

代浩然,王跃,王旭,等. 2 型糖尿病及其微血管并发症动物模型生化指标特征分析 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(11): 1431-1438.

Dai HR, Wang Y, Wang X, et al. Biochemical characteristics of type 2 diabetes mellitus and its microvascular complications in animal models [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(11): 1431-1438.

Doi:10. 3969/j.issn.1005-4847. 2023. 11. 007

2 型糖尿病及其微血管并发症动物模型生化指标特征分析

代浩然,王跃,王旭,朴成玉,刘静,吴修红*

(黑龙江中医药大学药学院,哈尔滨 150040)

【摘要】 目的 通过总结以大鼠和小鼠作为动物模型的 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)及其微血管并发症的实验数据,对其生化指标进行分析,以期为今后进行相关实验提供理论参考。**方法** 以“2 型糖尿病”“糖尿病肾病”“糖尿病足”“糖尿病视网膜病变”等为主题词在中国知网、PubMed 数据库进行检索,筛选出从 2019 年 10 月 31 日 ~ 2022 年 10 月 31 日发表的临床与动物实验中有关 T2DM 及微血管并发症的期刊文献,对文献记载的受试对象、疾病种类、检测指标等内容进行整理归纳,建立数据库进行统计分析。**结果** 共筛选纳入文献 510 篇,其中 T2DM 实验中高频应用的生化指标为空腹血糖,糖尿病肾病实验中高频应用的生化指标为尿蛋白水平相关指标,糖尿病足与糖尿病视网膜病变实验中采用的生化指标多为血清炎症因子。**结论** 本研究通过对 T2DM 及其微血管并发症实验中生化指标应用频率进行探析,可为疾病的临床诊疗及动物实验的开展提供重要参考依据。

【关键词】 2 型糖尿病;微血管并发症;动物模型;生化指标

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 11-1431-08

Biochemical characteristics of type 2 diabetes mellitus and its microvascular complications in animal models

DAI Haoran, WANG Yue, WANG Xu, PIAO Chengyu, LIU Jing, WU Xiuhong*

(School of Pharmacy, Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

Corresponding author: WU Xiuhong. E-mail: wxh8088@163.com

【Abstract】 Objective By summarizing experimental data of animal models of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its microvascular complications in rats and mice as animal models, the biochemical indexes were analyzed in order to provide theoretical reference for future experiments. **Methods** The main topics of “type 2 diabetes” “diabetic nephropathy” “diabetic foot” and “diabetic retinopathy” were searched on China National Knowledge Infrastructure and PubMed databases to screen out the journal literatures related to T2DM and microvascular complications in clinical and animal experiments published from October 31, 2019 to October 31, 2022. The subjects, disease types, detection indicators and other contents recorded in the literature were sorted out and summarized, and a database was established for statistical analysis. **Results** A total of 510 literatures were selected, among which fasting blood glucose was the most frequently used biochemical index in T2DM experiment, urine protein level was the most frequently used biochemical index in diabetic nephropathy experiment, and serum inflammatory factors were the most frequently used biochemical index in

【基金项目】 国家自然科学基金项目(82174274),黑龙江省中医药管理局(zyw2022-076)。

Funded by National Natural Science Foundation of China(82174274), Heilongjiang Province Traditional Chinese Medicine Classic Popularization Research Project(zyw2022-076).

【作者简介】 代浩然(1998—),女,在读硕士研究生,研究方向:中药药效物质基础及其代谢组学。Email: 2116318971@qq.com

【通信作者】 吴修红(1978—),女,博士,教授,博士生导师,研究方向:中药药效物质基础及其代谢组学。Email: wxh8088@163.com

diabetic foot and diabetic retinopathy experiment. **Conclusions** By analyzing the application frequency of biochemical indicators in T2DM and its microvascular complications, this study can provide an important reference for clinical diagnosis and treatment of the disease and the development of animal experiments.

【Keywords】 type 2 diabetes mellitus; microvascular complications; animal model; biochemical index

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种代谢性疾病, 患病率逐年攀升, 已达到流行病的程度, 预计到 2045 年全球糖尿病患者将达到约 7.83 亿^[1-3]。长期高血糖状态通过中断许多生理代谢途径而影响微血管系统, 最终导致糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN)、糖尿病足 (diabetic foot, DF)、糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR)^[4]。由于 T2DM 及其微血管并发症的发病人群呈现年轻化趋势, 使得防治该疾病已然成为亟需攻破的重要难题。

生化指标能客观反映动物机体生理病理变化与代谢状况, 一定程度上能反映疾病的严重程度^[5-6]。因此通过检测生化指标确定患病趋势, 可达到及时用药干预治疗的目的。近年来, 研究者对 T2DM 及其微血管并发症开展了大量研究工作, 除临床研究外, 动物实验多选用大鼠或小鼠作为模型, 本研究收集了大量已发表的与 T2DM 及其微血管并发症相关文献, 对其所选用的生化指标进行综述, 以期应用该类模型开展研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

在中国知网、PubMed 数据库检索从 2019 年 10 月 31 日 ~ 2022 年 10 月 31 日发表的临床与动物实

验中有关 T2DM 及微血管并发症的期刊文献, 中文检索词包括“2 型糖尿病”“糖尿病肾病”“糖尿病足”“糖尿病视网膜病变”等; 英文检索词包括“type 2 diabetes mellitus”“diabetic nephropathy”“diabetic foot”“diabetic retinopathy”等, 采用主题词和自由词结合的检索方式。

1.2 文献筛选标准

选择已公开发表的使用临床患者以及使用大鼠和小鼠作为动物模型进行 T2DM 及微血管并发症研究的实验性期刊文献, 剔除动物模型不明及合并其他大血管及心血管并发症的文献, 仅选用模型条件完备且可获得全文的期刊文献。

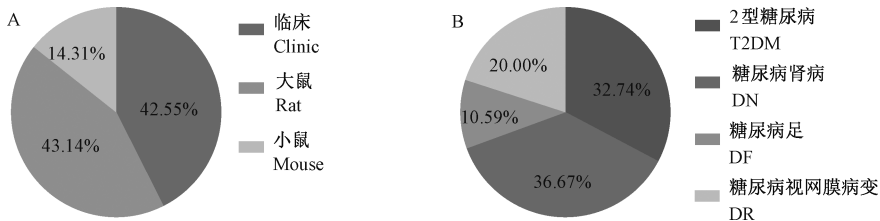
1.3 统计学分析

应用 Excel 2019 软件, 将纳入的文献中的受试对象、疾病种类、检测指标等信息汇总整理成 T2DM 及其微血管并发症生化指标数据库, 使用 Excel 进一步进行频次分析及表格的制作, 并使用 GraphPad Prism 8.0.2 软件进行统计图的绘制。

2 结果

2.1 检索结果

本研究共检索到相关文献 1886 篇, 依据纳入和排除标准, 最终纳入 510 篇 (T2DM 共 167 篇, DN 共 187 篇, DF 共 54 篇, DR 共 102 篇), 见图 1。



注: A: 不同实验群体; B: 不同疾病类型。

图 1 T2DM 及其微血管并发症相关文献分布情况

Note. A. Different experimental groups. B. Different disease types.

Figure 1 Distribution of literature on T2DM and its microvascular complications

2.2 生化指标统计分析

2.2.1 2 型糖尿病

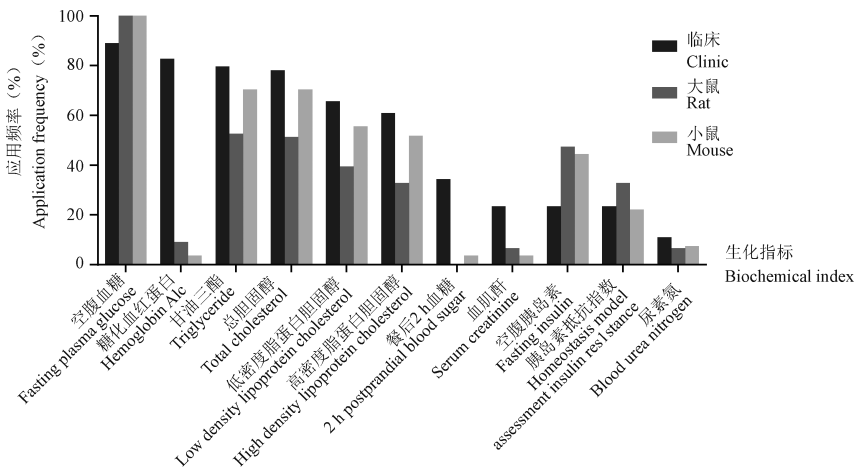
T2DM 是一种由于胰岛细胞分泌胰岛素减少或者因胰岛素抵抗而引起的复杂的代谢紊乱的疾病。

临床和动物实验中通过检测生化指标而对健康状况进行评估, 经统计分析发现应用较多的生化指标有空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)

等,而对于餐后 2 h 血糖(2 h postprandial blood sugar,2 h PG)及糖化血红蛋白(hemoglobin A1c,HbA1c)的检测,动物实验明显少于临床实验。FPG 能反映胰岛 β 细胞的功能,一般用来表示基础胰岛素的分泌功能,是 T2DM 最常用的检测指标。研究发现 FPG 在临床检查中漏诊率较高且 2 h PG 容易受饮食、运动等因素的干扰,影响诊断效能,因此必须联合 HbA1c 进行诊断^[7]。对于动物实验而言已知应用某种方式对其动物胰岛 β 细胞进行破坏,因此 FPG 值能较准确的反映机体的情况,与 2 h PG 及 HbA1c 联合检测较少。付平等^[8]研究表明血脂异常可引发胰岛素抵抗,而胰岛素抵抗又反过来加

重了脂代谢紊乱,进而促使 T2DM 的发生,同时研究发现血脂参数(TC、TG 等)具有反映 T2DM 患病风险的能力。相比于临床实验,动物实验生化指标的选用略显匮乏,除以往实验中都采用的生化指标外,动物实验多选择体重、摄食量和饮水量作为考察指标。T2DM 实验中各生化指标选用频率,见图 2。

实验中不论是临床患者还是动物模型,T2DM 组 FPG 值均大于正常对照组。在动物实验中,为保证模型的稳定性,会把成模标准拉高,汪峰等^[9]研究发现,当 FPG ≥ 16.70 mmol/L 时,模型较为稳定,可以良好的开展实验,因此动物实验中模型组 FPG 普遍高于临床患者,见表 1。



注:临床:64 篇;大鼠:76 篇;小鼠:27 篇。

图 2 T2DM 实验生化指标应用情况

Note. Clinic. 64 articles. Rat. 76 articles. Mouse. 27 articles.

Figure 2 Application of experimental biochemical indicators of T2DM

表 1 T2DM 高频应用生化指标变化范围

生化指标 Biochemical index	Table 1 Variation range of biochemical indices of T2DM high-frequency application					
	临床 ^[10] Clinic ^[10]		大鼠 ^[11-15] Rat ^[11-15]		小鼠 ^[16-20] Mouse ^[16-20]	
	正常值 Normal value	患病值 Disease value	正常值 Normal value	患病值 Disease value	正常值 Normal value	患病值 Disease value
空腹血糖 (mmol/L) Fasting plasma glucose (mmol/L)	3.60 ~ 6.10	≥ 7.00	4.52 ± 0.32	20.46 ± 4.32**	6.58 ± 0.98	21.38 ± 4.91**
甘油三酯 (mmol/L) Triglyceride (mmol/L)	0.56 ~ 1.70	> 1.70	0.93 ± 0.22	1.74 ± 0.56*	1.05 ± 0.40	2.15 ± 0.85*
总胆固醇 (mmol/L) Total cholesterol (mmol/L)	2.84 ~ 5.68	—	2.45 ± 0.86	4.68 ± 1.36*	2.52 ± 1.17	5.80 ± 1.22**
低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L) Low density lipoprotein cholesterol (mmol/L)	2.10 ~ 3.10	—	0.60 ± 0.39	3.24 ± 2.25*	1.65 ± 1.06	3.03 ± 1.35
高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L) High density lipoprotein cholesterol (mmol/L)	1.14 ~ 1.76	< 1.04	2.09 ± 0.80	1.17 ± 0.58*	1.86 ± 0.49	0.95 ± 0.46*

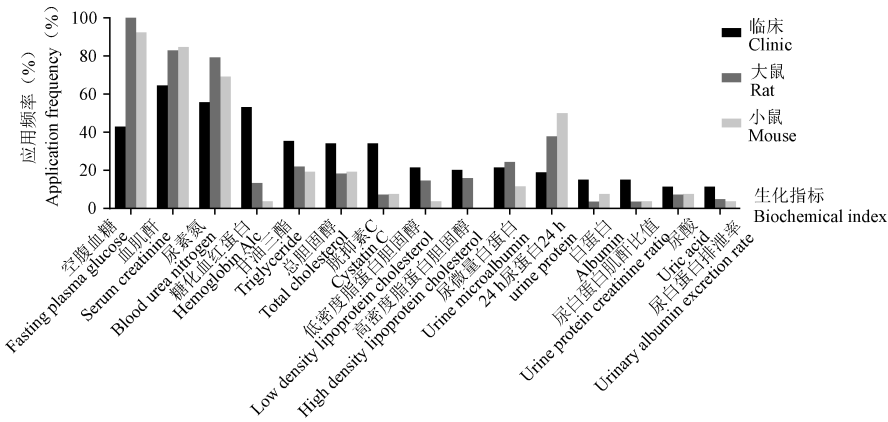
注:与正常组比较,* P < 0.05,** P < 0.01。
Note. Compared with the normal group, * P < 0.05, ** P < 0.01.

2.2.2 糖尿病肾病(DN)

DN 是一种危害性极大的 DM 慢性微血管并发症,且 DN 患者的全因死亡率比无肾病的 DM 患者高约 30 倍,且在中国的流行率逐渐上升^[21-23]。DM 患者肾在长期的 DM 状态下发生病理结构的改变,包括肾小球细胞外基质增生、系膜扩张、基底膜增厚等,进而发展为肾小球硬化和肾小管间质纤维化,最终发展为终末期肾病^[24]。

在 DN 患者发病的早期阶段,缺乏特异性的临床表现,在影像学中往往无法显示出,容易被忽视,而实验室指标是对 DN 开展早期诊断的重要手段,

其中尿蛋白是评定 DN 的重要指标^[25]。随着 DN 病程的进展,肾小球滤过率明显下降,同时尿蛋白排泄量从正常(30 mg/24 h)逐渐到微量尿蛋白(30 ~ 300 mg/24 h)最终到大量尿蛋白(300 mg/24 h)。多项研究表明尿蛋白与 DN 的发生发展密切相关,是 DN 的危险标记物^[26]。经过统计分析发现临床实验和动物实验中的生化指标中尿蛋白最为常用,如尿微量白蛋白(urine microalbumin, UmAlb)、24 h 尿蛋白(24 h urine protein, 24 hUP)、尿白蛋白肌酐比值(urine protein creatinine ratio, UACR)等,见图 3。



注:临床:79 篇;大鼠:82 篇;小鼠:26 篇。

图 3 DN 实验生化指标应用情况

Note. Clinic. 79 articles. Rat. 82 articles. Mouse. 26 articles.

Figure 3 Application of experimental biochemical indicators of DN

人体尿蛋白水平不论是正常值还是患病值均高于动物模型,这可能与足细胞蛋白在机体内分布数量有关。肾小球滤过膜从内到外分别为肾小球内皮细胞、基底膜、足细胞,其中足细胞是肾小球滤过的最后屏障和最主要屏障。肾小球足细胞的裂隙隔膜损伤可导致蛋白等大分子物质透过滤过膜,促进蛋白尿的形成,而足细胞蛋白足突蛋白(podocin)和肾病蛋白(nephrin)是裂隙隔膜的重要组成部分。足突蛋白的降低和肾病蛋白表达的减少都会引起足细胞功能失衡,并在实验中得出人体足细胞蛋白的分子量远高于动物模型,因此推测足细胞蛋白数量可影响蛋白尿的水平^[27-29]。

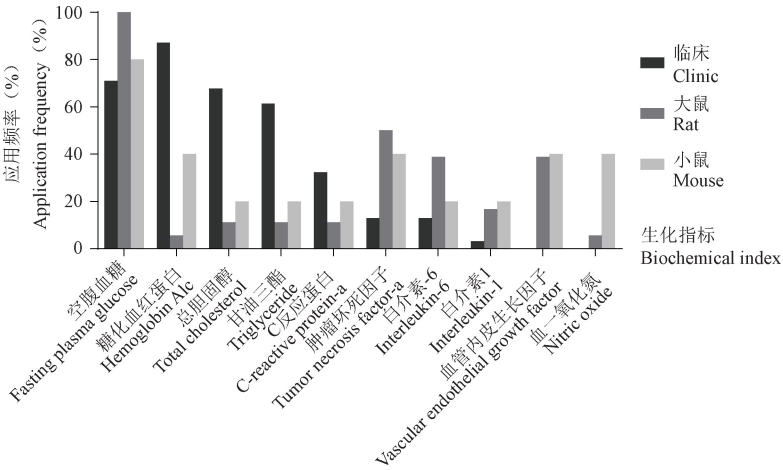
2.2.3 糖尿病足(DF)

DF 是糖尿病常见且严重的慢性并发症,治疗预后不佳,严重的 DF 患者需通过截肢手术,来防止疾病的扩散^[30]。随着对 DF 的不断深入研究,通过生化指标变化,可以用来评估 DF 患者病情情况。

经统计分析发现在临床和动物实验应用的生化指标有 FPG、TC、TG、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等。因 DF 通常并发有不同程度的感染,导致炎症反应的发生,CRP 含量也随之升高。有研究表明通过检测 CRP 水平,将会对 DF 未来的风险预测及疗效评价起到积极的作用^[31]。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)是由体内单核巨噬细胞分泌的炎症因子,当足细胞感染时,单核细胞被激活, TNF- α 的含量有所增加,从而导致血管内皮细胞的破坏,使足细胞病情加重。Dominguez 等^[32]研究发现,通过使用 TNF- α 抑制剂治疗 T2DM 患者,可使其血管并发症和胰岛素抵抗得到逆转。白介素-6(interleukin-6, IL-6)不仅有免疫调节的作用,还可以促炎,影响组织修复,使炎症损伤加重,进而促进 DF 的进展^[33]。白介素-1(interleukin-1, IL-1)是典型的炎症因子,在 DF 中恶性循环。高血糖环境下可产生大量 IL-1,进而诱导胰岛 β 细胞凋亡导致高血糖,从而使 DF 伤口难以

愈合^[34]。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 能导致血管内皮细胞的增殖, 以及新生血管的形成。VEGF 含量与血一氧化氮

(nitric oxide, NO) 含量相关联: VEGF 可刺激内皮细胞产生 NO, 使其浓度程剂量依赖性增加, 起到血管维持作用, 见图 4。



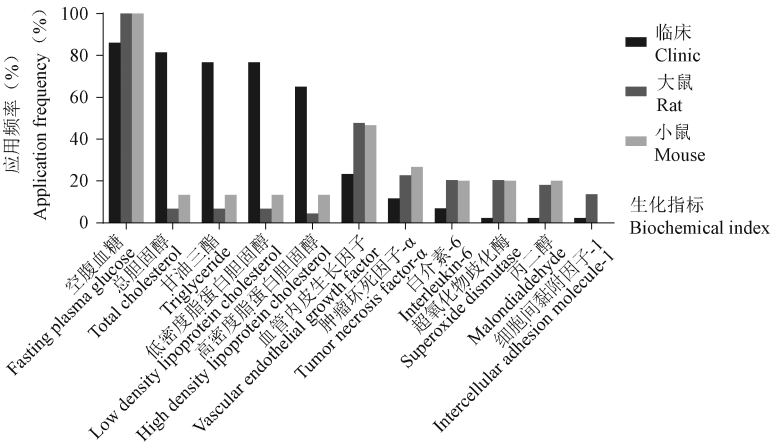
注: 临床: 31 篇; 大鼠: 18 篇; 小鼠: 5 篇。
Note. Clinic. 31 articles. Rat. 18 articles. Mouse. 5 articles.
图 4 DF 实验生化指标应用情况
Figure 4 Application of experimental biochemical indicators of DF

2. 2. 4 糖尿病视网膜病变 (DR)

DR 是一种常见的糖尿病微血管并发症, 是导致患者视网膜出现慢性损伤, 最终导致患者出现视力模糊, 甚至失明。临床实验常用最佳矫正视力为考察标准, 视力至少提高 2 行, 即为显效^[35]。除了基本的血糖和一些炎症因子外, 动物实验与临床实验应用的生化指标相差较大, 因此对实验中应用的高频率生化指标进行详细统计, 见图 5。

VEGF 是最有效的促血管生长因子, 在高血糖状态下可改变视网膜微环境, 导致缺氧引起内皮细

胞功能异常, 从而使 VEGF 的表达增加。据报道 VEGF 的增加可诱导视网膜内皮通透性和增殖, 进而导致视网膜血管生成^[36]。Zhang 等^[37] 研究发现通过抑制 VEGF 的表达, 可阻止血管的生成, 改善 DR。IL-6 可促进内皮细胞通透性增加, 与 VEGF 等产生协同作用, 或导致新生血管形成及微导管闭塞, 使 DR 进展加快^[38]。TNF-α 可引起 VEGF 水平的提高, 使视网膜通透性有所增加, 同时诱发新生血管。超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 是维护内皮细胞和血管功能的关键酶, 也是主要的



注: 临床: 43 篇; 大鼠: 44 篇; 小鼠: 15 篇。
Note. Clinic. 43 articles. Rat. 44 articles. Mouse. 15 articles.
图 5 DR 实验生化指标应用情况
Figure 5 Application of experimental biochemical indicators of DR

自由基清除剂,在胰岛的细胞内高度集中,维持 β 细胞在体内的平衡^[39]。丙二醛(malondialdehyde, MDA)是膜脂过氧化的一种重要产物,可以使视网膜细胞通透性和流通性改变,最终导致其结构的改变。有研究发现经中药治疗后糖尿病大鼠静脉血清中 SOD、MDA 值均有显著性改变^[40]。细胞间粘附因子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)可参与炎症,促进黏连,从而破坏血管壁^[41]。

3 总结与展望

通过总结发现, T2DM 及其微血管并发症实验中血糖指标应用率最高。各并发症也有其特有的高频应用生化指标:在 DN 实验中高频应用的生化指标为尿蛋白水平相关指标;DF 实验中高频应用的生化指标为 CRP、TNF- α 、IL-6 等;DR 实验中高频应用的生化指标为 VEGF、ICAM-1 等;DF 与 DR 实验采用的生化指标多为血清炎症因子。这些生化指标在不同并发症中变化趋势基本保持一致。

在 T2DM 及其微血管并发症的动物模型中, FPG 的成模标准明显高于糖尿病动物模型,因此提高成模标准,可以保证糖尿病并发症模型的稳定性和成功率;糖尿病不同的病变方向虽然具有相同的血脂异常趋势,但各并发症的血脂水平指标在成模前后变化范围却不尽相同,这是由于不同模型个体中各激素变化不同,从而导致的轻微差异。值得一提的是,有些相同的生化指标在不同的治疗方向中,变化趋势可能不同,因此在实验中需注意所选指标变化趋势与治疗方向是否匹配,例如在 DR 与 DF 实验中 VEGF 都为高频生化指标,但 VEGF 在 DR 实验中经治疗后血清中含量呈下降趋势,在 DF 实验中呈上升趋势,这是因为 DF 患者 VEGF 值下降,会导致血管生成受阻导致溃疡难以愈合^[42],所以在 DF 实验血清中 VEGF 表达增加,而 DR 患者视网膜黄斑水肿、视网膜、脉络膜新生血管生成都与 VEGF 表达增加相关,故 DR 治疗实验中,需降低 VEGF 的表达。

本研究选取 T2DM 及其微血管并发症的相关文献,并选择应用频率较高的生化指标与临床应用相结合进行总结,希望能给广大研究者们提供有价值的参考。

参 考 文 献(References)

[1] 谢秀英,雷涛,沙雯君,等.桑叶代茶饮联合二甲双胍对肺热津伤证 2 型糖尿病患者的临床疗效[J].中成药,2020,42(10):2627-2631.

Xie XY, Lei T, Sha WJ, et al. Clinical effects of Mori Folium drink as tea combined with metformin on patients with type 2 diabetes mellitus due to lung heat and fluid-humor injury [J]. Chin Tradit Pat Med, 2020, 42(10): 2627-2631.

[2] Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, et al. Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2020, 18(2): 117-124.

[3] Kim HJ, Kim KI. Blood pressure target in type 2 diabetes mellitus [J]. Diabetes Metab J, 2022, 46(5): 667-674.

[4] Chen C, Liu D. Establishment of zebrafish models for diabetes mellitus and its microvascular complications [J]. J Vasc Res, 2022, 59(4): 251-260.

[5] 高鹤轩,刘汇涛,王洪亮,等.不同海拔地区马鹿血液生理生化指标分析[J].黑龙江畜牧兽医,2022,654(18):136-140.

Gao HX, Liu HT, Wang HL, et al. Analysis of blood physiological and biochemical indexes of red deer at different altitudes [J]. Heilongjiang Anim Sci Vet Med, 2022, 654(18): 136-140.

[6] Deng X, Liu B, Li J, et al. Blood biochemical characteristics of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systemic review and meta-analysis [J]. Clin Chem Lab Med, 2020, 58(8): 1172-1181.

[7] 苏婉雯,徐剑容,宋新.空腹血糖、餐后 2 h 血糖结合糖化血红蛋白对于糖尿病视网膜病变风险价值评估[J].中国处方药,2022,20(6):104-106.

Su WW, Xu JR, Song X. Risk evaluation of fasting blood glucose, 2 h postprandial blood glucose combined with glycosylated hemoglobin for diabetic retinopathy [J]. J Chin Prescr Drug, 2022, 20(6): 104-106.

[8] 付平,冯春红,杨超.血脂异常对 2 型糖尿病发生发展的影响[J].西南医科大学学报,2018,41(3):287-290.

Fu P, Feng CH, Yang C. Association of dyslipidemia with the development and progression of type 2 diabetes [J]. J Southwest Med Univ, 2018, 41(3): 287-290.

[9] 汪峰,杨国珍,刘必,等.链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠模型稳定性观察[J].贵阳医学院学报,2012,37(1):40-42.

Wang F, Yang GZ, Liu M, et al. The stability of type 1 diabetes rat model induced by STZ and discussion on standards of successful modeling [J]. J Guiyang Med Coll, 2012, 37(1): 40-42.

[10] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J].中国实用内科杂志,2018,38(4):292-344.

Chinese Diabetes Society. Guidelines for prevention and control of type 2 diabetes in China (2017 Edition) [J]. Chin J Pract Intern Med, 2018, 38(4): 292-344.

[11] 夏荣平,马张庆,朱恩泽,等.格列喹酮联用瑞舒伐他汀钙对 2 型糖尿病大鼠血糖、血脂的影响[J].通化师范学院学报,2022,43(10):57-62.

Xia RP, Ma ZQ, Zhu EZ, et al. Effects of glipizide combined with rosuvastatin calcium on blood glucose and blood lipid in type 2 diabetic rats [J]. J Tonghua Norm Univ, 2022, 43(10): 57

- 62.
- [12] 许梦君, 郭翌, 陆芝兰. 消渴方基于 CN/NFAT 信号通路对 2 型糖尿病大鼠的干预效果研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(14): 1497-1502.
- Xu MJ, Guo Z, Lu ZL. Study on the intervention effect of Xiaoke Decoction on type 2 diabetic rats based on CN/NFAT signaling pathway [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2021, 30(14): 1497-1502.
- [13] 韩雪莹, 单国顺, 杨宇峰, 等. 益糖康对 2 型糖尿病模型大鼠糖脂代谢和肠道菌群的影响 [J]. 中医杂志, 2022, 63(1): 64-71.
- Han XY, Shan GS, Yang YF, et al. Effects of yitangkang on regulating glucose-lipid metabolism and intestinal microflora in type 2 diabetes model rats [J]. J Tradit Chin Med, 2022, 63(1): 64-71.
- [14] 苗藩藩, 罗萍, 胡适可, 等. PSP 及 PSP1 对 2 型糖尿病大鼠血糖血脂水平的影响 [J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2022, 36(2): 101-104, 117.
- Miao XL, Luo P, Hu SK, et al. Effects of PSP and PSP1 on blood glucose and blood lipid levels in type 2 diabetes mellitus rats [J]. J Hubei Univ Sci Technol (Med Sci), 2022, 36(2): 101-104, 117.
- [15] 曾小艳, 李永平, 赵钰, 等. 覆盆子原花青素对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢及抗氧化作用影响的研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2022, 36(1): 18-21.
- Zeng XY, Li YP, Zhao Y, et al. Study on the effect of raspberry proanthocyanidins on glucose and lipid metabolism and anti-oxidation in type 2 diabetic rats [J]. Res Pract Chin Med, 2022, 36(1): 18-21.
- [16] 周小莉, 路晰焯, 梁海艳, 等. 达格列净通过改善线粒体功能减轻 2 型糖尿病小鼠及高糖诱导的血管内皮细胞损伤 [J]. 中国病理生理杂志, 2023, 39(3): 425-433.
- Zhou XL, Lu XX, Liang HY, et al. Dapagliflozin attenuates vascular endothelial cell injury in type 2 diabetic mice or induced by high glucose via improving mitochondrial function [J]. Chin J Pathophysiol, 2023, 39(3): 425-433.
- [17] 蔡志敏, 马宇鹏, 肖姗. 五苓散对 2 型糖尿病小鼠糖脂代谢及心肌损伤保护作用研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(4): 474-479.
- Cai ZM, Ma YP, Xiao S. Study on the protecting effect of Wulingsan Decoction on glucose and lipid metabolism and myocardial injury in type 2 diabetic mice [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2022, 31(4): 474-479.
- [18] 李玉明, 廖程娟, 朱沅如, 等. 白藜中性多糖对 2 型糖尿病小鼠糖脂代谢的作用 [J]. 中国民族民间医药, 2022, 31(20): 12-17.
- Li YM, Liao CJ, Zhu YR, et al. Effect of neutral polysaccharide from *Acanthopanax trifoliatum* on glycolipid metabolism in type 2 diabetic mice [J]. Chin J Ethnomedic Ethnopharm, 2022, 31(20): 12-17.
- [19] 代昕明, 葛炳钢, 张旭雯, 等. 茯砖茶改善 2 型糖尿病小鼠代谢紊乱的效果研究 [J]. 茶叶科学, 2022, 42(1): 63-75.
- Dai XY, Ge BG, Zhang XW, et al. Effect of fu brick tea on improving metabolic disorders in type 2 diabetes mice [J]. J Tea Sci, 2022, 42(1): 63-75.
- [20] 张葵之, 陈艳梅, 张燕, 等. 鞣花酸改善 2 型糖尿病小鼠脂肪组织胰岛素抵抗的实验研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(5): 544-547.
- Zhang YZ, Chen YM, Zhang Y, et al. Experimental study of ellagic acid on the improving insulin resistance in adipose tissue of type 2 diabetic mice [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2021, 37(5): 544-547.
- [21] 白宇, 杨丽霞, 贺云, 等. 当归多糖通过 TLR4/NF- κ B 信号通路对糖尿病肾病大鼠的影响 [J]. 中成药, 2021, 43(3): 755-760.
- Bai Y, Yang LX, He Y, et al. Effect of angelica polysaccharide on diabetic nephropathy rats through TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. Chin Tradit Pat Med, 2021, 43(3): 755-760.
- [22] Sagoo MK, Gnudi L. Diabetic nephropathy: an overview [J]. Methods Mol Biol, 2020, 2067: 3-7.
- [23] Xiong Y, Zhou L. The signaling of cellular senescence in diabetic nephropathy [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 7495629.
- [24] 林婷婷. 利拉鲁肽调控 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制糖尿病肾病肾小球细胞外基质增生的研究 [D]. 福州: 福建医科大学; 2021.
- Lin TT. Liraglutide inhibition the proliferation of glomerular extracellular matrix in diabetic nephropathy through regulation of Wnt/ β -catenin signaling pathway [D]. Fuzhou: Fujian Medical University; 2021.
- [25] 黄海海. 尿蛋白与尿微量白蛋白联用对糖尿病肾病患者的临床检验价值及阳性率分析 [J]. 糖尿病新世界, 2022, 25(22): 59-62.
- Huang DH. Clinical test value and positive rate analysis of urinary protein combined with urinary microalbumin in patients with diabetic nephropathy [J]. Diabetes New World, 2022, 25(22): 59-62.
- [26] 李丽萍, 王君. 尿蛋白与糖尿病微血管病变关系的研究进展 [J]. 微循环学杂志, 2021, 31(2): 74-78.
- Li LP, Wang J. Research progress on the relationship between urinary protein and diabetic microangiopathy [J]. Chin J Microcirc, 2021, 31(2): 74-78.
- [27] 柴蔚霞. 足细胞及信号转导系统对蛋白尿形成的机制探析 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(40): 108-109.
- Chai WX. Mechanism of podocyte and signal transduction system on proteinuria [J]. World Latest Med Inf, 2019, 19(40): 108-109.
- [28] 邢丽娜, 姚卫国, 王浩, 等. 血清 Klotho 水平与早期糖尿病肾病足细胞损伤的相关研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(4): 310-312.
- Xing LN, Yao WG, Wang H, et al. The relationships of Klotho and podocyte injury in the patients with early diabetic nephropathy [J]. Chin J Integr Tradit West Med Nephrol, 2019, 20(4): 310-312.

- [29] 徐静琳, 孔祥静, 韩颖敏, 等. 舒洛地特调控 miR-27a 介导自噬调控糖尿病肾病足细胞损伤机制研究 [J]. 中国现代医生, 2021, 59(14): 39–44, 193.
Xu JL, Kong XJ, Han YM, et al. Mechanism research of sulodexide in regulating miR-27a-mediated autophagy in regulation of podocyte injury in diabetic nephropathy [J]. Chin Mod Dr, 2021, 59(14): 39–44, 193.
- [30] 鄞莹. 糖尿病足与血清肿瘤坏死因子关系研究 [J]. 中国现代医生, 2018, 56(34): 26–28.
Yin Y. Study on the relationship between diabetic foot and serum tumor necrosis factor [J]. Chin J Modern Med, 2018, 56(34): 26–28.
- [31] 王钧, 匡霞, 林立平. C 反应蛋白与糖尿病足 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(36): 146–147.
Wang J, Kuang X, Lin LP. C-reactive protein and diabetic foot [J]. Guide Chin Med, 2012, 10(36): 146–147.
- [32] Dominguez H, Storgaard H, Rask-Madsen C, et al. Metabolic and vascular effects of tumor necrosis factor- α blockade with etanercept in obese patients with type 2 diabetes [J]. J Vasc Res, 2005, 42(6): 517–525.
- [33] 姚建波. 血清 VCAM-1、IL-6 水平与糖尿病足患者临床分级的关系 [J]. 哈尔滨医药, 2022, 42(6): 66–67.
Yao JB. Relationship between serum VCAM-1 and IL-6 levels and clinical classification of diabetic foot patients [J]. Harbin Med J, 2022, 42(6): 66–67.
- [34] 段旭东, 赵辉, 高璇, 等. 清利活血汤配合三黄生肌纱条对糖尿病足溃疡大鼠血浆及肉芽组织中白介素-1、内皮素-1 及一氧化氮含量的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(4): 1041–1043.
Duan XD, Zhao H, Gao X, et al. Effects of Qingli Huoxue Decoction combined with Sanhuang Shengji gauze on the contents of interleukin-1, endothelin-1 and nitric oxide in plasma and granulation tissue of diabetic foot ulcer rats [J]. Chin J Gerontol, 2015, 35(4): 1041–1043.
- [35] 陈锦晖, 林曦. 康柏西普注射液联合复方血栓通胶囊对增殖性糖尿病视网膜病变患者最佳矫正视力及氧化应激反应的影响 [J]. 糖尿病新世界, 2022, 25(23): 27–30.
Chen JH, Lin X. Effect of Compazepine injection combined with compound thromboxane capsule on best corrected visual acuity and oxidative stress response in patients with proliferative diabetic retinopathy [J]. Diabet New World, 2022, 25(23): 27–30.
- [36] Yang Y, Liu Y, Li Y, et al. microRNA-15b targets VEGF and inhibits angiogenesis in proliferative diabetic retinopathy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(11): 3404–3415.
- [37] Zhang D, Lv FL, Wang GH. Effects of HIF-1 α on diabetic retinopathy angiogenesis and VEGF expression [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(16): 5071–5076.
- [38] 鹿秋玉, 李才锐, 孙曙光. IL-6 与糖尿病性视网膜膜变的相关研究进展 [J]. 国际眼科杂志, 2015, 15(1): 52–54.
Lu QY, Li CR, Sun SG. Research progress of IL-6 and diabetic retinopathy [J]. Int Eye Sci, 2015, 15(1): 52–54.
- [39] 王伟, 李孝才. 糖尿病视网膜病变与超氧化物歧化酶活性值的关系 [J]. 武警医学, 2018, 29(8): 784–785, 789.
Wang W, Li XC. Relationships between superoxide dismutase activity and diabetic retinopathy [J]. Med J Chin PAP, 2018, 29(8): 784–785, 789.
- [40] 董文, 颀瑞萍, 刘勤, 等. 益气养阴方对糖尿病视网膜病变患者中 SOD 和 MDA 表达的影响 [J]. 亚太传统医药, 2017, 13(20): 145–147.
Dong W, Jie RP, Liu Q, et al. Effect of Yiqi Yangyin Recipe on the expression of MDA and SOD in patients with diabetic retinopathy [J]. Asia Pac Tradit Med, 2017, 13(20): 145–147.
- [41] 赵云, 张珍丽, 吕娜. 通阳开窍法针刺对非增生性糖尿病视网膜病变患者 VEGF、sICAM-1、TNF- α 因子的影响 [J]. 国医论坛, 2022, 37(6): 21–23.
Zhao Y, Zhang ZL, Lv N. Influence of the method of Tongyang Kaiqiao acupuncture on VEGF, sICAM-1 and TNF- α factors of patients with non-proliferative diabetes retinopathy [J]. Forum Tradit Chin Med, 2022, 37(6): 21–23.
- [42] Deshpande MS, Kuchroo PV. A novel dermal tissue construct: development and in vitro characterization [J]. Biotechnol Prog, 2010, 26(5): 1424–1430.

[收稿日期] 2023-03-20