健脾清化方对高脂饮食诱导肥胖小鼠胰岛细胞分化的影响

王　华[1]，秦　利[2]，陈　月[1*]
（1. 上海市宝山区中西医结合医院内分泌科，上海 201900；2. 上海交通大学医学院附属新华医院内分泌科，上海 200092）

摘要：目的 分析健脾清化方对高脂饮食诱导肥胖小鼠胰岛细胞分化的影响。**方法** 选用 6 周龄雄性 C57BL/6 小鼠适应性喂养 1 周后，随机分为正常组及高脂组。造模成功后，高脂组随机分为模型组及健脾清化方组，干预 6 周后检测各组小鼠体质量、空腹血糖（fasting bloodglucose，FBG）、空腹胰岛素（fasting insulin，FINS）、糖耐量、脂代谢指标，及苏木精 - 伊红染色观察小鼠胰腺组织形态和结构，并通过免疫荧光共染观察小鼠胰岛 α 细胞、β 细胞及祖细胞标记物神经源素（neurogenin，Ngn）3 的数量及分布。**结果** 第 5 周，高脂组体质量较正常组显著增加（$P < 0.01$），健脾清化方组体质量较模型组降低（$P < 0.05$）。在注射葡萄糖 30 min 后，模型组较正常组血糖显著升高（$P < 0.01$）。在注射葡萄糖 30、60、90、120 min 后，健脾清化方组血糖水平较模型组均显著降低（$P < 0.01$），曲线下面积显著降低（$P < 0.01$）。健脾清化方组 FINS 水平明显降低（$P < 0.01$）。健脾清化方组较模型组血清胆固醇、三酰甘油水平降低（$P < 0.01$）。荧光共染显示，健脾清化方组胰岛 β 细胞、α 细胞明显增多，β 细胞去分化标记 - 祖细胞标记物 Ngn3 明显减少。**结论** 健脾清化方“从脾论治”，能有效降低高脂饮食诱导肥胖小鼠血糖、血脂及胰岛素水平，可能与其逆转胰岛 β 细胞去分化作用有关。

关键词：健脾清化方；高脂饮食；肥胖；胰岛细胞；去分化
中图分类号：R932；R587　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2023)06-0561-06
DOI：10.13683/j.wph.2023.06.008

Effects of Jianpi Qinghua recipe on differentiation of islet cells in obese mice induced by high fat diet

WANG Hua[1], QIN Li[2], CHEN Yue[1*]
(*1. Department of Endocrinology, Shanghai Baoshan District Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 201900, China; 2. Department of Endocrinology, Xinhua Hospital Affiated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China*)

Abstract: ***Objective*** To analyze the effect of Jianpi Qinghua decoction on islet cell differentiation in obese mice induced by high fat diet. ***Methods*** Six-week-old male C57BL/6 mice were randomly divided into normal group and high fat diet group after adaptive feeding for 1 week. After successful modeling, the high-fat group was randomly divided into model group and Jianpi Qinghua decoction group. After 6 weeks of intervention, body mass, fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS), glucose tolerance and lipid metabolism indexes of mice in each group were measured. Hematoxylin-eosin staining was used to observe the morphology and structure of pancreatic tissue. Immunofluorescence co-staining was used to observe the quantity and distribution of α cells, β cells and progenitor cell marker neurogenin (Ngn) 3. ***Results*** At the 5th week, the body weight of the high fat group was significantly increased compared with the normal group ($P < 0.01$), and the body weight of the Jianpi Qinghua decoction group was decreased compared with the model group ($P < 0.05$). After 30 min of glucose injection, blood glucose of the model group was significantly higher than that of the normal group ($P < 0.01$). After 30, 60, 90 and 120 min of glucose injection, the blood glucose level and area under the curve of

收稿日期：2023-03-28
作者简介：王华，主治医师，硕士，研究方向：中医治疗内分泌相关疾病。
通信作者：陈月，主任医师，博士，研究方向：中医治疗内分泌相关疾病。
基金项目：上海市宝山区科学技术委员会科技创新专项资金医学卫生项目(20-E-16)；宝山区医学重点学(专)科建设、糖尿病规范化管理专科(BSZK-2023-A08)

Jianpi Qinghua decoction group were significantly decreased compared with model group ($P<0.01$). FINS levels in Jianpi Qinghua decoction group were significantly decreased ($P<0.01$). The levels of serum cholesterol and triacylglycerol in Jianpi Qinghua decoction group were lower than those in model group ($P<0.01$). Fluorescence co-staining showed that β-cell and α-cell in Jianpi Qinghua decoction group increased significantly, and Ngn3, a marker of β-cell dedifferentiation and progenitor cell, was significantly decreased. ***Conclusion*** Jianpi Qinghua decoction can effectively reduce the levels of blood glucose, blood lipid and insulin in obese mice induced by high fat diet, which may be related to reversing the dedifferentiation of pancreatic β cells.

Key words: Jianpi Qinghua recipe; high fat diet; obesity; islet cell; dedifferentiation

我国是全球糖尿病（diabetes mellitus，DM）患者人数最多的国家，且目前患病率仍急剧暴增，已超11.6%[1]。胰岛β细胞功能障碍是2型DM（diabetes mellitus type 2，T2DM）发生发展的关键机制。传统认为功能衰退源于β细胞过早凋亡，近年研究显示胰岛β细胞去分化才是早期胰岛功能障碍的主要原因，且认为这一过程具有可逆性[2]。

健脾清化方是我科长期应用于临床的“从脾论治”DM的经验方，能有效降低T2DM患者血糖水平，改善胰岛细胞早时相分泌功能[3]，在指导生活方式基础上能延缓糖耐量减低人群血糖升高[4]。健脾清化方干预后，T2DM模型大鼠胰岛细胞团块内胰岛素信使RNA表达增强，胰腺组织胰腺十二指肠同源框蛋白1（pancreatic and duodenal homeobox factor 1，*PDX1*）基因表达水平亦显著提高[5]，而*PDX1*是胰岛细胞分化的重要转录因子，在β细胞重塑上起到重要作用。既往研究显示，高脂饮食可诱导小鼠发生胰岛β细胞去分化[6—7]，故本研究以高脂饮食诱导肥胖小鼠模型作为研究对象，观察健脾清化方对小鼠胰岛β细胞功能及胰岛细胞分化的影响，为临床提供理论支持，报道如下。

1 材料与方法

1.1 动物与制剂

清洁级C57BL/6雄性小鼠20只，6周龄，体质量（21.11±1.08）g，由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供，生产许可证号：SCXK（沪）2017-0005。动物饲养于上海中医药大学动物实验房，使用许可证号：PZSHUTCM190823004。

健脾清化方：黄芪15 g，党参15 g，黄连3 g，黄芩9 g，山药15 g，葛根15 g，黄精15 g，鬼箭羽15 g。由上海中医药大学附属曙光医院制剂科制备提供，煎煮、过滤并离心取得上清液，浓缩每克浸膏含有1.3 g生药。

1.2 模型制备及分组

C57BL/6小鼠适应性喂养1周后，随机分为正常组（6只）普通饲料喂养及高脂组（14只）60%高脂肥胖饲料（D12492）喂养。16周后，测各组小鼠体质量，当高脂组体质量≥正常组1.2倍，则视为造模成功[8]。共12只小鼠造模成功，随机分为健脾清化方组及模型对照组，每组6只。按体表面积法计算灌胃剂量为0.1 ml/10 g（体质量），将该药量稀释，模型组给予等剂量的0.9%氯化钠溶液，一日1次，疗程6周。

1.3 试剂与仪器

血糖仪及试纸购自德国罗氏ACCU-CHEK公司；酶联免疫吸附试验（enzyme linked immunosorbent assay，ELISA）试剂盒购自美国ALPCO公司；抗胰岛素抗体（EPR17359）、抗胰高血糖素抗体（EP3070）、抗神经源素（neurogenin，Ngn）3抗体购自Abcam公司；苏木精（H3136）、伊红（E4009）购自Sigma公司；自动生化分析仪购自日本日立高新技术公司；脱水机、病理切片机（RM2235）购自上海徕卡仪器有限公司；包埋机购自天津天利航空机电有限公司；正置光学显微镜购自日本尼康；冻台、组织摊片机购自武汉俊杰电子有限公司。

1.4 胰腺取材及胰腺组织形态学检测

干预 6 周、禁食 12 h 后，腹腔注射 3% 戊巴比妥钠溶液（30 mg/kg 体质量）进行麻醉，腹部消毒，打开腹部暴露胆管和胰管，随后迅速截取各组小鼠的整个胰腺，平铺于锡纸置于多聚甲醛中固定。

胰腺组织苏木精 - 伊红（hematoxylin and eosin，HE）染色：将各组固定后的胰腺组织，石蜡包埋切片，进行 HE 染色，在显微镜下观察切片上胰腺组织形态变化，在不同视角下采集图像。

胰腺免疫荧光染色：石蜡切片常规预处理后通过抗原修复、内源性过氧化氢酶灭活、血清白蛋白液封闭、一抗二抗反应及封片等进行胰腺组织的免疫荧光染色。

1.5 观察指标

每周日 9 ：00 至 10 ：00 测各组小鼠体质量并记录；腹腔葡萄糖耐量试验（intraperitoneal glucose tolerance test，IPGTT）：麻醉前测空腹 0 min 血糖，腹腔注射葡萄糖（30 g/kg 体质量）后分别在 30、60、90、120 min 测血糖浓度，并计算曲线下面积（area under the curve，AUC）；

根据小鼠胰岛素检测 ELISA 试剂盒操作说明书，测空腹胰岛素（fasting insulin，FINS）水平；

测小鼠血清总胆固醇（total cholesterol，TC），三酰甘油（triacylglycerol，TG）。

1.6 统计学方法

采用 SPSS21.0 软件进行统计学分析。变量符合正态分布，计量资料用（$\bar{x}\pm s$）表示，两组间数据比较采用 t 检验，两组以上数据比较采用单因素方差分析。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠体质量变化

造模前，正常组和高脂组体质量差异无统计学意义（$P>0.05$）。

造模成功后，模型组较正常组体质量显著增加（$P<0.01$）；造模成功后前 5 周，健脾清化方组体质量较模型组降低（$P<0.05$），第 6 周健脾清化方组体质量较模型组显著减低（$P<0.01$），见表 1。

表 1 造模成功后小鼠体质量变化（单位：g）

Table 1 Changes in body mass of miceafter the mold wassuccessful(unit: g)

周数	正常组（n=6）	模型组（n=6）	健脾清化方组（n=6）
1	33.68±3.07	44.73±2.41**	39.67±4.64$^{\triangle}$
2	33.73±3.27	46.63±2.86**	41.33±4.36$^{\triangle}$
3	34.15±3.14	47.52±2.57**	42.40±4.84$^{\triangle}$
4	33.93±2.93	48.23±2.18**	42.97±4.51$^{\triangle}$
5	33.85±3.55	48.18±2.08**	43.15±5.01$^{\triangle}$
6	34.07±3.94	47.78±2.07**	41.55±4.19$^{\triangle\triangle}$

注：较正常组，*$P<0.05$，**$P<0.05$；较模型组，$^{\triangle}P<0.05$，$^{\triangle\triangle}P<0.01$。

Note: *vs* the normal group, *$P<0.05$, **$P<0.05$; *vs* the model group, $^{\triangle}P<0.05$, $^{\triangle\triangle}P<0.01$.

2.2 小鼠血糖水平变化

较正常组，模型组在注射葡萄糖 30 min 后血糖显著升高（$P<0.01$）。较模型组，健脾清化方组注射葡萄糖 30、60、90、120 min 血糖水平及 AUC 显著降低（$P<0.01$），见表 2。

表 2 小鼠血糖水平变化

Table 2 Changes of blood sugar level in mice

指标 注射葡萄糖后血糖/mmol·L^{-1}	正常组（n=6）	模型组（n=6）	健脾清化方组（n=6）
0 min	5.63±1.07	8.10±1.69	7.30±1.44
30 min	12.78±2.09	20.23±3.52**	14.10±4.58$^{\triangle\triangle}$
60 min	8.90±2.02	17.70±3.22**	11.70±2.63$^{\triangle\triangle}$
90 min	6.67±1.02	13.52±3.49**	9.57±1.89$^{\triangle\triangle}$
120 min	6.73±0.56	11.58±1.85**	9.08±1.97$^{\triangle\triangle}$
AUC	17.27±2.13	30.65±3.96**	21.78±4.95$^{\triangle\triangle}$

注：较正常组，**$P<0.01$；较模型组，$^{\triangle\triangle}P<0.01$。

Note: *vs* the normal group, **$P<0.01$; *vs* the model group, $^{\triangle\triangle}P<0.01$.

2.3 小鼠胰岛素敏感性变化

模型组较正常组 FBG 显著升高（$P<0.01$），而健脾清化方组较正常组降低（$P<0.01$），但较模型组差异无统计学意义（$P>0.05$）。

模型组较正常组 FINS 分泌水平升高，但差异无统计学意义（$P>0.05$），而健脾清化方组较模型组明显降低（$P<0.01$）。从稳态模型胰岛素抵抗指

数（homeostasis model assessment of insulin resistance，HOMA-IR）来看，模型组较正常组显著升高（$P<0.01$），而健脾清化方组 HOMA-IR 水平较模型组显著降低（$P<0.01$），见表 3。

表 3 小鼠胰岛素敏感性变化

Table 3 Changes of insulin sensitivity in mice

指标	正常组（$n=6$）	模型组（$n=6$）	健脾清化方组（$n=6$）
FBG/mmol·L^{-1}	5.63±1.07	8.10±1.69**	7.30±1.44**
FINS/μIU·ml^{-1}	19.89±14.15	31.96±5.89	20.50±5.19$^{\triangle\triangle}$
HOMA-IR	5.24±4.74	11.44±2.77**	6.57±1.68$^{\triangle\triangle}$

注：较正常组，**$P<0.01$；较模型组，$^{\triangle\triangle}P<0.01$。

Note: *vs* the normal group, **$P<0.01$; *vs* the model group, $^{\triangle\triangle}P<0.01$.

2.4 小鼠脂代谢变化

模型组较正常组 TC、TG 水平显著升高（$P<0.01$），而健脾清化方组 TC 较正常组显著升高（$P<0.01$），较模型组 TC 显著降低（$P<0.01$），TG 有所降低（$P<0.05$），见表 4。

表 4 小鼠脂代谢变化

Table 4 Changes of lipid metabolism in mice

指标	正常组（$n=6$）	模型组（$n=6$）	健脾清化方组（$n=6$）
TC/mmol·L^{-1}	1.57±0.64	8.92±0.84**	4.38±1.02**$^{\triangle\triangle}$
TG/mmol·L^{-1}	0.32±0.09	0.67±0.21**	0.44±0.14$^{\triangle}$
LDL-C/mmol·L^{-1}	1.21±0.34	1.30±0.77	1.27±0.51

注：较正常组，**$P<0.01$；较模型组，$^{\triangle}P<0.05$，$^{\triangle\triangle}P<0.01$。

Note: *vs* the normal group, **$P<0.01$; *vs* the model group, $^{\triangle}P<0.05$, $^{\triangle\triangle}P<0.01$.

2.5 小鼠胰岛形态变化

取各组胰腺，通过 HE 染色观察胰岛形态，各组小鼠胰岛形态之间无明显形态学改变，见图 1。

2.6 胰岛 α 细胞和 β 细胞变化

正常组胰岛内 α 细胞少数分布于外圈，多数 β 细胞集中于圈内，模型组 α 细胞增多并广泛分布于胰岛外圈，也开始在胰岛内部出现，β 细胞明显减少（$P<0.01$）。根据荧光强度结果，健脾清化方组胰岛 β 细胞 /α 细胞比例明显增多（$P<0.01$），见图 2。

2.7 β 细胞和 Ngn3 比较

Ngn3 在正常组中主要表达在胰岛外，且数量较少，模型组胰岛内 Ngn3 水平明显上升（$P<0.01$），而健脾清化方组 Ngn3 主要表达在胰岛外圈，胰岛内表达明显少于模型组（$P<0.01$），根据荧光强度结果，健脾清化方组胰岛 Ngn3/β 细胞比例明显增多（$P<0.01$），见图 3。

3 讨论

肥胖及伴随的脂质代谢紊乱而导致的“脂毒学说”在胰岛功能损伤机制中占重要地位[9—10]，胰岛 β 细胞功能损伤是 T2DM 发生发展的关键机制。近来学者发现，胰岛 β 细胞去分化才是胰岛功能障碍的原因，β 细胞反向褪去成熟细胞的特征，分化成具有多项分化潜能的内分泌祖细胞或其他类型的胰岛细胞，进而丧失部分或全部胰岛素分泌能力[2]。同时证实了胰岛 β 细胞去分化过程可逆，当胰岛素解除糖毒性后，去分化胰岛 β 细胞可重新分化为成熟胰岛 β 细胞。

高脂饮食带来的多种脂毒性产物，尤其是游离脂肪酸的升高，可诱导胰岛 β 细胞发生去分化[11]。另外，*Ngn3* 是胰岛祖细胞标志基因，也是胰腺干细胞向胰岛细胞分化调控中的一个重要转录因子[12]。当小鼠胰岛功能衰退时，胰腺内出现表达为 Ngn3 的干细胞，当分离小鼠胚胎将该细胞注入损伤胰腺组织时，Ngn3 细胞分化成 β 细胞[13]。

我科经验方健脾清化方由《脾胃论》首方“补脾气降阴火升阳汤”化裁而来，该方通过阴阳调和，改善消渴患者口干多饮、消食善饥等“中满”“内热”症状，在降糖同时可纠正糖、蛋白质、脂肪代谢紊乱，增加靶细胞对胰岛素敏感性[14] 及减少炎症反应[15]，帮助维持胰岛 β 细胞数量，改善胰岛功能衰竭，恢复糖脂代谢平衡，抑制胰岛 β 细胞去分化，驱动胰岛 α 细胞向 β 细胞转分化，促进前体细胞再分化，以此来延缓甚至逆转 DM 发生发展。

本研究模拟了多数肥胖患者因饮食因素发生糖

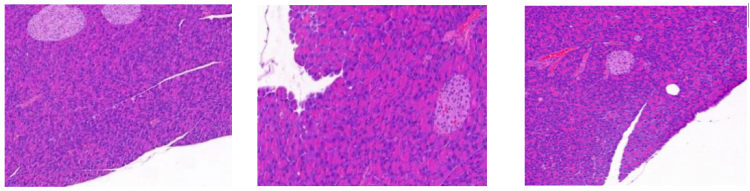
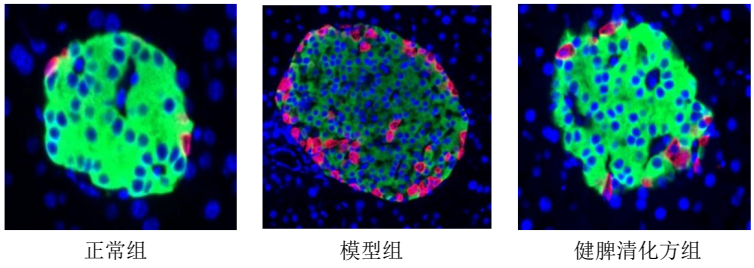


图 1 各组小鼠胰岛形态 HE 染色图（×200）

Figure 1　HE staining of islet morphology of mice in each group（×200）

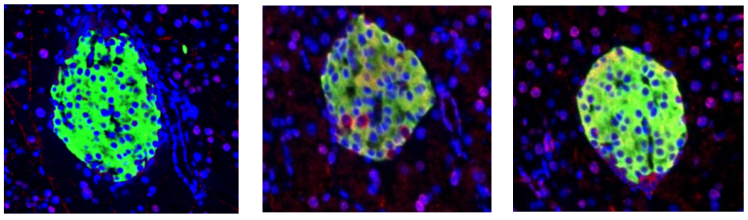


注：绿色为胰岛素，红色为胰高血糖素，蓝色为二脒基苯基吲哚。

Note: green for insulin, red for glucagon, blue for diaminidine phenyl indole.

图 2　小鼠胰腺 β 细胞 /α 细胞免疫荧光染色及荧光强度（×400）

Figure 2　Pancreatic β/α cellular immunofluorescence staining and fluorescence intensity ratio of mice（×400）



注：绿色为胰岛素，红色为 Ngn3，蓝色为二脒基苯基吲哚。

Note: green for insulin, red for Ngn3, blue for diaminidine phenyl indol.

图 3　小鼠胰腺 Ngn3/β 细胞免疫荧光染色及荧光强度（×400）

Figure 3　Pancreatic Ngn3/β cellular immunofluorescence staining and fluorescence intensity ratio of mice（×400）

代谢紊乱的自然发病过程。本研究治疗组体质量较模型组显著下降，模型组较正常组在注射葡萄糖 30 min 后血糖显著升高，健脾清化方组较模型组注射葡萄糖 30、60、90、120 min 血糖水平及 AUC 显著降低。模型组较正常组 FBG 显著升高，而健脾清化方组较正常组降低。模型组较正常组 TC、TG 水平显著升高，而健脾清化方组 TC 较正常组显著升高，较模型组 TC 显著降低，TG 有所降低。健脾清化方组 FINS 分泌水平较模型组明显降低。模型组 HOMA-IR 较正常组显著升高，而健脾清化方组 HOMA-IR 水平较模型组显著降低。上述结果与课题组前期研究结果一致[16]。

既往研究显示，中药对胰岛细胞分化的作用机制可能与其有效成分改变了某些微 RNA 的表达有关[17]。本研究中，在胰岛形态无明显形态学改变同时，模型组胰岛中标记胰高血糖素的 α 细胞明显增加，标记为胰岛素的 β 细胞明显减少，且 α 细胞和 β 细胞排列较紊乱，α 细胞不仅分布于胰岛外圈，也开

始在胰岛内部出现，健脾清化方组抗体标记的β细胞明显增多，而α细胞减少，Ngn3也较模型组减少，说明健脾清化方可能起到调节胰岛细胞分化的作用。

本研究创新点在于观察健脾清化方对高脂饮食诱导肥胖小鼠胰岛细胞分化的影响，以往有关中医药在胰岛细胞分化领域研究极少，但该研究存在一定局限性，包括样本量较少，胰腺组织有限，未对影响胰岛β细胞分化相关转录因子表达水平进行检测以进一步证实研究结果。今后我们将进一步完善相关检测，探讨健脾清化方改善胰岛功能的具体机制，提供更科学有力的证据。

4 结论

健脾清化方“从脾论治”，能有效降低高脂饮食诱导肥胖小鼠血糖、血脂及胰岛素水平，可能与其逆转胰岛β细胞去分化作用有关。

参考文献：

[1] Hu C, Jia W. Diabetes in China: epidemiology and genetic risk factors and their clinical utility in personalized medication[J]. Diabetes, 2018, 67(1): 3-11.

[2] Cinti F, Bouchi R, Kim-Muller JY, *et al*. Evidence of β-cell dedifferentiation in human type 2 diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(3): 1044-1054.

[3] 徐隽斐, 侯瑞芳, 顾逸梦, 等. 健脾清化方对2型糖尿病(气阴两虚型)血糖波动的作用研究[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(9): 1674-1676.

[4] 朱蕴华, 张晓天, 陆灏. 60例糖耐量低减居民中医药干预一年的临床观察[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(7): 1674-1675.

[5] 张振华, 陶枫, 刘瑾, 等. 健脾清化方对糖尿病大鼠β细胞分泌功能及*PDX-1*基因表达的影响[C]. 第十二届全国中医糖尿病大会论文集, 2010: 96-100.

[6] Abebe T, Mahadevan J, Bogachus L, *et al*. Nrf2/antioxidant pathway mediates β cell self-repair after damage by high-fat diet-induced oxidative stress[J]. JCI Insight, 2017, 2(24): e92854.

[7] 黄成虎. 脂毒性对胰岛β细胞去分化的影响及胰岛局部GLP-1的保护作用及机制[D]. 武汉: 华中科技大学, 2015.

[8] 王芃芃, 黄磊, 伍晓雄, 等. 高脂饮食对小鼠脂质代谢和*leptin*基因表达水平的影响[J]. 中国实验动物学报, 2008, 16(1): 40-44.

[9] Hu HQ, Qiao JT, Liu FQ, *et al*. The STING-IRF3 pathway is involved in lipotoxic injury of pancreatic β cells in type 2 diabetes[J]. Mol Cell Endocrinol, 2020, 518: 110890.

[10] Vilas-Boas EA, Almeida DC, Roma LP, *et al*. Lipotoxicity and β-cell failure in type 2 diabetes: oxidative stress linked to NADPH oxidase and ER stress[J]. Cells, 2021, 10(12): 3328.

[11] 邹潇, 赖晓阳. 高脂饲料饲养对小鼠胰岛β细胞去分化的影响及苯扎贝特对其保护的作用研究[J]. 南昌大学学报(医学版), 2019, 59(4): 21-26.

[12] Gribben C, Lambert C, Messal H, *et al*. Ductal Ngn3-expressing progenitors contribute to adult β cell neogenesis in the pancreas[J]. Cell stem cell, 2021, 28(11): 2000-2008.

[13] Xu X, D'Hoker J, Stangé G, *et al*. β cells can be generated from endogenous progenitors in injured adult mouse pancreas[J]. Cell, 2008, 132(2): 197-207.

[14] 刘亚华, 韩煦, 金燊懿, 等. 健脾清化方调控RasGRP1/P38 MAPK通路影响肠道通透性对高脂饮食诱导肥胖小鼠胰岛素抵抗的改善作用[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5): 2647-2651.

[15] 张妍, 舒祥兵, 陈淑雯, 等. 健脾清化方对代谢综合征合并糖调节受损患者代谢指标及超敏C反应蛋白、游离脂肪酸的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2019, 33(4): 34-38.

[16] 龚凡, 陈清光, 陆灏. 基于IKKε在代谢中的作用探讨健脾清化方对饮食介导肥胖小鼠体脂影响及其机制[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(6): 79-83.

[17] 李欣颖, 关海东, 王巍. MicroRNA与胰岛β细胞的再生与分化及中药的靶向治疗[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(7): 1188-1194.

(编辑：虞 瑛)