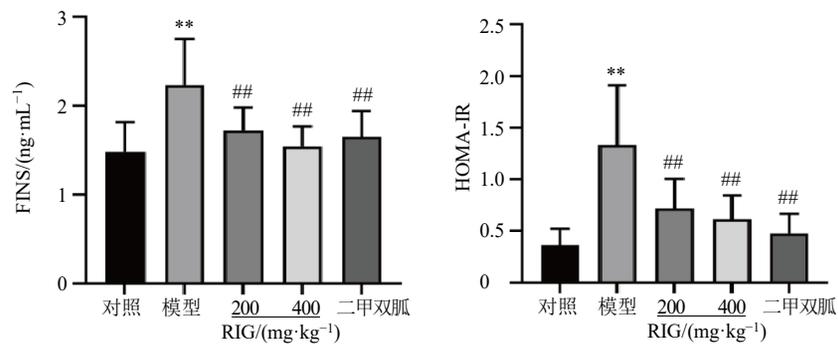


图6 地黄环烯醚萜苷对 T2DM 小鼠血清中 FINS 水平及 HOMA-IR 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)
 Fig. 6 Effects of RIG on FINS level and HOMA-IR in serum of T2DM mice ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

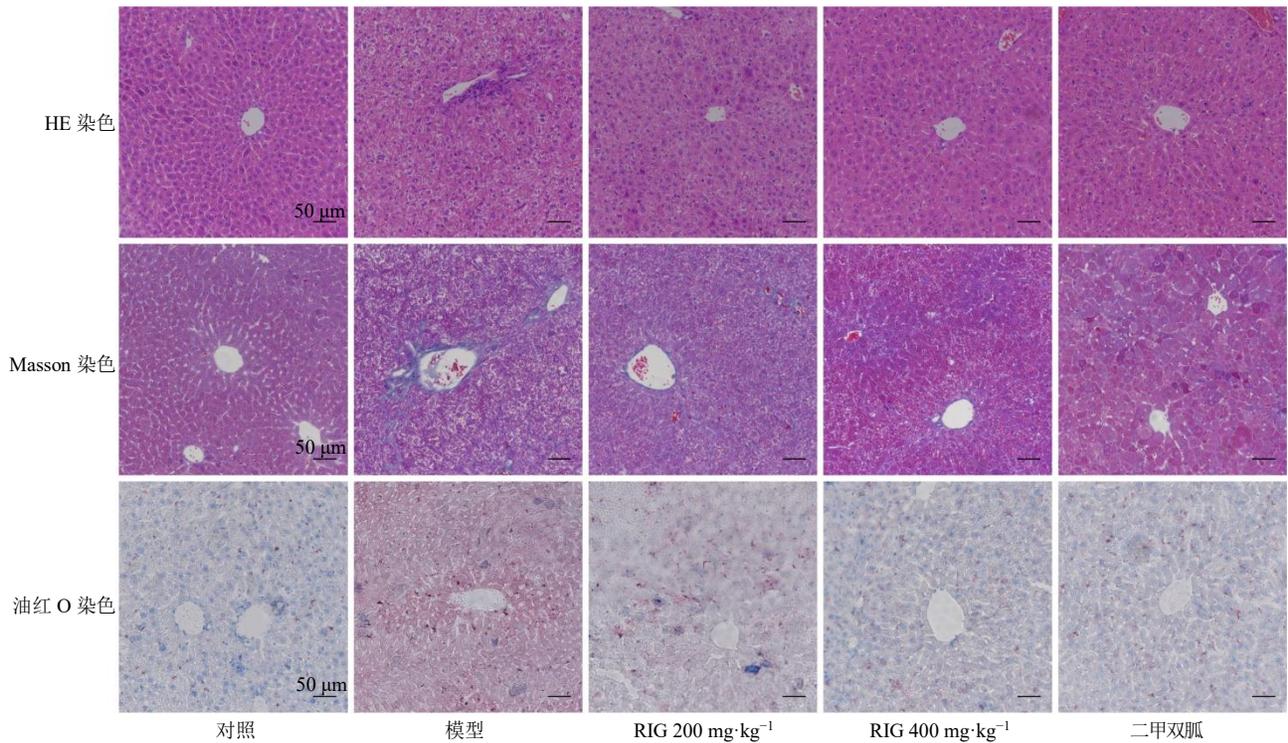


图7 地黄环烯醚萜苷对 T2DM 小鼠肝脏组织形态的影响 (×200)
 Fig. 7 Effect of RIG on morphology of liver tissue in T2DM mice (× 200)

组小鼠肝脏组织结构完整,形态正常,肝细胞以中央静脉为中心向四周以放射状排列整齐;模型组小鼠肝脏组织细胞排列紊乱,形态异常,胞质中出现大量脂肪空泡,细胞出现变形坏死状态,可见炎症细胞浸润;与模型组比较,各给药组小鼠肝组织细胞排列较为有序,结构好转,脂质累积明显改善。Masson 染色结果显示,对照组小鼠肝脏组织无明显纤维增生;模型组小鼠肝脏组织可见明显蓝色纤维增生沉积;与模型组比较,各给药组小鼠肝组织纤维化程度明显改善。油红 O 染色结果显示,对照组

小鼠肝脏可见微量脂滴沉积;模型组小鼠肝脏组织可见大量红色脂滴沉积,与模型组比较,各给药组小鼠肝组织脂滴沉积均明显减少。

3.2.5 地黄环烯醚萜苷对 T2DM 小鼠肝组织 IL-1、IL-6、TNF- α 蛋白表达的影响 如图 8 所示,对照组小鼠肝组织无明显阳性表达;与对照组比较,模型组小鼠肝组织出现大面积黄褐色染色,呈强阳性表达,提示 IL-1、IL-6、TNF- α 表达显著升高 ($P < 0.01$);与模型组比较,各给药组小鼠肝组织 IL-1、IL-6、TNF- α 阳性表达显著降低 ($P < 0.01$)。

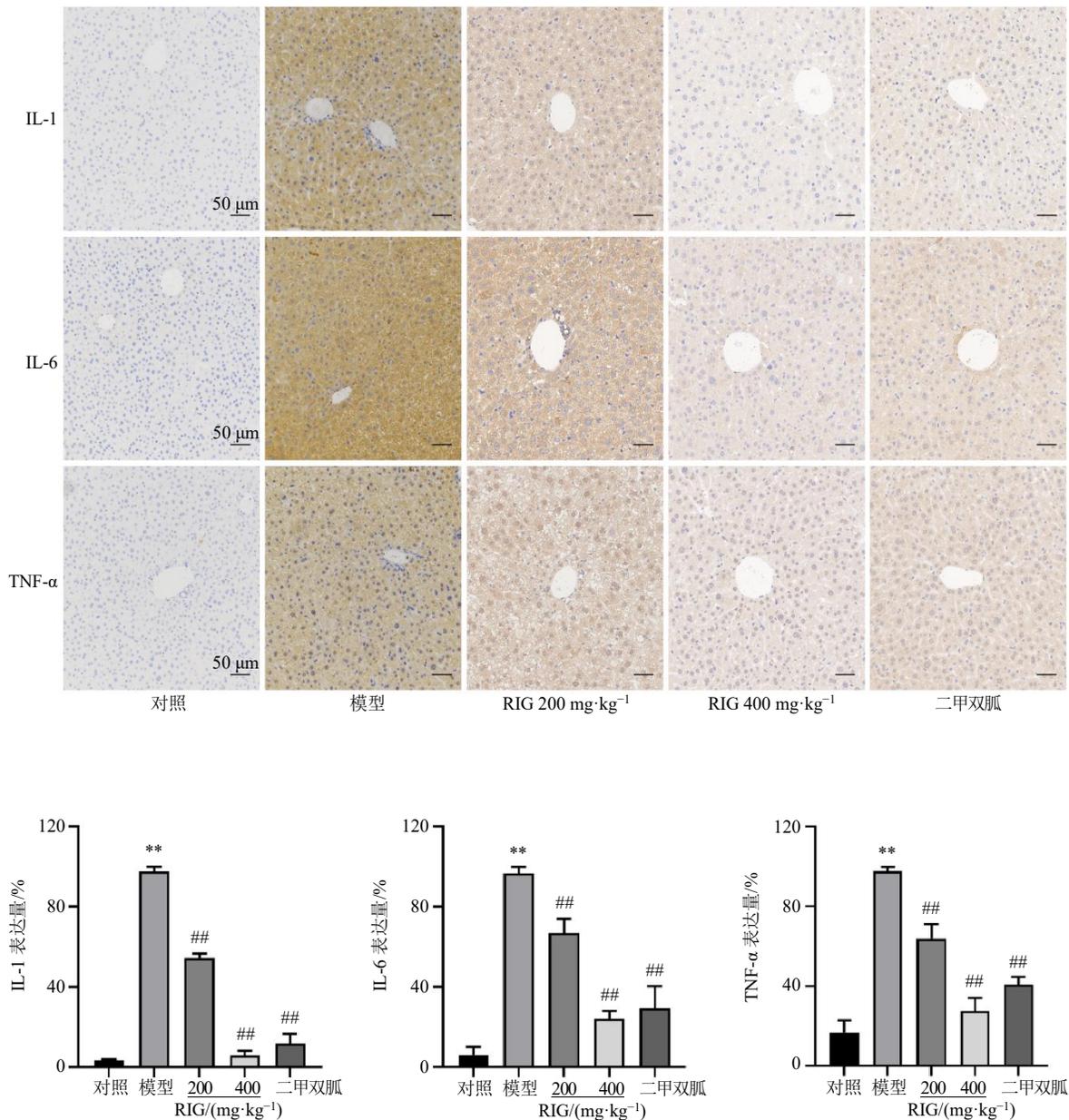


图 8 地黄环烯醚萜苷对 T2DM 小鼠肝组织 IL-1、IL-6、TNF- α 蛋白表达的影响 ($\times 200$; $\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Fig. 8 Effect of RIG on expressions of IL-1, IL-6 and TNF- α proteins in liver tissues of T2DM mice ($\times 200$; $\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

3.2.6 地黄环烯醚萜苷对 T2DM 小鼠肝组织 AGEs、RAGE、p38 MAPK、p-p38 MAPK 蛋白表达的影响 如图 9 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠肝组织 AGEs、RAGE 蛋白表达及 p-p38 MAPK/p38 MAPK 值显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 地黄环烯醚萜苷低剂量组小鼠肝组织 RAGE 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.01$), 地黄环烯醚萜苷高剂量组 AGEs、RAGE 蛋白表达及 p-p38 MAPK/p38

MAPK 值显著降低 ($P < 0.01$)。

3.2.7 地黄环烯醚萜苷对 T2DM 小鼠肝组织 RAGE、p38 MAPK mRNA 表达的影响 如图 10 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠肝组织 RAGE、p38 MAPK mRNA 表达水平显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 地黄环烯醚萜苷各剂量组小鼠肝组织 RAGE、p38 MAPK mRNA 表达水平显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01)。

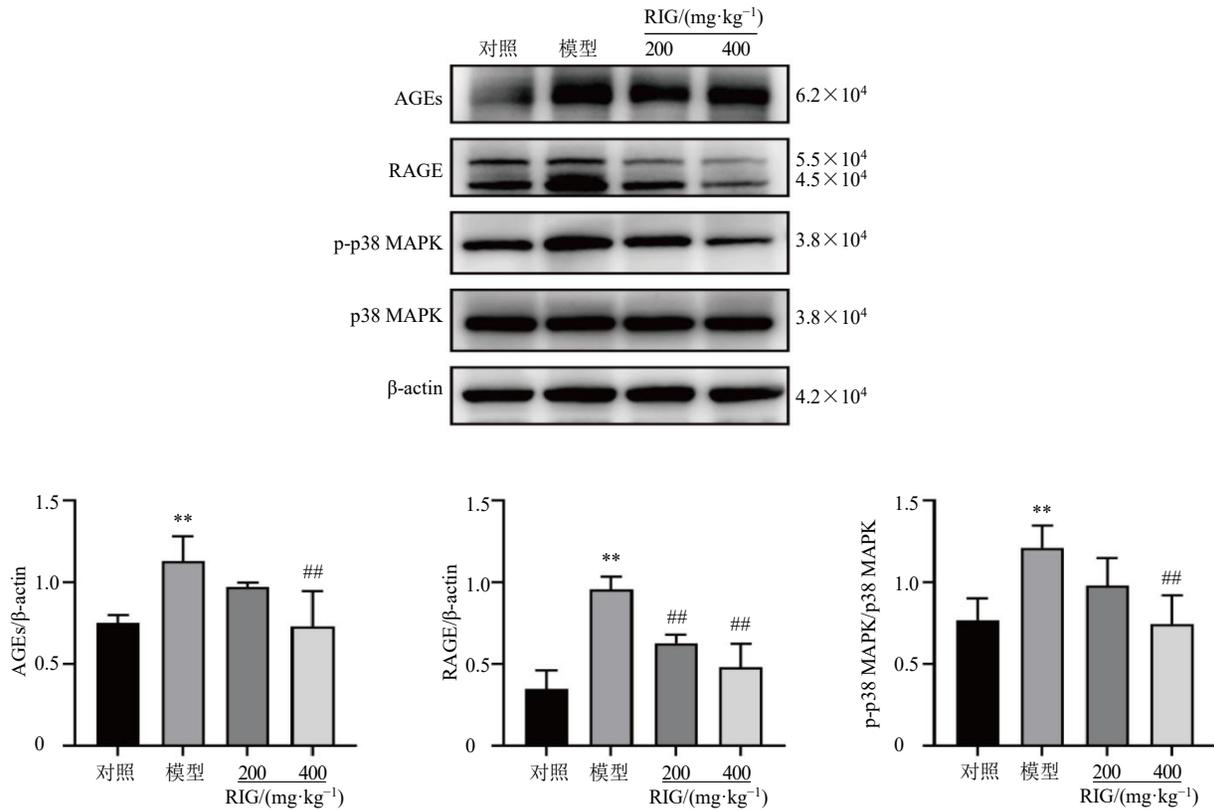


图 9 地黄环烯醚萜苷对 T2DM 小鼠肝组织 AGEs、RAGE、p-p38 MAPK 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 9 Effect of RIG on expressions of AGEs, RAGE and p-p38 MAPK protein in liver tissues of T2DM mice ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

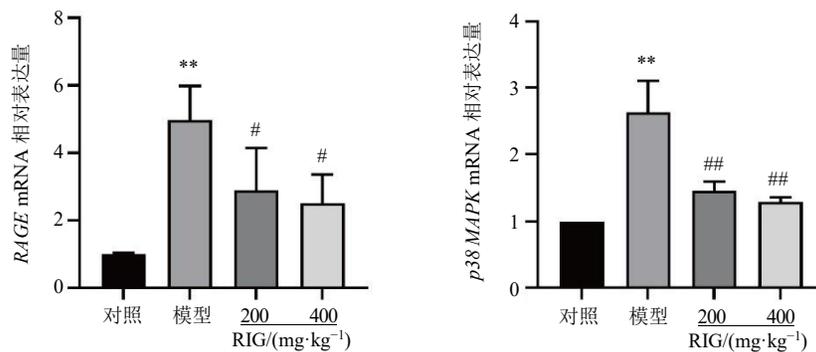


图 10 地黄环烯醚萜苷对 T2DM 小鼠肝组织 RAGE 和 p38 MAPK mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 10 Effect of RIG on mRNA expressions of RAGE and p38 MAPK in liver tissues of T2DM mice ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

4 讨论

糖尿病是全球患病率最高的慢性病之一,影响患者生存和生活质量,给世界公共卫生带来严重威胁^[18]。地黄为河南道地药材“四大怀药”之一,用于热病舌绛烦渴、阴虚内热消渴之症历史悠久^[19-20]。研究证实,地黄对 T2DM 及其并发症具有良好的治疗作用。Zhu 等^[21]通过实验证实从地黄中提取的梓醇(50 mg/kg)干预高糖高脂饲料联合链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠,可以改善大鼠血糖、血脂及体质量减轻情况,减轻胰腺结构损伤,恢复氧化酶和抗氧化酶之间的平衡。研究表明,梓醇可能通过调控过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ)/核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路减轻炎症反应,对 T2DM 大鼠的肝脏损伤具有保护作用^[22]。地黄环烯醚萜苷通过调控转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)/Smad3 信号通路有效改善 T2DM 小鼠糖代谢、胰岛素抵抗、减轻肾脏炎症反应,保护肾脏结构和功能,从而延缓糖尿病肾病的发展^[13]。益母草苷能够缓解高脂喂养下小鼠的体质量,改善炎症和糖脂紊乱,通过促进自噬缓解脂质积累从而改善肝脏脂肪性病变^[23]。

本研究通过网络药理学的方法预测出地黄环烯醚萜苷治疗 T2DM 的肉瘤病毒蛋白酪氨酸激酶(sarcoma viral protein tyrosine kinase, SRC)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、信号转导及转录激活蛋白 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、蛋白激酶 B α (protein kinase B α , AKT1)、磷脂酰肌醇 3-激酶调节亚基 1(phosphatidylinositol-3 kinase regulatory subunit 1, PIK3R1)等 10 个核心靶点。文献报道表明, SRC 激酶可能通过磷酸化细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)对 AGE 相关微血管病变起到预防和治疗作用^[24],抑制 SRC 激酶可以对糖尿病肾脏纤维化起到改善作用^[25]。抑制 EGFR 信号通路可以增加足细胞自噬活性、减轻足细胞损伤,防止糖尿病肾病的发展^[26]。选择性 STAT3 抑制剂 S3I-201 通过下调糖尿病小鼠肾脏中 TGF- β 1、血管紧张素转换酶/血管紧张素 III 型受体(angiotensin-converting enzyme factor/angiotensin type 1 receptor, ACE/AT1)和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)蛋白的表达,减轻肾脏损伤^[27]。Akt 信号通

路在胰岛素抵抗和 T2DM 的发病机制中起着至关重要的作用^[28]。研究证实茯苓通过调控 PI3K-Akt 信号通路减少炎症因子的表达对糖尿病溃疡发挥治疗作用^[29]。

GO 富集分析表明,地黄环烯醚萜苷治疗 T2DM 与炎症反应的调节有关,同时 KEGG 通路富集分析显示,地黄环烯醚萜苷治疗 T2DM 可能涉及到 AGE-RAGE 和 MAPK 信号通路。炎症因子可以通过多途径导致胰岛 β 细胞功能障碍,甚至破坏胰岛素受体基质,促进胰岛功能减退,产生胰岛素抵抗,导致糖尿病及其并发症的发生和发展^[30-32]。糖尿病肾病中的氧化应激反应会促进炎症的激活,导致足细胞损伤、细胞外基质积累、肾小球硬化,造成肾脏损伤^[33]。在高血糖条件下,蛋白质和脂质的非酶促糖基化产生 AGEs 被认为在糖尿病血管并发症的发展中起着关键作用^[24]。Li 等^[34]通过实验研究证实葛根苓连汤通过调控 AGEs/RAGE 信号通路对 T2DM 大鼠起到良好的抗高血糖作用。p38 MAPK 作为 MAPK 家族的一员,不仅参与炎症与应激反应,同时影响细胞存活、分化和凋亡的进程^[35]。Deng 等^[36]研究证实芍药苷通过激活自噬,调节 MAPK/mTOR 信号通路抑制氧化应激和细胞凋亡减轻肝脏损伤。Chen 等^[37]通过动物实验证实青蒿琥酯通过激活 PI3K/Akt 通路、抑制 MAPK 通路,起到降低 db/db 小鼠空腹血糖、调控血脂水平、改善机体代谢紊乱的作用。

综合以上网络药理学分析结果,通过实验对炎症因子的表达和 AGEs-RAGE、MAPK 信号通路进行验证。通过高糖高脂饲料喂养联合 ip 小剂量链脲佐菌素建立 T2DM 模型,小鼠出现糖尿病“多饮、多食、体质量减轻”典型症状,小鼠 FBG 水平、肝脏质量、INS 水平、HOMA-IR、LDL-C 水平显著升高, HDL-C 水平显著降低,肝细胞排列紊乱、形态异常、出现蓝色胶原沉积及大量红色脂滴沉淀,肝组织中 IL-1、IL-6、TNF- α 、AGEs、RAGE、p-p38 MAPK 蛋白表达升高;给予地黄环烯醚萜苷治疗 8 周后,小鼠 FBG 水平、肝脏质量、INS 水平、HOMA-IR、LDL-C 水平显著降低, HDL-C 水平显著升高,肝脏病理变化得到改善,肝组织 IL-1、IL-6、TNF- α 表达降低,肝脏炎症反应减轻,AGEs、RAGE 蛋白表达及 p-p38 MAPK/p38 MAPK 值降低。

综上,本研究通过网络药理学的方法预测了地黄环烯醚萜苷可以多成分、多靶点、多通路协调发

挥抗 T2DM 的作用, 通过动物实验进一步证实地黄环烯醚萜苷可以降低糖尿病小鼠血糖、减轻胰岛素抵抗、减轻炎症反应和肝脏损伤, 其机制可能与调控 AGEs/RAGE、MAPK 信号通路有关。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2021: An updated summary [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2023, 20(6): 399-430.
- [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] Cole J B, Florez J C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(7): 377-390.
- [4] Brunton S. Pathophysiology of type 2 diabetes: The evolution of our understanding [J]. *J Fam Pract*, 2016, 65(4 Suppl): supp_az_0416.
- [5] Khalid M, Petroianu G, Adem A. Advanced glycation end products and diabetes mellitus: Mechanisms and perspectives [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(4): 542.
- [6] 龙涛. 基于 AGEs/RAGE/JNK/NF- κ B 通路探讨“涤浊泄毒”对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的疗效和机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2022.
- [7] 李建会, 李云, 任治兴, 等. 黄芪联合胰岛素对糖尿病大鼠胰岛素抵抗的作用及其机制 [J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2013, 39(2): 246-250.
- [8] 孙孝忠. 《黄帝内经》对糖尿病的认识 [J]. *光明中医*, 2011, 26(7): 1313-1314.
- [9] 李红艳, 戴思思, 吴威, 等. 中药治疗糖尿病作用机制研究进展 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2024, 26(6): 1410-1433.
- [10] 田文国, 刘毅, 盖晓红, 等. 地黄治疗 2 型糖尿病作用机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(23): 7575-7584.
- [11] Yan J T, Wang C Y, Jin Y, et al. Catalpol ameliorates hepatic insulin resistance in type 2 diabetes through acting on AMPK/NOX4/PI3K/AKT pathway [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 130: 466-480.
- [12] 王慧森, 刘明, 李更生, 等. 一种地黄环烯醚萜苷类提取物的制备方法: 中国, CN 107998212 B [P]. 2021-03-26.
- [13] 张宏伟, 刘明, 王慧森, 等. 地黄环烯醚萜苷类通过调控 TGF- β 1/Smads 信号通路保护糖尿病小鼠肾脏作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(2): 56-66.
- [14] 赵晨莹, 闫镛, 王银娜, 等. 基于中西医临床病证特点的 2 型糖尿病动物模型评价 [J]. *世界中医药*, 2024, 19(16): 2514-2520.
- [15] 许芳芳, 王楠, 李刚强, 等. 2 型糖尿病小鼠模型的建立与评价 [J]. *中国医学科学院学报*, 2017, 39(3): 324-329.
- [16] Bao Q W, Shen X Z, Qian L, et al. Anti-diabetic activities of catalpol in db/db mice [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2016, 20(2): 153-160.
- [17] Shu A M, Du Q, Chen J, et al. Catalpol ameliorates endothelial dysfunction and inflammation in diabetic nephropathy via suppression of RAGE/RhoA/ROCK signaling pathway [J]. *Chem Biol Interact*, 2021, 348: 109625.
- [18] Lovic D, Piperidou A, Zografou I, et al. The growing epidemic of diabetes mellitus [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2020, 18(2): 104-109.
- [19] 王明琴, 张雪荣, 吴宿慧, 等. 地黄用于消渴病研究进展 [J]. *新中医*, 2021, 53(4): 19-24.
- [20] 任婧, 卜竹林, 李晓芬, 等. 基于生物信息学和实验联合探讨熟地黄治疗 2 型糖尿病的潜在机制 [J]. *中草药*, 2025, 56(2): 566-584.
- [21] Zhu H F, Wang Y, Liu Z Q, et al. Antidiabetic and antioxidant effects of catalpol extracted from *Rehmannia glutinosa* (Di Huang) on rat diabetes induced by streptozotocin and high-fat, high-sugar feed [J]. *Chin Med*, 2016, 11: 25.
- [22] 王冉冉, 孙政勤, 刘江月. 梓醇通过 PPAR γ /NF- κ B 信号通路减轻 2 型糖尿病大鼠肝脏损伤 [J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(12): 2189-2196.
- [23] 张恒. 益母草苷通过促进脂质自噬缓解非酒精性脂肪肝的机制研究 [D]. 唐山: 华北理工大学, 2021.
- [24] Li P X, Chen D S, Cui Y, et al. Src plays an important role in AGE-induced endothelial cell proliferation, migration, and tubulogenesis [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 765.
- [25] Yang Y, Xiao H M, Lin Z Y, et al. The ubiquitination of CKIP-1 mediated by Src aggravates diabetic renal fibrosis (original article) [J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 206: 115339.
- [26] Li Y, Pan Y, Cao S R, et al. Podocyte EGFR inhibits autophagy through upregulation of Rubicon in type 2 diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 2021, 70(2): 562-576.
- [27] Zheng C, Huang L, Luo W, et al. Inhibition of STAT3 in tubular epithelial cells prevents kidney fibrosis and nephropathy in STZ-induced diabetic mice [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(11): 848.
- [28] Demir S, Wolff G, Wieder A, et al. TSC22D4 interacts with Akt1 to regulate glucose metabolism [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(42): eabo5555.

- [29] Ding X F, Li S Y, Huang H Y, *et al.* Bioactive triterpenoid compounds of *Poria cocos* (Schw.) Wolf in the treatment of diabetic ulcers via regulating the PI3K-AKT signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 325: 117812.
- [30] Zhao L, Hu H R, Zhang L, *et al.* Inflammation in diabetes complications: Molecular mechanisms and therapeutic interventions [J]. *Med Comm*, 2024, 5(4): e516.
- [31] Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha T E, *et al.* Diabetes mellitus and inflammation [J]. *Curr Diab Rep*, 2013, 13(3): 435-444.
- [32] Gao D N, Jiao J, Wang Z P, *et al.* The roles of cell-cell and organ-organ crosstalk in the type 2 diabetes mellitus associated inflammatory microenvironment [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2022, 66: 15-25.
- [33] Jin Q, Liu T T, Qiao Y, *et al.* Oxidative stress and inflammation in diabetic nephropathy: Role of polyphenols [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1185317.
- [34] Li Z P, Zhao Z W, Chen S J, *et al.* Ge-Gen-Qin-Lian decoction alleviates the symptoms of type 2 diabetes mellitus with inflammatory bowel disease via regulating the AGE-RAGE pathway [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2024, 24(1): 225.
- [35] Li J S, Ji T, Su S L, *et al.* Mulberry leaves ameliorate diabetes via regulating metabolic profiling and AGEs/RAGE and p38 MAPK/NF- κ B pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 283: 114713.
- [36] Deng X Y, Li Y B, Chen Y, *et al.* Paeoniflorin protects hepatocytes from APAP-induced damage through launching autophagy via the MAPK/mTOR signaling pathway [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2024, 29(1): 119.
- [37] Chen L L, Wang J L, Ren Y S, *et al.* Artesunate improves glucose and lipid metabolism in db/db mice by regulating the metabolic profile and the MAPK/PI3K/Akt signalling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2024, 126: 155382.

[责任编辑 李亚楠]