doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.08.016

玉泉汤加减对 OSF 癌变的干预效果及对 c-Myc、Cyclin D1、β-catenin 表达的影响 *

肖艳波 王宗康 张 琳 李 群 左巧娟

(湖南中医药大学第一附属医院口腔科 湖南 长沙 410000)

摘要 目的:研究玉泉汤加减对口腔黏膜下纤维化(oral submucous fibrosis,OSF)癌变的干预效果及对原癌基因(c-Myc)、细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1)、β- 连环蛋白(β-catenin)表达的影响。**方法:**本研究选取 2018 年 4 月至 2019 年 4 月在我院就诊的 OSF 癌变患者 92 例,按照完全随机法将患者分为西药组和中药组,每组各 46 例。西药组给予曲安奈德注射液联合盐酸利多卡因注射,中药组在西药组的基础上加服中药玉泉汤加减,检测和比较两组患者治疗前后 β-catenin、纤维蛋白原(FIB)、c-Myc、白介素 -6(IL-6)、转化生长因子 -β1(TGF-β1)、Cyclin D1 表达的变化,治疗效果以及不良反应的发生情况。**结果:**中药组治疗后的总有效率(91.30%)显著高于西药组 (67.39%,$P<0.05$)。两组患者治疗后 β-catenin、FIB、c-Myc、IL-6、TGF-β1 及 Cyclin D1 的表达均低于治疗前 ($P<0.05$);中药组治疗后 β-catenin、FIB、c-Myc、IL-6、TGF-β1 及 Cyclin D1 的表达均明显低于西药组($P<0.05$)。中药组治疗后开口度比西药组小、灼痛感轻及纤维条索少($P<0.05$)。中药组治疗后的不良反应率(2.17%)显著低于西药组(13.04%,$P<0.05$)。**结论:**玉泉汤加减治疗 OSF 癌变的效果及安全性均显著优于曲安奈德注射液联合盐酸利多卡因注射治疗,可能与其能显著下调 c-Myc、Cyclin D1、β-catenin 的表达,改善患者的临床症状有关。

关键词:玉泉汤;口腔黏膜下纤维化癌变;曲安奈德注射液;盐酸利多卡因

中图分类号:R781.5;R739.85;R242 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)08-1477-04

Efficacy of Yuquan Decoction on the OSF Carcinogenesis and Its Effect on the Expression of c-Myc, Cyclin D1 and Beta-catenin*

XIAO Yan-bo, WANG Zong-kang, ZHANG Lin, LI Qun, ZUO Qiao-juan

(Department of Dental, The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan, 410000, China)

ABSTRACT Objective: To study the intervention effect of Yuquan Decoction on OSF carcinogenesis and the expression of c-Myc protein, cyclin D1 and β-catenin. **Methods:** In this study, 92 patients with OSF canceration who were treated in our hospital from April 2018 to April 2019 were divided into western medicine group and traditional Chinese medicine group according to the complete random method, 46 cases in each group. Western medicine group was given triamcinolone acetonide injection plus lidocaine hydrochloride injection. The traditional Chinese medicine group was given Yuquan Decoction on the basis of Western medicine group. The changes of β-catenin, FIB, c-Myc, IL-6, TGF-β1 and Cyclin D1 were detected and compared before and after treatment. And the therapeutic effect and adverse reactions of the two groups were compared. **Results:** After treatment, the total effective rate (91.30%) of Chinese medicine group was significantly higher than that of Western medicine group (67.39%, $P<0.05$). After treatment, the expressions of β-catenin, FIB, c-Myc, IL-6, TGF-β1 and Cyclin D1 in the two groups were lower than those before treatment ($P<0.05$); after treatment, the expressions of β-catenin, FIB, c-Myc, IL-6, TGF-β1 and Cyclin D1 in the traditional Chinese medicine group were significantly lower than those in the western medicine group ($P<0.05$). After treatment, the opening degree of the Chinese medicine group was smaller, the burning pain was lighter and the fibrous strips was less than those of the western medicine group ($P<0.05$). The adverse reaction rate (2.17%) in the Chinese medicine group was significantly lower than that in the western medicine group (13.04%, $P<0.05$). **Conclusion:**The efficacy and safety of Yuquan Decoction in treating OSF canceration were significantly better than that of triamcinolone acetonide injection combined with lidocaine hydrochloride injection, which may be related to its significant down-regulation of c-Myc, Cyclin D1 and beta-catenin expression and improvement of clinical symptoms.

Key words: Yuquan decoction; Oral submucosal fibrosis and carcinogenesis; Triamcinolone acetonide injection; Lidocaine hydrochloride

Chinese Library Classification(CLC): R781.5; R739.85; R242 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2020)08-1477-04

* 基金项目:国家自然科学基金项目(面上项目)(81874496)

作者简介:肖艳波(1982-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:口腔粘膜疾病,电话:13755037933,E-mail: classical_s@sina.com

(收稿日期:2019-08-23 接受日期:2019-09-18)

前言

口腔黏膜下纤维化(oral submucous fibrosis,OSF)癌变是一种口腔黏膜慢性、隐匿性的疾病,是口腔黏膜下纤维性变癌变,咀嚼槟榔是目前致病的主要因素,遗传、元素缺乏、微循环障碍等多种因素均与 OSF 的发生有关[1]。OSF 癌变的主要临床症状是灼痛、吞咽困难、进行性张口受限、溃疡、进食刺激性食物疼痛等,严重影响患者的生活质量[2,3]。OSF 癌变一方面是烟草及槟榔的致癌成分作用与细胞,使细胞局部受到免疫功能紊乱,最终导致了癌变;另一方面可能是槟榔、烟草、慢性炎症及创伤等致癌因素刺激有关[4]。目前,口腔黏膜下纤维性变癌变的主要的治疗方法药物治疗、手术治疗及物理治疗,并且以注射糖皮质激素为主[5]。玉泉汤出自《沈氏尊生书》,在清热解毒、益气养阴、活血祛瘀等方面功效显著。为了研究控制 OSF 癌变发作期治疗更高效进程,更好改善患者的临床症状,本研究主要探讨了玉泉汤加减对 OSF 癌变的干预效果及对原癌基因(c-Myc)、细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1)、β- 连环蛋白(β-catenin)表达的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料

1.1.1 研究对象 选取 2018 年 4 月至 2019 年 4 月在我院就诊 OSF 癌变的患者 92 例,男 62 例,女 30 例。按照完全随机法将患者分为西药组和中药组,每组各 46 例。西药组患者男 34 例,女 12 例,年龄 25-60 岁,平均年龄(42.5± 3.8)岁,病程 1-8 年,平均病程(4.5± 1.3)年;中药组患者男 28 例,女 18 例,年龄 20-65 岁,平均年龄(42.5± 2.6)岁,病程 0.5-7 年,平均病程(3.7± 1.2)年。两组患者年龄、性别等一般资料比较无统计学差异(P>0.05),具有可比性。

1.1.2 纳入标准 ① 符合 OSF 癌变诊断标准;② 肾及肝功能正常;③ 依从性好;④ 患者及家属均自愿签署知情同意书。

1.1.3 排除标准 ① 近期接受过中药治疗或免疫抑制剂的患者;② 哺乳期或妊娠期妇女;③ 抑郁等精神疾病患者;④ 对本次研究治疗药物过敏的患者。

1.1.4 药物来源 曲安奈德注射液(昆明积大制药股份有限公司,国药准字 H53021604,规格 1 mL:40 mg× 1 瓶 / 盒);盐酸利多卡因(湖北兴华制药有限公司,国药准字 H42022991,规格 2 mL:4 mg× 10 支 / 盒);维生素 E(浙江医药股份有限公司新昌制药厂,国药准字 H20003539,规格 100× 30 粒);维生素 A(广州珠江制药厂,国药准字 H44024923,规格 2.5IU× 100s)。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 西药组给予曲安奈德注射液 2 mL 再加 2% 盐酸利多卡因 1 mL 分点行黏膜注射于病变区域,每次注射 4 个点,每点每次注射 1 mL,每周一次;口服维生素 E100 mg,一天一次;维生素 A2.5 万 U,一天一次。中药组在西药组的基础上加服中药玉泉汤加减。药物组成:麦冬 30 g、甘草 10 g、生地黄 40 g、天花粉 20 g、白花蛇舌草 60 g、太子参 30 g、乌梅 10 g、丹参 40 g、黄芪 20 g、葛根 30 g。加黄连 20 g,石菖蒲 30 g,枸杞子 30 g,茯苓 30 g,淮山药 30 g。每天 1 剂,水煎两次取汁 600 mL,分 2 次内服。两组患者均治疗 1 个月。

1.2.2 指标检测 采集每名患者空腹静脉血液样本 3 mL,置于一次性真空无抗凝剂的采血管中,使用转速为 1000 r/min 的离心机,离心处理 10 min,分离血清,在 -20℃环境中保存,待用。采用酶联免疫吸附法检测 β-catenin、c-Myc、白介素 -6(IL-6)、转化生长因子 -β1(TGF-β1)及 Cyclin D1 水平;采用雷杜 RAC-120 全自动凝血分析仪检测纤维蛋白原(FIB)值。

1.2.3 观察指标 记录两组患者用药后开口度、灼痛感及纤维条索变化,并将数据进行组间比较。

1.2.4 疗效判定 显效:患者治疗后开口度、灼痛感及纤维条索等不适症状缓解或消失;有效:患者治疗后开口度、灼痛感及纤维条索等不适症状均得到改善;无效:患者治疗后开口度、灼痛感及纤维条索等不适症状未得到改善或加重。总有效率 =(显效例数 + 有效例数)/ 总例数× 100%。

1.2.5 不良反应的发生情况 统计两组患者治疗过程中出现恶心呕吐、低热、皮疹及头晕的情况,并计算其发生率。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 统计软件处理。计数资料采用百分比描述,组间比较采用 x^2 检验,计量资料的组间比较采用($\bar{x}\pm s$)进行描述以及独立样本 t 检验,其中计数资料治疗前后比较采用重复测量资料,做重复测量方差分析,计数资料用%表示,P<0.05 则说明差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 β-catenin、FIB 及 c-Myc 表达的比较

如表 1 所示,两组患者治疗前 β-catenin、FIB 及 c-Myc 的表达比较无统计学差异(P>0.05);两组患者治疗后β-catenin、FIB 及 c-Myc 表达低于治疗前 (P<0.05);中药组治疗后 β-catenin、FIB 及 c-Myc 表达低于西药组治疗后(P<0.05)。

2.2 两组患者治疗前后 IL-6、TGF-β1 及 Cyclin D1 水平比较

如表 2 所示,两组患者治疗前 IL-6、TGF-β1 及 Cyclin D1 水平比较无统计学差异(P>0.05);两组患者治疗后 IL-6、TGF-β1 及 Cyclin D1 水平低于治疗前 (P<0.05);中药组治疗后 IL-6、TGF-β1 及 Cyclin D1 水平低于西药组(P<0.05)。

2.3 两组患者治疗后临床症状改善情况的比较

如表 3 所示,中药组治疗后开口度比西药组小、灼痛感轻及纤维条索少(P<0.05)。

2.4 两组患者治疗效果的比较

如表 4 所示,两组患者治疗后中药组的总有效率为 91.30%,显著高于西药组(67.39%,P<0.05)。

2.5 两组患者治疗后不良反应发生率的比较

如表 5 所示,两组患者治疗后中药组的不良反应率为 2.17%,明显低于西药组 13.04%,P<0.05)。

3 讨论

中医学认为 OSF 是由于食辛辣刺激的食物或素体阴虚,导致温热邪毒积累局部,日久出现虚火内扰及热毒伤阴,而造成气滞血瘀和气机不畅,导致虚火毒瘀壅滞留于口腔,进而形成病损。血瘀是 OSF 发生的主要原因,血液经常处于高凝的状态,临床上可以通过纠正血液流变学异常状态来改善局部微循环障碍[6,7]。玉泉汤方中麦冬甘寒,益胃生津、养阴润肺、清心除

表 1 两组患者治疗前后 β-catenin、FIB 及 c-Myc 表达的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of the beta-catenin, FIB and c-Myc before and after treatment between two groups ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	β-catenin(g/L)		FIB(g/L)		c-Myc(g/L)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Western medicine group	46	4.67± 0.86	2.74± 0.52	3.57± 0.66	2.98± 0.49	16.71± 3.87	11.43± 2.16
Chinese medicine group	46	4.82± 0.94	1.31± 0.24	3.69± 0.81	2.06± 0.29	16.84± 3.73	8.61± 1.08
t		0.799	16.931	0.779	10.962	0.164	7.924
P		0.427	0.001	0.438	0.001	0.870	0.001

表 2 两组患者治疗前后 IL-6、TGF-β1 及 Cyclin D1 水平的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of the IL-6, TGF-beta 1 and Cyclin D1 levels before and after treatment between two groups ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	IL-6(ng/L)		TGF-β1(μg/L)		Cyclin D1(g/L)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Western medicine group	46	23.69± 4.08	16.27± 2.59	24.89± 4.58	14.76± 2.48	18.36± 4.13	13.09± 2.87
Chinese medicine group	46	24.17± 4.24	10.12± 1.61	25.17± 4.64	8.57± 1.69	18.75± 4.24	9.53± 1.93
t		0.553	13.482	0.291	13.993	0.447	6.981
P		0.581	0.001	0.772	0.001	0.657	0.001

表 3 两组患者治疗后临床症状改善比较($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of the clinical symptoms improvement between two groups after treatment($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Opening degree	Burning pain	Fibrous strips
Western medicine group	46	2.49± 0.13	2.11± 0.32	2.48± 0.75
Chinese medicine group	46	1.31± 0.86	1.19± 0.48	1.21± 0.32
t		9.201	10.823	10.561
P		0.001	0.001	0.001

表 4 两组患者治疗效果比较[(n),%]

Table 4 Comparison of therapeutic effects between two groups [(n),%]

Groups	n	Markedly effective	Effective	Invalid	Total effective rate
Western medicine group	46	17(36.96)	14(30.43)	15(32.61)	31(67.39)
Chinese medicine group	46	32(69.57)	10(21.74)	4(8.70)	42(91.30)
x^2			8.026		
P			0.005		

表 5 两组患者治疗后不良反应发生率比较[(n),%]

Table 5 Comparisons of adverse reactions after treatment between the two groups [(n),%]

Groups	n	Nausea and vomiting	Low fever	Rash	Dizzy	Incidence of adverse effects
Western medicine group	46	2(4.35)	1(2.17)	1(2.17)	2(4.35)	6(13.04)
Chinese medicine group	46	0	1(2.17)	0	0	1(2.17)
x^2				3.866		
P				0.049		

烦;甘草祛痰止咳,清热解毒,缓急止痛,补脾益气;生地黄益阴生津,清热凉血;天花粉生津止渴,清热泻火,消肿排脓;白花蛇舌草利湿通淋,清热解毒;太子参生津润肺,益气健脾;乌梅涩肠安蛔,敛肺生津;丹参清心除烦,活血祛瘀,凉血消痈;黄芪敛疮生肌,利尿托毒,补气固表;葛根解肌退热,升阳止泻,生津止渴。多药合用,有清热解毒、益气养阴、活血祛瘀功效。

β-catenin 是一种多功能的蛋白质,主要参与基因的表达和介导细胞间的黏附,还能够广泛存在于各类细胞中,参与这些

细胞的分化、增殖和凋亡[8,9]。FIB 是一种急性的反应蛋白,能够同时参与止血和凝血过程，其水平和炎症反应呈正相关[10,11]。c-Myc 是一种可以调节多种物质的可调节基因,也是一种可易位的基因,能使细胞无限的增殖,促进细胞分裂,参与细胞凋零,和多种肿瘤的发生及发展有关[12-14]。根据本文研究显示,两组患者治疗后 β-catenin、FIB 及 c-Myc 值低于治疗前，中药组治疗后 β-catenin、FIB 及 c-Myc 值低于西药组治疗后。说明玉泉汤可以降低 β-catenin、FIB 及 c-Myc 值。IL-6 是一种能发挥多种功能的细胞因子,能够加快纤维细胞的增殖,有利于形成纤维化,还能提高胶原蛋白的聚集率[15-17]。白花蛇舌草中多含蒽黄酮类、甾醇类及醌类等活性成分,不仅可以通过抑制信号诱导肿瘤细胞凋亡、传导通路、调节免疫活性等多种途径来发挥明显的抗肿瘤作用,也还具有抗氧化、抗菌、抗化学诱变、抗炎等作用[18,19]。TGF-β1 是促进多种纤维化疾病的关键因子,功能主要有加快细胞分化与血管生成、介入免疫反应、阻碍上皮细胞增殖、促进纤维母细胞趋化及改变细胞黏附功能等[20,21]。黄芪具有较强的抗炎作用、抑瘤、抗突变、抗变态反应、抗菌及抗病毒等作用[22]。Cyclin D1 是一种原癌基因,主要功能促进细胞增殖,也能促进基因转录功能[23,24]。根据本文研究,两组患者治疗后 IL-6、TGF-β1 及 Cyclin D1 水平低于治疗前，中药组治疗后 IL-6、TGF-β1 及 Cyclin D1 水平低于西药组治疗后。说明玉泉汤使 IL-6、TGF-β1 及 Cyclin D1 水平降低。

本研究结果显示两组患者治疗后中药组开口度、灼痛感及纤维条索临床症状得到明显改善。说明玉泉汤加减治疗 OSF 癌变患者能更好的改善临床症状。李轶[25]等研究中提到玉泉汤能起到清热活血、益气养阴的作用,能达到标本兼治的目的,本研究与其保持一致。两组患者治疗后中药组的总有效率高于西药组的总用效率。说明玉泉汤加减治疗 OSF 癌变患者效果明显,作用性更强。卢婷婷等人[26,27]研究中表明,甘草中含有较多种氨基酸、肽类及糖类物质,对人体皮肤血管、黏膜有显著扩张作用,能缓解心理压力,改善微循环。两组患者治疗后中药组的不良反应率低于西药组的不良发生率。说明玉泉汤加减治疗 OSF 癌变患者不良反应低,疗效显著。孙哲等人[28-30]研究认为,丹参属于活血化瘀的药物,能清除氧自由基,明显扩张血管,降低血液黏稠度,抑制血小板聚集,改善血液流变学和局部微循环,也能维持血管内皮细胞的完整性,诱导新生毛细血管产生,稳定细胞形态。

综上所述，玉泉汤加减治疗 OSF 癌变的效果及安全性均显著优于曲安奈德注射液联合盐酸利多卡因注射治疗,可能与其能显著下调 c-Myc、Cyclin D1、β-catenin 的表达,改善患者的临床症状有关。

参 考 文 献(References)

[1] 苏花,周珅玥,郭新程,等.LncRNA H19 与 OSF 发生及癌变的关系[J].实用口腔医学杂志, 2017, 33(2): 235-238

[2] 高峥嵘,谢小燕,高义军,等.脆性组氨酸三联体基因及 P16 基因甲基化与口腔黏膜下纤维性变癌变的关系研究[J].中国现代医学杂志, 2015, 25(9): 10-13

[3] Sharma M, Radhakrishnan R. Limited mouth opening in oral submucous fibrosis: reasons, ramifications, and remedies [J]. Journal of Oral Pathology & Medicine, 2017, 46(2): 424-430

[4] 王媛,翦新春,刘德裕.应用 QPCR 验证口腔黏膜下纤维性变癌变分子标记物的研究[J].口腔医学研究, 2017, 33(10): 1027-1030

[5] 朱蓉,翦新春,刘德裕,等.PTPRZ1 在口腔黏膜下纤维性变癌变中的表达及临床意义[J]. 上海口腔医学, 2017, 26(2): 198-203

[6] Liu B, Shen M, Xiong J, et al. Synergistic effects of betel quid chewing, tobacco use (in the form of cigarette smoking),and alcohol consumption on the risk of malignant transformation of oral submucous fibrosis (OSF): a case-control study in Hunan Province, China[J]. Oral Surg Oral MedOral Pathol Oral Radiol, 2015, 120(3): 337-345

[7] Wang J, You J, Wang L, et al. PTMA, a new identified autoantigen for oral submucous fibrosis, regulates oral submucous fibroblast proliferation and extracellular matrix [J]. Oncotarget, 2017, 8 (43): 74806-74819

[8] 程玉,刘小超,薛晶,等.β-catenin 不同表达定位与胃癌临床病理特征的关系[J].临床与实验病理学杂志, 2019, 35(2): 143-146

[9] Gandhi P, Prasad U C, Gandhi P, et al. Evaluation of myofibroblasts in oral submucous fibrosis and oral squamous cell carcinoma: The pathogenesis and correlation[J]. Dental Research Journal, 2017, 14(5): 314-320

[10] 唐孝良,王亚儒,姚远,等.NLR、FIB 和 Pgp1 评估结直肠癌预后的价值[J].中国现代医学杂志, 2018, 28(32): 112-116

[11] 王迪,陈锟,成晨,等.血浆 Fib 缺乏致 PT、APTT 假性延长 1 例报道[J].检验医学, 2019, 34(1): 89-91

[12] 孙光源,武亮,张月,等.结肠癌组织中 WWP1、C-myc 的表达及临床意义[J].中国现代医学杂志, 2019, 29(10): 21-26

[13] Li E, Liu L, Li F, et al. PSCA promotes prostate cancer proliferation and cell cycle progression by up-regulating c-Myc[J]. Prostate, 2017, 77(16): 1563-1572

[14] Rai P, Acharya S, Tayaar A, et al. Immunohistochemical expression of p53 and c-Myc at the invasive front of oral squamous cell carcinoma and its relation with clinicopathologic characteristics [J]. Annals of Diagnostic Pathology, 2017, 30: 28-35

[15] 李鹏程,郑根建,云蔓,等.IL-6、STAT3 及 P-STAT3 在口腔黏膜下纤维性变各期中的表达研究[J].重庆医学, 2018, 47(30): 3942-3944, 3948

[16] 尹建章,秦家骏,陈先震,等.术后早期机械通气辅助治疗的老年颅脑外伤患者诱导痰 IL-6、IL-8 及 IL-10 水平观察[J].山东医药,2018, 58(47): 77-79

[17] Saint-Criq V, Bérengère Villeret, Bastaert F, et al. Pseudomonas aeruginosa LasB protease impairs innate immunity in mice and humans by targeting a lung epithelial cystic fibrosis transmembrane regulator-IL-6-antimicrobial-repair pathway[J]. Thorax, 2017, 73(1): 49-61

[18] 王骁,范焕芳,李德辉,等.白花蛇舌草的抗癌作用研究进展[J].中国药房, 2019, 30(10): 1428-1431

[19] 杨新周,董毅,马艳粉,等.白花蛇舌草化学成分分析[J].贵州农业科学, 2018, 46(9): 99-102

[20] 王松阳.TGF-β1 和 β-catenin 在儿童结肠息肉中的表达及意义[J].中国现代医学杂志, 2019, 29(3): 57-60

[21] Ning Y X, Wang X Y, Wang J Q, et al. miR-152 regulates TGF-β1 induced epithelial mesenchymal transition by targeting HPIP in tubular epithelial cells[J]. Molecular Medicine Reports, 2018, 17(6): 7973-7979

(下转第 1500 页)

intake and risk of incident of type 2 diabetes: results from the consortium on health and ageing network of cohorts in Europe and the United States (CHANCES) [J]. European Journal of Clinical Nutrition, 2017, 71(1): 83-91

[12] Wu H, Esteve E, Tremaroli V, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug [J]. Nature Medicine, 2017, 23(7): 850-858

[13] Cavender M A, White W B, Jarolim P, et al. Serial Measurement of High Sensitivity Troponin I and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the EXAMINE Trial[J]. Circulation, 2017, 135(20): 1911-1921

[14] Jannasch F, K Ger J, Schulze M B. Dietary Patterns and Type 2 Diabetes: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Prospective Studies[J]. The Journal of Nutrition, 2017, 147(6): 1174-1182

[15] Kazda C M, Ding Y, Kelly R P, et al. Erratum. Evaluation of Efficacy and Safety of the Glucagon Receptor Antagonist LY2409021 in Patients With Type 2 Diabetes: 12- and 24-Week Phase 2 Studies[J]. Diabetes Care, 2016, 39: 1241-1249

[16] Bril F, Cusi K. Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Call to Action [J]. Diabetes Care, 2017, 40(3): 419-430

[17] Rensen B M, Houben A J H M, Martens R J H, et al. Response by S rensen et al to Letters Regarding Article, "Prediabetes and Type 2 Diabetes Are Associated With Generalized Microvascular Dysfunction: The Maastricht Study" [J]. Circulation, 2017, 135(14): e862-e863

[18] Wang S Y, Andrews C Am, Herman W H, et al. Incidence and Risk Factors for Developing Diabetic Retinopathy among Youths with Type 1 or Type 2 Diabetes throughout the United States [J]. Ophthalmology, 2017, 124(4): 424-430

[19] Wright A K, Kontopantelis E, Emsley R, et al. Life Expectancy and Cause-Specific Mortality in Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study Quantifying Relationships in Ethnic Subgroups [J]. Diabetes Care, 2017, 40(3): 338-345

[20] Florez, Jose C. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: precision medicine or discovery tool?[J]. Diabetologia, 2017, 60(5): 800-807

[21] Willeit P, Skroblin P, Moschen A R, et al. Circulating MicroRNA-122 Is Associated With the Risk of New-Onset Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes[J]. Diabetes, 2017, 66(2): 347-357

[22] Fteland E, Meier J J, Vangen B , et al. Empagliflozin as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Linagliptin and Metformin: A 24-Week Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Trial[J]. Diabetes Care, 2017, 40(2):201-209

[23] Griffin S J, Leaver J K, Irving G J. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2017, 60(9): 1620-1629

[24] Brunkwall L, Orho-Melander M. The gut microbiome as a target for prevention and treatment of hyperglycaemia in type 2 diabetes: from current human evidence to future possibilities[J]. Diabetologia, 2017, 60(6): 943-951

[25] Zhao W, Rasheed A, Tikkanen, et al. Identification of new susceptibility loci for type 2 diabetes and shared etiological pathways with coronary heart disease[J]. Nature Genetics, 2017, 49(10): 1450-1457

[26] le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial[J]. The Lancet, 2017, 389(10077): 1399-1409

[27] Thrasher, James. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Available Therapies[J]. The American Journal of Cardiology, 2017, 120(1): S4-S16

[28] Ely E K, Gruss S M, Luman E T, et al. A National Effort to Prevent Type 2 Diabetes: Participant-Level Evaluation of CDC`s National Diabetes Prevention Program[J]. Diabetes Care, 2017, 40(10): dc162 099

[29] Association A D. 7 Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018 [J]. Diabetes Care, 2018, 41(Suppl 1): S65

[30] Volkov P, Bacos K, Ofori J K, et al. Whole-Genome Bisulfite Sequencing of Human Pancreatic Islets Reveals Novel Differentially Methylated Regions in Type 2 Diabetes Pathogenesis [J]. Diabetes, 2017, 66(4): 1074-1085

(上接第 1480 页)

[22] 张华贞. 复方黄芪汤加减联合骨化三醇治疗糖尿病肾病疗效及对患者血糖、肾功的影响[J].陕西中医, 2019, 40(6): 767-769

[23] 罗祖强, 庄志泉, 涂晓萌. 胆囊癌组织中 p57KIP2、cyclin D1 和 cyclin E 的表达及临床意义[J].中国癌症杂志, 2018, 28(11): 801-806

[24] Chong Z, Xue-Qi L, Hao-Nan S, et al. Octreotide attenuates hepatic fibrosis and hepatic stellate cells proliferation and activation by inhibiting Wnt/β-catenin signaling pathway, c-Myc and cyclin D1[J]. International Immunopharmacology, 2018, 63: 183-190

[25] 李轶,卢惠冰,彭植锋,等.玉泉汤对口腔黏膜下纤维性变的疗效及其作用机制[J].广东医学, 2016, 37(14): 2188-2189

[26] 卢婷婷,李艳玲,李存法,等.甘草 NRAMP 基因家族的鉴定和生物信息学分析[J].河南农业科学, 2019, 48(2): 40-47

[27] Structures and In Vitro Antihepatic Fibrosis Activities of Prenylated Dihydrostilbenes and Flavonoids from Glycyrrhiza uralensis Leaves [J]. Journal of Food Science, 2019, 84(5): 1224-1230

[28] 孙哲,杨默,石宗华.丹参多酚酸盐与丹参酮治疗慢性心力衰竭临床研究[J].陕西中医, 2019, 40(5): 591-593

[29] 时晓华.丹参多酚酸盐注射液辅助介入治疗冠心病及对患者心、肾功能和心肌损伤的影响[J].陕西中医, 2019, 40(5): 568-571

[30] Yuan X, Xiang Y, Zhu N, et al. Salvianolic acid A protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by reducing platelet activation and inflammation [J]. Experimental and therapeutic medicine, 2017, 14(2): 961-966