

基于网络药理学研究孜亚比提片对2型糖尿病的潜在分子机制



买买提·司马义, 艾则孜江·艾尔肯, 胡岩, 吾斯曼·艾海提

新疆医科大学第一附属医院药学部(乌鲁木齐 830011)

【摘要】目的 利用网络药理学方法研究孜亚比提片治疗2型糖尿病(T2DM)的分子机制。方法 从TCMSP、ETCM、CNKI中得到孜亚比提片化学成分和药物靶点,利用OMIM和GeneCards数据库筛选T2DM的疾病靶点;使用Cytoscape 3.6.1软件构建“药物-成分-靶点网络”筛选出核心成分;运用蛋白质相互作用网络筛选出核心靶点;通过DAVID数据库进行GO和KEGG富集分析。结果 研究共收集到孜亚比提片活性成分144个,度值排名靠前的为槲皮素、山柰酚、异鼠李素等。活性成分相关靶点823个,其中与T2DM相关的有700个,包含为SRC、MAPK1、MAPK3等。GO功能分析提示与信号传导、蛋白质磷酸化以及蛋白质结合等分子功能有关。KEGG通路富集分析所涉及的主要信号通路有脂质与动脉粥样硬化、糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路及HIF-1信号通路等。结论 孜亚比提片治疗T2DM具有多成分、多靶点、多通路协同干预的特点,其主要由槲皮素、山柰酚、异鼠李素等成分通过作用SRC、MAPK1、MAPK3靶点调控AGE-RAGE信号通路发挥综合治疗作用。

【关键词】孜亚比提片; 2型糖尿病; 网络药理学; 分子机制; 槲皮素; 山柰酚

Study on the potential molecular mechanism of Ziyabiti tablets on type 2 diabetes based on network pharmacology

Maimaiti Simayi, Aizezijiang Aierken, HU Yan, Wusiman Aihaiti

Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

Corresponding author: Wusiman Aihaiti, Email: 316502565@163.com

【Abstract】Objective To study the molecular mechanism of Ziyabiti tablets in the treatment of type 2 diabetes (T2DM) by network pharmacology. Methods The chemical components and related targets of Ziyabiti tablets were obtained from TCMSP, ETCM and CNKI, and the targets of T2DM were screened by OMIM and GeneCards databases. The “drug-component-target” network was built by Cytoscape 3.6.1 to screen out the core components and the core targets were screened by protein-protein interaction network. GO functional analysis and KEGG pathway enrichment analysis were performed by DAVID database. Results A total of 144 active components of Ziyabiti tablets were collected in this study, and quercetin, kaempferol, isorhamnetin and so on with higher degree values. There were 823 related targets, of which 700 were related to T2DM, including SRC, MAPK1, MAPK3, etc. GO function

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202310060

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金少数民族特殊培养计划项目(2022D03055)

通信作者: 吾斯曼·艾海提, Email: 316502565@163.com

analysis suggested that it was related to molecular functions such as signal transduction, protein phosphorylation and protein binding. The main signaling pathways involved in KEGG pathway enrichment analysis were AGE-RAGE signaling pathways in lipid and atherosclerosis, prostate cancer, and diabetic complications. **Conclusion** Ziyabiti tablets have the characteristics of multi-component, multi-target, and multi-pathway synergistic intervention in the treatment of T2DM, which is mainly composed of quercetin, kaempferol, isorhamnetin and other components to regulate AGE-RAGE signaling pathways through SRC, MAPK1, MAPK3 targets.

【Keywords】 Ziyabiti tablets; Type 2 diabetes; Network pharmacology; Molecular mechanism; Quercetin; Kaempferol

2 型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM) 是由胰岛素抵抗且伴胰岛 β 细胞功能缺陷所引起的脂肪、碳水化合物和蛋白质代谢异常, 以高血糖为主要特征的内分泌 - 代谢性疾病^[1]。糖尿病患者可出现心血管系统、内分泌系统及神经系统等并发症^[2]。现代医学目前主要使用双胍类、磺脲类、胰岛素等药物控制血糖。孜亚比提片由马齿苋子、莴苣子以及天竺黄等 12 种中药组成, 具有调节血糖和改善胰岛素功能的作用, 可用于治疗糖尿病^[3]。本研究拟通过网络药理学方法研究孜亚比提片治疗对 T2DM 的潜在分子机制, 为其临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 获取孜亚比提片的活性成分及靶点

以口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 、类药性 (DL) ≥ 0.18 为筛选条件, 通过中药系统药理学数据库及分析平台 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TCMSP) 数据库 (<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>) 及中医药百科全书 (The Encyclopedia of Traditional Chinese Medicine, ETCM) 数据库 (<http://www.temip.cn/ETCM/index.php/Home/>) 查询筛选孜亚比提片组成药物的活性成分, 并进一步查询 CNKI 数据库补充其相关活性成分。将上述所得活性成分导入 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)、Swiss Target Prediction (<http://swisstargetprediction.ch/>) 数据库预测孜亚比提片活性成分的靶点。

1.2 获取孜亚比提片治疗 T2DM 交集靶点

在 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)、在线人类孟德遗传 (Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM) 数据库 (网址: [\[org/\]\(https://www.omim.org/\)\) 数据库中搜索 T2DM 候选靶点。利用 Venny 2.0 作图工具将孜亚比提片活性成分候选靶点与 T2DM 候选靶点绘制韦恩图, 图中交集部分即为孜亚比提片治疗 T2DM 的靶点。](https://www.omim.</p></div><div data-bbox=)

1.3 构建药物-活性成分-交集靶点网络

将获得的活性成分、交集靶标及孜亚比提片的组成药物输入 Cytoscape 3.6.1 软件, 构建药物 - 活性成分 - 交集靶点网络图并进行拓扑参数分析。在网络图中, 节点为药物、活性成分和交集靶点; 边则为节点间的相互作用关系; 度 (degree) 值表示 1 个节点在网络中与其他节点连接的数量, degree 值越大, 表明该节点越重要, 将 degree 排名靠前的活性成分作为核心成分。

1.4 构建 PPI 网络

将交集靶点导入 STRING 平台 (<https://cn.string-db.org/>) 中, 选择 “Organism” 为 “Homo Sapiens”, 最小交互打分值设置为 0.9, 即得蛋白质互作 (protein-protein interaction, PPI) 结果。将得到的数据导入 Cytoscape 中, 进行可视化处理, 最终得到蛋白互作网络图。利用 Cytoscape 进行网络拓扑参数分析, 设置网络节点的 degree 值为筛选条件, 按照降序排列将排名靠前的靶点作为核心靶点^[4]。

1.5 GO 功能及通路富集分析

借助 DAVID (Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery) 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>), 对孜亚比提片治疗 T2DM 的靶点即交集靶点进行 GO 及 KEGG 富集分析。以 count 值为筛选条件, 将前 10 个 GO 条目绘制成条形图。将 KEGG 分析结果按照 *P* 值排名靠前的 20 条通路构建气泡图, 把这 20 条通路作为核心通路。

2 结果

2.1 筛选孜亚比提片活性成分及靶点

通过 TCMSP 和 ETCM 数据库共得到孜亚比提片中药有相关靶点的活性成分 144 个。从 PubChem 数据库中获取化学成分的 Canonical SMILES 结构并导入 Swiss Target Prediction 数据库, 筛选出孜亚比提片 144 个活性成分的 4 897 个靶点, 删除重复项后得到 823 个靶点。

2.2 筛选T2DM交集靶点

在 GeneCards 和 OMIM 数据库中查到的 14 604 个靶点作为 T2DM 的靶点, 与孜亚比提片的 823 个靶点绘制韦恩图, 匹配映射得到交集靶点 700 个, 即孜亚比提片 144 个活性成分主要是通过这些交集靶点而发挥治疗 T2DM 的作用, 结果见图 1。

2.3 药物-活性成分-交集靶点网络分析

将药物、活性成分及交集靶点导入 Cytoscape 进行网络拓扑参数分析, degree 值越大说明活性成分与靶点之间的联系越大, 在抗 T2DM 的过程中贡献越大。degree 值排名前 10 的分别为: 槲皮素、山柰酚、异鼠李素、维生素 E、芫荽异香豆酮 A、花生四烯酸、亚油酸乙酯、己基癸醇、木犀草素以及洋芹脑。药物-活性成分-交集靶点网络结果显示, 孜亚比提片治疗 T2DM 具有多成分、多靶点的作用特点。结果见图 2 和表 1。

表1 孜亚比提片核心成分信息表

Table 1. Information table of core components of Ziyabiti tablets

序号	ID	中文名称	英文名称	degree值
1	MOL000098	槲皮素	quercetin	205
2	MOL000422	山柰酚	kaempferol	138
3	MOL000354	异鼠李素	isorhamnetin	118
4	MOL007180	维生素E	vitamin-e	98
5	MOL012153	芫荽异香豆酮A	coriandrone A	98
6	MOL001439	花生四烯酸	arachidonic acid	98
7	MOL001494	亚油酸乙酯	mandenol	97
8	MOL001922	己基癸醇	2-hexyl-1-decanol	97
9	MOL000006	木犀草素	luteolin	95
10	MOL006198	洋芹脑	apioline	94

2.4 交集靶点PPI网络分析

将 700 个交集靶点上传至 STRING 数据库中构建 PPI 蛋白互作网络, 借助 Cytoscape 软件进行网络拓扑参数分析。PPI 网络中 degree 值越大、

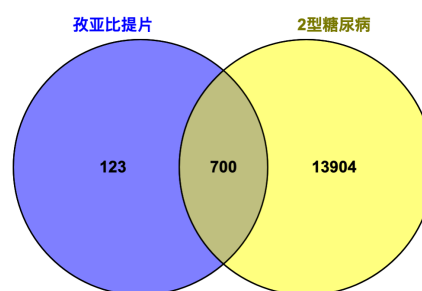


图1 孜亚比提片成分靶点-2型糖尿病靶点韦恩图
Figure 1. The Venn diagram of component target of Ziyabiti tablets-T2DM target

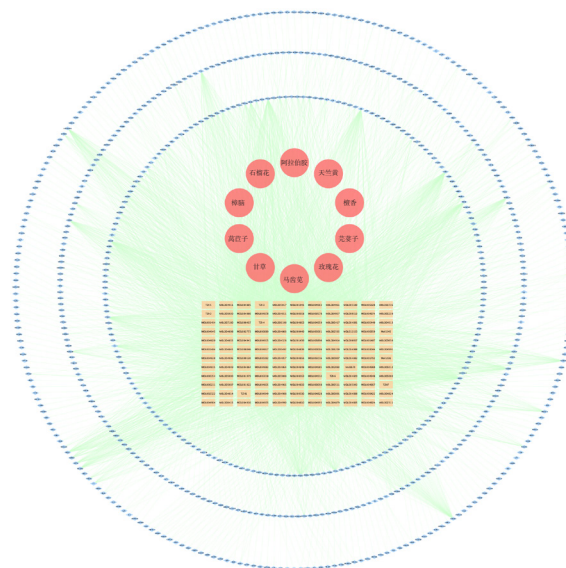


图2 中药-活性成分-交集靶点网络图
Figure 2. The network diagram of traditional Chinese medicine-active ingredient-intersection target

节点越大、颜色越深, 表示在网络中占有重要位置。度值排名前 10 的靶点核心靶点为: SRC、MAPK1、MAPK3、AKT1、HSP90AA1、STAT3、PIK3R1、PIK3CA、RELA、JUN。结果见图 3 和表 2。

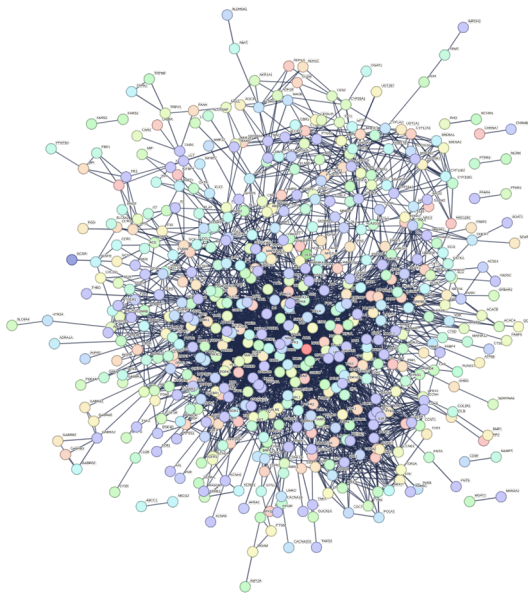


图3 交集靶点PPI网络图

Figure 3. The PPI network diagram of intersection target

表2 孜亚比提片核心靶点信息表

Table 2. Core target information table of Ziyabiti Tablets

序号	degree值	靶点名称
1	88	SRC
2	81	MAPK1
3	80	MAPK3
4	74	AKT1
5	72	HSP90AA1
6	71	STAT3
7	67	PIK3R1
8	61	PIK3CA
9	60	RELA
10	58	JUN

2.5 交集靶点功能通路分析

利用 DAVID 在线工具对孜亚比提片治疗 T2DM 的交集靶点进行 GO 和 KEGG 通路富集分析。GO 富集分析结果显示，孜亚比提片治疗 T2DM 的生物过程包括 1 885 种，主要涉及信号传导、蛋白质磷酸化以及蛋白质结合等，这些生物过程均与 T2DM 的发生、发展有密切的关系。分别筛选 GO 功能中生物过程 (biological process, BP)、分子功能 (molecular function, MF) 和细胞组成 (cellular component, CC) count 值排名前 10 的条目见图 4。KEGG 信号通路 204 条包含脂质与动脉粥样硬化、前列腺癌、糖尿病等并发症中的 AGE-RAGE 信号通路等，选择 P 值排名前 20 的通路作气泡图。结果见图 5。

2.6 中药-成分-靶点-通路网络图

将孜亚比提片中的中药、成分、靶点及核心通路导入 Cytoscape 中，构建中药-成分-靶点-通路网络图，如图 6 所示，红色代表中药，紫色代表通路，黄色代表成分，绿色代表靶点。通过对网络进行拓扑参数分析得出，槲皮素、山柰酚、异鼠李素等成分通过作用于 SRC、MAPK1、MAPK3 等靶点调控动脉粥样硬化、前列腺癌、糖尿病等并发症中的 AGE-RAGE 等信号通路发挥综合治疗作用。

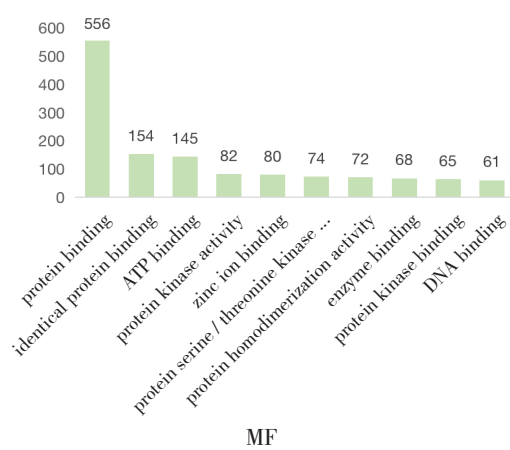
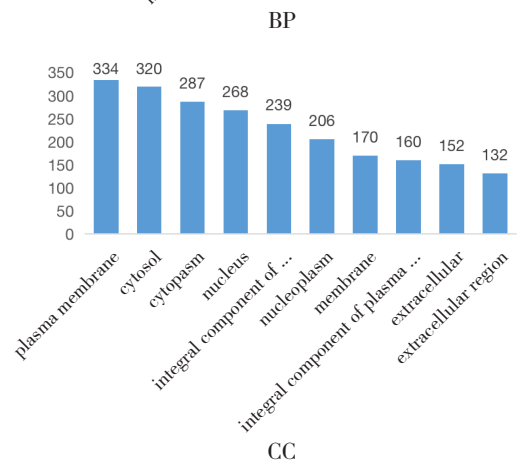
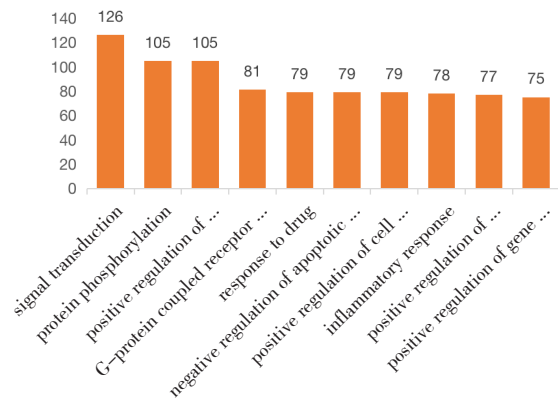


图4 GO富集分析条形图

Figure 4. The bar chart of GO enrichment analysis

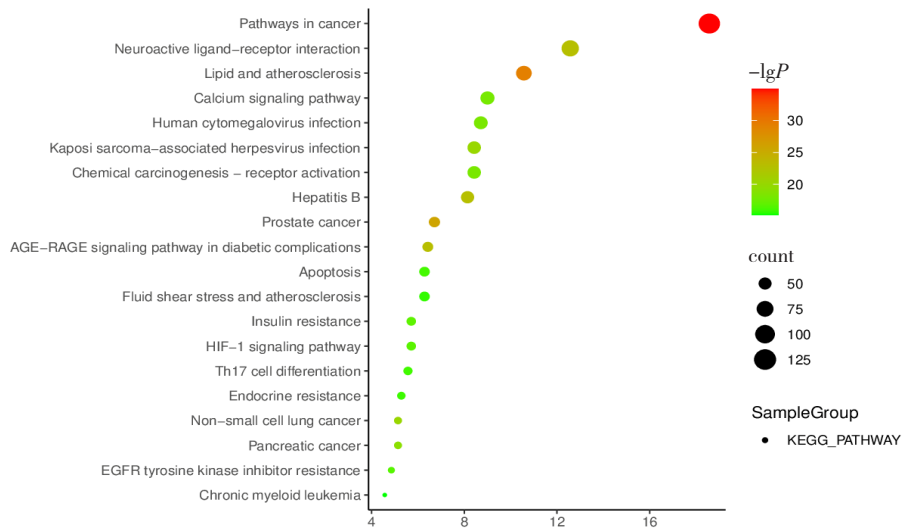


图5 KEGG通路富集分析气泡图

Figure 5. The bubble diagram of KEGG pathway enrichment analysis

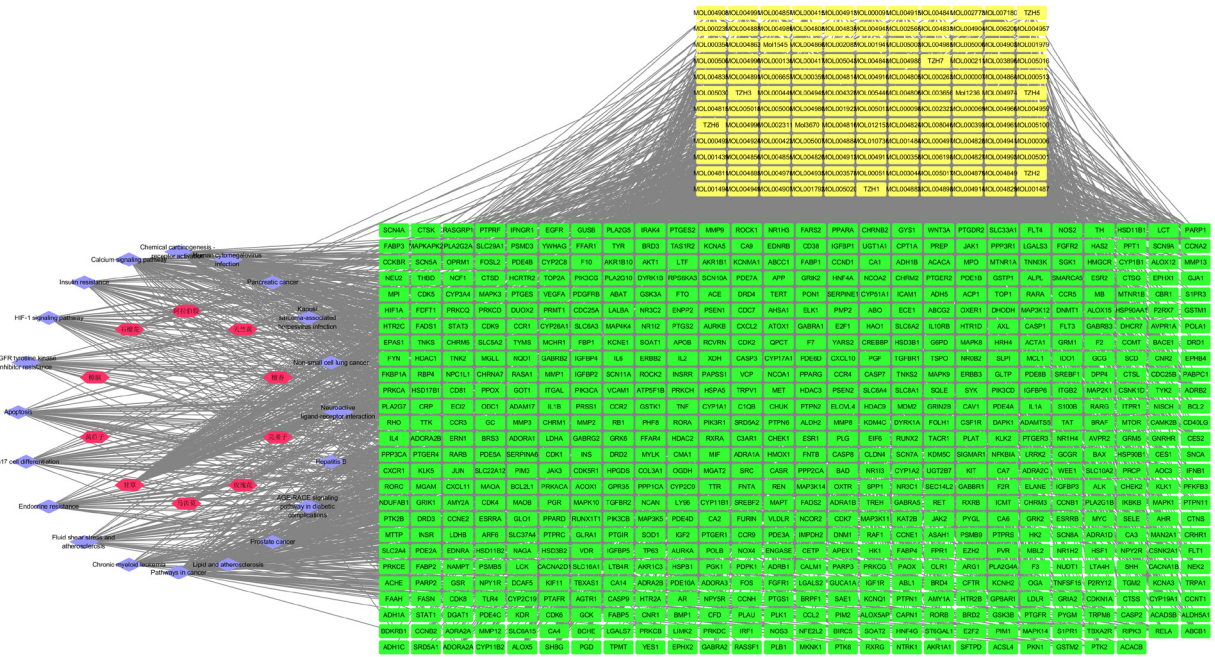


图6 中药-成分-靶点-通路网络图

Figure 6. The network diagram of traditional Chinese medicine-component-target-pathway

3 讨论

孜亚比提片与 T2DM 的“药物-活性成分-交集靶点”网络中筛选出的核心成分包含槲皮素、山柰酚、异鼠李素、维生素 E、苋苈异香豆酮 A、花生四烯酸、亚油酸乙酯、己基癸醇、木犀草素以及洋芹脑等 10 个。槲皮素作为黄酮类化合物，能够抑制葡萄糖的吸收、利用，进而发挥抗氧化、降血糖等作用^[5-6]。研究显示，槲皮素可通过抑制胰岛 B 细胞氧化应激及其凋亡而增加胰岛素的

分泌，使改善糖尿病患者的糖代谢得以改善^[7]。山柰酚能够发挥胰岛细胞保护功能、降血糖以及降血脂等作用而用于预防糖尿病的心血管病变及其并发症的发生^[8]。研究显示，山柰酚可以调节血脂和胰岛素，提高 T2DM 胰岛素的敏感性，有效防治胰岛素抵抗^[9-10]。木犀草素能通过自由基反应，提高机体抗氧化能力，缓解糖尿病患者的氧化应激反应，减轻胰岛细胞的氧化损伤^[11-12]。综上，孜亚比提片可通过多成分发挥调节血糖、血脂，提高机体抗氧化能力，从而改善胰岛素抵

抗而治疗 T2DM。

由 PPI 网络分析可得 dgree 值排名前 10 的靶点: SRC、MAPK1、MAPK3、AKT1、HSP90AA1、STAT3、PIK3R1、PIK3CA、RELA 及 JUN, 提示其在孜亚比提片治疗 T2DM 过程中至关重要。其中, MAPK 是细胞传递应激信号的关键蛋白, 参与糖尿病的高糖-蛋白激酶 C 通路、氧化应激等过程, 影响生长因子、糖基化终产物等, 亦与其神经病变、血管并发症等慢性并发症的发生息息相关^[13]。MAPK 参与细胞生长、凋亡过程, 动物实验表明, 通过抑制 MAPK1/3 的表达能够改善糖尿病模型大鼠的心肌纤维化, 亦提示 MAPK1、MAPK3 基因在 T2DM 的病程中发挥重要作用^[14]。AKT1 为 PI3K 的下游基因, 其可诱导 β 细胞的增殖分化而维持血糖的稳定; 相反, 若 AKT1 缺少则会导致内质网应激及加速 β 细胞凋亡, 导致血糖升高^[15]。PIK3R1 为 PI3K 的亚型之一, 其可参与多种细胞的生长、增殖分化及凋亡等功能, 进而参与糖尿病的发展进程。PI3K 作为 AKT1 的上游基因, 通过调控 PIK3R1、AKT1 的表达及其信号通路, 可调节胰岛素分泌而使血糖处于稳定状态, 进而起到防治 T2DM 的作用^[16]。综上, 孜亚比提片可通过多成分、多靶点对 T2DM 起到防治作用。

GO 注释结果显示, 孜亚比提片防治 T2DM 主要涉及信号传导、蛋白质磷酸化以及蛋白质结合等。KEGG 通路富集分析所涉及的主要信号通路有脂质与动脉粥样硬化、前列腺癌、糖尿病等并发症中的 AGE-RAGE 信号通路及 HIF-1 信号通路等。其中 AGE-RAGE 信号通路在孜亚比提片防治 T2DM 过程中至关重要。RAGE 是一种免疫球蛋白, 其配体 AGE 为非酶促糖基化和蛋白质氧化的产物, 在糖尿病组织中蓄积且在高血糖症中可加速形成^[17]。通过激活 RAGE 可促进 AGE 的生成, 进而激活 AGE-RAGE 信号通路导致细胞应激使细胞功能障碍, 导致糖尿病并发症的发生^[18]。HIF-1 为一种调节蛋白, 当机体缺氧、血糖升高时可诱发其过量表达而加重疾病。HIF-1 α 为 HIF-1 的亚基, 其可激活下游基因而改善缺氧, 参与血管生成及细胞凋亡等过程而促进糖尿病的过程及并发症的发生^[19]。表明孜亚比提片通过调控 T2DM 的发生发展过程中多个生物学过程、多条通路, 进而缓解 T2DM 的症状。

网络药理学是系统生物学和多方向药理学融合的产物, 能够为复方研究提供新的思路。本研究基于网络药理学对孜亚比提片治疗 T2DM 的分子机制进行探究, 结果显示孜亚比提片通过槲皮素、山柰酚及异鼠李素等活性成分调控 SRC、MAPK1、MAPK3 以及 AKT1 等靶点介导 AGE-RAGE 信号通路、EGFR 信号通路等通路发挥治疗 T2DM 的作用, 体现了其多成分、多靶点、多通路的作用特点。本研究为孜亚比提片临床治疗 T2DM 及其新药的开发奠定一定的理论基础, 但由于本研究是基于计算机模拟预测, 并未考虑到有效成分在体内的相关药物代谢动力学变化, 因此孜亚比提片的分子机制有待进一步深入研究。

参考文献

- 1 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) (上)[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(8): 668-695. DOI: 10.19538/j.cnk2021080106.
- 2 Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, et al. Complications of diabetes 2017[J]. J Diabetes Res, 2018, 2018: 3086167. DOI: 10.1155/2018/3086167.
- 3 李桂荣, 李桂红, 王焯, 等. 孜亚比提片对血糖和血脂作用的实验研究[J]. 中国新药与临床杂志, 2008, 27(7): 495-499. [Li GR, Li GH, Wang Y, et al. Experimental study of Ziyabiti tablet on blood glucose and blood lipids of rats with type 2 diabetes mellitus[J]. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies, 2008, 27(7): 495-499.] DOI: 10.3969/j.issn.1007-7669.2008.07.004.
- 4 周文霞, 王同兴, 程肖蕊, 等. 网络药理学研究中的网络分析技术[J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(3): 399-409. [Zhou WX, Wang TX, Cheng XR, et al. Network analysis technology in network pharmacology research[J]. International Journal of Pharmaceutical Research, 2016, 43(3): 399-409.] DOI: 10.13220/j.cnki.jipr.2016.03.001.
- 5 葛凌, 蔡亚军, 王章达. 槲皮素对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的改善作用及 FGF21/MAPK 信号通路的影响[J]. 中国药师, 2019, 22(3): 418-421. [Ge L, Cai YJ, Wang ZD. Effect of quercetin on insulin resistance and FGF21/MAPK signaling pathway in type 2 diabetic rats[J]. China Pharmacists, 2019, 22(3): 418-421.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2019.03.007
- 6 Eid H, Haddad P. The antidiabetic potential of quercetin: underlying mechanisms[J]. Curr Med Chem, 2017, 24(4):

- 355–364. DOI: [10.2174/0929867323666160909153707](https://doi.org/10.2174/0929867323666160909153707).
- 7 李文雯, 钟大鹏, 张卫, 等. 槲皮素对糖尿病大鼠胰岛 β 细胞损伤的保护作用及机制研究 [J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(2): 298–303. [Li WW, Zhong DP, Zhang W, et al. The protective role of quercetin on islet in diabetic rats and related mechanism[J]. Guangxi Medical University, 2021, 38(2): 298–303.] DOI: [10.16190/j.cnki.45-1211/r.2021.02.014](https://doi.org/10.16190/j.cnki.45-1211/r.2021.02.014).
 - 8 吴巧敏, 卢笑, 倪海祥. 山奈酚防治 2 型糖尿病研究进展 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2017, 27(4): 344–349. [Wu QM, Lu X, Ni HX. Research progress of kaempferol in prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Zhejiang Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2017, 27(4): 344–349.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-4561.2017.04.034](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-4561.2017.04.034).
 - 9 Luo C, Yang H, Tang C, et al. Kaempferol alleviates insulin resistance via hepatic IKK/NF- κ B signal in type 2 diabetic rats[J]. Int Immunopharmacol, 2015, 28(1): 744–750. DOI: [10.1016/j.intimp.2015.07.018](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.07.018).
 - 10 罗成. 山奈酚对胰岛素抵抗的防治作用及其机制研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2015.
 - 11 王绍欣, 谢云. AGE-RAGE 系统与糖尿病周围神经病变 [J]. 中国糖尿病杂志, 2008, 16(6): 379–381. [Wang SX, Xie Y. AGE-RAGE system and diabetic peripheral neuropathy[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2008, 16(6): 379–381.] DOI: [10.3321/j.issn:1006-6187.2008.06.020](https://doi.org/10.3321/j.issn:1006-6187.2008.06.020).
 - 12 徐魏, 罗非君. 芹菜素生物学活性及其机理研究进展 [J]. 生命科学, 2019, 31(10): 1077–1087. [Xu W, Luo FJ. Research progress on the biological activity and mechanism of apigenin[J]. Life science, 2019, 31(10): 1077–1087.] DOI: [10.13376/j.cbcls/2019133](https://doi.org/10.13376/j.cbcls/2019133).
 - 13 徐勇, 黄颂敏. MAPK 家族与糖尿病并发症 [J]. 国外医学 (内分泌学分册), 2001, 21(1): 8–10. [Xu Y, Huang SM. MAPK family and diabetic complications[J]. Foreign Medicine (Endocrinology Booklet), 2001, 21(1): 8–10.] DOI: [10.3760/ema.j.issn.1673-4157.2001.01.004](https://doi.org/10.3760/ema.j.issn.1673-4157.2001.01.004).
 - 14 李芳, 曾欧, 罗健, 等. 硫化氢对糖尿病大鼠心肌纤维化及 MAPK1/3 和 MMP-8 表达的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(4): 549–552. [Li F, Zeng O, Luo J, et al. Effects of hydrogen sulfide on myocardial fibrosis and expression of MAPK1/3 and MMP-8 in diabetic rats[J]. Journal of Southern Medical University, 2015, 35(4): 549–552.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-4254.2015.04.017](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-4254.2015.04.017).
 - 15 Peng Z, Aggarwal R, Zeng N, et al. AKT1 regulates endoplasmic reticulum stress and mediates the adaptive response of pancreatic cells[J]. Mol Cell Biol, 2020, 40(11): e00031–20. DOI: [10.1128/MCB.00031-20](https://doi.org/10.1128/MCB.00031-20).
 - 16 刘桢, 张翕宇, 晁俊, 等. 参芪复方对 2 型糖尿病 GK 大鼠胰岛 β 细胞功能的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(22): 34–39. [Liu Y, Zhang XY, Chao J, et al. Effect of Shenqi compound on islet β cell function in type 2 diabetic GK rats[J]. Chinese Journal of Experimental Prescriptions, 2020, 26(22): 34–39.] DOI: [10.13422/j.cnki.syfjx.20202237](https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20202237).
 - 17 Ramasamy R, Yan S, Schmidt A. Receptor for AGE (RAGE): signaling mechanisms in the pathogenesis of diabetes and its complications[J]. Ann N Y Acad Sci, 2011, 1243(1): 88–102. DOI: [10.1111/j.1749-6632.2011.06320.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06320.x).
 - 18 杨超茅, 杨志新, 马晓玲. AGEs-RAGE 信号通路在糖尿病肾病中的作用机制及中医药研究进展 [J]. 中医学报, 2019, 34(9): 1864–1868. [Yang CM, Yang ZX, Ma XL. The mechanism of AGEs-RAGE signaling pathway in diabetic nephropathy and the research progress of traditional Chinese medicine[J]. Chinese Medical Journal, 2019, 34(9): 1864–1868.] DOI: [10.16368/j.issn.1674-8999.2019.09.437](https://doi.org/10.16368/j.issn.1674-8999.2019.09.437).
 - 19 马楠, 刘艳姝, 刘文思, 等. HIF-1 α 、VEGF 信号通路在糖尿病肾病中的作用研究进展 [J]. 广东化工, 2020, 47(23): 63,70. [Ma N, Liu YS, Liu WS, et al. Research progress on the role of HIF-1 α and VEGF signaling pathways in diabetic nephropathy[J]. Guangdong Chemical Industry, 2020, 47(23): 63,70.] DOI: [10.3969/j.issn.1007-1865.2020.23.031](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-1865.2020.23.031).
- 收稿日期: 2023 年 10 月 19 日 修回日期: 2023 年 12 月 30 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮