

糖通饮对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢的影响

马 欢¹, 高楠楠¹, 陈俞如¹, 肖 瑛^{1,2}, 潘艳伶^{1,3*}

(1. 贵州医科大学, 贵州 贵阳 550004; 2. 贵州省常见慢性疾病发病机制及药物研究重点实验室, 贵州 贵阳 550025; 3. 贵州医科大学附属医院, 贵州 贵阳 550004)

摘要: **目的** 观察糖通饮对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢的影响。**方法** 采用高脂饲料联合小剂量多次腹腔注射链脲佐菌素的方法制备 T2DM 大鼠模型, 50 只 SPF 级 SD 雄性大鼠随机分为正常组、模型组及糖通饮低、中、高剂量组 (10、20、30 g/kg), 每组 10 只, 连续灌胃给药 8 周。检测大鼠体质量、FBG、FINS、计算 HOMA-IR 指数, 检测血清生化指标 (TG、TC、FFA、SOD、MDA), 实时荧光定量 PCR 法检测大鼠胰腺组织中 *JNK1*、*PDX-1* mRNA 表达, 免疫组化检测大鼠胰腺组织中 JNK1、PDX-1 蛋白表达。**结果** 与模型组相比, 糖通饮各剂量组大鼠 SOD 水平升高 ($P<0.01$), FBG、TC、TG、FFA、MDA 水平及 HOMA-IR 指数降低 ($P<0.01$), FINS 无明显差异 ($P>0.05$), 大鼠胰腺 *PDX-1* mRNA 及蛋白的表达均升高 ($P<0.05$), 大鼠胰腺 *JNK1* mRNA 及蛋白表达均降低 ($P<0.05$)。**结论** 糖通饮通过抑制 JNK 信号通路, 减少脂质合成, 降低体内氧化应激水平, 改善胰岛素抵抗, 降低血糖, 从而对 T2DM 大鼠胰腺组织起到保护作用。

关键词: 糖通饮; 2 型糖尿病; 胰腺组织; JNK 通路; 糖脂代谢

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2021)03-0791-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.03.045

伴随肥胖人数的快速增多, 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的发病率逐渐增加, 预计到 2040 年患者将达到 6.42 亿^[1]。T2DM 是由于胰岛素分泌减少和 (或) 胰岛素敏感性降低所导致的葡萄糖耐量降低和高血糖为特征的一类常见内分泌疾病^[2], 随着对 T2DM 病理生理研究的不断深入, 大量的药物已被应用于治疗糖尿病和阻止其进展, 然而, 大部分药物有一定不良反应, 如乳酸性酸中毒、低血糖、水肿等^[3], 因此, 寻找更安全有效地预防和治疗药物是非常必要的。近年来中医药治疗 T2DM 以其良好的疗效、较低的不良副反应而备受关注^[4], 糖通饮在临床及前期实验中已被证实对 T2DM 具有较好的治疗作用^[5-8], 但其分子作用机制并未完全清楚。本研究拟观察糖通饮对 T2DM 大鼠糖脂代谢、胰岛素水平和氧化应激等生化指标的影响, 并从分子水平研究该方对 JNK 信号通路的影响, 以探寻其分子作用机制, 为临床应用提供实验依据。

1 材料

1.1 动物 SPF 级 SD 雄性大鼠 50 只, 体质量 (180±20) g, 由解放军第三军医大学实验动物中心提供, 生产许可证号 SCXK (军) 2012-0011, 饲养于贵州医科大学临床医学

实验中心动物房, 自由摄水摄食, 并保持垫料干燥, 定时予以更换。饲养条件: 温度 21~26 ℃, 相对湿度 40%~60%。实验动物使用许可证号 SYXK (黔) 2015-005。

1.2 试剂与药物 糖通饮 (方药组成为生地黄 12 g、山药 15 g、山茱萸 15 g、茯苓 15 g、泽泻 9 g、丹皮 10 g、黄芪 15 g、丹参 15 g、地骨皮 15 g、草决明 15 g), 由贵州医科大学附属医院中药房提供。链脲佐菌素 (STZ, 北京索莱宝科技有限公司, 批号 615K0321); FFA、SOD、MDA 试剂盒 (南京建成生物工程研究所, 批号分别为 20180613、20180608、20180606); 逆转录试剂盒、荧光定量 PCR 试剂盒 (日本 TaKaRa 公司, 批号分别为 A140771A、A121033A); 兔 SP 试剂盒 (北京中杉金桥生物技术有限公司, 批号 K185910H)。

2 方法

2.1 造模、分组 50 只 SPF 级 SD 雄性大鼠适应性饲养 1 周后, 按体质量随机取出 10 只作为正常组, 给予基础饲料喂养, 其余大鼠给予高脂饲料 (普通饲料 58%, 精炼猪油 20%, 糖 20%, 胆固醇 2%, 由贵州医科大学动物房提供) 喂养 8 周, 诱发胰岛素抵抗, 之后进行 1~3 次小剂量 (20~

收稿日期: 2019-06-28

基金项目: 贵州省科技计划项目课题 (黔科合 LH 字 [2016] 7248); 贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术研究课题 (QZYY-2016-006)

作者简介: 马 欢 (1994—), 女, 硕士生, 从事糖尿病及其慢性并发症的中医药防治研究。E-mail: 244068164@qq.com

* 通信作者: 潘艳伶 (1976—), 女, 博士, 副教授, 副主任医师, 从事糖尿病及其慢性并发症的中医药防治研究。Tel: 13985023864, E-mail: 1092175568@qq.com

网络初步日期: 2019-11-19

网络初步地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20191119.0942.002.html>

30 mg/kg) 腹腔注射 1% 链脲佐菌素 (STZ) 制备 T2DM 模型; 正常组腹腔注射相应剂量的柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液。STZ 注射 72 h 后, 尾静脉采血测定餐后血糖, 以餐后血糖 ≥ 16.7 mmol/L^[9], 且尿量和饮水量明显增多者为 T2DM 模型制备成功。将 40 只造模成功的大鼠按餐后血糖值随机分为模型组及糖通饮低、中、高剂量组, 每组 10 只。

2.2 给药 糖通饮中药水煎浓缩成 1 g/mL 煎剂, 按照大鼠与成人等效剂量折算, 低剂量组按 10 g/kg (相当于成人公斤体质量用药量的 5 倍) 灌胃给药, 中剂量组按 20 g/kg (相当于成人公斤体质量药量的 10 倍) 灌胃给药, 高剂量组按 30 g/kg (相当于成人公斤体质量药量的 15 倍) 灌胃给药, 正常组及模型组给予等容量双蒸水灌胃, 以上各组均每天灌胃 1 次, 连续 8 周。实验过程中, 因灌胃、大鼠自身免疫力低下等原因死亡 7 只, 其中模型组、低剂量组和中剂量组各 2 只, 高剂量组 1 只。

2.3 标本采集 给药 8 周后, 大鼠禁食不禁水 12 h, 尾静脉采血测量空腹血糖, 腹腔注射 10% 水合氯醛 300 mg/kg, 大鼠麻醉后快速开腹, 腹主动脉采血并迅速摘除胰腺组织, 将血液静置 30 min 后 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清, 保存于 -20 ℃ 冰箱中, 以检测 FINS、TG、TC、FFA、SOD 及 MDA。将胰腺组织分别置于 -80 ℃ 冰箱和 4% 多聚甲醛中, 以检测胰腺组织中 JNK 信号通路相关因子 JNK1、PDX-1 mRNA 及蛋白表达。

2.4 指标检测

2.4.1 空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、空腹血清胰岛素 (Fasting serum insulin, FINS) FBG 水平采用葡萄糖氧化酶法检测, FINS 水平采用 ELISA 法测定, 并计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR), 公式为 $HOMA-IR = FBG \times FINS / 22.5$ 。

2.4.2 血清生化指标 采用全自动生化仪检测 TG、TC 水平, 按照试剂盒操作步骤, 用分光光度计比色检测 FFA 水平, 黄嘌呤氧化酶法测定 SOD 活力, 硫代巴比妥酸显色法测定 MDA 水平。

2.4.3 JNK1、PDX-1 mRNA 表达 采用实时荧光定量 PCR 法, 引物由英潍捷基 (上海) 贸易有限公司合成, 见表 1。2^{- $\Delta\Delta C_t$} 计算各组基因相对表达量, 并进行统计分析。

表 1 引物序列		
基因	引物序列(5'-3')	长度/bp
JNK1	正向 TGCTGTCTGGAATCAAGCAC	238
	反向 ATGCACCCACAGACCATAA	
PDX-1	正向 ACACAGCTCTACAAGGACCC	182
	反向 GGCACCTTCGTATGGGGAGAT	
GAPDH	正向 TGGTCCAGGGTTTCTTACTC	143
	反向 GGTGTCTCTCGCAGCTTCA	

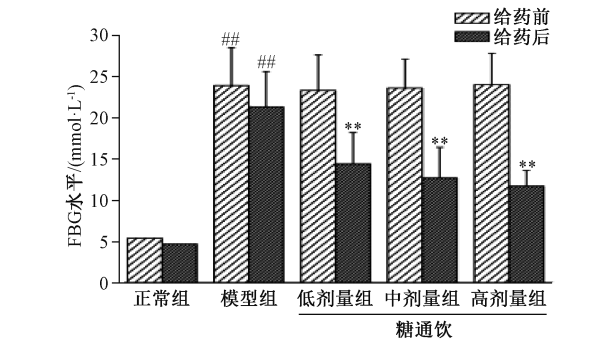
2.4.4 JNK、PDX-1 蛋白表达 采用免疫组化法。切片常规脱蜡至水, 抗原热修复, 滴加 JNK1 (1 : 150)、PDX-1 抗体 (1 : 150), 4 ℃ 过夜, 滴加二抗, 滴加 SABC 复合物, DAB 显色, 苏木素复染, 常规脱水, 透明, 封片, 计算平均光密度值。光镜下观察 JNK1、PDX-1 蛋白阳性表

达, 以细胞内出现的淡黄色至棕黄色颗粒作为阳性细胞, 颜色越深, 表示蛋白表达量越高。

2.5 统计学分析 采用 SPSS 17.0 软件进行分析, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析和 *t* 检验。*P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

3 结果

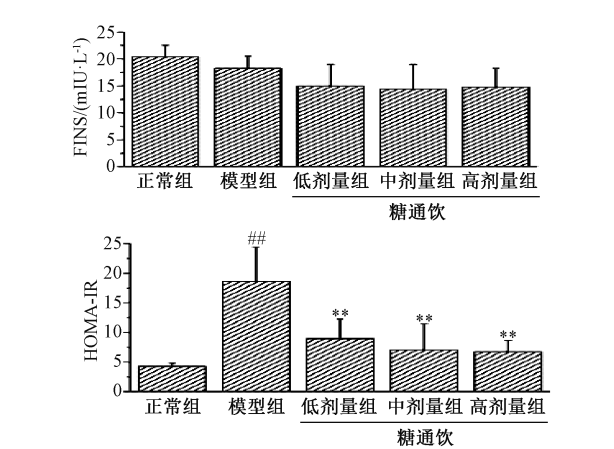
3.1 糖通饮对 T2DM 大鼠空腹血糖的影响 给药前及给药 8 周后, 模型组大鼠空腹血糖与正常组相比均升高 (*P* < 0.01)。给药前, 糖通饮各剂量组大鼠空腹血糖与模型组相比无明显差异 (*P* > 0.05); 给药 8 周后, 糖通饮各剂量组大鼠空腹血糖与模型组相比降低 (*P* < 0.01), 并具有剂量依赖性, 但各剂量组之间比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见图 1。



注: 与正常组比较, ^{##}*P* < 0.01; 与模型组比较, ^{**}*P* < 0.01。

图 1 糖通饮对 T2DM 大鼠空腹血糖的影响

3.2 糖通饮对 T2DM 大鼠空腹血清胰岛素和胰岛素抵抗指数的影响 模型组大鼠空腹血清胰岛素与正常组相比无明显差异 (*P* > 0.05), 糖通饮各剂量组与模型组相比亦然 (*P* > 0.05)。模型组大鼠胰岛素抵抗指数与正常组相比增加 (*P* < 0.01), 糖通饮各剂量组大鼠胰岛素抵抗指数与模型组相比降低 (*P* < 0.01), 并具有剂量依赖性, 但各剂量组之间比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见图 2。

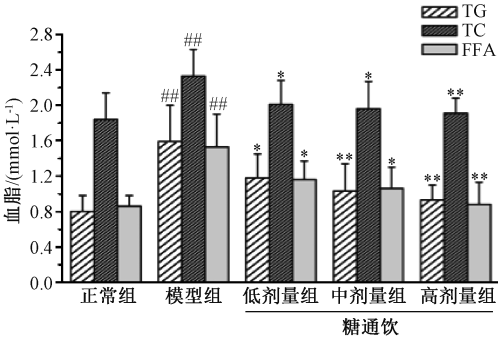


注: 与正常组比较, ^{##}*P* < 0.01; 与模型组比较, ^{**}*P* < 0.01。

图 2 糖通饮对 T2DM 大鼠血清胰岛素和胰岛素抵抗指数的影响

3.3 糖通饮对 T2DM 大鼠脂代谢的影响 与正常组相比,

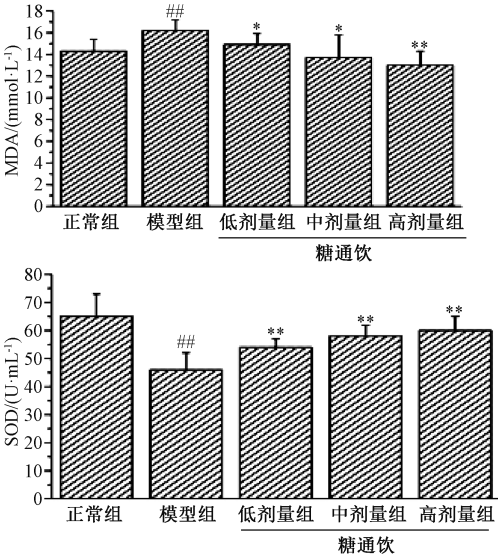
模型组大鼠血清 TG、TC、FFA 水平均升高 ($P<0.01$)；与模型组相比，糖通饮各剂量组血清 TG、TC、FFA 水平降低 ($P<0.05$, $P<0.01$)，并具有剂量依赖性。见图 3。



注：与正常组比较， $^{##}P<0.01$ ；与模型组比较， $^{*}P<0.05$ ， $^{**}P<0.01$ 。

图 3 糖通饮对 T2DM 大鼠脂代谢的影响

3.4 糖通饮对 T2DM 大鼠氧化应激的影响 与正常组相比，模型组大鼠血清 SOD 水平降低 ($P<0.01$)，MDA 水平升高 ($P<0.01$)；与模型组相比，糖通饮各剂量组大鼠血清 SOD 水平升高 ($P<0.01$)，MDA 水平降低 ($P<0.05$, $P<0.01$)，并具有剂量依赖性。见图 4。

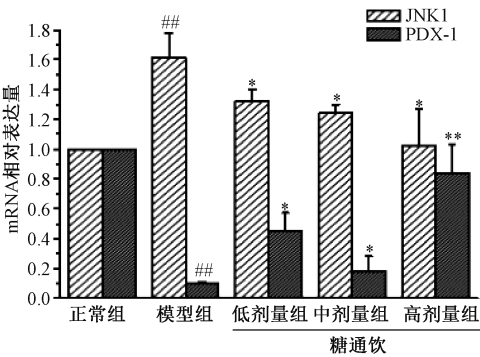


注：与正常组比较， $^{##}P<0.01$ ；与模型组比较， $^{*}P<0.05$ ， $^{**}P<0.01$ 。

图 4 糖通饮对 T2DM 大鼠血清 SOD、MDA 水平的影响

3.5 糖通饮对 T2DM 大鼠胰腺组织 JNK1、PDX-1 mRNA 表达的影响 与正常组相比，模型组大鼠胰腺组织 JNK1 mRNA 表达升高 ($P<0.01$)，PDX-1 mRNA 表达降低 ($P<0.01$)；与模型组相比，糖通饮各剂量组大鼠胰腺 JNK1 mRNA 表达降低 ($P<0.05$)，PDX-1 mRNA 表达升高 ($P<0.05$, $P<0.01$)，并具有剂量依赖性。见图 5。

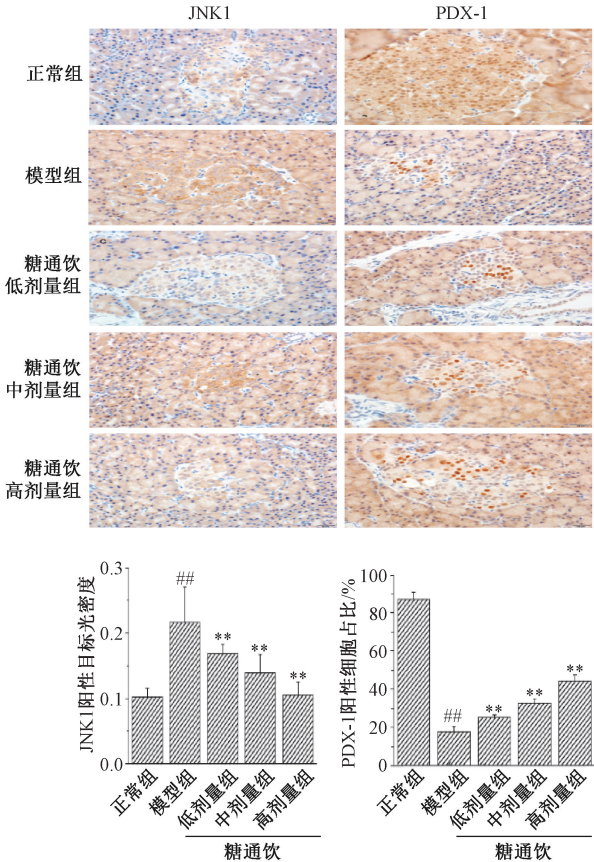
3.6 糖通饮对 T2DM 大鼠胰腺组织 JNK1、PDX-1 蛋白的影响 JNK1 主要定位于胰岛的细胞浆，模型组胰岛部染色较深，正常组和糖通饮各剂量组染色较浅；PDX-1 主要定位于胰岛的细胞核，模型组胰岛组织阳性细胞数较少，正常组和糖通饮各剂量组阳性细胞数较多。与正常组相比，



注：与正常组比较， $^{##}P<0.01$ ；与模型组比较， $^{*}P<0.05$ ， $^{**}P<0.01$ 。

图 5 糖通饮对 T2DM 大鼠胰腺组织 JNK、PDX-1 mRNA 表达的影响

模型组大鼠胰腺组织 JNK1 蛋白阳性细胞表达升高 ($P<0.01$)；与模型组相比，糖通饮各剂量组阳性细胞表达降低 ($P<0.01$)，并呈剂量依赖性；与正常组相比，模型组 PDX-1 蛋白阳性细胞数降低 ($P<0.01$)；与模型组相比，糖通饮各剂量组 PDX-1 蛋白阳性细胞数增加 ($P<0.01$)，并呈剂量依赖性。见图 6。



注：与正常组比较， $^{##}P<0.01$ ；与模型组比较， $^{**}P<0.01$ 。

图 6 糖通饮对 T2DM 大鼠胰腺组织 JNK1 和 PDX-1 蛋白表达的影响 (×400)

4 讨论

全国名老中医凌湘力教授针对 T2DM 气阴两虚为本、瘀血阻络为标的基本病机特点创制了经验方“糖通饮”，

该方在六味地黄丸的基础上改熟地黄为生地黄，并配伍黄芪、丹参、地骨皮、草决明而成，具有益气养阴、活血化瘀之功^[9-12]。据现代药理学研究证实，黄芪中的苷类、黄酮类成分和多糖类成分有很好的降糖和增强胰岛素敏感性的作用^[9,11]；丹参可减少氧化应激损伤、降脂降压；地骨皮、草决明可促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素，具有降糖降脂的作用。此方在临床治疗 T2DM 的运用中也取得颇为满意的效果^[12]。在本实验中再次证明中药方剂糖通饮可剂量依赖性地降低 T2DM 大鼠的血糖。

糖、脂代谢紊乱是 T2DM 发生和发展的重要标志，而胰岛素抵抗是引起糖、脂代谢紊乱的关键环节，持续高血脂水平所产生的脂毒性可导致高活性反应分子性氧簇和活性氮簇生成增多，因此启动氧化应激机制，损伤胰岛 β 细胞，加重胰岛素抵抗，继而影响糖代谢^[13]。FFA 增多可促进胰岛素受体底物 1 的丝氨酸发生磷酸化，进而抑制胰岛素信号通路的活化，从而导致胰岛素抵抗^[14]。TG 和 TC 的升高，可引起胰岛 β 细胞内脂类过量堆积，使胰岛 β 细胞功能受损，进而加剧胰岛素抵抗程度^[15]。本实验结果显示，T2DM 模型组大鼠血清 FFA、TG 和 TC 水平均明显升高，证明存在脂质代谢紊乱，应用糖通饮后，可剂量依赖性地降低 2 型糖尿病大鼠血清 FFA、TG 和 TC 水平，改善大鼠的高脂状态。

氧化应激可以促进胰岛素抵抗的发生和进一步加剧脂代谢紊乱。氧化应激与脂代谢之间存在密切联系，脂代谢水平升高会增加耗氧量，进而产生大量的 ROS，过量的 ROS 又会导致脂肪、蛋白质等大分子变性，从而造成胰腺组织受损，反过来影响脂代谢，发生脂代谢紊乱^[16]。SOD 为体内抗氧化防御系统的重要组成部分，而 MDA 水平的高低直接反映了机体氧化应激水平的严重程度。氧化应激反应引起体内 SOD 活性降低，导致机体氧自由基大量产生，对本身缺乏抗氧化酶的胰岛 β 细胞更易造成氧损伤，引起胰岛 β 细胞功能受损，胰岛素分泌减少^[17]。本研究发现，T2DM 模型组大鼠血清 SOD 水平明显，血清 MDA 明显升高，说明糖尿病时机体氧化应激反应增强。糖通饮可剂量依赖性地升高 T2DM 大鼠血清 SOD，降低血清 MDA，提示糖通饮具有抗氧化作用，这可能是其改善 T2DM 大鼠胰岛素抵抗及糖、脂代谢紊乱的作用机制。

胰岛素抵抗是指在胰岛素靶组织（骨骼肌组织、脂肪组织、肝组织等）中胰岛素促进葡萄糖摄取和利用的能力下降，进一步引起糖代谢紊乱^[18]。在 T2DM 患者中，胰岛素抵抗的发生率超过 80%，是 T2DM 早期的主要特征，因此，改善胰岛素抵抗是治疗 T2DM 的有效途径。HOMA-IR 是研究和评价胰岛素抵抗的重要指标^[19]。本实验结果显示，模型组大鼠 HOMA-IR 值与正常组大鼠相比明显升高，而其血清胰岛素浓度与正常组大鼠无明显差异，表明模型组大鼠存在胰岛素抵抗，胰岛素抵抗的原因是由于胰岛素与其受体的亲和力降低，而非胰岛素的数量减少所致。糖通饮可明显降低 T2DM 大鼠 HOMA-IR 值，对血清胰岛素无

明显影响，提示糖通饮可能通过增加胰岛素与受体的亲和力，从而改善胰岛素抵抗。此外，糖通饮无明显促进胰岛素分泌的作用，对胰岛组织具有一定保护作用。

c-Jun 氨基末端激酶（c-Jun N-terminal kinase, JNK）由一组丝氨酸/苏氨酸激酶组成，属于丝裂原活化蛋白激酶家族中重要的一员，对氧化应激较为敏感，激活 JNK 信号通路是氧化应激引起胰岛 β 细胞损伤的主要机制^[20]。激活胰岛 β 细胞中 JNK 可抑制胰腺十二指肠同源盒（PDX-1）转录因子和胰岛素靶基因的转录，减少血糖升高时胰岛素的分泌，产生胰岛素抵抗^[21]。本实验结果显示 T2DM 模型组大鼠胰腺组织 JNK 的 mRNA 和蛋白表达明显增加，PDX-1 的 mRNA 和蛋白表达明显降低，糖通饮干预后 JNK1 的 mRNA 和蛋白表达量显著下降，PDX-1 的 mRNA 和蛋白的表达量显著升高，表明糖通饮可抑制 JNK 信号通路的过度激活，从而降低氧化应激水平和改善胰岛素抵抗，进而改善 T2DM 大鼠糖脂代谢。本实验结果还显示糖通饮对上述各项指标的影响具有剂量依赖性，大剂量组的治疗效果优于中、低剂量组，此结果为优化糖通饮的临床用药剂量提供了实验依据。

参考文献：

[1] Guariguata L, Whiting D R, Hambleton I, *et al.* Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 103(2): 137-149.

[2] Zheng T, Shu G, Yang Z, *et al.* Antidiabetic effect of total saponins from *Entada phaseoloides* (L.) Merr. in type 2 diabetic rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139 (3) : 814-821.

[3] Cheng A Y, Fantus I G. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus[J]. *CMAJ*, 2005, 172(2): 213-226.

[4] 方 玲, 张 琪. 中药复方改善 2 型糖尿病胰岛素抵抗研究进展[J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(12): 2974-2976.

[5] 高楠楠, 侯胜开, 屈 璐, 等. 糖通饮对糖尿病肾病大鼠肾脏保护作用[J]. *贵州医科大学学报*, 2019, 44(6): 675-679.

[6] 高楠楠, 侯胜开, 马 欢, 等. 糖通饮通过抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路保护早期糖尿病肾病大鼠肾组织[J]. *贵州医科大学学报*, 2019, 44(1): 53-58.

[7] 侯胜开, 屈 璐, 管志敏, 等. 糖保合剂治疗糖尿病合并高脂血症临床观察[J]. *中医药信息*, 2017, 34(5): 111-112.

[8] 潘艳伶, 凌湘力. 糖通饮治疗早期糖尿病肾病 30 例[J]. *河南中医*, 2015, 35(5): 1068-1070.

[9] 胡彩虹, 徐 坤, 孙 静, 等. 黄芪多糖对老年糖尿病大鼠糖脂代谢的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(6): 1453-1455.

[10] 潘艳伶, 侯胜开, 高楠楠, 等. 糖通饮治疗早期糖尿病肾病临床研究[J]. *中医药信息*, 2019, 36(1): 91-94.

[11] 韩 冬. 黄芪甲苷对实验性糖尿病大鼠降糖、调脂和抗氧化作用的研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(4): 360-364.

[12]

潘艳伶, 凌湘力. 糖通饮对早期糖尿病肾病患者尿微量白蛋白排泄率、糖脂代谢的影响[J]. 北方医学, 2015, 12 (2): 112-113.

[13]

Solinas G, Naugler W, Galimi F, *et al.* Saturated fatty acids inhibit induction of insulin gene transcription by JNK-mediated phosphorylation of insulin-receptor substrates [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(44): 16454-16459.

[14]

Otunola G A, Afolayan A J. Therapeutic effect of aqueous extracts of three dietary spices and their mixture on lipid metabolism and oxidative stress in a rat model of chronic alcohol consumption [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2016, 29 (4): 1155-1161.

[15]

Ahrén B, Foley J E. Improved glucose regulation in type 2 diabetic patients with DPP-4 inhibitors: focus on alpha and beta cell function and lipid metabolism [J]. *Diabetologia*, 2016, 59(5): 907-917.

[16]

Boden G, Merali S. Measurement of the increase in endoplasmic reticulum stress-related proteins and genes in adipose tissue of obese, insulin-resistant individuals [J]. *Method Enzymol*, 2011, 489: 67-82.

[17]

Demir I, Kiymaz N, Gudu B O, *et al.* Study of the neuroprotective effect of ginseng on superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) levels in experimental diffuse head trauma[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2013, 155(5): 913-922.

[18]

Ozbayer C, Kurt H, Kebapci M N, *et al.* Effects of genetic variations in the genes encoding NOD1 and NOD2 on type 2 diabetes mellitus and insulin resistance [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2017, 42(1): 98-102.

[19]

Fujino H, Itoda S, Sako S, *et al.* Reliability of HOMA-IR for evaluation of insulin resistance during perioperative period[J]. *Masui*, 2013, 62(2): 140-146.

[20]

Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus[J]. *World J Diabetes*, 2015, 6(3): 456-480.

[21]

Lanza-Masdeu J, Arévalo M I, Vila C, *et al.* *In vivo* JNK activation in pancreatic β -cells leads to glucose intolerance caused by insulin resistance in pancreas [J]. *Diabetes*, 2013, 62 (7): 2308-2317.

《中成药》“药事管理”文章约稿

《中成药》为中国中文核心期刊（北京大学图书馆）、中国科技核心期刊（中国科学技术信息研究所-万方数据库）、中国科学引文数据库来源期刊（中国科学院文献情报中心）、RCCSE 核心期刊（武汉大学中国科学评价研究中心）、T2 级优秀中医药科技期刊（中华中医药学会），在国内外有一定影响力。

随着药学事业的发展，对其科学管理提出了更高的要求，在中成药领域中也有许多与药事管理相关的新问题、新情况需要分析总结。应广大读者的要求，《中成药》将增加“药事管理”栏目，以研究中成药药事管理理论，构建经验交流新平台，内容包括中成药的研制、生产、流通、使用和监督管理有关法规政策的解读，相关制度规范的制定与实施，中成药研制过程、企业经营、使用过程、质量监督、药品价格、药品广告等药政法规及合规实践等。

热诚欢迎广大专家、学者、技术管理人员积极将关于中成药药事管理的文章发至《中成药》，投稿网址 <http://www.zcyjjournal.com>。如有疑问,可来电咨询,电话(021)63213275,(021)63213363。