橙皮素调节 STAT3/SOCS3 信号通路对妊娠糖尿病大鼠肝脏损伤的影响

宋 园，潘 娱*
（西安高新医院产科，陕西西安 710000）
*通讯作者：e20zhm@163.com

【摘要】**目的** 探究橙皮素（HSP）调节信号转导与转录激活子 3（STAT3）/细胞因子信号转导抑制因子 3（SOCS3）信号通路对妊娠糖尿病（GDM）大鼠肝脏损伤的影响。**方法** 建立 GDM 大鼠模型。将大鼠分为对照组、模型组、橙皮素低剂量处理（HSP-L）组、橙皮素中剂量处理（HSP-M）组、橙皮素高剂量处理（HSP-H）组和橙皮素高剂量+STAT3 激活剂组。观察每组大鼠肝脏组织病理情况；检测空腹血糖（FBG）、空腹胰岛素（FINS）水平，计算胰岛素抵抗（HOMA-IR）；检测肝脏指数、丙氨酸转氨酶（ALT）、天冬氨酸转氨酶（AST）、丙二醛（MDA）、总超氧化物歧化酶（T-SOD）水平；检测相关蛋白表达。**结果** 与 Control 组相比，Model 组大鼠肝细胞排列无规则、凌乱，有炎性细胞浸润和坏死，FBG、FINS、HOMA-IR、肝脏指数、AST、ALT、MDA 升高，p-STAT3/STAT3、SOCS3 上调表达，T-SOD 水平降低（$P<0.05$）；与 Model 组比较，HSP-L、HSP-M、HSP-H 组肝细胞水肿有所改善，排列整齐，炎性细胞浸润明显减少，FBG、FINS、HOMA-IR、肝脏指数、AST、ALT、MDA 降低，p-STAT3/STAT3、SOCS3 下调表达，T-SOD 水平升高（$P<0.05$）。**结论** 橙皮素抑制 STAT3/SOCS3 信号通路，可缓解 GDM 大鼠肝脏损伤。

关键词：妊娠糖尿病；橙皮素；转录激活子 3/细胞因子信号转导抑制因子 3（STAT3/SOCS3）信号通路；肝脏损伤
DOI:10.13404/j.cnki.cjbhh.2024.11.006

Effect of hesperidin on liver injury in pregnant diabetes rats by regulating STAT3/SOCS3 signaling pathway

SONG Yuan, *PAN Yu*
(*Department of Obstetrics*, *Xi'an Gaoxin Hospital*, *Xi'an*, *Shaanxi* 710000, *China*)

ABSTRACT **Objective** To investigate the effect of hesperidin (HSP) on liver injury in gestational diabetes mellitus rats by regulating signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)/suppressors of cytokine signaling 3 (SOCS3) signaling pathway. **Methods** A GDM rat model was established. The rats were separated into a Control group, a Model group, low, medium, and high-dose hesperidin groups, and a high-dose hesperidin+STAT3 activator group. The pathological changes of liver tissue of rats in each group were observed. The levels of fasting blood glucose (FBG) and fasting insulin (FINS) were measured, and insulin resistance (HOMA-IR) was calculated. Liver index, transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), malondialdehyde (MDA), and total superoxide dismutase (T-SOD) levels were detected. The expression of related proteins was detected. **Results** Compared with the Control group, the liver cells of rats in the Model group were arranged irregularly and disorderly, with inflammatory cell infiltration and necrosis, the levels of FBG, FINS, HOMA-IR, liver index, AST, ALT, and MDA were elevated, the expression of P-STAT3/STAT3 and SOCS3 were upregulated, and the level of T-SOD was decreased ($P<0.05$). Compared with the Model group, the liver cell edema in the HSP-L, HSP-M, and HSP-H groups was improved, arranged neatly, and inflammatory cell infiltration was significantly reduced, the levels of FBG, FINS, HOMA-IR, liver index, AST, ALT, and MDA were decreased, the expression of P-STAT3/STAT3 and SOCS3 were downregulated, and the level of T-SOD was increased ($P<0.05$). **Conclusion** Hesperidin alleviates liver injury in GDM rats by inhibiting the STAT3/SOCS3 signaling pathway.

KEY WORDS gestational diabetes mellitus; hesperetin; signal transducer and activator of transcription 3/cytokine signaling 3(STAT3/SOCS3) signaling pathway; liver injury

糖尿病是一种严重的慢性代谢性疾病，由胰岛素分泌缺陷和（或）胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）引起，表现为血糖水平持续升高。临床上，糖尿病主要分为 1 型糖尿病、2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）和妊娠糖尿病（gestational diabetes mellitus，GDM）[1]。GDM 是妊娠期葡萄糖耐受不良常见的并发症之一，对母体和后代都造成不良后果。据报道，在我国，GDM 的平均患病率约为 14.8%，各地区差异较大。GDM 的病理生理学很复杂，仍有待研究。探索 GDM 的作用机制非常重要[2]。作为内分泌器官，肝脏在葡萄糖和脂质代谢等稳态中起着关键作用。研究称，与 T2DM 相关的代谢紊乱可能诱发肝损伤，导致脂肪肝、肝硬化和肝细胞癌等肝脏疾病。糖尿病性肝损伤是由 IR、高血糖、氧化应激、血脂异常和炎症等多种因素导致的 T2DM 并发症。其中，炎症、氧化应激和血脂异常被认为是诱发 IR 的主要因素，IR 会促进 T2DM 的进展。然而，T2DM 中糖尿

中国知网 https://www.cnki.net

病肝损伤的确切分子机制尚不完全清楚[3]。橙皮素（hesperetin，HSP）是柑橘类水果固有的强效生物活性化合物，具有抗氧化能力和多种生物效应，能够预防和治疗各种疾病。橙皮素是一种黄烷酮，大量存在于橘子、柠檬、橙子、酸橙和葡萄柚等水果中，具有调节氧化应激、减少炎症、促进一氧化氮合成、控制高血压、对抗感染和调节细胞凋亡的功能。橙皮素是治疗 IR、心血管疾病、非酒精性脂肪性肝病和代谢综合征等疾病的潜在药物[4]。据报道，橙皮素通过人单核细胞白血病细胞（Tohoku Hospital Pediatrics-1，THP-1）细胞中的 TLR/MyD88/NF-κB 信号通路抑制脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）/高糖诱导的炎症反应，橙皮素可能是抑制糖尿病炎症的潜在药物[5]。然而橙皮素对 GDM 大鼠肝脏损伤的影响尚仍未可知。非受体型酪氨酸蛋白激酶（janus kinase 2，JAK2）/信号转导和转录激活因子 3（signal transducer and activator of transcription3，STAT3）信号转导的激活是造血干细胞活化的标志，它参与肝脏的发育纤维化。对造血干细胞的研究表明，JAK2/STAT3 通路的抑制作用阻止肝星状细胞（hepatic stellate cells，HSC）形态学反式分化并下调表达促纤维化基因的水平[6]。细胞因子信号转导抑制因子 3（suppressor of cytokine signaling 3，SOCS3）是一种 STAT3 信号转导抑制蛋白，可抑制 JAK/STAT 通路从而在肝纤维化中发挥重要作用。在逆转过程中 SOCS3 随肝纤维化加重而逐渐升高[7]。研究称，达格列净通过调节 STAT3/SOCS3/p53/鼠双微体基因 2（murine double minute 2，MDM2）信号通路缓解三氧化二砷诱导的大鼠肝损伤[8]。本研究主要探究橙皮素能否通过调控 STAT3/SOCS3 通路对 GDM 大鼠肝脏损伤产生影响。

1　材料与方法

1.1　材料

动物：雄性、雌性特定病原体自由（Specific Pathogen Free，SPF）级 SD 大鼠[许可证号：SCXK（陕）2021-001]，于陕西中医药大学购买。本研究实验动物根据 3R 原则给予人道关怀，并经过陕西麦科奥特科技有限公司动物管理伦理委员会审核通过（伦理批号：231-26）。

主要试剂：橙皮素（SH8080）于北京索莱宝科技有限公司购买；STAT3 激活剂 colivelin（HY-P1061）于 MCE 公司购买；兔抗 STAT3（MA5-41116）、SOCS3（PA5-87485）、磷酸化 STAT3（p-STAT3）（PA5-17876）抗体于赛默飞公司购买。大鼠酶联免疫吸附法（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）试剂盒：丙二醛（malonaldehydic acid，MDA）（货号：BY-JZF0135）、总超氧化物歧化酶（total superoxide dismutase，T-SOD）（货号：BY-ER335914）、天冬氨酸转氨酶（aspartate transaminase，AST）（货号：BY-ER338240）、丙氨酸转氨酶（alanine transaminase，ALT）（货号：BY-ER338144）于南京博研生物科技有限公司购买。空腹胰岛素（fasting insulin，FINS）（货号：JL51069）于上海江莱生物科技有限公司购买。

1.2　方法

1.2.1　GDM 大鼠模型建立　建立 GDM 大鼠模型[9]：大鼠培养至发情期，雌雄大鼠合笼交配；第 2 天阴道涂片检查，存在精子则记录为妊娠第 0 天，第 5 天时，大鼠经尾静脉注射 35 mg/kg 链脲佐菌素（streptozotocin，STZ），第 8 天时测血糖，当空腹血糖（fasting blood glucose，FBG）高于 13.5 mmol/L 时说明 GDM 大鼠造模成功。本研究已通过陕西麦科奥特科技有限公司动物实验中心伦理委员会审核。

1.2.2　实验分组　将尾静脉注射等量柠檬酸盐缓冲液的 12 只妊娠大鼠作为对照组（Control 组），将造模成功的妊娠大鼠随机分为模型组（Model 组）、橙皮素低剂量处理组（HSP-L 组）、橙皮素中剂量处理组（HSP-M 组）、橙皮素高剂量处理组（HSP-H 组）和橙皮素高剂量+STAT3 激活剂组（HSP-H+colivelin 组），每组 12 只。据文献[10]，HSP-L 组、HSP-M 组、HSP-H 组分别连续灌胃 50、100、150 mg/(kg·d) 橙皮素；HSP-H+colivelin 组连续灌胃 150 mg/(kg·d) 橙皮素及尾静脉注射 1×10^{-4} μmol/L 的 colivelin[11]；Control 组与 Model 组连续 2 周灌胃同等剂量生理盐水，每天 1 次。

1.2.3　检测大鼠肝脏指数、ALT、AST 水平　药物处理后大鼠禁食 12 h，称量并记录。腹主动脉采血，检测血清中 ALT、AST 水平。

采血后处死大鼠，取肝脏称重。计算肝脏指数=肝质量/体质量。

1.2.4　大鼠 FINS、FBG、胰岛素抵抗指数（homa-insulin resistance index，HOMA-IR）测量　用血糖仪测量大鼠 FBG；用 ELISA 试剂盒测定 FINS 水平，计算 HOMA-IR。

1.2.5　检测大鼠血清 MDA、T-SOD 水平　用 ELISA 试剂盒检测大鼠血清 MDA、T-SOD 水平。

1.2.6　苏木精-伊红（hematoxylin-eosin，H-E）染色观察肝脏组织　取大鼠肝脏组织，分为两份。一份用 4%甲醛固定，制为石蜡切片；另一份用液氮冰冻，–80 ℃保存。将大鼠肝脏石蜡切片，H-E 染色，显微镜观察。

1.2.7　免疫组织化学法检测 SOCS3 表达　将大鼠肝脏组织样本脱蜡水化，加 SOCS3 一抗孵育过夜，在二抗中室温孵育 1 h，DAB 显色，苏木精复染，封片，光学显微镜观察，检测光密度值。

1.2.8　蛋白检测　提取每组大鼠肝脏组织样本中的总蛋白，测蛋白浓度。取部分蛋白上样，电泳，转膜，封闭，洗膜，加 p-STAT3、STAT3、SOCS3 一抗，过夜孵育，洗膜，加二抗，室温孵育，显影，分析蛋白表达水平。

1.3　统计学分析

用 SPSS 25.0 统计学软件分析收集到的数据，用（$\bar{x}\pm s$）表示满足正态分布的数据，单因素方差分析进行多组间差异比较，SNK-q 检验进行各组间两两比较。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

中国知网　https://www.cnki.net

2 结果

2.1 橙皮素对大鼠 FINS、FBG、HOMA-IR 的影响

相较于 Control 组，Model 组 FINS、FBG、HOMA-IR 增加（$P<0.05$）；与 Model 组比较，HSP-L、HSP-M、HSP-H 组 FBG、FINS、HOMA-IR 降低（$P<0.05$）；与 HSP-H 组相比，HSP-H+colivelin 组 FBG、FINS、HOMA-IR 升高（$P<0.05$）。见图 1。

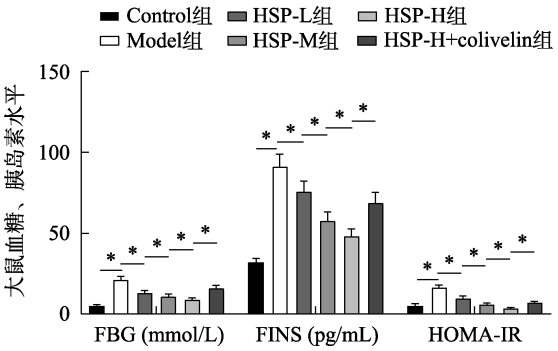

图 1 橙皮素对大鼠血糖、胰岛素抵抗的影响（$\bar{x}\pm s$，n=12）

注：*$P<0.05$。

2.2 橙皮素对大鼠肝脏指数、AST、ALT 活性的影响

与 Control 组相比，Model 组肝脏指数、ALT、AST 增加（$P<0.05$）；相较于 Model 组，HSP-L、HSP-M、HSP-H 组各指标水平下降（$P<0.05$）；与 HSP-H 组相比，HSP-H+colivelin 组肝脏指数、AST、ALT 升高（$P<0.05$），见图 2。

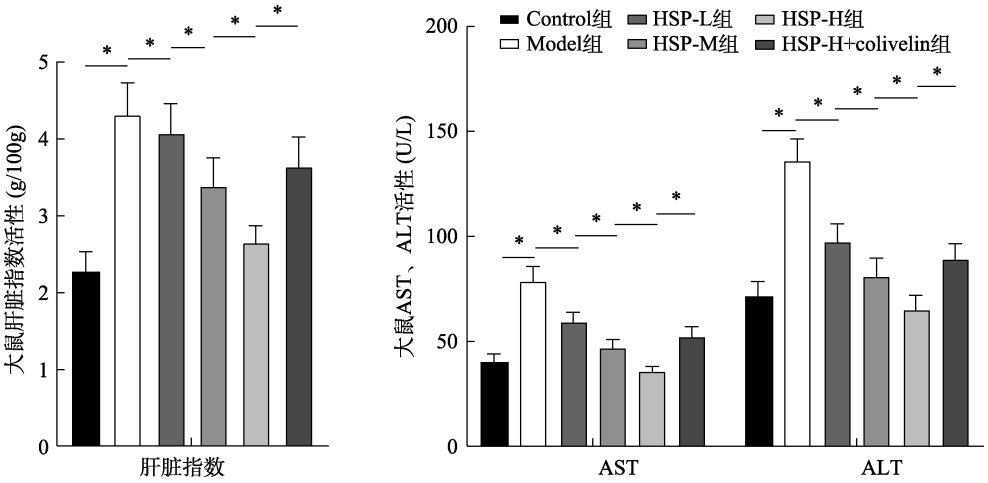

图 2 橙皮素对大鼠肝脏指数、AST、ALT 活性的影响（$\bar{x}\pm s$，n=12）

注：*$P<0.05$。

2.3 橙皮素对妊娠糖尿病大鼠 MDA、T-SOD 的影响

与 Control 组相比，Model 组 MDA 升高，T-SOD 下降（$P<0.05$）；相较于 Model 组，HSP-L、HSP-M、HSP-H 组 MDA 下降，T-SOD 增加（$P<0.05$）；与 HSP-H 组相比，HSP-H+colivelin 组 MDA 升高，T-SOD 降低（$P<0.05$）。见图 3。

2.4 H-E 染色观察对大鼠肝脏病理组织

Control 组为正常肝脏组织，肝细胞排列整齐、规则，无炎症细胞浸润或坏死；相较于 Control 组，Model 组大鼠肝细胞排列凌乱，呈现炎性细胞浸润和坏死；与 Model 组比较，HSP-L、HSP-M、HSP-H 组肝细胞水肿有所改善，排列整齐，炎性细胞浸润明显减少；与 HSP-H 组相比，HSP-H+colivelin 组肝细胞炎症加重，多处炎性细胞浸润。见图 4。

2.5 橙皮素对妊娠糖尿病大鼠通路 SOCS3 蛋白的影响

与 Control 组比较，Model 组 SOCS3 上调表达（$P<0.05$）；与 Model 组比较，HSP-L、HSP-M、HSP-H 组 SOCS3 下调表达（$P<0.05$）；与 HSP-H 组相比，HSP-H+colivelin 组 SOCS3 上调表达（$P<0.05$）。见图 5、图 6。

2.6 橙皮素对 STAT3/SOCS3 信号通路的影响

与 Control 组比较，Model 组 p-STAT3/STAT3、SOCS3 上调表达（$P<0.05$）；与 Model 组比较，HSP-L、HSP-M、

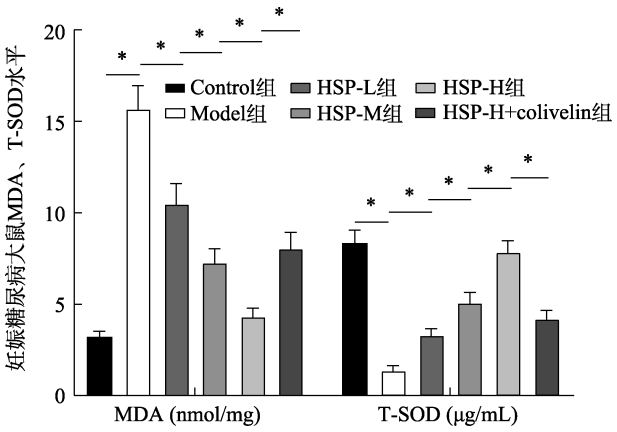

图 3 橙皮素对妊娠糖尿病大鼠 MDA、T-SOD 的影响（$\bar{x}\pm s$，n=12）

注：*$P<0.05$。

中国知网 https://www.cnki.net

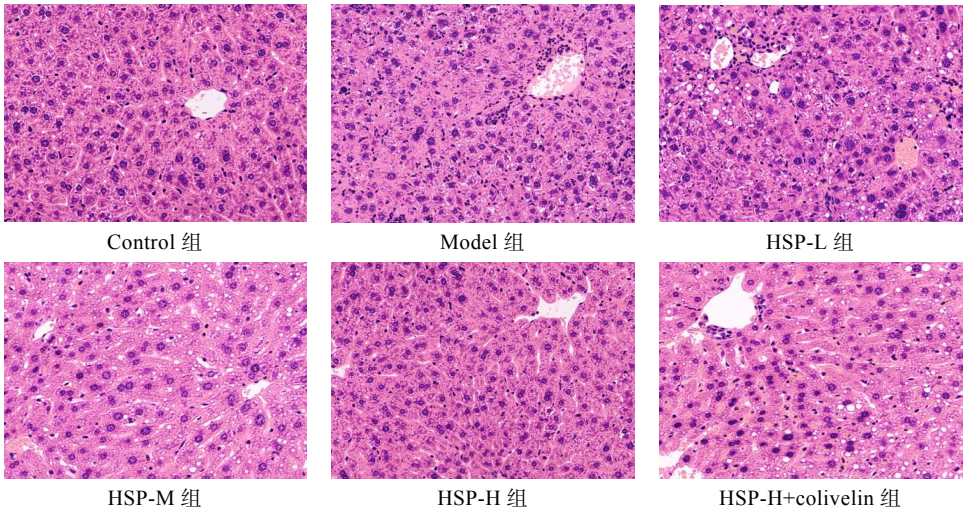

图 4　肝组织 H-E 染色（200×）

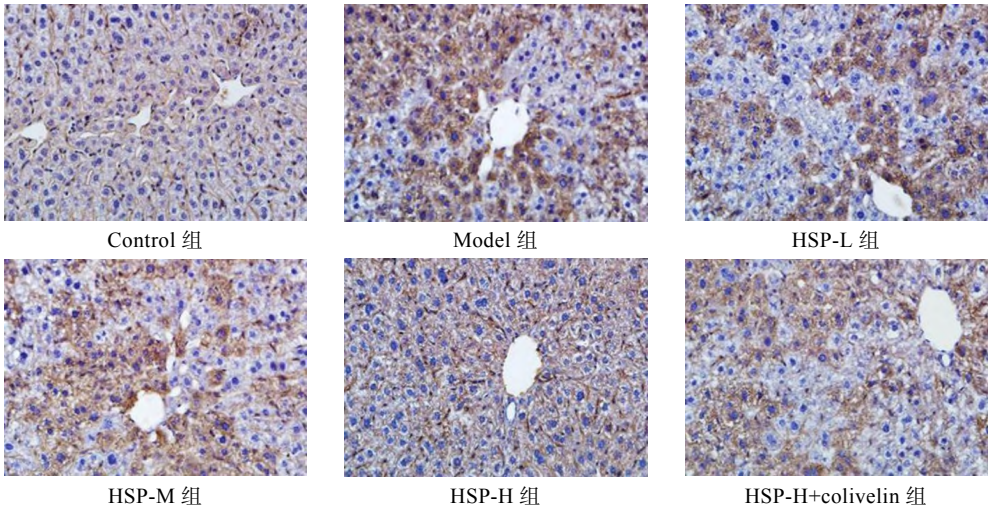

图 5　免疫组化检测 SOCS3 蛋白表达（200×）

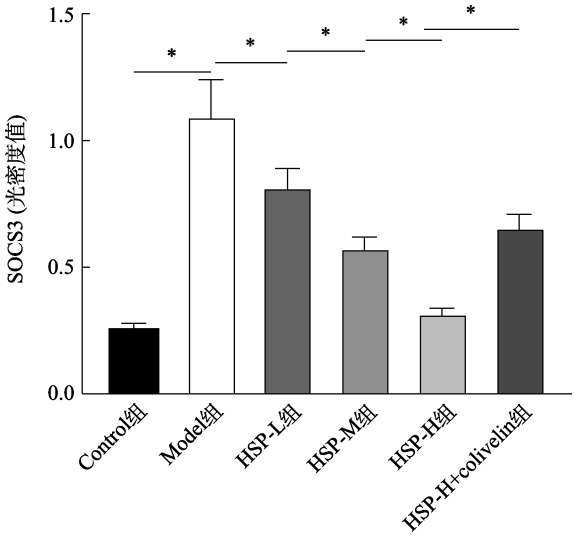

图 6　橙皮素对妊娠糖尿病大鼠肝脏组织 SOCS3 蛋白表达的影响（$\bar{x} \pm s$，n=6）

注：$^{*}P$<0.05。

HSP-H 组 p-STAT3/STAT3、SOCS3 下调表达（P<0.05）；与 HSP-H 组相比，HSP-H+colivelin 组 p-STAT3/STAT3、SOCS3 上调表达（P<0.05）。见图 7、图 8。

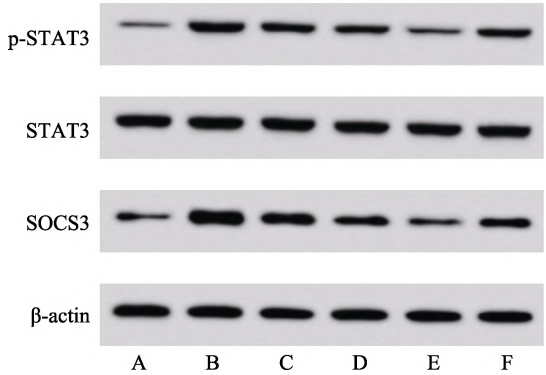

图 7　Western blot 检测 p-STAT3、STAT3、SOCS3 蛋白表达

注：A. Control 组；B. Model 组；C. HSP-L 组；D. HSP-M 组；E. HSP-H 组；F. HSP-H+colivelin 组。

中国知网　https://www.cnki.net

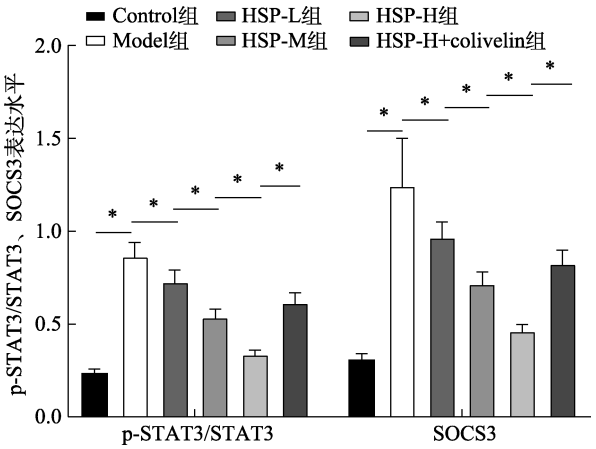

图 8 橙皮素对 STAT3/SOCS3 信号通路的影响（$\bar{x}\pm s$，n=6）

注：$^{*}P$<0.05。

3 讨论

糖尿病会引起身体所有系统的功能障碍，包括肝脏。高血糖主要由 IR 和胰岛素缺乏引起，影响脂质、碳水化合物和蛋白质的代谢，可能是诱发肝损伤的主要因素。在一些糖尿病患者中，与 IR 和高血糖密切相关的过多脂肪经常积聚在肝脏中，导致非酒精性脂肪性肝病。如果没有及时治疗，非酒精性脂肪性肝病会发展为进一步的肝功能衰竭，例如非酒精性脂肪性肝炎（non-alcoholic steatosis hepatitis，NASH）、肝细胞癌、肝硬化[12]。糖尿病通过诱导坏死性炎症和纤维化进展。炎症加重是肝损伤的重要分子机制。糖尿病加速肝坏死、炎症和纤维化的潜在机制[13]。GDM 会破坏妊娠后的葡萄糖代谢，影响胎儿发育，肥胖和遗传因素会增加 GDM 的风险[14]。然而，GDM 介导的肝损伤的潜在机制仍不清楚，因此需要进一步研究以更详细地阐明 GDM 对肝脏损伤的分子效应。

从草药中提取的新单体分子是一种寻找新的治疗药物的方式，可以作为治疗糖尿病及其并发症的候选药物。橙皮素是一种柑橘类黄酮，主要存在于柑橘类水果中，具有多种药理特性，包括抗癌、抗阿尔茨海默病和抗糖尿病作用。由于其在糖尿病及其并发症方面的特性，所以在研究中受到广泛关注[15-16]。橙皮素在 GDM 肝损伤中的作用和机制需进一步研究。研究发现，橙皮素衍生物-16 减弱了 CCl4-通过激活 AMP 活化蛋白激酶（amp-activated protein kinase，AMPK）/沉默信息调节因子 3（silent information regulator 3，SIRT3）通路诱导肝脏炎症和纤维化，可能是治疗肝纤维化的潜在药物[17]。Sun 等研究报道，橙皮苷衍生物 2a（hesperidin derivative-2a，HD-2a）下调 circDcbld2 以抑制 JAK2/STAT3 通路，从而抑制急性肝损伤（acute liver injury，ALI）的炎症反应，表明 HD-2a 可能具有治疗 ALI 的潜力[18]。本研究中，Model 组大鼠的血糖和 HOMA-IR 水平升高，MDA 升高，T-SOD 水平降低说明大鼠出现了高血糖和氧化应激症状。采用 50、100、150 mg/(kg·d)的橙皮素处理 GDM 肝损伤大鼠，发现大鼠肝细胞水肿得到缓解，肝细胞排列整齐，炎性细胞浸润逐渐减少，FBG、FINS、HOMA-IR、肝脏指数、AST、ALT、MDA 降低，T-SOD 水平上升，说明橙皮素能够降低大鼠 HOMA-IR、血糖、AST、ALT 活性，抑制氧化应激和肝脏细胞凋亡，减轻肝脏质量，缓解肝损伤，恢复肝组织功能。这些结果提示橙皮素可能通过调节胰岛素水平来降低血糖，进而减轻氧化应激损伤。

STAT3 是转录家族信号转导和激活因子的成员，是一种免疫抑制致癌物。研究表明，STAT3 在多种疾病中具有活性，包括白血病、肺癌等。SOCS3 蛋白抑制因子是一种可以减弱细胞因子信号转导的蛋白质。SOCS3 功能障碍会导致多种疾病，包括炎症、过敏、自身免疫性疾病和癌症[19]。Abo 等[20]研究表明，奥美沙坦（olmesartan，OLM）通过调节糖基化终末产物（advanced glycation end products，AGE）/晚期糖基化终末产物受体（receptor for advanced glycation end-products，RAGE）/c-Jun 氨基端激酶（c-Jun N-terminal kinase，JNK）、STAT3/SCOS3 和肉瘤基因（RAS）信号通路的相互影响，减轻 T2DM 相关肝损伤，增强了胰岛素敏感性，并预防了与 T2DM 相关的肝脏并发症。Long 等研究证明，IL-6 能够调控肝脏中 STAT3/SOCS3 通路的激活，抑制白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）和 STAT3，有效缓解葡萄糖代谢紊乱[21]。本研究中，Model 组大鼠 p-STAT3/STAT3、SOCS3 表达上调，使用橙皮素处理肝损伤大鼠后，不同剂量的药物处理组 p-STAT3/STAT3、SOCS3 表达下调，提示橙皮素能够抑制 STAT3/SOCS3 通路的激活，缓解 IR，降低高血糖和氧化应激，发挥 GDM 大鼠肝脏保护作用。为进一步证实，采用 STAT3 激活剂 colivelin 进行回复实验，发现可以逆转以上结果，进一步验证本研究结果以及相关推测。

综上所述，橙皮素能够抑制 STAT3/SOCS3 通路的激活，减轻氧化应激，进而改善 GDM 大鼠肝脏损伤。然而本研究并未证明是否有其他通路参与 GDM 肝损伤的调控，后续需深入探讨。

参 考 文 献

[1] Xu K, Lu G, Feng Q, et al. Hepatoprotective effect of protocatechuic acid against type 2 diabetes-induced liver injury[J]. Pharm Biol, 2023, 61(1): 737-745.

[2] Wu P, Wang Y, Ye Y, et al. Liver biomarkers, lipid metabolites, and risk of gestational diabetes mellitus in a prospective study among Chinese pregnant women[J]. BMC Med, 2023, 21(1): 150.

[3] Zhu Y, Su Y, Zhang J, et al. Astragaloside IV alleviates liver injury in type 2 diabetes due to promotion of AMPK/mTOR-mediated autophagy[J]. Mol Med Rep, 2021, 23(6): 437.

[4] Mirzaei A, Mirzaei A, Najjar Khalilabad S, et al. Promising influences of hesperidin and hesperetin against diabetes and its

中国知网 https://www.cnki.net

complications: A systematic review of molecular, cellular, and metabolic effects[J]. Excli J, 2023, 22(1): 1235-1263.

[5] Lee A, Gu H, Gwon MH, et al. Hesperetin suppresses LPS/high glucose-induced inflammatory responses via TLR/MyD88/NF-κB signaling pathways in THP-1 cells[J]. Nutr Res Pract, 2021, 15(5): 591-603.

[6] Ding H, Yang X, Tian J, et al. JQ-1 ameliorates schistosomiasis liver fibrosis by suppressing JAK2 and STAT3 activation[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 144(1): 112281.

[7] Xu Y, Zhang D, Yang H, et al. Hepatoprotective effect of genistein against dimethylnitrosamine-induced liver fibrosis in rats by regulating macrophage functional properties and inhibiting the JAK2/STAT3/SOCS3 signaling pathway[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2021, 26(12): 1572-1584.

[8] Abdel-Wahab BA, El-Shoura EAM, Habeeb MS, et al. Dapagliflozin alleviates arsenic trioxide-induced hepatic injury in rats via modulating PI3K/AkT/mTOR, STAT3/SOCS3/p53/MDM2 signaling pathways and miRNA-21, miRNA-122 expression[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 127(1): 111325.

[9] 贺青文, 王建锋, 杨继. 藏花酸通过激活 LKB1/AMPK 通路改善妊娠糖尿病大鼠的胰岛素敏感性[J]. 中国药师, 2022, 25(8): 1305-1309+1316.

[10] 霍娉婷, 张昕怡, 翟鑫铎, 等. 橙皮素对高脂血症大鼠的血管内皮保护作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(1): 61-65.

[11] 张博, 李凤君, 刘学政, 等. 芍药苷基于 JAK2/STAT3 信号通路抑制糖尿病大鼠视网膜细胞炎症的研究[J]. 中国中医眼科杂志, 2023, 33(4): 305-310.

[12] Bae CS, Lee Y, Ahn T. Therapeutic treatments for diabetes mellitus-induced liver injury by regulating oxidative stress and inflammation[J]. Appl Microsc, 2023, 53(1): 4.

[13] Zheng P, Tang Z, Xiong J, et al. RAGE: A potential therapeutic target during FGF1 treatment of diabetes-mediated liver injury[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(10): 4776-4785.

[14] Takahashi N, Ichii O, Hiraishi M, et al. Phenotypes of streptozotocin-induced gestational diabetes mellitus in mice[J]. PLoS One, 2024, 19(4): e0302041.

[15] Yang H, Wang Y, Xu S, et al. Hesperetin, a promising treatment option for diabetes and related complications: A literature review[J]. J Agric Food Chem, 2022, 70(28): 8582-8592.

[16] Li J, Wang T, Liu P, et al. Hesperetin ameliorates hepatic oxidative stress and inflammation via the PI3K/AKT-Nrf2-ARE pathway in oleic acid-induced HepG2 cells and a rat model of high-fat diet-induced NAFLD[J]. Food Funct, 2021, 12(9): 3898-3918.

[17] Li JJ, Jiang HC, Wang A, et al. Hesperetin derivative-16 attenuates CCl4-induced inflammation and liver fibrosis by activating AMPK/SIRT3 pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2022, 915(1): 174530.

[18] Sun LJ, Chen X, Zhu S, et al. Hesperetin derivative 2a inhibits lipopolysaccharide-induced acute liver injury in mice via downregulation of circDcbld2[J]. Acta Pharmacol Sin, 2024, 45(2): 354-365.

[19] Zhang L, Yang W, Yang J, et al. GPRC5A regulates proliferation and oxidative stress by inhibiting the STAT3/Socs3/c-MYC pathway in hepatocellular carcinoma[J]. J Clin Biochem Nutr, 2023, 73(1): 43-51.

[20] Abo El-Nasr NME, Saleh DO, Mahmoud SS, et al. Olmesartan attenuates type 2 diabetes-associated liver injury: Cross-talk of AGE/RAGE/JNK, STAT3/SCOS3 and RAS signaling pathways[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 874(1): 173010.

[21] Long MH, Zhang C, Xu DQ, et al. PM2.5 aggravates diabetes via the systemically activated IL-6-mediated STAT3/SOCS3 pathway in rats′ liver[J]. Environ Pollut, 2020, 256(1): 113342.

收稿日期：2024-08-27

中国知网　https://www.cnki.net