



安徽医科大学学报

Acta Universitatis Medicinalis Anhui

ISSN 1000-1492, CN 34-1065/R

## 《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目： 基于网络药理学及动物实验探讨蒿甲醚治疗糖尿病肌少症的作用机制  
作者： 李嘉欣，蔡玉纯，古秀芬，张雅婷，高守攀，孙惠力  
收稿日期： 2026-03-10  
网络首发日期： 2026-05-11  
引用格式： 李嘉欣，蔡玉纯，古秀芬，张雅婷，高守攀，孙惠力. 基于网络药理学及动物实验探讨蒿甲醚治疗糖尿病肌少症的作用机制[J/OL]. 安徽医科大学学报. <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20260511.1557.003>



**网络首发：**在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

**出版确认：**纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

## 基于网络药理学及动物实验探讨蒿甲醚治疗糖尿病肌少症的作用机制

李嘉欣<sup>1</sup>，蔡玉纯<sup>1,2</sup>，古秀芬<sup>1,2</sup>，张雅婷<sup>1,2</sup>，高守攀<sup>1</sup>，孙惠力<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>广州中医药大学第四临床医学院，深圳 518000；<sup>2</sup>深圳市中医院肾病科，深圳 518000)

**摘要** **目的** 基于网络药理学和动物实验探讨蒿甲醚治疗糖尿病肌少症（DS）作用机制。  
**方法** 以青蒿素为母体化合物筛选潜在活性成分及靶点，并与 DS 相关靶点取交集，构建蛋白-蛋白互作（PPI）网络，进行基因本体论（GO）和京都基因与基因组百科全书（KEGG）富集分析，结合分子对接验证蒿甲醚与关键靶点的结合能力。选取 db/db 小鼠建立 DS 模型并给予蒿甲醚干预，检测空腹血糖、体质量、糖尿病症状、体成分、抓力、血清及骨骼肌三酰甘油水平和肌纤维横截面积（CSA）；采用 qRT-PCR、Western blot、免疫荧光和免疫组化检测骨骼肌叉头框蛋白 O1（FoxO1）、萎缩素-1（Atrogin-1）、肌肉环指蛋白 1（MuRF1）、酰基辅酶 A 合成酶短链家族成员 2（ACSS2）、肉碱棕榈酰转移酶 2（CPT2）及脂肪酸结合蛋白 3（FABP3）表达，并结合代谢组学分析脂酰肉碱代谢物变化。**结果** 共获得青蒿素与 DS 交集靶点 68 个，核心靶点包括 AKT1、FoxO1、NFKB1、FBXO32、TRIM63 等，主要富集于磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B（PI3K-Akt）、叉头框蛋白 O（FoxO）、肿瘤坏死因子（TNF）信号通路及胰岛素抵抗等通路。分子对接显示蒿甲醚与核心靶点具有较好结合活性。动物实验显示，蒿甲醚可降低 DS 小鼠空腹血糖，改善代谢症状，提高瘦体质量和抓力，降低血清及骨骼肌三酰甘油水平，增加肌纤维 CSA；同时下调 FoxO1、FBXO32/Atrogin-1、TRIM63/MuRF1 及 ACSS2、CPT2、FABP3 的 mRNA 和蛋白表达，并改善骨骼肌脂酰肉碱代谢异常。**结论** 蒿甲醚可改善 DS 小鼠相关代谢及肌肉表型，其作用可能与改善脂代谢、下调骨骼肌 FoxO1 及其下游泛素-蛋白酶体途径相关因子 Atrogin-1 和 MuRF1 表达相关。  
**关键词** 蒿甲醚；糖尿病肌少症；网络药理学；分子对接；FoxO1 信号通路；脂质代谢  
**中图分类号** R 259

**文献标志码** A

### Mechanism of artemether in treating diabetic sarcopenia via network pharmacology and animal experiment

2026-03-10 接收

基金项目：国家自然科学基金项目（编号：81673794）；深圳市科技计划项目（编号：JCYJ20220531092405011）

作者简介：李嘉欣，女，硕士研究生；

孙惠力，男，研究员，博士生导师，通信作者，E-mail: sunhuili2011@126.com

---

Li Jiaxin<sup>1</sup>, Cai Yuchun<sup>1,2</sup>, Gu Xiufen<sup>1,2</sup>, Zhang Yating<sup>1,2</sup>, Gao Shoupan<sup>1</sup>, Sun Huili<sup>1,2</sup>

(<sup>1</sup>The Fourth Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518000; <sup>2</sup>Department of Nephrology, Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen 518000)

**Abstract** *Objective* To investigate the therapeutic mechanism of artemether in diabetic sarcopenia (DS) using network pharmacology and animal experiments. *Methods* Potential active components and therapeutic targets were screened using artemisinin as the parent compound. The predicted targets were intersected with DS-related targets, followed by construction of a protein-protein interaction (PPI) network. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses were performed to identify the key biological processes and signaling pathways. Molecular docking was further used to evaluate the binding affinity between artemether and core targets. The DS mouse model was established using db/db mice, followed by artemether intervention. Fasting blood glucose, body weight, diabetes-related symptoms, body composition, grip strength, serum and skeletal muscle triglyceride levels, and muscle fiber cross-sectional area (CSA) were assessed. The expression levels of forkhead box O1 (FoxO1), Atrogin-1, muscle RING finger protein 1 (MuRF1), acyl-CoA synthetase short-chain family member 2 (ACSS2), carnitine palmitoyltransferase 2 (CPT2), and fatty acid-binding protein 3 (FABP3) in skeletal muscle were detected by qRT-PCR, Western blot, immunofluorescence, and immunohistochemistry. In addition, metabolomics was performed to analyze changes in acylcarnitine metabolites in skeletal muscle. *Results* A total of 68 overlapping targets between artemether and diabetic sarcopenia (DS) were identified. The core targets included AKT1, FoxO1, NFkB1, FBXO32, and TRIM63, which were mainly enriched in the phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B (PI3K-Akt) signaling pathway, forkhead box O (FoxO) signaling pathway, tumor necrosis factor (TNF) signaling pathway, and insulin resistance-related pathways. Molecular docking analysis showed that artemether exhibited favorable binding affinity with the core targets. Animal experiments demonstrated that artemether reduced fasting blood glucose, ameliorated metabolic symptoms, increased lean mass and grip strength, decreased serum and skeletal muscle triglyceride levels, and increased muscle fiber cross-sectional area (CSA) in DS mice. In addition, artemether downregulated the mRNA and protein expression levels of FoxO1, FBXO32/Atrogin-1, TRIM63/MuRF1, ACSS2, CPT2, and FABP3, and improved the disturbance of acylcarnitine metabolism in skeletal muscle. *Conclusion* Artemether improves metabolic and skeletal muscle phenotypes in DS mice. Its effects may be associated with the amelioration of lipid metabolic disorders and the downregulation of FoxO1 and its downstream ubiquitin-proteasome pathway-related factors Atrogin-1 and MuRF1 in skeletal muscle.

**Key words** artemether; diabetic sarcopenia; network pharmacology; molecular docking; FoxO1

signaling pathway; lipid metabolism

**Fund programs** National Natural Science Foundation of China (No. 81673794); Scientific and Technological Plan Project of Shenzhen (No. JCYJ20220531092405011)

**Corresponding author** Sun Huili, E-mail: sunhuili2011@126.com

糖尿病肌少症 (diabetic sarcopenia, DS) 是 2 型糖尿病患者中常见但长期被忽视的并发症, 其主要特征为骨骼肌质量、肌力及肌肉功能的进行性下降, 可导致体能减退、活动受限, 并增加跌倒、骨折、住院及死亡风险, 显著影响患者生活质量<sup>[1]</sup>。流行病学显示, 糖尿病患者罹患肌少症的风险显著高于健康人群<sup>[2-3]</sup>, 其发病机制涉及胰岛素抵抗、蛋白合成与降解失衡及慢性低度炎症等<sup>[4-5]</sup>。青蒿素为黄花蒿的天然倍半萜内酯类化合物, 蒿甲醚 (artemether, ART) 作为其衍生物, 经甲醚化修饰后脂溶性和生物利用度提高, 药代动力学特征更优。研究<sup>[6-7]</sup>表明, 蒿甲醚在多种代谢类疾病模型中具有良好的干预作用。本课题组前期研究已证实蒿甲醚可有效降低血糖并对骨骼肌代谢发挥保护作用, 具有抗氧化、改善胰岛素敏感性等活性, 并对其有效剂量范围进行了系统优化<sup>[8-9]</sup>。基于此, 本研究结合网络药理学与动物实验, 探讨蒿甲醚干预 DS 的潜在靶点与作用通路。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

选用 6 周龄 SPF 级雄性 db/db 小鼠 (BKS-Lepr<sup>em2Cd479</sup>/Gpt) 及同周龄、同性别野生型对照小鼠 (C57BLKS/JGpt) 作为实验动物, 每组 8 只。db/db 小鼠平均体质量约为 45 g, 野生型对照小鼠平均体质量约为 24 g。所有动物均购自南京集萃药康生物科技股份有限公司 [许可证: SCXK (粤) 2023-0067]。饲养于北京大学深圳研究生院 SPF 级屏障环境, 室温 (20~23) °C, 相对湿度 50%~60%, 光照周期 12 h : 12 h, 自由摄食饮水。方案经该院实验动物伦理委员会批准 (编号: AP20240514-01)。

### 1.2 药品及试剂

蒿甲醚 (货号: CB-NA-8052) 购自成都康邦生物技术有限公司; HE 染色试剂盒和三酰甘油 (triglyceride, TG) 含量检测试剂盒 (货号: G1120、BC0625) 购自北京索莱宝科技有限公司; RNA 提取试剂盒 (货号: RC101-01) 购自南京诺唯赞生物科技有限公司; 2×SYBR Green Absolute qPCR Mix (货号: B110031) 购自上海生工生物工程股份有限公司; 甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)、叉头框蛋白 O1 (forkhead box O1, FoxO1)、肌肉环指蛋白 1 (muscle RING-finger protein-1, MuRF1)、萎缩素-1 (Atrogin-1)、酰基辅酶 A 合成酶短链家族成员 2 (acyl-CoA synthetase short-chain

---

family member 2, ACSS2), 肉碱棕榈酰转移酶 2 (carnitine palmitoyltransferase 2, CPT2) 和脂肪酸结合蛋白 3 (fatty acid-binding protein 3, FABP3) (货号: 10494-1-AP、82997-1-RR、55456-1-AP、67172-1-Ig、16087-1-AP、26555-1-AP、10676-1-AP) 均购自美国 Proteintech 公司; 免疫印迹用鼠抗二抗和兔抗二抗 (货号: 115-035-003、111-035-003) 购自美国 Jackson Immuno Research 公司; 山羊抗兔 IgG 抗体 (Alexa Fluor™ 488) (货号: A-11008) 购自美国 Thermo fisher scientific 公司; 抗荧光淬灭封片液 (含 DAPI) (货号: P0131) 购自上海碧云天生物技术公司; 免疫显色试剂 (MaxVision-HRP 鼠/兔)、DAB 染色液 (聚合物法) (货号: KIT-5020、KIT-0014) 购自福州迈新生物技术开发有限公司。

### 1.3 主要仪器

小鼠代谢笼 (意大利 Tecniplast 公司, 型号: 3700M021); 血糖仪 (韩国唐博士公司, 型号: AGM-2200); 握力测定仪 (安徽正华生物仪器设备有限公司, 型号: ZH-YLS-13A); 体成分分析仪 (苏州纽迈分析仪器股份有限公司, 型号: QMR06-090H); 全自动生化分析仪 (瑞士 Roche 公司, 型号: cobas 8000); 全自动组织脱水机 (深圳达科为生物技术有限公司, 型号: HP300); 石蜡包埋机及石蜡切片机 (德国 Leica 公司, 型号: EG1150 和 RH2245); 普通光学显微镜 (德国 ZEISS 公司, 型号: CX40); 数字切片扫描系统 (匈牙利 3DHistech 公司, 型号: Panoramic SCAN); 多功能酶标仪 (美国 BioTek 公司, 型号: HIM); 荧光定量 PCR 仪 (美国 Applied Biosystems 公司, 型号: QuantStudio 5); 凝胶成像系统 (美国 Bio-Rad 公司, 型号: ChemiDoc XRS+); 5500 QTRAP 质谱仪 (美国 Sciex 公司, 型号: Qtrap 5500); Luna Omega Polar C18 色谱柱 (美国 Phenomenex 公司, 型号: BT4D)。

### 1.4 方法

#### 1.4.1 网络药理学分析

##### 1.4.1.1 青蒿素有效活性成分筛选与作用靶点获取

通过 TCMSp 数据库 (<https://tcmsp-e.com/>) 检索青蒿素相关成分, 以口服生物利用度 (oral bioavailability, OB)  $\geq 30\%$  及类药性 (drug-likeness, DL)  $\geq 0.18$  为筛选标准, 初步筛选其潜在活性成分及对应靶点。在此基础上, 整合 BATMAN-TCM (<http://bionet.ncpsb.org/batman-tcm/>)、SwissTargetPrediction (<http://www.swisstargetprediction.ch/>)、TCMIP (<http://www.tcmip.cn/>)、ETCM (<http://www.tcmip.cn/ETCM/index.php/Home/Index/>) 及 HERB (<http://herb.ac.cn/>) 等多个数据库, 完善青蒿素的活性成分及预测靶点信息。去重及标准化处理后, 构建青蒿素“成分-靶点”数据集。

##### 1.4.1.2 DS 相关靶点收集

---

在 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>) 以 “Diabetic sarcopenia” 和 “Muscle atrophy in diabetes” 为关键词检索 (Relevance score>1) 与 DS 相关的靶点信息。并整合 OMIM 数据库 (<https://www.omim.org/>) 及 DrugBank (<https://go.drugbank.com/>) 数据库中的靶点数据。去重后构建 DS 的疾病靶点集。

#### 1.4.1.3 潜在作用靶点筛选

将青蒿素相关活性成分的预测靶点与 DS 的疾病靶点通过 R 语言中的 VennDiagram 包对比, 获取交集靶点并绘制韦恩图。

#### 1.4.1.4 PPI 网络构建与核心靶点识别

将交集靶点导入 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>), 物种设置为 “Homo sapiens”, 构建蛋白质-蛋白质相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络, 并导出交互数据。使用 Cytoscape 3.7.2 软件可视化, 利用 CytoNCA 插件计算度中心性、紧密中心性及介数中心性, 筛选核心作用靶点。

#### 1.4.1.5 GO 与 KEGG 富集分析

利用 R 语言 clusterProfiler 包对核心靶点进行基因本体论 (gene ontology, GO) 功能注释及京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 信号通路富集分析及绘图。以  $P<0.05$  为显著性筛选阈值, 探讨其潜在的生物学功能及关键信号通路。

#### 1.4.1.6 关键靶点与活性成分的分子对接

基于 PPI 网络识别的核心靶点, 选取 Degree 值较高且与 DS 相关性较强的关键蛋白作为受体进行分子对接。结合本研究动物实验采用蒿甲醚进行干预的设计, 分子对接以蒿甲醚作为唯一配体, 用于评估其与核心靶点的潜在结合能力。蛋白三维结构文件通过 AlphaFold 数据库获取, 蒿甲醚配体结构通过 PubChem 数据库下载。采用 AutoDock 4.2 软件进行分子对接并计算结合能, 以评估结合活性; 对接构象使用 PyMOL 软件进行可视化展示, 以辅助分析其可能的结合模式与相互作用位点。

### 1.4.2 实验验证

#### 1.4.2.1 动物分组与给药

所有小鼠适应性饲养至 8 周龄后, 将 db/db 小鼠随机分为模型组 (Model) 和蒿甲醚组 (Artemether), 同时选取年龄匹配的雄性 C57BL/6J 小鼠作为对照组 (Control), 每组 8 只。对照组与模型组小鼠给予常规标准饲料喂养, 蒿甲醚组小鼠喂养含药饲料 (蒿甲醚含量为 0.7 g/kg)。干预起始时间设为第 0 周, 持续 12 周。

#### 1.4.2.2 标本采集与保存

干预结束第 12 周, 各组小鼠麻醉后眼球采血, 室温静置后以 3 000 r/min 离心 15 min

(4 °C)，取血清分装保存于-80 °C。将小鼠处死后剖取骨骼肌组织，包括胫骨前肌 (tibialis anterior, TA)、比目鱼肌 (soleus, SOL)、趾长伸肌 (extensor digitorum longus, EDL)、股四头肌 (quadriceps femoris, QF) 及腓肠肌 (gastrocnemius, GA)，进行称重、拍照及处理。TA 组织以 10%中性甲醛溶液固定，其余组织分装后液氮速冻保存于-80 °C。

### 1.4.2.3 指标检测

分别于第 0、6、12 周，将各组小鼠置于代谢笼中 24 h，收集尿液，4 °C 下 3 000 r/min 离心 10 min 后分装冷冻保存。记录各组小鼠的饮水量、进食量、尿量、粪便量，并每 2 周称量 1 次体质量。

分别于第 0、4、8、12 周禁食不禁水 6 h，使用便携式血糖仪通过尾静脉采血测定空腹血糖。

启动体成分分析仪并完成校准后，逐一记录小鼠耳标与体质量，将小鼠置入样品管并调整其姿势，点击“测量”启动程序，测量结束后导出数据。

把血清样本转移至样品杯内，之后将样品杯放入全自动生化分析仪中检测三酰甘油含量。骨骼肌组织三酰甘油含量按照试剂盒说明书操作，测定前将多功能酶标仪预热 30 min 以上，在 420 nm 波长条件下对溶液的吸光度进行测定，所获得的吸光值分别标记为  $A_{空}$ 、 $A_{标}$ 、 $A_{测}$ ，样本质量记为 W；三酰甘油含量计算： $TG \text{ 含量 (mg/g)} = (A_{测} - A_{空}) \div (A_{标} - A_{空}) \div W$ 。

第 12 周时使用小鼠测力计检测四肢抓力。小鼠自然抓握测力杆后，实验人员水平缓慢拉尾部，系统自动记录峰值。每只小鼠测试 3 次，取平均值作为肌力数据。

小鼠 TA 组织石蜡切片，60 °C 烤片 2 h，依次进行脱蜡、水化与 HE 染色。染色程序为苏木精染液染 10 min，返蓝液 1 min，伊红染液染 1 min，依次脱水、透明、封片，借助切片扫描系统对已完成 HE 染色的切片进行扫描，在 40 倍数下，每只小鼠随机截取 8 个视野用于测量肌纤维横截面积 (cross-sectional area, CSA)；借助 ImageJ 软件对骨骼肌组织 HE 染色结果进行分析。

### 1.4.2.4 qRT-PCR

提取骨骼肌组织总 RNA，检测浓度与纯度，反转录为 cDNA。使用 SYBR Green 试剂扩增，扩增程序：95 °C 预变性 5 min；随后进行 95 °C 变性 15 s，55 °C 退火 15 s，72 °C 延伸 20 s，共 45 个循环；终末延伸 95 °C 1 min。以 *GAPDH* 为内参基因，采用  $2^{-\Delta\Delta CT}$  法计算相对表达量，引物由上海生工生物工程股份有限公司合成，序列见表 1。

表 1 引物序列

Tab.1 Primer sequences

Name	Forward primer (5'-3')	Reverse primer (5'-3')
------	------------------------	------------------------

<i>FoxO1</i>	CTACGAGTGGATGGTGAAGAGC	CCAGTTCCTTCATTCTGCACTCG
<i>TRIM63</i>	TACCAAGCCTGTGGTCATCCTG	ACGGAAACGACCTCCAGACATG
<i>FBXO32</i>	CTTCTCGACTGCCATCCTGGAT	TCTTTTGGGCGATGCCACTCAG
<i>AKT1</i>	GGACTACTTGCACTCCGAGAAG	CATAGTGGCACCCGTCCTTGATC
<i>NFKB1</i>	GCTGCCAAAGAAGGACACGACA	GGCAGGCTATTGCTCATCACAG
<i>IL1B</i>	TGGACCTTCCAGGATGAGGACA	G TTCATCTCGGAGCCTGTAGTG
<i>GAPDH</i>	TGGCCTTCCGTGTTCTCTAC	GAGTTGCTGTTGAAGTCGCA

#### 1.4.2.5 Western blot

取骨骼肌组织匀浆裂解，4 °C 下 12 500 r/min 离心 10 min，取上清液测定蛋白浓度。蛋白与 5×还原型缓冲液 4：1 混合，100 °C 变性 10 min。使用 10% SDS-PAGE 电泳，100 V 转至 PVDF 膜。5% 脱脂奶粉封闭 1 h 后加入一抗（GAPDH、FoxO1、MuRF1、ACSS2、CPT2、FABP3，稀释比均为 1：500），4 °C 孵育过夜。加入相应种属二抗（1：1 500）室温孵育 1 h，ECL 发光显影。使用 ImageJ 软件分析条带灰度值，以目的蛋白/GAPDH 比值表示相对表达量。

#### 1.4.2.6 骨骼肌组织代谢中间产物测定

取约 20 mg 组织，加入 600 μL 预冷 80% 甲醇水溶液，4 °C 匀浆，-80 °C 过夜沉淀后，4 °C 下 12 500 r/min 离心 10 min 取上清液。使用 Luna Omega Polar C18 色谱柱，以 0.1% 甲酸水溶液和甲醇梯度洗脱。质谱采用电喷雾正离子 MRM 模式。外标法通过 MultiQuant 3.0.3 软件根据标准品色谱峰保留时间与峰面积进行分析。

#### 1.4.2.7 骨骼肌组织免疫荧光染色

TA 组织切片经 60 °C 烘烤 2 h，脱蜡水化后行 95 °C EDTA 抗原修复 20 min。5% 山羊血清封闭 30 min，加入兔抗 FoxO1 一抗 4 °C 避光孵育过夜。滴加 Alexa Fluor 488 标记二抗避光孵育 2 h。含 DAPI 抗荧光淬灭封片剂封片，显微镜下采集图像并用 ZEN 软件合成全景图（FoxO1 绿色，细胞核蓝色）。

#### 1.4.2.8 骨骼肌组织免疫组织化学染色

切片脱蜡水化后行 95 °C EDTA 热修复 20 min。H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 及山羊血清分别封闭，MuRF1（1:200）和 Atrogin-1（1：200）一抗于 4 °C 孵育过夜。加入 HRP 二抗室温孵育。DAB 显色，苏木精核染 30 s，流水返蓝。经梯度乙醇脱水、二甲苯透明后中性树脂封片。

### 1.5 统计学处理

采用 GraphPad Prism 9 软件进行统计分析与绘图。采用 Shapiro-Wilk 检验评估数据正

态性，符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验；当方差不齐时，采用 Welch 校正的单因素方差分析，并进行 Dunnett's T3 比较。检验水准设定为  $\alpha=0.05$ ，以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 网络药理学分析结果

#### 2.1.1 有效活性成分与作用靶点筛选结果

各数据库检索结果汇总并删除重复后得到疾病靶点 340 个，青蒿素相关的靶点 922 个，青蒿素的活性成分与 DS 共有 68 个交集靶点，见图 1。

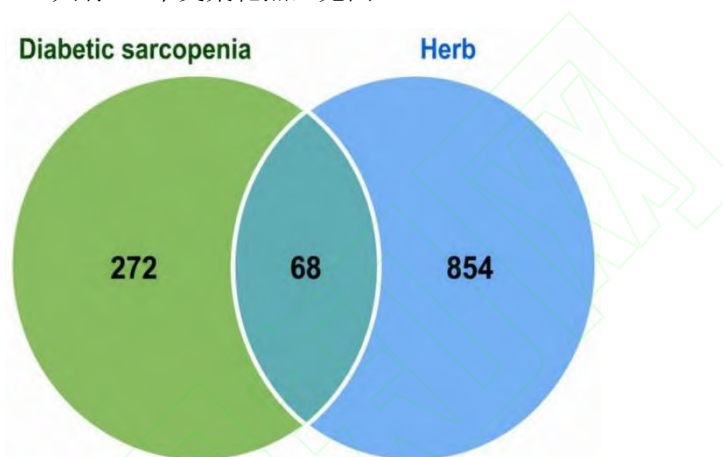


图 1 交集靶点维恩图

Fig. 1 Venn diagram of intersection targets

#### 2.1.2 PPI 网络构建与核心靶点

通过将 68 个交集靶点导入 STRING 数据库并使用 Cytoscape 进行 PPI 分析，构建如图 2 所示的相互作用网络：中心靶点包括 FoxO1、FBXO32、TRIM63、雷帕霉素机械靶蛋白激酶（mechanistic target of rapamycin kinase, MTOR）、AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶 1（AKT serine/threonine kinase 1, AKT1）、白细胞介素-1 $\beta$ （interleukin 1 beta, IL1B）、核因子  $\kappa$ B 亚基 1（nuclear factor kappa B subunit 1, NFKB1）、肿瘤蛋白 p53（tumor protein p53, TP53）、白蛋白（albumin, ALB）、雌激素受体 1（estrogen receptor 1, ESR1），节点颜色从黄色逐渐向红色加深，代表与其他靶点连接度的强弱，网络中的高度连接节点是潜在的关键靶点，可能在青蒿素调控 DS 中的作用最为关键。

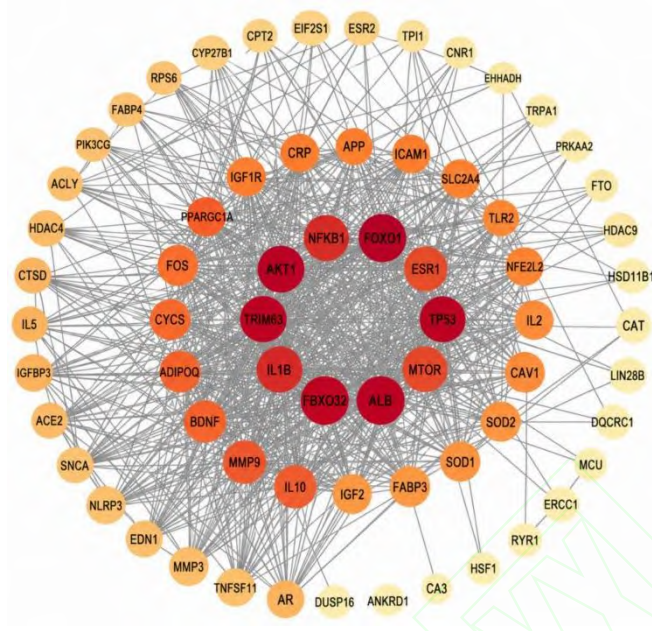


图 2 青蒿素-DS 靶点 PPI 网络图

Fig. 2 PPI Network diagram of artemisinin-DS targets

### 2.1.3 GO 和 KEGG 富集分析

GO 分析 (图 3A) 从生物学过程 (biological process, BP)、细胞组分 (cellular component, CC) 及分子功能 (molecular function, MF) 三个维度对靶点功能进行注释。BP 主要涉及细胞对化学应激的反应、炎症反应的调节以及氧化应激反应等; CC 主要涉及膜筏内质网腔等; MF 主要涉及类固醇结合、细胞因子活性与核受体活性。表明青蒿素可能通过调节激素受体及转录因子活性干预 DS。KEGG 通路富集分析结果显示 (图 3B), 青蒿素靶点显著富集于 PI3K-Akt 信号通路、FoxO 信号通路、TNF 信号通路以及胰岛素抵抗等, 这些通路在胰岛素信号转导、肌肉合成及细胞凋亡调控中均发挥关键作用, 提示青蒿素可能通过多通路共同干预 DS 的病理过程。

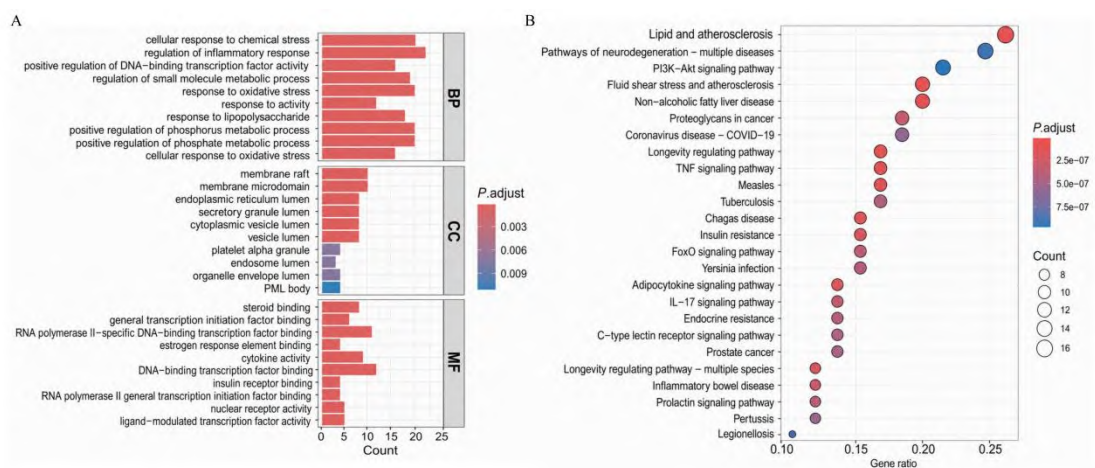


图3 GO功能富集分析和KEGG信号通路富集分析图

Fig. 3 GO enrichment analysis and enrichment analysis of KEGG pathway

A: Results of GO enrichment analysis (including BP, CC, and MF); B: Results of KEGG pathway enrichment analysis.

### 2.1.4 分子对接结果

选取 PPI 网络中 Degree 值较高的 10 个靶点 (FoxO1、FBXO32、TRIM63、MTOR、AKT1、IL1B、NFKB1、TP53、ALB、ESR1)，以蒿甲醚作为配体进行分子对接。对接结果见图 4 和表 2。结果显示，蒿甲醚与上述核心靶点的最低结合能均低于  $-5.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ，提示蒿甲醚与这些靶点具有较好的结合活性。

表 2 蒿甲醚与核心靶标的分子对接结合能

Tab. 2 Binding energies between artemether and core targets

Core target	Minimum binding energy ( $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ )
FoxO1	-7.8
FBXO32	-7.8
TRIM63	-6.7
MTOR	-8.5
AKT1	-9.6
IL1B	-6.8

NFKB1	-6.1
TP53	-7.9
ALB	-8.4
ESR1	-8.9

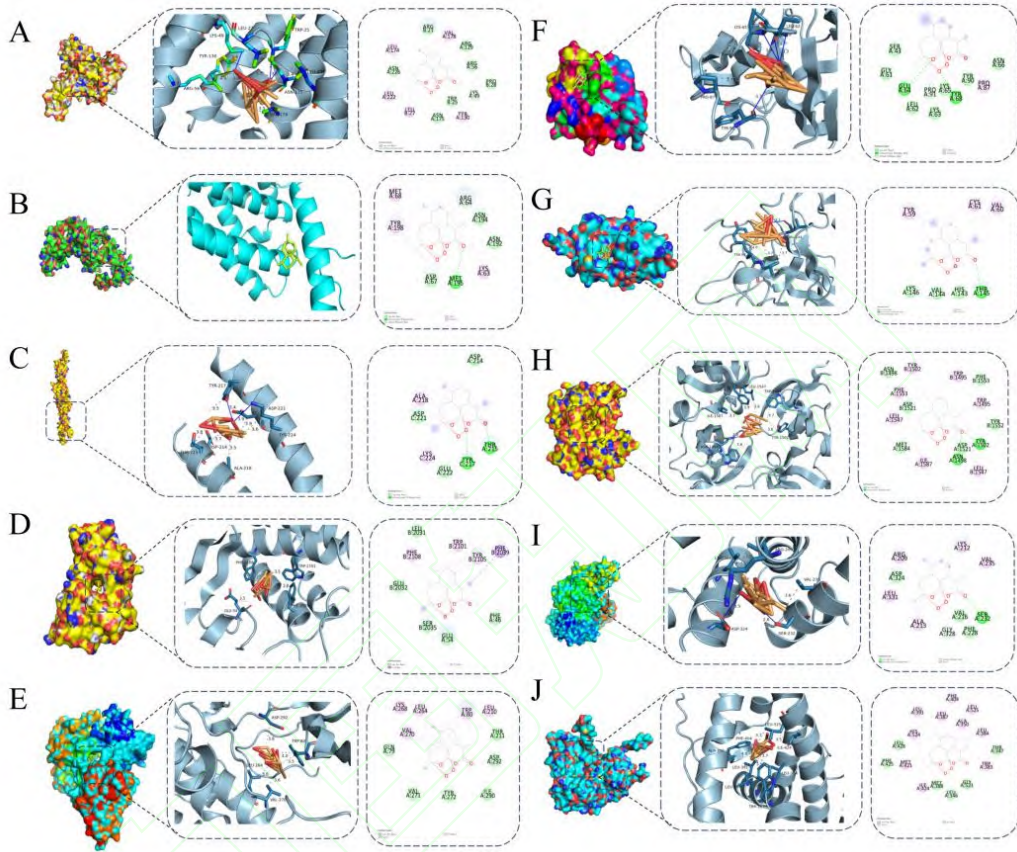


图 4 蒿甲醚与核心靶点的分子对接可视化结果

Fig. 4 Visualization of molecular docking between artemether and core targets

A: Artemether-FoxO1; B: Artemether-FBXO32; C: Artemether-TRIM63; D: Artemether-mTOR; E: Artemether-AKT1; F: Artemether-IL1B; G: Artemether-NFKB1; H: Artemether-TP53; I: Artemether-ALB; J: Artemether-ESR1.

## 2.2 动物实验结果

### 2.2.1 蒿甲醚对小鼠空腹血糖及体质量的影响

0周,与对照组相比,模型组小鼠空腹血糖和体质量显著升高( $t=7.38、20.12$ ,均 $P<0.001$ ),模型组和蒿甲醚组小鼠空腹血糖及体质量均无差异。12周后,与对照组相比,模型组小鼠

空腹血糖升高 ( $t=15.91, P<0.0001$ ), 体质量增加 ( $t=2.445, P<0.05$ ); 与模型组相比, 蒿甲醚组小鼠空腹血糖下降 ( $t=6.52, P<0.001$ ), 体质量略有增加, 但差异无统计学意义 ( $t=1.22, P>0.05$ ) (图 5)。结果表明, 蒿甲醚可显著降低 DS 小鼠的空腹血糖水平, 对小鼠体质量无明显影响。

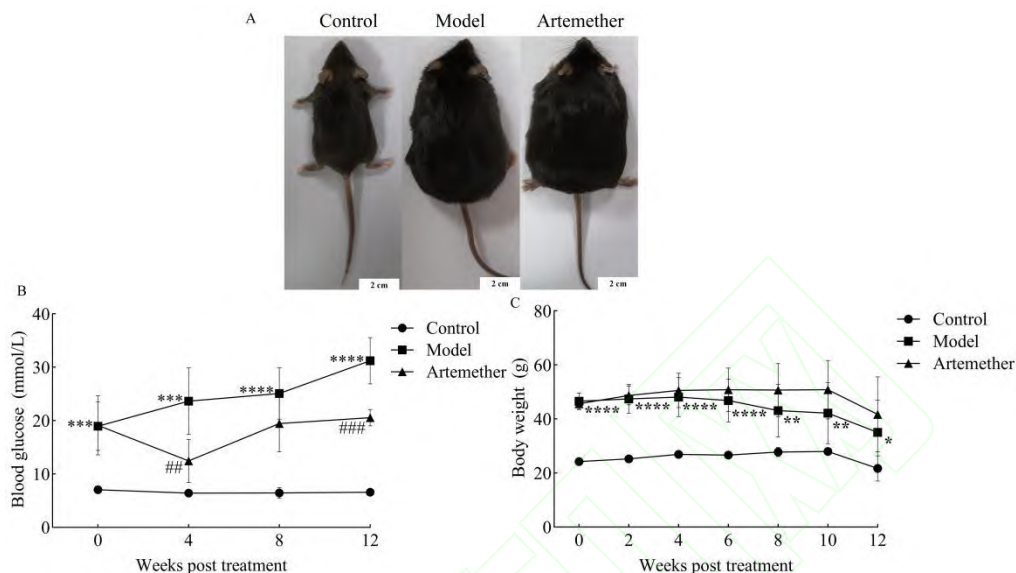


图 5 蒿甲醚对小鼠空腹血糖和体质量的影响 ( $n=8$ )

Fig.5 The effects of artemether on fasting blood glucose and body weight of mice ( $n=8$ )

A: Changes in fasting blood glucose levels of mice in each group; B: Changes in body weight of mice in each group; \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ , \*\*\* $P<0.001$ , \*\*\*\* $P<0.0001$  vs Control group; ### $P<0.01$ , #### $P<0.001$  vs Model group.

### 2.2.2 蒿甲醚对小鼠糖尿病症状的影响

与对照组相比, 模型组小鼠在第 0、6、12 周的饮水量、进食量、尿液重量及粪便量增加 (均  $P<0.05$ )。与模型组相比, 蒿甲醚组在 0 周各指标差异不显著, 但在 6 周时饮水量、进食量、尿液重量及粪便量均明显下降 (均  $P<0.01$ ); 至 12 周时饮水量和尿液重量降低 (均  $P<0.05$ ), 进食量、粪便量减少, 但差异无统计学意义。结果提示, 蒿甲醚可在一定程度上改善模型组小鼠的“三多”症状 (见表 3)。

表 3 蒿甲醚对小鼠糖尿病症状的影响 ( $n=6-8, \bar{x}\pm s$ )

Tab. 3 The effects of Artemether on diabetic symptoms in mice ( $n=6-8, \bar{x}\pm s$ )

Week	Group	Water intake (g/24 h)	Food intake (g/24 h)	Urine weight (g/24 h)	Feces weight (g/24 h)
0	Control	3.25±0.58	3.27±0.76	1.14±0.36	0.48±0.14
	Model	13.51±3.80***	5.61±0.82****	12.23±3.39***	2.26±0.65****
	Artemether	13.17±2.97	5.59±0.65	12.78±4.6	2.12±0.32

	Control	2.89±1.40	2.37±0.42	1.08±0.29	0.78±0.11
6	Model	35.23±6.59****	7.51±0.63****	31.33±5.60****	3.24±1.45****
	Artemether	9.23±3.08####	4.83±0.58####	9.27±2.72####	1.75±0.34##
	Control	3.04±0.88	2.40±0.62	0.96±0.74	0.88±0.19
12	Model	21.93±6.83**	5.06±1.75*	18.92±6.02**	1.86±0.78*
	Artemether	8.54±2.65#	3.70±0.51	7.71±2.71#	1.55±0.32

\* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ , \*\*\* $P<0.001$ , \*\*\*\* $P<0.0001$  vs control group; # $P<0.05$ , ## $P<0.01$ , #### $P<0.0001$  vs model group.

### 2.2.3 蒿甲醚对小鼠体成分和抓力的影响

与对照组相比，模型组小鼠瘦肉质量明显降低 ( $t=7.61$ ,  $P<0.0001$ )，脂肪质量显著增加 ( $t=5.18$ ,  $P<0.01$ ) (图 6A)。与模型组相比，蒿甲醚组瘦肉质量增加 ( $t=3.14$ ,  $P<0.01$ )，但同时伴随脂肪质量的增加 ( $t=3.36$ ,  $P<0.05$ )。自由水含量无显著变化。与对照组相比，模型组小鼠抓力显著减弱 ( $t=2.73$ ,  $P<0.05$ )，蒿甲醚组抓力显著增强 ( $t=2.13$ ,  $P<0.05$ ) (图 6B)。该结果表明，蒿甲醚能有效提高糖尿病小鼠的瘦肉质量并改善其肌力。

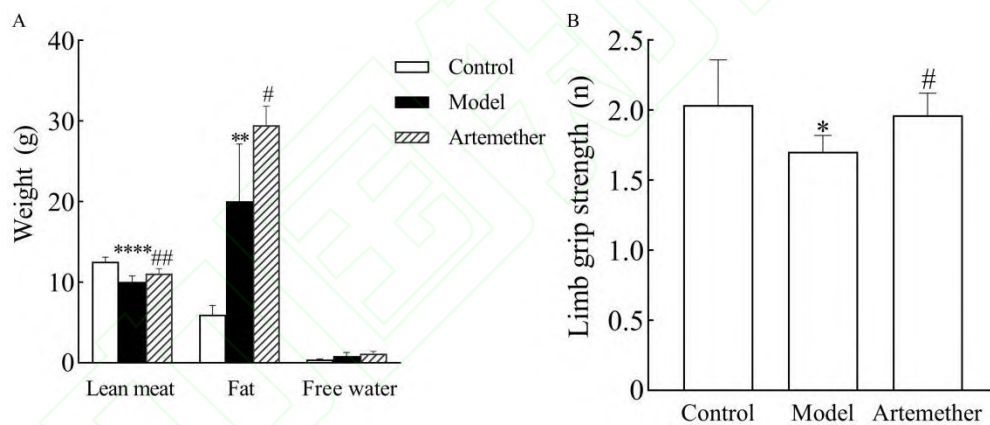


图 6 蒿甲醚对小鼠体成分和抓力的影响 ( $n=6\sim8$ )

Fig. 6 The effects of artemether on body composition and grip strength of mice ( $n=6-8$ )

A: Comparison of body composition among groups of mice (lean meat mass, fat mass and free water mass); B: Comparison of grip strength among groups of mice; \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ , \*\*\* $P<0.0001$  vs control group; # $P<0.05$ , ## $P<0.01$  vs model group.

### 2.2.4 蒿甲醚对小鼠骨骼肌质量及肌纤维横截面积的影响

与对照组相比，模型组小鼠的 GA、TA、SOL 及 EDL 质量均减轻 ( $t_{GA}=17.40$ ,  $t_{TA}=11.67$ ,  $t_{SOL}=3.406$ ,  $t_{EDL}=2.851$ , 均  $P<0.05$ ) (图 7)，同时 CSA 减小 ( $t=13.78$ ,  $P<0.0001$ , 图 8A-8B)。蒿甲醚干预虽未显著逆转肌肉质量下降 (均  $P>0.05$ )，但有效增加了肌纤维 CSA ( $t=3.92$ ,  $P<0.01$ )。肌纤维 CSA 分布比例 (图 8C-8D) 显示，模型组中大肌纤维 ( $CSA>1250\mu m^2$ ) 比例降低 ( $t=3.14$ ,  $P<0.01$ )，而该比例在蒿甲醚干预后升高 ( $t=2.73$ ,  $P<0.05$ )。以上结果

提示，蒿甲醚能改善糖尿病小鼠的肌肉萎缩，促进肌纤维结构恢复。

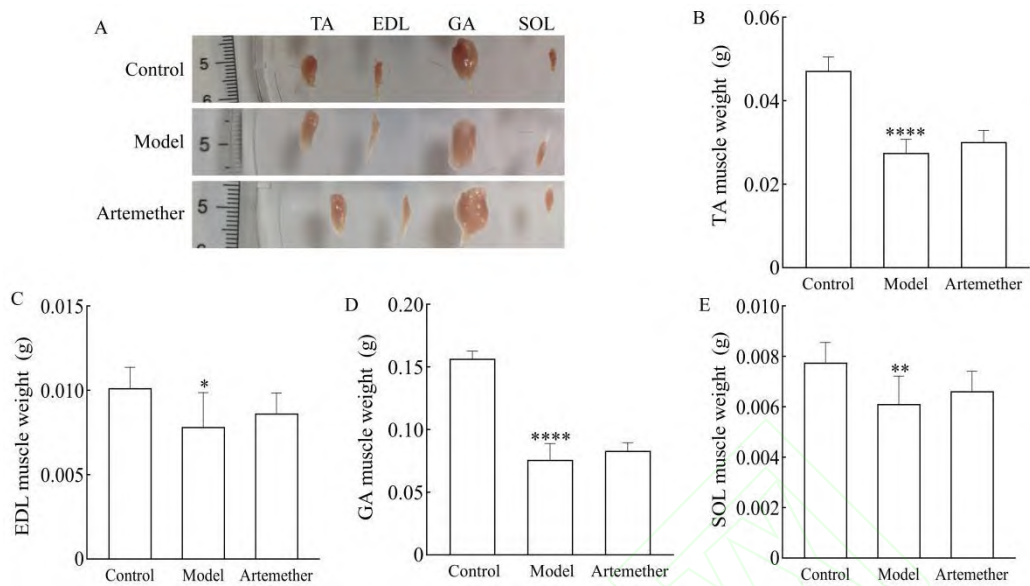


图 7 蒿甲醚对小鼠骨骼肌重量的影响 ( $n=6\sim8$ )

Fig. 7 The effects of artemether on skeletal muscle weight of mice ( $n=6-8$ )

A: Representative images of skeletal muscles  $\times 40$ ; B-E: Comparison of the weights of TA, EDL, GA, SOL muscles; \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ , \*\*\*\* $P<0.0001$  vs Control group.

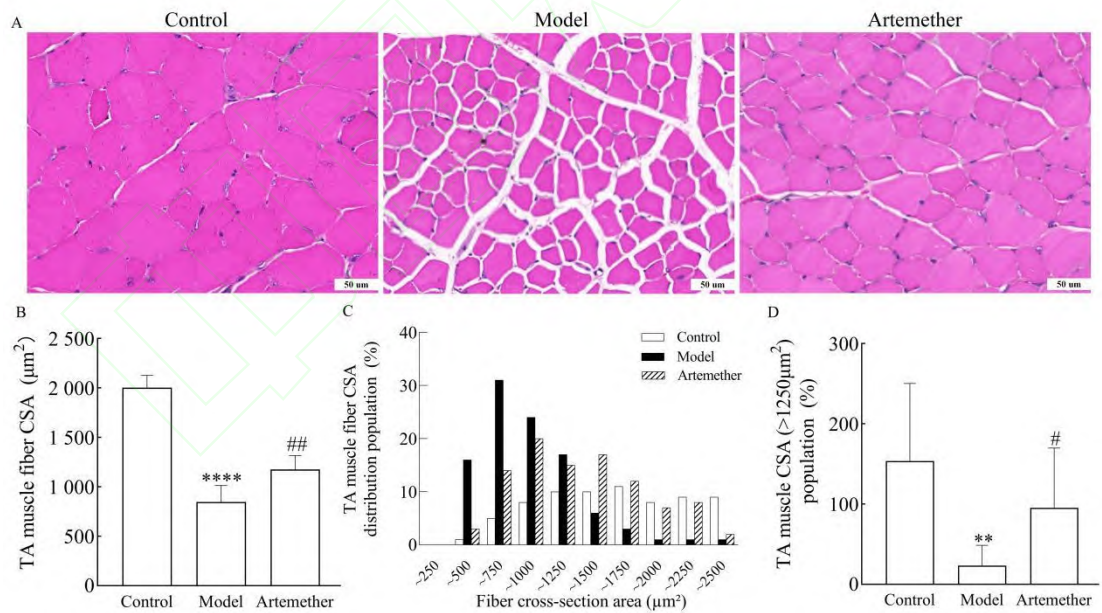


图 8 蒿甲醚对小鼠骨骼肌肌纤维横截面积的影响 ( $n=6$ )

Fig. 8 The effects of artemether on skeletal muscle weight and cross-sectional area of muscle fibers of mice ( $n=6$ )

A: Representative HE staining images; B: Quantitative analysis of muscle fiber CSA; C: Distribution proportion of CSA of muscle fibers; D: Proportion of large muscle fibers ( $\text{CSA}>1$

250  $\mu\text{m}^2$ ); \* $P < 0.01$ , \*\*\*\* $P < 0.0001$  vs Control group; # $P < 0.05$ , ## $P < 0.01$  vs Model group.

### 2.2.5 蒿甲醚对小鼠血清及骨骼肌 TG 含量的影响

如图 9 所示, 与对照组相比, 模型组小鼠血清及骨骼肌中的 TG 水平均升高 ( $t=3.87$ 、 $5.60$ ,  $P < 0.0001$ )。经蒿甲醚干预后, 血清及骨骼肌 TG 含量降低 ( $t=3.67$ 、 $2.47$ , 均  $P < 0.05$ )。以上结果表明, 蒿甲醚能有效改善 DS 小鼠的系统性血脂代谢紊乱, 并缓解骨骼肌的脂质沉积。

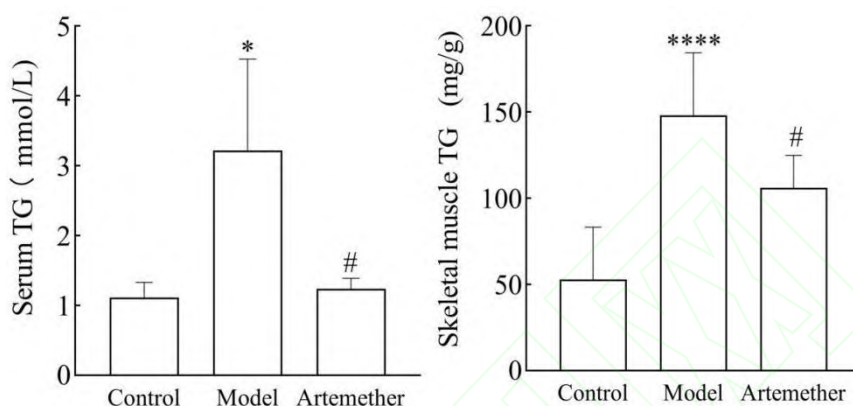


图 9 蒿甲醚对小鼠血清及骨骼肌三酰甘油含量的影响 ( $n=6$ )

Fig. 9 The effects of Artemether on serum and skeletal muscle triglyceride content in mice ( $n=6$ )

\* $P < 0.05$ , \*\*\*\* $P < 0.0001$  vs Control group; # $P < 0.05$  vs Model group.

### 2.2.6 蒿甲醚对小鼠骨骼肌脂代谢相关蛋白表达及中间产物含量的影响

如图 10 和表 4 所示, 与对照组相比, 模型组小鼠骨骼肌中脂肪酸转运蛋白 FABP3 及乙酰化关键蛋白 ACSS2 的表达均明显上调 ( $t=7.25$ 、 $6.63$ ,  $P < 0.0001$ ), 并伴随多种脂酰肉碱的积累 ( $P < 0.05$ ), 而 CPT2 蛋白表达虽呈上升趋势, 但差异无统计学意义。蒿甲醚干预后, FABP3 与 ACSS2 的蛋白表达均明显降低 ( $t=7.95$ 、 $7.09$ ,  $P < 0.0001$ ), 同时伴有多种脂酰肉碱水平下降 ( $P < 0.05$ ), 而 CPT2 蛋白表达虽呈下降趋势, 但差异无统计学意义。结果表明, 蒿甲醚可能通过抑制 FABP3 和 ACSS2, 改善 DS 小鼠过度脂肪酸氧化与脂代谢紊乱。

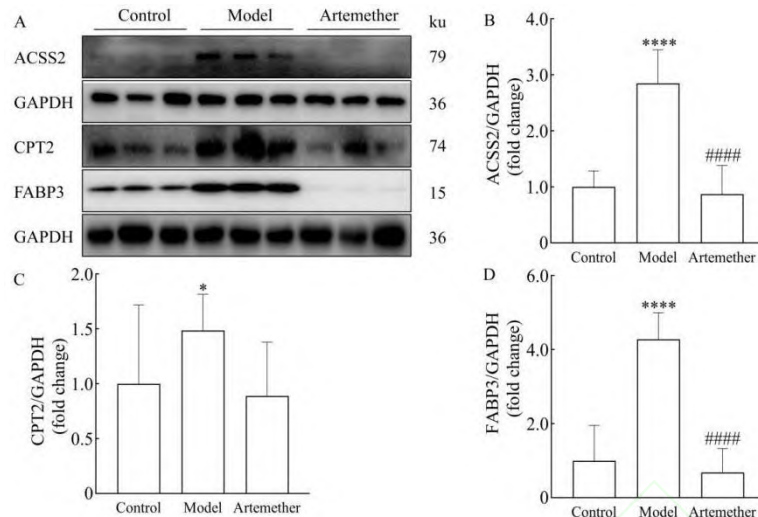


图 10 蒿甲醚对小鼠骨骼肌脂代谢相关蛋白含量的影响 ( $n=6$ )

Fig .10 The effects of artemether on the content of lipids metabolism-related proteins in skeletal muscle of mice ( $n=6$ )

A: Representative Western blot bands; B-D: Quantitative analysis of the relative protein expression levels of ACSS2, CPT2 and FABP3; \* $P<0.05$ , \*\*\*\* $P<0.0001$  vs Control group; #### $P<0.0001$  vs Model group.

表 4 蒿甲醚对小鼠骨骼肌脂代谢中间产物含量的影响 ( $n=6-8$ ,  $\bar{x}\pm s$ )

Tab .4 The effects of artemether on the content of intermediate products of skeletal muscle lipid metabolism in mice ( $n=6-8$ ,  $\bar{x}\pm s$ )

Metabolite (ng/mg)	Control	Model	Artemether
L-Carnitine	35.30±8.65	47.74±11.18*	37.38±9.20
Acetyl-L-carnitine	57.00±7.47	58.93±12.88	45.78±8.93 <sup>#</sup>
Propionyl-L-carnitine	0.75±0.31	0.81±0.28	0.47±0.21 <sup>#</sup>
Butyryl-L-carnitine	2.18±0.90	2.04±0.75	1.20±0.27 <sup>#</sup>
Valeryl-L-carnitine	0.06±0.03	0.09±0.05	0.07±0.03
Oleoyl-L-carnitine	39.02±19.78	61.60±29.38*	36.03±10.73 <sup>#</sup>
Lauroyl-L-carnitine	0.07±0.03	0.12±0.05*	0.06±0.03 <sup>#</sup>
Myristoyl-L-carnitine	0.40±0.22	0.60±0.33	0.45±0.23
Palmitoyl-L-carnitine	2.48±1.78	3.22±1.91	1.55±0.64 <sup>#</sup>
Stearoyl-L-carnitine	2.17±1.26	3.17±1.31	1.70±0.55 <sup>#</sup>
9,12-Octadecadienoyl-L-carnitine	1.94±0.93	2.77±1.51	1.26±0.61 <sup>#</sup>

\* $P<0.05$  vs Control group; <sup>#</sup> $P<0.05$  vs Model group.

### 2.2.7 蒿甲醚对小鼠骨骼肌 *FoxO1*、*FBXO32*、*TRIM63*、*AKT1*、*NFKB1*、*IL1B* mRNA 表达的影响

模型组骨骼肌中 *FoxO1*、*FBXO32* 和 *TRIM63* mRNA 水平较对照组均显著升高( $t=3.002$ 、 $5.172$ 、 $4.269$ ，均  $P<0.01$ )，提示 DS 状态下肌肉萎缩相关通路被激活，经蒿甲醚干预后上述基因表达均显著下调 ( $t=4.539$ 、 $5.005$ 、 $3.006$ ，均  $P<0.01$ )，表明其可能通过抑制泛素-蛋白酶体途径，从而减缓肌肉蛋白降解(图 11A-11C)。而在 *AKT1*、*NFKB1* 和 *IL1B*(图 11D-11F)的 mRNA 表达水平方面，模型组与对照组之间未见明显差异，蒿甲醚组亦无显著改变，提示蒿甲醚可能主要通过抑制肌肉萎缩基因而非激活 PI3K/AKT 通路或炎症通路发挥作用。

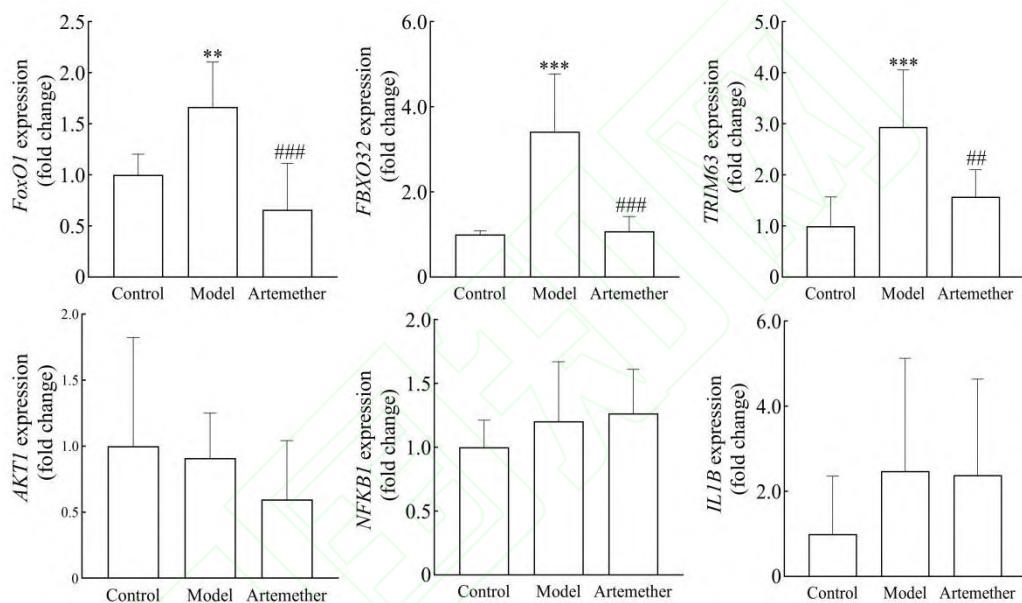


图 11 蒿甲醚对小鼠骨骼肌 *FoxO1*、*FBXO32*、*TRIM63*、*AKT1*、*NFKB1*、*IL1B* mRNA 表达的影响 ( $n=6-8$ )

Fig.11 The effects of artemether on the expression of *FoxO1*, *FBXO32*, *TRIM63*, *AKT1*, *NFKB1*, *IL1B* mRNA in skeletal muscle of mice ( $n=6-8$ )

\*\* $P<0.01$ , \*\*\* $P<0.001$  vs control group; ## $P<0.01$ , ### $P<0.001$  vs model group.

### 2.2.8 小鼠骨骼肌 FoxO1 免疫荧光结果

与对照组相比，模型组小鼠骨骼肌组织的 FoxO1 蛋白表达升高 ( $t=13.90$ ,  $P<0.0001$ )，而在蒿甲醚干预组中，FoxO1 的整体表达水平较模型组明显降低 ( $t=9.872$ ,  $P<0.0001$ ) (图 12)。

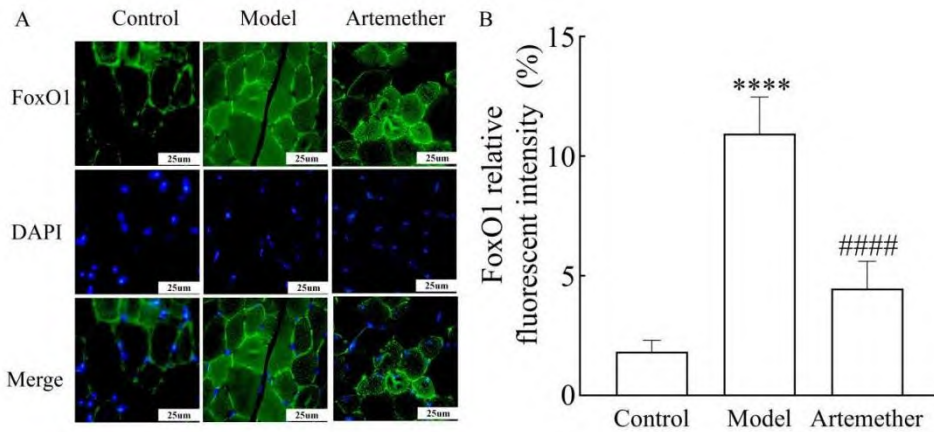


图 12 小鼠骨骼肌组织中 FoxO1 的免疫荧光检测结果 ( $n=6$ )

Fig. 12 Immunofluorescence analysis of FoxO1 expression in mouse skeletal muscle ( $n=6$ )

A: Representative immunofluorescence images of FoxO1 (FoxO1: green; Nuclei stained with DAPI: blue)  $\times 20$ ; B: Quantitative analysis of FoxO1 fluorescence intensity; \*\*\*\* $P<0.0001$  vs Control group; #### $P<0.0001$  vs Model group.

### 2.2.9 小鼠骨骼肌 MuRF1 与 Atrogin-1 免疫组化结果

与对照组相比,模型组骨骼肌组织中 MuRF1 与 Atrogin-1 的棕黄色阳性信号显著增强,表明两种蛋白表达水平明显升高 ( $t=11.41$ 、 $5.22$ ,均  $P<0.0001$ ),而蒿甲醚干预后,二者阳性信号的强度与范围均较模型组明显减弱 ( $t=9.96$ 、 $3.71$ ,均  $P<0.01$ ),见图 13。

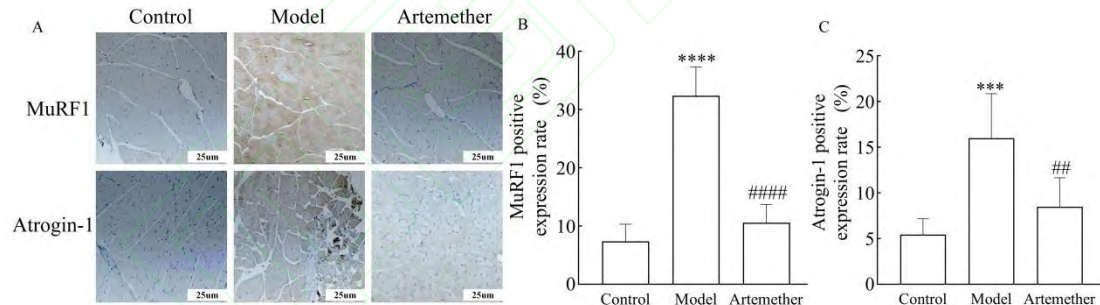


图 13 小鼠骨骼肌组织中 MuRF1 和 Atrogin-1 的免疫组化结果 ( $n=6$ )

Fig.13 Immunohistochemical analysis of MuRF1 and Atrogin-1 expression in mouse skeletal muscle ( $n=6$ )

A: Representative immunohistochemical staining images  $\times 20$ ; B: Quantitative analysis of MuRF1 positive expression; C: Quantitative analysis of Atrogin-1 positive expression; \*\*\* $P<0.001$ , \*\*\*\* $P<0.0001$  vs control group; ## $P<0.01$ , #### $P<0.0001$  vs model group.

### 2.2.10 蒿甲醚对小鼠骨骼肌 FoxO1、Atrogin-1、MuRF1 蛋白表达水平的影响

与对照组相比,模型组骨骼肌中 FoxO1、Atrogin-1、MuRF1 蛋白表达上调 ( $t=2.70$ 、 $3.69$ 、 $5.16$ ,均  $P<0.05$ );与模型组相比,蒿甲醚组 FoxO1、Atrogin-1 蛋白水平明显下降 ( $t=2.81$ 、 $7.68$ ,均  $P<0.05$ ),MuRF1 表达亦呈下降趋势,但差异无统计学意义(图 13)。这一结果

与 qRT-PCR 趋势一致，提示蒿甲醚可能通过下调 FoxO1 通路及其下游 E3 泛素连接酶 Atrogin-1 和 MuRF1 的表达，抑制骨骼肌蛋白降解，从而改善 DS。

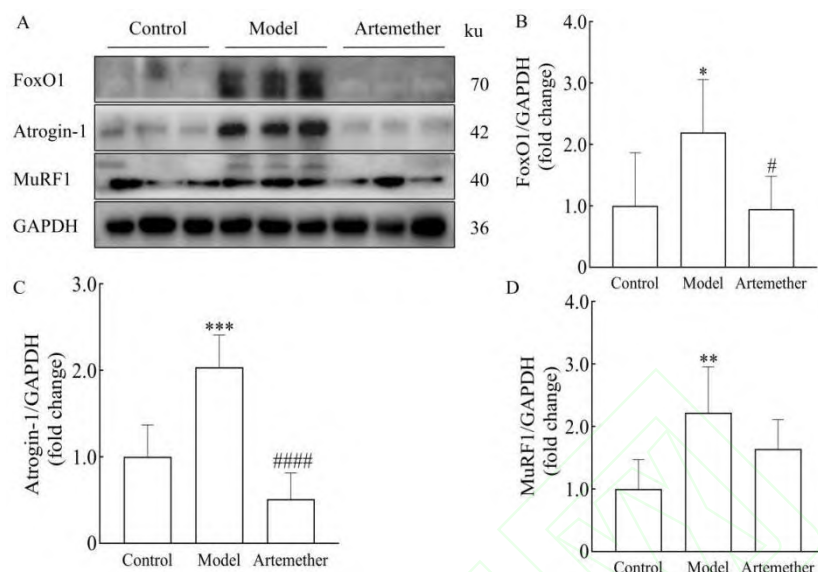


图 14 蒿甲醚对小鼠骨骼肌组织中 FoxO1、Atrogin-1 和 MuRF1 蛋白表达水平的影响( $n=6$ )

Fig. 14 The effects of Artemether on the protein expression levels of FoxO1, Atrogin-1, and MuRF1 in mouse skeletal muscle ( $n = 6$ )

A: Representative Western blot bands; B-D: Relative protein expression level of FoxO1, Atrogin-1 and MuRF1; \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$  vs Control group; # $P < 0.05$ , #### $P < 0.0001$  vs Model group.

### 3 讨论

DS 发病机制复杂，目前临床缺乏特异性药物<sup>[10]</sup>，因此寻找兼具调节代谢与肌肉保护双重功效的干预手段具有重要临床意义。本研究基于网络药理学预测，结合分子对接及 db/db 小鼠体内实验，系统探讨了青蒿素单体衍生物——蒿甲醚改善 DS 的作用机制。

本研究明确了蒿甲醚发挥药效的物质基础与直接靶点。蒿甲醚作为单一化合物，具有明确的化学结构和优异的生物利用度<sup>[11]</sup>。分子对接结果证实，蒿甲醚能与 AKT1、FOXO1、TRIM63 等核心靶点形成稳定的结合构象，提示其可能通过作用于这些关键蛋白发挥肌肉保护效应。

本研究动物实验结果显示，蒿甲醚显著降低 DS 小鼠的空腹血糖，改善糖尿病症状。长期高糖环境导致的糖毒性会通过诱导氧化应激、激活炎症反应及晚期糖基化终末产物堆积，从系统层面恶化肌肉微环境<sup>[12]</sup>。蒿甲醚通过系统性降糖，从源头上减轻了高糖环境对骨骼肌的损伤。另一方面，本研究发现蒿甲醚具有独立于降糖之外的抗肌萎缩效应。实验证实，蒿甲醚能提高小鼠骨骼肌质量、抓力和 CSA，抑制骨骼肌中 FoxO1 的表达，并下调下游 E3 泛素连接酶 Atrogin-1 和 MuRF1 的表达。FoxO 转录因子家族被认为是骨骼肌萎缩的核心调

控节点,在糖尿病等代谢异常状态下,既参与能量代谢调控,又通过激活蛋白降解程序导致肌肉萎缩<sup>[13]</sup>。FoxO1-Atrogin-1/MuRF1轴是介导肌蛋白泛素化降解的经典通路,在饥饿、糖尿病及制动诱导的肌萎缩中均得到证实<sup>[14-15]</sup>。本研究结果显示,蒿甲醚能显著抑制DS小鼠骨骼肌中FoxO1及其下游泛素-蛋白酶体途径相关因子表达,这一结果与前人在其他类型肌萎缩模型中得到的抗萎缩效应一致。提示抑制骨骼肌的蛋白降解是其缓解DS的核心驱动力。因此本研究认为蒿甲醚改善DS是以“系统降糖为基础、局部调控为核心”的双重机制。

未经治疗的模型组小鼠因严重胰岛素抵抗处于异常分解代谢状态,机体可能通过过度动员脂肪与蛋白质以维持能量供给<sup>[16]</sup>。蒿甲醚治疗后,随着血糖下降及糖代谢状态改善,机体由病理性能量消耗状态向相对稳定的代谢状态转变,病理性体质量下降缓解,并表现出脂肪储备恢复。此外,本研究结果显示蒿甲醚显著降低血清及骨骼肌三酰甘油水平,并下调FABP3及ACSS2等脂代谢相关蛋白表达,调节脂代谢中间产物谱,提示其可能促进脂质分布的有益重塑,即在恢复生理性脂肪储备的同时减少异位脂质沉积,从而减轻骨骼肌局部脂毒性,并可能参与其对DS表型的改善<sup>[17]</sup>。

综上所述,通过网络药理学分析及动物实验验证表明,蒿甲醚可改善DS小鼠相关代谢及肌肉表型,其作用可能与改善脂代谢、下调骨骼肌FoxO1及其下游泛素-蛋白酶体途径相关因子Atrogin-1和MuRF1表达相关。本研究首次明确了蒿甲醚通过系统降糖、抑制蛋白分解及调节脂代谢治疗DS。然而尚存在一定的局限性。首先,缺乏与一线降糖药物的直接比较,尚难以全面量化蒿甲醚的潜在临床优势;其次,动物样本仅限于雄性小鼠,未考虑性激素对肌肉代谢及干预效应的影响;最后,尚未开展细胞实验,机制验证层面仍有待进一步完善。

## 参考文献

- [1] Cruz-Jentoft A J, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis[J]. *Age Ageing*, 2019, 48(1): 16-31. doi:10.1093/ageing/afy169.
- [2] Izzo A, Massimino E, Riccardi G, et al. A narrative review on sarcopenia in type 2 diabetes mellitus: prevalence and associated factors[J]. *Nutrients*, 2021, 13(1): 183. doi:10.3390/nu13010183.
- [3] 张萍, 杜益君, 王跃, 等. 肌少症与绝经后2型糖尿病患者骨质疏松的相关性研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2024, 59(10): 1871-4, 1880. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.10.025.
- [3] Zhang P, Du Y J, Wang Y, et al. Correlation of sarcopenia and osteoporosis in postmenopausal elderly patients with type 2 diabetes[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2024, 59(10): 1871-4, 1880. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.10.025.

- 
- [4] Wang M, Tan Y, Shi Y, et al. Diabetes and sarcopenic obesity: pathogenesis, diagnosis, and treatments[J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 568. doi:10.3389/fendo.2020.00568.
- [5] Hou Y, Xiang J, Wang B, et al. Pathogenesis and comprehensive treatment strategies of sarcopenia in elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Front Endocrinol*, 2024, 14: 1263650. doi:10.3389/fendo.2023.1263650.
- [6] 姜宏卫, 符 玮, 马瑜瑾, 等. 蒿甲醚对 C57BL/KsJ-db/db 小鼠糖脂代谢的影响[J]. *中草药*, 2019, 50(2): 481-90. doi:10.7501/j.issn.0253-2670.2019.02.030.
- [6] Jiang H W, Fu W, Ma Y J, et al. Effects of artemether on glucose and lipid metabolism in C57BL/KsJ-db/db mice[J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2019, 50(2): 481-90. doi:10.7501/j.issn.0253-2670.2019.02.030.
- [7] Jiang T, Du P, Liu D, et al. Exploring the glucose-lowering and anti-inflammatory immune mechanism of artemether by AMPK/mTOR pathway and microbiome based on multi-omics[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1520439. doi:10.3389/fphar.2025.1520439.
- [8] Weng W. Artemether regulates liver glycogen and lipid utilization through mitochondrial pyruvate oxidation in db/db mice[J]. *Am J Transl Res*, 2024, 16(1): 27-38. doi:10.62347/neas4467.
- [9] Dong Y. Artemether ameliorates type 1 diabetes mellitus by modulating glycolipid metabolism in skeletal muscle[J]. *Am J Transl Res*, 2025, 17(8): 5871-84. doi:10.62347/dehs8462.
- [10] Zhang X, Zhao Y, Chen S, et al. Anti-diabetic drugs and sarcopenia: emerging links, mechanistic insights, and clinical implications[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021, 12(6): 1368-79. doi:10.1002/jcsm.12838.
- [11] Huang Y, Yang Y, Liu G, et al. New clinical application prospects of artemisinin and its derivatives: a scoping review[J]. *Infect Dis Poverty*, 2023, 12(1): 115. doi:10.1186/s40249-023-01152-6.
- [12] Barazzoni R, Sievenpiper J L, Genton L, et al. Sarcopenic diabetes is an under-recognized and unmet clinical priority. A call for action from the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism and the Diabetes Nutrition Study Group[J]. *Clin Nutr*, 2025, 55: 208-18. doi:10.1016/j.clnu.2025.10.007.
- [13] Marchelek-Mysliwiec M, Nalewajska M, Turoń-Skrzypińska A, et al. The role of forkhead box O in pathogenesis and therapy of diabetes mellitus[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11611. doi:10.3390/ijms231911611.
- [14] Sandri M. Protein breakdown in muscle wasting: role of autophagy-lysosome and ubiquitin-proteasome[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(10): 2121-9. doi:10.1016/j.biocel.2013.04.023.
- [15] Bodine S C, Baehr L M. Skeletal muscle atrophy and the E3 ubiquitin ligases MuRF1 and MAFbx/atrogen-1[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 307(6): E469-84. doi:10.1152/ajpendo.00204.2014.

- 
- [16] Perry R J, Samuel V T, Petersen K F, et al. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes[J]. *Nature*, 2014, 510(7503): 84-91. doi:10.1038/nature13478.
- [17] Jang S Y, Choi K M. Impact of adipose tissue and lipids on skeletal muscle in sarcopenia[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2025, 16(4): e70000. doi:10.1002/jcsm.70000.

