

淫羊藿苷改善糖尿病小鼠血管功能的作用及其机制

王喜鸟, 姚文慧, 潘珍珍, 董洁炎, 刘 硕, 丁选胜*

(中国药科大学基础医学与临床药学院, 南京 211198)

摘 要 为探讨淫羊藿苷(icariin, ICA)对四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠血管舒缩功能的影响及其分子机制, 采用腹腔注射 200 mg/kg 四氧嘧啶的方法诱导 1 型糖尿病小鼠模型, 连续 14 d 灌胃给予 60, 120 mg/kg ICA 后, 考察药物对糖尿病模型小鼠血糖、体重、摄食量、饮水量的影响; 分离各组小鼠的胸主动脉并检测其对乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)、硝普钠(sodium nitroprusside, SNP)诱导的血管环舒张反应和对苯肾上腺素(phenylephrine, Phe)、KCl 诱导的血管环收缩反应, 以评价 ICA 对各组小鼠离体胸主动脉血管环舒缩功能的影响。为进一步探讨 ICA 改善血管功能的机制, 采用高糖(35 mmol/L)诱导人脐静脉内皮细胞(HUVECs)建立细胞模型, Western blot 法检测 ICA 对高糖诱导的 HUVECs 中 eNOS、p-eNOS、p38 MAPK 和 p-p38 MAPK 蛋白表达的影响。结果显示, ICA 显著改善糖尿病小鼠的体重下降和饮水量增多, 对摄食量、血糖有一定改善作用, 但无统计学差异。离体胸主动脉血管环舒缩功能实验结果显示, ICA 显著改善糖尿病小鼠胸主动脉环对 Phe 诱导的血管环收缩和对 Ach 诱导的内皮依赖性血管环舒张, 对 KCl 诱导的血管环收缩反应有一定改善但无显著性差异, 对 SNP 诱导的非内皮依赖性血管环舒张无显著影响。Western blot 实验结果显示, ICA 显著抑制高糖诱导的 HUVECs 中 p-p38 MAPK 表达, 促进 eNOS 的磷酸化激活。以上结果提示 ICA 可能通过抑制 p-p38 MAPK 表达, 促进 eNOS 磷酸化激活, 从而改善四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠的血管内皮舒缩功能。

关键词 淫羊藿苷; 四氧嘧啶; 糖尿病小鼠模型; 血管内皮功能

中图分类号 R965 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2022)02-0215-07

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20220212

引用本文 王喜鸟, 姚文慧, 潘珍珍, 等. 淫羊藿苷改善糖尿病小鼠血管功能的作用及其机制[J]. 中国药科大学学报, 2022, 53(2): 215 - 221.

Cite this article as: WANG Xiniao, YAO Wenhui, PAN Zhenzhen, *et al.* Protective effects and mechanism of icariin against vascular function in diabetic mice[J]. *J China Pharm Univ*, 2022, 53(2): 215 - 221.

Protective effects and mechanism of icariin against vascular function in diabetic mice

WANG Xiniao, YAO Wenhui, PAN Zhenzhen, DONG Jieyan, LIU Shuo, DING Xuansheng*

School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract To explore the effects and molecular mechanism of icariin on the vascular function of mice with type 1 diabetes induced by alloxan, type 1 diabetic mice model was established by intraperitoneal injection with 200 mg/kg alloxan. After oral administration with icariin (60, 120 mg/kg) daily for 2 weeks, blood glucose, body weight, food intake and water intake were detected. To evaluate the impact of icariin on the function of isolated vascular ring contraction and relaxation, thoracic aortas of mice were removed and the Ach-induced vascular ring relaxation, Phe-induced vascular ring contraction, SNP-induced vascular ring relaxation and KCl-induced vascular ring contraction response were detected. To further confirm the mechanism of icariin to improve vascular function, human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) were induced by high glucose (HG) *in vitro*. Western blot was used to detect the effect of icariin on eNOS, p-eNOS, p38 MAPK and p-p38 MAPK expressions in HG-induced human umbilical vein endothelial cells (HUVECs). The results indicated that icariin significantly

收稿日期 2021-10-18 *** 通信作者** Tel: 13357823738 E-mail: dxs0162@sina.com

基金项目 国家科技重大专项重大新药创制资助项目(No. 2017ZX09301004); 国家自然科学基金资助项目(No. 81873131)

ameliorated the weight loss and dampened the increase in water intake of the diabetic mice. Meanwhile, icariin had a certain ameliorative effect on blood glucose and food intake without significant difference. The results of isolated thoracic aortas vascular rings contraction and vasodilation function indicated that icariin significantly improved Phe-induced vascular contraction and Ach-induced vascular relaxation. Meanwhile, icariin had a certain ameliorative effect on KCl-induced vascular contraction response without significant difference. However, no significant change was observed on endothelium-independent vascular rings relaxation response induced by SNP after treatment with icariin. Results of Western blot showed that icariin inhibited the expression of p-p38 MAPK and induced expression of p-eNOS in the high glucose-induced HUVECs cell model. Therefore, icariin may attenuate alloxan-induced type 1 diabetic mice vascular diastolic function by inhibiting expression of p-p38 MAPK and inducing expression of p-eNOS.

Key words icariin; alloxan; diabetic mouse model; vascular endothelial function

This study was supported by the National Science and Technology Major Project-Major New Drug Innovation Foundation (No. 2017ZX09301004) and the National Natural Science Foundation of China (No. 81873131)

糖尿病是以胰岛素分泌不足和糖脂代谢紊乱为特征的异质性慢性代谢疾病,常伴随多种血管并发症,具有高患病率、高致残率、高致死率的特点。2020年中国成人糖尿病流行病学最新数据显示^[1],中国大陆糖尿病患病率逐年增加,患者总数约为1.298亿。糖尿病血管并发症是糖尿病患者发病率、住院率和病死率增加的主要原因^[2]。

淫羊藿苷(icariin, ICA)是从传统中药淫羊藿中提取的淫羊藿总黄酮的主要有效成分之一,相对分子质量为676.662,难溶于水。ICA具有多种生物活性,如抗肿瘤^[3]、抗骨质疏松^[4]、抗抑郁症^[5]、改善阿尔茨海默病认知功能^[6]等。此外,研究显示ICA对糖尿病^[7]及糖尿病并发症^[8]、血管内皮功能紊乱^[9-10]均有一定疗效,但ICA在糖尿病早期血管功能障碍中的作用尚未有研究,其改善血管内皮功能的分子机制尚未清楚阐明。因此,本实验主要考察ICA对四氧嘧啶诱导糖尿病小鼠的血管内皮舒缩功能的保护作用及可能的分子机制,为揭示糖尿病血管并发症的病理机制及创新药物研发提供科学依据。

1 材料

1.1 药品及试剂

淫羊藿苷(icariin, ICA, 纯度大于98%, 扬子江药业集团有限公司, 批号: 18102102), ICA药液配制方法: 称取ICA粉末480 mg于研钵中研磨, 使其溶于0.5% CMC-Na 40 mL溶液中, 即为ICA高剂量混悬液, 取此混悬液20 mL加入0.5% CMC-Na

溶液20 mL稀释混匀即为ICA低剂量混悬液。四氧嘧啶(alloxan)、硝普钠(sodium nitroprusside, SNP)、氯化乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)(Macklin公司); 盐酸去氧肾上腺素(phenylephrine, Phe, Aladdin公司); 氯化钾(上海凌峰化学试剂有限公司); p38 MAPK、GAPDH抗体(Protein Tech公司); p-p38 MAPK抗体(美国Cell Signaling Technology公司); eNOS抗体(沈阳万类生物有限公司); p-eNOS抗体(百远生物科技有限公司)。其他试剂均为市售分析纯。

1.2 仪器

SYC超级恒温水槽(南京科尔仪器设备公司); Medlab-U/4C501H生物信号采集处理系统(南京美易科技有限公司); EPS300电泳仪(上海天能科技有限公司)。

1.3 动物和细胞株

SPF级昆明种小鼠, 雄性, 体重(20 ± 2) g, 由北京斯贝福生物技术有限公司提供, 许可证号: SCXK(京)2019-0010。所有动物实验均符合动物伦理委员会标准。

1.4 细胞株

人脐静脉内皮细胞(HUVECs)购自美国模式培养物集存库(ATCC), 培养在含10%胎牛血清的RPMI 1640培养基中。

2 方法

2.1 四氧嘧啶诱导糖尿病小鼠模型的建立

雄性昆明种小鼠24只, 体重18 ~ 22 g, 适应性

饲养 1 周后随机挑选 6 只小鼠作为正常对照组(control),其余小鼠用于造模。造模方法:将所有待造模小鼠禁食不禁水 12 h 后,按 200 mg/kg 的剂量腹腔注射 2% 四氧嘧啶溶液(将四氧嘧啶溶于无菌生理盐水,现用现配),对照组小鼠注射等体积的生理盐水。造模 72 h 后,将所有小鼠禁食不禁水 8 h,取小鼠尾静脉血用血糖仪测定小鼠空腹血糖,随即挑选血糖大于等于 11.1 mmol/L 的小鼠纳入糖尿病模型^[11]。

2.2 动物分组及给药

将造模成功的糖尿病小鼠随机分为 3 组:模型组(model)、ICA 低剂量组(ICA-L, 60 mg/kg)和 ICA 高剂量组(ICA-H, 120 mg/kg)。每日灌胃给药 1 次,ICA 的给药容积为 0.1 mL/10 g 体重,连续给药 2 周。

2.3 小鼠血糖、体重、摄食量及饮水量记录

分别于给药前、给药 2 周后用血糖仪测定各组小鼠的空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)。每日记录各组小鼠体重,计算各组小鼠的摄食量和饮水量,观察各组小鼠的体重、摄食量和饮水量变化情况。

2.4 小鼠离体胸主动脉血管舒缩功能的测定

2.4.1 胸主动脉血管环的制备 各组小鼠脱颈椎处死后,分离胸主动脉并立即置于预冷(4℃)的 K-H 液中,去除外周结缔组织并分离周围脂肪后将血管剪成 3~4 mm 长的动脉环,小心地将其穿于 2 根不锈钢钩上,再悬挂于盛有 K-H 液的浴皿内,下端钢丝用另一不锈钢钩固定,上端连接张力换能器,浴皿中持续通入 O₂,气泡以每秒 3~5 个为宜,连接恒温水槽以保持(37±0.5)℃的恒温状态,将张力换能器连接至多道生理记录仪,调节胸主动脉血管环静息张力为 500 mg 后,每隔 15 分钟更换一次 K-H 液进行平衡,平衡 1 h 后向浴皿中加入 Phe(1×10⁻⁶ mol/L)预收缩两次,待洗脱至基线后开始后续试验。

2.4.2 ICA 对 Ach 诱导的糖尿病小鼠胸主动脉血管环舒张效应的影响 各组小鼠动脉环平衡后,向浴皿中加入 Phe(1×10⁻⁶ mol/L)使动脉环收缩至基线,再分别累计加入不同浓度的 Ach,使浴皿中 Ach 的终浓度分别为 1×10⁻⁹、1×10^{-8.5}、1×10⁻⁸、1×10^{-7.5}、1×10⁻⁷、1×10^{-6.5}、1×10⁻⁶、1×10^{-5.5}、1×10⁻⁵ mol/L,记录血管舒张幅度。

2.4.3 ICA 对 SNP 诱导的糖尿病小鼠胸主动脉血管环舒张效应的影响 各组小鼠动脉环平衡后,向浴皿中加入 Phe(1×10⁻⁶ mol/L)使动脉环收缩至基线,再分别累计加入不同浓度的 SNP,使浴皿中 SNP 的终浓度分别为 1×10⁻¹⁰、1×10^{-9.5}、1×10⁻⁹、1×10^{-8.5}、1×10⁻⁸、1×10^{-7.5}、1×10⁻⁷、1×10^{-6.5}、1×10⁻⁶ mol/L,记录血管舒张幅度。

2.4.4 ICA 对 Phe 诱导的糖尿病小鼠胸主动脉血管环收缩效应的影响 各组小鼠动脉环平衡后,分别累计加入不同浓度的 Phe,使浴皿中 Phe 的终浓度分别为 1×10⁻⁹、1×10^{-8.5}、1×10⁻⁸、1×10^{-7.5}、1×10⁻⁷、1×10^{-6.5}、1×10⁻⁶、1×10^{-5.5}、1×10⁻⁵ mol/L,记录血管收缩幅度。

2.4.5 ICA 对 KCl 诱导的糖尿病小鼠胸主动脉血管环收缩效应的影响 各组小鼠动脉环平衡后,分别累计加入不同浓度的 KCl,使浴皿中 KCl 的终浓度分别为 10, 20, 40, 60, 80, 100 mmol/L,分别记录血管收缩幅度。

2.5 Western blot 法检测蛋白表达水平

选取对数生长期的 HUVECs 细胞,接种于 6 孔板中,贴壁后换为无血清的 RPMI 1640 培养基饥饿 24 h。细胞分为 4 组:正常组(Control)、高糖组(35 mmol/L 高糖, HG)、ICA-L(35 mmol/L HG + 10 μmol/L ICA)、ICA-H(35 mmol/L HG + 30 μmol/L ICA),分别用高糖和 ICA 处理 48 h 后收集细胞,经 RIPA 裂解液裂解细胞 15 min, 12 000 r/min 离心 10 min,吸取上清液,使用 BCA 试剂盒进行蛋白定量,根据蛋白定量结果将 4 组细胞裂解液浓度调至一致,分别加入 5×SDS PAGE 上样缓冲液,涡旋混匀,金属浴 95℃煮 10 min。蛋白样本进行 SDS-PAGE 凝胶电泳,通过湿转法将蛋白转移至 PVDF 膜后置于 10% 脱脂牛奶中室温封闭 2 h; TBST 洗去牛奶后,先后孵育抗 eNOS(1:1 000)、p-eNOS(1:1 000)、p38 MAPK(1:1 000)、p-p38 MAPK(1:1 000)和 GAPDH(1:1 000)抗体和辣根过氧化物酶标记的二抗(1:10 000)。用高敏 ECL 发光液孵育条带并显影,采集的图片采用 Image J 软件进行灰度分析。蛋白表达量采用灰度校正显示(各条带灰度/GAPDH 灰度)。

2.6 统计学方法

所有试验结果使用 GraphPad Prism 8.0 统计软件进行统计学分析,两组数据间比较采用独立

样本 t 检验进行分析。 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。结果以均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, n 表示样本数。柱状图和折线图采用GraphPad Prism 8.0软件绘制。

3 结果

3.1 ICA对四氧嘧啶致糖尿病小鼠血糖、体重、摄食量、饮水量的影响

与正常组小鼠相比,模型组小鼠的体重自给药第2天开始逐渐降低,给药2周后较正常组极显著性降低($P < 0.001$),ICA高低剂量组均明显抑制小鼠体重减轻($P < 0.001$),结果见图1。

给药2周后,与正常组相比,模型组小鼠的空腹血糖、摄食量和饮水量均有明显增加。ICA-L和ICA-H组可以显著改善糖尿病小鼠的饮水量增多,

对空腹血糖和摄食量有一定改善作用,但无统计学差异,结果见表1。

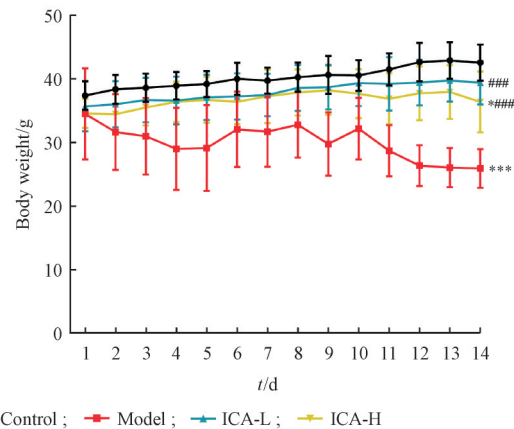


Figure 1 Effect of icariin on body weight in alloxan-induced diabetic mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

ICA-L: 60 mg/kg; ICA-H: 120 mg/kg

* $P < 0.05$, *** $P < 0.001$ vs control group; ### $P < 0.001$ vs model group

Table 1 Effects of icariin (ICA) on fasting blood glucose (FBG), food intake and water intake in alloxan-induced diabetic mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Group	Dose/(mg/kg)	FBG/(mmol/L)	Food intake/(g/10 g)	Water intake/(mL/10 g)
Control	—	6.67 ± 1.76	1.76 ± 0.28	3.05 ± 1.04
Model	—	$24.95 \pm 1.46^{***}$	$2.40 \pm 0.64^{**}$	$9.16 \pm 2.34^{***}$
ICA-L	60	$23.38 \pm 7.76^{**}$	$2.12 \pm 0.23^{**}$	$6.46 \pm 0.99^{***##}$
ICA-H	120	$19.52 \pm 8.54^*$	$2.24 \pm 0.27^{***}$	$7.69 \pm 1.03^{***\#\#}$

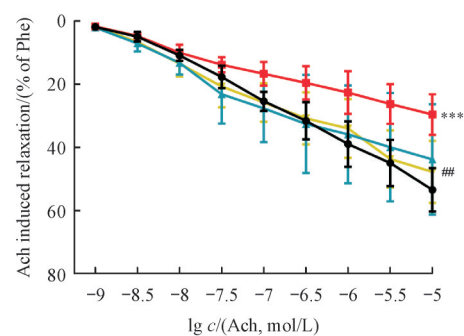
* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs control group; # $P < 0.05$, ### $P < 0.001$ vs model group; ## $P < 0.01$ vs ICA-L group

3.2 ICA对四氧嘧啶致糖尿病小鼠离体胸主动脉血管环舒缩功能的影响

3.2.1 ICA对Ach诱导的糖尿病小鼠胸主动脉血管环舒张效应的影响 与正常组相比,糖尿病小鼠胸主动脉对Ach诱导的内皮依赖性舒张显著降低($P < 0.001$);与模型组相比,ICA(60 mg/kg)给药后可以一定程度上提高Ach诱导的糖尿病小鼠胸主动脉舒张率,但无统计学差异;ICA(120 mg/kg)给药后显著改善Ach诱导的糖尿病小鼠胸主动脉舒张反应($P < 0.01$),结果见图2。

3.2.2 ICA对SNP诱导的糖尿病小鼠胸主动脉血管环舒张效应的影响 ICA对SNP诱导的小鼠胸主动脉舒张试验结果显示,各组之间不同诱导剂量的舒张率无显著性差异,说明四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠血管非内皮依赖性舒张反应受损不明显($P > 0.05$),结果见图3。

3.2.3 ICA对Phe诱导的糖尿病小鼠胸主动脉血管环收缩效应的影响 与正常组相比,模型组、



— Control; — Model; — ICA-L; — ICA-H

Figure 2 Effect of icariin on Ach induced vasodilation of aortas in alloxan-induced diabetic mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

*** $P < 0.001$ vs control group; # $P < 0.01$ vs model group

ICA-L和ICA-H组小鼠随诱导剂量的增加收缩率逐渐上升,差异具有极显著性($P < 0.001$)。与模型组相比,ICA(60 mg/kg)给药后可以一定程度上降低Phe诱导的糖尿病小鼠胸主动脉收缩率,但无统计学差异($P > 0.05$);ICA(120 mg/kg)给药后显著降低Phe诱导的糖尿病小鼠胸主动脉收缩($P <$

0.05);说明 ICA(120 mg/kg)可以改善糖尿病状态下 Phe 诱导的小鼠胸主动脉收缩,结果见图 4。

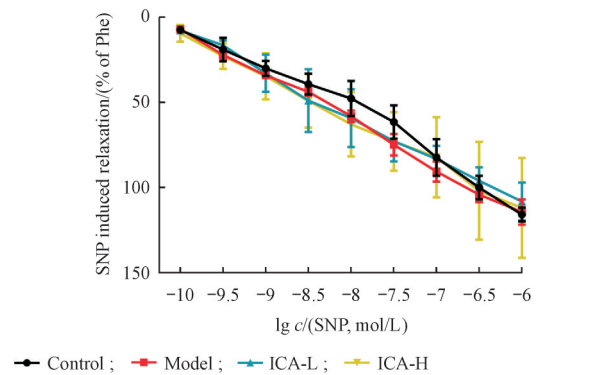


Figure 3 Effect of icariin on sodium nitroprusside (SNP) induced vasodilation of aortas in alloxan-induced diabetic mice ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

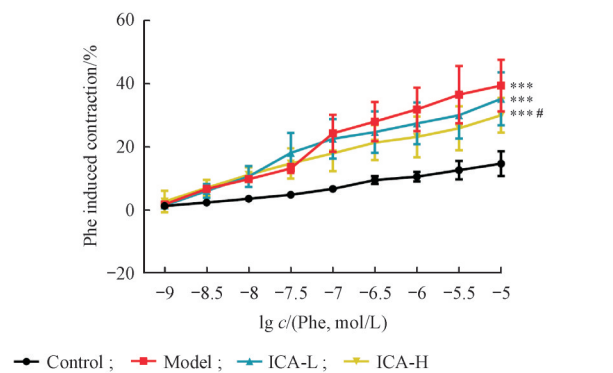


Figure 4 Effect of icariin on phenylephrine (Phe) induced vascular contraction response of aortas in alloxan-induced diabetic mice ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

*** $P < 0.001$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group

3.2.4 ICA 对 KCl 诱导的糖尿病小鼠胸主动脉血管环收缩效应的影响 ICA 对 KCl 诱导的雄性小鼠胸主动脉收缩效应的影响试验结果显示,与正

常组相比,模型组小鼠胸主动脉随 KCl 诱导剂量的增加收缩率逐渐升高,呈极显著性差异($P < 0.001$)。ICA-L 和 ICA-H 组小鼠胸主动脉对 KCl 诱导的收缩功能有一定改善作用,但无统计学差异($P > 0.05$),结果见图 5。

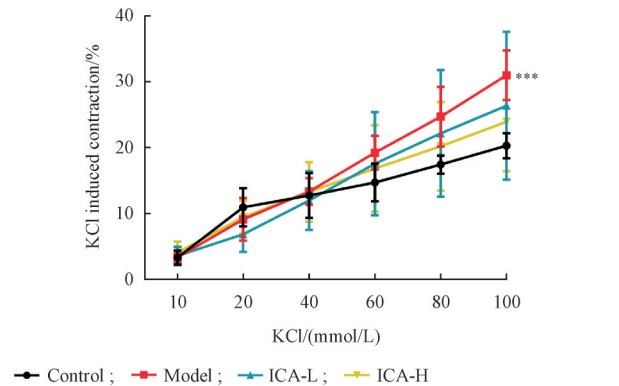


Figure 5 Effect of icariin on KCl induced vascular contraction response of aortas in alloxan-induced diabetic mice ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

*** $P < 0.001$ vs control group

3.3 ICA 对高糖诱导的 HUVECs 细胞中 p38 MAPK/eNOS 信号通路蛋白表达的影响

Western blot 结果显示,各组之间 p38 MAPK 和 eNOS 的总蛋白含量无明显差异。与正常组比较,高糖组 p-p38 MAPK 蛋白表达显著升高($P < 0.05$),p-eNOS 蛋白表达显著降低($P < 0.05$);与高糖组相比,ICA(10 $\mu\text{mol/L}$)给药组的 p38 MAPK 磷酸化水平有所降低,但无统计学差异($P > 0.05$),eNOS 磷酸化水平上调($P < 0.05$);ICA(30 $\mu\text{mol/L}$)给药组可以显著抑制高糖诱导的 p38 MAPK 磷酸化($P < 0.01$),并且显著提高 eNOS 的磷酸化水平($P < 0.001$),结果见图 6。

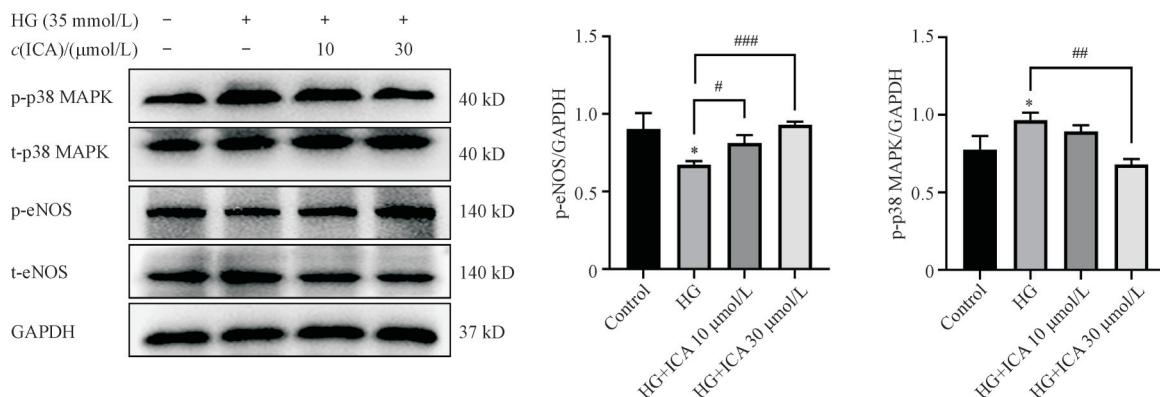


Figure 6 Effect of icariin on p38 MAPK/eNOS signaling pathway in high glucose-induced HUVECs ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

* $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$ vs HG group

4 讨论

糖尿病导致的微血管和大血管并发症是导致糖尿病患者发病率和病死率升高的主要原因^[12]。糖尿病导致的内皮功能障碍是糖尿病血管并发症发生的关键和起始因素^[13],是血管损伤的最早期反应^[14]。ICA可以通过调节PRMT/ADMA/DDAH(蛋白质精氨酸甲基转移酶/不对称二甲基精氨酸/二甲基精氨酸二甲基氨基水解酶)通路改善ApoE(-/-)小鼠的内皮功能^[15],也可以改善高糖诱导的内皮祖细胞功能障碍,与其抑制p38/CREB通路、激活Akt/eNOS/NO通路有关^[10]。此外,研究表明ICA可以通过抗内皮细胞氧化应激改善糖尿病肾病状态下Ach诱导的胸主动脉舒张和Phe诱导的收缩功能^[9]。本研究通过一次性腹腔注射四氧嘧啶破坏小鼠胰岛构建糖尿病模型,ICA灌胃给药2周后小鼠多饮、多食、体重下降等症状较模型组有所改善。给药结束后取各组小鼠的胸主动脉,通过离体血管灌流的方法检测ICA对糖尿病小鼠血管环舒缩功能的影响。实验结果发现,糖尿病小鼠胸主动脉由Phe、KCl诱导的收缩反应和由Ach诱导的内皮依赖性舒张均受到明显损伤,而ICA给药显著改善糖尿病小鼠Phe诱导的收缩反应和由Ach诱导的血管环舒张反应,对KCl诱导的血管环收缩反应有一定改善作用,但无统计学差异。与正常组相比,模型组对SNP诱导的非内皮依赖性舒张基本无变化,表明糖尿病早期,主要表现为内皮功能障碍,平滑肌细胞受损程度较弱。

eNOS主要表达于内皮细胞,负责产生NO,扩散至下层血管平滑肌细胞引起松弛效应^[16]。eNOS失调导致的NO生物利用度降低是导致内皮依赖性血管舒张功能障碍的主要特征^[17]。p38 MAPK是MAPK家族的关键成员,是炎症和氧化应激的重要参与者,在心血管疾病中起着重要作用^[18],也参与内皮功能障碍的发展^[19]。p38 MAPK的激活会加速炎症和氧化应激的发生,进而导致内皮功能障碍^[20]。本研究通过体外高糖诱导HUVECs构建细胞模型,发现高糖导致HUVECs细胞中eNOS的活化降低、p38 MAPK磷酸化水平升高,ICA(30 $\mu\text{mol/L}$)可以逆转高糖诱导的变化,从而保护内皮细胞。说明ICA可能通过调节p38 MAPK/eNOS信号通路改善内皮功能障碍。

综上所述,ICA可能通过抑制p-p38 MAPK表达,提高内皮细胞中eNOS的磷酸化水平,进而改善糖尿病状态下小鼠胸主动脉的血管舒缩功能,ICA有望成为治疗糖尿病血管病变的潜在药物。

References

- [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] Tseng CH. Mortality and causes of death in a national sample of diabetic patients in Taiwan [J]. *Diabetes Care*, 2004, **27**(7): 1605-1609.
- [3] Song LJ, Chen X, Mi L, *et al.* Icaritin-induced inhibition of SIRT6/NF- κ B triggers redox mediated apoptosis and enhances anti-tumor immunity in triple-negative breast cancer [J]. *Cancer Sci*, 2020, **111**(11):4242-4256.
- [4] Qi SS, He J, Zheng HX, *et al.* Icaritin prevents diabetes-induced bone loss in rats by reducing blood glucose and suppressing bone turnover [J]. *Molecules*, 2019, **24**(10):1871.
- [5] Cao LH, Qiao JY, Huang HY, *et al.* PI3K-AKT signaling activation and icaritin: the potential effects on the perimenopausal depression-like rat model [J]. *Molecules*, 2019, **24**(20):3700.
- [6] Angeloni C, Barbalace MC, Hrelia S. Icaritin and its metabolites as potential protective phytochemicals against Alzheimer's disease [J]. *Front Pharmacol*, 2019, **10**:271.
- [7] Li X, Wang YX, Shi P, *et al.* Icaritin treatment reduces blood glucose levels in type 2 diabetic rats and protects pancreatic function [J]. *Exp Ther Med*, 2020, **19**(4):2690-2696.
- [8] Qiao C, Wang H, Song ZY, *et al.* Icaritin attenuates diabetic cardiomyopathy and downregulates extracellular matrix proteins in heart tissue of type 2 diabetic rats [J]. *Pharmacology*, 2020, **105**(9/10):576-585.
- [9] Yao WH, Wang K, Wang XN, *et al.* Icaritin ameliorates endothelial dysfunction in type 1 diabetic rats by suppressing ER stress via the PPAR α /Sirt1/AMPK α pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2021, **236**(3):1889-1902.
- [10] Chen SS, Wang ZY, Zhou H, *et al.* Icaritin reduces high glucose-induced endothelial progenitor cell dysfunction via inhibiting the p38/CREB pathway and activating the Akt/eNOS/NO pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2019, **18**(6):4774-4780.
- [11] Huang ZJ, Ji H, Li P, *et al.* Hypoglycemic effect and mechanism of polysaccharides from cultured mycelium of cordyceps sinensis [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2002, **33**(1):51-54.
- [12] Jia GH, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity [J]. *Circ Res*, 2018, **122**(4):624-638.

- [13] Shi Y, Vanhoutte PM. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes[J]. *J Diabetes*, 2017, **9**(5):434-449.
- [14] Vita JA, Keaney JF Jr. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk[J]? *Circulation*, 2002, **106**(6):640-642.
- [15] Xiao HB, Liu ZK, Lu XY, *et al.* Icariin regulates PRMT/ADMA/DDAH pathway to improve endothelial function[J]. *Pharmacol Rep*, 2015, **67**(6):1147-1154.
- [16] Vanhoutte PM. Endothelial control of vasomotor function: from health to coronary disease[J]. *Circ J*, 2003, **67**(7):572-575.
- [17] Lee YN, Im E. Regulation of miRNAs by natural antioxidants in cardiovascular diseases: focus on SIRT1 and eNOS[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, **10**(3):377.
- [18] Papaconstantinou J. The role of signaling pathways of inflammation and oxidative stress in development of senescence and aging phenotypes in cardiovascular disease[J]. *Cells*, 2019, **8**(11):1383.
- [19] Leng B, Li C, Sun Y, *et al.* Protective effect of astragaloside IV on high glucose-induced endothelial dysfunction via inhibition of P2X7R dependent P38 MAPK signaling pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, **2020**:5070415.
- [20] Steven S, Frenis K, Oelze M, *et al.* Vascular inflammation and oxidative stress: major triggers for cardiovascular disease[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, **2019**:7092151.

·校园信息·

本刊编委张灿教授当选为美国医学与生物工程院会士

近日,美国医学与生物工程院(The American Institute for Medical and Biological Engineering,以下简称“AIMBE”)公布了153名新当选的会士(Fellow)名单,本刊编委、药物科学研究院张灿教授凭借其在细胞疗法和转化研究领域的创新性研究成果获得提名,并成功当选。

张灿系教授、博士生导师,国务院政府特殊津贴获得者。现任药物科学研究院院长,玄武门校区(国家重点实验室)党委副书记(兼),玄武门校区管委会副主任(兼),“天然药物活性组分与药效”国家重点实验室常务副主任,中国药科大学高端药物制剂与材料研究中心主任。兼英国皇家化学会期刊 *Biomaterials Science* 副主编等多个学术职务。主要致力于新型药用材料与递药系统(药剂学)和新药发现(药物化学)两个学科领域研究。连续7年(2013-2019)被评为ESI中国高被引学者。获教育部自然科学一等奖、江苏省科技进步三等奖、江苏省青年科学家奖提名奖等奖项。作为课题负责人先后主持国家自然科学基金的重点项目和重大研究计划集成项目、科技部新药创制重大专项等40余项科研项目。作为通讯作者,在 *Nature Nanotechnology*, *Science Translational Medicine*, *Journal of the American Chemical Society* 等刊物发表论文100余篇。获得授权发明专利24项。

美国医学与生物工程院(AIMBE)成立于1911年,是国际医学与生物工程领域著名的非营利学术组织,旨在为医学和生物工程领域的发展提供支持和帮助,以推动社会发展。AIMBE现有2000余位会士,由世界医学与生物工程领域最杰出(Top 2%)的学者组成,代表了最具创新和特色的医学与生物工程领域的学者和工程师。AIMBE会士每年经过国际同行提名与严格评选产生(由现有会士提名,经两轮筛选,最后经全体会士投票选举产生),是美国医学和生物工程技术领域的最高学术荣誉。其对生物医学、医疗器械、疾病治疗以及相关公共卫生政策的制定产生了重要影响。

(药物科学研究院)