

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.07.008

桑叶黄酮调控糖尿病模型小鼠心肌线粒体功能和纤维化进展的机制*

曾志兰 周建寅[△] 刘康华 朱立忠 庞雁

(南京中医药大学附属中西医结合医院药学部 江苏 南京 210000)

摘要 目的:研究桑叶黄酮对糖尿病小鼠心肌线粒体功能和心肌纤维化的影响,并探讨其作用的具体分子机制。**方法:**45只ICR小鼠,随机分为3组,即正常组、模型组和桑叶黄酮组。模型组和桑叶黄酮组通过腹腔注射四氧嘧啶生理盐水溶液建立糖尿病模型,正常组小鼠腹腔注射生理盐水。桑叶黄酮组糖尿病小鼠在模型成功建立后灌胃给予桑叶黄酮(1.0 g/kg/天)治疗,正常组和模型组给予等量生理盐水治疗。治疗6周后,测定并比较三组小鼠血糖、血胰岛素、肝糖原、肝己糖激酶(HK)和丙酮酸激酶(PK)含量,心肌线粒体谷胱甘肽(GSH)、超氧化物歧化酶(SOD)、总钙和ATP含量,以及心脏CD31、 α -SMA和Collagen I mRNA表达。**结果:**研究期间,模型组和桑叶黄酮组小鼠分别死亡3只和1只。经桑叶黄酮治疗6周后,糖尿病小鼠血糖显著降低,血胰岛素水平、肝糖原、肝HK和肝PK含量,心肌线粒体GSH、SOD、总钙和ATP含量均显著增高($P<0.05$)。心肌纤维化指标:糖尿病小鼠心肌CD31 mRNA表达水平经桑叶黄酮治疗后显著增高,而 α -SMA和Collagen I mRNA表达水平却显著降低($P<0.05$)。**结论:**桑叶黄酮可显著降低糖尿病小鼠血糖水平,改善其糖代谢和心肌线粒体损伤,延缓心肌纤维化进展。

关键词:桑叶黄酮;糖尿病;线粒体;纤维化

中图分类号:R-33;R587.2;R243 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)07-1234-05

Mechanism of Mulberry Leaf Flavonoids Regulating Myocardial Mitochondrial Function and Fibrosis Progression in Diabetic Model Mice*

ZENG Zhi-lan, ZHOU Jian-yin[△], LIU Kang-hua, ZHU Li-zhong, PANG Yan

(Department of Pharmacy, The Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine,
Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu, 210000, China)

ABSTRACT Objective: To study the effect of mulberry leaf flavonoids on myocardial mitochondrial function and myocardial fibrosis in diabetic mice, and to explore the specific molecular mechanism of its effect. **Methods:** 45 ICR mice were randomly divided into 3 groups, namely normal group, model group and mulberry leaf flavonoid group. The model group and the mulberry leaf flavonoids group were intraperitoneally injected with alloxan saline solution to establish a diabetic model, and the mice in the normal group were intraperitoneally injected with saline. The diabetic mice in the mulberry leaf flavonoid group were treated with mulberry leaf flavonoids (1.0 g/kg/day) by gavage after the model was successfully established, and the normal group and the model group were treated with the same amount of normal saline. After 6 weeks of treatment, the levels of blood glucose, blood insulin, liver glycogen, liver hexokinase (HK) and pyruvate kinase (PK), myocardial mitochondria glutathione (GSH) and superoxide were measured and compared among the three groups of mice. Dismutase (SOD), total calcium and ATP content, and cardiac CD31, α -SMA and Collagen I mRNA expression. **Results:** During the study period, 3 mice in the model group and 1 mouse in the mulberry leaf flavonoid group died. After 6 weeks of treatment with mulberry leaf flavonoids, the blood sugar of diabetic mice was significantly reduced, the blood insulin level, liver glycogen, liver HK and liver PK content, and myocardial mitochondrial GSH, SOD, total calcium and ATP content were significantly increased ($P<0.05$). Myocardial fibrosis indicators: the expression of CD31 mRNA in the myocardium of diabetic mice was significantly increased after treatment with mulberry leaf flavonoids, but the expression of α -SMA and Collagen I mRNA was significantly decreased ($P<0.05$). **Conclusion:** Mulberry leaf flavonoids can significantly reduce blood sugar levels in diabetic mice, improve their glucose metabolism and myocardial mitochondrial damage, and delay the progression of myocardial fibrosis.

Key words: Mulberry leaf flavonoids; Diabetes; Mitochondria; Fibrosis

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R587.2; R243 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)07-1234-05

前言

糖尿病是一种以血糖水平慢性增高为特征的代谢性疾病群,包括1型糖尿病和2型糖尿病^[1,2]。根据国际糖尿病联盟

* 基金项目:江苏省妇幼保健协会科研课题立项(FYX201808)

作者简介:曾志兰(1986-),女,本科,主管药师,研究方向:药学相关研究,电话:18061889936, E-mail:jszzl2000@163.com

[△] 通讯作者:周建寅(1987-),男,本科,主管药师,研究方向:药学相关研究,电话:18061889963, E-mail:jszzl2000@163.com

(收稿日期:2021-09-07 接受日期:2021-09-30)

(IDF)统计,2000 年全球成人糖尿病患者为 1.51 亿人,2019 年上升至 4.63 亿人,增长了三倍多^[1]。预计 2030 年将有 5.78 亿人患糖尿病,2045 年这一数字将突破 7 亿。在中国,2019 年糖尿病患者总人数为 1.16 亿人,是目前全球糖尿病患者数量最多的国家,预计 2030 年将有 1.41 亿人患糖尿病^[4,5]。糖尿病心脏病是糖尿病患者最常见的并发症之一,其发病机制主要与氧化应激、炎症和心肌纤维化有关,但具体分子机制尚不明确^[6-8]。

桑叶黄酮是从桑叶中提取的芸香甙、槲皮素、异槲皮素以及槲皮素-3-葡萄糖甙等黄酮类化合物,含量约在 3%左右^[9,10]。研究显示^[11,12],桑叶黄酮具有较强的抗氧化功能、降血脂以及降血糖功能。然而,目前关于桑叶黄酮对糖尿病小鼠心肌线粒体功能和心肌纤维化的影响报道较少。因此,本研究通过腹腔注射四氧嘧啶建立糖尿病小鼠模型,通过灌胃给予桑叶黄酮进行治疗,以研究桑叶黄酮对糖尿病小鼠心肌线粒体功能和心肌纤维化的影响,并探讨其作用的具体分子机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组

45 只 ICR 小鼠(6-8 周龄,24~26 g,均为雌性),购买于上海斯莱克实验动物有限责任公司(实验动物使用许可证号:SCXK(沪)2021-0083)。随机数表法将 45 只 ICR 小鼠分为三组,即正常组、模型组和桑叶黄酮组。

1.2 糖尿病小鼠模型^[13,14]及治疗

模型组和桑叶黄酮组小鼠经腹腔注射 200 mg/kg 四氧嘧啶生理盐水(J44410,上海金穗生物科技有限公司)以建立糖尿病小鼠模型,以空腹血糖 >10 mmol/L 为标准表明糖尿病小鼠模型建立成功。糖尿病小鼠模型建立成功后,桑叶黄酮组小鼠每日灌胃给予 1.0 g/kg 桑叶黄酮进行治疗,共治疗 6 周;正常组和模型组给予等量生理盐水灌胃。

1.3 观察指标

1.3.1 血液学指标 分别在治疗前、治疗后 2 周、4 周和 6 周,

使用血糖仪(XB-XTY-580,广州翔博生物科技有限公司)测量所有小鼠空腹血糖。桑叶黄酮治疗 6 周后,安乐死小鼠,立即用注射器插入小鼠心脏收集外周血,离心收集血清,使用小鼠胰岛素(INS)检测试剂盒(XY-E82044M,上海信裕生物科技有限公司)测定血清胰岛素水平。

1.3.2 肝脏糖代谢指标 桑叶黄酮治疗 6 周后,安乐死小鼠,分离小鼠肝脏,使用组织匀浆器制备小鼠肝脏组织匀浆,离心以收集肝脏组织匀浆上清,BCA 试剂盒(P0012,上海碧云天生物技术有限公司)测定肝脏组织匀浆上清蛋白浓度,使用小鼠己糖激酶(Hexokinase, HK)ELISA 试剂盒(QS43034,北京奇松生物科技有限公司)测定小鼠肝脏 HK 含量,使用小鼠丙酮酸激酶(pyruvate kinase, PK)ELISA 试剂盒测定小鼠肝脏 HK 含量。

1.3.3 心肌线粒体功能指标 桑叶黄酮治疗 6 周后,安乐死小鼠,分离小鼠心脏,取一半小鼠心脏使用组织匀浆器制备小鼠心脏组织匀浆,离心以收集心脏组织匀浆上清,BCA 试剂盒(P0012,上海碧云天生物技术有限公司)测定心脏组织匀浆上清蛋白浓度,使用小鼠还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)ELISA 试剂盒(DG30156M,北京冬歌博业生物科技有限公司)、小鼠超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)ELISA 试剂盒(DG30430M,北京冬歌博业生物科技有限公司)、小鼠钙离子(Ca²⁺)ELISA 试剂盒(FM-3431B,北京飞默生物科技有限公司)和小鼠三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)ELISA 试剂盒(北京奇松生物科技有限公司)分别检测小鼠心肌线粒体 GSH、SOD、总钙以及 ATP 含量。

1.3.4 CD31、 α -SMA、Collagen I、PPAR γ 、NF- κ B 和 SIRT1 mRNA 桑叶黄酮治疗 6 周后,安乐死小鼠,分离小鼠心脏,取一半小鼠心脏加入液氮研磨成粉状,立即使用 Triol 提取小鼠心脏组织总 RNA,然后使用实时荧光定量 PCR 法检测小鼠心脏组织 CD31、 α -SMA、Collagen I、PPAR γ 、NF- κ B 和 SIRT1 mRNA 相对表达水平。实时荧光定量 PCR 法引物见表 1。

表 1 实时荧光定量 PCR 法引物

Table 1 Primers were quantified by the real-time PCR method

Gene name	Primer sequences
CD31	Forward: 5'-GACGTGCATTCCAACCAACC-3' Reverse: 5'-GTGTGGGTGCAAGCAGAAAG-3'
α -SMA	Forward: 5'-ACACTCCAGCTGGGCGGGGAC-3' Reverse: 5'-TGGTGTCTGGAGTCGGCTGC-3'
Collagen I	Forward: 5'-ACCCAGTTTCCACCATGATT-3' Reverse: 5'-CCCAAAATGCAAGGAACACT-3'
PPAR γ	Forward: 5'-CGGGCCAAGAGTGTGCTAAA-3' Reverse: 5'-TGACGATACCGGAGCCAATG-3'
NF- κ B	Forward: 5'-CTCGCTTCGGCAGCACAGT-3' Reverse: 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'
SIRT1	Forward: 5'-GCTGATGCCAGGGTCTTGAT-3' Reverse: 5'-TGGTGTGTCCGTGGAACCTT-3'
β -actin	Forward: 5'-GGCTGTATTCCCTCCATCG-3' Reverse: 5'-CCAGTTGGTAACAATGCCAGT-3'

1.4 统计学分析方法

研究数据使用 SPSS20.0 进行记录统计学分析,单因素方

差分析用于比较多组间数据差异,非配对 t 检验用于比较两组间数据差异。 $P<0.05$ 表示差异显著具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

模型组和桑叶黄酮组糖尿病小鼠在造模成功后,小鼠出现多饮、多食以及多尿等 " 三多 " 病情,但体重却减轻。随着实验进程的进展,桑叶黄酮组小鼠 " 三多 " 症状逐渐减轻。实验

完成后,模型组小鼠死亡 3 只,而桑叶黄酮组死亡 1 只,小鼠死亡原因均为糖尿病,与灌胃治疗无关。

2.2 血糖变化

治疗前,模型组和桑叶黄酮组糖尿病小鼠血糖水平均显著高于正常组小鼠($P<0.05$),但模型组和桑叶黄酮组糖尿病小鼠血糖水平比较无显著差异($P>0.05$);经桑叶黄酮治疗后,桑叶黄酮组糖尿病小鼠血糖水平均显著低于模型组小鼠($P<0.05$)。如表 2。

表 2 三组小鼠血糖变化比较 (mmol/L)

Table 2 Comparison of blood glucose changes in the three mice (mmol/L)

Groups	n	Prior treatment	Post-treatment		
			Two weeks	Four weeks	Six weeks
Normal group	15	6.35±0.83	6.42±0.99	6.50±0.98	6.43±0.79
Model group	12	16.23±3.84 ^a	18.99±5.34 ^a	19.68±5.11 ^a	20.342±5.82 ^a
The mulberry leaf flavonoids group	14	16.55±3.92 ^{ab}	15.15±4.02 ^{ab}	11.28±3.56 ^{ab}	9.83±4.13 ^{ab}
<i>F</i>		19.536	11.238	13.481	10.952
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Note: a versus normal group comparison, $P<0.05$; b compared with model group, $P<0.05$.

2.3 糖代谢

糖尿病模型组小鼠血胰岛素水平、肝糖原、肝 HK 和 PK 含量均低于正常组小鼠,差异显著具有统计学意义($P<0.05$);

经桑叶黄酮治疗 6 周后,桑叶黄酮组糖尿病小鼠血胰岛素水平、肝糖原、肝 HK 和 PK 含量均较模型组增高,差异均显著具有统计学意义($P<0.05$)。如表 3。

表 3 三组小鼠桑叶黄酮治疗后糖代谢指标比较

Table 3 Comparison of glucose metabolism indicators after mulberry leaf progesterone treatment in the three groups of mice

Groups	n	Insulin	Hepatic glycogen	HK	PK
		(pg/mL)	(mg/g)	(U/g(pro))	(U/g(pro))
Normal group	15	25.42±2.44	8.92±2.53	15.42±3.81	340.21±56.93
Model group	12	17.56±6.02 ^a	4.53±0.68 ^a	8.89±4.35 ^a	322.32±74.1
The mulberry leaf flavonoids group	14	21.22±3.68 ^{ab}	8.05±2.65 ^{ab}	13.86±4.82 ^{ab}	318.62±70.84
<i>F</i>		7.682	9.532	13.527	1.035
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.135

Note: a versus normal group comparison, $P<0.05$; b compared with model group, $P<0.05$.

2.4 心肌线粒体功能

模型组糖尿病小鼠心肌线粒体 GSH、SOD、总钙和 ATP 含量均低于正常组小鼠,差异均显著具有统计学意义($P<0.05$);

经桑叶黄酮治疗 6 周后,桑叶黄酮组糖尿病小鼠心肌线粒体 GSH、SOD、总钙和 ATP 含量均较模型组小鼠升高,差异均显著具有统计学意义($P<0.05$)。如表 4。

表 4 三组小鼠桑叶黄酮治疗后心肌线粒体 GSH、SOD、总钙和 ATP 的变化

Table 4 Changes in total calcium and ATP of myocardial mitochondrial GSH, SOD, after mulberry progestin treatment in three groups of mice

Groups	n	GSH	SOD	TCa	ATP
		(μg/mg*pro)	(U/mg*pro)	(nmol/mg*pro)	(mg*pro/mL)
Normal group	15	5.92±0.22	4.52±1.13	24.89±9.32	0.23±0.05
Model group	12	4.56±0.29 ^a	3.58±0.95 ^a	15.38±8.64 ^a	0.13±0.08 ^a
The mulberry leaf flavonoids group	14	5.12±0.39 ^b	4.56±1.32 ^b	20.39±7.67 ^{ab}	0.19±0.07 ^{ab}
<i>F</i>		3.532	2.829	13.258	12.007
<i>P</i>		0.038	0.043	<0.001	<0.001

Note: a versus normal group comparison, $P<0.05$; b compared with model group, $P<0.05$.

2.5 心肌纤维化指标

模型组糖尿病小鼠心肌 CD31 mRNA 表达水平低于正常组小鼠,而 α -SMA 和 Collagen I mRNA 表达水平高于正常组小鼠,差异均显著具有统计学意义($P<0.05$);经桑叶黄酮治疗 6

周后,桑叶黄酮组糖尿病小鼠心肌 CD31 mRNA 表达水平较模型组增高,而 α -SMA 和 Collagen I mRNA 表达水平较模型组降低,差异均显著具有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 5 三组小鼠桑叶黄酮治疗后心脏 CD31、 α -SMA 和 Collagen I mRNA 表达比较

Table 5 Comparison of cardiac CD31, α -SMA and Collagen I mRNA expression after mulberry leaf progesterone treatment in the three groups of mice

Groups	n	CD 31	α -SMA	Collagen I
Normal group	15	1.00 $\pm$ 0.12	1.00 $\pm$ 0.09	1.00 $\pm$ 0.05
Model group	12	0.41 $\pm$ 0.08 ^a	2.03 $\pm$ 0.14 ^a	2.32 $\pm$ 0.23 ^a
The mulberry leaf flavonoids group	14	0.67 $\pm$ 0.18 ^{ab}	1.49 $\pm$ 0.52 ^{ab}	1.62 $\pm$ 0.41 ^{ab}
<i>F</i>		13.258	15.372	11.259
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

Note: a versus normal group comparison, $P<0.05$; b compared with model group, $P<0.05$.

2.6 PPAR γ 和 NF- κ B 通路

模型组糖尿病小鼠心肌 PPAR γ 和 SIRT1 mRNA 表达水平低于正常组小鼠,而 NF- κ B mRNA 表达水平却高于正常组,差异均显著具有统计学意义($P<0.05$);经桑叶黄酮治疗 6

周后,桑叶黄酮组糖尿病小鼠心肌 PPAR γ 和 SIRT1 mRNA 表达水平较模型组增高,而 NF- κ B mRNA 表达水平较模型组降低,差异均显著具有统计学意义($P<0.05$)。见表 6。

表 6 三组小鼠桑叶黄酮治疗后心脏组织 PPAR γ 和 NF- κ B 通路表达比较

Table 6 Comparison of PPAR γ and NF- κ B pathway expression in heart tissue after mulberry leaf progesterone treatment of three groups of mice

Groups	n	PPAR γ	NF- κ B	SIRT1
Normal group	15	1.00 $\pm$ 0.09	1.00 $\pm$ 0.11	1.00 $\pm$ 0.08
Model group	12	0.35 $\pm$ 0.12 ^a	3.32 $\pm$ 0.23 ^a	0.41 $\pm$ 0.12 ^a
The mulberry leaf flavonoids group	14	0.68 $\pm$ 0.15 ^{ab}	2.09 $\pm$ 0.35 ^{ab}	0.72 $\pm$ 0.21 ^{ab}
<i>F</i>		13.827	11.653	12.981
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

Note: a versus normal group comparison, $P<0.05$; b compared with model group, $P<0.05$.

3 讨论

现代药理学研究表明^[15,16],桑叶提取物在治疗糖尿病、高血压、高血脂等症及抗衰老、抗病毒、抗炎等方面都具有良好的疗效,这与桑叶中的黄酮、多糖和生物碱等有效成分密切相关,其中桑叶黄酮的药理活性最为显著。因此,近年来人们已经开始越来越多地关注到桑叶黄酮、多糖和生物碱等药用成分资源的综合利用与开发。桑叶黄酮是指从桑叶中提取的槲皮素、槲皮素-3-葡萄糖甙以及槲皮素等黄酮类物质,约占桑叶提取物的 3%,不仅被证实具有降低血糖的作用,而且被发现具有强抗氧化功能^[17,18]。

四氧嘧啶是一种有机物,化学式为 $C_4H_2N_2O_4$,是嘧啶的一种含氧衍生物,对胰岛的 β 细胞具有特殊的破坏作用,终止胰岛素的分泌,而引起动物实验性四氧嘧啶糖尿病^[20]。目前,关于腹腔注射四氧嘧啶诱导糖尿病动物模型的分子机制的研究已十分清晰,即腹腔注射的四氧嘧啶在进入动物体内后被胰岛 β 细胞迅速吸收,形成氧自由基,降低机体内抗氧化剂(如超氧化物歧化酶)的活性,诱发 β 细胞毒性导致 β 细胞损伤甚至凋亡。为研究桑叶黄酮对糖尿病小鼠体内抗氧化作用的影响,本研究通过腹腔注射四氧嘧啶建立糖尿病小鼠模型,并比较桑叶黄酮

治疗对糖尿病小鼠模型心肌线粒体 GSH、SOD、总钙和 ATP 含量。谷胱甘肽是一种含 γ -酰胺键和巯基的三肽,由谷氨酸、半胱氨酸及甘氨酸组成,存在于几乎身体的每一个细胞能帮助保持正常的免疫系统功能,并具有抗氧化作用、整合解毒作用^[21]。超氧化物歧化酶(SOD)是生物体系中抗氧化酶系的重要组成成员,广泛分布在微生物、植物和动物体内^[22]。本研究发现,桑叶黄酮治疗可显著升高四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠心肌线粒体 GSH 和 SOD,表明桑叶黄酮可显著增强糖尿病小鼠体内抗氧化活性。另外,本研究发现,经桑叶黄酮治疗的糖尿病小鼠不仅血糖水平显著降低,而且血胰岛素、肝糖原、肝 HK 以及肝 PK 等糖代谢指标显著升高,表明本研究使用的桑叶黄酮具有降血糖的作用,与张立雯等人的研究结果一致。张立雯等人^[19]研究发现,经 0.6 g/kg/d 灌胃治疗的 db/db 糖尿病小鼠空腹血糖水平显著低于未经治疗的糖尿病小鼠,表明桑叶黄酮可降低糖尿病小鼠血糖水平。

线粒体的钙离子输送量是心脏工作强度,或是由能量带动的心脏跳动强度的重要衡量指标^[23]。在高等动物机体的细胞中,95%的 ATP 来自其线粒体的氧化磷酸化过程,而有氧运动所需的能量,几乎完全依赖线粒体这种 ATP 产生的数量和速率^[24]。而本研究发现,桑叶黄酮治疗可显著升高四氧嘧啶诱导

的糖尿病小鼠心肌线粒体总钙和 ATP 含量均显著升高,表明桑叶黄酮显著增强糖尿病小鼠线粒体功能;另外,桑叶黄酮治疗可显著升高糖尿病小鼠心肌 CD31 mRNA 表达水平,而显著降低糖尿病小鼠心肌 α -SMA 和 Collagen I mRNA 表达水平,这与肖杨等^[25]人的研究结果一致,即:经药物治疗的糖尿病动物模型心肌 CD31 mRNA 表达增高,而心肌 α -SMA 和 Collagen I mRNA 表达增高,表明药物干预有效降低糖尿病动物模型心肌纤维化进程。结合本研究结果提示:桑叶黄酮可显著降低糖尿病小鼠心肌纤维化。

PPAR γ 通路在心脏组织中表达丰富,并且参与调控糖脂代谢和多个器官纤维化进程^[26,27],而 SIRT1/NF- κ B 信号通路被发现是心肌纤维化病变的核心调控信号通路^[28,29]。本研究结果显示:经桑叶黄酮治疗的糖尿病小鼠心肌 PPAR γ 和 SIRT1 mRNA 表达水平显著增高,而 NF- κ B mRNA 表达水平显著降低,这与张花治等^[30]人的研究结果一致,该研究发现:红芪多糖可改善 db/db 小鼠糖尿病心肌病心肌纤维化,其机制与激活心肌 PPAR γ 信号通路和抑制 NF- κ B 信号通路有关。结合本研究结果表明:桑叶黄酮可能通过激活心肌 PPAR γ 信号通路和抑制 NF- κ B 信号通路改善糖尿病小鼠心肌纤维化。然而,需要指出的是,由于本次研究仅使用一个剂量的桑叶黄酮对糖尿病小鼠进行治疗,并且未使用相关抑制剂或基因敲除小鼠,所以本研究无法确认 PPAR γ 和 SIRT1/NF- κ B 信号通路是桑叶黄酮的作用靶点。

综上所述,桑叶黄酮可显著降低糖尿病小鼠血糖水平,改善其糖代谢,增强糖尿病小鼠心肌线粒体功能和改善心肌纤维化病情,其具体作用机制可能与激活心肌 PPAR γ 信号通路和抑制 NF- κ B 信号通路有关。

参考文献(References)

- [1] Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications[J]. Nat Rev Nephrol, 2020, 16(7): 377-390
- [2] Garrahy A, Moran C, Thompson CJ. Diagnosis and management of central diabetes insipidus in adults [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2019, 90(1): 23-30
- [3] Faris M, Alliance I, Hassanein M. Diabetes and Ramadan: Practical Guidelines 2021[M]. 2021
- [4] 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) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(4): 311-398
- [5] Juan J, Yang H. Prevalence, Prevention, and Lifestyle Intervention of Gestational Diabetes Mellitus in China [J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(24): 9517
- [6] Faulkner A, Dang Z, Avolio E, et al. Multi-Omics Analysis of Diabetic Heart Disease in the db/db Model Reveals Potential Targets for Treatment by a Longevity-Associated Gene[J]. Cells, 2020, 9(5): 1283
- [7] Wang W, Li Z, Zheng Y, et al. Circulating microRNA-92a level predicts acute coronary syndrome in diabetic patients with coronary heart disease[J]. Lipids in Health & Disease, 2019, 18(1): 22
- [8] Ritchie RH, Abel ED. Basic Mechanisms of Diabetic Heart Disease[J]. Circ Res, 2020, 126(11): 1501-1525
- [9] Li H, Li D, Yang Z, et al. Flavones Produced by Mulberry Flavone Synthase Type I Constitute a Defense Line against the Ultraviolet-B Stress[J]. Plants (Basel), 2020, 9(2): 215
- [10] 王咏梅, 陈冰, 曹俊明, 等. 桑叶黄酮对凡纳滨对虾肠道黏膜形态和肠道菌群的影响[J]. 动物营养学报, 2020, 32(4): 1817-1825
- [11] Li M, Hassan FU, Tang Z, et al. Mulberry Leaf Flavonoids Improve Milk Production, Antioxidant, and Metabolic Status of Water Buffaloes[J]. Frontiers in Veterinary Science, 2020, 4(7): 599
- [12] Wang B, Yang C T, Diao Q Y, et al. The influence of mulberry leaf flavonoids and Candida tropicalis on antioxidant function and gastrointestinal development of preweaning calves challenged with Escherichia coli O141: K99 [J]. Journal of Dairy Science, 2018, 101(7): 6098-6108
- [13] Okesola MA, Ajiboye BO, Oyinloye BE, et al. Effect of Solanum macrocarpon Linn leaf aqueous extract on the brain of an alloxan-induced rat model of diabetes[J]. J Int Med Res, 2020, 48(6): 3000605 20922649
- [14] Gagloev BV, Pozdeyeva NA, Al-Darraj IO. Concentration of VEGF-A in the intraocular fluid of rats with alloxan model of diabetes mellitus[J]. Vestn Oftalmol, 2021, 137(2): 12-17
- [15] Ghavami G, Muhammadnejad S, Amanpour S, et al. Bioactivity Screening of Mulberry Leaf Extracts and two Related Flavonoids in Combination with Cisplatin on Human Gastric Adenocarcinoma Cells [J]. Iran J Pharm Res, 2020, 19(2): 371-382
- [16] Varghese SM, Thomas J. Polyphenolic constituents in mulberry leaf extract (M. latifolia L. cv. BC259) and its antidiabetic effect in streptozotocin induced diabetic rats[J]. Pak J Pharm Sci, 2019, 32(1): 69-74
- [17] Li M, Hassan FU, Tang Z, et al. Mulberry Leaf Flavonoids Improve Milk Production, Antioxidant, and Metabolic Status of Water Buffaloes[J]. Front Vet Sci, 2020, 4(7): 599
- [18] Wang Y, Li M, Yu X, et al. Mulberry leaf flavonoids protect against glucotoxicity-induced INS-1 cell apoptosis [J]. J Tradit Chin Med, 2019, 39(2): 153-159
- [19] 张立雯, 宿树兰, 戴新新, 等. 桑叶有效组分对 db/db 小鼠肠道菌群的调节作用[J]. 药学报, 2019, 54(5): 121-130
- [20] Attanayake AP, Jayatilaka KAPW, Mudduwa LKB, et al. β -cell Regenerative Potential of Selected Herbal Extracts in Alloxan Induced Diabetic Rats [J]. Curr Drug Discov Technol, 2019, 16(3): 278-284
- [21] Titova AA, Mavlikeev MO, Kaligin MS, et al. Early ultra- and microstructural alterations in rat pancreas in alloxan-induced diabetes mellitus[J]. Ultrastruct Pathol, 2020, 44(1): 61-70
- [22] Ismail HK, Al-Kennany ER. Correlation of malondialdehyd and glutathione levels with pathological changes of sheep liver infected with hydatid cyst [J]. Iraqi Journal of Veterinary Sciences, 2020, 26 (Suppl. II): 151-157
- [23] Azadmanesh J, Lutz WE, Coates L, et al. Direct detection of coupled proton and electron transfers in human manganese superoxide dismutase[J]. Nature Communications, 2021, 12(1): 2079
- [24] Luongo TS, Lambert JP, Gross P, et al. The mitochondrial Na⁺/Ca²⁺ exchanger is essential for Ca²⁺ homeostasis and viability [J]. Nature, 2017, 545(7652): 93-97
- [25] 肖杨, 吴青青, 姜筱蕊, 等. 肉桂醛减轻压力负荷诱导的小鼠心肌纤维化的实验观察[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(011): 869-873

- 单 / 双切口完成双侧内固定治疗腰椎退行性疾病 [J]. 脊柱外科杂志, 2019, 17(3): 183-186
- [9] Singhatanadgige W, Sukthuyat A, Tanaviriyachai T, et al. Risk factors for polyetheretherketone cage subsidence following minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2021, 163(9): 2557-2565
- [10] Faiz KW. VAS--visual analog scale [J]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2014, 134(3): 323
- [11] Fujimori T, Okuda S, Iwasaki M, et al. Validity of the Japanese Orthopaedic Association scoring system based on patient-reported improvement after posterior lumbar interbody fusion [J]. *Spine J*, 2016, 16(6): 728-736
- [12] Bridwell KH, Lenke LG, McEnery KW, et al. Anterior fresh frozen structural allografts in the thoracic and lumbar spine. Do they work if combined with posterior fusion and instrumentation in adult patients with kyphosis or anterior column defects?[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1995, 20(12): 1410-1418
- [13] 孙英飞, 石东平, 张启栋, 等. 不同 BMI 单节段腰椎退行性病变患者经腰椎后路 360° 融合术治疗效果及预后对比 [J]. *中华全科医学*, 2019, 17(6): 902-905
- [14] 丁一, 海涌, 杨晋才, 等. CEUS 与 MRI 对单节段腰椎退行性疾病 PLIF 术后腰椎多裂肌损伤评估价值 [J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2020, 35(5): 74-76
- [15] 卫沛然, 邹德威, 陈晓明, 等. 后路减压 Dynesys 动态固定与后路减压融合内固定治疗单节段腰椎退行性疾病的临床疗效的比较[J]. *颈腰痛杂志*, 2014, 35(2): 90-95
- [16] 王正安, 曾忠友, 宋永兴, 等. 经肌间隙入路通道腰椎固定融合术的并发症[J]. *中国矫形外科杂志*, 2019, 27(5): 390-395
- [17] Jenkins NW, Parrish JM, Nolte MT, et al. Charlson Comorbidity Index: An Inaccurate Predictor of Minimally Invasive Lumbar Spinal Fusion Outcomes[J]. *Int J Spine Surg*, 2021, 15(4): 770-779
- [18] 袁驰, 丁凌志, 滕晓, 等. 后中线腰椎融合术与微创经椎间孔腰椎间融合术治疗单节段腰椎退行性疾病的疗效比较[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2020, 35(11): 14-17
- [19] 孙延桃, 韩雪昆, 方玮, 等. 单侧 MIS-TLIF 与传统 TLIF 手术治疗腰椎退行性疾病的疗效对比[J]. *颈腰痛杂志*, 2019, 40(1): 55-57
- [20] Mehta VA, McGirt MJ, Garcés Ambrossi GL, et al. Trans-foraminal versus posterior lumbar interbody fusion: comparison of surgical morbidity[J]. *Neurol Res*, 2011, 33(1): 38-42
- [21] 高金伟, 梁伟之, 常甲楠. MIS-TLIF 与 TLIF 手术治疗单节段腰椎退行性疾病疗效比较[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2020, 35(11): 6-9
- [22] Hung SF, Liao JC, Tsai TT, et al. Comparison of outcomes between indirect decompression of oblique lumbar interbody fusion and MIS-TLIF in one single-level lumbar spondylosis [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 12783
- [23] Yu B, Zhang J, Pan J, et al. Psychological and Functional Comparison between Minimally Invasive and Open Transforaminal Lumbar Interbody Fusion for Single-Level Lumbar Spinal Stenosis[J]. *Orthop Surg*, 2021, 13(4): 1213-1226
- [24] Chen X, Song Q, Wang K, et al. Robot-assisted minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion versus open transforaminal lumbar interbody fusion: a retrospective matched-control analysis for clinical and quality-of-life outcomes [J]. *J Comp Eff Res*, 2021, 10(10): 845-856
- [25] 王振军. MIS-TLIF 手术与传统开放手术治疗腰椎退行性疾病的疗效及术后多裂肌损伤情况比较 [J]. *颈腰痛杂志*, 2019, 40(6): 817-819
- [26] Ye JH, Ding JL, Xiang ZY, et al. Minimally invasive anterior oblique lumbar interbody fusion (OLIF) for degenerative lumbar disease[J]. *Asian J Surg*, 2020, 43(12): 1214-1215
- [27] Lo WC, Tsai LW, Yang YS, et al. Understanding the Future Prospects of Synergizing Minimally Invasive Transforaminal Lumbar Interbody Fusion Surgery with Ceramics and Regenerative Cellular Therapies [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3638
- [28] Dong HH, Dong CL, Kim HS, et al. Clinical Results and Complications of Endoscopic Lumbar Interbody Fusion for Lumbar Degenerative Disease: A Meta-Analysis [J]. *World Neurosurgery*, 2021, 145(2): 396-404
- [29] Du JP, Wang XH, Shan LQ, et al. Safety and Efficacy of Minimally Invasive Transforaminal Lumbar Interbody Fusion Combined with Gelatin Sponge Impregnated with Dexamethasone and No Drainage Tube after Surgery in the Treatment of Lumbar Degenerative Disease [J]. *Orthop Surg*, 2021, 13(3): 1077-1085
- [30] 曾腾辉, 杨欣建, 顾洪生, 等. MIS-TLIF 内固定治疗在腰椎退变性疾病患者中的应用及效果[J]. *医学综述*, 2014, 20(14): 2642-2644

(上接第 1238 页)

- [26] Jeong J, Bae SY, Choi J. Identification of toxicity pathway of diesel particulate matter using AOP of PPAR γ inactivation leading to pulmonary fibrosis[J]. *Environment International*, 2021, 147: 106339
- [27] Zhang C, Luo X, Chen J, et al. Osteoprotegerin Promotes Liver Steatosis by Targeting the ERK-PPAR- γ -CD36 Pathway[J]. *Diabetes*, 2019, 68(10): 1902-1914
- [28] Lee, Kim, Kwon. PKC δ Mediates NF- κ B Inflammatory Response and Downregulates SIRT1 Expression in Liver Fibrosis [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(18): 4607
- [29] Ren B, Feng J, Yang N, et al. Ginsenoside Rg3 attenuates angiotensin II-induced myocardial hypertrophy through repressing NLRP3 inflammasome and oxidative stress via modulating SIRT1/NF- κ B pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 98(9): 107841
- [30] 张花治, 金智生, 王东旭, 等. 红芪多糖对 db/db 小鼠糖尿病心肌病心肌纤维化的改善作用 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(3): 239-243