郭笑言, 迟晓星, 褚航宇, 等. 大豆异黄酮对亚急性衰老糖尿病大鼠的降糖及睾丸修复作用 [J]. 食品工业科技, 2026, 47(12): 428−436. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025050128
GUO Xiaoyan, CHI Xiaoxing, CHU Hangyu, et al. Hypoglycemic and Repairing Testes Effects of Soybean Isoflavones on Subacute Aging Diabetic Rats[J]. Science and Technology of Food Industry, 2026, 47(12): 428−436. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025050128

·营养与保健·

大豆异黄酮对亚急性衰老糖尿病大鼠的降糖及睾丸修复作用

郭笑言[1], 迟晓星[1,2,3,*], 褚航宇[1], 王鹤霖[1], 王　颖[1,2,3,*]
（1.黑龙江八一农垦大学食品学院, 黑龙江大庆 163319;
2.黑龙江省农产品加工与质量安全重点实验室, 黑龙江大庆 163319;
3.黑龙江八一农垦大学杂粮工程技术研究中心, 黑龙江大庆 163319）

摘　要: 目的：探究大豆异黄酮（soybean isoflavones，SIF）对亚急性衰老糖尿病大鼠降血糖、睾丸的修复作用和潜在的作用机制。方法：采用 SIF 灌胃干预亚急性衰老糖尿病大鼠 6 周后，检测大鼠空腹血糖、体质量、口服葡萄糖耐量试验及胰岛素水平；采用酶联免疫试剂盒检测睾丸中超氧化物歧化酶（superoxide Dismutase，SOD）、丙二醛（malondialdehyde，MDA）、过氧化氢酶（Catalase，CAT）和谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-Px）的水平，观察睾丸组织形态学变化；同时检测睾丸中 Janus 激酶（janus kinase，JAK）/信号转导和转录激活因子 3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）信号通路相关基因和蛋白的表达情况。结果：SIF 能显著降低大鼠空腹血糖、口服葡萄糖耐量试验-血糖曲线下面积（oral glucose tolerance test-area under the curve，OGTT-AUC）、胰岛素含量，显著升高体质量（P<0.01），且低、中、高剂量 SIF 干预均能够调节大鼠氧化应激，其中高剂量 SIF 干预效果最为显著（P<0.01）。此外，SIF 还可以显著下调 *P53*、*JAK*、*STAT3*、*Bax* 基因和蛋白表达量，显著上调 *Bcl-2* 基因和蛋白表达量，其中高剂量 SIF 干预效果最为显著（P<0.01）。结论：SIF 通过协同调控血糖、减轻氧化应激及抑制 JAK/STAT3 通路，显著改善亚急性衰老糖尿病大鼠的睾丸损伤，为开发生殖功能障碍的功能性食品提供新策略。

关键词: 大豆异黄酮, 亚急性衰老糖尿病大鼠, 降血糖, 睾丸损伤, JAK/STAT3 信号通路
中图分类号: TS201.4　　**文献标识码:** A　　**文章编号:** 1002−0306(2026)12−0428−09
DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2025050128
本文网刊:

Hypoglycemic and Repairing Testes Effects of Soybean Isoflavones on Subacute Aging Diabetic Rats

GUO Xiaoyan[1], CHI Xiaoxing[1,2,3,*], CHU Hangyu[1], WANG Helin[1], WANG Ying[1,2,3,*]
（1.College of Food Science and Technology, Heilongjiang Bayi Agricultural University, Daqing 163319, China;
2.Heilongjiang Key Laboratory of Agricultural Products Processing and Quality Safety, Daqing 163319, China;
3.Coarse Grain Engineering Technology Research Center, Heilongjiang Bayi Agricultural Reclamation University, Daqing 163319, China）

Abstract: Objective: To investigate the effect and potential mechanisms of soybean isoflavones (SIF) on the efficacy of lowering blood glucose and repairing testes in rats with subacute aging diabetes mellitus. Methods: After 6 consecutive weeks of administration of SIF by gavage on subacute aging diabetic rats, the fasting blood glucose, body weight, oral glucose tolerance and insulin levels were measured in rats. Also, enzyme-linked immunosorbent assay kits were used to detect

收稿日期: 2025−05−16
基金项目: 黑龙江省自然科学基金（LH2021H055）; 国家自然科学基金（81673170）; 江淮杂粮产业工程技术研发创新基地项目（2025024）。
作者简介: 郭笑言（2001−）, 女, 硕士研究生, 研究方向: 食品营养健康科学与技术, E-mail: 1761890188@qq.com。
*** 通信作者:** 迟晓星（1976−）, 女, 博士, 教授, 研究方向: 食品营养与质量安全, E-mail: chixiaoxing@sina.com。
王颖（1979−）, 女, 博士, 教授, 研究方向: 农产品加工与贮藏工程及食品质量与安全, E-mail: wychen156@163.com。

the levels of superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GSH-Px), and the morphological changes. Moreover, expression of genes and proteins related to janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) signaling pathway was measured in testes. Results: SIF could significantly reduce fasting blood glucose, oral glucose tolerance test-area under the curve (OGTT-AUC), insulin secretion, and increase body mass in rats (P<0.01). All doses of SIF (low, medium, and high doses) reduced oxidative stress, with high-doses SIF had the most significant effect (P<0.01). In addition, SIF significantly down-regulated *P53*, *JAK*, *STAT3*, and *BAX* at both gene and protein levels, and significantly up-regulated *Bcl-2* from both gene and protein levels, in which high-doses SIF showed the most significant effect (P<0.01). Conclusion: SIF significantly ameliorated testicular damage in subacute aging diabetic rats by synergistically regulating blood glucose, attenuating oxidative stress, and inhibiting the JAK/STAT3 pathway, providing a new strategy for the development of functional foods for reproductive dysfunction.

Key words: soybean isoflavones; subacute aging diabetic rats; hypoglycemia; testicular injury; JAK/STAT3 signaling pathway

糖尿病是一种慢性全身代谢性疾病, 由遗传和环境因素的长期组合引起[1]。随着世界人口逐渐走向老龄化, 衰老也逐渐成为学术界研究与讨论的焦点。目前约有 4.63 亿成年人患有糖尿病[2], 据估计, 2045 年糖尿病患者将达到 7 亿[3], 65 岁以上的糖尿病患者将达到 2.76 亿[4]。目前大量研究发现, 衰老与糖尿病存在密切联系, 且睾丸损伤的衰老对老年男性的生活质量有严重的影响, 其中糖尿病也是引起男性生殖损伤的重要并发症之一。男性糖尿病患者中 23%~60% 都存在生殖损伤, 并常造成男性睾丸生精功能障碍, 其发病率是正常人的 5 ~10 倍[5]。市场上出现了一些可以发挥降血糖作用的药物, 其中二甲双胍是临床用于治疗 2 型糖尿病(T2D)的代表性药物[6]。虽然其临床降血糖效应很明显, 但长期口服给药会对胃肠道、皮肤、神经和肝脏等几个系统产生负面影响, 而且很容易发展依赖性[7]。因此, 寻找毒副作用小, 依赖性小的植物生物活性物质用于老年糖尿病群体的预防和治疗成为目前的研究热点。

大豆异黄酮(soybean isoflavones, SIF)是从豆科植物中提取出来的一种次生代谢产物, 因其结构与雌二醇相似而被归类为植物雌激素[8]。大豆异黄酮也是一种植物来源的多酚, 可以提高抗氧化酶活性、降低氧化应激损伤, 在调节血糖、抗氧化、抗衰、抗炎、抗癌、降血脂方面发挥功效[9−13]。体内实验证实, 口服或静脉注射大豆异黄酮对活性氧(reactive oxygen species, ROS)诱导的一系列慢性疾病有一定的保护作用[14−15]。且已有研究证明, 大豆异黄酮被认为是具有抗神经退行性疾病作用的生物活性成分。临床研究表明, SIF 可显著改善绝经后妇女及阿尔茨海默病患者的认知能力[16−17]。然而, 目前国内外对大豆异黄酮的研究多聚焦于女性激素调节及男性生殖毒性评估, 关于大豆异黄酮对亚急性衰老糖尿病引发睾丸损伤的保护作用及机制研究的报道较少。

基于此, 本研究通过 D-半乳糖联合链脲佐菌素(STZ)诱导亚急性衰老糖尿病大鼠模型, 系统评估 SIF 对大鼠空腹血糖、体质量、口服葡萄糖耐量等指标的影响, 初步探讨其是否具有降血糖作用, 并观察 SIF 对亚急性衰老糖尿病大鼠睾丸损伤的修复作用并探讨其作用机制。研究成果将为 SIF 应用于亚急性衰老糖尿病睾丸损伤的干预提供理论依据, 并为开发兼具降糖与生殖保护功能的食药两用产品奠定科学基础。

1　材料与方法

1.1　材料与仪器

SD 雄性大鼠(10 周龄, 200±10 g)　购自哈尔滨医科大学附属第二医院, 生产许可证号: SCXK-(黑)2024-002; 大豆异黄酮(纯度: 90%)　西安旭全生物技术有限公司; 大鼠繁殖饲料　长春市亿斯实验动物有限公司; D-半乳糖　上海源叶生物科技有限公司; 链霉佐菌素(Streptozotocin, STZ)　北京兰杰柯科技有限公司; 磷酸盐缓冲液(Phosphate Buffered Saline, PBS)、柠檬酸钠缓冲溶液　Solarbio 公司; 超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)测试盒、过氧化氢酶(Catalase, CAT)试剂盒、丙二醛(Malondialdehyde, MDA)测试盒、谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione peroxidase, GSH-PX)试剂盒　苏州格锐思生物科技有限公司; 胰岛素(Insulin, INS)试剂盒　武汉伊莱瑞特生物科技有限公司。

安稳+型血糖仪　三诺生物传感股份有限公司; SPECTRO star Nano 全波长酶标仪　德国 BMG LABTECH 公司; DGA-9080A 电热恒温培养箱　海森信公司; DK-8D 型水浴锅　上海博迅医疗生物有限公司; 5424 高速离心机、LC-LX-LRF50D 高速离心机　美国 Eppendorf 公司; VORTEX-5 漩涡震荡仪　上海书培实验设备有限公司; SLK-O3000-S 脱色摇床仪　SCILOGEX 公司; SVE-2 型垂直电泳仪　Servicebio 公司; NanoVue Plus 超微量分光光度计　Cytiva 公司; ABI QuantStudio 1 荧光定量 PCR 仪　赛默飞世尔科技公司。

1.2　实验方法

1.2.1　实验分组与处理　经黑龙江八一农垦大学动物伦理委员会批准(审批号: SPXY2024017), 所有大鼠在符合 GB 14925-2023《实验动物环境及设施》标准的 SPF 级动物房(温度 25±1 ℃、湿度 55%±5%)中饲养, 全程遵循动物福利伦理准则。7 d 适应性喂

养后，将它们随机分为正常组（NM）和糖尿病组。NM 组喂食正常饮食，而糖尿病组喂食高脂肪饮食 42 d，颈背注射 D-半乳糖（125 mg/kg），构建亚急性衰老模型。随后注射链脲佐菌素（STZ）溶液（40 mg/kg）建立亚急性衰老糖尿病模型。一周后，空腹 10 h 测定空腹血糖（FBG），FBG大于 16.7 mmol/L 被认为糖尿病模型成功[18]。衰老糖尿病组进一步细分为五组：疾病模型（MD）组、二甲双胍组（MET）、SIF 低剂量（L-SIF）组、SIF 中剂量（M-SIF）组和 SIF 高剂量（H-SIF）组。NM 和 MD组每天给予生理盐水，MET 组给予 100 mg/kg 二甲双胍，L-SIF、M-SIF、H-SIF 组分别给予 100、200、300 mg/kg 大豆异黄酮灌胃。42 d 后空腹 12 h，采用乙醚麻醉，对大鼠解剖取血，收集血清，并取出睾丸组织，一部分冻存于 −80 ℃，一部分用 4% 多聚甲醛固定液固定。

1.2.2 大鼠空腹血糖、体质量、葡萄糖耐量、胰岛素含量测定 每两周空腹 10 h 测定大鼠 FBG，观察大鼠的生长并测定大鼠体质量。实验结束前一天对大鼠进行口服葡萄糖耐量试验（oral glucose tolerance test，OGTT）。在禁食 12 h 后，从大鼠尾静脉采集血液，在 0 h 测定 FBG。灌胃给予 2 g/kg葡萄糖溶液，在 30、60 和 120 min 分别测定血糖，试验结束后计算血糖曲线下面积（Area under the curve，AUC）。

$$AUC(mmol/L\cdot h)=\sum\left[\frac{(BG_n+BG_{n+1})}{2}\times(t_{n+1}-t_n)\right]$$

式中：AUC 表示血糖曲线下面积，mmol/L·h；BG 表示不同时间点的血糖值，mmol/L；t 表示时间，h。

在 4 ℃ 下，血液样本以 3000 r/min 离心 10 min，取上清液，按照酶联免疫试剂盒说明书，测定血清中胰岛素（insulin，INS）含量。

1.2.3 睾丸抗氧化指标测定 称取 1 g 大鼠睾丸组织，加入 10 mL PBS 缓冲液用研磨机研磨，5000 r/min、4 ℃ 离心 10 min，取上清液待用。按照酶联免疫试剂盒说明书，取上清液测定睾丸组织中 SOD、MDA、CAT 和 GSH-Px 的含量。

1.2.4 组织病理学检查 取睾丸组织，以质量分数 4% 多聚甲醛固定液固定，用石蜡包埋，切为 5 μm 厚度的切片，脱蜡复水后，进行苏木素伊红（HE）染色，于显微镜下观察睾丸组织的病理学变化。

1.2.5 qPCR 检测 *P53*、*JAK*、*STAT3*、*Bcl-2*、*Bax* 基因 mRNA 表达 qPCR 参照舒欣等[19] 的试验方法并稍加修改，将 50 mg 睾丸组织放入 2 mL 无酶研磨管中并尽量剪碎，置于液氮中冷却 2~3 s，取出后加入 1 mL 裂解液和研磨珠进行研磨。室温放置 5 min，加入 0.2 mL 氯仿，振荡器上充分振荡混匀 30 s，室温放置 2~3 min。放于 12000 r/min，4 ℃ 离心 10 min，然后吸取含总 RNA 的上层至一新的离心管中。加入 0.5 mL 异丙醇，颠倒数次混匀，室温沉淀 10 min。12000 r/min，4 ℃ 离心 10 min，得到 RNA沉淀。弃去上清液，加入 1 mL 75% 乙醇，轻轻颠倒混匀，以清洗 RNA 沉淀。12000 r/min，4 ℃ 离心 2 min，弃去液体。室温倒置晾干 5~10 min。加入适量 DEPC 处理水使 RNA 沉淀溶解，并用分光光度计测定 RNA 浓度和纯度，使用逆转录试剂盒将其转为 cDNA，42 ℃ 孵育 15 min，85 ℃ 加热 5 s失活。qPCR 扩增采用如下步骤：95 ℃ 预变形 2 min，二步循环法反应（95 ℃ 变性 2 s，60 ℃ 退火延伸30 s），40 个循环，得到 *P53*、*JAK*、*STAT3*、*Bcl-2* 和 *Bax* 的 Ct 值，*GAPDH* 为内参，通过 $RQ=2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 mRNA 表达量。目的基因及引物序列见表 1。

表 1 用于 qPCR 分析的引物序列
Table 1 Primer sequence for qPCR

基因名称	序列（5'→3'）
GAPDH	正向ACTCTACCCACGGCAAGTTC 反向TGGGTTTCCCGTTGATGACC
P53	正向GGTTCGTGTTTGTGCCTGTC 反向GTGCTCTCTTTGCACTCCCT
JAK	正向GGAATGTACTGGGCGTCTTGG 反向TGTCAGTGCATCAAATGAGGGC
STAT3	正向AGGAGCACCCTGAAGCTGA 反向AGGTCGTTGGTGTCACACAG
Bcl-2	正向CGACTTTGCAGATGTCCA 反向ATGCCGGTTCAGGTACTCAG
Bax	正向ATCGAGCAGAGAGGATGGCT 反向ACTCGCTCAGCTTCTTGGTG

1.2.6 Western blot 检测 P53、JAK、STAT3、Bcl-2、Bax 蛋白表达 Western blot 参照 HE 等[20] 的试验方法并稍加修改，大鼠睾丸组织加入放射免疫沉淀试验缓冲液（RIPA）和苯甲磺酰氟（PMSF）。根据 BCA 方法确定蛋白质浓度，并将四分之一体积的蛋白质负载缓冲液加入离心管中，然后沸水浴 10 min，得到睾丸样本蛋白。在十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳（SDS-PAGE）分离后，转移模型。稀释一抗（TBST 溶解的 5% 脱脂牛奶），4 ℃ 孵育过夜。用 TBST 在室温下脱色摇床上洗三次，每次 5 min。将二抗用 TBST 稀释 5000 倍，室温下孵育 30 min 后，用 TBST 在室温下脱色摇床上洗三次，每次 5 min 用增强化学发光（ECL-A 和 ECL-B）对蛋白质带进行色处理，用荧光成像仪观察结果，用 Alpha 软件定量分析 Western blot 的灰度值。

1.3 数据处理

采用 SPSS 26.0 和 GraphPad Prism 8.0 统计软件对实验数据进行分析、处理和绘制。实验结果表示为平均值±标准差。采用单因素方差分析 One-way ANOVA 的 Tukey's 检验检测差异的显著性，$P<0.05$ 表示差异显著，$P<0.01$ 表示差异极显著。

2 结果与分析

2.1 SIF 对大鼠空腹血糖、体质量、OGTT 和胰岛素的影响

由图 1a 可知，给药前，STZ 诱导的亚急性衰老糖尿病大鼠显示更高的 FBG 水平，与 NM 组相比，

MD 组的 FBG 极显著提高 6.71 倍（P<0.01），表明 T2D 大鼠造模成功。经 6 周给药处理后，与 MD 组相比，MET、L-SIF、M-SIF 和 H-SIF 组 FBG 水平均极显著降低 63.88%、38.61%、42.51%、59.11%（P<0.01），存在剂量依赖性，其中 H-SIF 组对亚急性衰老糖尿病大鼠 FBG 的降低效果与 MET 组效果相当，表明 SIF 可以降低亚急性衰老糖尿病大鼠的血糖，缓解糖尿病症状。苑慧敏等[21] 研究发现，经过大豆异黄酮治疗后，T2DM 小鼠的 FBG 可以明显降低，与本实验结果一致。

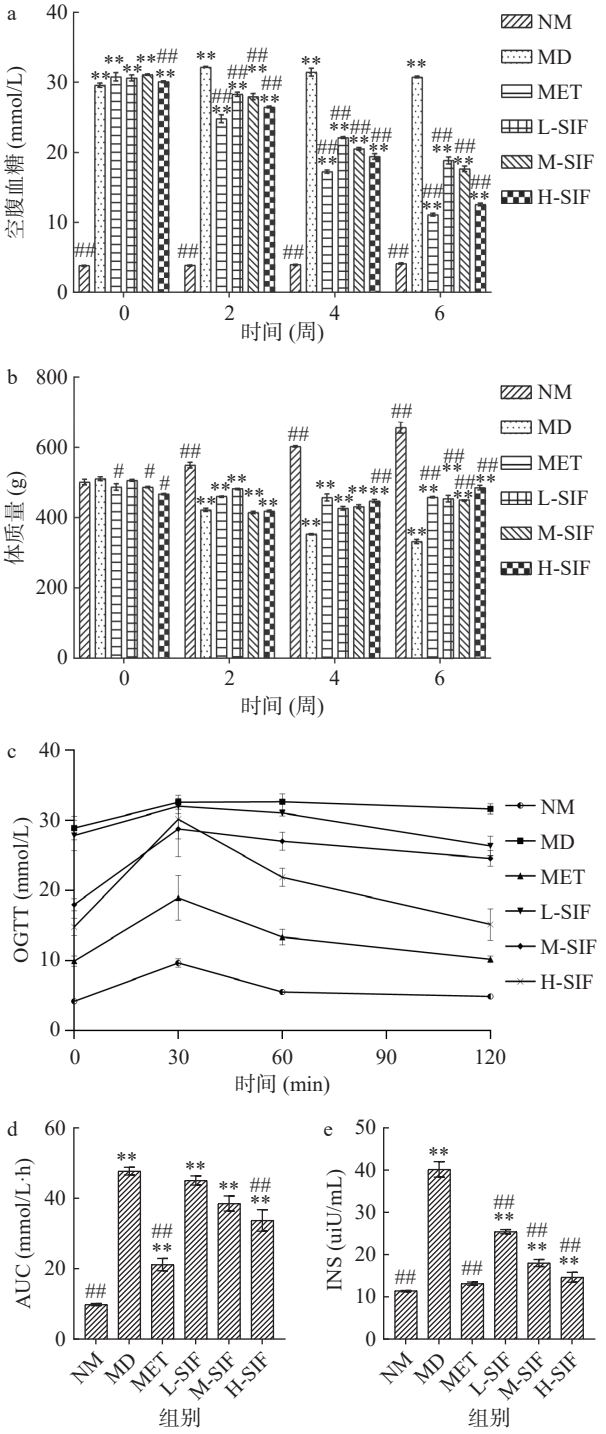


图 1　SIF 对大鼠空腹血糖(a)、体质量(b)、口服糖耐量(c)、AUC(d)、胰岛素(e)的影响

Fig.1　Effects of SIF on fasting blood glucose (a), body weight (b), oral glucose tolerance (c), AUC (d), and insulin (e) in rats

注：与 NM 组相比，*P<0.05，**P<0.01；与 MD 组相比，#P<0.05，##P<0.01，图 2、图 4、图 5 同。

体重的降低被认为是糖尿病的典型特征，与葡萄糖代谢缺陷和组织蛋白过度分解有关[22]。由图 1b 可知，给药前（0 周），MD 组体质量显著高于 MET，M-SIF 和 H-SIF 组（P<0.05），这可能与个体对造模药物（STZ/D-半乳糖）敏感性差异有关，属于随机分组后的偶然现象；6 周后，与 NM 组相比，MD 组大鼠体质量下降49.45%，差异极其显著（P<0.01），表明亚急性衰老糖尿病模型导致大鼠体质量严重减轻。经二甲双胍和 SIF 饮食干预后，与 MD 组相比，MET、L-SIF、M-SIF 和 H-SIF 组大鼠体质量分别极显著增加 38.03%、36.83%、35.66%、46.24%（P<0.01），其中 H-SIF 组体重增加最多，且存在剂量依赖性，表明 SIF 可缓解亚急性衰老糖尿病引起的体质量减轻。这种改善作用可能是大豆异黄酮干预后上调 GLUT-4 葡萄糖转运体的表达，促进肌肉和脂肪组织对葡萄糖的摄取，从而改善糖代谢，间接减少因糖尿病导致的异常体重下降[23]，这一结果与 MISIAKIEWICZ-HAS 等[24] 的发现相符。

口服葡萄糖耐量是检测胰腺 β 细胞调节血液中葡萄糖的能力的重要指标[25]。由图 1c 可知，MET 与 H-SIF 组大鼠血糖恢复能力较好。由图 1d 可知，与 NM 组相比，MD 组大鼠 AUC 值极显著升高 3.86 倍（P<0.01），表明 MD 组大鼠存在严重的糖代谢异常。经二甲双胍和 SIF 饮食干预后，与 MD 组相比，MET 组和 H-SIF 组大鼠 OGTT-AUC 值分别极显著降低 55.68% 和 29.34%（P<0.01）；L-SIF 组和 M-SIF 组虽分别降低 5.59% 和 19.26%，但差异无统计学意义（P>0.05）。H-SIF 组的下降程度虽未优于 MET 组，但在 SIF 组中呈现剂量依赖性，H-SIF 组 AUC 值下降最明显，表明 SIF 干预对亚急性衰老糖尿病大鼠的糖耐量异常有一定的改善作用。这种改善的原因可能是大豆异黄酮通过激活胰腺 β 细胞的雌激素受体 β，增强葡萄糖刺激的胰岛素分泌，并减少 β 细胞凋亡，与 XIAO 等[26] 研究结果一致。

当机体出现胰岛素抵抗时，机体无法利用正常量的胰岛素达到降低高血糖的效果，会分泌更多的胰岛素，使体内胰岛素增加，糖尿病加重[27]。由图 1e 可知，与 NM 组相比，MD 组大鼠胰岛素水平极显著升高 2.52 倍（P<0.01），说明 MD 组大鼠出现胰岛素抵抗。与 MD 组相比，MET、L-SIF、M-SIF 和 H-SIF 组胰岛素含量均极显著降低 67.27%、36.64%、55.19%、63.55%（P<0.01），且 SIF 组呈现剂量依赖性，其中 H-SIF 组对亚急性衰老糖尿病大鼠 INS 含量的降低效果与 MET 组效果相似，说明 SIF 可以有效改善亚急性衰老糖尿病大鼠胰岛素抵抗。这一发现与严静等[28] 报道的白耙齿菌提取物的作用相似，

进一步证实 SIF 可通过改善胰岛素抵抗缓解糖尿病症状。

2.2 SIF 对大鼠睾丸氧化应激的影响

氧化应激被认为是 T2D 及其相关并发症的基本生理机制[29], 也是组织和器官功能逐渐衰老的作用机制的主流学说之一, 抑制氧化应激和炎症反应能够有效改善糖尿病雄性大鼠生殖功能[30−31]。衰老大鼠睾丸中 SOD、CAT 和 GSH-Px 之间相互作用, 无法抑制 ROS 的水平, 从而导致蛋白质、脂质和 DNA 的氧化, 加重氧化应激损伤[32]。SOD 和 CAT 是哺乳动物中常见的抗氧化酶, 在减少体内氧化应激方面发挥着重要作用[33], 而 MDA 是生物体内自由基作用于脂质发生过氧化反应的氧化终产物, 其含量可以间接反映自由基的产生情况和机体组织细胞的脂质过氧化程度。CAT 和 SOD 是机体内极其关键的细胞保护酶, 广泛存在于精浆和精子中[34]。

由图 2 可知, 与 NM 组相比, MD 组大鼠睾丸组织中 SOD、CAT 和 GSH-Px 含量极显著降低 64.55%、67.08%、47.14%, MDA 含量极显著升高 72.93%(P<0.01), 表明亚急性衰老糖尿病导致睾丸的氧化应激增强。与 MD 组相比, MET 组大鼠睾丸组织中 SOD、CAT 和 GSH-Px 活性分别极显著提高 149.84%、129.85%、145.92%, MDA 含量极显著下降 38.33%(P<0.01); L-SIF 组大鼠睾丸组织中 SOD和 GSH-Px 活性分别显著提高 61.45% 和 51.36%(P<0.01, P<0.05), MDA 含量极显著下降 30.74%(P<0.01); M-SIF 组大鼠睾丸组织中 SOD、CAT 和 GSH-Px 活性分别极显著提高 82.10%、79.42%、100.91%, MDA 含量极显著下降 38.52%(P<0.01); H-SIF 组大鼠睾丸组织中 SOD、CAT 和 GSH-Px 活性分别极显著提高 160.65%、132.95%、286.40%, MDA 含量极显著下降 47.33%(P<0.01), 其中 H-SIF组效果最好。

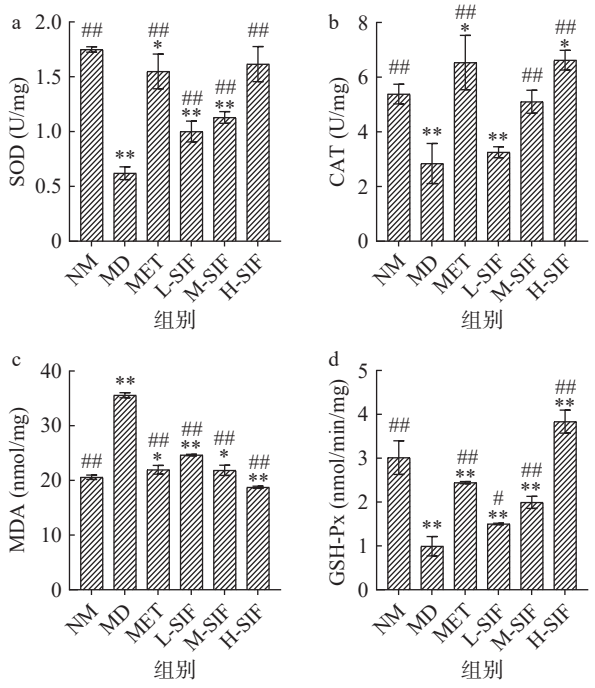


图 2 SIF 对大鼠 SOD 活性(a)、CAT 活性(b)、MDA 含量(c)、GSH-Px 活性(d)的影响

Fig.2 Effects of SIF on SOD activity (a), CAT activity (b), MDA content (c), and GSH-Px activity (d) in rats

结果表明, SIF 可以通过提高 SOD、CAT 和 GSH-Px 的活性以及降低 MDA 含量, 来提高糖尿病大鼠的抗氧化能力, 降低衰老和高血糖引起的氧化应激, 改善睾丸损伤。马文欣等[35] 研究发现, 通过 D-半乳糖诱导衰老大鼠睾丸损伤, 探讨枸杞糖肽对大鼠睾丸损伤的保护作用, 发现了枸杞糖肽减轻了睾丸的氧化应激, 证明了枸杞糖肽减轻因衰老导致的大鼠睾丸损伤, 这与本研究的结果相似。大豆异黄酮改善氧化应激的原因可能是其酚羟基通过直接供氢清除 ROS, 或间接激活抗氧化通路, 从而改善睾丸氧化应激[36−37]。

2.3 SIF 对大鼠睾丸组织形态的影响

根据图 3 可知, NM 组睾丸组织整体结构正常, 可见生精小管管腔结构基本正常, 内部各生精细胞丰富, 层次分明, 未见局部生精细胞变性坏死, 结构未见缺失(黑色箭头所示为生精细胞)。而 MD 组睾丸组织整体结构异常, 可见局部生精小管内上皮生精细胞排列紊乱, 精原、精母、精子细胞伴随不同程度的变性坏死, 细胞核萎缩, 层次紊乱; 局部管腔内可见坏死精子细胞残留的蛋白纤维素(红色箭头)。但 MET 和 H-SIF 组中, 衰老糖尿病大鼠的组织学缺陷明显修复, 特别是精原细胞、原代精母细胞和 Sertoli 细胞的数量。本研究中, 通过对睾丸组织形态的分析发现, 亚急性衰老糖尿病导致睾丸组织病变, 而 SIF 改善了大鼠睾丸组织形态, 说明 SIF 可能具有缓解糖尿病引起的睾丸组织病变的效果, 对睾丸具有良好的修复和保护作用。

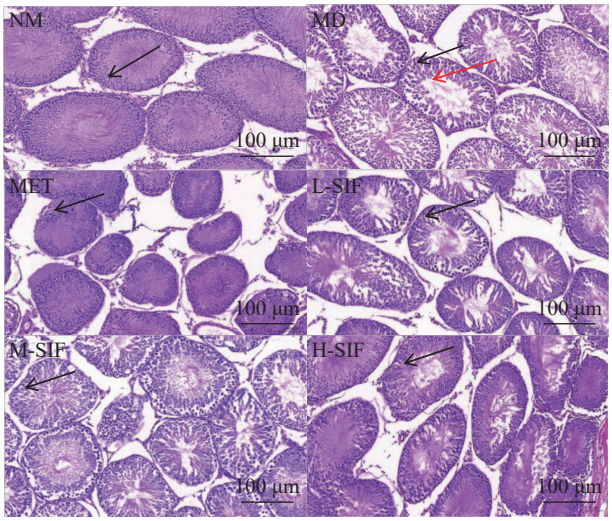


图 3 大鼠睾丸组织形态

Fig.3 Morphology of rat testicular tissue

2.4 SIF 对大鼠睾丸组织 JAK/STAT3 通路相关基因及蛋白表达的影响

研究表明, D-半乳糖诱导使亚急性衰老大鼠 mRNA 发生变化, *P53* 的表达与衰老程度呈正相关[38]。

由图 4 可知，与 NM 组相比，MD 组 *P53* 基因 mRNA 相对表达量极显著升高 9.52 倍（$P<0.01$），证实亚急性衰老糖尿病大鼠睾丸严重衰老。与 MD 组相比，MET 和 H-SIF 组 *P53* 基因 mRNA 相对表达量分别极显著降低 78.2%、59.6%（$P<0.01$），表明 SIF能够改善亚急性衰老糖尿病大鼠睾丸组织老化。JAK/STAT3 通路在代谢性疾病的发病机制中起着重要作用[39−40]。在慢性糖尿病状态下，糖基化晚期最终产物的积累和 JAK/STAT3 的上调促进炎症和细胞凋亡。与 NM 组相比，MD 组 *JAK* 和 *STAT3* 基因 mRNA 相对表达量水平极显著升高 12.72 倍、9.73 倍（$P<0.01$）。与 MD 组相比，MET 组 *JAK* 和 *STAT3* 基因 mRNA 相对表达量极显著下降 80.7%、77.4%; H-SIF 组 *JAK* 和 *STAT3* 基因 mRNA 相对表达量极显著下降 70.7%、62.1%，表明 SIF 抑制 JAK/STAT3 的表达，延缓糖尿病的发展。目前已有研究表明，高血糖引起生精细胞凋亡，其中线粒体凋亡通路是主要通过 Bcl-2 蛋白家族完成[41−42]。*Bcl-2* 为抑制细胞凋亡的发生基因，*Bax* 为诱导细胞凋亡的发生基因，并且 Bcl-2 是 STAT3 的底物之一。Bcl-2 蛋白家族包括众多凋亡诱导因子和凋亡抑制因子，其中 Bcl-2 和 Bax 是促进生精细胞凋亡的 2 个关键因子，Bcl-2 的主要作用是增加细胞对各种诱导凋亡刺激的抵抗能力，延长细胞寿命，而 Bax 使细胞对凋亡刺激更敏感，加速细胞凋亡，二者可相互形成二聚体发挥作用[43−44]。与 NM 组相比，MD 组睾丸组织中 *Bcl-2* 基因 mRNA 相对表达量极显著下降 96.9%（$P<0.01$），*Bax* 基因 mRNA 相对表达量极显著升高 9.54 倍（$P<0.01$），表明亚急性衰老糖尿病大鼠睾丸细胞严重凋亡。而相比于 MD 组，MET 组睾丸组织中 *Bcl-2* 基因 mRNA 相对表达量极显著升高 15.4 倍（$P<0.01$），*Bax* 基因 mRNA 相对表达量极显著下降 78.7%（$P<0.01$）; 给予 H-SIF 组睾丸组织中 *Bcl-2* 基因 mRNA 相对表达量极显著升高 4.74 倍（$P<0.01$），*Bax* 基因 mRNA 相对表达量极显著下降 55.1%（$P<0.01$），表明 SIF 改善亚急性衰老糖尿病大鼠睾丸损伤。

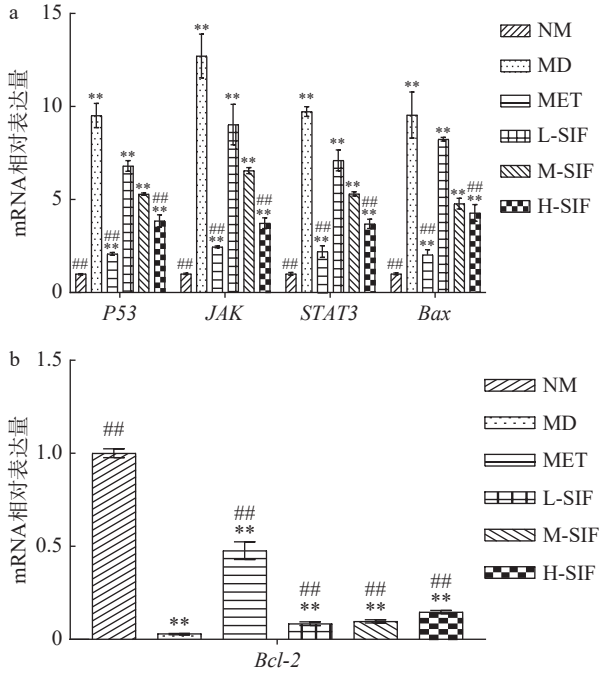


图 4　SIF 对大鼠睾丸 *P53*、*JAK*、*STAT3*、*Bax*、*Bcl-2* 基因表达水平的影响

Fig.4　Effect of SIF on the expression levels of *P53*, *JAK2*, *STAT3*, *Bax* and *Bcl-2* genes in rat testicles

为了进一步探讨 SIF 对血糖调节和睾丸修复的影响，利用 Western blot 验证 qPCR 的结果（图 5）。LI 等[45] 研究发现，衰老小鼠 P53 蛋白表达量升高加速睾丸衰老，而经过 BZBS 调节后衰老小鼠 P53 表达量下降，改善小鼠的精子质量。在亚急性衰老糖尿病大鼠睾丸蛋白表达的变化中，与 NM 组相比，MD 组 P53 的表达极显著升高 11.95 倍（$P<0.01$）。与 MD 组相比，MET 和 H-SIF 饮食干预后，P53 表达呈现出极显著下调趋势，分别下降 50.7%、39.6%（$P<0.01$）。该研究结果与 LI 等[45] 研究结果相似。RUAN 等[46] 研究发现，糖尿病模型小鼠 JAK/STAT3 信号通路被激活，而可食用藻类 *Ulva lactuca* 多糖干预后可抑制该信号通路，提示可食用藻类 *Ulva lactuca* 多糖可能通过 JAK/STAT3 信号通路来减少胰岛素抵抗，进而改善 T2D。与 NM 组相比，MD 组 JAK 和 STAT3 表达量极显著升高 2.71 倍、3.33 倍（$P<0.01$），表明睾丸组织中 JAK 和 STAT3 被激活。与 MD 组相比，经过二甲双胍和高剂量 SIF 饮食干预后，MET 组睾丸组织中 JAK 和 STAT3 蛋白表达量极显著降低 41.7%、52.2%，H-SIF 组睾丸组织中 JAK 和 STAT3 蛋白表达量极显著降低 31.6%、38.8%（$P<0.01$），这表明 SIF 抑制亚急性衰老糖尿病大鼠 JAK 和 STAT3 蛋白的活性。DU 等[47] 研究发现，SIF 对 T2D 小鼠睾丸细胞凋亡有抑制作用，这种影响可以通过 Bax 蛋白表达降低和 Bcl-2 蛋白的表达增加来实现。与 MD 组相比，MET 组睾丸组织中 Bcl-2 蛋白表达量极显著上升 2.45 倍（$P<0.01$），Bax 蛋白表达量极显著下降 52.9%（$P<0.01$），H-SIF 组睾丸组织中 Bcl-2 蛋白表达量极显著上升 1.91 倍（$P<0.01$），Bax 蛋白表达量极显著下降 26.7%（$P<0.01$），该研究结果与 DU 等[47] 研究结果相似。结果说明，SIF 可以抑制亚急性衰老糖尿病大鼠的衰老，刺激胰岛素对葡萄糖的吸收和利用，改善睾丸损伤。蛋白质印迹和实时荧光定量 PCR 结果表明，SIF 处理后，亚急性衰老糖尿病大鼠睾丸中相关蛋白的表达水平与 mRNA 表达水平的变化趋势一致。已有文献表明，在糖尿病及相关并发症中，JAK/STAT3 通路的总蛋白表达与其磷酸化激活水平常呈正相关趋势[48−49]。同时，结合细胞凋亡指标（Bcl-2/Bax）的显著改善，间接推测 SIF 可能通过抑制 JAK/STAT3 通路的过度激活来发挥保护作用。

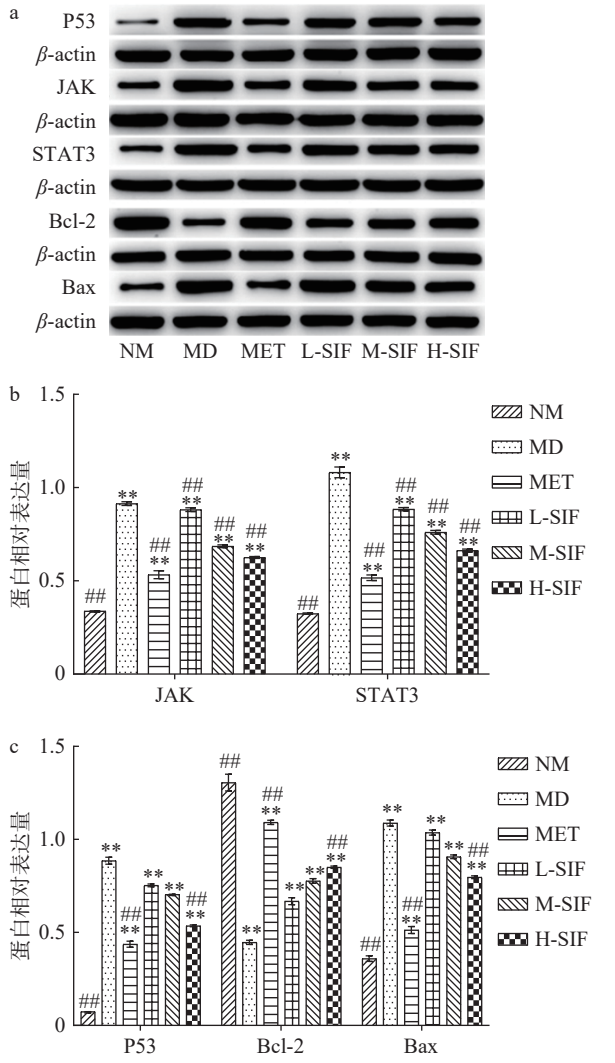


图 5 SIF 对大鼠睾丸 P53、JAK、STAT3、Bcl-2、Bax 蛋白表达水平的影响

Fig.5 Effect of SIF on the expression levels of P53, JAK, STAT3, Bcl-2 and Bax proteins in rat testicles

因此, SIF 修复亚急性衰老糖尿病睾丸损伤的机制可能是其通过抑制 JAK/STAT3 信号通路, 调节能量代谢紊乱和睾丸损伤, 其中 H-SIF 组效果最好。

3 结论

在本研究中, 通过检测空腹血糖指数、体质量、OGTT、胰岛素等不同参数, 综合评估了不同剂量 SIF 对亚急性衰老糖尿病大鼠降血糖的干预能力。其中 H-SIF 组的大鼠在控制空腹血糖和胰岛素方面表现出与 MET 相似性能。SIF 组大鼠中睾丸的 SOD、CAT、GSH-Px 含量增加及 MDA 含量降低, 表明了 SIF 具有抗氧化活性, 可以减轻亚急性衰老糖尿病引起的睾丸氧化应激损伤。P53 及 JAK/STAT3 信号通路的改善, 表明 SIF 可以抑制衰老, 刺激胰岛素和葡萄糖的吸收和利用, 改善睾丸损伤。综上所述, SIF 作为大豆活性物质, 具有降低血糖、改善衰老、修复睾丸损伤的功能, 其作用机制可能涉及对 JAK/STAT3 信号通路的调控, 但该结论尚需通过直接检测通路关键磷酸化水平等研究加以证实。

© The Author(s) 2026. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

参考文献

[1] GOLDENBERG R, PUNTHAKEE Z. Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome [J]. Canadian Journal of Diabetes, 2013, 37: S8−S11.

[2] LI Yongze, TENG Di, SHI Xiaoguang, et al. Prevalence of diabetes recorded in China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: National cross sectional study[J]. Bmj, 2020, 369: m997.

[3] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2022, 183: 109119.

[4] SINCLAIR A, SAEEDI P, KAUNDAL A, et al. Diabetes and global ageing among 65–99-year-old adults: Findings from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition[J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2020, 162: 108078.

[5] KYATHANAHALLI C, BANGALORE S, HANUMANTHAPPA K, et al. Experimental diabetes-induced testicular damage in prepubertal rats[J]. Journal of Diabetes, 2014, 6(1): 48−59.

[6] CHEN Lei, YAO Maojun, FAN Xiaoyun, et al. Dihydromyricetin attenuates streptozotocin-induced liver injury and inflammation in rats via regulation of NF-κB and AMPK signaling pathway[J]. eFood, 2020, 1(2): 188−195.

[7] ASMAN A G, HOOGENDOORN C J, McKEE M D, et al. Assessing the association of depression and anxiety with symptom reporting among individuals with type 2 diabetes[J]. Journal of Behavioral Medicine, 2020, 43(1): 57−68.

[8] 孟新静, 杨旭, 孟德尚, 等. 大豆次生代谢产物结构、生物活性及其作用机制研究进展[J]. 食品科学, 2024, 45(20): 35−47. [MENG Xinjing, YANG Xu, MENG Deshang, et al. Structures, biological activities and action mechanisms of secondary metabolites from soybean: A review[J]. Food Science, 2024, 45(20): 35−47.]

[9] MA Xiaohong, LI Xiaorong, MA Lili, et al. Soy isoflavones alleviate polycystic ovary syndrome in rats by regulating NF-κB signaling pathway[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 7215−7223.

[10] JAMILIAN M, ASEMI Z. The effects of soy isoflavones on metabolic status of patients with polycystic ovary syndrome[J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2016, 101(9): 3386−3394.

[11] WATANABE K, KAMEI Y, IGARASHI M, et al. Impact of a water-soluble soy extract on inflammation and gut microbiota in physiologically aged mice[J]. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 2025, 89(6): 884−893.

[12] CHEN Qianru, WANG Xianxian, YUAN Xiaolong, et al. Comparison of phenolic and flavonoid compound profiles and antioxidant and α-glucosidase inhibition properties of cultivated soybean (*Glycine max*) and wild soybean (*Glycine soja*)[J]. Plants, 2021, 10(4): 813.

[13] 张立永, 官丽辉. 大豆异黄酮对种公兔睾丸指数和某些激素含量的影响[J]. 中国兽医学报, 2015, 35(1): 155−158. [ZHANG Liyong, GUAN Lihui. Effects of soy isoflavone on the testis index and hormone contents of male rabbit[J]. Chinese Journal of Veterinary Science, 2015, 35(1): 155−158.]

[14] MORVARIDZADEH M, NACHVAK S M, AGAH S, et al.

Effect of soy products and isoflavones on oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Food Research International, 2020, 137: 109578.
[15] PANG Dejiang, YANG Chengcheng, LUO Qihui, et al. Soy isoflavones improve the oxidative stress induced hypothalamic inflammation and apoptosis in high fat diet-induced obese male mice through PGC1-alpha pathway[J]. Aging, 2020, 12(9): 8710−8727.
[16] GLEASON C E, FISCHER B L, DOWLING N M, et al. Cognitive effects of soy isoflavones in patients with Alzheimer's disease[J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2015, 47(4): 1009−1019.
[17] DUFFY R, WISEMAN H, FILE S E. Improved cognitive function in postmenopausal women after 12 weeks of consumption of a soya extract containing isoflavones[J]. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 2003, 75(3): 721−729.
[18] LEI Xiaocan, HUO Peng, WANG Yaohui, et al. *Lycium barbarum* polysaccharides improve testicular spermatogenic function in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Frontiers in Endocrinology, 2020, 11: 164.
[19] 舒欣, 孟维洪, 谢文静, 等. 黑豆-乳清双蛋白对大鼠十二指肠屏障和肝损伤的保护作用[J]. 食品工业科技, 2025, 46(5): 355−363. [SHU Xin, MENG Weihong, XIE Wenjing, et al. Protective effect of black soybean-whey blended protein on duodenal barrier injury and liver injury in rats[J]. Science and Technology of Food Industry, 2025, 46(5): 355−363.]
[20] HE Weiguo, LIU Huiqing, HU Linlin, et al. Icariin improves testicular dysfunction via enhancing proliferation and inhibiting mitochondria-dependent apoptosis pathway in high-fat diet and streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Reproductive Biology and Endocrinology, 2021, 19(1): 168.
[21] 苑慧敏, 李小琼, 朱立颖, 等. 大豆异黄酮对 2 型糖尿病小鼠脂代谢及肠道菌群结构的影响[J]. 营养学报, 2021, 43(6): 556−565. [YUAN Huimin, LI Xiaoqiong, ZHU Liying, et al. Improvement of lipid metabolism and intestinal flora structure by soybean isoflavones in type 2 diabetic mice[J]. Acta Nutrimenta Sinica, 2021, 43(6): 556−565.]
[22] AHERN A L, WOOLSTON J, WELLS E, et al. Clinical and cost-effectiveness of a diabetes education and behavioural weight management programme versus a diabetes education programme in adults with a recent diagnosis of type 2 diabetes: Study protocol for the Glucose Lowering through Weight management (GLoW) randomised controlled trial[J]. BMJ Open, 2020, 10(4): e035020.
[23] BENJANUWATTRA J, APAIJAI N, CHUNCHAI T, et al. Metformin preferentially provides neuroprotection following cardiac ischemia/reperfusion in non-diabetic rats[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease, 2020, 1866(10): 165893.
[24] MISIAKIEWICZ-HAS K, MACIEJEWSKA-MARKIEWICZ D, SZYPULSKA-KOZIARSKA D, et al. The influence of soy isoflavones and soy isoflavones with inulin on kidney morphology, fatty acids, and associated parameters in rats with and without induced diabetes type 2[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(10): 30.
[25] KARAKAYA J, AKIN S, KARAGAOGLU E, et al. The performance of hemoglobin A1c against fasting plasma glucose and oral glucose tolerance test in detecting prediabetes and diabetes[J]. Journal of Research in Medical Sciences, 2014, 19(11): 1051−1057.
[26] XIAO X, ERUKAINURE O L, GUO Y F, et al. Jasmine green tea improves glucose homeostasis and antioxidant activities with concomitant hypolipidemic activity in type 2 diabetic rats[J]. Food Bioscience, 2025, 69: 107011.
[27] 吴立玲, 刘志跃. 病理生理学(第 4 版)[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2025. [WU Liling, LIU Zhiyue. Pathophysiology (4th Edition)[M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2025.]
[28] 严静, 齐晋, 姜明国, 等. 白耙齿菌提取物对 2 型糖尿病小鼠的降糖作用及机制[J]. 食品工业科技, 2026, 47(2): 398−407. [YAN Jing, QI Jin, JIANG Mingguo, et al. Hypoglycemic effects and mechanism of metabolites of *Irpex lacteus* on type 2 diabetic mice[J]. Science and Technology of Food Industry, 2026, 47(2): 398−407.]
[29] DWORZAŃSKI J, STRYCHARZ-DUDZIAK M, KLISZCZEWSKA E, et al. Glutathione peroxidase (GPx) and superoxide dismutase (SOD) activity in patients with diabetes mellitus type 2 infected with Epstein-Barr virus[J]. PLoS One, 2020, 15(3): e0230374.
[30] LUO J, MILLS K, Le CESSIE S, et al. Ageing, age-related diseases and oxidative stress: What to do next?[J]. Ageing Research Reviews, 2020, 57: 100982.
[31] JACOB D K, HOOTEN N N, TRZECIAK R A, et al. Markers of oxidant stress that are clinically relevant in aging and age-related disease[J]. Mechanisms of Ageing and Development, 2013, 134(3-4): 139−157.
[32] ZHAO Haixia, SONG Laixin, MA Na, et al. The dynamic changes of Nrf2 mediated oxidative stress, DNA damage and base excision repair in testis of rats during aging[J]. Experimental Gerontology, 2021, 152: 111460.
[33] UMBAYEV B, ASKAROVA S, ALMABAYEVA A, et al. Galactose-induced skin aging: The role of oxidative stress[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2020, 2020(1): 7145656.
[34] SUDIRMAN S, SU C Y, TSOU D, et al. Hippocampus kuda protein hydrolysate improves male reproductive dysfunction in diabetic rats[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2021, 140: 111760.
[35] 马文欣, 刘畅, 蒲静, 等. 枸杞糖肽对 D-半乳糖致衰老大鼠睾丸的影响[J]. 中国兽医学报, 2025, 45(6): 1296−1304. [MA Wenxin, LIU Chang, PU Jing, et al. Effects of *Lycium barbarum* glycopeptide on testes of senescent rats induced by D-galactose[J]. Chinese Journal of Veterinary Science, 2025, 45(6): 1296−1304.]
[36] MESSINA M J, WOOD C E. Soy isoflavones, estrogen therapy, and breast cancer risk: Analysis and commentary[J]. Nutrition Journal, 2008, 7(1): 17.
[37] ZHANG Mengmeng, LIU Jingbo, YU Yiding, et al. Alleviates effects of γ-cyclodextrin/genistein inclusion complex on oxidative stress injury induced by organic hydrogen peroxide in PC12 cells via Nrf2/GPx4 signaling pathway[J]. Food Bioscience, 2025, 63: 105631.
[38] CHENG Ying, ZHANG Man, XU Rong, et al. p53 accelerates endothelial cell senescence in diabetic retinopathy by enhancing FoxO3a ubiquitylation and degradation via UBE2L6[J]. Experimental Gerontology, 2024, 188: 112391.
[39] FUKUTA M, SUZUKI K, KOJIMA S, et al. Suppressor of cytokine signalling 3 (SOCS3) expressed in podocytes attenuates glomerulonephritis and suppresses autoantibody production in an imiquimod-induced lupus model[J]. Lupus Science & Medicine, 2021, 8(1): e000426.
[40] GURZOV E N, STANLEY W J, PAPPAS E G, et al. The JAK/STAT pathway in obesity and diabetes[J]. The FEBS Journal, 2016, 283(16): 3002−3015.

［41］ ZHANG Jun, XIN Sheng, MAO Jiaquan, et al. The role of programmed cell death in diabetes mellitus-induced erectile dysfunction: From mechanisms to targeted therapy[J]. Reproductive Biology and Endocrinology, 2025, 23(1): 32.

［42］ SHI Guangjiang, LI Zhimei, ZHENG Jie, et al. Diabetes associated with male reproductive system damages: Onset of presentation, pathophysiological mechanisms and drug intervention[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017, 90: 562−574.

［43］ 王静, 陈耀平, 徐仙. 枸杞多糖对男性生殖保护作用的研究进展[J]. 中国男科学杂志, 2024, 38(2): 144−148. ［WANG Jing, CHEN Yaoping, XU Xian. Research progress on the protective effect of *Lycium barbarum* polysaccharide on male reproduction[J]. Chinese Journal of Andrology, 2024, 38(2): 144−148.］

［44］ O'SHEA J J, PLENGE R. JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease[J]. Immunity, 2012, 36(4): 542−550.

［45］ LI Lin, CHEN Beibei, AN Tian, et al. BaZiBuShen alleviates altered testicular morphology and spermatogenesis and modulates Sirt6/P53 and Sirt6/NF-*κ*B pathways in aging mice induced by D-galactose and $NaNO_2$[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2021, 271: 113810.

［46］ Ruan Qiling, CHEN Yihan, WEN Jiahui, et al. Regulatory mechanisms of the edible alga *Ulva lactuca* polysaccharide via modulation of gut microbiota in diabetic mice[J]. Food Chemistry, 2023, 409: 135287.

［47］ DU Zhaojin, QIU Zhilei, WANG Zhankun, et al. The inhibitory effects of soybean isoflavones on testicular cell apoptosis in mice with type 2 diabetes[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2017: 305−309.

［48］ 王淮淮, 赵学慧, 许玉兰, 等. 低分子量肝素抑制JAK2/STAT3信号通路缓解高糖诱导的足细胞损伤[J]. 兰州大学学报(医学版), 2023, 49(12): 32−39. ［WANG Huaihuai, ZHAO Xuehui, XU Yulan, et al. Low molecular weight heparin attenuates high glucose-induced podocyte injury by inhibiting JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Journal of Lanzhou University (Medical Sciences), 2023, 49(12): 32−39.］

［49］ LIU Jianhua, ZHANG Yun, LIU Min, et al. AG1024, an IGF-1 receptor inhibitor, ameliorates renal injury in rats with diabetic nephropathy via the SOCS/JAK2/STAT pathway[J]. Open Medicine, 2023, 18: 20230683.