

· 基础研究 ·

蒿甲醚在 db/db 小鼠中抗糖尿病及抗肥胖的作用

姜宏卫^{1,2} 辛亚凯^{1,2} 郭宇^{1,2} 付留俊^{1,2} 刘婕^{1,2} 李利平^{1,2}
马瑜瑾^{1,2} 彭慧芳^{1,2} 范梦琳^{1,2} 符玮^{1,2} 白金磊^{1,2} 陈香美³

摘要 **目的** 探索蒿甲醚在 2 型糖尿病模型 db/db 小鼠中的作用。**方法** 10 只雄性 C57BL/KsJ-db/db 小鼠为糖尿病模型小鼠,用随机数字表法分为糖尿病组(1% 甲基纤维素灌胃)及蒿甲醚组(1% 甲基纤维素 + 蒿甲醚 200 mg/kg 灌胃),每组 5 只。另选 5 只雄性 C57BL/KsJ-db/+ 小鼠为对照组(1% 甲基纤维素灌胃),干预 2 周。每 3 天测定一次小鼠的摄食量、体重、空腹血糖。通过腹腔注射葡萄糖耐量试验(IPGTT)和胰岛素耐量试验(IPITT)及计算曲线下面积(AUC)来评估小鼠对葡萄糖的耐受力以及对胰岛素的敏感性,通过 ELISA 法测定血清胰岛素水平,并计算胰岛素抵抗指数(HOMEA-IR)评价小鼠的胰岛素抵抗水平。HE 染色法观察小鼠胰腺和肝脏的形态。**结果** 与糖尿病组比较,蒿甲醚组 14 天平均摄食量、空腹血糖明显降低($P < 0.05$);与对照组比较,蒿甲醚组的体重增长率明显降低($P < 0.05$)。与本组干预前比较,蒿甲醚组干预后 IPGTT 及 IPITT 的 AUC 明显降低($P < 0.05$)。糖尿病组的 HOMA-IR 较对照组升高,同时蒿甲醚组的 HOMA-IR 低于糖尿病组($P < 0.05$)。胰腺和肝脏 HE 染色结果显示蒿甲醚改善了 db/db 小鼠的胰岛空泡变性及肝脂肪变性。**结论** 蒿甲醚明显改善 db/db 小鼠的血糖稳态和胰岛素抵抗,并有预防肥胖,减轻脂肪肝的作用。

关键词 蒿甲醚;血糖稳态;胰岛素抵抗;脂肪肝;db/db 小鼠

Anti-Diabetic and Anti-Obesity Effects of Artemether in db/db Mice JIANG Hong-wei^{1,2}, XIN Ya-kai^{1,2}, GUO Yu^{1,2}, FU Liu-jun^{1,2}, LIU Jie^{1,2}, LI Li-ping^{1,2}, MA Yu-jin^{1,2}, PENG Hui-fang^{1,2}, FAN Meng-lin^{1,2}, FU Wei^{1,2}, Bai Jin-lei^{1,2}, and CHEN Xiang-mei³ 1 The First Affiliated Hospital, and College of Clinical Medicine of Henan University of Science and Technology, Luoyang (471003); 2 Academician Workstation for Diabetic Kidney Disease Research of Henan Province, Luoyang (471003); 3 Department of Nephrology, Chinese PLA General Hospital, Chinese PLA Institute of Nephrology, State Key Laboratory of Kidney Diseases, National Clinical Research Center for Kidney Diseases, Beijing (100853)

ABSTRACT **Objective** To investigate the effects of artemether on type 2 diabetic db/db mice. **Methods** Ten male C57BL/KsJ-db/db mice were diabetic mice, which were divided into DM group (1% methylcellulose, intragastric administration) and artemether group (1% methylcellulose + 200 mg/kg of artemether, intragastric administration) by random digital table method, 5 in each group. Another 5 male C57BL/KsJ-db/+ mice were selected as control group (1% methylcellulose, intragastric administration) for 2 weeks. The treatment time was 2 weeks. The food intake, body weight and fasting blood glucose of mice were measured every 3 days. The intraperitoneal glucose tolerance test (IPGTT) and insulin tolerance test (IPITT) were performed to evaluate the tolerance to glucose and insulin sensitivity. The serum insulin levels were determined using ELISA kits, and insulin resistance index (HOMEA-IR) were calculated to evaluate insulin resistance. HE staining was used to observe the morphology of pancreas and liver in mice. **Results** Compared with the DM group, the average food intake of 14 days and fasting glucose

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. U1404805; No. 81141059); 河南科技大学研究生创新基金(No. CXJJ - 2016 - ZR15)

作者单位: 1. 河南科技大学临床医学院, 河南科技大学第一附属医院(洛阳 471003); 2. 河南科技大学第一附属医院糖尿病肾病研究院士工作站(洛阳 471003); 3. 中国人民解放军总医院肾脏病科, 解放军肾脏病研究所, 肾脏疾病国家重点实验室, 国家慢性肾病临床医学研究中心(北京 100853)

通讯作者: 陈香美, Tel: 010 - 66935462, E-mail: xmchen301@126.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20180630. 244

of artemether group significantly reduced ($P < 0.05$). Compared with the control group, the weight increase rate of artemether group significantly reduced ($P < 0.05$). Compared with pretreatment, the AUCs of IPGTT and IPITT of artemether group decreased significantly after the intervention ($P < 0.05$). The HOMA-IR of DM group was higher than that of the control group, while the HOMA-IR of artemether group was lower than that of DM group ($P < 0.05$). HE staining of pancreas and liver showed that artemether significantly ameliorated islet vacuolar degeneration and hepatic steatosis in db/db mice. Conclusion Artemether significantly improved glucose homeostasis and insulin resistance of db/db mice, and had the potential activity to prevent obesity, reduce the severity of fatty liver.

KEYWORDS artemether; glucose homeostasis; insulin resistance; fatty liver; db/db mice

青蒿素是从中药青蒿中获得的,具有很强的抗疟疾活性^[1]。同时,青蒿素及其衍生物(包括青蒿琥酯、蒿甲醚、双氢青蒿素,青蒿酸)还具有其他广泛的作用,包括抗癌、抗炎、抗菌及抗病毒活性^[2-5]。研究发现,在链脲佐菌素(streptozocin, STZ)诱导的糖尿病大鼠中青蒿素具有降低血糖、血脂,保护肝、肾功能的作用^[6,7]。蒿类提取物还可以减轻高脂饮食喂养小鼠的脂肪肝和炎症反应^[8]。并且有学者发现青蒿素能够使产生胰高血糖素的 α 细胞“变身”为产生胰岛素的 β 样细胞,机制就是通过抑制 ARX 蛋白(aristaless-related homeobox)的表达,将其转位至细胞质中,从而抑制胰高血糖素的分泌,并以 gephyrin 蛋白为靶点,增强 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)受体信号,使得 α 细胞向可以分泌胰岛素的 β 细胞转化,导致胰岛素分泌增多^[9]。曾有研究发现将蒿类植物具有降糖作用以及轻微的降血压作用,但可惜入组患者数仅有 15 例,缺乏说服力^[10]。因此,青蒿素类药物在 2 型糖尿病中的疗效有待进一步证实。

本实验通过评估蒿甲醚对 2 型糖尿病模型 db/db 小鼠的血糖、胰岛素抵抗状况及胰岛、肝脏形态的影响,以期评价蒿甲醚在 2 型糖尿病中的作用。

材料与方法

1 实验动物 10 只雄性 C57BL/KsJ-db/db 小鼠和 5 只 C57BL/KsJ-db/+ 小鼠(6~8 周)购于南京君科生物科技有限公司。动物合格证号: SCXK2016-0006、SCXK2012-0014。小鼠饲养于河南科技大学第一附属医院新区医院动物饲养中心。温度 20~25℃,湿度在 40%~60%,12 h/12 h 昼夜节律。笼具定期清洗消毒,每 3 天更换一次垫料。实验前所有小鼠适应性喂养 2 周,不限制摄食和饮水。动物实验的过程遵循《中华人民共和国实验动物管理条例与伦理要求》。

2 药物、试剂及仪器 蒿甲醚(纯度 98%,生产

批号:160921G)和甲基纤维素(纯度 99%,生产批号:161221G)由南京道斯夫生物科技有限公司提供,样品经风干,并存储在 4℃ 冰箱。1% 甲基纤维素溶解在蒸馏水中,加热至 80℃ 纤维并搅拌,然后储存在 4℃ 搅拌。蒿甲醚悬浮在 1% 甲基纤维素每日干预前新鲜制备。小鼠抗 Glucagon 抗体(Abcam 公司,批号:ab92517);豚鼠单抗 Insulin 抗体(美国 Sigma 公司,批号:SAB4200691);FITC 标记羊抗小鼠二抗(康为世纪,批号:1608465);FITC 标记抗豚鼠二抗(康为世纪,批号:1571699);DAPI 染色液(博士德生物,批号:10F1B76);简易血糖仪、血糖试纸(美国罗氏公司);ELISA 试剂盒(瑞博奥生物科技有限公司);磁力搅拌仪(博奥机械制造有限公司);电热鼓风干燥箱(上海博迅实业公司医疗设备厂);光学显微镜(日本奥林巴 Olympus);荧光显微镜(日本奥林巴斯 Olympus 公司)。

3 动物分组及干预方法 采用随机数字表法将 db/db 小鼠分为两组($n = 5$):糖尿病组(1% 甲基纤维素,灌胃,约 0.5 mL),蒿甲醚组(1% 甲基纤维素 + 200 mg/kg 蒿甲醚,灌胃,约 0.5 mL),另外将 5 只 db/+ 小鼠作为对照组(1% 甲基纤维素,灌胃,约 0.2 mL),共干预 2 周。参照以往动物实验,蒿甲醚剂量定为 200 mg/kg^[9]。在实验结束后,所有动物用乙醚麻醉空腹后 12 h。收集全血(约 2~3 mL)并分离血清用于生化分析。取出肝脏和胰腺,冲洗,一部分立即冻结在液氮中,并存储在 -80℃,直到分析。其他被储存于福尔马林中,所有操作尽可能无菌。

5 检测指标及方法

5.1 体重、摄食量、空腹血糖的检测 每 3 天使用高精度电子天平对各组小鼠体重及饲料进行称重,精确到小数点后两位,并评估平均每日摄食量及体重变化。于禁食 8 h 后,尾静脉采血,用罗氏血糖仪及配套试纸分别测量小鼠空腹血糖。

5.2 腹腔注射葡萄糖耐量试验(intraperitoneal

glucose tolerance test, IPGTT)、腹腔注射胰岛素耐量试验 (intraperitoneal insulin tolerance test, IPI-TT) 于干预前后进行 IPGTT 及 IPITT。IPGTT: 试验前, 各组小鼠更换垫料并禁食 12 h (20:00 - 次日 8:00), 按 1.0 g/kg 剂量给予葡萄糖腹腔注射, 尾静脉采血, 用罗氏血糖仪及配套试纸分别测量空腹、15、30、60、120 min 5 个时间点血糖并计算曲线下面积 (areas under the curve, AUC)^[11]; IPITT: 试验前, 各组小鼠更换垫料并禁食 2 h (12:00 - 14:00), 按 0.5 IU/kg 剂量给予正规胰岛素腹腔注射, 尾静脉采血分别测量空腹、15、30、60、120 min 5 个时间点血糖, 并计算 AUC。

5.3 空腹胰岛素检测 采用 ELISA 法检测。干预后空腹 12 h 后测定小鼠空腹血糖及空腹胰岛素水平。并计算胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment, HOMA-IR), 计算公式为空腹血糖水平 × 空腹胰岛素水平 / 22.5。

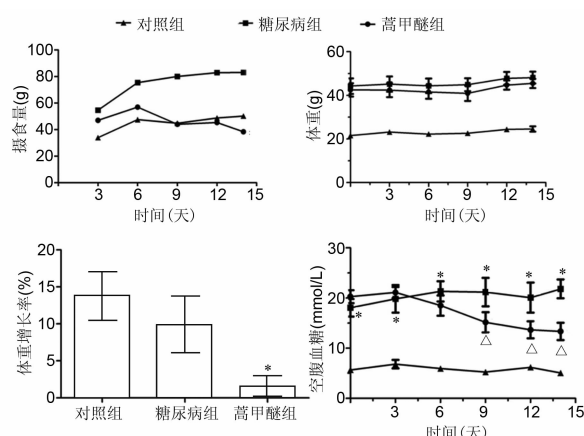
5.4 形态学观察 首先乙醚麻醉小鼠, 快速摘取眼球, 留取血样置于 EP 管中 (2 ~ 3 mL)。然后用脱颈法处死小鼠, 用钉子固定小鼠四肢于解剖台上, 沿着腹中线将上腹部切开, 依次分层打开腹腔, 顺着胃、十二指肠的位置找到胰腺, 并寻找肝蒂找到肝脏位置, 然后快速取出这些组织并切分这些组织, 将其中一部分放入 4% 甲醛固定液中, 用石蜡进行包埋切片。采用 HE 染色观察胰腺及肝脏形态变化: 68 ℃ 干燥箱中烤片 30 min, 迅速置于二甲苯 I 和 II 中进行脱蜡, 各 10 min; 无水乙醇 I 和 II 中各 5 min; 依次在 95%、80%、75% 的梯度乙醇中各 5 min; 蒸馏水冲洗 3 ~ 5 min; 苏木素中染 30 s 后用自来水冲洗 3 min; 用 0.2% 的盐酸乙醇酒精分化数秒钟, 自来水冲洗; 伊红染约 10 s 后以自来水冲洗 10 min; 80%、95% 乙醇、无水乙醇 I 和 II 中各 1 min; 二甲苯透明, 中性树胶封片; 在光学显微镜下观察。

5.5 统计学方法 用 Graph Pad Prism 5.0 及 Photoshop 7.0 对实验数据进行整理并做图, 并用统计软件 SPSS 20.0 处理。所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验比较两组间的数据, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组小鼠一般情况比较 (图 1) 对照组、糖尿病组、蒿甲醚组的 14 天平均摄食量分别是 $(45.08 \pm 6.52) \text{ g}$ 、 $(75.22 \pm 11.90) \text{ g}$ 、 $(46.46 \pm 6.74) \text{ g}$, 糖尿病组较对照组明显升高 ($P < 0.05$), 而蒿甲醚组与糖

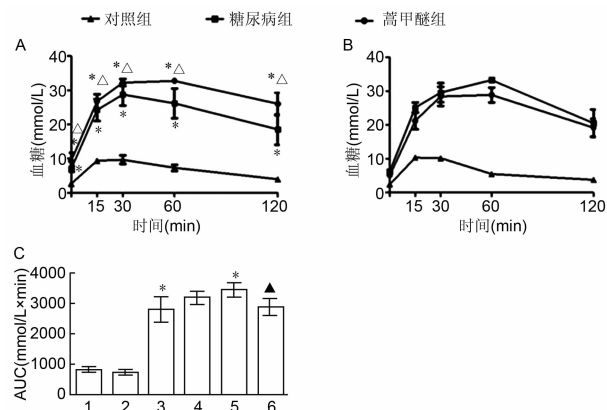
尿病组比较明显降低 ($P < 0.05$)。各组之间的体重比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与对照组比较, 糖尿病组的体重增长率虽有所减低, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。蒿甲醚组的体重增长率较对照组减低 ($P < 0.05$), 与糖尿病组比较差异无统计学意义 ($P < 0.05$)。与对照组比较, 糖尿病组各个时间点空腹血糖明显升高 ($P < 0.05$), 从干预第 9 天起蒿甲醚组的空腹血糖明显较糖尿病组下降 ($P < 0.05$)。



注: 与对照组比较, * $P < 0.05$; 与糖尿病组比较, $\Delta P < 0.05$

图 1 各组小鼠的一般情况比较

2 各组干预前后 IPGTT 结果比较 (图 2) 在给予葡萄糖负荷后, 各组血糖在 30 ~ 60 min 达到高峰, 干预前, 与对照组比较, 糖尿病组和蒿甲醚组的小鼠各时间点均表现出更高的血糖水平 ($P < 0.05$), 同时糖尿病组和蒿甲醚组 AUC 增高 ($P < 0.05$)。另外, 蒿甲

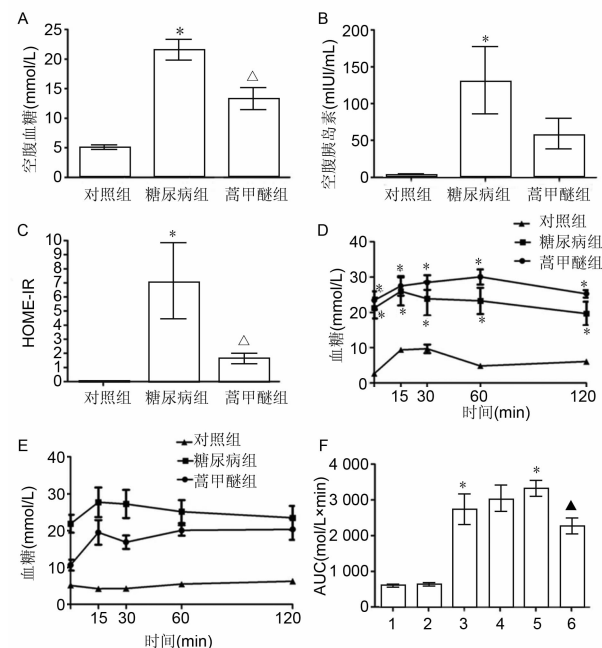


注: A 为干预前 IPGTT 结果; B 为干预后 IPGTT 结果; C 为 AUC 结果; 1 为对照组干预前, 2 为对照组干预后, 3 为糖尿病组干预前, 4 为糖尿病组干预后, 5 为蒿甲醚组干预前, 6 为蒿甲醚组干预后; 与对照组比较, * $P < 0.05$; 与糖尿病组比较, $\Delta P < 0.05$; 与干预前蒿甲醚组比较, $\blacktriangle P < 0.05$

图 2 各组干预前后 IPGTT 结果比较

醚组各时间点的血糖均高于糖尿病组($P < 0.05$)。干预后蒿甲醚组各时间点的血糖与糖尿病组比较均有所下降,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。同时干预后蒿甲醚组的 AUC 与糖尿病组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但相较于干预前蒿甲醚组的 AUC 下降了 16.8%($P < 0.05$)。

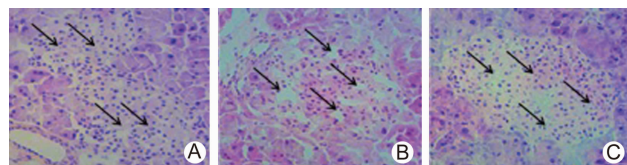
3 各组小鼠 IPITT 结果及空腹血糖、空腹胰岛素水平比较(图 3) 糖尿病组的空腹血糖和空腹胰岛素水平较对照组均显著升高($P < 0.05$),而与糖尿病组比较,蒿甲醚组的空腹血糖明显降低($P < 0.05$),空腹胰岛素水平虽有所减低,但无统计学差异($P > 0.05$)。图 3C 显示糖尿病组的 HOMA-IR 高于对照组且蒿甲醚组的 HOMA-IR 低于糖尿病组($P < 0.05$)。IPITT 的结果显示干预前糖尿病组及蒿甲醚组的各时间点血糖均高于对照组($P < 0.05$),同时 AUC 亦高于对照组($P < 0.05$)。而干预后蒿甲醚组每个时间点的血糖均低于糖尿病组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。蒿甲醚组干预后 AUC 低于本组干预前($P < 0.05$),虽也低于糖尿病组干预后但差异无统计学意义($P > 0.05$)。



注:A 干预后空腹血糖水平比较;B 为干预后空腹胰岛素水平比较;C 为各组 HOMA-IR 为干预前 IPITT;E 为干预后 IPITT;F 为 AUC 结果;1 为对照组干预前,2 为对照组干预后,3 为糖尿病组干预前,4 为糖尿病组干预后,5 为蒿甲醚组干预前,6 为蒿甲醚组干预后;与对照组比较, * $P < 0.05$;与糖尿病组比较, $\Delta P < 0.05$;与干预前蒿甲醚组比较, $\blacktriangle P < 0.05$

图 3 各组小鼠 IPITT 结果及空腹血糖、空腹胰岛素水平比较

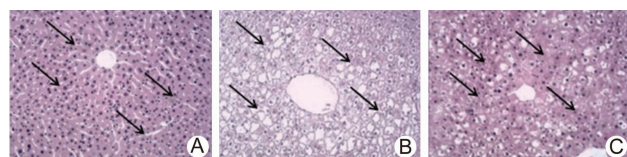
4 各组小鼠胰岛形态变化比较(图 4) 对照组小鼠胰腺组织中胰岛形态正常,呈圆形或椭圆形,边界清晰,岛内细胞排列整齐,大小适中,均衡分布;糖尿病组小鼠胰腺组织中,胰岛形态异常,边界不清晰,岛内细胞数目减少,有空泡样变性,蒿甲醚组的小鼠胰岛细胞病变较糖尿病组好转,形态较正常,边界较清晰,岛内细胞数目增多。



注:A 为对照组;B 为糖尿病组;C 为蒿甲醚组;箭头所指为典型病理变化处

图 4 各组小鼠胰岛形态变化比较 (HE, $\times 200$)

5 各组小鼠脂肪肝形态比较(图 5) 对照组肝细胞排列整齐,几乎无脂滴空泡;糖尿病组存在的脂滴空泡面积较大,肝细胞体积亦增大,细胞形态发生改变;然后蒿甲醚组的小鼠比糖尿病组的肝细胞脂肪变性明显减轻,但肝细胞仍排列紊乱。



注:A 为对照组;B 为糖尿病组;C 为蒿甲醚组;箭头所指为典型病理变化处

图 5 各组小鼠脂肪肝形态比较 (HE, $\times 200$)

讨 论

青蒿素作为抗疟疾的一线用药,陆续被证实还具有其他生物活性,如免疫调节、抗肿瘤、抗炎、抗病毒、抗真菌等^[12]。因此,拓展青蒿素及其衍生物的用途,开发其潜在的药用价值,对中药学的发展具有重要意义。

糖尿病是一种严重的代谢性疾病,其特征是由于胰岛素的绝对或相对缺乏而使得血糖升高^[13]。1 型糖尿病与 2 型糖尿病有不同的发病机制。2 型糖尿病的主要发病机制为胰岛素分泌障碍和胰岛素抵抗^[14]。长期的高血糖会导致胰岛 β 细胞凋亡和胰岛素抵抗^[15]。而 db/db 小鼠是自发的瘦素受体基因突变的 2 型糖尿病模型。由于瘦素功能的缺乏,其可以显示出许多 2 型糖尿病患者的特征,包括肥胖、高血糖、胰岛素抵抗^[16]。

近年来有学者在 STZ 诱导的糖尿病大鼠上证实了青蒿素类药物的降糖作用^[6,7],而笔者首次在 2 型糖尿病模型 db/db 小鼠中证明了蒿甲醚的抗糖尿病以及抗肥胖的作用。本研究显示蒿甲醚显著降低了 db/db 小鼠的空腹血糖,并且 IPGTT 结果显示干预后蒿甲醚组各时间点血糖低于糖尿病组,但无统计学意义,这可能是因为原本干预前蒿甲醚组和糖尿病组血糖就存在较大的组间差异。而干预后蒿甲醚组糖耐量 AUC 明显低于干预前,这就提示蒿甲醚提高了 db/db 小鼠对葡萄糖的耐受力,有效降低了小鼠的餐后血糖水平。其实餐后血糖的升高已被证实是心血管并发症的独立危险因素^[17]。其次笔者发现蒿甲醚可以明显改善高胰岛素血症,增加了胰岛素的敏感性,改善胰岛素抵抗,这可能也是其发挥降糖作用的机制之一。而对于青蒿素类药物预防肥胖的作用,有学者在体外实验中证实了它们可以抑制脂肪合成^[18-20],在本实验中,与对照组比较,糖尿病组和蒿甲醚组的体重增长率均有所减低,这可能是长期的高血糖所致,而蒿甲醚组的体重增长率较糖尿病组更低,可能是蒿甲醚起到了预防肥胖的作用,这应该与蒿甲醚显著减少 db/db 小鼠的摄食量有关。另外,与先前的研究一样,笔者发现蒿甲醚对脂肪肝也有一定的治疗作用,可能与减少肝脏脂肪堆积及炎症有关^[8]。

这些都表明,青蒿素类药物可能有利于肥胖相关的代谢综合征,有望用于治疗 2 型糖尿病。而且有细胞实验表明青蒿琥酯能通过抑制 NFA-κB 的激活来保护胰岛 β 细胞^[21]。而青蒿素类药物还具有抗炎和抗氧化活性^[22],这也可能是治疗糖尿病的机制之一。但仍需大量的实验研究来证实其降糖机制。

综上所述,本研究证明了在 db/db 小鼠中蒿甲醚显著改善了其血糖稳态和胰岛素抵抗状态,有防止肥胖的潜在活性,并且可以减轻脂肪肝的严重程度。青蒿素类药物可能是治疗 2 型糖尿病的有效药物。本研究为中药治疗糖尿病提供了新的方向和思路,但仍有待进行下一步的研究,以期探讨青蒿素类药物治疗糖尿病的具体机制。另外,笔者团队也将进行一个小样本的临床实验来评价青蒿素在 2 型糖尿病患者群中的疗效(注册号 ChiCTR-IPR-17010789)。

利益冲突:无。

参 考 文 献

- [1] Tu Y. Artemisinin — a gift from traditional chinese medicine to the world (nobel lecture) [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2016, 55(35): 10210 – 10226.
- [2] Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine [J]. Clin Pharmacol Ther, 2012, 92(4): 414 – 417.
- [3] Blazquez AG, Fernandez-Dolon M, Sanchez-Vicente L, et al. Novel artemisinin derivatives with potential usefulness against liver/colon cancer and viral hepatitis [J]. Bioorg Med Chem, 2013, 21(14): 4432 – 4441.
- [4] Alesaeidi S, Miraj S. A systematic review of anti-malarial properties, immunosuppressive properties, anti-inflammatory properties, and anti-cancer properties of artemisia annua [J]. Electron Physician, 2016, 8(10): 3150 – 3155.
- [5] Efferth T, Romero MR, Wolf DG, et al. The antiviral activities of artemisinin and artesunate [J]. Clin Infect Dis, 2008, 47(6): 804 – 811.
- [6] Ahmad W, Khan I, Khan MA, et al. Evaluation of antidiabetic and antihyperlipidemic activity of artemisia indica linn, (aerial parts) in streptozotocin induced diabetic rats [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 151(1): 618 – 623.
- [7] Ghazanfar K, Ganai BA, Akbar S, et al. Antidiabetic activity of artemisia amygdalina decne in streptozotocin induced diabetic rats [J]. Biomed Res Int, 2016, 2014(2): 185676.
- [8] Kim KE, Ko KH, Heo RW, et al. Artemisia annua leaf extract attenuates hepatic steatosis and inflammation in high-fat diet-fed mice [J]. J Med Food, 2016, 19(3): 290 – 299.
- [9] Li J, Casteels T, Frogne T, et al. Artemisinins target GABA A₁ receptor signaling and impair α cell identity [J]. Cell, 2016, 168(1 – 2): 86 – 100.
- [10] al-Waili NS. Artemisia herba alba Asso. in diabetes mellitus [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 1988, 15(6): 497.
- [11] Bai J, Zheng S, Jiang D, et al. Oxidative stress contributes to abnormal glucose metabolism and insulin sensitivity in two hyperlipidemia models [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(10): 13193 – 13200.
- [12] Samira A, Sepide M. A systematic review of anti-malarial properties, immunosuppressive properties, anti-inflammatory properties, and anti-cancer properties of artemisia annua [J]. Electron Physician, 2016, 8(10): 3150 – 3155.
- [13] Imam K. Clinical features, diagnostic criteria and pathogenesis of diabetes mellitus [J]. Adv Exp Med Biol, 2012, 771: 340.

- [14] Tan KT, Cheah JS. Pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus [J]. Ann Acad Med Singapore, 1990, 19(4): 506–511.
- [15] Johnson JD, Yang YHC, Dan SL. Mechanisms of pancreatic β -cell apoptosis in diabetes and its therapies [M]. Germany: Springer Netherlands, 2010: 447–462.
- [16] Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice [J]. Cell, 1996, 84(3): 491–495.
- [17] Gerich JE. Clinical significance, pathogenesis, and management of postprandial hyperglycemia [J]. Arch Intern Med, 2003, 163(11): 1306–1316.
- [18] Lu P, Zhang FC, Qian SW, et al. Artemisinin derivatives prevent obesity by inducing browning of WAT and enhancing BAT function [J]. Cell Res, 2016, 26(10): 1169–1172.
- [19] Jang BC. Artesunate inhibits adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes by reducing the expression and/or phosphorylation levels of C/EBP- α , PPAR- γ , FAS, perilipin A, and STAT-3 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 474(1): 220–225.
- [20] Lee J, Kim MH, Lee JH, et al. Artemisinic acid is a regulator of adipocyte differentiation and C/EBP δ expression [J]. J Cell Biochem, 2012, 113(7): 2488–2499.
- [21] Yu L, Chen JF, Shuai X, et al. Artesunate protects pancreatic beta cells against cytokine-induced damage via SIRT1 inhibiting NFA- κ B activation [J]. J Endocrinol Invest, 2016, 39(1): 83–91.
- [22] Mi HK, Ji YS, Liu KH, et al. Protective effect of artemisia annua l. extract against galactose-induced oxidative stress in mice [J]. PLoS One, 2014, 9(7): e101486.

(收稿: 2017-06-10 在线: 2018-08-29)

责任编辑: 汤 静

欢迎订阅 2019 年 *Chinese Journal of Integrative Medicine*

Chinese Journal of Integrative Medicine (《中国结合医学杂志》)是由中国中西医结合学会、中国中医科学院主办的国际性学术期刊,旨在促进结合医学及替代医学的国际交流,及时发表结合医学或替代医学领域的最新进展、趋势以及临床实践、科学研究、教育、保健方面经验和成果的科学论文。1995 年创刊,由中国科学院院士陈可冀担任主编。设有述评、专题笔谈、论著、临床经验、病例报道、综述、药物相互作用、法规指南、学术探讨、思路与方法、跨学科知识、会议纪要、书评、读者来信等栏目。本刊被多种国际知名检索系统收录,如:Science Citation Index Expanded (SCI-E)、Index Medicus/Medline、Chemical Abstracts (CA)、Abstract Journal (AJ)、CAB Abstracts、CAB International、Excerpta Medica (EMBASE)、Expanded Academic、Global Health、Google Scholar、Index Copernicus (IC)、Online Computer Library Center (OCLC)、SCOPUS 等。本刊于 2007 年被 SCI-E 收录。2018 年 6 月底科睿唯安公布 2017 年本刊 SCI 影响因子为 1.346。2010 年 10 月 1 日与汤森路透集团签约,正式采用 ScholarOne Manuscripts 在线投审稿系统。

Chinese Journal of Integrative Medicine 为大 16 开本,铜版纸印刷,彩色插图,2011 年改为月刊,80 页,国内定价为 60.00 元/期,全年定价:720.00 元。国际标准刊号:ISSN 1672-0415,国内统一刊号:CN 11-4928/R,国内邮发代号:82-825,海外发行由 Springer 公司代理。国内订户在各地邮局均可订阅,也可直接汇款至本社邮购。

地址:北京海淀区西苑操场 1 号,中国中西医结合杂志社,邮政编码:100091;电话:010-62886827,62876547,62876548;传真:010-62874291;E-mail:cjim_en@cjim.cn;网址:http://www.cjim.cn。