

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research依那西普通过 *miR* - 30a 对糖尿病大鼠视网膜病变的保护作用Protective effects of etanercept through *miR* - 30a on diabetic retinopathy in rats

郭南京, 李 津, 邓宏莉

(厦门大学 附属第一医院 干部保健一科/老年医学一科, 福建 厦门 361000)

GUO Nan - jing, LI Jin,
DENG Hong - li(Department One of Cadre Sanitarian/
Department One of Geriatrics, The First
Affiliated Hospital of Xiamen University,
Xiamen 361000, Fujian Province,
China)

作者简介: 郭南京(1981 -), 男, 博士研究生, 副主任医师, 主要从事糖尿病及其并发症的防治和胰岛素细胞病理生理方面的相关研究

通信作者: 郭南京
MP: 18859271981
E - mail: drnjguo@163.com

摘要:目的 研究依那西普对糖尿病大鼠视网膜病变的影响, 并探究其机制。
方法 通过链脲佐菌素建立糖尿病大鼠模型。大鼠随机分为对照组(正常饲养)、模型组(建立糖尿病大鼠模型)、实验组(造模后, $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 依那西普腹部皮下注射, 每周2次, 治疗时间12周)和联合组[基于实验组, 尾静脉注射 $100 \text{ nmol} \cdot \text{mL}^{-1}$ 微小核糖核酸(microRNA, *miR*) - 30a 抑制药]。用苏木精 - 伊红染色法观察大鼠视网膜病理形态, 用酶联免疫吸附试验法检测血清炎症因子水平, 用免疫荧光染色法检测大鼠视网膜神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)蛋白阳性表达情况, 用逆转录实时荧光定量聚合酶链反应检测视网膜中 *miR* - 30a 相对表达水平。**结果** 模型组视网膜的各层结构发生病理变化, 实验组视网膜的病理变化有所缓解, 视网膜水肿现象减轻, 细胞排列较为规则, 各层结构界限清晰。对照组、模型组和实验组大鼠血清中白细胞介素 - 6(IL - 6)水平分别为 (0.42 ± 0.07) 、 (1.21 ± 0.16) 和 $(0.69 \pm 0.11) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, IL - 1 β 水平分别为 (0.26 ± 0.05) 、 (1.82 ± 0.29) 和 $(0.74 \pm 0.16) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 肿瘤坏死因子 - α (TNF - α)水平分别为 (0.49 ± 0.08) 、 (1.25 ± 0.17) 和 $(0.72 \pm 0.13) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 视网膜组织中 GFAP 相对表达水平分别为 1.00 ± 0.17 、 3.18 ± 0.56 和 1.45 ± 0.23 , 视网膜组织中 *miR* - 30a 相对表达水平分别为 1.00 ± 0.19 、 0.61 ± 0.10 和 0.89 ± 0.15 , 模型组的上述指标与对照组比较, 实验组的上述指标与模型组比较, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** 依那西普可以降低糖尿病大鼠炎症因子水平, 对糖尿病大鼠视网膜病变有保护作用, 其机制可能与调控 *miR* - 30a 激活胰岛素受体底物 1/磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路有关。

关键词: 依那西普; 微小核糖核酸 - 30a; 胰岛素受体底物 1; 视网膜; 肿瘤坏死因子 - α ; 糖尿病

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.07.014

中图分类号: R979.5 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)07-0972-05

Abstract: Objective To study the effect of etanercept on retinopathy in diabetic rats and explore its mechanism. **Methods** Diabetic rat model was established by streptozotocin. The rats were randomly divided into control group (normal feeding), model group (diabetic rat model was established), experimental group (after modeling, etanercept $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ was injected subcutaneously into the abdomen twice a week for 12 weeks), and combined group [based on the experimental group, $100 \text{ nmol} \cdot \text{mL}^{-1}$ microRNA (*miR*) - 30a inhibitor was injected into the tail vein]. The pathological morphology of retina was observed by hematoxylin - eosin staining. Enzyme - linked immunosorbent assay was used to detect the levels of serum inflammatory factors. The positive

expression of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in retina of rats was detected by immunofluorescence staining. The relative expression level of *miR-30a* in retina was detected by reverse transcription real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction. **Results** In the model group, pathological changes occurred in each layer of retina, while in the experimental group, the pathological changes were alleviated, retinal edema was alleviated, cell arrangement was more regular, and the structural boundaries of each layer were clear. In control group, model group and experimental group, the serum levels of interleukin-6 (IL-6) were (0.42 ± 0.07) , (1.21 ± 0.16) and $(0.69 \pm 0.11) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the levels of IL-1 β were (0.26 ± 0.05) , (1.82 ± 0.29) and $(0.74 \pm 0.16) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the levels of tumour necrosis factor- α (TNF- α) were (0.49 ± 0.08) , (1.25 ± 0.17) and $(0.72 \pm 0.13) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the relative expression levels of GFAP in retinal tissues were 1.00 ± 0.17 , 3.18 ± 0.56 and 1.45 ± 0.23 , respectively; the relative expression levels of *miR-30a* in retinal tissues were 1.00 ± 0.19 , 0.61 ± 0.10 , and 0.89 ± 0.15 , respectively; there were statistical differences between the model group and the control group, and between the experimental group and the model group (all $P < 0.05$). **Conclusion** Etanercept can reduce the level of inflammatory factors in diabetic rats, and has a protective effect on diabetic rats retinopathy, its mechanism may be related to the regulation of *miR-30a* to activate insulin receptor substrate 1/phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B signaling pathway.

Key words: etanercept; microRNA-30a; insulin receptor substrate 1; retina; tumour necrosis factor- α ; diabetes mellitus

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种常见的慢性疾病,糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是其最常见的微血管并发症,也是DM患者致盲的主要原因。DR的发病机制很复杂,目前多项研究表明,炎症细胞因子与DM视网膜疾病的发病机制有关^[1]。依那西普是一种肿瘤坏死因子抑制药,是一种针对肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)相关疾病新的神经保护治疗药。微小核糖核酸(microRNA, miR)参与调控基因表达和多种生理和病理过程。*miR-30a*可以通过调节靶基因抑制多种肿瘤的增殖和转移^[2-4]。本研究建立DM大鼠模型,旨在探讨依那西普通过*miR-30a*对DM大鼠视网膜病变的保护作用及机制,为临床治疗提供理论依据。

材料与方 法

1 材料

动物 SPF级雄性SD大鼠,体质量290~320 g,鼠龄8周,厦门万泰沧海生物技术有限公司提供。动物许可证号:SCXK(闽)2023-0001。本实验经厦门大学伦理委员会批准(伦理批号:XMULAC20240053)。

药品与试剂 依那西普注射液,规格:每支0.94 mL/50 mg,批号:210511,注册证号:S20170049,比利时Pfizer Manufacturing Belgium NV公司生产;链脲佐菌素,规格:每瓶100 mg,纯度:98.71%,批号:386038,美国MCE公司生产。神经胶质纤维酸性蛋

白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)一抗,购自英国Abcam公司;磷酸化胰岛素受体底物1(phospho-insulin receptor substrate 1, p-IRS-1)抗体、磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)抗体、磷酸化蛋白激酶B(phospho-protein kinase B, p-Akt)抗体,均购自美国ImmunoWay公司;苏木精-伊红(hematoxylin and eosin, HE)染色试剂盒,购自福州飞净生物科技有限公司;总RNA提取试剂盒、逆转录试剂盒,均购自南京诺唯赞生物科技有限公司;TNF- α 、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒、蛋白浓度测定试剂盒,均购自武汉塞维尔生物科技有限公司。

仪器 Advantage血糖仪,德国罗氏血糖健康医护公司产品;CFX96实时荧光定量聚合酶链反应仪,美国Bio-Rad公司产品;iBright CL750凝胶成像分析系统,美国Thermo Fisher Scientific公司产品。

2 实验方法

2.1 模型构建^[5]

大鼠适应性饲养数天,造模当天禁食不禁水12 h,用腹腔注射 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 链脲佐菌素制备DM大鼠模型。每3 d检测1次血糖,当大鼠血糖 $\geq 16.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时认为造模成功。

2.2 动物分组与给药方法

把大鼠随机分为对照组、模型组、实验组和联合组,每组12只。对照组:正常饲养,造模期间予以等量

的柠檬酸缓冲液腹腔注射;模型组:按“2.1”中方法造模,给药期间予以等量 0.9% NaCl;实验组:按“2.1”中造模后,给予大鼠依那西普($2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)腹部皮下注射,每周2次,治疗时间12周;联合组:基于实验组,尾静脉注射 $100\text{ nmol}\cdot\text{mL}^{-1}$ miR-30a 抑制药。

2.3 大鼠体重变化

分别记录造模前和造模后4、8、12周大鼠的体重。

2.4 HE染色法观察视网膜形态^[6]

将大鼠眼球用4%多聚甲醛固定,常规操作进行石蜡包埋、切片,按照试剂盒说明书先后进行HE染色,在光学显微镜下观察视网膜病理变化。

2.5 ELISA法检测血清炎症因子水平^[7]

取大鼠腹主动脉血,以 $3\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min,离心后收集血清。按照试剂盒说明书检测血清IL-6、IL-1 β 和TNF- α 水平。

2.6 免疫荧光染色法检测大鼠视网膜GFAP蛋白的阳性表达情况^[8]

取大鼠眼球石蜡切片,脱蜡后,先用磷酸盐缓冲溶液洗3次,每次3 min;再用体积分数3%山羊血清+Triton X-100室温孵育30 min,不洗,滴加GFAP(1:500)一抗,4℃过夜,用磷酸盐缓冲溶液冲洗3次,每次3 min,滴加荧光二抗,置于室温孵育1 h,用磷酸盐缓冲溶液冲洗3次,每次3 min,封片后于荧光显微镜下观察并拍照。

2.7 逆转录实时荧光定量聚合酶链反应检测视网膜中miR-30a相对表达水平^[4]

按照试剂盒说明书提取视网膜组织总RNA。将RNA逆转录为cDNA后,以cDNA为模板上荧光定量仪进行扩增。以U6为内参,用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算miR-30a的相对表达水平。

2.8 蛋白质印迹法检测IRS-1/PI3K/Akt信号通路蛋白相对表达水平^[9]

取大鼠视网膜组织,液氮研磨,制作组织匀浆,

以 $8\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心10 min,离心后取上清液,加入裂解液提取总蛋白,测定蛋白浓度,经电泳、转膜、封闭后,添加一抗孵育过夜,清洗后加入二抗孵育1 h,以甘油醛-3-磷酸脱氢酶为参照,经显影后,用Image J软件评估蛋白的灰度值。

3 统计学处理

用SPSS 26.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较用独立样本 t 检验。

结 果

1 依那西普对DM大鼠体质量的影响

实验组给予 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 依那西普;联合组给予 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 依那西普+ $100\text{ nmol}\cdot\text{mL}^{-1}$ miR-30a抑制药;模型组给予0.9% NaCl;对照组给予正常饲养。

记录造模前和造模后4、8、12周各组大鼠体质量,结果显示,模型组与对照组比较,大鼠造模后各个时间点体质量降低,从第4周开始在统计学上差异均有统计学意义(均 $P<0.001$);实验组与模型组相比较,造模后各个时间点体质量增加,从第8周开始在统计学上差异有统计学意义(均 $P<0.001$)。结果见表1。

2 依那西普改善DM大鼠视网膜形态

对照组大鼠视网膜组织结构清晰,神经节细胞排列紧密、内外核层细胞排列整齐规则;模型组与对照组比较,大鼠视网膜水肿,各层结构界限模糊,内界膜表面粗糙,内外核层组织疏松、细胞排列紊乱,神经节细胞层可见扩张粗大的新生血管,深层视网膜组织中可见空泡变性;实验组与模型组比较,大鼠以上病理变化均有所缓解,视网膜水肿现象减轻,细胞排列较为规则,各层结构界限变得清晰。结果见图1。

表1 各组大鼠体质量的变化($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Changes of body weight in each group($\bar{x}\pm s$)

Group	n	Body weight(g)			
		Before molding	4 weeks	8 weeks	12 weeks
Control	12	308.61 $\pm$ 10.27	412.57 $\pm$ 13.48	487.62 $\pm$ 15.53	579.65 $\pm$ 10.42
Model	12	304.59 $\pm$ 9.14	295.13 $\pm$ 14.76***	251.89 $\pm$ 7.05***	213.94 $\pm$ 8.67***
Experimental	12	297.68 $\pm$ 5.37	305.21 $\pm$ 11.83	379.36 $\pm$ 9.47###	454.83 $\pm$ 14.69###

Control group: Fed normally; Model group: Diabetes mellitus model; Experimental group: $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ etanercept was injected subcutaneously into the abdomen twice a week for 12 weeks on the base of model group; Compared with control group, *** $P<0.001$; Compared with model group, ### $P<0.001$.

3 依那西普抑制 DM 大鼠视网膜炎症因子 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 的表达

对照组、模型组和实验组大鼠血清中 IL-6 水平分别为 (0.42 ± 0.07) 、 (1.21 ± 0.16) 和 $(0.69 \pm 0.11) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, IL-1 β 水平分别为 (0.26 ± 0.05) 、 (1.82 ± 0.29) 和 $(0.74 \pm 0.16) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, TNF- α 水平分别为 (0.49 ± 0.08) 、 (1.25 ± 0.17) 和 $(0.72 \pm 0.13) \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 模型组的上述指标与对照组相比、实验组的上述指标与模型组相比,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

4 依那西普抑制 DM 大鼠视网膜神经胶质细胞的活化

对照组、模型组和实验组大鼠视网膜组织中 GFAP 荧光强度分别为 1.00 ± 0.17 、 3.18 ± 0.56 和 1.45 ± 0.23 。模型组与对照组比较,大鼠视网膜组织中 GFAP 表达明显增多,表明 Müller 细胞大量被激活;实验组与模型组比较,大鼠视网膜组织中 GFAP 表达明显减少(均 $P < 0.05$)。

5 依那西普对 miR-30a 在各组大鼠视网膜组织中表达的影响

对照组、模型组、实验组和联合组大鼠视网膜组织中 miR-30a 相对表达水平分别为 1.00 ± 0.19 、 0.61 ± 0.10 、 0.89 ± 0.15 和 0.76 ± 0.13 。模型组与对照组比较,大鼠视网膜组织中 miR-30a 相对表达水平显著降低;实验组与模型组比较,大鼠视网膜组织中 miR-30a 相对表达水平显著升高;联合组与实验组相比较,大鼠视网膜组织中 miR-30a 相对表达水平显著降低(均 $P < 0.05$)。

6 依那西普通过 miR-30a 对 IRS-1/PI3K/AKT 信号通路相关蛋白的影响

如图 2 所示:对照组、模型组、实验组和联合组大鼠视网膜组织中 p-IRS-1/IRS-1 水平分别为 1.00 ± 0.18 、 0.52 ± 0.09 、 0.96 ± 0.15 和 0.74 ± 0.16 , p-PI3K/PI3K 水平分别为 1.00 ± 0.19 、 0.46 ± 0.07 、 0.83 ± 0.16 和 0.65 ± 0.09 , p-Akt/Akt 水平分别为

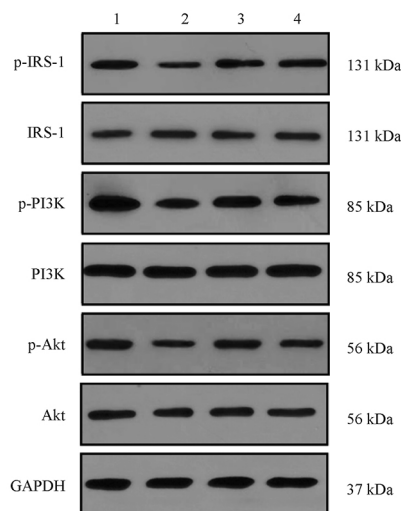


图 2 用蛋白质印迹法检测蛋白相对表达水平

Figure 2 The relative expression levels of proteins were detected by Western blot

1: Control group; 2: Model group; 3: Experimental group; 4: Combined group; p-IRS-1: Phospho-insulin receptor substrate 1; p-PI3K: Phospho-phosphatidylinositol 3-kinase; p-Akt: Phospho-protein kinase B.

1.00 ± 0.14 、 0.49 ± 0.06 、 0.81 ± 0.12 和 0.63 ± 0.08 , 模型组的上述指标与对照组相比、实验组的上述指标与模型组相比、联合组的上述指标与实验组相比,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。

讨 论

DR 是常见的 DM 微血管并发症,可能会导致视力丧失或者失明。随着生活水平的提高,近年来 DR 的发病率逐渐升高。现有的治疗手段费用昂贵、疗效欠佳。DR 的发病机制可能与多种细胞因子有关。研究发现,依那西普可以降低 DM 大鼠视网膜的细胞间黏附分子-1 水平,预防视网膜细胞死亡^[10]。本研究中,实验组的大鼠视网膜病理变化较模型组有所缓解,视网膜组织中 GFAP 表达明显减少,说明依那西普可以抑制 DM 大鼠视网膜 Müller 细胞的活化,对大鼠视网膜有保护效果。BAE 等^[11]研究发现,依那西普治疗可以显著减少视网膜缺血损伤大鼠,小胶质细胞的活化,这与本实验结果相一致。

有研究指出,miR-30a-5p、miR-30d-5p 和 miR-30c-5p 调控广泛,是未来临床研究中最有希望成为 2 型 DM 及其并发症潜在新型生物标志物的 miRNA^[12]。在本研究中,DM 大鼠视网膜组织中 miR-30a 表达下调,而经依那西普治疗后,可以上调 miR-30a 表达,这表明 miR-30a 可能参与 DR 进展。

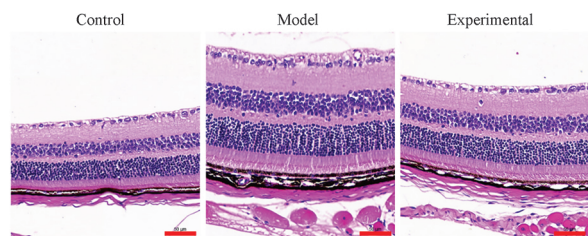


图 1 视网膜组织病理变化(苏木精-伊红染色, $\times 200$)

Figure 1 The pathological morphology of retinal tissue (hematoxylin-eosin staining, $\times 200$)

有研究表明,DR 具有慢性、亚临床炎症的突出特征,故对其炎症反应进行有效控制具有重要意义。研究发现,依那西普可以降低大鼠海马中 $\text{TNF}-\alpha$ 、 $\text{IL}-1\beta$ 和 $\text{IL}-6$ 的水平,上调缺氧诱导因子 1 亚基 α 表达并抑制炎症反应,从而减轻水肿和神经坏死^[13]。管津智等^[14]研究发现,依那西普可以降低胶原诱导关节炎大鼠血清 $\text{TNF}-\alpha$ 和 $\text{IL}-1\beta$ 含量,改善大鼠关节肿胀。本研究中,依那西普治疗可以降低 DM 大鼠 $\text{IL}-6$ 、 $\text{IL}-1\beta$ 和 $\text{TNF}-\alpha$ 水平,这说明依那西普可以有效降低 DM 大鼠体内炎症反应。 PI3K/Akt 信号转导通路是胰岛素调节葡萄糖稳态的关键通路,也是调节胰岛素水平的关键通路之一^[15]。在正常情况下,胰岛素与表面受体结合将通过 $\text{IRS}-1$ 对 PI3K 进行活化,并激活下游信号通路发挥生理作用。然而,当发生胰岛素抵抗时, $\text{IRS}-1$ 丝氨酸磷酸化增强,下游信号转导通路不能被激活^[16]。在本研究中,DM 大鼠视网膜组织中 $\text{p-IRS}-1/\text{IRS}-1$ 、 $\text{p-PI3K}/\text{PI3K}$ 和 $\text{p-Akt}/\text{Akt}$ 的表达均显著降低,而经依那西普治疗后,可以提高上述蛋白表达,抑制 $\text{miR}-30a$ 则会减弱依那西普的治疗作用,这表明依那西普治疗通过调控 $\text{miR}-30a$ 激活 $\text{IRS1}/\text{PI3K}/\text{Akt}$ 信号通路。

本研究提示:依那西普可以降低 DM 大鼠炎症因子水平,对 DM 大鼠视网膜结构有保护作用,其作用机制可能与上调 $\text{miR}-30a$ 表达,激活 $\text{IRS}-1/\text{PI3K}/\text{Akt}$ 信号通路有关。

参考文献:

- [1] GUSTAVSSON C, AGARDH C D, AGARDH E. Profile of intraocular tumour necrosis factor - α and interleukin - 6 in diabetic subjects with different degrees of diabetic retinopathy [J]. *Acta Ophthalmol*, 2013, 91(5): 445—452.
- [2] ZHOU J, WANG S, XIA X. Role of intravitreal inflammatory cytokines and angiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy [J]. *Curr Eye Res*, 2012, 37(5): 416—420.
- [3] LI W F, DAI H, OU Q, et al. Overexpression of microRNA - 30a - 5p inhibits liver cancer cell proliferation and induces apoptosis by targeting MTDH/PTEN/AKT pathway [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(5): 5885—5895.
- [4] JIANG L H, ZHANG H D, TANG J H. $\text{MiR}-30a$: A novel biomarker and potential therapeutic target for cancer [J/OL]. *J Oncol*, 2018, 2018: e5167829. 2018 - 08 - 06 [2024 - 09 - 20]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6106977/>.
- [5] 段天梦, 贾莹, 张天雅, 等. 补阳还五汤对糖尿病大鼠视网膜病变线粒体途径细胞凋亡的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(17): 2527—2531.
- [6] 高彩玲, 朱玲玲, 邱洁, 等. 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨白芷颗粒对糖尿病视网膜病变的影响 [J]. *中草药*, 2024, 55(11): 3749—3758.
- [7] HERNANDEZ C, SEGURA R M, FONOLLOSA A, et al. Interleukin - 8, monocyte chemoattractant protein - 1 and $\text{IL}-10$ in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy [J]. *Diabet Med*, 2005, 22(6): 719—722.
- [8] 王璇, 叶剑, 刘玮. GPER 抑制星形胶质细胞活性减少 OIR 小鼠视网膜新生血管生成的机制研究 [J]. *陆军军医大学学报*, 2024, 46(12): 1369—1377.
- [9] 王栋, 孙馨辰, 王君. $\text{Lnc}-\text{H2AFV}-1$ 促进头颈鳞癌细胞的增殖、迁移、侵袭及顺铂耐药性的研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(19): 2831—2836.
- [10] JOUSSEN A M, POULAKI V, MITSIADES N, et al. Nonsteroidal anti - inflammatory drugs prevent early diabetic retinopathy via $\text{TNF}-\alpha$ suppression [J]. *FASEB J*, 2002, 16(3): 438—440.
- [11] BAE H W, LEE N, SEONG G J, et al. Protective effect of etanercept, an inhibitor of tumor necrosis factor - α , in a rat model of retinal ischemia [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2016, 16: e75. 2016 - 06 - 04 [2024 - 09 - 20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27259948/>.
- [12] PORDZIK J, JAKUBIK D, JAROSZ - POPEK J, et al. Significance of circulating microRNAs in diabetes mellitus type 2 and platelet reactivity: bioinformatic analysis and review [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 113.
- [13] LV Y, JING G, ZHU G, et al. Effects and mechanism of the etanercept on pancreatic encephalopathy [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(6): 2615—2623.
- [14] 管津智, 姜泉, 夏聪敏, 等. 清热活血方对 CIA 大鼠自噬相关蛋白 p62 表达的影响 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2023, 29(4): 588—592.
- [15] HO C K, SRIRAM G, DIPPLE K M. Insulin sensitivity predictions in individuals with obesity and type II diabetes mellitus using mathematical model of the insulin signal transduction pathway [J]. *Mol Genet Metab*, 2016, 119(3): 288—292.
- [16] PAGE M M, SCHUSTER E F, MUDALIAR M, et al. Common and unique transcriptional responses to dietary restriction and loss of insulin receptor substrate 1 (IRS1) in mice [J]. *Aging (Albany NY)*, 2018, 10(5): 1027—1052.

(收稿日期 2024 - 10 - 17)