

基础研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxh.002640

青蒿素及其衍生物对糖尿病小鼠血糖及炎症因子的影响

姜晓燕¹,程莹²,游志清²,郭蔚²,刘君静²,林宁³,芮顺利¹,郎红梅²

(1. 重庆大学附属中心医院/重庆市急救医疗中心内分泌科,重庆 400014;

解放军西部战区总医院 2. 内分泌科;3. 营养科,成都 610083)

【摘要】目的:探讨青蒿素及青蒿素衍生物对糖尿病小鼠血糖、体质量及炎症因子表达的影响。**方法:**正常对照组为4~6周龄健康db/m小鼠5只,顺应性喂养;实验组为4~6周龄健康db/db小鼠20只,随机分为4组:安慰剂组、青蒿素组、蒿甲醚组、青蒿琥酯组,每组5只。安慰剂组每天给予羟甲基纤维素灌胃,干预组分别给予青蒿素[200 mg/(kg·d)]、蒿甲醚[200 mg/(kg·d)]、青蒿琥酯[200 mg/(kg·d)]灌胃,共干预10周。每周测1次小鼠体质量及空腹血糖,每2周测1次随机血糖。取小鼠血清,ELISA检测血清中炎症因子:细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1/CD54)、白介素(interleukin, IL)-6、IL-8、细胞瘦素(leptin, LEP)、核因子-κB(nuclear factor kappa B, NF-κB)、IL-1β水平变化。**结果:**①与db/m组相比,安慰剂组db/db小鼠空腹及随机血糖明显升高。与安慰剂组相比,青蒿素、蒿甲醚及青蒿琥酯组小鼠空腹及随机血糖明显降低。②与db/m组相比,db/db组小鼠体质量明显增加。与安慰剂相比,青蒿素可以明显降低糖尿病小鼠体质量,而蒿甲醚、青蒿琥酯对糖尿病小鼠无明显减重作用。③与db/m组相比,安慰剂组db/db小鼠的炎症因子ICAM-1/CD54、IL-6、IL-8、LEP、NF-κB、IL-1β水平均升高。与安慰剂相比,青蒿素、蒿甲醚和青蒿琥酯明显降低糖尿病小鼠炎症因子ICAM-1/CD54、IL-6、IL-8、LEP、NF-κB、IL-1β水平。比较而言,青蒿琥酯抗炎能力最强,炎症因子水平明显降低,青蒿素次之,蒿甲醚抗炎能力相对较弱。**结论:**青蒿素、蒿甲醚及青蒿琥酯可以明显降低糖尿病小鼠血糖和炎症因子的表达,且青蒿素可以减轻糖尿病小鼠体质量,而蒿甲醚和青蒿琥酯无明显减重作用。综合来看,青蒿素具有减重降糖作用,治疗效果更为显著。

【关键词】青蒿素;蒿甲醚;青蒿琥酯;糖尿病;炎症因子

【中图分类号】R587.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-05-17

Effects of artemisinin and its derivatives on the blood glucose and inflammatory factors in db/db mice

Jiang Xiaoyan¹, Cheng Ying², You Zhiqing², Guo Wei², Liu Junjing², Lin Ning³, Rui Shunli¹, Lang Hongmei²

(1. Department of Endocrinology, Chongqing Emergency Medical Center/Chongqing University Central Hospital;

2. Department of Endocrinology;3. Nutrition Department, The General Hospital of Western Theater Command PLA)

【Abstract】Objective: To investigate the effects of artemisinin and its derivatives on blood glucose, body weight and expression of inflammatory factors in db/db mice. **Methods:** Five healthy db/m mice aged 4–6 weeks were collected as the normal control group with responsive feeding. Twenty db/db mice were randomized into four groups: the placebo group, the artemisinin group, the artemether group and the artesunate group, with five mice in each group. The placebo group was administrated with hydroxymethylcellulose daily, and the intervention group was administrated with artemisinin [200 mg/(kg·d)], artemether [200 mg/(kg·d)] and artesunate [200 mg/(kg·d)] for 10 weeks. The body weight and fasting blood glucose of mice were measured once a week, and the random blood glucose was measured every two weeks. The changes of inflammatory factors in serum were detected by ELISA, including intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1/CD54), interleukin-6(IL-6), interleukin-8(IL-8), leptin(LEP), nuclear factor kappa B(NF-κB) and interleukin-1β(IL-1β). **Results:** Firstly, compared with db/m group, fasting blood glucose and random blood glucose were all significantly higher in db/db group. Compared with placebo group, the fasting and random blood glucose in artemisinin, artemether and artesunate group decreased significantly. Secondly, compared with db/m group, the body weight of db/db group increased significantly. Compared with placebo, artemisinin could significantly reduce the weight of diabetic mice, while artemether and artesunate had no significant weight loss effect on diabetic mice. Thirdly, compared with db/m group, the levels of ICAM-1/CD54, IL-6, IL-8, LEP, NF-κB and IL-1β in db/db group were all increased. Compared with placebo, artemisinin, artemether and artesunate significantly reduced the levels of ICAM-1/CD54, IL-6, IL-8, LEP, NF-κB and IL-1β in diabetic mice. In comparison, artesunate had the

作者介绍:姜晓燕,Email:545816129@qq.com,

研究方向:糖尿病及其并发症防治。

通信作者:郎红梅,Email:junialang@sina.com。

基金项目:四川省中医药管理局资助项目(编号:2018YY012)。

优先出版:<https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200921.1441.002.html>

(2020-09-22)

strongest anti-inflammatory ability, and the level of inflammatory factors was reduced significantly, followed by artemisinin, and artemether had relatively weak anti-inflammatory ability. **Conclusion:** Artemisinin and its derivatives, artemether and artesunate, could significantly reduce the expression of blood glucose and inflammatory factors in db/db mice. Artemisinin can reduce the body weight of db/db mice, but artemether and artesunate have no obvious effect on body weight. In conclusion, artemisinin has the best therapeutic effect on diabetic mice.

[Key words] artemisinin; artemether; artesunate; diabetes mellitus; inflammatory factors

近年来,我国 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)发病率迅速增加,已成为威胁公共健康的重要问题^[1]。糖尿病复杂的发病过程使人类至今尚未找到根治的方法。T2DM 的发生是遗传和环境等多种因素共同作用的结果,胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足被认为是 T2DM 主要的病理生理基础。近年的研究认为,T2DM 可能是细胞因子介导的炎症反应,是一种先天免疫性疾病。炎症在 T2DM 的发病机制中起媒介作用^[2-3]。许多炎症因子,如肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素(interleukin, IL)-6、C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)、纤溶酶原激活抑制物-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)不但直接参与胰岛素抵抗,而且与糖尿病大血管并发症的发生风险密切相关,在 T2DM 的发生发展进程中起重要作用^[4-5]。

我国传统中药(如苦瓜、金芪、参芪等)在降低血糖方面发挥重要作用^[6-8]。青蒿素(artemisinin, ART)是从复合花序植物黄花蒿茎叶中提取的含过氧基团倍半萜内酯的一种无色针状晶体(分子式: C₁₅H₂₂O₅),由中国药学家屠呦呦在 1971 年发现,具有价格低廉、容易提取等优点,已被广泛用于疟疾的防治。青蒿素在治疗癌症、关节炎、系统性红斑狼疮等疾病中也显示出独特的优势^[9-11]。随着研究的不断深入,近年来人们发现青蒿素对肥胖、糖尿病和衰老相关疾病产生有益作用。2016 年 12 月 1 日在线发表于 *Cell* 杂志上的 1 项研究表明,青蒿素通过结合 gephyrin 蛋白,激活 γ-氨基丁酸-A 受体(gamma-aminobutyric acid-A receptor, GABA-A),能够让产生胰高血糖素的 α 细胞去分化为产生胰岛素的 β 细胞,这意味着此类药物将有可能在治疗糖尿病方面发挥重要作用^[12]。

随后的研究进一步证实青蒿素的衍生物蒿甲醚和青蒿琥酯也有降糖作用。蒿甲醚(artemether, AMT)是青蒿素的甲醚衍生物。研究发现,蒿甲醚能提高血清中胰岛素水平,预防高血糖,改善糖尿病

症状,对糖尿病肾病有保护作用^[13]。青蒿素的另一种衍生物——青蒿琥酯(artesunate, AS)通过 α 细胞去分化为 β 细胞改善 1 型糖尿病大鼠、小鼠和斑马鱼的胰岛功能,对血糖稳态有明显改善作用^[14]。研究发现,青蒿琥酯通过减少 PPARγ、FAS、STAT3 的表达水平改善肥胖^[15];而蒿甲醚具备降糖和改善肥胖的双重作用^[16]。但青蒿素及其衍生物在 T2DM 降糖和改善肥胖方面哪种更具优势,目前尚无报道。本研究拟通过比较青蒿素及其衍生物在降糖及减重方面的作用,为青蒿素及青蒿素衍生物在治疗 T2DM 的药物研发方面提供依据,为 T2DM 的临床治疗提供新的参考。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物分组 正常对照组为 4~6 周龄 db/m 小鼠 5 只,顺应性喂养;实验组为 4~6 周龄健康 db/db 小鼠 20 只,随机分为 4 组:安慰剂(db/db)组、青蒿素(db/db+ART)组、蒿甲醚(db/db+AMT)组、青蒿琥酯(db/db+AS)组,每组 5 只。

1.1.2 药物干预 用蒸馏水溶解,加热至 80℃,边搅拌边溶解,先配制 1% 甲基纤维素,储存于 4℃ 冰箱中。青蒿素、青蒿琥酯、蒿甲醚用 1% 甲基纤维素溶解配制成 1 mg/mL 的浓度储存于 4℃ 冰箱中。4~6 周龄 db/db 小鼠每天给予青蒿素[200 mg/(kg·d)]、青蒿琥酯[200 mg/(kg·d)]、蒿甲醚[200 mg/(kg·d)]灌胃,安慰剂予以羟甲基纤维素灌胃。共干预 10 周。

1.2 检测指标

1.2.1 空腹和随机血糖 尾静脉采血,用罗氏血糖仪及配套试纸每周测量 1 次小鼠空腹,每 2 周测 1 次随机血糖。

1.2.2 小鼠活动状态观察 每日观察小鼠的外观、毛色、活动、食量及排便等,每周用电子秤测量 1 次小鼠体质量。

1.2.3 实验方法 尾静脉采血,1 000 r/min 离心 5 min,取上清液,-20℃冻存。采用 ELISA 检测小鼠血清细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1/CD54)、白介素(interleukin, IL)-6、IL-8、细胞瘦素(leptin, LEP)、核因子-κB(nuclear factor kappa B, NF-κB)、IL-1β 水平。试剂盒来源:ICAM-1 ELISA kit(江莱生物,JL11549);IL-6 ELISA kit(江莱

生物,JL20268);IL-8 ELISA kit(江莱生物,JL20271);LEP ELISA kit(江莱生物,JL11317);NF-κB ELISA kit(江莱生物,JL20372);IL-1β ELISA kit(江莱生物,JL20254)。

1.2.4 实验步骤 每孔加不同浓度的标准品 50 L;空白孔不加样品及酶标试剂,其余各步操作相同;每个待测样品孔中先加样本稀释液 40 L,然后加待测样品 10 L,样品加于酶标板孔底部,尽量不触及孔壁,轻轻晃动混匀。每孔加入酶标试剂 100 L(空白孔除外)。用封板膜封板后置 37℃温育 60 min。将 20 倍的浓缩洗涤液用蒸馏水 20 倍稀释后备用。小心揭掉封板膜,弃去液体,甩干,每孔加满洗涤液,静置 30 s 弃去,如此重复 5 遍,拍干。每孔先加入显色剂 A 50 L,再加入显色剂 B 50 L,轻轻震荡混匀,37℃避光显色 15 min。每孔加入终止液 50 L,混匀后即刻测量 450 nm 处的光密度(optical density, OD)值。

1.3 统计学处理

采用 Graph-Pad Prism 5.0(Graph-Pad Software)软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。干预前后空腹血糖、随机血糖、体质量样本均数的比较

用配对 *t* 检验。3 组以上的组间比较用单因素方差分析,2 组之间的比较用独立样本 *t* 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 青蒿素、蒿甲醚及青蒿琥酯对糖尿病小鼠空腹血糖及随机血糖的影响

与对照组 db/m 小鼠相比,安慰剂组 db/db 小鼠空腹及随机血糖明显升高。与安慰剂相比,青蒿素、蒿甲醚及青蒿琥酯可以明显降低糖尿病小鼠空腹血糖及随机血糖(图 1A、B)。经调整基线血糖后,青蒿素、蒿甲醚及青蒿琥酯降低空腹及随机血糖无统计学差异。对照组 db/m 小鼠,干预前后空腹血糖无统计学差异($P=0.967$),随机血糖干预前后无统计学差异($P=0.091$)(图 1C、D)。与干预前相比,安慰剂组干预后空腹血糖及随机血糖明显升高($P=0.005$)。与安慰剂相比,青蒿素、蒿甲醚及青蒿琥酯干预后空腹血糖及随机血糖明显降低($P=0.004, P=0.013, P=0.0006, P=0.0015, P=0.005, P=0.005$)(图 1C、D)。

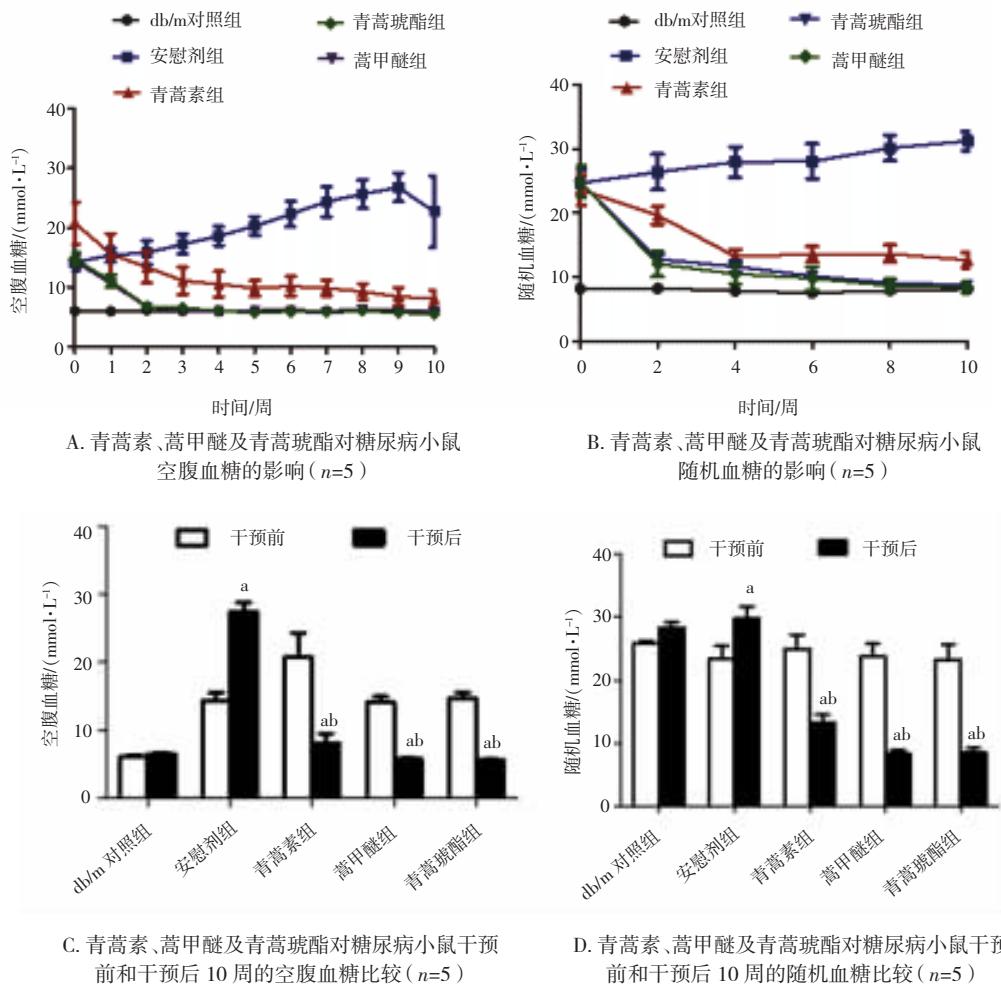


图 1 青蒿素、蒿甲醚及青蒿琥酯对糖尿病小鼠空腹血糖及随机血糖的影响

2.2 青蒿素、蒿甲醚及青蒿琥酯对糖尿病小鼠体质量的影响

与 db/m 对照组相比, db/db 组小鼠体质量明显增加(图 2A)。与安慰剂相比, 青蒿素可以明显降低糖尿病小鼠体质量, 而蒿甲醚、青蒿琥酯对糖尿病小鼠无明显减重作用(图 2A)。与干预前相比, db/m 对照组及青蒿素干预组 10 周后体质量无明显增加($P=0.119$ 、 $P=0.813$), 而蒿甲醚和青蒿琥酯组干预 10 周后体质量明显增加($P<0.001$)(图 2B)。

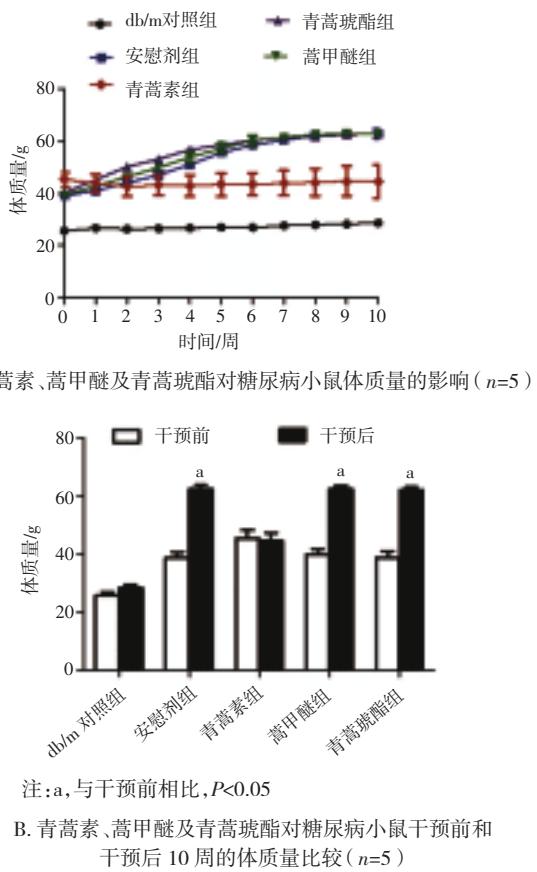


图 2 青蒿素、蒿甲醚及青蒿琥酯对糖尿病小鼠体质量的影响

2.3 青蒿素、蒿甲醚及青蒿琥酯对糖尿病小鼠炎症因子的影响

与 db/m 对照组相比, 予以安慰剂的 db/db 组小鼠炎症因子 ICAM-1/CD54、IL-6、IL-8、LEP、NF-κB、IL-1β 水平均升高(图 3)。与安慰剂相比, 青蒿素、蒿甲醚和青蒿琥酯明显降低小鼠细胞间黏附分子(ICAM-1/CD54)水平($P<0.001$), 青蒿素和蒿甲醚组无统计学差异($P=0.222$), 青蒿琥酯优于青蒿素($P<0.001$)(图 3A)。与安慰剂相比, 青蒿素、蒿甲醚和青蒿琥酯明显降低 IL-6 水平($P<0.001$), 青蒿素与青蒿琥酯优于蒿甲醚($P=0.004$), 但青蒿素与青蒿琥酯组无统计学差异($P=0.849$)(图 3B)。与安慰剂相比, 青蒿素、蒿甲醚和青蒿琥酯明显降低 IL-8 水平($P<0.001$), 且蒿甲醚与青蒿琥酯优于青蒿素($P=0.008$), 但蒿甲醚与青蒿琥酯 2 组之间无统计学差异($P=0.332$)(图 3C)。与安慰剂相比, 青蒿素、蒿甲醚和青蒿琥酯明显降低细胞 LEP 水平($P<0.001$), 青蒿琥酯优于蒿甲醚和青蒿素($P=0.001$), 蒿甲醚和青蒿素 2 组之间无统

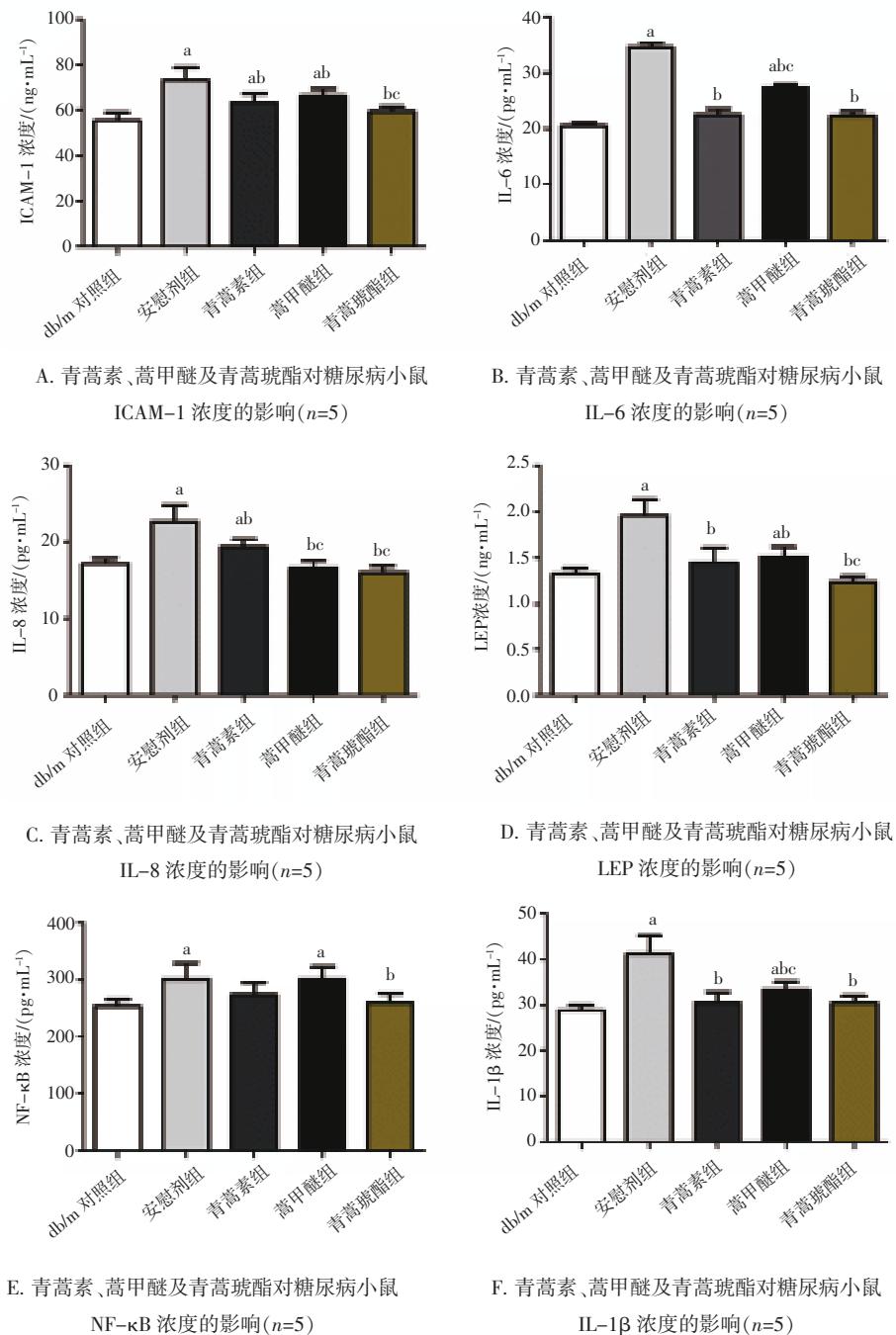
计学差异($P=0.484$)(图 3D)。与安慰剂相比, 青蒿琥酯明显降低 NF-κB 水平($P=0.020$), 但青蒿素及蒿甲醚对 NF-κB 水平无显著影响($P=0.116$ 、 $P=0.995$)(图 3E)。与安慰剂相比, 青蒿素、蒿甲醚及青蒿琥酯可以明显降低 IL-1β 水平($P<0.001$), 青蒿素和青蒿琥酯优于蒿甲醚($P=0.008$), 青蒿琥酯和青蒿素之间无明显差异($P=0.334$)(图 3F)。

3 讨 论

传统中药在中国已历经数千年历史, 并在治疗多种疾病方面积累了丰富的宝贵经验。我国是青蒿素及其衍生物的主要产地, 该类药物疗效好、毒性低, 已成为全球公认的治疗疟疾的主要药物。近年来, 我国正在扩大青蒿种植, 加大青蒿素及其衍生物生产, 发现并拓宽该类药物的适应证, 将其用于糖尿病及其并发症的防治, 对提高青蒿素及其衍生物的利用, 增加其经济价值, 改善糖尿病治疗现状具有重要意义。

青蒿素及其衍生物目前治疗的适应证主要包括各型疟疾及系统性红斑狼疮。目前已开发出的青蒿素半合成衍生物主要包括青蒿琥酯及蒿甲醚, 均于 1987 年被国家食品药品监督管理局批准为新的分子实体, 并以多种剂型上市。近年研究表明, 青蒿素及其衍生物在糖尿病治疗领域中具有重要作用。有研究表明, 青蒿素及蒿甲醚在糖尿病肾病中均具有肾脏保护作用^[13,17]。青蒿琥酯可通过诱导产生保护性 IL-4 的 T 细胞和调节性 T 细胞来预防 1 型糖尿病, 且青蒿琥酯给药能促进体外 β 细胞的功能成熟^[14]。蒿甲醚可显著改善葡萄糖稳态和胰岛素抵抗, 并具有预防肥胖、降低脂肪肝严重程度和保护胰岛 β 细胞的潜在活性, 有望成为治疗 T2DM 的新靶标^[16]。虽机制各异, 但这些研究均表明青蒿素及其衍生物(蒿甲醚及青蒿琥酯)在糖尿病及其并发症的防治领域中发挥重要作用。

然而, 作为已上市药物, 青蒿素及其衍生物对 T2DM 患者的临床疗效尚缺乏研究。本研究结果表明, 青蒿素、蒿甲醚、青蒿琥酯均可以明显降低 T2DM 小鼠血糖和炎症因子的表达, 且青蒿素还具有降低小鼠体质量的作用。在降糖效果方面, 青蒿素、蒿甲醚、青蒿琥酯 3 种药物在改善空腹及随机血糖方面未见统计学差异。目前对于青蒿素及其衍生物的降糖机制尚不明确。本研究显示糖尿病小鼠炎症因子水平明显高于健康对照鼠, 青蒿素及青蒿素衍生物蒿甲醚、青蒿琥酯可以明显降低糖尿病小鼠血清中的炎症因子水平。尽管青蒿素及青蒿素衍生物蒿甲



注:a, 与 db/m 对照组相比, $P<0.05$; b, 与安慰剂相比, $P<0.05$; c, 与青蒿素相比, $P<0.05$

图 3 青蒿素、菖甲醚及青蒿琥酯对糖尿病小鼠炎症因子的影响

醚、青蒿琥酯具有明显的抗炎作用,但作用强度存在差异,青蒿琥酯抗炎作用更广泛,抗炎强度更大,青蒿素次之,菖甲醚相对较弱。

近年来,炎症反应在 T2DM 病因和发病机制中的作用受到广泛关注。研究显示,T2DM 患者体内存在 IL-6、CRP 和脂联素(adiponectin, APN)的异常表达,且具有显著相关性,检测血清 IL-6、hs-CRP 和 APN 水平可作为 T2DM 病情评估及评价治疗效果

的重要指标^[18]。临床医学实践中,很早以前人们就已经发现水杨酸类抗炎药物具有降低血糖的潜能。基础医学研究显示,促炎细胞因子的释放和作用增加被认为是导致炎症和代谢性疾病(包括肥胖相关性糖尿病)中胰岛素抵抗的原因^[19]。IL-6 是肥胖和糖尿病研究中最突出的炎症细胞因子之一,因其血清浓度与脂肪量增加呈正相关,通常用作肥胖相关的标志物。目前认为 IL-6 是最具内分泌特征的细胞

因子,不仅由免疫活性细胞产生,也由脂肪细胞产生,参与机体炎症反应及能量代谢^[20]。肥胖患者脂肪组织分泌大量 IL-6,其水平上升约 25%,IL-6 水平的升高可预测糖尿病的发生^[21]。在“美国妇女健康研究”的大型初级预防试验中,有 27 628 名非糖尿病妇女参与,4 年后 188 名妇女发展为糖尿病,她们的基础 IL-6 水平明显高于对照组,IL-6 水平最高组发展为糖尿病的危险性为最低组的 7.5 倍^[22]。该研究认为,IL-6 可作为预测糖尿病发展的因素之一,支持炎症在糖尿病发病中起重要作用^[22]。青蒿素及青蒿素衍生物青蒿琥酯、蒿甲醚均可降低炎症因子 IL-6 水平,青蒿素和青蒿琥酯作用相当,优于蒿甲醚。青蒿素及青蒿素衍生物降低血糖的作用是否与降低 IL-6 水平有关尚不清楚,其具体作用机制有待进一步研究。

本研究发现,青蒿素具有减轻体质量的重要作用,青蒿素衍生物蒿甲醚和青蒿琥酯未显示出明显的减重作用。既往研究结果显示,蒿甲醚具有抗肥胖的作用,但该研究只观察了 2 周,与对照组相比,蒿甲醚组体质量增长速率略低,2 组在体质量方面无统计学差异^[16]。青蒿琥酯具有抗肥胖的作用主要是在体外实验,并没有在动物体内进行研究^[15]。既往研究显示,青蒿素减重的机制可能与 UCP-1 表达水平上调有关^[16]。本研究显示,青蒿素和青蒿琥酯在降低炎症因子 IL-6 方面并无差异,但青蒿素具有减重的作用,青蒿琥酯却没有明显的减重作用。因此,青蒿素减重作用的机制不明,是否与 IL-6 或者其他抗炎作用有关尚不明确,需进一步研究。

总之,青蒿素及其衍生物仍有很大的研究潜力,青蒿素及其衍生物为糖尿病治疗提供了新的线索。本研究发现,青蒿素对 T2DM 的治疗具有良好前景,其在糖尿病领域的药用价值尚需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Li YZ, Teng D, Shi XG, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study[J]. BMJ, 2020, 369:m997.
- [2] Sjöholm A, Nyström T. Endothelial inflammation in insulin resistance[J]. Lancet, 2005, 365(9459):610–612.
- [3] Wollen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes[J]. J Clin Invest, 2005, 115(5):1111–1119.
- [4] Badawi A, Klip A, Haddad P, et al. Type 2 diabetes mellitus and inflammation: prospects for biomarkers of risk and nutritional intervention[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2010, 3:173–186.
- [5] 黄朝莉, 钟玲, 陈建伟. 2型糖尿病患者脂肪细胞胰岛素抵抗与微炎症的研究[J]. 重庆医科大学学报, 2009, 34(11):1502–1505.
- [6] 庞宗然, 刘宝山, 胡连军, 等. 苦瓜降糖作用的研究与临床[J]. 承德医学院学报, 2001, 18(2):155–156.
- [7] 李莉, 王涛. 金芪降糖方入血成分及其对 HepG2 细胞脂质蓄积影响的研究[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(3):356–358.
- [8] Xu LY, Zhao WJ, Wang DM, et al. Chinese medicine in the battle against obesity and metabolic diseases[J]. Front Physiol, 2018, 9:850.
- [9] Cao Y, Feng YH, Gao LW, et al. Artemisinin enhances the anti-tumor immune response in 4T1 breast cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. Int Immunopharmacol, 2019, 70:110–116.
- [10] Xu H, He Y, Yang X, et al. Anti-malarial agent artesunate inhibits TNF-alpha-induced production of proinflammatory cytokines via inhibition of NF-κB and PI3 kinase/Akt signal pathway in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes[J]. Rheumatology (Oxford), 2007, 46(6):920–926.
- [11] Wu YW, He SJ, Bai BX, et al. Therapeutic effects of the artemisinin analog SM934 on lupus-prone MRL/lpr mice via inhibition of TLR-triggered B-cell activation and plasma cell formation[J]. Cell Mol Immunol, 2016, 13(3):379–390.
- [12] Li J, Casteels T, Frogne T, et al. Artemisinins target GABA_A receptor signaling and impair α cell identity[J]. Cell, 2017, 168(1–2):86–100.e15.
- [13] Han PX, Wang Y, Zhan HY, et al. Artemether ameliorates type 2 diabetic kidney disease by increasing mitochondrial pyruvate carrier content in db/db mice[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(3):1389–1402.
- [14] Li ZX, Shi XJ, Liu JB, et al. Artesunate prevents type 1 diabetes in NOD mice mainly by inducing protective IL-4-producing T cells and regulatory T cells[J]. FASEB J, 2019, 33(7):8241–8248.
- [15] Jang BC. Artesunate inhibits adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes by reducing the expression and/or phosphorylation levels of C/EBP-α, PPAR-γ, FAS, perlipin A, and STAT-3[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 474(1):220–225.
- [16] Guo Y, Fu W, Xin YK, et al. Antidiabetic and antioesity effects of artemether in db/db mice[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018:8639523.
- [17] Xiang M, Chen ZH, He LP, et al. Transcription profiling of artemisinin-treated diabetic nephropathy rats using high-throughput sequencing[J]. Life Sci, 2019, 219:353–363.
- [18] 孙涛, 李向东, 杨文东. 2型糖尿病患者血清 IL-6、hs-CRP 及 APN 水平变化及其相关性[J]. 医学检验与临床, 2009, 20(1):10–12, 29.
- [19] Marette A. Mediators of cytokine-induced insulin resistance in obesity and other inflammatory settings[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2002, 5(4):377–383.
- [20] Papanicolaou DA, Vgontzas AN. Interleukin-6: the endocrine cytokine[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85(3):1331–1333.
- [21] Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-α, *in vivo*[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82(12):4196–4200.
- [22] Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus[J]. JAMA, 2001, 286(3):327–334.

(责任编辑:唐秋姗)