

自拟脉痹方对糖尿病大鼠后肢动脉 LOX-1 表达的影响

林丽珠 刘萍 任永丽 关恽 魏青 褚月颀

【摘要】 目的 研究自拟脉痹方对糖尿病大鼠后肢动脉血凝素样氧化低密度脂蛋白受体 (LOX)-1 表达的影响及机制。**方法** 60 只 Sprague-Dawley 大鼠按照随机数字表法随机取 10 只作为正常对照组, 50 只予高糖、高脂饮食联合尾静脉注射链脲佐菌素 (25 mg/kg) 建立糖尿病模型, 成模后按照随机数字表法分为非药物干预组、西洛他唑干预组 (10 mg · kg⁻¹ · d⁻¹)、低剂量脉痹方干预组 (12 g · kg⁻¹ · d⁻¹)、中剂量脉痹方干预组 (24 g · kg⁻¹ · d⁻¹)、高剂量脉痹方干预组 (48 g · kg⁻¹ · d⁻¹), 每组 10 只。灌胃 4 周后, 测定大鼠的体重、血糖、肝功能、肾功能、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白-胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C); HE 染色观察后肢动脉内膜组织的形态; Western 印迹法检测后肢动脉 LOX-1、核因子-κB p65、血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 蛋白的表达。**结果** 造模后糖尿病大鼠较非糖尿病大鼠体重下降明显, 血糖升高 ($F=4.63, 120.27, P$ 均 <0.05), 药物干预 4 周后各组肝、肾功能无差异 (P 均 >0.05)。与非药物干预组相比, 中、高剂量脉痹方干预组血清总胆固醇、LDL-C 明显下降, 正常对照组、西洛他唑干预组及低、中、高剂量脉痹方干预组血清甘油三酯较非药物干预组明显下降 ($F=4.10, 4.97, 17.23, P$ 均 <0.01)。HE 染色可见非药物干预组后肢动脉中膜细胞黏液变性, 经药物干预后, 各组均有不同程度的改善, 其中中剂量脉痹方干预组和高剂量脉痹方干预组改善较明显。低、中、高剂量脉痹方干预组及西洛他唑干预组后肢动脉 LOX-1、VCAM-1 蛋白表达均较非药物干预组下降 ($F=13.25, 43.01, P$ 均 <0.01), 西洛他唑干预组、高剂量脉痹方干预组核因子-κB p65 较非药物干预组下降明显 ($F=13.83, P <0.01$)。**结论** 自拟脉痹方可下调糖尿病大鼠后肢动脉 LOX-1 的表达, 并通过降低核因子-κB p65 抑制 VCAM-1 的表达。

【关键词】 自拟脉痹方; 糖尿病性下肢动脉粥样硬化; 血凝素样氧化低密度脂蛋白受体-1; 核因子-κB p65; 血管细胞黏附分子-1

Effects of Zinimaibi Decoction on the expression of LOX-1 in the hindlimb arteries of diabetic rats

Lin Lizhu*, Liu Ping, Ren Yongli, Guan Yi, Wei Qing, Chu Yuejie. * The Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Corresponding author: Chu Yuejie, Email: chuyj2002@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect and related mechanism of Zinimaibi Decoction on the expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor (LOX)-1 in the hindlimb arteries of diabetic rats. **Methods** A total of sixty Sprague-Dawley rats were included in this study. Ten rats were randomly selected as normal control group according to random number table method, whereas all the other rats were fed with high-glucose and high-fat diet combined with the injection of streptozotocin (25 mg/kg) from tail vein to induce diabetes. After successful modeling, all diabetic rats were randomly divided into non-drug intervention group, cilostazol group (10 mg · kg⁻¹ · d⁻¹), low dose of Maibi Decoction group (12 g · kg⁻¹ · d⁻¹), medium dose of Maibi Decoction group (24 g · kg⁻¹ · d⁻¹) and high dose of Maibi Decoction group (48 g · kg⁻¹ · d⁻¹) according to random number table method, with 10 rats in each group. After 4 weeks of intervention, body weight, blood glucose, liver function, renal function and total cholesterol (CHO), triglyceride (TG), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) and low density lipoprotein-cho-

lesterol (LDL-C) were examined. HE staining was used to observe the morphological changes of hindlimb artery intima. Western blotting was used to analyze the expression of LOX-1, nuclear factor- κ B (NF- κ B) p65 and vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 of hindlimb. **Results** The weight of diabetic rats were decreased and blood glucose were increased significantly compared with non-diabetic rats after modeling ($F = 4.63, 120.27$, all $P < 0.05$). No significant difference was found in liver and renal function among groups 4 weeks after drug intervention (all $P > 0.05$). The serum CHO and LDL-C level in the medium and high dose of Maibi Decoction group were downregulated compared with non-drug intervention group, the serum TG level in normal control group, cilostazol group, and all Maibi Decoction groups were decreased significantly compared with non-drug intervention group ($F = 4.10, 4.97, 17.23$, all $P < 0.01$). Mucoid degeneration were found in the hindlimb artery in non-drug intervention group but were improved in all intervention groups, especially in the medium and high dose of Maibi Decoction groups. Compared with non-drug intervention group, the expression of LOX-1 and VCAM-1 protein were decreased significantly in low, medium, high dose of Maibi Decoction intervention group and cilostazol group ($F = 13.25, 43.01$, all $P < 0.01$). The protein level of NF- κ B p65 were also decreased significantly in cilostazol group and high dose of Maibi Decoction group compared with non-drug intervention group ($F = 13.83, P < 0.01$). **Conclusions** Zinimabi Decoction downregulates the expression of LOX-1 in the hindlimb arteries of diabetic rats and inhibits the expression of VCAM-1 by decreasing the expression of NF- κ B p65.

【Key words】 Zinimabi Decoction; Diabetic lower limb atherosclerosis; Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1; Nuclear factor- κ B p65; Vascular cell adhesion molecule-1

糖尿病性下肢动脉粥样硬化是糖尿病的常见并发症,目前认为动脉粥样硬化是一种慢性炎性血管疾病^[1]。血凝素样氧化低密度脂蛋白受体(LOX)-1是氧化低密度脂蛋白的一种受体,它可活化核因子- κ B p65并上调血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)的表达,导致或加重血管内炎症反应^[2]。“自拟脉痹方”是课题组治疗糖尿病性下肢动脉粥样硬化的常用方剂,在临床上疗效显著。本研究使用“自拟脉痹方”干预糖尿病大鼠,旨在评估其治疗糖尿病性下肢动脉粥样硬化的效果并初步探讨其作用机制。

1 材料与方法

1.1 主要试剂与仪器 链脲佐菌素(STZ)购自美国Sigma公司。西洛他唑片购自浙江大冢制药有限公司,溶于去离子水,浓度为2 g/L。自拟脉痹方药物组成:黄芪40 g、川芎15 g、赤芍15 g、当归10 g、桃仁10 g、红花10 g、地龙12 g、鸡血藤30 g、牛膝10 g、稀莩草30 g、木瓜20 g、玄参20 g、黄芩20 g、桔梗10 g,均购自天津市中医药研究院附属医院。方药煎2次,时间分别为1 h、30 min,合并煎煮液后浓缩至含生药6 g/ml。LOX-1、核因子- κ B p65抗体购自美国SANTA CRUZ公司,VCAM-1抗体购自美国Abcam公司, β -actin抗体购自美国Proteintech公司。凝胶成像仪购自美国BIO-RAD公司。

1.2 方法

1.2.1 动物造模及分组 4周龄清洁级雄性Sprague-Dawley(SD)大鼠60只,体重90~100 g。适

应性喂养1周后,按照随机数字表法随机抽取10只大鼠作为正常对照组,其余大鼠进行糖尿病造模。正常对照组予普通饲料喂养,造模大鼠予高糖、高脂饲料喂养,8周后予尾静脉注射低剂量STZ(25 mg/kg),正常对照组予尾静脉注射等体积柠檬酸缓冲液,1周后测随机尾静脉血糖,高于16.7 mmol/L为糖尿病造模成功。低于16.7 mmol/L者重复尾静脉注射低剂量STZ直至造模成功。50只成模大鼠按随机数字表法分为5组,分别为非药物干预组、西洛他唑干预组、低剂量脉痹方干预组、中剂量脉痹方干预组、高剂量脉痹方干预组。正常对照组、非药物干预组每天予去离子水2 ml灌胃,西洛他唑干预组予西洛他唑10 mg·kg⁻¹·d⁻¹,低、中、高剂量脉痹方干预组分别予自拟脉痹方12、24、48 g·kg⁻¹·d⁻¹灌胃,每日1次,连续灌胃4周。

1.2.2 标本收集 干预4周后测体重、尾静脉血糖。麻醉大鼠后主动脉采血,离心制备血清,-20℃保存,待测血脂、肾功能及肝功能。取双侧后肢动脉,剥净外膜的脂肪组织,取部分置入4%多聚甲醛液中,进行HE染色观察动脉内膜形态,剩余动脉组织立即放入液氮中,随后再转入-80℃冰箱中保存,待测LOX-1、核因子- κ B p65、VCAM-1蛋白表达量。

1.2.3 检测血清生化指标 全自动生化仪测定血清甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、肌酐、尿素氮、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶

(AST)水平。

1.2.4 后肢动脉组织病理 常规制片,脱蜡,苏木素染色,盐酸酒精分色,伊红复染,中性树胶封闭,显微镜下观察动脉的基本结构和变化,比较各组动脉的改变情况。

1.2.5 Western 印迹法检测 LOX-1、核因子- κ B p65、VCAM-1 蛋白含量 提取大鼠后肢动脉蛋白,蛋白质分离用 10% 聚丙烯酰胺凝胶电泳并转移到 PVDF 膜。5% 脱脂牛奶室温封闭 2 h,洗膜后加入特异性抗体(β -actin 1 : 1 000, LOX-1、核因子- κ B p65 1 : 200, VCAM-1 1 : 4 000),4℃ 摇床孵育过夜。洗膜后加入二抗(1 : 3 000)室温摇床孵育 2 h。化学发光及曝光,曝光结果经灰度扫描,以目标蛋白和 β -actin 的灰度比值表示蛋白表达的相对值。

1.3 统计学处理 运用 SPSS 22.0 软件进行数据统计处理,符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间的显著性检验采用单因素方差分析,组内两两比较采用 *LSD-t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 自拟脉痹方对体重、血糖和肝、肾功能的影响 造模后糖尿病大鼠较非糖尿病大鼠体重下降明显,血糖升高(P 均 < 0.05),并出现多饮、多尿、多食及行动稍有迟缓等现象,其中高剂量脉痹方干预组有

2 只大鼠在灌胃过程中死亡,考虑与灌胃不慎导致肺炎有关。干预 4 周后各组肝、肾功能差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),见表 1。

2.2 自拟脉痹方对血脂的影响 干预后各组血清甘油三酯均较非药物干预组低($P < 0.01$),中、高剂量脉痹方干预组血清总胆固醇及 LDL-C 均较非药物干预组低(P 均 < 0.01),而高剂量脉痹方干预组 HDL-C、LDL-C 均较西洛他唑干预组低($P < 0.05$),见表 2。

2.3 自拟脉痹方对后肢动脉组织的影响 正常对照组动脉结构清晰,形态正常,各层结构存在,排列规整,非药物干预组可见中膜细胞黏液变性,经药物治疗后,各组均有不同程度的改善。其中中、高剂量脉痹方干预组改善较明显(图 1,封 3)。

2.4 自拟脉痹方对后肢动脉 LOX-1、核因子- κ B p65、VCAM-1 蛋白表达的影响 低、中、高剂量脉痹方干预组及西洛他唑干预组 LOX-1、VCAM-1 表达量与非药物干预组相比均下降(P 均 < 0.05);而核因子- κ B p65 在西洛他唑干预组及高剂量脉痹方干预组较非药物干预组下降明显($P < 0.05$)。各组指标组内两两对比,高剂量脉痹方干预组 LOX-1、核因子- κ B p65 较低剂量脉痹方干预组、中剂量脉痹方干预组下降明显(P 均 < 0.05),见图 2。

表 1 药物干预 4 周后各组大鼠体重、血糖和肝、肾功能比较($\bar{x} \pm s$)

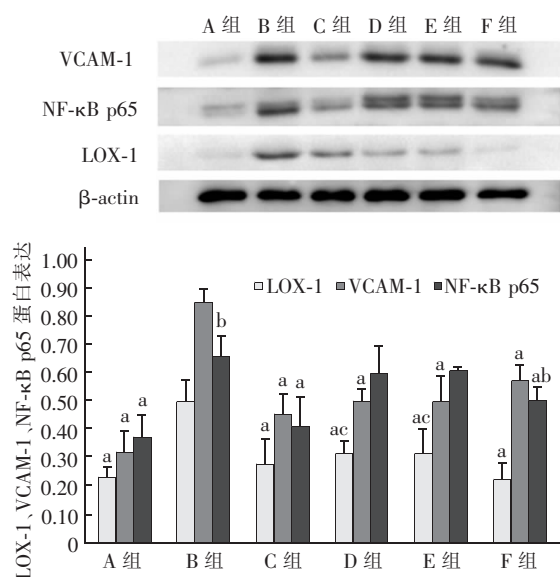
组别	例数	体重(g)	血糖(mmol/L)	BUN(mmol/L)	SCr(mol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)
正常对照组	10	395.00 \pm 25.05	6.10 \pm 0.99	12.47 \pm 2.40	26.00 \pm 7.43	99.22 \pm 6.29	132.19 \pm 11.63
非药物干预组	10	353.33 \pm 48.73 ^a	21.70 \pm 2.01 ^a	13.44 \pm 3.85	29.22 \pm 2.63	100.28 \pm 8.19	136.40 \pm 11.84
西洛他唑干预组	10	345.56 \pm 37.78 ^a	21.57 \pm 1.08 ^a	13.92 \pm 3.69	28.33 \pm 4.92	96.98 \pm 13.18	134.66 \pm 12.05
低剂量脉痹方干预组	10	333.56 \pm 34.75 ^a	20.87 \pm 1.87 ^a	12.95 \pm 4.16	27.77 \pm 5.56	98.64 \pm 6.65	138.08 \pm 17.17
中剂量脉痹方干预组	10	331.67 \pm 44.17 ^a	22.00 \pm 2.45 ^a	13.52 \pm 3.04	24.88 \pm 4.53	98.57 \pm 9.67	129.38 \pm 14.79
高剂量脉痹方干预组	8	340.00 \pm 42.72 ^a	21.50 \pm 1.16 ^a	13.26 \pm 1.48	28.57 \pm 4.19	93.20 \pm 9.98	143.87 \pm 9.08
<i>F</i> 值		4.63	120.27	0.22	0.54	0.62	1.17
<i>P</i> 值		< 0.05	< 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

注:BUN:尿素氮;SCr:肌酐;ALT:丙氨酸氨基转移酶;AST:天门冬氨酸氨基转移酶;与正常对照组相比,^a $P < 0.05$

表 2 药物干预 4 周后各组大鼠血脂水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	总胆固醇(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	TG(mmol/L)
正常对照组	10	1.74 \pm 0.15	1.36 \pm 0.13	0.94 \pm 0.10	0.81 \pm 0.19 ^a
非药物干预组	10	2.11 \pm 0.35	1.30 \pm 0.34	1.04 \pm 0.18	3.05 \pm 1.36
西洛他唑干预组	10	1.81 \pm 0.43	1.41 \pm 0.35	0.92 \pm 0.21	0.74 \pm 0.32 ^a
低剂量脉痹方干预组	10	1.73 \pm 0.64	1.33 \pm 0.36	0.85 \pm 0.34	0.75 \pm 0.67 ^a
中剂量脉痹方干预组	10	1.33 \pm 0.39 ^{ab}	1.17 \pm 0.36	0.61 \pm 0.19 ^{ab}	0.41 \pm 0.19 ^a
高剂量脉痹方干预组	8	1.41 \pm 0.27 ^a	1.07 \pm 0.23 ^b	0.70 \pm 0.12 ^{ab}	0.73 \pm 0.73 ^a
<i>F</i> 值		4.10	1.35	4.97	17.23
<i>P</i> 值		< 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05

注:HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;TG:甘油三酯;与非药物干预组相比,^a $P < 0.01$;与西洛他唑干预组相比,^b $P < 0.05$



注: A 组: 正常对照组; B 组: 非药物干预组; C 组: 西洛他唑干预组; D、E、F 组分别为低、中、高剂量脉痹方干预组; LOX-1: 血凝素样氧化低密度脂蛋白受体-1; VCAM-1: 血管细胞黏附分子-1; NF-κB p65: 核因子-κB p65; 与非药物干预组相比, * $P < 0.05$; 与西洛他唑干预组相比, ^a $P < 0.05$; 与高剂量脉痹方干预组相比, ^b $P < 0.05$

图 2 LOX-1、NF-κB p65、VCAM-1 在各组大鼠后肢动脉的表达差异

3 讨论

“自拟脉痹方”是本课题组治疗糖尿病性下肢动脉粥样硬化的常用方剂,由《医林改错》中的“补阳还五汤”加减而来。补阳还五汤具有补气活血、通经活络的功效,临床上广泛应用于心、脑血管疾病的治疗。研究显示,它有促进血管新生、减轻炎症反应、抑制细胞凋亡的作用^[3,4]。笔者根据糖尿病患者的机体情况,依据中医理论,加入鸡血藤、牛膝、豨莶草、木瓜、玄参、黄芩、桔梗组成自拟脉痹方,在临床使用有效^[5]。

LOX-1 是 1997 年在牛内皮细胞上发现的氧化低密度脂蛋白的一种受体,它参与了动脉粥样硬化的关键发病机制,包括血管内皮功能障碍,单核细胞的黏附、增殖、迁移和平滑肌细胞的凋亡、泡沫细胞的形成、血小板活化、以及斑块的不稳定性^[6-7]。LOX-1 在健康人体内几乎不表达,而在肥胖、血脂紊乱和高血糖时含量上升^[8]。对小鼠的研究提示,LOX-1 的过表达增加斑块形成并促进动脉粥样硬化^[9]。临床研究显示,血清可溶性 LOX-1 与踝肱指数相关,提示它可能是糖尿病下肢动脉疾病的一个标志物^[10]。VCAM-1 存在于血管内皮细胞膜上,其水平升高被认为是内皮细胞活化与损伤的重要标志,LOX-1 作为氧化低密度脂蛋白的受体,可介导其

上调 VCAM-1 的表达量^[11]。核因子-κB 是一种蛋白复合体,作为细胞刺激的初始和快速转录因子,核因子-κB 信号通路参与了动脉粥样硬化斑块的形成和发展,主要介导其炎症反应^[12]。LOX-1 的过表达可增加动脉活性氧簇的产生,氧化应激的发生可激活核因子-κB 信号通路^[9]。值得关注的是,LOX-1 激活核因子-κB 可增加 VCAM-1、E-选择素及 P-选择素的表达,而这些因子对于单核细胞黏附于血管内皮细胞至关重要^[13]。所以,降低体内 LOX-1 的表达水平对于治疗下肢动脉粥样硬化具有关键意义^[7,14]。

本研究发现,糖尿病大鼠后肢动脉 LOX-1、核因子-κB p65 及 VCAM-1 水平较正常对照组升高,与既往研究结果一致。分别予梯浓度自拟脉痹方及西洛他唑干预后,大鼠后肢动脉 LOX-1、VCAM-1 水平下降,可能与自拟脉痹方降低大鼠血脂水平、减轻血管炎性反应有关。高剂量脉痹方干预可降低核因子-κB p65 的表达量,而低、中剂量脉痹方也有降低核因子-κB p65 的趋势,但效果无高剂量明显,提示自拟脉痹方可通过抑制核因子-κB p65 的表达,下调 VCAM-1 的表达,从而对血管起保护作用。

综上所述,自拟脉痹方可降低糖尿病大鼠后肢动脉 LOX-1 的表达水平,并通过降低核因子-κB p65 而抑制 VCAM-1 的表达,从而延缓糖尿病性下肢动脉粥样硬化的进程。

参 考 文 献

- [1] Fredman G, Tabas I. Boosting inflammation resolution in atherosclerosis: the next frontier for therapy [J]. Am J Pathol, 2017, 187(6): 1211-1221. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.01.018.
- [2] Shiraki T, Aoyama T, Yokoyama C, et al. LOX-1 plays an important role in ischemia-induced angiogenesis of limbs [J]. PLoS One, 2014, 9(12): e114542. DOI: 10.1371/journal.pone.0114542.
- [3] Zhang ZQ, Song JY, Jia YQ, et al. Buyanghuanwu decoction promotes angiogenesis after cerebral ischemia/reperfusion injury: mechanisms of brain tissue repair [J]. Neural Regen Res, 2016, 11(3): 435-440. DOI: 10.4103/1673-5374.179055.
- [4] Liu X, Min Y, Gu W, et al. Buyanghuanwu Tang therapy for neonatal rats with hypoxic ischemic encephalopathy [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(10): 18448-18454.
- [5] 刘萍. 补阳还五汤加减治疗早期糖尿病下肢动脉硬化闭塞症 30 例 [J]. 辽宁中医杂志, 2009(07): 1152. DOI: 10.13192/j.ljcm.2009.07.100.liup.030.

- [6] Sawamura T, Kume N, Aoyama T, et al. An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein [J]. *Nature*, 1997, 386 (6620):73-77. DOI:10. 1038/386073a0.
- [7] Pothineni NVK, Karathanasis SK, Ding Z, et al. LOX-1 in atherosclerosis and myocardial ischemia: biology, genetics, and modulation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69 (22):2759-2768. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2017. 04. 010.
- [8] Wakabayashi I, Shimomura T, Nakanishi M, et al. Elevation of circulating LOX-1 ligand levels in Zucker obese and diabetic rats [J]. *Obes Res Clin Pract*, 2015, 9 (1):26-30. DOI:10. 1016/j. orcp. 2014. 10. 001.
- [9] Akhmedov A, Rozenberg I, Paneni F, et al. Endothelial overexpression of LOX-1 increases plaque formation and promotes atherosclerosis *in vivo* [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35 (40):2839-2848. DOI:10. 1093/eurheartj/ehf532.
- [10] Fukui M, Tanaka M, Senmaru T, et al. LOX-1 is a novel marker for peripheral artery disease in patients with type 2 diabetes [J]. *Metabolism*, 2013, 62 (7):935-938. DOI:10. 1016/j. metabol. 2013. 01. 018.
- [11] Zhao W, Wu C, Chen X. Cryptotanshinone inhibits oxidized LDL-induced adhesion molecule expression via ROS dependent NF- κ B pathways [J]. *Cell Adh Migr*, 2016, 10 (3):248-258. DOI:10. 1080/19336918. 2015. 1119361.
- [12] Zhang Q, Lenardo MJ, Baltimore D. 30 Years of NF- κ B: a blossoming of relevance to human pathobiology [J]. *Cell*, 2017, 168 (1-2):37-57. DOI:10. 1016/j. cell. 2016. 12. 012.
- [13] Liu M, Yu P, Jiang H, et al. The essential role of Pin1 via NF- κ B signaling in vascular inflammation and atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18 (3). pii: E644. DOI:10. 3390/ijms18030644.
- [14] Thakkar S, Wang X, Khaidakov M, et al. Structure-based design targeted at LOX-1, a receptor for oxidized low-density lipoprotein [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:16740. DOI:10. 1038/srep16740.

(收稿日期:2017-05-07)

(上接第 9 页)

- [2] 王国凤, 徐宁, 杨涛, 等. 外周血单个核细胞 miR-146a 在 2 型糖尿病周围神经病变发病机制中的作用 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2016, 32 (7):552-555. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 1000-6699. 2016. 07. 006.
- [3] Choi SK, Galán M, Kassan M, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase 1 inhibition improves coronary arteriole function in type 2 diabetes mellitus [J]. *Hypertension*, 2012, 59 (5):1060-1068. DOI:10. 1161/HYPERTENSIONAHA. 111. 190140.
- [4] 徐向进, 潘长玉, 田慧, 等. WHO 及美国糖尿病学会糖尿病诊断标准在老年人群中应用的分析和评估 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2002, 18 (5):357-361. DOI:10. 3760/j. issn:1000-6699. 2002. 05. 008.
- [5] 陈晓文, 马红英, 陈勇伟, 等. 2 型糖尿病患者周围神经病变危险因素分析 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 22 (12):1057-1059. DOI:10. 3969/j. issn. 1006-6187. 2014. 12. 001.
- [6] 张春风, 谢云, Priyadarshini Yonzon, 等. 密歇根筛查量表对糖尿病神经病变的诊断价值 [J]. *天津医药*, 2013, 41 (3):208-211. DOI:10. 3969/j. issn. 0253-9896. 2013. 03. 005.
- [7] 宋虎平, 朱琦, 吴琼, 等. 缺氧诱导因子 1 α 特异性小干扰 RNA 对早期糖尿病大鼠视网膜白细胞黏附及髓样细胞活性的影响 [J]. *中华眼科杂志*, 2015, 51 (5):351-355. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 0412-4081. 2015. 05. 009.
- [8] Cavarretta E, Chiariello GA, Condorelli G. Platelets, endothelium, and circulating microRNA-126 as a prognostic biomarker in cardiovascular diseases: per aspirin ad astra [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34 (44):3400-3402. DOI:10. 1093/eurheartj/ehf032.
- [9] Kulkarni SS, Salehzadeh F, Fritz T, et al. Mitochondrial regulators of fatty acid metabolism reflect metabolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus [J]. *Metabolism*, 2012, 61 (2):175-185. DOI:10. 1016/j. metabol. 2011. 06. 014.
- [10] 赵宏伟, 南新帅, 童宗中, 等. 糖尿病足与糖尿病视网膜病变相关性分析 [J]. *解放军医药杂志*, 2016, 28 (9):17-20. DOI:10. 3969/j. issn. 2095-140X. 2016. 09. 005.
- [11] 林密, 许诚楷, 孔丹莉, 等. 长链非编码 RNA 与糖尿病相关性研究进展 [J]. *国际遗传学杂志*, 2015, 38 (5):277-281. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 1673-4386. 2015. 05. 008.
- [12] 李晓云, 王立新, 牛建一, 等. miR-126 在糖尿病大鼠脑缺血损伤组织中的表达及在血管再生中的意义 [J]. *中华神经医学杂志*, 2016, 15 (9):908-912. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 1671-8925. 2016. 09. 007.
- [13] Chen SS, Jiang T, Wang Y, et al. Activation of double-stranded RNA-dependent protein kinase inhibits proliferation of pancreatic β -cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 443 (3):814-820. DOI:10. 1016/j. bbre. 2013. 12. 051.
- [14] 陈根, 秦旭平, 李洁, 等. 微 RNA-29 与糖尿病心血管病变 [J]. *中华生物医学工程杂志*, 2016, 22 (4):333-336. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 1674-1927. 2016. 04. 015.

(收稿日期:2017-04-09)