

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.18.007

2017–2021 年国家自然科学基金糖尿病相关中医药研究项目分析

刘田园¹, 刘亚鸽¹, 戴璇¹, 卢美希¹, 朱如愿¹, 郭淑贞¹, 王丽丽², 张东伟[✉]

1. 北京中医药大学中医学院, 北京市朝阳区北三环东路 11 号, 100029; 2. 北京中医药大学中药学院

[摘要] **目的** 分析 2017–2021 年国家自然科学基金 (NSFC) 资助的糖尿病领域中医药相关项目情况, 探讨中医药干预糖尿病的研究现状及发展趋势。**方法** 利用国家自然科学基金委员会、梅斯医学、科研 Z 库的数据库, 获得 2017–2021 年 NSFC 资助的糖尿病相关研究项目, 提取其项目经费、中文关键词、用药与治则、相关机制和研究对象等信息并进行统计分析。**结果** 近 5 年 NSFC 共资助糖尿病相关项目 1546 项; 其中纳入研究的 NSFC 资助的糖尿病相关中医药研究项目 324 项。用药与治则分析结果显示探索补阳还五汤、糖肾方等抗糖尿病作用机制的项目相对较多; 中 (英) 文关键词及项目研究对象分析结果均表明项目研究内容多集中在 2 型糖尿病及其并发症等方向, 其中以糖尿病肾病 (104 项)、糖尿病溃疡创面愈合 (17 项)、糖尿病肠道菌群疾病 (15 项)、糖尿病周围神经病变 (13 项)、糖尿病心肌病 (11 项)、糖尿病性脑病 (11 项) 较多。此外, 研究项目多从自噬途径、炎症通路、内质网应激、线粒体途径、肠道菌群、氧化应激及外泌体等途径探索中医药防治糖尿病及其并发症的作用机制。**结论** 近 5 年 NSFC 资助的糖尿病相关中医药项目多以探索临床有效的中药复方干预糖尿病及其并发症的作用机理为主。多学科、多技术交叉融合, 将进一步为糖尿病及其并发症的中医药研究及临床应用提供依据。

[关键词] 糖尿病; 糖尿病并发症; 中医药疗法; 国家自然科学基金; 词云图

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是因胰岛素分泌绝对或相对不足而使患者长期处于高血糖状态的一种慢性代谢性疾病, 易导致患者的神经、心血管、肾脏等组织器官的慢性损伤和功能障碍^[1]。流行病学调查显示, 糖尿病已成为导致全球医疗负担增加的第二大疾病^[2]。国家自然科学基金 (National Natural Science Foundation of China, NSFC) 是我国各科研单位及科研领域研究经费的重要来源, 其具体资助项目和成果可在一定程度上反映某一学科和领域的发展趋势和最新进展^[3]。本研究对 2017–2021 年 NSFC 资助的糖尿病领域与中医药相关的项目进行统计分析, 探讨中医药防治糖尿病的研究现状及未来研究方向, 以期为基础研究和临

床管理提供支持。

1 资料与方法

利用国家自然科学基金委员会、梅斯医学 (<https://www.medsci.cn/sci/nsfc.do>)、科研 Z 库的数据库, 设置关键词“糖尿病”, 批准年份为 2017 年 1 月 1 日–2021 年 12 月 31 日, 对医学科学部资助的研究项目进行检索, 依据项目名称、中 (英) 文关键词、摘要等信息, 筛选出中医药防治糖尿病及其并发症的相关研究项目, 即基于中医药基础理论和治则, 利用中药单味药 (含单体) 或复方等方法进行研究的项目。获取这些项目的资助经费、中 (英) 文关键词、用药与治则、作用机制和研究对象信息, 将信息录入 Excel 2019 (信息由两人分别提取后核对, 若结果不一致, 再由第三人判定), 并对相关项目进行统计分析。将所收集到的中

基金项目: 国家自然科学基金 (82074235, 81874373)

✉ 通讯作者: zhdw1006@163.com

表2 2017–2021 年国家自然科学基金资助的糖尿病领域
中医药相关项目研究对象的情况

研究对象	项目数	金额 /万元	研究对象	项目数	金额 /万元
肾脏	104	3961	肝脏	7	294
心血管系统	53	1962	脂肪	4	162
神经系统	36	1395	骨组织	3	113
肠道	21	757	骨骼肌	3	130
皮肤	21	917	膀胱	1	24
眼	17	729	胃	1	20
胰岛	15	596	口腔	2	69
生殖系统	10	283	其他	26	887

用，因此，单独将中医药干预 DN 足细胞的研究项目进行归类分析，详见表3、表4。

2.4.2 糖尿病心肌和血管类疾病 NSFC 共资助 53 项中医药干预心肌和血管类疾病研究项目，其中糖尿病心肌类疾病 28 项，详见表5；血管类疾病 25 项，详见表6。

2.4.3 糖尿病神经系统疾病 NSFC 共资助 36 项中医药干预糖尿病神经系统疾病的研究，主要分为糖尿病周围神经病变、糖尿病性脑病、糖尿病认知功能障碍、糖尿病并发抑郁症，详见表7。

2.4.4 糖尿病肠道疾病 NSFC 共资助 21 项中医药干预糖尿病肠道疾病研究，其中糖尿病肠道菌群研究项目 15 项，主要包括炎症、胆汁酸、短链脂肪酸（SCFAs）等相关研究对象，详见表8。

2.4.5 糖尿病皮肤疾病 NSFC 共资助 21 项中医药干预糖尿病皮肤疾病研究，其中糖尿病溃疡创面愈合相关研究项目 17 项，研究内容主要涉及神经源性位点缺口同源蛋白（Notch）、磷脂酰肌醇 3-激酶/苏氨酸蛋白激酶（PI3K/Akt）、缺氧诱导因子 1 α （HIF-1 α ）等信号通路，详见表9。

2.4.6 糖尿病眼疾病 NSFC 共资助 17 项中医药干预糖尿病眼疾病研究，主要研究糖尿病视网膜病变（7 项），主要探索中医药对炎症反应、氧化应

表3 2017–2021 年国家自然科学基金资助的糖尿病肾病（除足细胞相关内容）中医药相关研究项目情况

通路/途径	项目数	研究内容
自噬途径	15	内质网应激-自噬交互作用；自噬-溶酶体降解通路；自噬-炎症相互作用；足细胞自噬通路；线粒体自噬；Akt-mTOR 通路介导自噬；肾脏固有细胞自噬；组蛋白去甲基化酶 JMJD3 调控的脂质自噬；LncRNA NFE2L2/miRNA-1931 内质网自噬；LKB1/AMPK 足细胞自噬；RAGE/Heparanase 途径
肾纤维化通路	10	LncRNA TUG1/miRNA-377 途径；KDM3A-SP1 去甲基化；Sirt1 调控 Smad3/Smad7 平衡；miRNA-21 或 miRNA-27a 或 miRNA-192 调控 TGF- β 1/Smad 通路；TGF- β /Smad/CTGF 通路；Sulf1 介导的 TGF- β 1/HGF 失衡
炎症通路	10	COX/LTs/NF- κ B 通路；NLRP3 炎症小体；NF- κ B 通路；USP22 介导 NF- κ B 通路；TLR4 通路；LncRNA-Gm6135/miRNA-203 介导 TLR4 通路；Hcy 调控 sEH 启动子甲基化；ROS-ERK1/2
氧化应激途径	8	内质网应激-lncMGC/miRNA 簇；线粒体动力学；IRE-1/XBP-1 通路-内质网应激；miRNA-320a/AR 信号轴；线粒体 ETF β ；SP1/PGC-1 α 途径；Keap1-Nrf2 介导系膜细胞收缩调节；Nrf2/TGF- β 1/Smad 通路介导 EMT 细胞
外泌体途径	6	外泌体 miRNA-2861 调节 INS/PI3K/FoxO1 通路；外泌体 miRNAs 介导内脏脂肪组织巨噬细胞-系膜细胞交互作用；外泌体 miRNA-155 调控 IRS-1/PI3K/Akt 轴；循环外泌体 miRNAs 调控肾小管上皮细胞 EMT；外泌体 miRNA 调控 TGF- β /Smad 通路
细胞增殖、分化、焦亡途径	5	RhoA/ROCK 通路；PP2A；AURKB/RacGAP1 调控 RhoA 网络；LncRNA UCA1 抑制细胞焦亡
其他途径	17	脂代谢时空网络；“羰基应激”效应；Notch1 的巴豆酰化修饰；靶向肠道菌群；“肠-肾”轴理论；肾-骨应答调控骨骼 VDR/RXR；巨噬与肾固有细胞的交互应答；Klotho 调控 FGF23/Pit1 通路；KDM6A-KLF10 反馈回路；RUNX3

注：Akt，苏氨酸蛋白激酶；mTOR，哺乳动物雷帕霉素靶蛋白；JMJD3，含 Jumonji 结构域 3；LncRNA，长链非编码 RNA；NFE2L2，核因子红细胞 2 相关因子 2；miRNA-1931，非编码微小 RNA-1931；LKB1，肝激酶 B1；AMPK，腺苷酸活化蛋白激酶；RAGE，晚期糖基化终末产物受体；Heparanase，乙酰肝素酶；LncRNA TUG1，长链非编码 RNA 牛磺酸上调基因 1；Sirt1，沉默信息调节因子 1；Smad，Smad 蛋白，由线虫的 Sma 和果蝇的 Mad 缩写而来；TGF- β 1，转化生长因子 β 1；CTGF，结缔组织生长因子；Sulf1，硫酸酯酶 1；HGF，肝细胞生长因子；COX，环氧化酶；NF- κ B，核因子 κ B；NLRP3，NOD 样受体蛋白 3；USP22，去泛素化酶；TLR4，Toll 样受体 4；Hey，同型半胱氨酸；sEH，可溶性环氧化物水解酶；ROS，活性氧；ERK1/2，细胞外信号调节激酶 1/2；IRE-1，肌醇需要酶 1；XBP-1，X 盒结合蛋白 1；AR，雄激素受体；ETF β ，电子转运黄素蛋白 β 亚单位；SP1，特异蛋白 1；PGC-1 α ，过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α ；Keap1，Kelch 样环氧丙烷相关蛋白 1；Nrf2，核因子 E2 相关因子 2；EMT，上皮-间质转化；INS，胰岛素；PI3K，磷脂酰肌醇 3-激酶；FoxO1，叉头框转录因子 O 亚族 1；IRS-1，胰岛素受体底物 1；RhoA，Ras 同源基因家族成员 A；ROCK，Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶 1；PP2A，蛋白磷酸酶 2A；AURKB，极光激酶 B；RacGAP1，RacGTP 酶激活蛋白 1；LncRNA UCA1，长链非编码 RNA 尿路上皮癌相关基因 1；Notch1，神经源性位点缺口同源蛋白 1；VDR，维生素 D 受体；RXR，视黄醇 X 受体；Klotho，人 Klotho 蛋白；FGF23，成纤维细胞生长因子 23；Pit1，钠磷转运体；KDM6A，赖氨酸特异性去甲基化酶 6A；KLF10，Krüppel 样转录因子 10；RUNX3，Runt 相关转录因子 3。

表 4 2017-2021 年国家自然科学基金资助的糖尿病肾病足细胞中医药相关研究项目情况

通路/途径	项目数	研究内容
细胞增殖、分化、凋亡途径	11	RhoA/ROCK 通路; TGF- β 1/PI3K/Akt 通路; 外泌体 miRNA 介导系膜细胞-足细胞串话; TGF- β 1/Notch 通路; Wnt/ β -catenin 通路; miRNA-214/PTEN 通路; MAGI2/Rap1 通路; RIP1/RIP3/MLKL 通路; ILK 通路; AEG-1/PTEN 泛素化降解通路
自噬途径	10	ERS 介导自噬; AMPK-ULK1 或 Pink1/Parkin 依赖的线粒体自噬; 线粒体“自噬稳态失衡-凋亡”; Connexin 43 自噬环路; PI3K/Akt/mTOR 自噬信号; miRNA-21 调控自噬; LncRNA MALAT1 调控自噬; 钙感受受体介导 mTORC2-Akt2-mTORC1 信号环路调控自噬
氧化应激途径	3	线粒体融合/分裂平衡; 线粒体动力学平衡; AMPK 通路
炎症通路	2	Sirt1/NF- κ B 通路; PTPRO
胰岛素信号转导通路	2	SHIP2 信号转导; IRS-1 Tyr/Ser 磷酸化失衡
其他	5	Rac1-盐皮质激素受体激活途径; G α i1-KLF15 通路; ADK/Adenosine 调控 DNA 甲基化; HIF/JMJD1A/MALAT1 通路; Klotho

注: RhoA, Ras 同源基因家族成员 A; ROCK, Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶 1; TGF- β 1, 转化生长因子 β 1; PI3K, 磷脂酰肌醇 3-激酶; Akt, 苏氨酸蛋白激酶; miRNAs, 非编码微小 RNA; Notch, 神经源性位点缺口同源蛋白; β -catenin, β -连环蛋白; miRNA-214, 非编码微小 RNA-214; PTEN, 磷酸酶与张力蛋白同源物基因; MAGI2, 膜相关鸟苷酸激酶转化蛋白 2; Rap1, RAS 相关蛋白 1; RIP1, 受体相互作用蛋白激酶 1; RIP3, 受体相互作用蛋白激酶 3; MLKL, 混合系列激酶样结构域; ILK, 整联蛋白连接激酶; AEG-1, 星形胶质细胞瘤上调基因 1; ERS, 内质网应激; AMPK, 腺苷酸活化蛋白激酶; ULK1, 自噬启动激酶 1; Pink1/Parkin, 假定激酶 1/E3 泛素连接酶; Connexin 43, 缝隙连接蛋白 43; mTOR, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; LncRNA MALAT1, 长链非编码 RNA 肺腺癌转移相关转录因子 1; mTORC2, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 2; Sirt1, 沉默信息调节因子 1; NF- κ B, 核因子 κ B; PTPRO, 蛋白酪氨酸磷酸酶受体 O 型; SHIP2, SH2 域肌醇磷酸酶; IRS-1, 胰岛素受体底物 1; Rac1, Ras 相关的 C3 肉毒素底物 1; G α i1, G 蛋白抑制性 α 亚单位 1; KLF15, 锌指转录因子 15; HIF, 缺氧诱导因子; JMJD1A, 组蛋白去甲基化酶; MALAT1, 肺腺癌转移相关转录因子 1; Klotho, 人 Klotho 蛋白。

表 5 2017-2021 年国家自然科学基金资助的糖尿病心肌类疾病中医药相关研究项目情况

疾病类型	项目数	研究内容
糖尿病心肌病	11	TGF- β 1-p38MAPK-CREB 通路; LncRNA H19 与自噬、炎症通路; 脂联素信号; “肠道菌群-心肌”轴; NF- κ B 和 NLRP3 炎症小体通路; miRNA-21/TGF- β /snail 介导的内皮间质转化; RyR2 功能异常; 未折叠蛋白应答 (UPR); NF- κ B/HIF-1 α 通路; 核受体 NR4A1/3 增敏胰岛素
糖尿病心肌纤维化	4	肠源性尿素素 IS/AhR 途径; TGF- β /Smads-snail/CTGF 介导 EndMT; 心肌细胞-成纤维细胞对话机制
糖尿病心肌损伤	3	Caveolin1/Keap1/Nrf2/HO-1 通路; Nrf2 通路; lncRNA-PART1 调控 FoxO1 自噬途径
糖尿病心血管病变	4	cGAS-STING 通路; Nrf2 通路; VEGF/PI3K-Akt/eNOS 通路; p38MAPK 通路
糖尿病心脏神经病变	2	NLRP3 炎症小体; P2X7 受体
糖尿病心肌梗死	1	内皮祖细胞 NLRP3 炎症小体/GSDMD 通路
糖尿病心力衰竭	1	心肌细胞内质网应激-自噬
糖尿病心肌钙稳态	1	CaMK II 通路
糖尿病心肌慢性炎症	1	P38 α /NF- κ B 通路

注: TGF- β 1, 转化生长因子 β 1; p38MAPK, p38 丝裂原活化蛋白激酶; CREB, 环磷酸腺苷效应元件结合蛋白; LncRNA H19, 长链非编码 RNA-H19; NF- κ B, 核因子 κ B; NLRP3, NOD 样受体蛋白 3; miRNA-21, 非编码微小 RNA-21; RyR2, 兰尼碱受体 2; HIF-1 α , 缺氧诱导因子 1 α ; AhR, 芳香烃受体; Smad, Smad 蛋白, 由线虫的 Sma 和果蝇的 Mad 缩写而来; CTGF, 结缔组织生长因子; EndMT, 内皮间充质转化; Caveolin1, 小窝蛋白 1; Keap1, Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1; Nrf2, 核因子 E2 相关因子 2; HO-1, 血红素氧合酶 1; lncRNA-PART1, 长链非编码 RNA 前列腺雄激素调节转录本 1; FoxO1, 叉头框转录因子 O 亚族 1; cGAS, 环磷酸鸟苷-腺苷合成酶; STING, 干扰素基因刺激蛋白; VEGF, 血管内皮生长因子; PI3K, 磷脂酰肌醇 3-激酶; Akt, 苏氨酸蛋白激酶; eNOS, 内皮型一氧化氮合成酶; P2X7, 嘌呤能离子通道型 7; GSDMD, 消皮素 D; CaMK II, 钙调素依赖蛋白激酶。

激、血管内皮生长因子 (VEGF) 水平异常、自噬等的影响, 详见表 10。

2.4.7 糖尿病胰岛组织疾病 NSFC 共资助 15 项中医药干预糖尿病胰岛组织疾病研究, 其中糖尿病胰岛 β 细胞研究项目 7 项, 其机制涉及细胞增殖、凋亡, 线粒体氧化应激损伤等方面; 糖尿病胰岛素

抵抗相关研究项目 5 项, 详见表 11。

2.4.8 糖尿病生殖系统疾病 NSFC 共资助 10 项中医药干预糖尿病生殖系统疾病研究, 其中糖尿病勃起/生精功能障碍相关研究项目 6 项, 以探索中医药调节腺苷酸活化蛋白激酶/沉默信息调节因子 1/HIF-1 α (AMPK/Sirt1/HIF-1 α) 通路, 支持细胞缝

表6 2017–2021 年国家自然科学基金资助的糖尿病血管类疾病中医药相关研究项目情况

疾病类型	项目数	研究内容
糖尿病血管病变	8	调节微循环胰岛素转运；IRF2BP2 介导脂肪酸代谢；TLR4/STUB1/TFEB 通路诱导自噬；泡沫细胞焦亡；AMPK/TXNIP；AMPK-TFEB 通路；NLRP3/COX-2 正反馈环
糖尿病动脉粥样硬化	6	miRNA-216a-5p/Beclin1 通路；oxLDL/NF-κB/CD36 通路；Sirt3/PKM2 介导糖代谢重编程；AMPK/Sirt1/PGC-1α 糖基化介导 NETs 通路；AMPK/自噬/Drp1 调控内皮细胞线粒体动态平衡；Slit2/ACE2 通路
糖尿病血管内皮损伤	5	NLRP3 炎症小体；5-LOX；PPAR-γ/NF-κB 调控机制
糖尿病血管钙化	4	Hippo 通路；Sirt1/KLF4 信号；Klotho 调控 FGF23/FGFR4/PLCγ 通路；TRPV1/ Sirt1 通路
糖尿病血管神经病变	1	RhoA/ROCK 通路
糖尿病冠脉微循环障碍	1	内源性硫化氢

注：IRF2BP2，干扰素调节因子 2 结合蛋白 2；TLR4，Toll 样受体 4；STUB1，分子伴侣蛋白 STUB1；TFEB，转录因子 EB；AMPK，腺苷酸活化蛋白激酶；TXNIP，硫氧还蛋白相互作用蛋白；NLRP3，NOD 样受体蛋白 3；COX-2，环氧化酶 2；miRNA-216a-5p，非编码微小 RNA-216a-5p；Beclin1，自噬关键分子酵母 Atg6 同系物；oxLDL，氧化型低密度脂蛋白；NF-κB，核因子 κB；CD36，脂肪酸转位酶；Sirt3，沉默信息调节因子 3；PKM2，丙酮酸激酶 M2 型；Sirt1，沉默信息调节因子 1；PGC-1α，过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1α；NETs，中性粒细胞胞外诱捕网络；Drp1，动力蛋白相关蛋白 1；Slit2，神经轴突导向因子 2；ACE2，血管紧张素转换酶 2；PPAR-γ，过氧化物酶体增殖物激活受体；KLF4，锌指转录因子 4；Klotho，人 Klotho 蛋白；FGF23，成纤维生长因子 23；FGFR4，成纤维细胞肾脏因子受体蛋白 4；PLCγ，磷脂酶 C-γ；TRPV1，瞬时受体电位香草酸亚型 1；RhoA，Ras 同源基因家族成员 A；ROCK，Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶 1。

表7 2017–2021 年国家自然科学基金资助的糖尿病神经系统疾病中医药相关研究项目情况

疾病类型	项目数	研究内容
糖尿病周围神经病变	13	雪旺细胞线粒体动力学；“糖毒大/小分子靶向垂钓”策略；PIP2 调控 KCNQ2/3 通道；“气为血帅”理论；MAPK 通路调控脊髓胶质细胞活化；AMPK/PGC-1α/Sirt3 通路调控线粒体应激；LncRNA-miRNA-mRNA 通路；JAK2/STAT3 通路；内质网应激角度
糖尿病性脑病	11	微生物-肠-脑轴；Rho/ROCK 调节线粒体动态；FGF21 介导 AMPK 通路；抑制转甲状腺素蛋白解聚；Sirt3 调控线粒体再生；RCS-AGEs-RAGE 轴；脱碘酶介导“脑-甲状腺”功能轴；循环外泌体递送 miRNAs；Sp1 调控基因 mylk1 组蛋白乙酰化
糖尿病认知功能障碍	8	死亡相关蛋白激酶 1；Drp1/RIPK2 途径；lncRNA-PVT1 介导 miRNA-106b/ATG16L/LC3 通路；mTORC1 调节细胞周期再进入；星形胶质细胞 IR/NDRG2 信号；“肠道菌-胆汁酸-脑”对话
糖尿病并发抑郁症	4	生物钟蛋白 CLOCK/BMAL1 通路；KYN 和 FKN 双通路；Wnt 与 Shh 双信号交互作用介导 AHN 受损途径；“肾通于脑”理论

注：PIP2，磷脂酰肌醇 4，5-二磷酸；KCNQ2/3，一种钾离子通道；MAPK，丝裂原活化蛋白激酶；AMPK，腺苷酸活化蛋白激酶；PGC-1α，过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1α；Sirt3，沉默信息调节因子 3；LncRNA，长链非编码 RNA；miRNAs，非编码微小 RNA；JAK2，蛋白质酪氨酸激酶 2；STAT3，转录激活因子；Rho，Ras 同源基因家族；ROCK，Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶 1；FGF21，成纤维细胞生长因子 21；AGEs，糖基化终末产物；RAGE，晚期糖基化终末产物受体；mylk1，球蛋白轻链激酶 1；Drp1，动力蛋白相关蛋白 1；RIPK2，受体互作丝氨酸苏氨酸激酶 2；PVT1，浆细胞瘤变异易位基因 1；miRNA-106b，非编码微小 RNA-106b；ATG16L，自噬相关蛋白 16 样蛋白；LC3，自噬标志物微管相关蛋白 1 轻链 3；mTORC1，哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1；IR，胰岛素抵抗；NDRG2，N-Myc 下游调节基因 2；CLOCK，昼夜节律运动输出周期故障；BMAL1，芳香烃受体核转运蛋白样蛋白 1；KYN，犬尿氨酸；FKN，不规则趋化因子。

表8 2017–2021 年国家自然科学基金资助的糖尿病肠道疾病中医药相关研究项目情况

疾病类型	项目数	研究内容
糖尿病肠道菌群	15	肠道菌群-PPARγ 靶点；“肠道菌群-SCFAs/GPR43-肠道黏膜免疫”轴；“肠道菌群-SCFAs-GPR41/43-GLP-1”通路；TMAO/PERK/FoxO1 通路；SCFAs/GPR43/NLRP3 轴介导“菌群-炎症”网络；肠道菌群-LPS/TLR4/NF-κB 炎症通路；胆汁酸-TGR5 通路
糖尿病肠道炎症	2	TLRs 通路
糖尿病小肠疾病	2	小肠 ILCs；IGF-1R/PLC-β2/GLUT2 通路
糖尿病肠道微生态	1	肠道微生态
糖尿病肠黏膜屏障	1	改善肠黏膜屏障及抑制代谢性内毒素炎症

注：PPAR-γ，过氧化物酶体增殖物激活受体；SCFAs，短链脂肪酸；GPR43，G 蛋白偶联受体 43；GPR41/43，G 蛋白偶联受体 41/43；GLP-1，胰高血糖素样肽 1；TMAO，氧化三甲胺；PERK，蛋白激酶 R 样内质网激酶；FoxO1，叉头框转录因子 O 亚族 1；NLRP3，NOD 样受体蛋白 3；LPS，脂多糖；TLR4，Toll 样受体 4；NF-κB，核因子 κB；TGR5，G 蛋白偶联胆汁酸受体 5；TLRs，Toll 样受体；ILCs，固有淋巴细胞；IGF-1R，胰岛素样生长因子 1 受体；PLC-β2，磷脂酶 C-β2；GLUT2，葡萄糖转运蛋白 2。

表 9 2017–2021 年国家自然科学基金资助的糖尿病皮肤系统疾病中医药相关研究项目情况

疾病类型	项目数	研究内容
糖尿病溃疡创面愈合	17	HIF-1 α ; Notch-Dll4/Jagged1 通路; ERK/PI3K-HIF-1 α -PDGF 通路; miRNA-21-5p 靶向 TET2 调控 DNA 去甲基化; SOCS 通路; Sema4D/Sema3A 及其相关受体; 线粒体 NAD ⁺ ; lncRNA MALAT1 调控巨噬细胞焦亡; VEGF 介导的 PI3K/Akt-eNOS 通路; miRNA; 雌激素受体
糖尿病溃疡创面神经再生	1	PI3K/Akt/mTOR 通路
糖尿病皮肤溃疡血管新生	1	外泌体 miRNA-126 调控 PIK3R2/SPRED1
糖尿病银屑病	1	Sirt6
糖尿病足慢性炎症急性化并促进创面愈合	1	STAT3/FOXO1 通路

注: HIF-1 α , 缺氧诱导因子 1 α ; Notch, 神经源性位点缺口同源蛋白; Dll4, 血管内皮细胞特异性 Notch 配体 4; ERK, 细胞外信号调节激酶; PI3K, 磷脂酰肌醇 3-激酶; PDGF, 血小板衍生生长因子; miRNA-21-5p, 非编码微小 RNA-21-5p; TET2, 甲基胞嘧啶双加氧酶 2; SOCS, 细胞因子信号传导抑制因子; Sema4D, 可溶性信号素 4D; lncRNA MALAT1, 长链非编码 RNA 肺腺癌转移相关转录因子 1; VEGF, 血管内皮生长因子; Akt, 苏氨酸蛋白激酶; eNOS, 内皮型一氧化氮合成酶; miRNAs, 非编码微小 RNA; mTOR, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; PIK3R2, 磷脂酰肌醇-3 激酶调节亚单位 2; SPRED1, 血管新生负性调控因子; Sirt6, 沉默信息调节因子 6; STAT3, 转录激活因子; FOXO1, 叉头框转录因子 M1。

表 10 2017–2021 年国家自然科学基金资助的糖尿病眼疾病中医药相关研究项目情况

疾病类型	项目数	研究内容
糖尿病视网膜病变	7	AMPK/mTOR 自噬通路; YAP-TLRs 通路, VEGF 相关通路; 靶向 YAP; Sirt1/FoxO1 自噬途径
糖尿病视网膜病变微血管损害	4	MMPs/TIMPs 或 HIF-1 α /VEGF/Notch 通路; Epac1/AMPK 或 HIF-1 α 通路
糖尿病视网膜水肿	3	EPO/EPOR 通路
糖尿病白内障	2	Sirt6/Akt/mTOR 自噬通路; 炎性细胞-血管内皮交互作用
糖尿病视网膜与肝组织炎症	1	HMGB1/TLR4/NF- κ B 通路

注: AMPK, 腺苷酸活化蛋白激酶; mTOR, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; YAP, Yes 相关蛋白 1; TLRs, Toll 样受体; VEGF, 血管内皮生长因子; Sirt1, 沉默信息调节因子 1; FoxO1, 叉头框转录因子 O 亚族 1; MMPs, 基质金属蛋白酶; TIMPs, 金属蛋白酶组织抑制剂; Notch, 神经源性位点缺口同源蛋白; Epac1, 环腺苷酸结合蛋白 1; HIF-1 α , 缺氧诱导因子 1 α ; EPO, 促红细胞生成素; EPOR, 促红细胞生成素受体; Sirt6, 沉默信息调节因子 6; Akt, 苏氨酸蛋白激酶; HMGB1, 高迁移率族蛋白 B1; TLR4, Toll 样受体 4; NF- κ B, 核因子 κ B。

表 11 2017–2021 年国家自然科学基金资助的糖尿病胰岛组织疾病中医药相关研究项目

疾病类型	项目数	研究内容
糖尿病胰岛 β 细胞	7	胰岛 α - β 环路交互作用; cAMP/PKA/Epac2; Sirt1/FoxO1 通路; DNase I; miRNA-124a/ Sirt1/PGC-1 α 通路; 针刺调控肠道菌群 SCFAs
胰岛素抵抗	5	O-GlcNAc 糖基化修饰; lncRNA-miRNA-mRNA 调控网络; miRNA-21/RasGRP1/MAPK 通路; 代谢网络调控融合生物信息学; LTB4/Ltb4r1 相关炎症通路
糖脂代谢	2	肠道菌群调控 AMPK 通路; 促胰岛功能修复
糖尿病胃肠胰岛轴	1	胃肠胰岛轴

注: cAMP, 环腺苷酸; PKA, 蛋白激酶 A; Epac2, cAMP 激活的交换蛋白分子; Sirt1, 沉默信息调节因子 1; FoxO1, 叉头框转录因子 O 亚族 1; DNase I, 脱氧核糖核酸酶 I; miRNA-124a, 非编码微小 RNA-124a; PGC-1 α , 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α ; SCFAs, 短链脂肪酸; O-GlcNAc, O-连接 N-乙酰葡萄糖胺; lncRNA, 长链非编码 RNA; RasGRP1, Ras 鸟苷酸释放蛋白 1; MAPK, 丝裂原活化蛋白激酶; LTB4, 白三烯 B4; Ltb4r1, 白三烯 B4 受体 1; AMPK, 腺苷酸活化蛋白激酶。

隙连接蛋白 (Cx43), 抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 氧化酶通路, 调节蛋白激酶 C (PKC) 通路, 调控睾丸细胞糖酵解, 以及钙敏感受体/Gq 蛋白/磷脂酶 C/调节蛋白激酶 C (CaSR/Gq/PLC/PKC) 通路等方向为主。此外还有探索中医药抗妊娠糖尿病 3 项和糖尿病性腺 1 项。

2.4.9 糖尿病其他类并发症 肝脏疾病相关项目 7 项, 包括糖尿病性非酒精性脂肪肝 (2 项)、糖尿

病性肝损伤 (3 项)、肝糖异生 (2 项), 以研究 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3)、腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 和沉默信息调节因子 6/乙酰基转移酶复合体 5/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (Sirt6/GCN5/PGC-1 α) 等通路为主。

脂肪组织疾病相关项目 4 项, 主要探索糖尿病脂肪异位沉积 [Sirt1-叉头框转录因子 O 亚族 1 (FoxO1)-自噬通路]、2 型糖尿病脂代谢紊乱

(PGC-1 α 促脂肪线粒体生物发生)、肥胖型 2 型糖尿病前期湿热及慢性缺氧机制。

骨组织疾病相关项目 3 项, 其中 2 项探讨知母-黄柏药对对骨质疏松糖基化终末产物 (AGEs) 蓄积偶联炎症损伤通路等相关机制。

骨骼肌疾病相关项目 3 项, 主要围绕哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 通路 (黄芪-山药对或益气健脾活血方) 对衰老型糖尿病肌少症展开研究。

此外, 还有糖尿病性胃轻瘫 [G 蛋白偶联胆汁酸受体 5 (TGR5) /mTOR 通路]、牙周炎 (NF- κ B 通路) 等项目。另有 26 项研究主要利用蛋白质组学、代谢组学、谱效整合技术、液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 分子网络、光敏偶联亲和探针等手段, 探索中医药对糖尿病糖脂代谢的分子机制及量 (构) 效关系等。

3 讨论

糖尿病是由多种病因导致的慢性内分泌代谢性疾病, 可归属于中医学“消渴病”范畴。通过对相关研究项目进行归纳分析, 可知中医药防治糖尿病研究项目主要集中在肾脏系统、心血管系统、神经系统、肠道、皮肤病、眼、胰岛和生殖系统等方面。研究方剂、药物及中药成分以补阳还五汤、知母-黄柏药对、何首乌、小檗碱等为主, 临床治则包括益气养阴活血、补肾健脾和疏肝通络等。

DN 是糖尿病临床主要的并发症之一, 探索中医药抗 DN 作用机制可为其临床应用提供科学依据。本研究结果显示, 近年申请者多从氧化应激、炎症通路、线粒体动力学自噬、内质网应激 (ERS)、外泌体、肾纤维化、足细胞损伤等途径探索中医药干预 DN 的作用机制。研究^[4]表明, 线粒体动力学的异常, 可能诱发过度的氧化应激和炎症刺激, 进一步导致细胞增殖分化凋亡和自噬信号的异常, 从而可能激活转化生长因子 β /Smad 蛋白 (TGF- β /Smad) 途径, 进而诱导结节性和弥漫性肾纤维化。转化生长因子 β 1 (TGF- β 1) 可诱导许多非编码 RNA 和长非编码 RNA 通过 Smad 信号通路诱导肾细胞产生细胞外基质^[5], 促进肾脏纤维化^[6]。探究不同途径靶向激活损伤部位的 TGF- β , 或选择性抑制 TGF- β /Smad 通路上下游产物的促纤维化表达, 可为临床防治 DN 并延缓其发展进程提供理论依据。此外, 机体内质网调节机制紊乱, 未折叠或错误折叠蛋白在内质网腔积聚, 从而诱发 ERS, 进而介导炎症反应和细胞凋亡^[7]。作为一种新的细胞

间对话载体的纳米级细胞外囊泡, 外泌体富含蛋白质、RNA 和 DNA, 可以直接将蛋白质、mRNA 等从分泌细胞传递至相应的靶细胞发生作用。外泌体不仅在 DN, 而且在糖尿病心血管疾病、视网膜病变、骨质疏松症、伤口愈合障碍、动脉粥样硬化 (AS) 和神经病变等过程中发挥着重要的作用^[8]。因此, 我们推测中医药多靶点、多途径防治糖尿病的作用机制, 可能与调节外泌体分泌有关。

近年中医药抗糖尿病心血管类疾病的研究项目主要集中于探索心肌细胞的炎症反应, 如 NLRP3 炎症小体、NF- κ B 炎症通路和自噬等。研究^[9]表明, 肠道菌群组成的改变及其诱发的肠道通透性的增加, 与生活方式相关联的疾病 (如糖尿病和 AS) 的发生密切相关。而在 NSFC 资助的糖尿病心血管类疾病的中医药研究中, 基于肠道菌群展开研究的项目相对较少。肠道菌群可以通过诱导慢性炎症、产生 SCFAs、调节胆汁酸和内毒素分泌等途径调节糖脂平衡和能量代谢^[9-10]。

研究发现, 大约 50% 的糖尿病患者因弥漫性和局灶性神经系统损伤而表现出神经病变^[11], 进而导致糖尿病患者并发抑郁症^[12]。中医药在临床防治糖尿病神经系统疾病方面也有一定的优势。目前研究者多从调节 ERS^[13]、线粒体途径^[14]等, 探索中医药防治周围神经病变的作用机制。皮肤方面, 中医药在促进糖尿病溃疡创面愈合方面也有一定的临床优势。Noct 通路、PI3K-Akt-mTOR 等通路也可能是中医药的作用靶点^[15]。另外, 通过干预自体细胞的代谢重编程也是糖尿病基础研究的热点, 这也提示研究者可以从该方向探索中医药的作用机制。

生殖系统方面, 近年来关注男性糖尿病生殖系统疾病 (以糖尿病勃起与生精功能障碍为主) 的研究项目多于女性 (以妊娠糖尿病为主)。研究表明, 约 15% 的男性原发不育患者处于糖尿病前期^[16], 中医药防治糖尿病男性生殖功能障碍方面有一定的临床优势, 故有必要进一步探索其作用机制。近年来, 妊娠糖尿病发病率呈增高趋势, 而中医药管理妊娠糖尿病患者有着一定临床优势, 故有必要进一步探索中医药对妊娠糖尿病的作用机制。

此外, 随着糖尿病发病率的逐年增高, 糖尿病性骨质疏松患者数量也急剧增加。骨质疏松的发生与肝脾肾功能失调有关, 与糖尿病的病机较为接近, 而中医药对其防治有一定的临床优势, 故探索

中医药防治糖尿病性骨质疏松的作用机理可能是未来的研究热点之一。

综上所述,近年 NSFC 资助的糖尿病相关中医药项目主要集中在肾脏系统、心血管系统和神经系统等方向,多以探索临床有效中药方剂或药物如补阳还五汤、知母-黄柏药对等的作用机制为主,中医药的基本治则如益气养阴活血、补肾健脾、疏肝通络也受到了研究者的重视。通过多学科、多技术交叉融合,探索中医药干预糖尿病并发症的作用机制,将进一步为糖尿病及其并发症的中医药临床管理提供一定的理论依据。

参考文献

- [1] KUMAR S, MITTAL A, BABU D, et al. Herbal medicines for diabetes management and its secondary complications[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2021, 17(4):437-456.
- [2] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet*, 2020, 396(10258):1204-1222.
- [3] 廖鹏,乔冠华,金鑫,等. 基于国家自然科学基金资助的中医院校科研竞争力分析[J]. *中华医学图书情报杂志*, 2019, 28(8):41-46.
- [4] 孙亚林,傅强,夏建华,等. 补肾消渴方对糖尿病肾病模型大鼠 TGF- β 1/Smad 信号通路的影响[J]. *山西中医药大学学报*, 2021, 22(4):242-247.
- [5] GU YY, LU FH, HUANG XR, et al. Non-coding RNAs as biomarkers and therapeutic targets for diabetic kidney disease [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 583528. doi: 10.3389/fphar.2020.583528.
- [6] BAUMEIER C, ESCHER F, ALESHCHEVA G, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 reduces cardiac fibrosis and promotes M2 macrophage polarization in inflammatory cardiomyopathy[J]. *Basic Res Cardiol*, 2021, 116(1):1.
- [7] 刘艳峰,段丽萍,郭艳敏,等. 番茄红素对糖尿病肾病大鼠内质网应激的影响[J]. *中医药导报*, 2021, 27(9):36-40.
- [8] ASHRAFIZADEH M, KUMAR AP, AREF AR, et al. Exosomes as promising nanostructures in diabetes mellitus: from insulin sensitivity to ameliorating diabetic complications [J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17: 1229-1253. doi: 10.2147/IJN.S350250.
- [9] BARKO PC, MCMICHAEL MA, SWANSON KS, et al. The gastrointestinal microbiome: a review [J]. *J Vet Intern Med*, 2018, 32(1):9-25.
- [10] 杨旭,郭良清,刘素荣. 肠道菌群与糖尿病相关性研究进展[J]. *湖南中医杂志*, 2021, 37(11):211-214.
- [11] WANG X, LI Q, HAN X, et al. Electroacupuncture alleviates diabetic peripheral neuropathy by regulating glycolipid-related GLO/AGEs/RAGE axis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 655591. doi: 10.3389/fendo.2021.655591.
- [12] 尚晓静,张蕊,王晓来,等. 2 型糖尿病周围神经病变患者抑郁症发生情况的 Meta 分析[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2021, 29(12):956-960.
- [13] YAO W, YANG X, ZHU J, et al. IRE1 α siRNA relieves endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and alleviates diabetic peripheral neuropathy in vivo and in vitro[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):2579. doi: 10.1038/s41598-018-20950-9.
- [14] 肖丽霞,柯瑞琼,王郭莉,等. 基于 SREBP-2/Lipin1 轴调控的线粒体途径探讨糖尿病周围神经病变的发生机制[J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56(1):87-91.
- [15] WEI F, WANG A, WANG Q, et al. Plasma endothelial cells-derived extracellular vesicles promote wound healing in diabetes through YAP and the PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(12):12002-12018.
- [16] BOERI L, CAPOGROSSO P, VENTIMIGLIA E, et al. Sexual Dysfunction in Men with Prediabetes [J]. *Sex Med Rev*, 2020, 8(4):622-634.

Analysis of Diabetes Mellitus-related TCM Research Projects Funded by National Natural Science Foundation of China from 2017 to 2021

LIU Tianyuan¹, LIU Yage¹, DAI Xuan¹, LU Meixi¹, ZHU Ruyuan¹, GUO Shuzhen¹, WANG Lili², ZHANG Dongwei¹

1. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To analyze the diabetes mellitus (DM)-related traditional Chinese medicine (TCM) research projects funded by National Natural Science Foundation of China (NSFC) from 2017 to 2021, and to explore the research status and development trend of TCM interventions for DM. **Methods** The NSFC database, MedSci,

and the Scientific Research Z Library were searched to obtain the DM-related projects funded by NSFC from 2017 to 2021. And the information including the project funding amount, Chinese keywords, medication and treatment principle, related mechanisms and research objects were collected for statistical analysis. **Results** In recent five years, NSFC has funded a total of 1546 DM-related projects, among which 324 projects were involved with TCM. The analysis of medication and treatment principles showed that many projects have explored the anti-diabetes mechanism of *Buyang Huanwu Decoction* (补阳还五汤) and *Tangshen Formula* (糖肾方). Analysis of keywords in Chinese (English) and the research objects showed that type 2 diabetes mellitus and its complications were mostly studied, and the most common ones were diabetic nephropathy (104 projects), diabetic ulcer wound healing (17 projects), diabetic intestinal microbiota diseases (15 projects), diabetic peripheral neuropathy (13 projects), diabetic cardiomyopathy (11 projects), and diabetic encephalopathy (11 projects). In addition, autophagy pathway, inflammatory pathway, endoplasmic reticulum stress, mitochondrial pathway, gut microbiota, oxidative stress and exosome pathway were most commonly used to explore the mechanism of TCM in the prevention and treatment of DM and its complications. **Conclusion** In the past five years, most of the DM-related TCM projects funded by NSFC have been designed to explore the mechanism of clinically effective TCM compounds in intervening DM and its complications. The cross-integration of multi-disciplines and multi-technologies will also be beneficial to promoting the basic and clinical researches about TCM in the management of DM.

Keywords diabetes mellitus; diabetes complications; traditional Chinese medicine therapy; National Natural Science Foundation of China; word cloud

(收稿日期: 2022-01-21; 修回日期: 2022-07-11)

[编辑: 焦爽]

广告

《中医杂志(英文版)》欢迎投稿

Journal of Traditional Chinese Medicine [《中医杂志(英文版)》] (ISSN 0255-2922, CN 11-2167/R, 双月刊) 由中华中医药学会与中国中医科学院联合主办, 是我国中医药界具有权威的中医药英文科技期刊, 现发行和交换 90 多个国家和地区。

《中医杂志(英文版)》自 1981 年创刊以来一直坚持正确的办刊宗旨, 国际影响力不断提升。2010 年入选 SCI-E (《科学引文索引》扩刊版), 2011 年获得中国中医科学院自主选题项目资助, 2013 年获得“中国科技期刊国际影响力提升计划”资助, 自 2012 年起连续被评为“中国最具国际影响力学术期刊”。本刊先后被国际知名文献数据库 MEDLINE、《化学文摘》(CA)、《医学文摘》(EM) 等收录, 是 MEDLINE 收录的第一份中国出版的中医药期刊, 是 SCI 收录的 30 余种全科医学和替代医学期刊中的中国传统医学综合性学术期刊之一。

《中医杂志(英文版)》主要栏目包括循证研究、理论研究、基础研究、临床观察、中药研究、文献研究, 思路与方法、综述等。内容以报道中医药基础、临床研究成果和科研前沿进展为主, 覆盖中医药学科各个领域。欢迎广大专家学者积极投稿。作者可直接登录本刊网站 <http://www.journaltcm.com> 投稿。

联系邮箱: jtcmen@126.com。电话: 010-64089190。

本社地址: 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 邮政编码: 100700。