

AMPK/IR/IRS1 通路介导影响糖尿病小鼠心肌胰岛素抵抗机制的实验研究

张 普^a, 张 俊^b, 李雪峰^b [太和医院(湖北医药学院附属医院) a. 心血管疾病诊疗中心; b. 内分泌风湿免疫科, 湖北十堰 442000]

摘要: 目的 探究 AMP 依赖的蛋白激酶 (AMPK) / 胰岛素受体 (IR) / 胰岛素受体底物 (IRS1) 通路在糖尿病小鼠心肌胰岛素抵抗中的作用及可能机制。方法 将 30 只 C57BL/6J 小鼠根据实验设计随机分为对照组、糖尿病组及 AMPK 激活组, 每组 10 只。使用小鼠动态血糖检测仪检测小鼠空腹血糖 (FBG); 糖化血红蛋白 (HbA1c) 试剂盒检测小鼠 HbA1c 水平; 胰岛素检测试剂盒检测小鼠空腹胰岛素 (FINS); 超声心动图检测小鼠心率 (HR)、左心室收缩末期内径 (LVIDd)、左心室舒张末期内径 (LVIDs)、射血分数 (EF) 及左室短轴缩短率 (LVFS)。Masson 染色检测小鼠心肌胶原沉积水平。ELISA 试剂盒检测小鼠总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C)、谷胱甘肽 (GSH)、丙二醛 (MDA) 及活性氧 (ROS) 水平。蛋白质免疫印迹 (WB) 检测心肌组织中 AMPK, IR, IRS1 蛋白水平。RT-qPCR 检测心肌组织中 AMPK, IR, IRS1 的 mRNA 水平。结果 与对照组相比, 糖尿病组小鼠 FBG, HbA1c, FINS, TC, TG, LDL-C 水平增加 ($t=14.94 \sim 63.46$), 心功能指标 HR, EF 及 LVFS 减少 ($t=56.62, 199.00, 42.50$), LVIDd 增加 ($t=176.80$), 差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$); LVIDs 变化差异无统计学意义 ($t=3.46, P>0.05$); 小鼠心肌间质小血管周围胶原沉积增加; 血清 GSH 水平减少 ($t=5.75$), ROS 与 MDA 水平增加 ($t=22.60, 15.18$), 心肌组织中 AMPK, IR, IRS1 蛋白 ($t=7.00, 4.33, 3.66$) 及 mRNA ($t=2.61, 5.17, 6.79$) 表达水平减少, 差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$)。与糖尿病组相比, AMPK 激活组小鼠 FBG, HbA1c, FINS, TC, TG, LDL-C 水平减少 ($t=9.14 \sim 56.34$), 心功能指标 HR, EF 及 LVFS 增加 ($t=135.90, 152.00, 41.99$), LVIDd 减少 ($t=203.20$), 差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$); LVIDs 变化差异无统计学意义 ($t=1.58, P>0.05$); 血管周围胶原沉积减少; 血清 GSH 水平增加 ($t=19.60$), ROS 与 MDA 水平减少 ($t=32.90, 23.44$), 心肌组织 AMPK, IR, IRS1 蛋白 ($t=15.14, 29.44, 17.15$) 及 mRNA ($t=11.52, 9.67, 8.49$) 表达水平增加, 差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$)。结论 激活 AMPK 可改善糖尿病小鼠心功能结构, 降低血糖血脂水平并下调氧化应激水平, 作用机制可能与 AMPK/IR/IRS1 通路介导的胰岛素抵抗相关。

关键词: 糖尿病; 心肌; AMP 依赖的蛋白激酶 / 胰岛素受体 / 胰岛素受体底物通路; 胰岛素抵抗; 氧化应激
中图分类号: R-332 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2025) 02-119-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2025.02.022

Experimental Study of AMPK/IR/IRS1 Pathway Mediating the Mechanism of Myocardial Insulin Resistance in Diabetic Mice

ZHANG Pu^a, ZHANG Jun^b, LI Xuefeng^b [a. Cardiovascular Disease Diagnosis and Treatment Center; b. Department of Endocrinology, Rheumatology and Immunology, Taihe Hospital (Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine), Hubei Shiyan 442000, China]

Abstract: **Objective** To explore the role and possible mechanism of adenosine monophosphate (AMP)-dependent protein kinase (AMPK) /insulin receptor (IR)/ insulin receptor substrate(IRS1) pathway in myocardial insulin resistance in diabetic mice. **Methods** Thirty C57BL/6J mice were randomly divided into control group, diabetes group and AMPK-activated group according to the experimental design, with 10 mice in each group. Fasting blood glucose (FBG) was detected by a dynamic blood glucose detector detected. Glycosylated hemoglobin kit (HbA1c) was used to detect the level of HbA1c in mice. Fasting insulin (FINS) was detected by insulin detection kit in mice. Heart rate (HR), left ventricular end-systolic diameter(LVIDd), left ventricular end-diastolic diameter (LVIDs), ejection fraction(EF) and left ventricular fractional shortening (LVFS) were measured by echocardiography. Masson staining was used to detect myocardial collagen deposition in mice. The levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), glutathione (GSH), malondialdehyde (MDA) and reactive oxygen species (ROS) were detected by ELISA kit. The protein levels of AMPK, IR and IRS1 in myocardial tissue were detected

基金项目: 湖北省卫生健康委员会科研项目 (WJ2020231)。

作者简介: 张普 (1987-), 男, 本科, 主治医师, 研究方向: 血管疾病与代谢性疾病, E-mail: yingyingwang980809@163.com。

by Western blotting(WB). RT-qPCR detected the mRNA levels of AMPK, IR and IRS1 in myocardial tissue. **Results** Compared with the control group, the levels of FBG, HbA1c, FINS, TC, TG and LDL-C in diabetic group were increased ($t=14.94 \sim 63.46$), the cardiac function indexes HR, EF and LVFS decreased ($t=56.62, 199.00, 42.50$), LVIDd increased ($t=176.80$), and the differences were statistically significant(all $P<0.05$), and there was no significant difference in LVIDs ($t=3.46, P>0.05$). The collagen deposition around small blood vessels in myocardial interstitial was increased, and the serum GSH level was decreased($t=5.75$), ROS and MDA levels increased ($t= 22.60, 15.18$), the expression levels of AMPK, IR, IRS1 protein ($t=7.00, 4.33, 3.66$) and mRNA ($t=2.61, 5.17, 6.79$) in myocardial tissue decreased, and the differences were statistically significant (all $P<0.05$). Compared with diabetic group, the levels of FBG, HbA1c, FINS, TC, TG and LDL-C in AMPK activated group were decreased ($t=9.14 \sim 56.34$), the cardiac function indexes HR, EF and LVFS increased ($t=135.90, 152.00, 41.99$), LVIDd decreased ($t=203.20$), and the differences were statistically significant (all $P<0.05$), and there was no significant difference in LVIDs ($t=1.58, P>0.05$). Perivascular collagen deposition decreased and serum GSH level increased($t=19.60$), ROS and MDA levels decreased ($t=32.90, 23.44$), the expression levels of AMPK, IR, IRS1 protein ($t=15.14, 29.44, 17.15$) and mRNA ($t=11.52, 9.67, 8.49$) in myocardial tissue increased, and the differences were statistically significant(all $P<0.05$). **Conclusion** Activation of AMPK can improve the cardiac function structure, reduce blood glucose and lipid levels and reduce oxidative stress levels in diabetic mice. The mechanism of action may be related to insulin resistance mediated by AMPK/IR/IRS1 pathway.

Keywords: diabetes; heart muscle; AMPK/IR/IRS1 pathway; insulin resistance; oxidative stress

糖尿病的全球发病率在过去三十年中逐渐上升,已成为世界范围内的一个主要公共卫生问题^[1]。预计到2045年将有6.93亿人患有糖尿病,其中大多数患者为2型糖尿病(T2DM)^[2]。不加以控制的糖尿病会导致许多短期和长期的并发症,包括心脏病、血脂异常、糖尿病肾病和神经损伤等。心血管疾病是所有糖尿病并发症中的主要死亡原因^[3]。糖尿病性心肌病可引起心力衰竭、心肌纤维化和心脏收缩功能受损^[4-5]。虽然已有大量相关研究,但糖尿病导致心肌损伤的发病机制仍不完全明确。AMP依赖的蛋白激酶[adenosine monophosphate (AMP)-dependent protein kinase, AMPK]在糖尿病的发病进展中具有至关重要的作用,其可调节葡萄糖转运蛋白4(glucose transport protein, GLUT4)和游离脂肪酸以改善胰岛素抵抗^[6]。胰岛素信号传导对机体组织至关重要。胰岛素信号传导始于与其细胞表面胰岛素受体(insulin receptor, IR)的结合^[7]。然而,多种因素可导致与胰岛素敏感性相关的分子机制异常导致胰岛素抵抗,从而引起多种疾病,如T2DM和代谢综合征等^[8]。胰岛素受体/胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)是胰岛素信号转导级联的主要途径,该途径的失调可导致胰岛素抵抗^[9]。氧化应激参与糖尿病的发病过程^[10]。目前,关于AMPK/IR/IRS1通路是否可介导胰岛素抵抗参与糖尿病心肌损伤过程,尚未阐明。本研究通过建立糖尿病小鼠模型,探究AMPK/IR/IRS1通路在糖尿病心肌损伤中的作用机制。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择30只SPF级C57BL/6J小鼠,购自北京贝优生物科技有限公司。动物饲养环境干

燥舒适,温度(24 ± 5)℃,湿度 $60\% \pm 5\%$ 。大鼠自由进食进水。实验过程符合国家和单位有关实验动物的管理和使用规定,本研究经动物伦理委员会审批。

1.2 试剂与仪器 AMPK抗体(美国sigma公司);IR抗体、IRS1抗体(美国Abcam公司);线粒体膜电位检测试剂盒、Masson染色试剂盒、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、活性氧(reactive oxygen species, ROS)检测试剂盒(赛默飞世尔科技公司);总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)检测试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司);Ampkinone(美国MCE);qPCR仪(美国FunglynBiotech);全自动酶标仪(赛默飞世尔科技公司)。

1.3 研究方法

1.3.1 实验分组与糖尿病模型的建立:将30只C57BL/6J小鼠根据实验设计随机分为对照组、糖尿病组和AMPK激活组,每组10只。糖尿病组小鼠高脂饲料喂养28天,腹腔注射链脲佐菌素(STZ, 30mg/kg),3天后检测小鼠的空腹血糖(FBG),若检测结果 ≥ 16.7 mmol/L,即糖尿病小鼠模型成功建立。AMPK激活组小鼠在进行上述操作后腹腔注射Ampkinone(5mg/kg),连续1周。

1.3.2 动态血糖检测仪检测小鼠FBG:取各组小鼠尾静脉血,使用小鼠动态血糖检测仪检测小鼠FBG,最后统计分析。

1.3.3 ELISA试剂盒检测HbA1c, FINS, TC, TG, LDL-C, GSH, MDA及ROS水平:小鼠麻醉后,剖开胸腔,使用注射器收集心尖血液,室温静置

15min, 4℃, 2 500r/min 离心 15min, 然后用移液枪移取上清液, 按照糖化血红蛋白 (HbA1c)、空腹胰岛素 (FINS)、GSH, MDA, ROS, TC, TG 和 LDL-C 检测试剂盒说明书中的实验步骤进行操作, 检测小鼠 HbA1c, FINS, MDA, GSH, ROS, TC, TG, LDL-C 水平, 最后根据说明书提供的公式进行统计分析。

1.3.4 超声心动图检测小鼠 HR, LVIDd, LVIDs, EF, LVFS: 将各组小鼠左心前区备皮, 麻醉后涂上耦合剂, 使用探头进行实时监测, 连续检测 3 个心动周期, 选择 M 型超声测量小鼠心率 (heart rate, HR), 左心室收缩末期内径 (left ventricular end-systolic diameter, LVIDs), 左心室舒张末期内径 (left ventricular end-diastolic diameter, LVIDd), 射血分数 (ejection fraction, EF) 及左室短轴缩短率 (left ventricular fraction shortening,

表 1

基因	上游引物	下游引物
AMPK	5'-ATGTCAGTAGGATGAACCGTGC-3'	5'-GTACGTAGCGTGAAACGTGCAA-3'
IR	5'-GCTTGCAAAGCGTGCCGGCTCA-3'	5'-CTTGCAACGAACAGTACGTGCA-3'
IRS1	5'-GCGTAACGTACGTGAACGTCGC-3'	5'-ACCGTAAACGTGGTGCAGTAAC-3'
GAPDH	5'-CAACGTGCATAACGTAAGTTGA-3'	5'-GCATGAACGTAGCAGATAGACA-3'

1.3.7 蛋白质免疫印迹法 (Western blotting, WB) 检测小鼠心肌组织中 AMPK, IR, IRS1 蛋白表达: 切取适量小鼠心肌组织, 加入裂解液提取心肌组织中总蛋白, 检测各组蛋白浓度, 配置成一定体系后将各组样品的蛋白高温变性。事先配置合适浓度的凝胶, 依次向各凝胶孔道中加入相同体积的各组样品进行电泳, 结束后, 将凝胶浸入转膜液中与 PVDF 膜按照一定顺序置于转膜夹中低温转膜。结束后将蛋白条带浸入快速封闭液中封闭 30min, 使用 PBST 清洗后, 分别孵育 AMPK, IR 和 IRS1 一抗, 再孵育对应的二抗, PBST 清洗后使用发光液曝光, 最后将结果保存后分析统计。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 23.0 软件进行数据分析, 所有计量数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 激活 AMPK 对糖尿病小鼠 FBG, HbA1c, FINS 及血脂水平的影响 见表 2。与对照组相比, 糖尿病组小鼠 FBG, HbA1c, FINS, TC, TG, LDL-C 含量增加 ($t=17.86, 19.44, 63.46, 14.94, 36.01, 29.51$); 与糖尿病组相比, AMPK 激活组小鼠 FBG, HbA1c, FINS, TC, TG, LDL-C 含量减少 ($t=9.14, 26.70, 56.34, 50.69, 29.08, 12.11$), 差异具有统

计学意义 (均 $P < 0.05$)。

1.3.5 Masson 染色检测小鼠心肌胶原沉积水平: 将各组小鼠心肌组织切片脱蜡, 先用铬处理, 自来水洗涤, 再使用 Regaud 苏木精滴染 5min, 用蒸馏水洗涤后将心肌组织切片浸入 Masson 丽春红酸性复红液中 5min, 浸入 2% 冰醋酸溶液中 3min, 1g/dl 钼酸水 3min, 滴加苯胺蓝染色 5min, 浸入 0.2g/dl 冰醋酸溶液中 3min, 再依次浸入梯度酒精、二甲苯溶液中脱水、透明, 最后封片并镜下观察拍照。

1.3.6 RT-qPCR 检测小鼠心肌组织中 AMPK, IR, IRS1 的 mRNA 水平: 提取小鼠心肌组织中总 RNA 量, 逆转录 AMPK, IR, IRS1 的 RNA 为 cDNA。扩增 AMPK, IR, IRS1 的 cDNA, PCR 程序设置: 95℃ 预变性 2min, 95℃ 变性 20s, 55℃ 退火 20s, 72℃ 延伸 30s, 最后 72℃ 延伸 10min, 共 35 个循环, 内参为 GAPDH, 引物序列见表 1。

引物序列

计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表 2 各组小鼠 FBG, HbA1c, FINS 及血脂水平 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	糖尿病组	AMPK 激活组
FBG (mmol/L)	6.60 ± 0.50	26.51 ± 2.57	13.56 ± 2.57
HbA1c (%)	6.30 ± 0.80	11.41 ± 1.02	8.85 ± 0.57
FINS (U/L)	36.85 ± 2.16	66.38 ± 1.81	45.70 ± 1.41
TC (mmol/L)	1.55 ± 0.13	2.14 ± 0.25	1.78 ± 0.06
TG (mmol/L)	0.86 ± 0.09	1.65 ± 0.08	1.35 ± 0.08
LDL-C (mmol/L)	0.45 ± 0.07	1.54 ± 0.09	0.77 ± 0.11

2.2 激活 AMPK 对糖尿病小鼠心功能指标及心肌胶原水平的影响 见表 3, 图 1。与对照组相比, 糖尿病组小鼠 HR, EF, LVFS 减少 ($t=56.62, 199.00, 42.50$), LVIDd 增加 ($t=176.80$), 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$); LVIDs 变化差异无统计学意义 ($t=3.46, P > 0.05$)。与糖尿病组相比, AMPK 激活组小鼠 HR, EF, LVFS 增加 ($t=135.9, 152.0, 41.99$), LVIDd 减少 ($t=203.20$), 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$); LVIDs 变化差异无统计学意义 ($t=1.58, P > 0.05$)。H&E 染色结果显示, 与对照组相比, 糖尿病组小鼠心肌间质小血管周围胶原沉积增加; 与糖尿病组相比, AMPK 激活组小鼠小血管周围胶原沉积减少。

表3 各组小鼠心功能指标水平 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	糖尿病组	AMPK 激活组
HR (bpm)	459.30 ± 8.08	411.30 ± 12.58	437.00 ± 5.57
LVIDd (mm)	3.46 ± 0.12	3.68 ± 0.04	3.58 ± 0.03
LVIDs (mm)	2.50 ± 0.03	2.51 ± 0.02	2.49 ± 0.01
EF (%)	68.45 ± 1.06	62.43 ± 0.54	65.53 ± 0.75
LVFS (%)	32.43 ± 1.30	25.72 ± 1.05	28.50 ± 1.18

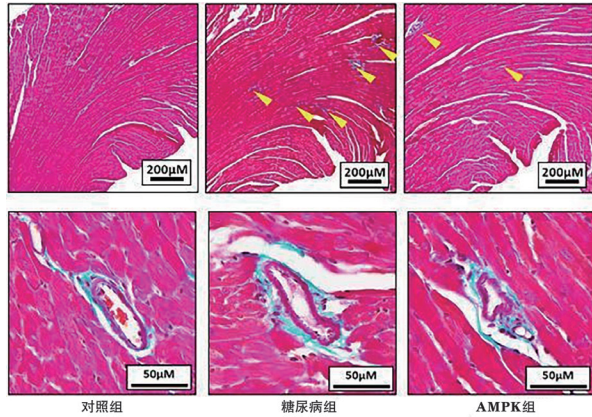


图1 小鼠心肌纤维化水平

2.3 激活 AMPK 对糖尿病大鼠氧化应激水平的影响 见表4。与对照组相比,糖尿病组小鼠 GSH 水平减少 ($t=5.75$), ROS, MDA 水平增加 ($t=22.60, 15.18$), 差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$); 与糖尿病组相比, AMPK 激活组小鼠 GSH 水平增加 ($t=19.60$), ROS, MDA 水平减少 ($t=32.90, 23.44$), 差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$)。

表4 各组小鼠 GSH, ROS, MDA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	糖尿病组	AMPK 激活组
GSH	1.00 ± 0.00	0.28 ± 0.10	0.80 ± 0.08
ROS	1.00 ± 0.00	2.83 ± 0.25	1.58 ± 0.10
MDA	1.00 ± 0.00	2.40 ± 0.32	1.48 ± 0.13

2.4 激活 AMPK 对糖尿病大鼠心肌 AMPK/IR/IRS1 通路蛋白表达的影响 见表5。与对照组相比,糖尿病组小鼠心肌组织 AMPK, IR, IRS1 蛋白 ($t=7.00, 4.33, 3.66$) 及 mRNA ($t=2.61, 5.17, 6.79$) 表达减少, 差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$); 与糖尿病组相比, AMPK 激活组小鼠心肌组织 AMPK, IR, IRS1 蛋白 ($t=15.14, 29.44, 17.15$) 及 mRNA ($t=11.52, 9.67, 8.49$) 表达增加, 差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$)。

表5 各组小鼠心肌组织 AMPK, IR, IRS1 蛋白及 mRNA 水平 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	糖尿病组	AMPK 激活组
AMPK 蛋白	1.00 ± 0.00	0.18 ± 0.05	0.73 ± 0.10
IR 蛋白	1.00 ± 0.00	0.33 ± 0.15	0.85 ± 0.06
IRS1 蛋白	1.00 ± 0.00	0.18 ± 0.10	0.70 ± 0.08
AMPK mRNA	1.00 ± 0.00	0.25 ± 0.19	0.73 ± 0.13
IR mRNA	1.00 ± 0.00	0.33 ± 0.13	0.73 ± 0.15
IRS1 mRNA	1.00 ± 0.00	0.33 ± 0.10	0.73 ± 0.17

3 讨论

糖尿病是一种代谢性疾病, 发病率高^[11]。口服降糖药和补充外源性胰岛素是目前最常见的治疗策略。然而, 这只能暂时控制血糖, 而不能治愈糖尿病及其并发症^[12]。心血管疾病是所有糖尿病并发症中的主要死亡原因^[3-5]。研究表明, 糖尿病患者并发心力衰竭的风险极高, 且该病可引起心肌结构和功能异常。我们研究结果显示糖尿病小鼠血糖及血脂水平增加, 心功能及病理结构异常, 这与既往研究保持一致^[13]。此外, 糖尿病还存在复杂的、潜在的、相互关联的病理生理学机制尚未完全阐明。

AMPK 是一种能量传感器, 在包括癌症、心血管疾病和糖尿病在内的多种疾病中异常表达, 并在糖尿病患者的治疗中起到增强胰岛素敏感性的作用。多种相关分子途径的异常可引起胰岛素敏感性的降低, 导致胰岛素抵抗, 从而引起多种疾病, 如 T2DM 等^[14]。IR/IRS 信号通路的失调可导致胰岛素抵抗^[9]。LI 等^[15]研究表明对硝基咖啡酸苯乙酯 (caffeic acid para-nitro phenethyl ester, CAPE-pNO₂) 可通过 AMPK/GLUT4/糖原合成酶激酶 3β (glycogen synthase kinase 3β, GSK-3β)/ 过氧化物酶体增殖激活受体 α (peroxisome proliferation-activated receptor alpha, PPARα) 途径有效保护胰岛 β 细胞并改善胰岛素抵抗, 从而改善 T2DM。氧化应激参与糖尿病的发病过程^[10]。WANG 等^[16]研究表明, 糖尿病以 AMPK 依赖的方式激活氧化应激来加重心肌缺血再灌注损伤, 从而诱导心肌发生程序性细胞死亡, 如细胞凋亡、细胞焦亡和铁死亡。目前, 关于 AMPK/IR/IRS1 通路在糖尿病心肌损伤中的作用机制, 尚未阐明。我们研究结果显示, 糖尿病小鼠心肌组织中 AMPK/IR/IRS1 通路被显著抑制, 这提示我们, 该通路在糖尿病导致的心肌损伤中发挥重要作用。为了进一步验证我们的猜想, 通过激活 AMPK 后结果显示, 糖尿病小鼠的心功能结构改善, 血糖血脂及氧化应激水平改善。

综上所述, 激活 AMPK 可改善糖尿病小鼠的心功能、结构及血糖血脂水平的异常, 并下调氧化应激水平, 这可能与 AMPK/IR/IRS1 通路介导胰岛素抵抗相关。然而, 本研究只是初步阐述了 AMPK/IR/IRS1 通路参与糖尿病小鼠心肌胰岛素抵抗过程, 深入的分子机制仍需要继续探究。

参考文献:

- [1] ZHENG Yan, LEY S H, HU F B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications[J]. Nature Reviews Endocrinology, 2018, 14(2): 88-98.
- [2] CHO N H, SHAW J E, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence (下转第 128 页)

- diabetic nephropathy in db/db mice and ameliorates high glucose-induced injury of human renal glomerular endothelial cells[J]. *Cell Cycle*, 2019, 18(6/7): 696-707.
- [15] YAN Qianhua, WANG Xin, ZHA Min, et al. The RhoA/ROCK signaling pathway affects the development of diabetic nephropathy resulting from the epithelial to mesenchymal transition[J]. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2018, 11(9): 4296-4304.
- [16] RAO Jialing, YE Zengchun, TANG Hua, et al. The RhoA/ROCK pathway ameliorates adhesion and inflammatory infiltration induced by AGEs in glomerular endothelial cells [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 39727.
- [17] WAN Jiayi, LIU Dongwei, PAN Shaokang, et al. NLRP3-mediated pyroptosis in diabetic nephropathy [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2022, 13: 998574.
- [18] AN Xin, ZHANG Yahui, CAO Yuan, et al. Punicalagin protects diabetic nephropathy by inhibiting pyroptosis based on TXNIP/NLRP3 pathway[J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1516.
- [19] 杨宏秀, 刘丽, 张会芬, 等. 血清抗中性粒细胞胞浆抗体及相关炎症因子检测对糖尿病肾病的诊断价值 [J]. *现代检验医学杂志*, 2018,33(5):95-97, 101.
- YANG Hongxiu, LIU Li, ZHANG Huifen, et al. Diagnostic value of detection anti-cardiolipin antibodies and related inflammatory factors in diabetic nephropathy[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2018, 33(5): 95-97, 101.
- [20] CHEN Zhida, WANG Zhe, HU Yepeng, et al. ELABELA/APJ axis prevents diabetic glomerular endothelial injury by regulating AMPK/NLRP3 pathway[J]. *Inflammation*, 2023, 46(6): 2343-2358.
- [21] DRIE, LAMPASE, LAZAROS G, et al. Inflammatory mediators of endothelial dysfunction[J]. *Life-basel*, 2023, 13(6): 1420.
- [22] TANG Guoyi, LI Sha, ZHANG Cheng, et al. Clinical efficacies, underlying mechanisms and molecular targets of Chinese medicines for diabetic nephropathy treatment and management[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica. B*, 2021, 11(9): 2749-2767.
- [23] SUI Zhe, SUI Dayun, LI Min, et al. Ginsenoside Rg3 has effects comparable to those of ginsenoside re on diabetic kidney disease prevention in db/db mice by regulating inflammation, fibrosis and PPAR γ [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2023, 27(4): 84.
- 收稿日期: 2024-05-06
修回日期: 2024-07-02
-
- (上接第 122 页)
- for 2017 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2018, 138: 271-281.
- [3] NEWMAN J D, VANI A K, ALEMAN J O, et al. The changing landscape of diabetes therapy for cardiovascular risk reduction: JACC state-of-the-art review[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2018, 72(15): 1856-1869.
- [4] KUSUNOSE K, IMAI T, TANAKA A, et al. Effects of canagliflozin on NT-proBNP stratified by left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure: a sub analysis of the CANDLE trial[J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2021, 20(1):186.
- [5] PFEIFER M, TOWNSEND R R, DAVIES M J, et al. Effects of canagliflozin, a Sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, on blood pressure and markers of arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus: a post hoc analysis[J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2017, 16(1): 29.
- [6] CHEN Meixiang, HUANG Nanqu, LIU Ju, et al. AMPK: a bridge between diabetes mellitus and Alzheimer's disease [J]. *Behavioural Brain Research*, 2021, 400: 113043.
- [7] POSNER B I. Insulin signalling: the inside story [J]. *Canadian Journal of diabetes*, 2017, 41(1): 108-113.
- [8] YARIBEYGI H, FARROKHI F R, BUTLER A E, et al. Insulin resistance: review of the underlying molecular mechanisms[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2019, 234(6): 8152-8161.
- [9] SU Jingqian, TANG Lu, LUO Yingsheng, et al. Research progress on drugs for diabetes based on insulin receptor/insulin receptor substrate [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2023, 217:115830.
- [10] DARENSKAYA M A, KOLESNIKOVA L I, KOLESNIKOV S I. Oxidative stress: pathogenetic role in diabetes mellitus and its complications and therapeutic approaches to correction[J]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2021, 171(2): 179-189.
- [11] 沈伟兴, 汤佳瑾, 傅鹏. 2 型糖尿病肾病患者外周血 micorRNA-155 水平与肾小球滤过率的相关性研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2022,37(1):12-16, 37.
- SHEN Weixing, TANG Jiajin, FU Peng. Correlation between microRNA-155 level in peripheral blood and glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetic nephropathy [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(1): 12-16, 37.
- [12] SUN Yaoxiang, TAO Qing, WU Xueqin, et al. The utility of exosomes in diagnosis and therapy of diabetes mellitus and associated complications [J]. *Frontiers in Endocrinology(Lausanne)*, 2021, 12: 756581.
- [13] KENNY H C, ABEL E D. Heart failure in type 2 diabetes mellitus[J]. *Circulation Research*, 2019, 124(1): 121-141.
- [14] 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]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022,146:112563.
- [15] LI Sai, HUANG Qin, ZHANG Liwen, et al. Effect of CAPE-pNO₂ against type 2 diabetes mellitus via the AMPK/GLUT4/ GSK3 β /PPAR α pathway in HFD/STZ-induced diabetic mice [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2019, 853:1-10.
- [16] WANG Chunyan, ZHU Lijie, YUAN Wenlin, et al. Diabetes aggravates myocardial ischaemia reperfusion injury via activating Nox2-related programmed cell death in an AMPK-dependent manner[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2020, 24(12): 6670-6679.
- 收稿日期: 2024-03-16
修回日期: 2024-06-17