

芪姜益脉方调控FGF21/AMPK改善线粒体自噬延缓 2型糖尿病大鼠血管衰老的机制

魏蜀吴^{1,2}, 潘欣渝², 肖瑶^{1,2}, 徐明君^{1,3}, 魏军平^{2*}

(1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053;
3. 山东省中医院, 济南 250011)

[摘要] 目的: 观察芪姜益脉方对2型糖尿病(T2DM)大鼠血管衰老及成纤维细胞生长因子21/腺苷酸活化蛋白激酶(FGF21/AMPK)信号通路和线粒体自噬的影响。方法: 48只SPF级雄性SD大鼠, 随机选取8只为空白组, 其余40只采用高糖高脂饮食联合小剂量链脲佐菌素(STZ)诱导法构建T2DM大鼠模型。将大鼠分为模型组, 芪姜益脉方低、中、高剂量组(3.72、7.44、14.88 g·kg⁻¹), 二甲双胍组(132.9 mg·kg⁻¹), 每组8只, 并予相应剂量芪姜益脉方和二甲双胍灌胃, 空白组和模型组予等体积双蒸水灌胃, 连续8周。苏木素-伊红(HE)染色观察血管组织病理形态改变, 酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测血清内皮微颗粒(EMPs)和血管组织衰老相关分泌表型(SASP)水平, 免疫组织化学(IHC)检测血管组织肿瘤蛋白p53(p53)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂1A(p21)蛋白表达, 蛋白免疫印迹法(Western blot)和实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)分别检测 FGF21、成纤维细胞生长因子受体1(FGFR1)、 β -克劳托蛋白(KLB)、肝激酶B1(LKB1)、磷酸化(p)-AMP活化蛋白激酶(AMPK)、AMPK、PTEN诱导的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1(PINK1)、E3泛素连接酶(Parkin)、隔离体蛋白1(p62)蛋白和mRNA表达水平。结果: 与空白组比较, 模型组大鼠颈总动脉血管组织形态学出现衰老病理改变, 血清EMPs显著升高($P<0.01$), 血管组织白细胞介素(IL)-1 β 、IL-8、基质金属蛋白酶(MMP)-1、MMP-9显著升高($P<0.01$), p53、p21蛋白表达明显升高($P<0.05$, $P<0.01$), FGF21、FGFR1、KLB、LKB1、p-AMPK/AMPK、PINK1、Parkin蛋白与mRNA表达显著降低($P<0.01$), p62蛋白与mRNA表达显著升高($P<0.01$); 与模型组比较, 各治疗组大鼠颈总动脉血管组织衰老病理改变均出现不同程度改善, 血清EMPs和血管组织SASP均显著降低($P<0.01$), p53、p21蛋白表达均明显降低($P<0.05$, $P<0.01$), FGF21、FGFR1、KLB、LKB1、p-AMPK、AMPK、PINK1、Parkin蛋白与mRNA表达均明显升高($P<0.05$, $P<0.01$), p62蛋白与mRNA表达均明显降低($P<0.05$, $P<0.01$)。结论: 芪姜益脉方能够干预T2DM大鼠血管组织衰老和炎症损伤, 其机制可能与上调FGF21/AMPK信号通路和改善线粒体自噬有关。

[关键词] 芪姜益脉方; 2型糖尿病; 血管衰老; 成纤维细胞生长因子; 线粒体自噬

[中图分类号] R277;R285;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)12-0129-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20252437

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20251213.1143.001>

[网络出版日期] 2025-12-15 13:21:49 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Mechanism of Qijiang Yimai Prescription in Delaying Vascular Aging of Type 2 Diabetes Mellitus Rats by Regulating FGF21/AMPK Pathway and Enhancing Mitophagy

WEI Shuwu^{1,2}, PAN Xinyu², XIAO Yao^{1,2}, XU Mingjun^{1,3}, WEI Junping^{2*}

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China;

3. Shandong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China)

[Abstract] **Objective:** This study aims to investigate the effects of Qijiang Yimai prescription on vascular aging of type 2

[收稿日期] 2025-09-30

[基金项目] 中央高水平中医医院临床研究和成果转化能力提升项目-中医药临床循证研究专项(HLCMHPP2023084);北京市自然科学基金面上项目(7202172)

[第一作者] 魏蜀吴,在读博士,从事中医药防治内分泌与代谢疾病研究,E-mail:Threcountie@163.com

[通信作者] *魏军平,博士,主任医师,从事中医药防治内分泌与代谢疾病研究,E-mail:weijunping@126.com

diabetes mellitus (T2DM) rats, the fibroblast growth factor 21/adenosine monophosphate-activated protein kinase (FGF21/AMPK) signaling pathway, and mitophagy. **Methods:** Eight rats were selected randomly from a total of 48 SPF-grade male SD rats as the blank group, while the remaining 40 rats were fed a high-sugar and high-fat diet combined with a low dose of streptozotocin (STZ) to establish a T2DM rat model. The rats were then divided into a model group, Qijiang Yimai prescription groups with low, medium, and high doses (3.72, 7.44, and 14.88 g·kg⁻¹), and a metformin group (132.9 mg·kg⁻¹), with eight rats per group. Rats in the treatment groups received corresponding doses of Qijiang Yimai prescription and metformin by gavage, while those in the blank and model groups were given an equivalent volume of double-distilled water for eight weeks consecutively. Hematoxylin-eosin (HE) staining was performed to observe histopathological changes in vascular tissues. Levels of endothelial microparticles (EMPs) in serum and senescence-associated secretory phenotype (SASP) in vascular tissues were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The expressions of tumor protein p53 (p53) and cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (p21) in vascular tissues were examined by using immunohistochemistry (IHC). Western blot and real-time quantitative polymerase chain reaction (Real-time PCR) were employed to detect protein and mRNA expression levels of FGF21, fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1), β -Klotho (KLB), liver kinase B1 (LKB1), phosphorylated AMP-activated protein kinase (p-AMPK), AMPK, PTEN-induced serine/threonine kinase 1 (PINK1), E3 ubiquitin ligase (Parkin), and sequestosome-1 (p62). **Results:** Compared with those in the blank group, rats in the model group showed marked aging-related pathological alterations in the histomorphology of the carotid artery tissues, accompanied by significantly increased EMP levels in serum ($P<0.01$). The levels of interleukin-1 β (IL-1 β), IL-8, matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), and MMP-9 in vascular tissues were also significantly elevated ($P<0.01$). Protein expression levels of p53 and p21 were notably increased ($P<0.05$, $P<0.01$). In contrast, the protein and mRNA expression levels of FGF21, FGFR1, KLB, LKB1, the p-AMPK/AMPK ratio, PINK1, and parkin were significantly reduced ($P<0.01$), while the protein and mRNA expression levels of p62 were markedly upregulated ($P<0.01$). Compared with those in the model group, the rats in all treatment groups exhibited varying degrees of improvement in aging-related pathological alterations of the carotid artery tissues. The levels of EMPs in serum and SASP in vascular tissues were reduced to different extents ($P<0.01$). Expression levels of p53 and p21 were also decreased to varying degrees ($P<0.05$, $P<0.01$). Meanwhile, the protein and mRNA expression levels of FGF21, FGFR1, KLB, LKB1, p-AMPK, AMPK, PINK1, and parkin were elevated to varying degrees ($P<0.05$, $P<0.01$), whereas the protein and mRNA expression levels of p62 were reduced to varying degrees ($P<0.05$, $P<0.01$). **Conclusion:** Qijiang Yimai prescription can intervene aging and inflammatory injury in vascular tissues of T2DM rats, and its mechanism may be associated with upregulation of the FGF21/AMPK signaling pathway and enhancement of mitophagy.

[Keywords] Qijiang Yimai prescription; type 2 diabetes mellitus; vascular aging; fibroblast growth factor 21; mitophagy

血管作为多种器官组织的重要组成部分,其衰老是机体各系统功能衰退的重要病理生理基础^[1]。2型糖尿病(T2DM)作为衰老的主要危险因素之一,其全球发病率持续攀升,所引发的血管衰老相关疾病已成为重大公共卫生问题^[2]。在T2DM合并血管衰老的早期阶段采取有效干预措施,调控潜在可逆机制以延缓病情进展,对慢性病防控及应对日益严峻的公共健康挑战具有重要意义。

在T2DM血管衰老进程中,炎症反应发挥核心作用,可导致内皮功能紊乱、血管平滑肌细胞衰老及细胞外基质重塑^[3-4]。因此,降低血管组织局部炎症水平已成为干预血管衰老的重要策略。近年来,成纤维细胞生长因子21(FGF21)及其下游信号通路腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)在代谢和衰老调控中的作用备受关注^[5-6]。在糖尿病血管并发症领域,FGF21/AMPK信号通路轴通过促进脂质代谢、增强抗氧化防御、缓解炎症反应,从而对糖尿病心肌病发挥保护效应^[7]。此外,线粒体自噬作为维持细胞能量稳态的关键步骤,其受损被认为是衰老的重要驱动因素^[8]。高糖环境可能抑制线粒体自噬,导致

损伤线粒体堆积和活性氧簇(ROS)持续过量生成,进而放大炎症反应,加速细胞衰老表型^[9]。研究显示,FGF21/AMPK对高糖相关炎症反应和细胞功能障碍具有显著保护作用,并通过抑制肿瘤蛋白p53及改善线粒体生物发生和恢复线粒体自噬效率来改善血管衰老^[10-11]。因此,FGF21/AMPK信号通路可能与线粒体自噬可能是连接代谢调控、炎症反应与血管衰老的关键桥梁。

糖尿病血管病变的机制复杂性促使防治策略逐渐转向多靶点干预模式。中医药具有整体调节、多成分多途径的作用特点,使其能够针对多重机制进行综合干预,显示出独特优势。例如,益气活血方可能基于特定炎症通路,延缓血管平滑肌细胞衰老^[12],此外,人参三七川芎提取物可能通过恢复血管内皮细胞线粒体自噬能力,减少ROS生成,达到延缓细胞衰老和血管衰老的作用,阐明了益气活血药祛瘀生新、通脉活络的科学内涵^[13]。团队基于前期研究提出^[14],"气虚痰瘀"是T2DM伴血管衰老的核心病机,并以益气化痰活血类中药为组成,拟定"芪姜益脉方"(专利申请号202511274773.3)进行干

预,在临床实践中取得显著疗效。本研究拟通过体内实验深入探讨芪姜益脉方干预T2DM血管衰老的作用与分子机制,以期为该方的临证应用及中医药防治血管衰老提供科学依据。

1 材料

1.1 动物 SPF级健康雄性7~8周龄SD大鼠48只,体质量180~220 g,购于北京华阜康生物科技股份有限公司,合格证号SCXK(京)2019-0008,饲养于中国中医科学院中医基础理论研究所SPF级实验动物室(符合国标GB14925-2010)。饲养环境:温度17~23℃,日温差 ≤ 4 ℃,相对湿度40%~70%,空气清洁度7级,灯照周期为12 h,自由进食和饮水。

1.2 伦理 本实验已通过中国中医科学院中医基础理论研究所实验动物中心实验动物伦理(编号IBTCMCACMSZI-2403-04)。

1.3 药物 芪姜益脉方购自中国中医科学院广安门医院,由中国中医科学院广安门医院药剂科杨响光副研究员鉴定,符合2020年版《中华人民共和国药典》中饮片质检标准,药物组成:黄芪30 g、丹参15 g、山楂20 g、姜黄10 g、青蒿9 g。采用传统水煎法浓缩,药物饮片浸泡30 min后,以10倍药材质量的双蒸水头煎,水沸后文火煎煮30 min,后以5倍双蒸水二次煎煮20 min,滤过后合并,浓缩后生药质量浓度为 $2.2 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。盐酸二甲双胍片(生产厂家为中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字H20023370,规格0.5 g/片,批号),研磨成粉末状,用双蒸水配置为质量浓度 $20 \text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的药液。

1.4 试剂 链脲佐菌素(STZ)、苏木素-伊红(HE)染色试剂(美国Sigma Aldrich公司,批号分别为S0130、H9627);柠檬酸钠缓冲液(北京索莱宝科技有限公司,批号C1013);AMPK抗体、磷酸化(p)-AMPK抗体、隔离体蛋白1(p62)抗体(江苏亲科生物研究中心有限公司,批号分别为AF6423、AF3423、AF5384);肝激酶B1(LKB1)抗体、 β -克劳托蛋白(KLB)抗体、FGF21抗体、成纤维细胞生长因子受体1(FGFR1)抗体、E3泛素连接酶(Parkin)抗体(北京博奥森生物技术有限公司,批号分别为bs-3948R、bs-2925R、bs-23679R、bs-0230R、bs-23687R);肿瘤蛋白p53(p53)抗体、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂1A(p21)抗体、PTEN诱导的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶1(PINK1)抗体(武汉三鹰生物技术有限公司,批号分别为21891-1-AP、28248-1-AP、23274-1-AP);甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)抗体、山羊抗兔免疫球蛋白(Ig)G、山羊

抗小鼠IgG、山羊抗大鼠IgG(美国Abcam公司,批号分别为ab181602、ab205718、ab205719、ab205720);TRIzol RNAiso Plus、PrimeScript™ RT reagent Kit with gDNA Eraser、TB Green® Premix Ex Taq™ II试剂盒(日本TaKaRa公司,批号分别为9109、RR047B、RR820A);大鼠白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-8(IL-8)、基质金属蛋白酶-1(MMP-1)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)酶联免疫吸附测定法(ELISA)试剂盒(上海科桥生物科技有限公司,批号分别为KQ112342、KQ112356、KQ104419、KQ112501);内皮微颗粒(EMPs)ELISA试剂盒(上海瑞番生物科技有限公司,批号RF10982)。

1.5 仪器 Tanon 1600型凝胶成像系统(上海天能科技有限公司);QL-902型涡旋振荡仪(海门市其林贝尔仪器制造有限公司);SN257300型酶标仪(美国BioTek公司);TG16W型离心机(湖南湘仪离心机仪器有限公司);Leica RM 2016型病理切片机(德国Leica公司);JB-P5型石蜡组织包埋机(武汉俊杰电子有限公司);Accu-Chek Guide型血糖仪(瑞士罗氏公司);T100型聚合酶链式反应(PCR)仪(美国Bio-Rad公司);ABI 7500型实时荧光定量PCR(Real-time PCR)系统(美国Applied Biosystems公司)。

2 方法

2.1 造模 所有SD大鼠适应性饲养1周。采用随机数字表法将48只SD大鼠随机分为2组:空白组8只、模型组40只。模型组大鼠以高糖高脂饲料(北京华阜康生物科技股份有限公司,货号H10141)联合小剂量STZ诱导法构建T2DM大鼠模型^[15]。先予高糖高脂饲料喂养8周,禁食不禁水12 h,按照 $30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 单次腹腔注射1% STZ缓冲液(采用柠檬酸钠缓冲液现场配制)。空白组以标准维持饲料喂养8周后,禁食不禁水12 h,按照 $30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 单次腹腔注射柠檬酸钠缓冲液。72 h后尾静脉采血测血糖水平,定义连续3次随机血糖 $\geq 16.7 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 为T2DM建模成功。诱导过程中大鼠无死亡,成模率89.58%,未成模大鼠待血糖稳定后给予STZ补注射,补注射后大鼠均成模。

2.2 分组及给药 根据建模后T2DM大鼠的体质量与血糖水平,采用分层随机法将40只T2DM大鼠分为5组:模型组,芪姜益脉方低、中、高剂量组,二甲双胍组,每组8只。芪姜益脉方成人用量是 $84 \text{ g}\cdot\text{d}^{-1}$ (生药量),按照70 kg成人与大鼠的临床等效剂量的0.5、1、2倍分别折算成芪姜益脉方低、中、

高剂量组给药量(3.72、7.44、14.88 g·kg⁻¹)。二甲双胍成人用量是1.5 g·d⁻¹,按照临床等效剂量的1倍折算大鼠给药量132.9 mg·kg⁻¹。空白组与模型组给予同等体积双蒸水。1次/d,连续灌胃8周。饲养流程及分组见增强出版附加材料。

2.3 样本采集及预处理 饲养16周后,各组大鼠禁食不禁水12 h,单次腹腔注射3%戊巴比妥钠溶液进行麻醉,后通过腹主动脉采集5 mL全血,室温静置2 h,以4 °C 3 000 r·min⁻¹,离心15 min(离心半径10 cm,下同),收集上清液,于-20 °C保存24 h,后转移至-80 °C保存备用。取大鼠颈总动脉、胸主动脉、腹主动脉等血管组织,部分存于4%多聚甲醛溶液以备后续病理染色与免疫组化检测;部分置于冻存管,存于-80 °C以备后续提取蛋白质和RNA。

2.4 观察指标及检测方法

2.4.1 HE染色法观察大鼠血管组织的病理形态改变 取固定好的血管组织标本,进行梯度乙醇脱水、二甲苯透明,石蜡包埋后切成约4 μm切片,烤片后二甲苯脱蜡、梯度乙醇复水,随后进行HE染色,中性树胶封片后显微镜下观察血管组织病理变化。

2.4.2 ELISA检测大鼠血清EMPs及血管组织中衰老相关分泌表型(SASP)IL-1β、IL-8、MMP-1、MMP-9含量 实验严格按照相应试剂盒说明书操作,在450 nm波长下测定各孔吸光度A,并根据标准曲线计算各指标含量。

2.4.3 免疫组化(IHC)法检测p53、p21蛋白表达 血管组织经石蜡包埋并切片,常规脱蜡至水后进行抗原修复。滴加p53、p21(1:1 000)一抗,于4 °C孵育过夜,再加二抗(1:10 000)于37 °C孵育30 min。DAB显色后,经梯度乙醇脱水、二甲苯透明处理,用中性树脂封片。显微镜下观察阳性表达,利用Image J软件分析阳性染色面积比率,评价蛋白表达水平。

2.4.4 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测FGF21/AMPK信号通路及线粒体自噬相关蛋白表达 取冻存的血管组织,裂解液冰上裂解、以4 °C、12 000 r·min⁻¹离心10 min(离心半径10 cm)获取蛋白,用蛋白定量法(BCA)试剂盒检测蛋白浓度。凝胶电泳后转膜,经5%牛血清白蛋白(BSA)封闭1 h,分别加一抗FGF21、FGFR1、KLB、LKB1、p-AMPK、AMPK、Parkin、p62(1:1 000)及PINK1(1:2 000)4 °C孵育过夜,再加二抗(1:10 000)室温孵育2 h,使用增强化学发光法(ECL)化学液显影并使用Image J软件分析条带,计算目的蛋白表达量。

2.4.5 Real-time PCR检测FGF21/AMPK信号通路及线粒体自噬mRNA表达 血管组织总RNA采用TRIzol法提取,使用PrimeScript™ RT reagent Kit with gDNA Eraser进行反转录,获取cDNA。配置Real-time PCR反应液,进行Real-time PCR反应,扩增条件:95 °C预变性10 min,1个循环;95 °C 15 s,60 °C 60 s,40个循环;95 °C 5 s,60 °C 1 min,95 °C(0.11 °C·s⁻¹速度上升),50 °C 30 s熔解,完成扩增。目标基因表达量采用2^{-ΔΔCt}法计算,PCR引物由生工生物工程(上海)股份有限公司设计合成,引物序列见表1。

表1 引物序列

Table 1 Primer sequences

| 引物 | 序列(5'-3') | 长度/bp |
|--------|------------------------------|-------|
| FGF21 | 上游 GCACACCGCAGTCCAGAAAGT | 135 |
| | 下游 ATCAAAGTGAGGGCGATCCATAGAG | |
| FGFR1 | 上游 ATGGTTGACCGTTCTGG | 174 |
| | 下游 ATCTGGCTATGGAAGTCG | |
| KLB | 上游 AAAGTCACCCACTACCAG | 117 |
| | 下游 CAGTCCTTCGCTCACCAC | |
| AMPK | 上游 GAGTATCTCAACCGTCTAT | 126 |
| | 下游 GAGGTAACGGGCAAAT | |
| LKB1 | 上游 GGCTCTTGTGCCTATCCC | 136 |
| | 下游 GCCGTCCTCAATGTCAAAC | |
| GAPDH | 上游 CGTATCGGACGCCTGGTT | 83 |
| | 下游 AGGTCAATGAAGGGGTCGTT | |
| PINK1 | 上游 CAGATGTCGTCTCAAAGGGA | 219 |
| | 下游 TAGATGGATGGGCATAGGTAG | |
| Parkin | 上游 TGTCCACGACGCTCAACT | 138 |
| | 下游 CACTCCTCGGCACCATAC | |
| p62 | 上游 CGACTGTGGTGGGTTCCG | 252 |
| | 下游 CCCGCTCTTCAGCTTCATG | |

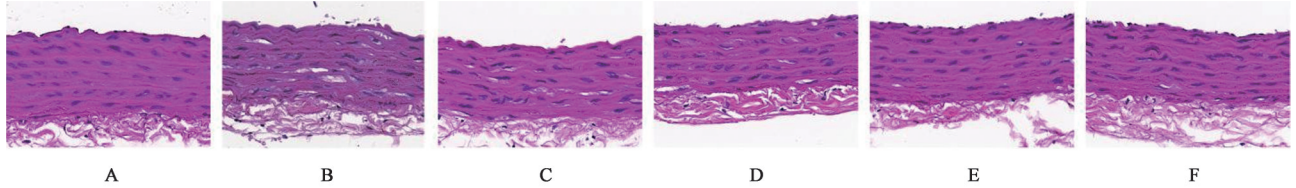
2.5 统计学分析 采用SPSS 26.0统计软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。三组及以上组间比较,首先进行正态性与方差齐性检验。符合正态分布且方差齐的数据,采用单因素方差分析比较组间差异。不符合正态分布的数据,采用Kruskal-Wallis检验进行组间比较。所有检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 芪姜益脉方对大鼠颈总动脉血管组织形态学的影响 与空白组比较,模型组大鼠颈总动脉血管组织出现衰老形态改变,表现为内皮细胞排列紊

乱,局部可见细胞脱落,内皮连续性受损;中膜平滑肌细胞层次减少、细胞排列不规则、细胞间隙增宽;部分平滑肌细胞出现体积缩小、核固缩或染色加深等退行性改变;弹性纤维排列紊乱,部分断裂或断

裂成碎片状,管壁结构完整性下降。与模型组比较,各治疗组颈总动脉血管组织形态均出现不同程度改善,芪姜益脉方高剂量组和二甲双胍组表现出较为明显的改善趋势,见图1。



注:A.空白组;B.模型组;C.芪姜益脉方低剂量组;D.芪姜益脉方中剂量组;E.芪姜益脉方高剂量组;F.二甲双胍组(图2-图4同)

图1 芪姜益脉方对大鼠颈总动脉血管组织形态的影响(HE,×200)

Fig. 1 Effect of Qijiang Yimai prescription on vascular tissue morphology of common carotid artery in rats (HE, ×200)

3.2 芪姜益脉方对大鼠血清 EMPs 的影响 与空白组比较,模型组 EMPs 水平显著升高($P<0.01$),提示存在血管衰老;与模型组比较,芪姜益脉方高剂量组和二甲双胍组 EMPs 水平显著降低($P<0.01$),提示芪姜益脉方与二甲双胍具有减轻血管衰老的作用。见表2。

表2 芪姜益脉方对大鼠血清 EMPs 水平的影响($\bar{x}\pm s, n=8$)

Table 2 Effect of Qijiang Yimai prescription on serum EMPs in rats ($\bar{x}\pm s, n=8$)

| 组别 | 剂量/g·kg ⁻¹ | EMPs/μg·L ⁻¹ |
|-----------|-----------------------|---------------------------|
| 空白组 | | 100.90±2.55 |
| 模型组 | | 146.00±6.18 ²⁾ |
| 芪姜益脉方低剂量组 | 3.72 | 126.20±2.95 |
| 芪姜益脉方中剂量组 | 7.44 | 117.80±1.85 |
| 芪姜益脉方高剂量组 | 14.88 | 107.20±3.39 ⁴⁾ |
| 二甲双胍组 | 0.132 9 | 110.50±2.08 ⁴⁾ |

注:与空白组比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与模型组比较³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$ (表3-表8同)

3.3 芪姜益脉方对大鼠血管组织 SASP 的影响 与空白组比较,模型组 IL-1β、IL-8、MMP-1、MMP-9 水平显著升高($P<0.01$),提示血管组织炎症状态和衰老;与模型组比较,各治疗组 IL-1β、IL-8、MMP-1、MMP-9 水平均显著降低($P<0.01$)。见表3。

与模型组比较,各治疗组 p53、p21 蛋白表达水平均明显降低($P<0.05, P<0.01$)。见图2、表4。

3.4 芪姜益脉方对大鼠血管组织 p53、p21 蛋白表达的影响 与空白组比较,模型组 p53、p21 蛋白表达水平显著升高($P<0.05, P<0.01$),提示血管衰老;

表3 芪姜益脉方对大鼠血管组织 SASP 的影响($\bar{x}\pm s, n=8$)

Table 3 Effect of Qijiang Yimai prescription on SASP in vascular tissue of rats ($\bar{x}\pm s, n=8$)

| 组别 | 剂量/g·kg ⁻¹ | IL-1β/ng·L ⁻¹ | IL-8/ng·L ⁻¹ | MMP-1/μg·L ⁻¹ | MMP-9/μg·L ⁻¹ |
|-----------|-----------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|
| 空白组 | | 374.50±9.40 | 318.90±7.90 | 21.27±1.58 | 83.85±5.10 |
| 模型组 | | 856.50±17.85 ²⁾ | 502.10±8.26 ²⁾ | 33.24±1.00 ²⁾ | 179.50±6.81 ²⁾ |
| 芪姜益脉方低剂量组 | 3.72 | 815.50±7.42 ⁴⁾ | 477.90±7.66 ⁴⁾ | 30.69±0.36 ⁴⁾ | 150.40±4.01 ⁴⁾ |
| 芪姜益脉方中剂量组 | 7.44 | 715.90±9.98 ⁴⁾ | 437.00±6.63 ⁴⁾ | 28.20±0.31 ⁴⁾ | 127.30±3.80 ⁴⁾ |
| 芪姜益脉方高剂量组 | 14.88 | 510.90±11.11 ⁴⁾ | 358.10±7.58 ⁴⁾ | 25.42±0.38 ⁴⁾ | 94.32±2.24 ⁴⁾ |
| 二甲双胍组 | 0.132 9 | 529.10±18.54 ⁴⁾ | 370.10±6.97 ⁴⁾ | 25.47±0.45 ⁴⁾ | 94.08±2.48 ⁴⁾ |

3.5 芪姜益脉方对大鼠血管组织 FGF21/AMPK 信号通路相关蛋白表达的影响 与空白组比较,模型组 FGF21、FGFR1、KLB、LKB1、p-AMPK/AMPK 蛋白表达显著降低($P<0.01$);与模型组比较,芪姜益脉方高剂量组和二甲双胍组 FGF21、FGFR1、KLB、LKB1、p-AMPK/AMPK 蛋白表达水平明显升高($P<0.05, P<0.01$),芪姜益脉方中剂量组 FGF21、KLB、LKB1、p-AMPK/AMPK 蛋白表达水平显著升

高($P<0.01$)。见图3、表5。

3.6 芪姜益脉方对大鼠血管组织 FGF21/AMPK 信号通路相关 mRNA 表达的影响 与空白组比较,模型组 FGF21、FGFR1、KLB、LKB1、AMPK mRNA 表达水平显著降低($P<0.01$);与模型组比较,芪姜益脉方中、高剂量组和二甲双胍组 FGF21、FGFR1、KLB、LKB1、AMPK mRNA 表达水平明显升高($P<0.05, P<0.01$),芪姜益脉方低剂量组 FGF21、

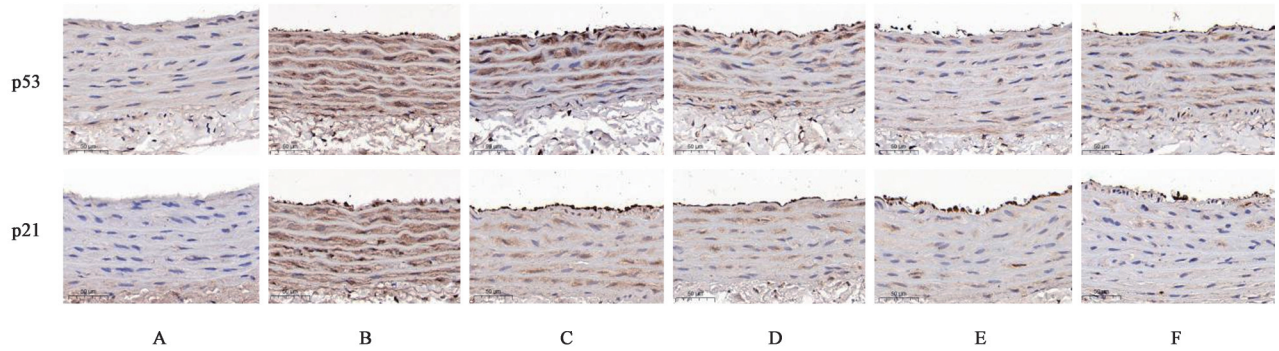


图2 芪姜益脉方对大鼠血管组织p53、p21蛋白表达的影响(IHC, ×200)

Fig. 2 Effect of Qijiang Yimai prescription on p53 and p21 protein expression in vascular tissue of rats (IHC, ×200)

表4 芪姜益脉方对大鼠血管组织p53、p21蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Table 4 Effect of Qijiang Yimai prescription on p53 and p21 protein expression in vascular tissue of rats ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

| 组别 | 剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ | p53 | p21 |
|-----------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 空白组 | | 2.64±0.22 | 2.66±0.07 |
| 模型组 | | 13.20±0.59 ²⁾ | 14.39±0.96 ¹⁾ |
| 芪姜益脉方低剂量组 | 3.72 | 10.15±0.39 ³⁾ | 9.97±0.35 ³⁾ |
| 芪姜益脉方中剂量组 | 7.44 | 7.63±0.23 ⁴⁾ | 7.36±0.58 ³⁾ |
| 芪姜益脉方高剂量组 | 14.88 | 5.44±0.38 ⁴⁾ | 5.37±0.33 ³⁾ |
| 二甲双胍组 | 0.132 9 | 5.56±0.24 ⁴⁾ | 5.58±0.37 ⁴⁾ |

FGFR1、KLB mRNA 表达水平明显升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表6。

3.7 芪姜益脉方对大鼠血管组织线粒体自噬相关蛋白表达的影响 与空白组比较,模型组PINK1、Parkin蛋白表达水平显著降低($P < 0.01$),p62蛋白表达水平显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,芪姜益脉方高剂量组和二甲双胍组PINK1、Parkin蛋白表达水平显著升高($P < 0.01$),p62蛋白表达水平显著降低($P < 0.01$),芪姜益脉方中剂量组Parkin蛋白表达

表5 芪姜益脉方对大鼠血管组织FGF21/AMPK信号通路相关蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s$, $n=4$)

Table 5 Effect of Qijiang Yimai prescription on expression of proteins related to FGF21/AMPK signaling pathway in vascular tissues of rats ($\bar{x} \pm s$, $n=4$)

| 组别 | 剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ | FGF21/GAPDH | FGFR1/GAPDH | KLB/GAPDH | LKB1/GAPDH | p-AMPK/AMPK |
|-----------|-------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 空白组 | | 1.00±0.00 | 1.00±0.00 | 1.00±0.00 | 1.00±0.00 | 1.00±0.00 |
| 模型组 | | 0.20±0.07 ²⁾ | 0.26±0.12 ²⁾ | 0.25±0.13 ²⁾ | 0.19±0.04 ²⁾ | 0.20±0.03 ²⁾ |
| 芪姜益脉方低剂量组 | 3.72 | 0.27±0.09 | 0.36±0.15 | 0.48±0.16 | 0.33±0.03 ⁴⁾ | 0.29±0.07 |
| 芪姜益脉方中剂量组 | 7.44 | 0.48±0.04 ⁴⁾ | 0.49±0.18 | 0.63±0.12 ⁴⁾ | 0.52±0.06 ⁴⁾ | 0.52±0.03 ⁴⁾ |
| 芪姜益脉方高剂量组 | 14.88 | 0.71±0.08 ⁴⁾ | 0.72±0.17 ⁴⁾ | 0.84±0.11 ⁴⁾ | 0.78±0.06 ⁴⁾ | 0.75±0.10 ⁴⁾ |
| 二甲双胍组 | 0.132 9 | 0.59±0.12 ⁴⁾ | 0.59±0.14 ³⁾ | 0.71±0.09 ⁴⁾ | 0.65±0.05 ⁴⁾ | 0.59±0.07 ⁴⁾ |

3.8 芪姜益脉方对大鼠血管组织线粒体自噬相关mRNA表达的影响 与空白组比较,模型组PINK1、Parkin mRNA表达水平显著降低($P < 0.01$),p62 mRNA表达水平显著升高($P < 0.01$);与模型组

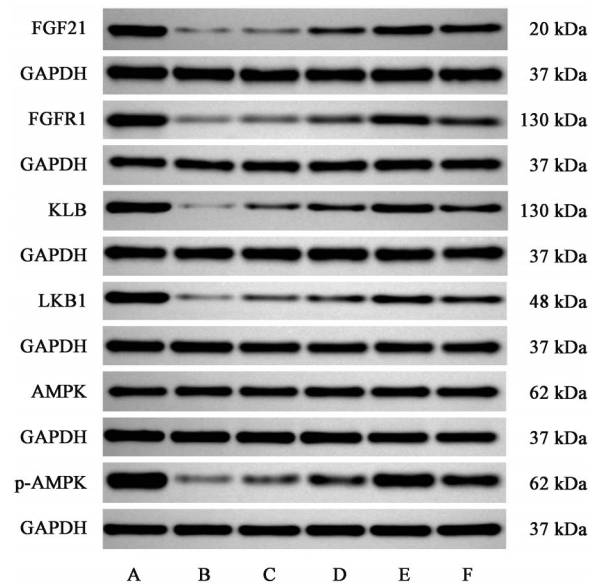


图3 大鼠血管组织FGF21/AMPK信号通路相关蛋白表达电泳

Fig. 3 Electrophoresis of expression on proteins related to FGF21/AMPK signaling pathway in vascular tissues of rats

水平显著升高($P < 0.01$),p62蛋白表达水平明显降低($P < 0.05$)。见图4、表7。

比较,各治疗组Parkin mRNA表达水平明显升高($P < 0.05$, $P < 0.01$),芪姜益脉方高剂量组PINK1 mRNA表达水平明显升高($P < 0.05$),p62 mRNA表达水平明显降低($P < 0.05$)。见表8。

表6 芪姜益脉方对大鼠血管组织 FGF21/AMPK 信号通路相关 mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=4$)

Table 6 Effect of Qijiang Yimai prescription on expression of mRNA related to FGF21/AMPK signaling pathway in vascular tissues of rats ($\bar{x} \pm s, n=4$)

| 组别 | 剂量/g·kg ⁻¹ | FGF21 | FGFR1 | KLB | LKB1 | AMPK |
|-----------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 空白组 | | 1.06±0.06 | 1.05±0.05 | 0.98±0.04 | 1.01±0.02 | 0.99±0.06 |
| 模型组 | | 0.19±0.02 ²⁾ | 0.34±0.05 ²⁾ | 0.34±0.03 ²⁾ | 0.15±0.03 ²⁾ | 0.18±0.04 ²⁾ |
| 芪姜益脉方低剂量组 | 3.72 | 0.28±0.03 ³⁾ | 0.45±0.04 ⁴⁾ | 0.47±0.03 ⁴⁾ | 0.24±0.01 | 0.26±0.03 |
| 芪姜益脉方中剂量组 | 7.44 | 0.40±0.02 ⁴⁾ | 0.63±0.03 ⁴⁾ | 0.60±0.06 ⁴⁾ | 0.36±0.02 ⁴⁾ | 0.44±0.05 ⁴⁾ |
| 芪姜益脉方高剂量组 | 14.88 | 0.63±0.02 ⁴⁾ | 0.83±0.01 ⁴⁾ | 0.83±0.02 ⁴⁾ | 0.78±0.07 ⁴⁾ | 0.74±0.04 ⁴⁾ |
| 二甲双胍组 | 0.132 9 | 0.54±0.04 ⁴⁾ | 0.76±0.05 ⁴⁾ | 0.74±0.03 ⁴⁾ | 0.57±0.10 ³⁾ | 0.66±0.02 ⁴⁾ |

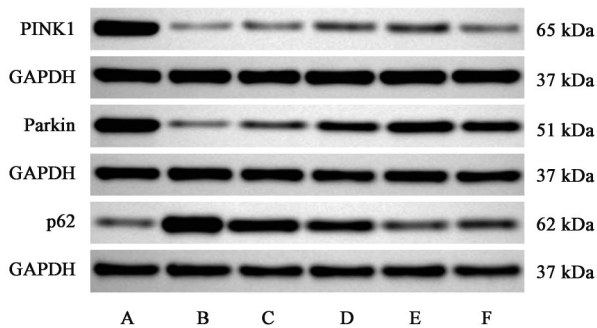


图4 大鼠血管组织线粒体自噬相关蛋白表达电泳

Fig. 4 Electrophoresis of expression on proteins related to mitophagy in vascular tissues of rats

4 讨论

《灵枢·经脉》云：“脉道相通，血气乃行”，血脉通畅是机体气血正常运行、各脏腑维持生理功能的根本条件。越来越多的证据表明，长期暴露于高糖

环境会促进血管衰老^[16]，因此应及早干预，以延缓衰老。T2DM患者，阴液不充，气虚不行，使血行不畅生瘀，津停不布为痰，痰瘀结聚(氧化应激、慢性炎症)，沉于脉壁，伏于脉中，阻塞脉道，损伤脉之功能，促进血管衰老^[17]。糖尿病伴颈动脉内膜中层增厚(血管衰老的典型特征之一)患者以气阴两虚最为常见，而最易兼夹痰瘀之邪^[14]。因此团队认为“气虚痰瘀”是T2DM血管衰老的核心病机。益气化痰活血类中药能有效改善氧化应激、炎症水平及临床症状、延缓血管衰老^[18]。导师基于数十年临床经验，拟定芪姜益脉方以延缓T2DM血管衰老。君药黄芪，益气补中以强生化之源，气旺则血行有力，血充则脉道荣润。臣药姜黄，破血化痰行气，利脉通络，解胶结之痰瘀，二者相伍，使气血充、脉络通。佐以丹参，使瘀血祛而新血生，与黄芪配伍，行血而

表7 芪姜益脉方对大鼠血管组织线粒体自噬相关蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=4$)

Table 7 Effect of Qijiang Yimai prescription on expression of proteins related to mitophagy in vascular tissues of rats ($\bar{x} \pm s, n=4$)

| 组别 | 剂量/g·kg ⁻¹ | PINK1/GAPDH | Parkin/GAPDH | p62/GAPDH |
|-----------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 空白组 | | 1.00±0.00 | 1.00±0.00 | 1.00±0.00 |
| 模型组 | | 0.17±0.04 ²⁾ | 0.26±0.05 ²⁾ | 3.62±1.12 ²⁾ |
| 芪姜益脉方低剂量组 | 3.72 | 0.23±0.04 | 0.47±0.07 ⁴⁾ | 2.82±0.72 |
| 芪姜益脉方中剂量组 | 7.44 | 0.37±0.11 | 0.65±0.05 ⁴⁾ | 2.09±0.49 ³⁾ |
| 芪姜益脉方高剂量组 | 14.88 | 0.64±0.24 ⁴⁾ | 0.83±0.03 ⁴⁾ | 1.12±0.16 ⁴⁾ |
| 二甲双胍组 | 0.132 9 | 0.55±0.21 ³⁾ | 0.70±0.04 ⁴⁾ | 1.35±0.16 ⁴⁾ |

表8 芪姜益脉方对大鼠血管组织线粒体自噬相关 mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=4$)

Table 8 Effect of Qijiang Yimai prescription on expression of mRNA related to mitophagy in vascular tissues of rats ($\bar{x} \pm s, n=4$)

| 组别 | 剂量/g·kg ⁻¹ | PINK1 | Parkin | p62 |
|-----------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 空白组 | | 0.99±0.02 | 1.01±0.02 | 0.96±0.10 |
| 模型组 | | 0.17±0.05 ²⁾ | 0.15±0.01 ²⁾ | 6.54±0.34 ²⁾ |
| 芪姜益脉方低剂量组 | 3.72 | 0.26±0.05 | 0.29±0.04 ³⁾ | 5.06±0.37 |
| 芪姜益脉方中剂量组 | 7.44 | 0.39±0.06 | 0.44±0.06 ³⁾ | 3.25±0.44 |
| 芪姜益脉方高剂量组 | 14.88 | 0.81±0.02 ³⁾ | 0.76±0.01 ⁴⁾ | 1.87±0.26 ³⁾ |
| 二甲双胍组 | 0.132 9 | 0.57±0.07 | 0.62±0.03 ⁴⁾ | 2.82±0.26 |

不耗气,补气而不滞,与姜黄共达血行痰化,脉络通利之用。佐以山楂、青蒿,行气散瘀、化痰降浊,又兼清久郁之热。全方祛邪扶正,痰瘀同调,补而不滞,攻而不破,标本兼顾,诸药相配使正气以充、痰瘀可散,脉络通利、脉衰得缓。

FGF21能缓解高糖诱导的人脐静脉内皮细胞损伤和内皮一氧化氮合酶的产生^[5],通过抑制p53活化和改善线粒体生物发生,以AMPK依赖性方式阻止血管紧张素Ⅱ诱导的脑血管衰老^[6-7]。研究发现在心肌细胞中,使用重组FGF21治疗可抵消高糖诱导的炎症状态与线粒体功能障碍,引起AMPK的表达和活性增加,而FGF21的这些有益作用可能因AMPK的阻断而显著减弱^[10]。表明FGF21/AMPK信号通路在内皮细胞衰老和衰老相关疾病中发挥重要作用^[19-20]。线粒体自噬是维持线粒体质量控制和细胞稳态的核心机制。在体外实验中,高糖处理的人脐静脉内皮细胞中线粒体自噬受到抑制,受损线粒体过度积累,引起ROS生成过量、线粒体DNA外泄等,并激活p53/p21等衰老相关信号通路,直接或间接诱导血管细胞衰老,而上调线粒体自噬则可减轻高糖诱导的损伤^[21-22]。进一步研究发现,FGF21通过AMPK的激活不仅提高线粒体自噬效率,还可促进受损线粒体的清除,从而降低ROS水平、改善线粒体膜电位及呼吸链功能失调^[11]。因此,笔者推测FGF21/AMPK信号通路信号轴可能通过促进线粒体自噬,成为调控代谢稳态和保护血管结构与功能的重要途径,为糖尿病及其血管并发症的干预提供潜在靶点。

实验结果证明,模型组大鼠血管内皮细胞排列紊乱,中膜平滑肌细胞排列不规则、细胞间隙增大,弹性纤维排列紊乱、断裂,p53、p21蛋白表达明显升高,外周血EMPs显著增多,提示存在血管衰老。EMPs水平是衡量血管生物学年龄和健康风险的重要指标,当血管内皮细胞发生衰老、处于应激或微炎症状态时,EMPs释放增加,其携带的促炎和促凝物质还会进一步加剧内皮功能障碍、促进炎症,形成加速血管老化的恶性循环。此外模型组大鼠血管组织SASP分泌增多,既是促进血管衰老的因素,也是血管衰老的重要表征。芪姜益脉方治疗组显著改善血管组织病理形态,降低p53、p21蛋白表达和循环EMPs水平,并降低SASP水平,减轻炎症负荷,改善了血管衰老。模型组大鼠的FGF21/AMPK信号通路及线粒体自噬的相关蛋白和mRNA表达受到抑制,而芪姜益脉方则明显上调了FGF21/

AMPK信号通路信号轴及PINK1、Parkin蛋白和mRNA的表达水平,并降低了p62蛋白的积累。基于上述研究结果,本团队认为芪姜益脉方能有效延缓T2DM血管衰老,而这可能与上调FGF21/AMPK信号通路,改善线粒体自噬状态,减轻炎症损伤有关,见增强出版附加材料。中药复方具有多组分、多靶点、综合调控的作用,在T2DM血管衰老防治上具有较好优势。本团队将继续深入开展体外实验研究,为T2DM血管衰老的临床防治提供更具体的策略及分子靶点。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突

[参考文献]

- [1] 张存泰,陶军,田小利,等. 血管衰老临床评估与干预中国专家共识(2018)[J]. 中华老年病研究电子杂志, 2019, 6(1): 1-8.
ZHANG C T, TAO J, TIAN XL, et al. Expert consensus on clinical assessment and intervention of vascular aging in China [J]. Chin J Geriatrics Res: Electron Ed, 2019, 6(1): 1-8.
- [2] GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. Lancet, 2023, 402(10397): 203-234.
- [3] PRATTICHIZZO F, DE NIGRIS V, LA SALA L, et al. "Inflammaging" as a druggable Target: A senescence-associated secretory phenotype-centered view of type 2 diabetes [J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, doi: 10.1155/2016/1810327.
- [4] UNGVARI Z, KALEY G, DE C R, et al. Mechanisms of vascular aging: New perspectives [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2010, 65(10): 1028-1041.
- [5] WANG X M, SONG S S, XIAO H, et al. Fibroblast growth factor 21 protects against high glucose induced cellular damage and dysfunction of endothelial nitric-oxide synthase in endothelial cells [J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 34(3): 658-671.
- [6] WANG X M, XIAO H, LIU L L, et al. FGF21 represses cerebrovascular aging via improving mitochondrial biogenesis and inhibiting p53 signaling pathway in an AMPK-dependent manner [J]. Exp Cell Res, 2016, 346(2): 147-156.
- [7] YANG H, FENG A, LIN S, et al. Fibroblast growth factor-21 prevents diabetic cardiomyopathy via AMPK-mediated antioxidation and lipid-lowering effects in the heart [J]. Cell Death Dis, 2018, 9(2): 227.
- [8] ZHOU L, LIU D, BAO Q, et al. LRRc17-RANKL pathway regulates mitophagy and contributes to atrial remodeling in diabetes [J]. Cell Signal, 2025, 136: 112148.
- [9] QIN X, LIU J, ZHAO X, et al. Platycodin D attenuates diabetic renal ischemia/reperfusion injury by enhancing

- mitophagy and suppressing MAPK/NF- κ B signaling activation[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2025, 1871(8):168026.
- [10] WU F, WANG B, ZHANG S, et al. FGF21 ameliorates diabetic cardiomyopathy by activating the AMPK-paraoxonase 1 signaling axis in mice[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(15):1877-1893.
- [11] BUJAK A L, CRANE J D, LALLY J S, et al. AMPK activation of muscle autophagy prevents fasting-induced hypoglycemia and myopathy during aging[J]. *Cell Metab*, 2015, 21(6):883-890.
- [12] 周凌风. 基于PPAR γ /NF- κ B通路探讨益气活血方对Ang II诱导的人主动脉平滑肌细胞衰老的影响[D]. 北京:中国中医科学院, 2024.
- ZHOU L F. Effect of Yiqi Huoxue recipe on Ang II-induced senescence of human aortic smooth muscle cells based on PPAR γ /NF- κ B pathway [D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2024.
- [13] 刘逸南. 人参三七川芎提取物抑制EPCs衰老延缓血管老化的作用及机制研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2022.
- LIU Y N. Study on the effect and mechanism of Ginseng-Sanqi-Chuanxiong extracts inhibiting endothelial progenitor cell senescence and delaying vascular aging [D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2022.
- [14] 向盈, 魏军平. 糖尿病伴颈动脉内膜中层增厚的中医证治特点[J]. *世界中医药*, 2015, 10(6):932-937.
- XIANG Y, WEI J P. TCM syndrome characteristics of diabetes and carotid intima-media thickening[J]. *World Chin Med*, 2015, 10(6):932-937.
- [15] 谢慧仪, 陈俊燃, 黄博宁, 等. 地黄宝源颗粒和茯苓运化颗粒标本序贯给药治疗小鼠自发性2型糖尿病[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(11):155-163.
- XIE H Y, CHEN J R, HUANG B N, et al. Sequential administration of Dihuang Baoyuan granules and Fuling Yunhua granules for treating type 2 diabetes mellitus in mice [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(11):155-163.
- [16] 张雨, 李玉, 郑钟原, 等. 中药治疗糖尿病心血管疾病研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(23):327-337.
- ZHANG Y, LI Y, ZHENG Z Y, et al. Treatment of cardiovascular diseases in diabetes mellitus with traditional chinese medicine: A review[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(23):327-337.
- [17] 马雅楠, 刘德敏, 谷国强. 2型糖尿病与血管衰老研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(9):791-795.
- MA Y N, LIU D M, GU G Q. Progress of type 2 diabetes mellitus on vascular aging[J]. *J Clin Cardiol*, 2021, 37(9):791-795.
- [18] 余丞浩, 李婷婷, 张明波, 等. 基于多模态研究方法探讨中药复方益糖康中益气活血药物配伍防治糖尿病心肌病的作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(24):94-106.
- YU C H, LI T T, ZHANG M B, et al. Mechanism investigation of Qi-invigorating and blood-activating drug combination in Yitangkang compound against diabetic cardiomyopathy using multimodal research approach [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(24):94-106.
- [19] CURTIS R, O'CONNOR G, DISTEFANO P S. Aging networks in *Caenorhabditis elegans*: AMP-activated protein kinase (AAK-2) links multiple aging and metabolism pathways[J]. *Aging Cell*, 2006, 5(2):119-126.
- [20] SALMINEN A, KAARNIRANTA K, KAUPPINEN A. Age-related changes in AMPK activation: Role for AMPK phosphatases and inhibitory phosphorylation by upstream signaling pathways[J]. *Ageing Res Rev*, 2016, 28:15-26.
- [21] 李诗蕊, 王柯, 邹文军. 线粒体自噬参与糖尿病视网膜病变的研究进展[J]. *国际眼科杂志*, 2023, 23(8):1312-1316.
- LI S T, WANG K, ZOU W J. Advances of mitophagy involved in diabetic retinopathy[J]. *Int Eye Sci*, 2023, 23(8):1312-1316.
- [22] 陈晨, 周庆军, 谢立信. 线粒体自噬在糖尿病角膜内皮病变中的作用[J]. *中华实验眼科杂志*, 2022, 40(12):1181-1185.
- CHEN C, ZHOU Q J, XIE L X. Role of mitophagy in diabetic corneal endothelial lesion[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2022, 40(12):1181-1185.

[责任编辑 孙丛丛]