

参附注射液治疗糖尿病酮症酸中毒的网络药理学研究*

张紫嫣 傅永 黄代政[△]

(广西医科大学,广西 南宁 530021)

中图分类号:R587.2 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2023)02-0195-05

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2023.02.002

【摘要】 目的 通过中药复方网络药理学方法,探究参附注射液(SFI)治疗糖尿病酮症酸中毒(DKA)的作用机制。方法 使用TCMSP数据库搜索并筛选出SFI中的活性成分及其作用靶点,利用GeneCards数据库得到DKA的治疗靶点,再将药物活性成分的作用靶点与疾病的治疗靶点分别经UniProt数据库统一为相应基因名。通过R软件进行统计分析,得到SFI治疗DKA的潜在靶点并绘制Venn图,对共同靶点进行富集分析并可视化。通过STRING数据库绘制潜在靶点的PPI网络。**结果** 筛选后得到了SFI的活性成分24个,包括人参皂苷RH2、人参二醇、人参皂苷-Rh4_{qt}、山柰酚、穿心莲内酯、β-谷甾醇等,及其相应的104个作用靶点。得到DKA的治疗靶点817个,SFI治疗DKA的潜在靶点20个。GO富集分析的结果与胰岛素分泌、药物反应、信号传递、蛋白结合等生理活动相关。KEGG分析结果32个,其中包含以下8条信号通路:mod样受体信号通路、肿瘤坏死因子信号通路、HIF-1信号通路、NF-κB信号通路、toll样受体信号通路、C型凝集素受体信号通路、IL-17信号通路、糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路。**结论** 本研究明确了SFI的活性成分、SFI治疗DKA的作用靶点及调控的通路,阐明了SFI治疗DKA作用机制,可为科研和临床防治DKA提供参考。

【关键词】 糖尿病酮症酸中毒 参附注射液 网络药理学

Study on the Network Pharmacology of Shenfu Injection for Diabetic Ketoacidosis Zhang Ziyang, Fu Yong, Huang Daizheng. Guangxi Medical University, Guangxi, Nanning 530021, China.

【Abstract】 Objective: To explore the mechanism of action of *Shenfu Injection* (SFI) in the treatment of diabetic ketoacidosis (DKA) by using the pharmacological method of traditional Chinese medicine compound network. **Methods:** The active ingredient and its target in SFI were searched and screened out by TCMSP database, the therapeutic target of DKA was obtained by using the GeneCards database, and then the target of the active ingredient and the therapeutic target of the disease were unified into the corresponding gene names through the Uniprot database. The potential targets of SFI in the treatment DKA were obtained by R software and Venn plots were drawn to enrich and visualize the common targets. The PPI network of the potential targets was mapped through the STRING database. **Results:** After screening, 24 active ingredients of SFI were obtained, including ginsenoside RH2, ginsenioidol, ginsenoside-Rh4_{qt}, kaempferol, andrographolide, β-sitosterol, etc., and their corresponding 104 targets. A total of 817 therapeutic targets for DKA and 20 potential targets for SFI treatment of DKA were obtained. The results of GO enrichment analysis correlated with physiological activities such as insulin secretion, drug response, signaling, and protein binding. KEGG analysis results were 32, including the following 8 signaling pathways: nod-like receptor signaling pathway, tumor necrosis factor signaling pathway, HIF-1 signaling pathway, NF-kappa B signaling pathway, toll-like receptor signaling pathway, c-type lectin receptor signaling pathway, IL-17 signaling pathway, and AGE-RAGE signaling pathway in diabetes complications. **Conclusion:** This study clarifies the active ingredients of SFI, the targets and regulatory pathways of SFI in the treatment of DKA, and clarifies the mechanism of action of SFI in the treatment of DKA, which can provide a reference for scientific research and clinical prevention and treatment of DKA.

【Key words】 Diabetic ketoacidosis; *Shenfu Injection*; Network pharmacology

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81860604);广西自然科学基金项目(2018GXNSFAA281133);

广西创新驱动重大项目(2019AA12005)

[△]通信作者(电子邮箱:840437718@qq.com)

糖尿病酮症酸中毒(DKA)是临床上最严重的糖尿病急性并发症,其起病急、病情发展快,严重时可引起昏迷甚至导致死亡。DKA是由于体内胰岛素缺乏或者作用不足(常见于1型糖尿病患者)及各种因素导致的升糖激素增加(常见于2型糖尿病患者)所引起的糖、脂肪、蛋白质代谢紊乱、水/电解质失衡以及酸碱失衡而导致的一组临床综合征^[1],由高血糖、酮血症和代谢性酸中毒这3种生化症状组成。DKA的临床救治多以补液、胰岛素静脉滴注、抗感染治疗、纠正酸中毒和水/电解质失衡等治疗为主,但其治疗时间较长,容易引起水肿、过敏等不良反应^[2]。中医学认为,本病可属“消渴神昏”“消渴致损”范畴,系由消渴日久,邪毒阻碍气机,火热炽盛,阴损及阳,所致的危重病症。药理学研究^[3]发现,参附注射液(SFI)可回阳救逆,具有较好的扩张血管、改善微循环、改善血液流变学指标的作用,可以保护心肌和增强心肌做功;与胰岛素泵联合治疗,能有效消退中毒症状、减短酸中毒纠正时间、促进血糖恢复正常^[4]。故本研究考虑应用中药复方网络药理学研究方法,分析SFI主要成分、找出SFI治疗DKA的潜在靶点,在靶点、过程、通路的方面探究SFI治疗DKA的作用机制,为科研和临床救治提供参考。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 SFI活性成分及相应作用靶点获取 通过中药系统药理学数据库与分析平台TCMSP (<https://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>)以SFI的主要成分“人参”和“附子”为关键词进行搜索,根据TCMSP网站上提供的信息与已发表的文献^[5],将ADME属性中口服生物利用度(OB)值设置为 $\geq 30\%$,类药性(DL)值设置为 ≥ 0.18 ,分别筛选搜索后得到2个药物的有效化合物及其相应作用靶点。

1.2 DKA治疗靶点获取 以“ketoacidosis”为关键词,在GeneCards数据库(<https://www.genecards.org/>)中进行搜索,得到DKA的治疗靶点。将1.1节方法获取到的SFI作用靶点和DKA的治疗靶点分别经由UniProt数据库(<https://www.uniprot.org>)进行统一,经过整理与删除重复值处理,得到相应靶点的基因名。在R软件(版本4.1.3)中对数据进行统计分析后,得到SFI治疗DKA的潜在靶点,即药物-疾病共同靶点。再利用VennDiagram包对结果进行可视化,得到Venn图。

1.3 药物-疾病共同靶点获取及网络构建 将药物-疾病共同靶点经过蛋白质互作数据库STRING(<https://string-db.org/>)分析(设置物种为“Homo sapiens”),构建出药物-疾病靶点蛋白互作(PPI)网络图,分析靶点蛋白间的相互作用关系、功能联系,得到蛋白质的工作原理及其在各种生理状态中生物信号和能量物质代谢的

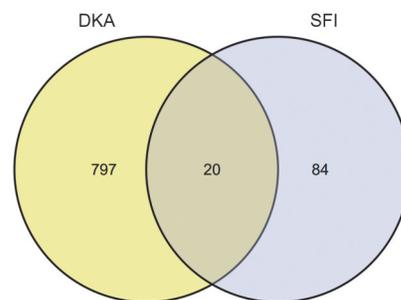
反应机制。

1.4 富集分析及可视化 将1.3节方法得到的药物-疾病共同靶点导入R软件,利用Cluster Profiler包、org.Hs.eg.db包等安装包对其进行基因本体(GO)功能富集分析和京都基因和基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,导出结果并筛选整理出 $P < 0.05$ 的结果。使用ggplot2包对其结果进行可视化,将GO富集分析结果绘制为柱状图,将KEGG通路富集分析结果绘制为气泡图,以探究SFI通过调节哪些生物功能和调控哪些通路来治疗DKA。

2 结果

2.1 SFI活性成分及相应作用靶点获取 通过在TCMSP数据库中设置ADME属性“OB值 $\geq 30\%$ 和DL值 ≥ 0.18 ”为筛选条件后,以“人参”和“附子”为关键词进行搜索,得到有对应靶点的活性成分24个,如表1所示。包括人参皂苷、豆甾醇、去氧穿心莲内酯、山柰酚等。对应到281个靶点,经UniProt数据库标准化、删除重复值等处理后得到共104个靶点及其基因名。

2.2 DKA疾病靶点和药物-疾病共同靶点的获取 在Genecard数据库中以“ketoacidosis”为关键词搜索到的内容,得到930个靶点,再经过UniProt数据库统一,并删除整理重复值后得到靶点对应的基因名817个。将其与2.1节方法所得的SFI作用靶点导入R软件进行统计分析,得到SFI治疗DKA的潜在靶点20个,即药物-疾病共同靶点。通过VennDiagram包将结果可视化,得到Venn图,如图1所示。



黄色区域为DKA疾病靶点,紫色区域为SFI药物靶点

图1 药物-疾病共同靶点 Venn 图

2.3 药物-疾病共同靶点的PPI构建 将药物-疾病共同靶点导入STRING网站,得到SFI-DKA的PPI图,如图2所示。图中包含20个节点和63条互动边。其中每个节点表示单个药物-疾病共同靶点蛋白(节点上标记的字母为编码该蛋白的基因名),互动边表示单个靶点蛋白与之相连的靶点蛋白之间的相互作用关系。图2中互动边颜色不同代表着靶点蛋白间的互动关系不同,黄绿色:两蛋白为文本挖掘关系。粉紫色:两蛋白为经实验确认的关系。黑色:两蛋白为共表达

表1 SFI 活性成分及相应作用靶点

Mol ID	药物来源	有效成分名称	中文名称	OB(%)	DL
MOL005308	人参	Aposiopolamine	鬼臼胺	66.65	0.22
MOL005321	人参	Frutinine A	果丁酮A	65.9	0.34
MOL003648	人参	Inermin	山槐素	65.83	0.54
MOL005356	人参	Girinimbin	吉利宁	61.22	0.31
MOL000787	人参	Fumarine	蓝萆碱	59.26	0.83
MOL005384	人参	Suchilactone	苏齐内酯	57.52	0.56
MOL005320	人参	Arachidonate	花生四烯酸	45.57	0.2
MOL000449	人参	Stigmasterol	豆甾醇	43.83	0.76
MOL002879	人参	Diop	己二酸二异辛酯	43.59	0.39
MOL000422	人参	Kaempferol	山柰酚	41.88	0.24
MOL005318	人参	Dianthramine	石竹胺	40.45	0.2
MOL005317	人参	Deoxyharringtonine	去氧哈林通碱	39.27	0.81
MOL000358	人参	beta-Sitosterol	β-谷甾醇	36.91	0.75
MOL005399	人参	Alexandrin_qt	胡萝卜甙_qt	36.91	0.75
MOL005344	人参	Ginsenoside Rh2	人参皂苷 Rh2	36.32	0.56
MOL005376	人参	Panaxadiol	人参二醇	33.09	0.79
MOL005348	人参	Ginsenoside-Rh4_qt	人参皂苷 Rh4_qt	31.11	0.78
MOL002398	附子	Karanjin	水黄皮素	69.56	0.34
MOL002388	附子	Del酸碱_in_qt		57.76	0.28
MOL002395	附子	Deoxyandrogra 酸碱olide	去氧穿心莲内酯	56.3	0.31
MOL002392	附子	Deltoin	德尔妥因	46.69	0.37
MOL002211	附子	11,14-eicosadienoic acid		39.99	0.2
MOL000359	附子	Sitosterol	谷甾醇	36.91	0.75
MOL002433	附子	3R,8S,9R,10R,13R,14S,17R)-3-hydroxy-4,4,9,13,14-pentamethyl-17-[(E,2R)-6-methyl-7-[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxyhept-5-en-2-yl]-1,2,3,7,8,10,12,15,16,17-decahydr		41.52	0.22

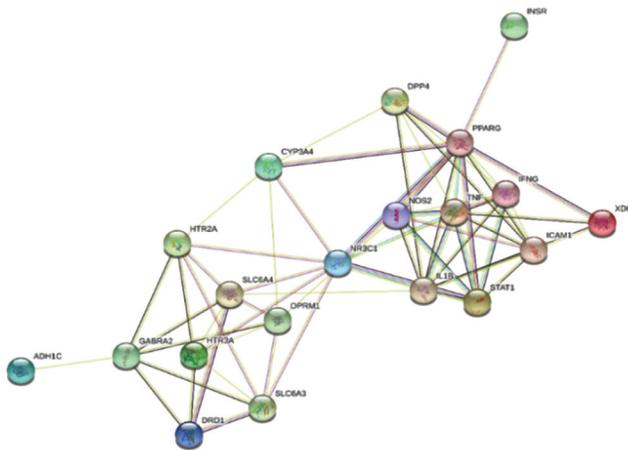


图2 SFI-DKA PPI图

关系。紫色:两者为同源蛋白质。湖蓝色:两者为来自精选数据库的关系。PPI中,越是处在中心区域与其他节点互作边越多的靶点,其在疾病中的重要性越高。导出结果,统计各个靶点与其他靶点相连的节点数,得到连接节点数最多的前5位是:PPARG(与11个靶点蛋白相关)、NR3C1(与10个靶点蛋白相关)、IL-1B(与10个靶点蛋白相关)、TNF(与9个靶点蛋白相关)、IFNG(与8个靶点蛋白相关),笔者推测这些靶点蛋白可能是SFI治疗DKA的核心靶点。

2.4 富集分析结果(GO和KEGG) 将药物-疾病共同靶点导入R软件,通过的Cluster profiler包和org.Hs.eg.db包,对其进行GO富集分析和KEGG通路富集分析。保留结果中P<0.05的部分,得到具有统计学意义的结果生物过程BP 102个,细胞组成CC 46 20个,MF 16个,KEGG 31条通路。根据GO分析的结果中富集到的基因数Counts从大到小排序,选择BP组前11个、CC组前9个、MF组前11个结果,利用ggplot2包对其进行可视化,得到柱状图如图3所示。其中与DKA较相关的生物过程(BP)为药物反应、基因表达的正向调控、对外来刺激的反应、一氧化氮生物合成过程的正调控、基因表达负调控、胰岛素分泌的调节;较为相关的细胞组成(CC)为膜筏、突触前膜的组成部分、突触后膜的组成部分、轴突、膜的组成部分、质膜的组成部分;较相关的分子功能(MF)为相同的蛋白结合、蛋白质同源二聚化活动、5-羟色胺结合、病毒受体的活动、神经递质受体的活动。

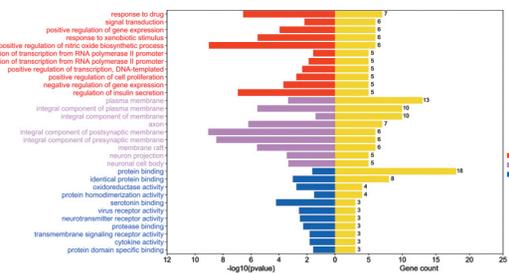


图3 GO富集分析结果柱状图

2.5 富集分析结果可视化 筛选保留KEGG分析的结果中P<0.05的结果共31个,使用R的ggplot2包对其进行可视化,绘制气泡图如图4所示。其中与DKA较为相关的通路为:糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路、IL-17信号通路、C型凝集素受体信号通路、toll样受体信号通路、NF-κB信号通路、HIF-1信号通路、肿瘤坏死因子信号通路、nod样受体信号通路。同时DKA与利什曼病、非洲锥虫病、疟疾、炎症性肠病、甲型流感、肺结核、类风湿性关节炎、阿米巴病、恰加斯病、弓形体病、移植物抗宿主病、1型糖尿病、非酒精性脂肪肝、百日咳、吗啡成瘾、酒精性肝病、丙型肝炎、阿

尔茨海默病、EB病毒感染、神经退行性变途径-多种疾病、神经退行性变途径-多种疾病等疾病存在关系;与破骨细胞分化、流体剪切应力和动脉粥样硬化、程序性坏死、刺激神经组织交互作用、脂质和动脉粥样硬化、Th17细胞分化、含血清素的神经突触、自然杀伤细胞介导的细胞毒性、Antifolate阻力、同种异体移植排斥等生物活动相关联。

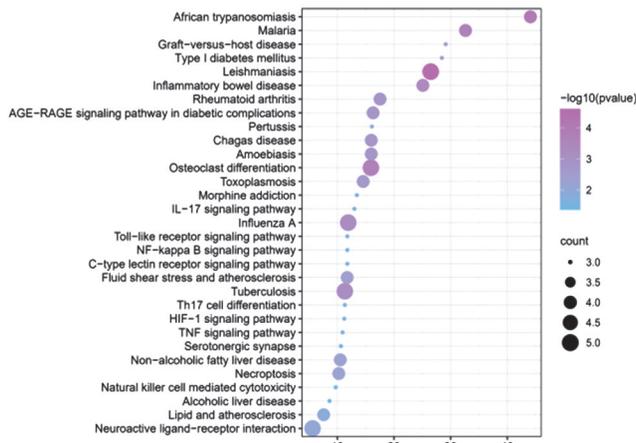


图4 KEGG通路富集分析结果气泡图

3 讨论

DKA发作时酮体急速产生,在体内大量蓄积,引起内环境严重紊乱,致死率高。一旦诊断确立,需要尽快处理。治疗原则包括去除诱发因素、补液、给胰岛素、补钾等,中西医结合具有更好疗效。中医学认为,糖尿病属“消渴”范畴,以气阴不足为主要病机。消渴日久,阳气阴津重伤,血瘀气滞,升降失调,瘀阻化热,最终痰瘀湿毒蒙窍,阴阳俱损,阴脱阳亡,发为DKA。对于其危重者,在祛邪扶正之外,当以回阳救逆为要。SFI可作为临床急救的有效中成药。

DKA存在大量诱发心衰的因素。快速补液可迅速降低血酮,但也可能导致有效循环血量快速升高,加重心脏后负荷,诱发加重心衰。避免心衰诱发因素,保护和改善心功能,可明显提高疗效。

SFI具有增强心肌做功的作用,可增加心排出量,从而达到提高平均动脉血压、正常化心率的目的^[6]。研究^[7]显示,SFI与胰岛素联合治疗DKA明显提高了临床治疗效果,能够加速患者的治愈。SFI在20世纪90年代被列为“全国中医医院急诊科室必备中成药”,在DKA的救治方面起到了较好的效果,故进一步探究其作用机制很有必要。

本研究应用中药复方网络药理学的方法探究SFI对DKA的作用机制。通过TCMSP数据库筛选出有对应靶点的SFI活性成分24个,包括人参皂苷Rh2、人参二醇、人参皂苷-Rh4_{qt}、山柰酚、穿心莲内酯、β-谷甾醇等。药理学研究^[8]表明,人参皂苷能够有效改善心

肌做功、提高心肌收缩力、增大心排出量、改善冠脉血流与微循环。山柰酚具有扩张血管的作用^[9]。穿心莲内酯可以抑制糖酵解,提高线粒体工作效率,促进细胞氧化供能^[10]。β-谷甾醇具有较强的清除活性氧自由基能力^[11]。这些药物有效成分的生物功能均与正性改善心肌活动、提高血压、调节酸碱平衡等功能相关,笔者推断SFI的活性成分能够共同作用于DKA,达到治疗效果。

对SFI活性成分的作用靶点和DKA的治疗靶点取交集及筛选后,得到20个SFI治疗DKA的潜在靶点即药物-疾病共同靶点。通过STRING工具网站绘制PPI图,得到与其他蛋白互作最多的前5位是PPARG、NR3C1、IL-1β、TNF、IFNG,由此笔者推测这些靶点可能为SFI治疗DKA的核心靶点。PPARG编码的蛋白主要负责脂类代谢和糖代谢等,并且对胰岛素敏感,在脂肪的生成过程中起着重要的作用^[12]。NR3C1生成的蛋白可产生类固醇抑制物,且对糖皮质激素的生理及药理功能起着重要的负性调节作用^[13]。IL-1β可参与免疫、调控细胞进程。TNF具有调节细胞代谢的功能。IFNG具有调节细胞生长、调控免疫应答的作用。笔者推测SFI通过作用于以上靶点,从而对DKA达到治疗作用。

通过对GO富集结果的分析,可知所得结果与胰岛素分泌、药物反应、信号传递、蛋白结合等生理活动相关。笔者推测这些结果可能会对胰岛素平衡、心肌收缩等功能产生影响,与DKA的治疗机制密切相关。通过分析KEGG结果,可知药物-疾病共同靶点主要富集于nod样受体信号通路、肿瘤坏死因子信号通路、HIF-1信号通路、NF-κB信号通路、toll样受体信号通路、C型凝集素受体信号通路、IL-17信号通路、糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路。研究^[14]表明,TNF信号通路可调节各种生物活动,例如免疫和炎症反应、细胞增殖与分化、细胞凋亡和能量代谢。糖尿病并发症中的AGE-RAGE信号通路具有影响心肌损伤和氧化应激水平的作用^[15]。IL-17信号通路和toll样受体信号通路、NF-κB信号通路、nod样受体信号通路均参与调控炎症反应,有清除病原体、恢复免疫平衡的作用^[16-19]。C型凝集素受体信号通路参与免疫应答^[20]。HIF-1信号通路可调控参与糖代谢和血管生成的下游蛋白的表达,促进缺血适应^[21]。笔者推测SFI通过调节以上通路来增加心肌做功、调节细胞周期与生命活动、恢复免疫平衡,从而改善患者的血流动力、调节水/电解质平衡、调节酸碱平衡,以达到对DKA的临床救治效果。

本研究从中药复方网络药理学的角度探究SFI治疗DKA的作用机制,推测SFI的有效成分可对DKA治疗靶点进行胰岛素分泌、药物反应、信号传递、蛋白结

合、炎症反应、脂类代谢糖代谢等生理活动调节,具有增强心肌收缩力、增加心排出量、调节糖皮质激素、扩张血管作用、促进细胞氧化供能、恢复免疫平衡等能力。综上所述,SFI对DKA的治疗具有多成分、多靶点、多通路的特征。

本研究的不足之处在于:鉴于DKA的临床表现形式多样,中医对其并未统一病名。故仅从中医复方网络药理学的角度整体探究SFI对DKA的作用机制,未对DKA进行辨证分型与讨论。为了更加深入地研究SFI对DKA的作用机制,笔者考虑下一步将对DKA进行辨证分型,再对根据不同证型使用的不同药物进行网络药理学研究,为科研学习和临床工作提供参考。

参 考 文 献

- [1] 黄云鸿. 糖尿病酮症酸中毒[J]. 新医学, 2006, 37(6): 403-404, 409.
- [2] 陈辉根, 方吉华. 中西医结合治疗糖尿病酮症酸中毒临床观察[J]. 中国中医急症, 2010, 19(5): 757, 759.
- [3] 丁代元. 门冬胰岛素注射液胰岛素泵在急诊糖尿病酮症酸中毒患者中的应用[J]. 实用糖尿病杂志, 2020, 16(5): 60-61.
- [4] 王海涛, 刘加彬, 王群涛. 胰岛素泵和参附注射液在急诊糖尿病酮症酸中毒中治疗效果比较[J]. 实用糖尿病杂志, 2018, 14(5): 51-52.
- [5] LIU H, WANG J, ZHOU W, et al. Systems approaches and polypharmacology for drug discovery from herbal medicines: An example using licorice[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2013, 146(3): 773-793.
- [6] MOU Z, LV Z, LI Y, et al. Clinical effect of Shenfu Injection in patients with septic shock: A Meta-analysis and systematic review [J]. Evidence-based complementary and alternative medicine:eCAM, 2015(7): 2015.
- [7] 陈威. 胰岛素配合参附注射液治疗糖尿病酮症酸中毒临床观察[J]. 中国中医急症, 2014, 23(12): 2268-2269.
- [8] 张凡, 赵远, 曹丽娟, 等. 四君子汤与生脉饮中用生晒参或红参对免疫抑制小鼠免疫调节的比较研究[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(2): 412-414.
- [9] XU YC, LEUNG GPH, WONG PYD, et al. Kaempferol stimulates large conductance Ca^{2+} -activated K^{+} (BKCa) channels in human umbilical vein endothelial cells via a cAMP/PKA-dependent pathway[J]. British Journal of Pharmacology, 2010 (154): 333-353.
- [10] 鹿蓓蓓, 傅鹤秀. 穿心莲内酯对小鼠乳腺癌的抑制作用和机制[J]. 中国药理学通报, 2022, 38(1): 26-32.
- [11] 陈跃平, 谢婷, 张昊, 等. β -谷甾醇的生理功能及其在动物生产中的应用研究进展[J]. 动物营养学报, 2022, 34(5): 2721-2731.
- [12] CHAWLA A, BOISVERT WA, LEE CH, et al. A PPARgamma-LXR- ABCA1 pathway in macrophages is involved in cholesterol efflux and atherogenesis[J]. Molecular Cell, 2001 (36): 148-150.
- [13] BAMBERGER CM, BAMBERGER AM, DE CASTRO M, et al. Glucocorticoid receptor beta, a potential endogenous inhibitor of glucocorticoid action in humans[J]. J Clin Invest, 1995, 95(6): 2435-2441.
- [14] 邓小兵, 张晓玲, 唐博, 等. 肿瘤坏死因子信号通路的药物设计[J]. 中国化学会第29届学术年会摘要集, 2014: 140.
- [15] KUMAR R, BHARGAVA P, SUCHAL K, et al. Targeting AGE in AGE signaling pathway by Saxagliptin prevents myocardial injury in isoproterenol challenged diabetic rats [J]. Drug Development Research, 2021, 82(3): 366-401.
- [16] 张贝蕾, 乐道平, 林名瑞, 等. 清瘟败毒饮对脓毒症大鼠心肌组织IL-17信号通路相关基因表达的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2021, 28(2): 141-146.
- [17] GORBUSHIN AM. Toll-like signaling pathway in the transcriptome of Littorina littorea[J]. Fish & Shellfish Immunology, 2020(106): 334-400.
- [18] YU H, LIN L, ZHANG Z, et al. Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2020, 5(1): 23.
- [19] PLATNICH JM, MURUVE DA. NOD-like receptors and inflammasomes: A review of their canonical and non-canonical signaling pathways [J]. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2019(28): 150-156.
- [20] GEIJTENBEEK TBH, VLIET SJV, ENGERING A, et al. self- and nonself-recognition by c-type lectins on dendritic cells dendritic cells [C]// International Xenotransplantation Congress/International, 2005: 250.
- [21] ZHEN, ZHANG, LI, et al. PI3K/Akt and HIF-1 signaling pathway in hypoxia ischemia (Review)[J]. Molecular Medicine Reports, 2018(119): 2588-2593.

(收稿日期 2022-09-14)