

黄芪多糖对胰岛素抵抗的 LH-1 心肌细胞 STAT3 信号通路的影响

毛静¹, 梁志静¹, 张岩², 杨瑾¹, 赵颖丹¹, 张洁^{3,△}

(1. 西安交通大学医院, 陕西 西安 710049; 2. 西安交通大学第二附属医院, 陕西 西安 710004;
3. 西安市第五医院, 陕西中医药大学附属中西医结合医院, 陕西 西安 710082)

摘要: 目的: 黄芪多糖 (AP) 对胰岛素抵抗 (IR) 的 LH-1 心肌细胞信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 信号通路的影响。方法: 取传代培养的 LH-1 心肌细胞分为对照组, 模型组和 AP 处理组。模型组和处理组均选用棕榈酸诱导建立 IR 模型。对照组和模型组常规培养, 处理组培养基中加入不同浓度 AP。测定比较各组葡萄糖摄取、磷酸化 STAT3 (p-STAT3) /STAT3、早期生长反应蛋白 2 (Egr2)、细胞因子信号通路抑制因子 1 (SOCS-1)、白细胞介素-6 (IL-6) 和白细胞介素-17 (IL-17) 水平。结果: 与对照组比, 模型组葡萄糖摄取显著下降 ($P<0.05$); 与模型组比, AP 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、0.5 $\mu\text{g/ml}$ 、1 $\mu\text{g/ml}$ 和 5 $\mu\text{g/ml}$ 处理组葡萄糖摄取明显升高, 且随 AP 剂量增大而明显升高 ($P<0.05$)。与对照组比, 模型组 p-STAT3/STAT3、Egr2、SOCS-1、IL-6、IL-17 水平明显增大 ($P<0.05$); 与模型组比, AP 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 、0.5 $\mu\text{g/ml}$ 、1 $\mu\text{g/ml}$ 和 5 $\mu\text{g/ml}$ 处理组的 p-STAT3/STAT3、Egr2、SOCS-1、IL-6、IL-17 水平明显下降, 且随 AP 剂量增大而明显下降 ($P<0.05$)。结论: AP 能有效促进 IR LH-1 心肌细胞对葡萄糖的摄取, 且呈现剂量依赖性, 可能与抑制通路, 下调炎症介质表达等有关。

关键词: 心肌细胞; 胰岛素抵抗; 黄芪多糖; STAT3 信号通路

中图分类号: R 285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3649 (2023) 09-0078-04

Effects of Astragalus Polysaccharides on STAT3 Signaling Pathway in Insulin-resistant LH-1 Cardiomyocytes/MAO Jing¹, LIANG Zhijing¹, ZHANG Yan², et al// (1. XIAN JIAOTONG UNIVERSITY HEALTH SCIENCE CENTER, Xi'an Shaanxi 710049, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shaanxi 710004, China)

Abstract: Objective: To investigate the effects of Astragalus polysaccharide (AP) on LH-1 cardiomyocyte signal transduction and transcriptional activator 3 (STAT3) signaling pathway of insulin resistance (IR). Methods: LH-1 cardiomyocytes were divided into control group, model group and AP drug group. Palmitic acid was used to induce IR model in both model group and drug group. The control group and the model group were cultured conventionally, and different concentrations of AP were added into the medium of the treatment group. Glucose uptake, phosphorylated STAT3 (p-STAT3) /STAT3, early growth response whitening 2 (Egr2), cytokine signaling pathway inhibitor 1 (SOCS-1), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-17 (IL-17) levels were measured and compared in each group. Results: Compared with control group, glucose uptake in model group was significantly decreased ($P<0.05$). Compared with model group, glucose uptake in AP treatment groups of 0.1 $\mu\text{g/ml}$, 0.5 $\mu\text{g/ml}$, 1 $\mu\text{g/ml}$ and 5 $\mu\text{g/ml}$ was significantly increased, and was significantly increased with the increase of AP dose ($P<0.05$). Compared with control group, the levels of P-StatA3/STAT3, Egr2, SOCS-1, IL-6 and IL-17 in model group were significantly increased ($P<0.05$). Compared with model group, the levels of P-StatA3/STAT3, Egr2, SOCS-1, IL-6 and IL-17 in AP treatment groups of 0.1 $\mu\text{g/ml}$, 0.5 $\mu\text{g/ml}$, 1 $\mu\text{g/ml}$ and 5 $\mu\text{g/ml}$ were significantly decreased, and were significantly decreased with the increase of AP dose ($P<0.05$). Conclusion: AP can effectively promote glucose uptake by IR LH-1 cardiomyocytes in a dose-dependent manner, which may be related to inhibitory pathways and down-regulation of inflammatory mediators.

Keywords: Cardiomyocytes; Insulin resistance; Astragalus polysaccharide; STAT3 signal path

近年来,随着心外科手术量增多,CPB 临床使用越来越广泛。2020 年国内统计数据显示,我国年 CPB 手术量约达 17.65 万例,占心外科手术总量的 63.5%^[1]。CPB 虽能维持心内直视术中全身组织器官血液供应,确保手术顺利进行,但术中主动脉血流阻断所致心肌缺血及再灌注均会对心肌功能造成损伤^[2]。心肌缺血-再灌注损伤 (Myocardial ischemia

reperfusion injury, MIRI) 不仅导致 CPB 患者术后心功能障碍,甚至会导致死亡^[3]。最新研究显示,心肌胰岛素抵抗 (Insulin resistance, IR) 是导致 MIRI 发病的重要机制之一^[4]。心肌作为胰岛素重要靶向组织,CPB 主动脉阻断至再灌注过程中,不仅机体出现明显 IR,该现象同样存在于心肌中,IR 导致心肌细胞糖摄取和利用障碍,继而导致心肌缺血-再灌注

* 基金项目: 陕西省重点研发计划一般项目 (编号: 2019SF-177), 西安市创新能力强基计划 (编号: 21YXYJ0049)。△ 通讯作者: 张洁, E-mail: 1192294485@qq.com。

过程中左心室功能恢复受阻^[5]。临床可通过抑制心肌 IR 状态,降低 CPB 所致 MIRI,从而发挥心功能保护作用。目前,MIR 发生机制尚未完全明确,信号转导和转录激活因子 3 (Signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路异常是 MIR 发生发展的主要原因,STAT3 信号通路可通过调节机体炎症和氧化应激反应,减轻 IR^[6]。黄芪多糖 (Astragalus polysaccharide, AP) 是黄芪中提取的重要药理成分,具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、缓解动脉内皮细胞损伤、抗动脉粥样硬化、抗 IR 改善心肌细胞能力代谢等多种功效^[7],对治疗心肌 IR 具有显著效果^[8],但目前临床对于黄芪多糖治疗心肌 IR 的主要作用机制研究较为欠缺。本研究旨在探究黄芪多糖是否可通过激活 STAT3 信号通路,改善 LH-1 心肌细胞 IR 及增加机体糖代谢。

1 材料与方法

1.1 材料、试剂与仪器

1.1.1 材料 小鼠 LH-1 原代心肌细胞购自于上海联迈生物工程有限公司。

1.1.2 试剂 高糖 DMEM 培养液、胎牛血清、棕榈酸、2-脱氧- $[^3\text{H}]$ -D-葡萄糖 (卡迈舒 (上海) 生物科技有限公司),注射用黄芪多糖 (天津赛诺制药有限公司),HEPES 缓冲盐溶液、RIPA 裂解液、TBST 缓冲液 (上海明萱生物科技有限公司);BCA 蛋白定量试剂盒、ECL 化学发光检测试剂盒 (上海玉博生物科技有限公司);STATA3 抗体、磷酸化 STATA3 (Phosphorylated STATA3, p-STATA3) 抗体 (Abcam 公司)、早期生长反应蛋白 2 (Early growth response protein 2, Egr2) 抗体 (赛诺利康生物技术 (北京) 有限公司) 和细胞因子信号通路抑制因子 1 (Suppressor of cytokine signaling-1, SOCS-1) 抗体 (上海联硕生物科技有限公司);白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-17 (Interleukin-17, IL-17)。

1.1.3 仪器 一恒 PH-240ACO₂ 恒温培养箱、HM-SY96 酶标仪、HT-Mini Plus 电源一体蛋白转印系统、BI Chemidoc MP 荧光化学发光成像系统。

1.2 研究方法

1.2.1 LH-1 心肌细胞培养 LH-1 心肌细胞置于内含的 100ml 胎牛血清的高糖 DMEM 培养液,CO₂ 恒温培养箱中 37℃ 下差速贴壁培养 1h。取未贴壁生长细胞,调整细胞浓度达到 6×10^5 个/mL,接种于预先在 0.1% 明胶溶液中孵育 (37℃) 0.5h 的 6 孔培养板中培养,48h 后观察细胞呈现同步搏动时即可^[9]。

1.2.2 IR 模型建立及分组 分化后的 LH-1 心肌细胞加入棕榈酸刺激,建立 MIR 细胞模型。设定对照组、模型组和处理组,其中对照组用内加 0.1mol/L 胰岛素高糖 DMEM 培养液 (含 100ml 胎牛血清) 培养;模型组用内含 250 $\mu\text{mol/L}$ 棕榈酸液和 0.1mol/L 胰岛素的高糖 DMEM 培养液 (含 100ml 胎牛血清) 培养,两组均持续培养 48h。处理组在使用内含

250 $\mu\text{mol/L}$ 棕榈酸液和 0.1mol/L 胰岛素高糖 DMEM 培养液 (含 100ml 胎牛血清) 培养 24h,继续用含 0.1 $\mu\text{g/mL}$ 、0.5 $\mu\text{g/mL}$ 、1 $\mu\text{g/mL}$ 和 5 $\mu\text{g/mL}$ 的黄芪多糖的高糖 DMEM 培养液 (含 100ml 胎牛血清) 培养 24h 继续培养 24h。

1.2.3 葡萄糖摄取能力测定 经不同方式处理后 LH-1 心肌细胞用 HEPES 缓冲盐溶液 (HEPES buffered saline, HBS) 冲洗 3 次,于 37℃ 的 HBS 中继续孵育 30min;加入被 $[^3\text{H}]$ 同位素标记的 2-脱氧- $[^3\text{H}]$ -D-葡萄糖,37℃ 再次孵育 15min,之后迅速吸取多余孵育液,并将续保置于冰面上,用冰冻处理的磷酸盐缓冲液洗涤 3 次;接着转入 6℃ 环境中,加入 0.2mol/L NaOH 溶液裂解处理 1h。最后,使用移液枪取 10 μL 细胞裂解液,选择 BCA 试剂盒测其内含蛋白浓度。结果以对照组为 100%,其他各组与对照组占比表示。

1.2.4 心肌细胞中蛋白相对表达水平测定 经不同方式处理后 LH-1 心肌细胞中加入 RIPA 裂解液,提取细胞总蛋白。BCA 试剂盒对提取蛋白进行定量。取等量蛋白与上样缓冲液混合,100℃ 金属浴 10min 后,离心,留取上清液。SDS-PAGE 凝胶电泳分离上清液中蛋白,转膜,室温封闭 1~2h 后,分别加入抗 STATA3、p-STATA3、Egr2 和 SOCS-1 的一抗,4℃ 条件下孵育过夜后,TBST 缓冲液冲洗,加 HRP 标记的二抗,室温条件下孵育 1h,再次清洗 3 次。ECL 检测试剂曝光处理,荧光化学发光成像系统定量分析所得条带。GAPDH 作为内参物,计算各蛋白表达水平。

1.2.5 炎症指标测定 收集不同方式处理的 LH-1 心肌细胞培养液,4℃,800 $\times g$ 离心 10min 后,留取上清液,酶联免疫试剂盒测定细胞分泌 IL-6、IL-17 水平。

1.3 统计学方法 研究数据选用 SPSS22.0 统计软件进行分析。计量资料描述选择均值加减标准差 ($\bar{x} \pm s$),6 组间分析用单因素方差分析,两两组间分析用 LSD- t 检验。均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 黄芪多糖对 IR 的 LH-1 细胞葡萄糖摄取能力的影响 与对照组比,模型组 LH-1 细胞葡萄糖摄取显著下降 ($P < 0.05$);与模型组比,不同浓度 AP 处理的各处理组葡萄糖摄取明显升高,且呈现出明显浓度依赖性 ($P < 0.05$);不同浓度 AP 处理的各处理组葡萄糖摄取均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。见图 1。

2.2 黄芪多糖对 IR 的 LH-1 细胞 STATA3 信号通路的影响 与对照组比,模型组 LH-1 细胞 p-STAT3/STAT3 水平显著升高 ($P < 0.05$);与模型组比,不同浓度 AP 处理的各处理组 p-STAT3/STAT3 水平显著下降,且呈现出明显浓度依赖性 ($P < 0.05$);不同浓度 AP 处理的各处理组 p-STAT3/STAT3 水平均明显高于对照组比 ($P < 0.05$)。见图 2。

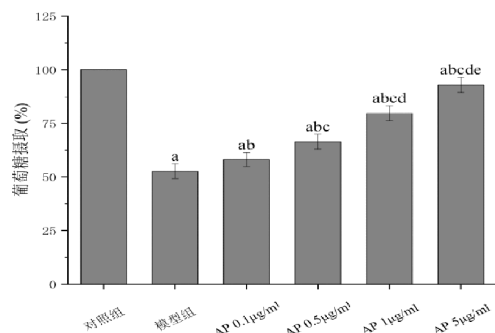
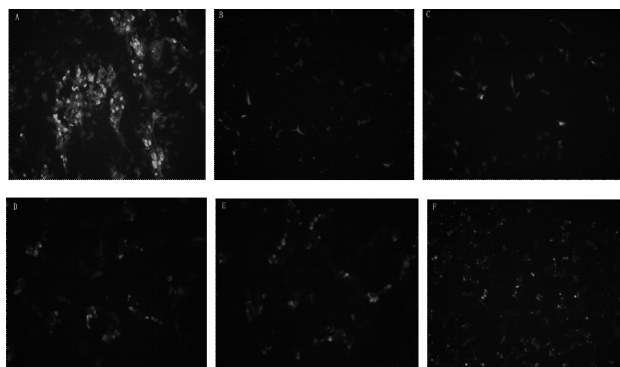


图 1 黄芪多糖对 IR 的 LH-1 细胞葡萄糖摄取能力的影响

注: A: 对照组, B: 模型组, C: AP 0.1 μg/ml, D: AP 0.5 μg/ml, E: AP 1 μg/ml, F: AP 5 μg/ml; 与对照组比, ^a $P < 0.05$; 与模型组比, ^b $P < 0.05$; 与 AP 0.1 μg/ml 比, ^c $P < 0.05$; 与 AP 0.5 μg/ml 比, ^d $P < 0.05$; 与 AP 1 μg/ml 比, ^e $P < 0.05$

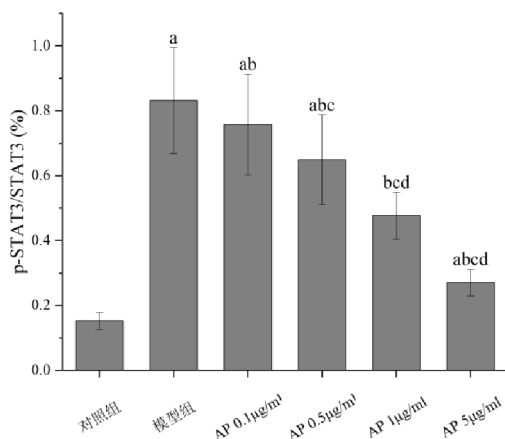


图 2 黄芪多糖对 IR 的 LH-1 细胞 STATA3 信号通路的影响

注: 与对照组比, ^a $P < 0.05$; 与模型组比, ^b $P < 0.05$; 与 AP 0.1 μg/ml 比, ^c $P < 0.05$; 与 AP 0.5 μg/ml 比, ^d $P < 0.05$; 与 AP 1 μg/ml 比, ^e $P < 0.05$

2.3 黄芪多糖对 IR 的 LH-1 细胞 Egr2 和 SOCS-1 的影响 与对照组比, 模型组 LH-1 细胞中 Egr2 和 SOCS1 水平均显著升高 ($P < 0.05$); 与模型组比, 不同浓度 AP 处理的各处理组 Egr2 和 SOCS-1 均显著下降, 且呈现出明显浓度依赖性 ($P < 0.05$); 不同浓度 AP 处理的各处理组 Egr2 和 SOCS-1 均明显高于对照组比 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 黄芪多糖对 IR 的 LH-1 细胞 Egr2 和 SOCS-1 的影响 ($\bar{x} \pm s, \%$)

指标	Egr2	SOCS-1
对照组	0.208±0.048	0.083±0.013
模型组	0.948±0.152 ^a	0.778±0.125 ^a
药物组 (0.1 μg/ml)	0.810±0.112 ^{ab}	0.655±0.109 ^{ab}
药物组 (0.5 μg/ml)	0.682±0.104 ^{abc}	0.534±0.090 ^{abc}
药物组 (1 μg/ml)	0.539±0.064 ^{abcd}	0.414±0.080 ^{abcd}
药物组 (5 μg/ml)	0.388±0.056 ^{abcde}	0.205±0.040 ^{abcde}

注: 与对照组比, ^a $P < 0.05$; 与模型组比, ^b $P < 0.05$; 与 AP 0.1 μg/ml 比, ^c $P < 0.05$; 与 AP 0.5 μg/ml 比, ^d $P < 0.05$; 与 AP 1 μg/ml 比, ^e $P < 0.05$

2.4 黄芪多糖对 IR 的 LH-1 细胞分泌 IL-6 和 IL-17 的影响 与对照组比, 模型组 LH-1 细胞分泌 IL-6 和 IL-17 水平均显著升高 ($P < 0.05$); 与模型组比, 不同浓度 AP 处理的各处理组分泌 IL-6 和 IL-17 均显著下降, 且呈现出明显浓度依赖性 ($P < 0.05$); 不同浓度 AP 处理的各处理组分泌 IL-6 和 IL-17 均明显高于对照组比 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 黄芪多糖对 IR 的 LH-1 细胞分泌 IL-6 和 IL-17 的影响 ($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)

指标	IL-6	IL-17
对照组	8.71±1.50	27.19±5.98
模型组	28.19±3.49 ^a	83.17±8.94 ^a
药物组 (0.1 μg/ml)	24.33±3.23 ^{ab}	75.04±5.16 ^{ab}
药物组 (0.5 μg/ml)	19.89±1.24 ^{abc}	61.72±7.12 ^{abc}
药物组 (1 μg/ml)	15.82±1.79 ^{abcd}	49.08±7.60 ^{abcd}
药物组 (5 μg/ml)	11.85±1.47 ^{abcde}	35.72±3.90 ^{abcde}

注: 与对照组比, ^a $P < 0.05$; 与模型组比, ^b $P < 0.05$; 与 AP 0.1 μg/ml 比, ^c $P < 0.05$; 与 AP 0.5 μg/ml 比, ^d $P < 0.05$; 与 AP 1 μg/ml 比, ^e $P < 0.05$

3 讨论

IR 是多种疾病发生发展的病理基础。在 CPB 手术中, 低温低压、手术创伤等刺激均可导致各种应激介质大量释放入血液循环, 导致机体和心肌细胞对胰岛素敏感性下降, 从而出现机体 IR, 进而导致严重的心肌 IR 发生^[10]。心肌 IR 主要表现为心肌细胞对葡萄糖的摄取利用率下降, 血液循环中葡萄糖含量升高, 且其升高水平与 CPB 缺血时间呈正相关^[11]。CPB 所致 MIRI 是导致患者术后死亡的主要原因之一, IR 被证实是 MIRI 发病的重要机制之一^[4]。故改善心肌细胞 IR, 提高心肌细胞对葡萄糖的摄取利用, 对于改善 CPB 患者预后具有重要临床意义。

黄芪性甘、微温, 归肝、脾、肾、肺经, 具有补气固表、利尿排脓、生肌托毒等功效, 可用于糖尿病、慢性肾炎蛋白尿等多种疾病治疗。AP 是从干燥黄芪中提取、浓缩、传话而成的水溶性多糖物质。现代研究已证实, AP 不仅能通过多种途径, 改善糖

尿病能量代谢,抑制IR发生发展^[12-13],而且对心肌损伤具有保护和修复作用,但目前关于其具体作用机制尚未完全明确^[14]。本研究体外实验分析显示,AP处理组心肌细胞的葡萄糖摄取明显高于模型组,与刘坚等人报道结果相一致^[8,15]。

STAT3是一种多功能蛋白,其表达受多种生长因子和细胞因子调控,可通过激活不同基因序列,参与机体代谢调节。近年越来越多研究发现,STAT3信号通路异常与IR发生发展密切相关,与机体胰岛素 β 细胞损伤、胰岛素合成释放减少、机体糖脂代谢紊乱有关^[16-17]。Erg2是IR发生的促调解因子;SOCS-1是STAT3信号通路下游的抑制基因,可由IL-6诱导表达,并反馈抑制IL-6释放。糖尿病中SOCS-1能抑制JAK2诱导的STAT3磷酸化,通过介导慢性炎症反应,参与糖尿病发生发展。IR发生时,细胞内Egr2表达上升,并促进STAT3磷酸化,刺激下游SOCS-1异常释放,从而恶化IR^[6]。本研究模型组LH-1心肌细胞中p-STAT3/STAT3、Erg2、SOCS-1明显高于对照组,与Lu等研究结果一致^[6],提示STAT3/SOCS-1信号通路激活与心肌细胞的IR发生有关。与模型组相比,AP处理组LH-1心肌细胞中p-STAT3/STAT3、Erg2、SOCS-1均明显下降,且随着AP浓度增大,p-STAT3/STAT3、Erg2、SOCS-1下降越明显,提示AP可通过抑制STAT3/SOCS-1信号通路激活,减轻IR。

IL-6属于前炎症因子,也是急性相反应的中心调节因子,与IR发生发展密切相关。IL-6在STAT3/SOCS-1信号通路激活中扮演重要角色,可通过激活JAK/STAT信号途径,诱导SOCS-1表达,同时其分泌水平会受SOCS-1反馈调节^[18]。此外,IL-6还可诱导初始CD4⁺T细胞分化为辅助性T淋巴细胞17(Th-17)。IL-17是Th-17分化而成的炎症因子,STAT3则是促进Th-17细胞分化的重要转录因子。IL-6能通过激活STAT3通路,进而促进Th-17分化为IL-17^[19]。本研究模型组LH-1心肌细胞中IL-6和IL-17分泌量明显高于对照组,提示心肌IR发生与IL-6/STAT3信号通路和STAT3/IL-17信号通路激活有关。与模型组相比,AP处理组LH-1心肌细胞分泌IL-6和IL-17水平均明显下降,且随着AP浓度增大而明显下降,提示AP可通过抑制IL-6/SOCS-1/IL-17信号通路,减轻IR。

综上所述,AP能有效促进IR LH-1心肌细胞对葡萄糖的摄取,且呈现剂量依赖性,可能与抑制通路,下调炎症介质表达等有关。

参考文献

- [1] 中国生物医学工程学会体外循环分会. 2021年中国心外科手术和体外循环数据白皮书[J]. 中国体外循环杂志, 2022, 20(4): 196-199.
- [2] Zwa B, Yw C, Yh A, et al. Akt is a critical node of acute myocardial insulin resistance and cardiac dysfunction after cardiopulmonary bypass[J]. Life Sci, 2019, 234: 116734.
- [3] Plzl L, Thielmann M, Cymorek S, et al. Impact of myocardial inju-

- ry after coronary artery bypass grafting on long-term prognosis[J]. Eur Heart J, 2022, 43(25): 2407-2417.
- [4] Atici A, Asoglu R, Ali BH, et al. Multilayer global longitudinal strain assessment of subclinical myocardial dysfunction related to insulin resistance[J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2021, 37(2): 539-546.
- [5] 张登沈, 梁贵友, 刘达兴, 等. 脂联素对体外循环心肌胰岛素抵抗模型犬心肌腺苷酸活化蛋白激酶表达的影响[J]. 中国药房, 2019, 30(7): 878-882.
- [6] Lu, Lin, Ye, et al. Egr2 enhances insulin resistance via JAK2/SOCS-1 pathway in HepG2 cells treated with palmitate[J]. Gener Comparat Endocrinol, 2018, 260: 25-31.
- [7] 刘颖, 张金莲, 邓亚玲, 等. 黄芪多糖提取, 分离纯化及其药理作用研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(10): 6035-6038.
- [8] 刘坚, 鲍芳, 柯玉叶, 等. 黄芪多糖对胰岛素抵抗H9c2心肌细胞葡萄糖摄取的影响[J]. 湖北医药学院学报, 2015, 34(5): 447-451.
- [9] 杨容金, 邢萍萍, 张顺, 等. 敲低Spectrin β II加重棕榈酸诱导的心肌细胞损伤[J]. 心脏杂志, 2022, 34(2): 125-129.
- [10] Song R, Zhao X, Cao R, et al. Irisin improves insulin resistance by inhibiting autophagy through the PI3K/Akt pathway in H9c2 cells[J]. Gene, 2021, 769(1): 145209-145216.
- [11] El-Hakeem E, Aly A, Mahmoud O, et al. Myocardial Protection with Glucose-Insulin-Potassium Infusion during Cardiopulmonary Bypass for Coronary Revascularization[J]. Egypt J Hospit Med, 2021, 82(2): 212-216.
- [12] Yang F, Xiu M, Yang S, et al. Extension of Drosophila Lifespan by Astragalus polysaccharide through a Mechanism Dependent on Antioxidant and Insulin/IGF-1 Signaling[J]. Evidenc Complement Alternat Med, 2021, 2021(4): 6686748-6686759.
- [13] Sivakumar T R, Surendhiran D, Chen K, et al. Network pharmacology based analysis of Astragalus propinquus components for the treatment of rheumatoid arthritis and diabetes[J]. S Afr J Bot, 2021, 139: 92-105.
- [14] Sun S, Yang S, An N, et al. Astragalus polysaccharides inhibits cardiomyocyte apoptosis during diabetic cardiomyopathy via the endoplasmic reticulum stress pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2019, 238: 111857.
- [15] Liu J, Zhang JF, Lu JZ, et al. Astragalus polysaccharide stimulates glucose uptake in L6 myotubes through AMPK activation and AS160/TBC1D4 phosphorylation[J]. Acta Pharmacol Sin, 2013, 34(1): 137-145.
- [16] Anderson M, Warshauer J, Belk J, et al. A human mutation in STAT3 promotes type 1 diabetes through a defect in CD8⁺ T cell tolerance[J]. Rockefeller Univers Press, 2021, 218(8): e20210759.
- [17] Zhang LP, Chen ZH, Wang Y, et al. Stat3 activation induces insulin resistance via a muscle-specific E3 ubiquitin ligase Fbxo40[J]. Am J Physiol, 2020, 318(5): 625-635.
- [18] Luan X, Yang W, Bai X, et al. Cyclophilin A is a key positive and negative feedback regulator within interleukin-6 trans-signaling pathway[J]. FASEB J, 2021, 35(11): e21958-e21969.
- [19] Camporeale A, Poli V. IL-6, IL-17 and STAT3: a holy trinity in auto-immunity? [J]. Front Biosci, 2012, 17(6): 2306-2326.

(收稿日期 2023-03-16)