

· 神经-内分泌-免疫调节研究 ·

基于整合药理学探讨芩连姜夏汤改善糖脂代谢紊乱的机制

任宗浩, 岳仁宋*

(成都中医药大学附属医院, 成都 610075)

[摘要] 目的:探究芩连姜夏汤治疗糖脂代谢紊乱的药效物质基础与作用机制。方法:借助中医药百科全书(ETCM)、基因名片数据库(GeneCards)等数据库预测芩连姜夏汤治疗2型糖尿病(T2DM)合并血脂异常的药物分子与治疗靶点,对治疗靶点进行蛋白质互作网络分析(PPI)、基因本体(GO)与京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析后筛选出关键成分与核心靶点,通过分子对接进行验证。随后采用SD大鼠制备含药血清 $1\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 地塞米松(DEX)诱导构建胰岛素抵抗(IR)-3T3-L1脂肪细胞模型。采用4种血清干预后,检测细胞葡萄糖消耗量及脂代谢水平,筛选含药血清最佳作用浓度。进一步采用质粒转染技术构建脂肪酸结合蛋白4(FABP4)过表达的IR-3T3-L1模型,应用蛋白免疫印迹法(Western blot)和实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)检测FABP4与过氧化物酶体增生激活受体 γ (PPARG)蛋白与mRNA表达,评估芩连姜夏汤对FABP4/PPARG信号通路的调控效应。结果:网络药理学结果显示,芩连姜夏汤治疗T2DM合并血脂异常的关键成分是黄芩素、金合欢素和 α 亚麻酸,核心靶点是FABP1、FABP4和PPARG;分子对接显示关键成分与核心靶点均具有良好对接活性。芩连姜夏汤含药血清可显著改善IR-3T3-L1脂肪细胞的葡萄糖摄取功能,胰岛素(INS)刺激下的葡萄糖消耗量显著提高($P<0.01$),细胞内总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、游离脂肪酸(FFA)含量显著降低($P<0.01$),中剂量含药血清的效果最佳。FABP4的过表达会显著降低IR-3T3-L1脂肪细胞的葡萄糖摄取能力,细胞内TC、TG和FFA的蓄积明显增加($P<0.05$)。而中剂量含药血清能显著改善FABP4过表达后的IR-3T3-L1脂肪细胞葡萄糖摄取能力,TC、TG和FFA的蓄积显著减少($P<0.01$),并降低细胞内FABP4的蛋白质与mRNA表达水平,同时PPARG的蛋白质与mRNA表达水平明显提高($P<0.05$)。结论:芩连姜夏汤能基于多成分改善IR-3T3-L1脂肪细胞中的糖脂代谢紊乱,其机制可能与FABP4/PPARG信号通路有关。

[关键词] 脂肪酸结合蛋白4(FABP4); 过氧化物酶体增生激活受体 γ (PPARG); 辛开苦降法; 芩连姜夏汤; 糖脂代谢紊乱

[中图分类号] R277;R285;R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)14-0237-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20251839

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20250916.1845.001>

[网络出版日期] 2025-09-17 10:24:29 **[增强出版附件]** 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>



Exploring Ameliorating Mechanism of Qinlian Jiangxia Decoction for Glucose and Lipid Metabolism Disorders Based on Integrated Pharmacology

REN Zonghao, YUE Rensong*

(Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the pharmacological basis and mechanism of Qinlian Jiangxia decoction (QLJXD) in the treatment of glucose and lipid metabolism disorders. **Methods:** The Encyclopedia of Traditional Chinese Medicine (ETCM) and the GeneCards database were used to predict the active components and targets of QLJXD in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) combined with dyslipidemia. The key components and core targets were screened following protein-protein interaction (PPI) network, Gene Ontology (GO), and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) analyses of the targets and then verified by molecular docking. SD rats were used to prepare the QLJXD-mediated serum, and a 3T3-L1 adipocyte model of insulin resistance (IR) was constructed with $1\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ dexamethasone (DEX). After intervention with four sera, cell glucose consumption and lipid metabolism levels were measured to screen the optimal action concentration of the medicated serum.

[收稿日期] 2025-06-03

[基金项目] 四川省科技计划重点研发项目(2022YFS0382)

[第一作者] 任宗浩, 博士, 住院医师, 从事中医药防治内分泌代谢疾病的基础研究, E-mail: 821654881@qq.com

[通信作者] *岳仁宋, 博士, 主任医师, 从事中医药防治内分泌代谢疾病的基础研究, E-mail: songrenyue@cduetcm.edu.cn

A 3T3-L1 adipocyte model of IR with fatty acid-binding protein 4 (FABP4) overexpression was further constructed by plasmid transfection. Western blot and Real-time quantitative PCR (Real-time PCR) were employed to determine the expression of FABP4 and peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARG) at protein and mRNA levels, respectively, on the basis of which the regulatory effect of QLJXD on the FABP4/PPARG pathway was evaluated. **Results:** Network pharmacology revealed that the key active components of QLJXD in treating T2DM complicated with dyslipidemia were baicalein, acacetin, and α -linolenic acid, and FABP1, FABP4, and PPARG were the core targets. Molecular docking showed good binding activity between the key components and core targets. QLJXD-medicated serum improved the glucose uptake capacity, increased insulin (INS)-stimulated glucose consumption ($P<0.01$), and reduced total cholesterol (TC), triglyceride (TG), and free fatty acid (FFA) levels ($P<0.01$) in the 3T3-L1 adipocyte model of IR, with the medium-dose-medicated serum demonstrating the most potent effects. Overexpression of FABP4 impaired the glucose uptake capacity in the 3T3-L1 adipocyte model of IR and promoted intracellular accumulation of TC, TG, and FFA ($P<0.05$). The medium-dose-medicated serum improved glucose uptake capacity and reduced the accumulation of TC, TG, and FFA ($P<0.01$), while decreasing the protein and mRNA expression levels of FABP4 and concomitantly increasing the protein and mRNA levels of PPARG ($P<0.05$) in the 3T3-L1 adipocyte model of IR with FABP4 overexpression. **Conclusion:** The QLJXD-medicated serum has been evidenced to ameliorate glucose and lipid metabolism disorders in the 3T3-L1 adipocyte model of IR through multiple components, with the mechanism related to the FABP4/PPARG signaling pathway.

[Keywords] fatty acid-binding protein 4 (FABP4); peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARG); method of pungent dispersing and bitter descending; Qinlian Jiangxia decoction (QLJXD); glucose and lipid metabolism disorders

2型糖尿病(T2DM)和血脂异常均是危害人类健康的常见疾病,并且2种疾病都是冠状动脉粥样硬化性心脏病和心力衰竭的独立危险因素^[1-2],二者共存显著增加动脉粥样硬化负担与心脏代谢事件风险,是临床精准干预与药物减重、控糖、调脂并管理的重点人群。尽管T2DM和血脂异常均可单独出现,但流行病学研究显示T2DM患者的血脂异常率介于72%~85%,显著高于普通人群,在分子病理层面,胰岛素抵抗与脂毒性互为因果,脂肪酸结合蛋白4(FABP4)/过氧化物酶体增生激活受体 γ (PPARG)信号通路在脂肪细胞脂肪酸转运、分化与胰岛素敏感性调控中居核心地位,成为代谢综合征干预的重要药理靶点^[3-5]。现代医学针对T2DM合并血脂异常的治疗以控制血糖、纠正脂代谢紊乱和生活方式干预为主,其中控制血糖和纠正脂代谢紊乱常采用多种药物联合干预。但是,这些药物在发挥其治疗作用的同时,亦可能带来肝损伤、增加心力衰竭风险等不良反应^[6-7],因此,探索兼具多通路调控、疗效与安全性平衡的方案具有现实必要性。半夏泻心汤出自仲景所撰《伤寒论》,是治疗痞证的专方,岳仁宋教授在多年的研究中发现,半夏泻心汤不仅能有效改善高血糖,缓解胰岛素抵抗,还可纠正脂代谢紊乱^[8-10]。岳教授将半夏泻心汤进行化裁,去原方中的人参、大枣、甘草,独留黄芩、黄连、干姜、半夏,即为芩连姜夏汤。此方专精于辛开苦降。该方可显著降低T2DM模型大鼠空腹血糖,纠正脂代谢紊乱^[11]。但芩连姜夏汤改善糖脂代谢紊乱的药效物质和作用机制仍需进行进一步探究。

基于上述认识,本研究借助网络药理学预测芩

连姜夏汤在改善糖脂代谢紊乱中的关键成分与潜在靶点,聚焦FABP4/PPARG信号通路,结合分子对接进行体外验证;在细胞学层面,以地塞米松(DEX)诱导的胰岛素抵抗(IR)-3T3-L1脂肪细胞为基础模型,并构建FABP4过表达模型,系统评估芩连姜夏汤含药血清对葡萄糖消耗与脂质累积的影响,同时检测FABP4、PPARG蛋白及mRNA表达变化,以阐明其可能的作用通路。

综上,本研究在保留传统有效配伍的同时,引入现代多组学与分子生物学手段,期望为T2DM合并血脂异常的综合干预提供可验证的靶点与物质基础依据,并为后续有效物质入血成分的精准鉴定与下游信号机制研究奠定基础。芩连姜夏汤方剂机制图见增强出版附加材料。

1 材料

1.1 动物 雄性SPF级SD大鼠(10~12周龄,体重290~310g),购自成都达硕实验动物有限公司,动物合格证号SCXK(川)2020-0030。饲养于成都中医药大学中医脏腑病证实验室,实验动物许可证号SYXK(川)2017-179。

1.2 伦理 实验方案经成都中医药大学附属医院动物伦理委员会批准,伦理审查编号2023DL-031。

1.3 细胞系 3T3-L1小鼠胚胎成纤维细胞,上海iCell公司,货号iCell-m066。

1.4 方剂与来源 芩连姜夏汤组方:黄芩9g、黄连3g、干姜9g、半夏12g;中药配方颗粒由四川新绿色药业科技发展有限公司提供(批号7001110901),经成都中医药大学附属医院药剂科鉴定,符合《中华人民共和国药典》(2020年版)规定,质量合格。

1.5 试剂 游离脂肪酸(FFA)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)测定试剂盒(南京建成生物工程研究所有限公司,批号分别为A042-1-1、A111-2-1、A110-2-1); β -肌动蛋白(β -actin)、FABP4、PPARG抗体、辣根过氧化物酶标记山羊抗兔二抗(爱博泰克生物科技有限公司,批号分别为S0001、A0232、A11183、AS014);Opti-MEM™ I减血清培养基(美国Gibco公司,批号31985062);Lipofectamine™ 2000转染试剂(美国Thermo Fisher公司,批号11668027);总RNA提取试剂盒、逆转录试剂盒(南京诺唯赞生物科技股份有限公司,货号分别为RC112、R323-01);HiScript® III RT SuperMix for qPCR (+gDNA wiper);ChamQ Universal SYBR® qPCR Master Mix实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)试剂盒(南京诺唯赞生物科技股份有限公司,货号Q711-02);油红O染色液(美国Sigma公司,批号s2255)。

1.6 仪器 Forma™ Steri-Cycle i160型CO₂细胞培养箱、Applied Biosystems™ QuantStudio™ 5型Real-time PCR仪、Varioskan LUX型酶标仪(美国Thermo Fisher公司),IX73型倒置显微镜(日本Olympus公司),5804型低速离心机、5417R型高速冷冻离心机(德国Eppendorf公司),PowerPac™ Basic型电泳仪(美国Bio-Rad公司),DYCZ-40E型转膜仪(北京六一仪器厂),5200型化学发光成像系统(中国Tanon公司),Sartorius BSA224S型电子天平(德国赛多利斯公司)。

2 方法

2.1 芩连姜夏汤活性成分筛选及作用靶点预测

在中医药百科全书(ETCM)数据库(<http://www.tcmip.cn/ETCM2/front/#/>)中以成药性定量评估值(QED) ≥ 0.67 为标准筛选黄芩、黄连、干姜、半夏的活性成分和靶点;在DCABM-TCM数据库(<http://bionet.ncpsb.org.cn/dcabm-tcm>)检索4种中药的活性成分和预测靶点。对2个数据库所得结果进行合并、去重。所有靶点数据均通过UniProt数据库(<https://www.uniprot.org/>)进行标准化处理。

2.2 芩连姜夏汤治疗T2DM合并血脂异常的成分及靶点筛选 以“Type 2 diabetes mellitus”“T2DM”“Hyperlipidemia”“Dyslipidemia”为关键词,分别在基因名片数据库(GeneCards, <https://www.genecards.org/>)、在线人类孟德尔遗传数据库(OMIM, <https://omim.org/>)和DrugBank(<https://go.drugbank.com/>)检索疾病关联靶点,以“Relevance

score”的中值进行靶点筛选,对3个数据库靶点进行合并、去重,建立疾病数据库。利用Venny平台(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)对芩连姜夏汤靶点数据库和疾病数据库取交集,得到作用靶点。利用Cytoscape构建“活性成分-治疗靶点-疾病”网络。

2.3 治疗靶点的蛋白质互作网络分析(PPI)构建

在蛋白互作网络分析数据库(STRING, <https://cn.string-db.org/>)中对2.2项所得交集靶点进行PPI网络分析,物种选择为人类,最低交互分数0.4;导入Cytoscape,应用CytoHubba插件进行拓扑学分析,筛选Hub基因。

2.4 基因本体(GO)与京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析 在Metascape(<https://metascape.org/>)中对2.2项获得的交集靶点进行GO与KEGG富集分析,通过“微生信”平台进行可视化展示。

2.5 “中药-活性成分-关键靶点-核心通路-疾病”网络构建 对2.4项所得KEGG富集结果进行筛选,利用Cytoscape 3.9.1构建网络。以度值(Degree)为标准筛选核心靶点和关键成分,并借助SwissADME平台类药性算法进行筛选。

2.6 分子对接 在PubChem查询关键成分3D结构文件,经Chem3D、AutoDockTools-1.5.7进行能量最小化等预处理;在蛋白质结构数据库(PDB)获取核心靶点蛋白结构,应用PyMOL、AutoDockTools-1.5.7去除水分子、加氢等预处理;基于AutoDock Vina对关键成分与核心靶点进行分子对接,并用PyMOL可视化。

2.7 大鼠含药血清的制备 参考《伤寒论》及相关研究,按人与大鼠给药换算系数1:6.3,折算出大鼠常规用量3.47 g·kg⁻¹,低剂量1.73 g·kg⁻¹,高剂量6.94 g·kg⁻¹[12-13]。将16只大鼠随机分为空白组,芩连姜夏汤低、中、高剂量组,每组4只,各组大鼠每日灌胃2次,连续3 d[14-16]。末次给药后1 h,3%戊巴比妥钠生理盐水溶液按30 mg·kg⁻¹麻醉,经腹主动脉采血。血液4℃静置0.5~1 h,以3 000 r·min⁻¹离心10 min(离心半径10 cm),分离血清;56℃水浴灭活30 min,0.22 μ m微膜过滤,-80℃保存。

2.8 细胞诱导分化与鉴定(油红O染色法观察)

取对数生长期3T3-L1前脂肪细胞,接种6孔板,传代 ≥ 3 次后使用。融合后接触抑制2 d,更换含10%胎牛血清高糖杜氏改良老鹰培养基(DMEM)培养基,用诱导液1[0.5 mmol·L⁻¹ 3-异丁基-1-甲基

黄嘌呤、 $10\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 胰岛素(INS)、 $1\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ DEX]诱导48 h;改用诱导液2($10\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ INS)继续诱导48 h;随后换含10%胎牛血清高糖DMEM完全培养液,每2 d换液,诱导8~12 d。以90%~95%细胞呈戒环样且油红O染色显示大量脂滴为分化成功标准。油红O染色步骤:细胞固定后,加入0.5%油红O工作液室温避光染色30 min,弃染液,60%异丙醇洗去多余染料,PBS洗涤,显微镜下观察并采集图像($\times 200$)。

2.9 IR-3T3-L1 细胞模型构建与分组 用 $1\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ DEX诱导建立IR模型^[17]。分为Control组与IR组,分别以常规诱导液与含 $1\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ DEX诱导液处理。采用葡萄糖氧化酶-过氧化物酶法测定葡萄糖消耗量,并引入 $1\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ INS作为干预变量。

含药血清干预与分组(24 h):Control组分为Control+10%空白血清组、Control+10%空白血清+INS组。

IR组分为IR+10%空白血清组、IR+10%空白血清+INS组、IR+10%低剂量含药血清组、IR+10%低剂量含药血清+INS组、IR+10%中剂量含药血清组、IR+10%中剂量含药血清+INS组、IR+10%高剂量含药血清组、IR+10%高剂量含药血清+INS组。

2.10 酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测各组3T3-L1细胞上清FFA、TG与TC含量 采用ELISA试剂盒测定各组细胞培养液上清FFA、TG和TC含量,具体分组:Control+10%空白血清组、IR+10%空白血清组、IR+10%低剂量含药血清组、IR+10%中剂量含药血清组、IR+10%高剂量含药血清组。

2.11 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测3T3-L1细胞中FABP4与PPARG蛋白表达 总蛋白提取与定量:按试剂盒操作,取 $30\text{ }\mu\text{g}$ 进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离(12%),恒压/恒流电泳: 80 V (堆积胶20 min) $\rightarrow 120\text{ V}$ (分离胶60~90 min);转膜至聚偏二氟乙烯(PVDF)(湿转,300 mA,90 min,4 $^{\circ}\text{C}$),5%脱脂奶粉或牛血清白蛋白(BSA)封闭1 h。孵育FABP4(1:1 000),PPARG(1:1 000), β -actin(1:5 000)一抗,4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。次日,用TBST缓冲液洗涤PVDF膜3次,每次10 min。然后加入辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗(1:5 000)。二抗孵育结束后,用TBST缓冲液洗涤PVDF膜3次,每次10 min。增强化学发光法(ECL)显色并成像,Image J或同类软件进行灰度分析。

2.12 Real-time PCR 检测3T3-L1细胞FABP4与PPARG mRNA表达 使用HiScript[®] III RT

SuperMix for qPCR(+gDNA wiper)试剂盒进行RNA反转录。反应条件为42 $^{\circ}\text{C}$ 孵育2 min去除基因组DNA,随后于50 $^{\circ}\text{C}$ 反转录15 min,最后在85 $^{\circ}\text{C}$ 处理5 s终止反应。随后进行Real-time PCR反应,反应体系20 μL 。扩增程序为95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性30 s;然后进行40个循环,包括95 $^{\circ}\text{C}$ 变性10 s、60 $^{\circ}\text{C}$ 退火/延伸30 s。熔解曲线分析,程序设定为65 $^{\circ}\text{C}$ 至95 $^{\circ}\text{C}$,每步升温0.5 $^{\circ}\text{C}$,保持5 s/步。采用相对定量方法 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 进行数据分析。引物由生工生物工程(上海)有限公司合成,引物信息见表1。

表1 引物序列

Table 1 Primers sequences

引物	序列(5'-3')	长度/bp
β -actin	上游CTACCTCATGAAGATCCTGACC	154
	下游CACAGCTTCTCTTTGATGTAC	
FABP4	上游TGGCTTTGTCTGTTTCTCCTCTCC	120
	下游TTCCGCTCCTCCTCCTCTGG	
PPARG	上游CCAAGAATACCAAAGTGCGATC	128
	下游TTCCGCTCCTCCTCCTCTGG	

2.13 统计学方法 所有实验均重复至少3次,采用SPSS 26.0软件进行统计分析。正态性检验采用Shapiro-Wilk法,若数据符合正态分布,则用 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用Levene法进行方差齐性分析,若方差齐则采用单因素方差分析(One-way ANOVA)评估各组间差异的显著性,采用Tukey's HSD法进行两两比较。方差不齐时,采用Welch法进行比较。若数据不符合正态分布,使用Kruskal-Wallis法进行比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 芩连姜夏汤活性成分及作用靶点 将中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)数据库、ETCM数据库和DCABM-TCM数据库中的芩连姜夏汤有效成分进行合并、去重后共得到黄芩45个,黄连19个,干姜13个,半夏13个,芩连姜夏汤4味中药共包含80个活性成分。在UniProt数据库中对80个活性成分所关联的靶点进行信息标准化处理后得到生物靶点345个。

3.2 芩连姜夏汤治疗T2DM合并血脂异常靶点 T2DM合并血脂异常的靶点在GeneCards数据库中检索到1 451个,OMIM数据库564个,DurgBank数据库158个,合并去重后共计1 738个。将疾病数据库与2.1项所得到的芩连姜夏汤靶点取交集,得到交集靶点169个。应用Cytoscape3.9.1软件将芩

连姜夏汤治疗T2DM合并血脂异常的“活性成分-治疗靶点-疾病”网络进行可视化,该网络涵盖了253个节点及932条关联线,见增强出版附加材料。

3.3 治疗靶点的PPI网络 应用STRING数据库建立169个治疗靶点的PPI网络,分别使用CytoHubba插件中的最大集团中心性算法(MCC)、最大邻域分量算法(MNC)和度值对PPI网络进行拓扑学分析。通过综合这3种算法的结果,筛选出了14个治疗靶点的Hub基因,见增强出版附加材料。

3.4 GO和KEGG通路富集分析 在Metascape平台进行的GO富集分析得到了1868条BP,包含细胞对脂质的反应等;95个CC,包含膜筏等;288项MF,包含激酶调节活性等,基于富集度选取排名前10的GO分析结果。KEGG通路富集分析得到通路197条,包括脂质和动脉粥样硬化、IR通路、胰岛素信号通路等,根据P值选取显著性前10的通路,见增强出版附加材料。

3.5 “中药-活性成分-治疗靶点-关键通路”网络构建 应用Cytoscape 3.9.1软件将3.2项与3.4项的分析结果加以整合,构建描述“中药-活性成分-治疗靶点-关键通路”相互作用的网络,该网络涵盖了141个节点及487条关联线,见增强出版附加材料。根据度值筛选出FABP1、PPARG是排名前2的核心靶点,槲皮素、黄芩素、 β 谷甾醇、金合欢素和 α 亚麻酸是排名前5的关键成分。经由SwissADME平台筛选, β 谷甾醇不符合胃肠吸收度为High这一标准,故舍去^[18]。

3.6 核心靶点与关键成分的分子对接 查阅文献后发现,脂肪酸结合蛋白家族成员呈现组织特异性表达模式。其中,FABP1主要定位于肝实质细胞及肠道上皮细胞,而FABP4作为FABP1的同族蛋白,主要表达于脂肪细胞与巨噬细胞,且FABP4可通过调控脂质代谢相关信号通路,介导脂质储存、动态转运及 β 氧化等关键代谢过程,在T2DM合并血脂异常、炎症和动脉粥样硬化的相关研究中更为丰富^[19-22]。故选择3.5项所得的FABP1、PPARG和FABP4作为分子对接的受体,考虑到槲皮素的特异性欠佳,故选择黄芩素、金合欢素和 α 亚麻酸作为配体,应用AutoDock Vina对9种组合进行分子对接运算,见增强出版附加材料。

3.7 3T3-L1细胞诱导分化与鉴定 未进行成脂分化诱导的3T3-L1细胞表现为成纤维细胞样形状,特点是呈梭形,细胞浆内没有油滴。3T3-L1经诱导分化后,采用油红O染色,在显微镜下观察,可以看到

90%以上细胞形态发生改变,分化为成熟脂肪细胞,见图1。未诱导前3T3-L1细胞呈梭形,细胞内无脂滴。诱导后的3T3-L1细胞形态转变为“戒指环”状,且可见透亮的油滴布满细胞浆,细胞核被推到边缘,脂肪聚集增多。说明3T3-L1细胞诱导成功可以进行后续实验。

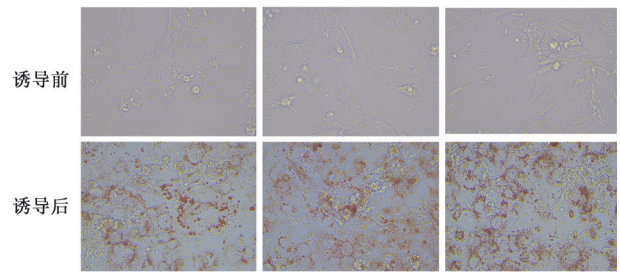


图1 油红O染色观察3T3-L1细胞形态变化(倒置显微镜,×200)

Fig. 1 Morphological changes of 3T3-L1 adipocytes observed by oil red O staining (inverted microscope, ×200)

3.8 葡萄糖消耗实验分析 芩连姜夏含药血清对3T3-L1脂肪细胞IR的调节作用 本研究通过DEX诱导建立IR-3T3-L1脂肪细胞模型,利用葡萄糖消耗实验对IR模型进行鉴定,并使用低、中、高3种浓度的含药血清干预IR-3T3-L1脂肪细胞,见表2。与Control+空白血清组比较,Control+空白血清+INS组葡萄糖消耗量显著提高($P<0.01$),提示 $1\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ INS可刺激3T3-L1脂肪细胞对葡萄糖的摄取、增加葡萄糖消耗量;与Control+空白血清组比较,IR+空白血清组葡萄糖消耗量显著降低($P<0.01$),提示 $1\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ DEX所诱导的IR-3T3-L1脂肪细胞出现IR现象。与IR+空白血清组比较,仅IR+中剂量含药血清组的葡萄糖消耗量显著升高($P<0.01$);与IR+空白血清+INS组比较,IR+中剂量含药血清+INS组和IR+高剂量含药血清+INS组的葡萄糖消耗量均显著升高($P<0.01$)。结果提示,中剂量的芩连姜夏汤对增强IR-3T3-L1脂肪细胞的葡萄糖摄取能力及改善IR的作用更为显著。

3.9 芩连姜夏含药血清对IR-3T3-L1脂肪细胞脂质代谢的调节作用 与正常3T3-L1脂肪细胞比较,IR-3T3-L1脂肪细胞内FFA、TC、TG含量显著增加($P<0.01$);相较于IR模型组,低剂量芩连姜夏汤含药血清对细胞内脂质蓄积的改善没有统计学意义;中剂量组细胞FFA、TC、TG均显著下降($P<0.01$);高剂量组细胞FFA、TC、TG明显下降($P<0.05$),见表3。结果提示,低剂量芩连姜夏汤对于IR-3T3-L1脂肪细胞中的脂质蓄积现象没有明显改善作用,中剂量和高剂量有较为显著的改善作用。

表2 芩连姜夏汤含药血清对IR-3T3-L1脂肪细胞葡萄糖消耗的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 2 Effect of Qinlian Jiangxia decoction-medicated serum on glucose consumption of IR-3T3-L1 adipocytes ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	体积分数/%	葡萄糖消耗量/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$
Control+空白血清组	10	7.68±0.79
Control+空白血清+INS组	10	10.76±0.64 ¹⁾
IR+空白血清组	10	3.48±1.36 ¹⁾
IR+空白血清+INS组	10	3.78±0.73
IR+低剂量含药血清组	10	4.77±0.49
IR+低剂量含药血清+INS组	10	5.94±0.37
IR+中剂量含药血清组	10	6.82±0.73 ²⁾
IR+中剂量含药血清+INS组	10	9.24±0.56 ³⁾
IR+高剂量含药血清组	10	5.05±0.89
IR+高剂量含药血清+INS组	10	6.89±0.65 ³⁾

注:与Control+空白血清组比较¹⁾ $P<0.01$;与IR+空白血清组比较²⁾ $P<0.01$;与IR+空白血清+INS组比较³⁾ $P<0.01$

与Control+空白血清组比较,IR+空白血清组细胞内FFA、TC、TG显著升高,差异具有统计学意义($P<0.01$);与IR+空白血清组比较,IR+低剂量含药血清组三项指标下降但差异无统计学意义;IR+中剂量含药血清组FFA、TC、TG显著下降($P<0.01$);

表3 芩连姜夏汤含药血清对IR-3T3-L1脂肪细胞脂质代谢的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 3 Effect of Qinlian Jiangxia decoction-medicated serum on lipid metabolism of IR-3T3-L1 adipocytes ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	体积分数/%	FFA/ $\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}$	TC/ $\text{mmol}\cdot\text{g}^{-1}$	TG/ $\text{mmol}\cdot\text{g}^{-1}$
Control+空白血清组	10	1.77±0.26	0.14±0.03	0.17±0.02
IR+空白血清组	10	5.03±0.47 ¹⁾	0.39±0.06 ¹⁾	0.34±0.03 ¹⁾
IR+低剂量含药血清组	10	4.17±0.84	0.31±0.05	0.29±0.04
IR+中剂量含药血清组	10	2.63±0.49 ³⁾	0.21±0.05 ³⁾	0.21±0.04 ³⁾
IR+高剂量含药血清组	10	3.37±0.70 ²⁾	0.24±0.05 ²⁾	0.25±0.03 ²⁾

注:与Control+空白血清组比较¹⁾ $P<0.01$;与IR+空白血清组比较²⁾ $P<0.05$,³⁾ $P<0.01$

与空白载体+空白血清组比较,过表达FABP4+空白血清组的FFA、TC、TG含量明显提高($P<0.05$, $P<0.01$),提示FABP4的过表达加重了IR-3T3-L1细胞内的脂质蓄积;与过表达FABP4+空白血清组比较,过表达FABP4+中剂量含药血清组中的FFA、TC、TG含量明显下降($P<0.05$),见表5。提示中剂量含药血清能纠正FABP4过表达所引起的脂质蓄积。

3.11 芩连姜夏汤含药血清对过表达FABP4后的IR-3T3-L1脂肪细胞PPARG蛋白表达的影响 与空白载体+空白血清组比较,空白载体+含药血清组细胞内FABP4蛋白表达明显降低($P<0.05$),PPARG蛋白表达显著升高($P<0.01$);与空白载体+空白血清组

IR+高剂量含药血清组FFA、TC、TG明显下降,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表3。结果提示,低剂量芩连姜夏汤对IR-3T3-L1脂肪细胞脂质蓄积的改善不显著,而中剂量与高剂量均表现出较为显著的改善作用。

3.10 芩连姜夏汤含药血清联合过表达FABP4对IR-3T3-L1脂肪细胞糖脂代谢的影响 基于3.8项和3.9项结果,选择芩连姜夏汤中剂量含药血清对过表达FABP4的IR-3T3-L1脂肪细胞进行干预,并检测各组细胞内葡萄糖消耗量,与空白载体+空白血清组比较,过表达FABP4+空白血清组的葡萄糖消耗量明显减少($P<0.05$);与空白载体+空白血清+INS组比较,过表达FABP4+空白血清+INS组的葡萄糖消耗量亦明显减少($P<0.05$),提示FABP4的过表达会降低IR-3T3-L1细胞的葡萄糖摄取能力和对INS的敏感性。与过表达FABP4+空白血清组比较,过表达FABP4+中剂量含药血清组的葡萄糖消耗量显著增加($P<0.01$);与过表达FABP4+空白血清+INS组比较,过表达FABP4+中剂量含药血清+INS组的葡萄糖消耗量亦显著增加($P<0.01$),见表4。提示中剂量含药血清能显著改善FABP4过表达后的IR-3T3-L1细胞的葡萄糖摄取能力和对INS的敏感性。

比较,过表达FABP4+空白血清组细胞内FABP4蛋白表达显著升高($P<0.01$),PPARG蛋白表达显著降低($P<0.01$);与过表达FABP4+空白血清组比较,过表达FABP4+含药血清组细胞内FABP4蛋白表达明显降低($P<0.05$),PPARG蛋白表达明显升高($P<0.05$),见图2、表6。提示质粒转染能够有效升高IR-3T3-L1脂肪细胞内FABP4蛋白表达,且FABP4表达升高时PPARG蛋白表达降低;中剂量芩连姜夏汤可部分逆转FABP4过表达并改善PPARG低表达状态。

Real-time PCR结果显示,与空白载体+空白血清组比较,在同样使用了空白质粒载体处理后,空白载体+含药血清组细胞内的FABP4 mRNA表达量

表4 芩连姜夏汤中剂量含药血清对过表达FABP4的IR-3T3-L1脂肪细胞葡萄糖消耗的影响($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 4 Effect of medium-dose Qinlian Jiangxia decoction-medicated serum on glucose consumption in FABP4-overexpressing IR-3T3-L1 adipocytes ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	体积分数/%	葡萄糖消耗量/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$
空白载体+空白血清组	10	3.34±0.61
空白载体+空白血清+INS组	10	3.94±0.56
过表达FABP4+空白血清组	10	1.47±0.22 ¹⁾
过表达FABP4+空白血清+INS组	10	2.06±0.26 ³⁾
空白载体+中剂量含药血清组	10	8.36±0.46 ²⁾
空白载体+中剂量含药血清+INS组	10	9.65±0.60 ⁴⁾
过表达FABP4+中剂量含药血清组	10	4.94±0.69 ⁵⁾
过表达FABP4+中剂量含药血清+INS组	10	6.30±0.43 ⁶⁾

注:与空白载体+空白血清组比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与空白载体+空白血清+INS组比较³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$;与过表达FABP4+空白血清组比较⁵⁾ $P<0.01$;与过表达FABP4+空白血清+INS组比较⁶⁾ $P<0.01$

明显降低($P<0.05$),PPARG mRNA 表达量并未显著增加;在利用质粒转染技术对IR-3T3-L1脂肪细胞进行FABP4的过表达之后,与空白载体+空白血清组比较,过表达FABP4+空白血清组细胞内FABP4

表5 芩连姜夏汤中剂量含药血清对FABP4过表达IR-3T3-L1脂肪细胞脂质代谢的影响($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 5 Effect of medium-dose Qinlian Jiangxia decoction-medicated serum on lipid metabolism in FABP4-overexpressing IR-3T3-L1 adipocytes ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	体积分数/%	FFA/ $\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}$	TC/ $\text{mmol}\cdot\text{g}^{-1}$	TG/ $\text{mmol}\cdot\text{g}^{-1}$
空白载体+空白血清组	10	5.34±0.33	0.41±0.05	0.33±0.04
过表达FABP4+空白血清组	10	7.59±0.98 ²⁾	0.68±0.08 ²⁾	0.44±0.03 ¹⁾
空白载体+中剂量含药血清组	10	2.94±0.54 ²⁾	0.23±0.04 ¹⁾	0.21±0.03 ¹⁾
过表达FABP4+中剂量含药血清组	10	5.53±0.53 ³⁾	0.52±0.05 ³⁾	0.34±0.03 ³⁾

注:与空白载体+空白血清组比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与过表达FABP4+空白血清组比较³⁾ $P<0.05$ (表6同)

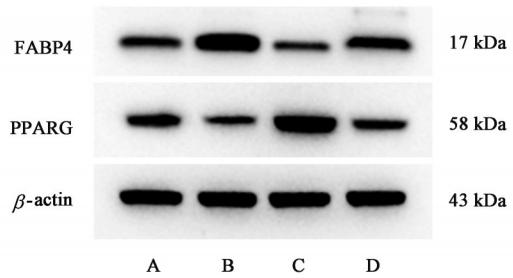
表6 芩连姜夏汤含药血清对过表达FABP4的IR-3T3-L1脂肪细胞PPARG与FABP4蛋白表达的影响($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 6 Effect of Qinlian Jiangxia decoction-medicated serum on PPARG and FABP4 protein expression in FABP4-overexpressing IR-3T3-L1 adipocytes ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	血清浓度/%	FABP4/ β -actin	PPARG/ β -actin
空白载体+空白血清组	10	1.00±0.10	1.00±0.11
过表达FABP4+空白血清组	10	3.06±0.04 ²⁾	0.46±0.04 ²⁾
空白载体+中剂量含药血清组	10	0.60±0.08 ¹⁾	1.83±0.20 ²⁾
过表达FABP4+中剂量含药血清组	10	2.02±0.26 ³⁾	0.79±0.08 ³⁾

4 讨论

中医经典并无“T2DM、血脂异常”之病名,学界多分别归属为“消渴/脾瘕”与“脂浊/膏浊”。李东垣强调脾胃为后天之本、内伤脾胃百病由生;岳仁宋教授据此提出“脾主升清、胃主降浊,升降协调则气



注:A.空白载体+空白血清组;B.过表达FABP4+空白血清组;C.空白载体+中剂量含药血清组;D.过表达FABP4+中剂量含药血清组
图2 质粒转染后IR-3T3-L1细胞FABP4与PPARG蛋白表达电泳
Fig. 2 Electrophoresis of FABP4, PPARG protein expression of IR-3T3-L1 adipocytes after plasmid transfection

mRNA 表达量显著增加($P<0.01$),PPARG mRNA 表达量显著降低($P<0.01$);与过表达FABP4+空白血清组比较,过表达FABP4+含药血清组细胞内FABP4 mRNA 表达量显著下降($P<0.01$),PPARG mRNA 表达量明显增加,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表7。提示质粒转染FABP4能显著增加IR-3T3-L1脂肪细胞内FABP4 mRNA 表达,同时会导致PPARG mRNA 表达降低,中剂量芩连姜夏汤可以部分逆转FABP4 mRNA 过表达,同时改善PPARG mRNA 低表达。

机得以通畅、饮食精微得以转运”的病机框架^[23]。若脾胃失司、升降失调,精微留滞化为“离经之精”,郁久成“糖毒、脂毒”,加重脏腑经络壅滞,此即“脾不散精”之要害^[24-25]。基于此,岳教授化裁半夏泻心汤为芩连姜夏汤,去原方中的人参、大枣、甘草,避

表7 芩连姜夏汤含药血清对过表达FABP4的IR-3T3-L1脂肪细胞FABP4与PPARG mRNA表达的影响($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 7 Effect of Qinlian Jiangxia decoction-mediated serum on FABP4 and PPARG mRNA expression in FABP4-overexpressing IR-3T3-L1 adipocytes ($\bar{x}\pm s, n=3$)

组别	体积分数/%	FABP4	PPARG
空白载体+空白血清组	10	1.01±0.16	1.01±0.13
过表达FABP4+空白血清组	10	3.03±0.16 ²⁾	0.42±0.02 ²⁾
空白载体+中剂量含药血清组	10	0.52±0.12 ¹⁾	1.24±0.14
过表达FABP4+中剂量含药血清组	10	1.87±0.26 ⁴⁾	0.74±0.10 ³⁾

注:与空白载体+空白血清组比较¹⁾ $P<0.05$,²⁾ $P<0.01$;与过表达FABP4+空白血清组比较³⁾ $P<0.05$,⁴⁾ $P<0.01$

免过于滋补而助内邪,留姜夏之辛以悦脾,芩连之苦以和胃。方中黄芩黄连,功可清热燥湿、泻火解毒。干姜功可温中散寒,助阳化饮。半夏功可燥湿化痰,降逆消痞。《黄帝内经》有云:“辛甘发散为阳,酸苦通泄为阴”,黄芩、黄连均味苦性寒,虽与干姜、半夏之温性相异,然寒温相制反成调和之机。此四药合用,阴阳互济,寒温并用,正应《四圣心源》所提到的“中气者,和济水火之机,升降金木之轴”。如此升降相因,则脾能散精上归于肺,胃可腐熟下运糟粕,水谷精微能够四布,壅滞浊毒得以自除。

本研究借助网络药理学预测出芩连姜夏汤治疗T2DM合并血脂异常的80种活性成分中,黄芩素、金合欢素和 α 亚麻酸作为关键成分,均具有抗炎、改善IR、减少脂质沉积的作用^[26-30]。核心靶点FABP1和FABP4同属于脂质伴侣蛋白家族,可通过与FFA结合,调节细胞中的脂质转运及INS相关信号通路^[31]。而PPARG不仅能调控细胞对INS的敏感性,还参与细胞内的脂质代谢过程^[32]。分子对接结果显示,核心靶点与关键成分之间的结合能均低于 $-7.0 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ($1 \text{ cal}\approx 4.184 \text{ J}$),证实了芩连姜夏汤能有效作用于治疗靶点^[33]。

IR是T2DM、血脂异常等代谢相关病变的共同病理学基础,在疾病进展和演变中发挥了关键作用^[34-36]。有研究表明,血清FABP4升高与高血糖、IR和血脂异常的发生呈正相关,而血清PPARG升高则呈负相关^[37-38]。芩连姜夏汤改善IR状态下的脂肪细胞糖脂代谢紊乱机制图见增强出版附加材料,在生理状态下,配体(通常是脂质分子,例如FFA)与FABP4结合的同时会促进FABP4在细胞内的表达,随后FABP4会携带配体进入细胞核,进而激活PPARG,最终FABP4可在脱离配体的情况下进行核输出^[39-40]。在小鼠附睾脂肪组织中,FABP4的高表达与PPARG的低表达呈现显著相关性,FABP4可通过促进PPARG蛋白的泛素化加快其降解速度^[41]。体外研究亦表明,外源性的FABP4能显著下调脂肪

组织中PPARG的表达并干扰脂肪细胞的分化与脂质分解过程^[42]。此外,FABP4还可通过抑制PPARG的蛋白质翻译过程,加重细胞中的脂质蓄积,提高炎症因子水平^[43]。

鉴于本研究以3T3-L1脂肪细胞复制IR模型,选取FABP4为质粒转染目标基因。转染后FABP4蛋白与mRNA显著上调,而PPARG蛋白与mRNA显著下调,且与既往研究一致^[41];同时出现葡萄糖摄取与INS反应性下降,细胞内FFA、TG、TC升高,提示FABP4过表达加重糖脂代谢紊乱并恶化IR。进一步观察到,芩连姜夏汤含药血清可抑制FABP4过表达、促进PPARG在转录与翻译层面恢复,从而改善因FABP4过表达引起的代谢异常,推测其主要通过FABP4/PPARG信号通路发挥作用。基于网络药理学,本研究初步提示芩连姜夏汤改善糖脂代谢紊乱的药效物质基础;后续拟结合液相/质谱精准鉴定有效与入血成分,并阐明FABP4/PPARG信号通路下游信号的具体机制。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] BOZKURT B, AGUILAR D, DESWAL A, et al. Contributory risk and management of comorbidities of hypertension, obesity, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and metabolic syndrome in chronic heart failure: A scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2016, 134(23):e535-e578.
- [2] EINARSON T R, ACS A, LUDWIG C, et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: A systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017 [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):83.
- [3] AHMED M S, SHUVO S D, PAUL D K, et al. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors among newly diagnosed type-2 diabetes mellitus (T2DM) patients in Kushtia, Bangladesh [J]. *Plos Glob Public Health*, 2021, doi: 10.1371/journal.pgph.0000003.
- [4] JI L, HU D, PAN C, et al. Primacy of the 3B approach to control risk factors for cardiovascular disease in type 2

- diabetes patients[J]. *Am J Med*, 2013, 126(10):925.
- [5] 薛鹏,李玉坤. 糖尿病血脂异常研究进展[J]. *临床荟萃*, 2018, 33(6):474-477, 481.
XUE P, LI Y K. Progress in the study of dyslipidemia in diabetes[J]. *Clin Focus*, 2018, 33(6):474-477, 481.
- [6] GALICIA-GARCIA U, JEBARI S, LARREA-SEBAL A, et al. Statin treatment-induced development of type 2 diabetes: From clinical evidence to mechanistic insights[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(13):4725.
- [7] KURUKULASURIYA L R, SOWERS J R. Therapies for type 2 diabetes: Lowering HbA1c and associated cardiovascular risk factors[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2010, 9(1):45.
- [8] 岳仁宋,陈源,王帅,等. 试论助脾散精法治疗糖尿病[J]. *新中医*, 2011, 43(2):155-156.
YUE R S, CHEN Y, WANG S, et al. Discussion on the treatment of diabetes by Zhupi Sanjing[J]. *J New Chin Med*, 2011, 43(2):155-156.
- [9] 杨旭,岳仁宋,王琦越. 基于“助脾散精”法探讨半夏泻心汤对T2DM模型大鼠脂代谢的影响[J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(4):797-801.
YANG X, YUE R S, WANG Q Y. Investigating the effects of Banxia Xiexin decoction on lipid metabolism in T2DM rat models through the "Zhupi Sanjing" therapeutic principle[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2022, 33(4):797-801.
- [10] 王晶,汪晓敏,王晓平,等. 半夏泻心汤对2型糖尿病(脾弱胃强证)患者血糖及胰岛 β 细胞功能的影响[J]. *成都中医药大学学报*, 2021, 44(1):81-85.
WANG J, WANG X M, WANG X P, et al. Effect of Banxia Xiexin decoction on blood glucose and pancreatic islet beta cell function in patients with T2DM (spleen weak stomach strong syndrome) [J]. *J Chengdu Univ Tradit Chin Med*, 2021, 44(1):81-85.
- [11] 赵小艳. 基于线粒体生物发生与自噬探讨芩连姜夏汤改善糖尿病骨骼肌病变的机制研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2024.
ZHAO X Y. Study on the mechanism of Qinlian Jiangxia decoction improving diabetic skeletal muscle lesions based on mitochondrial biogenesis and mitophagy [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2024.
- [12] 李付平,葛玉琴,宗义君,等. 半夏泻心汤的古代文献考证[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(22):164-171.
LI F P, GE Y Q, ZONG Y J, et al. Analysis of Banxia Xiexintang based on ancient literatures[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2020, 26(22):164-171.
- [13] 杨旭,岳仁宋,王琦越. 基于AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号途径探讨半夏泻心汤改善T2DM模型大鼠胰岛素抵抗的机制研究[J]. *时珍国医国药*, 2023, 34(7):1560-1563.
YANG X, YUE R S, WANG Q Y. Elucidating the mechanisms of Banxia Xiexin decoction in ameliorating insulin resistance in T2DM rats through modulation of the AMPK/SIRT1/PGC-1 α signaling pathway[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2023, 34(7):1560-1563.
- [14] 林陶秀,张文娟,张悦健,等. 最佳中药含药血清浓度的筛选方法研究现状[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(2):195-202.
LIN T X, ZHANG W J, ZHANG Y J, et al. Screening methods for optimal serum concentration of Chinese medicine: A review[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2023, 29(2):195-202.
- [15] WANG Y, ZHAO B, FEI Y, et al. Ma Xing Shi Gan decoction eliminates PM2. 5-induced lung injury by reducing pulmonary cell apoptosis through Akt/mTOR/p70S6K pathway in rats [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(7):BSR20193738.
- [16] 张君涛,王平,刘爱峰,等. 中药含药血清制备方法的研究概述[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(11):4006-4009.
ZHANG J T, WANG P, LIU A F, et al. Overview about preparation methods of serum containing Chinese medicine[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2015, 30(11):4006-4009.
- [17] 罗新新,朱水兰,黎宇,等. 3T3-L1脂肪细胞胰岛素抵抗模型的建立、优化及分子指标鉴定[J]. *中药新药与临床药理*, 2018, 29(2):225-231.
LUO X X, ZHU S L, LI Y, et al. Establishment, optimization and molecular marker identification of the insulin resistant model in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2018, 29(2):225-231.
- [18] 张文文,向施,陈慧,等. β -谷甾醇对肿瘤的防治作用及其机制研究进展[J]. *医药导报*, 2024, 43(5):757-761.
ZHANG W W, XIANG S, CHEN H, et al. Research progress on the protective effects and mechanism of β -sitosterol in the prevention and treatment of cancer [J]. *Herald Med*, 2024, 43(5):757-761.
- [19] TANG W, SUN G, JI G W, et al. Single-cell RNA-sequencing atlas reveals an FABP1-dependent immunosuppressive environment in hepatocellular carcinoma [J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(11):e007030.
- [20] GU M, LIN Y, GAI X, et al. High serum FABP4 levels are negatively associated with the reversion from prediabetes to normal glucose tolerance: A 2-year retrospective cohort community study [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2022, 15:2217-2225.
- [21] OSORIO-CONLES Ó, IBARZABAL A, BALIBREA J M, et al. FABP4 expression in subcutaneous adipose tissue is independently associated with circulating triglycerides in obesity [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(3):1013.
- [22] MICHLER S, SCHÖFFMANN F A, ROBA A D, et al. Fatty acid binding to the human transport proteins FABP3, FABP4, and FABP5 from a ligand's perspective [J]. *J Biol Chem*, 2024, 300(6):107396.
- [23] 张博荀,岳仁宋,陈源,等. 从肠道菌群探讨中医助脾散精法治疗糖尿病的思考[J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(5):609-613.
ZHANG B X, YUE R S, CHEN Y, et al. Thinking on reinforcing pi to disperse essence method treating diabetes from gut microbiota [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2019,

- 39(5):609-613.
- [24] 王晶,岳仁宋,汪晓敏,等. 基于“脾气散精”理论探讨助脾散精法对2型糖尿病患者肠道菌群及免疫功能的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(7):2994-2996.
- WANG J, YUE R S, WANG X M, et al. Effects of the method of promoting spleen and dispersing essence on intestinal flora and immune function of T2DM patients based on the theory of "spleen Qi dispersing essence" [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2019, 34(7):2994-2996.
- [25] 刘蕊蕊,岳仁宋,赵雯雯,等. 糖毒新识[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(1):26-27.
- LIU R R, YUE R S, ZHAO W W, et al. New knowledge of sugar poisoning [J]. J Basic Chin Med, 2019, 25(1):26-27.
- [26] DHANYA R, ARYA A D, NISHA P, et al. Quercetin, a lead compound against type 2 diabetes ameliorates glucose uptake via AMPK pathway in skeletal muscle cell line [J]. Front Pharmacol, 2017, 8:336.
- [27] WANG T, LIU L, DENG J, et al. Analysis of the mechanism of action of quercetin in the treatment of hyperlipidemia based on metabolomics and intestinal flora [J]. Food Funct, 2023, 14(4):2112-2127.
- [28] BARADARAN R V, ASKARI V R, HOSSEINZADEH H. Promising influences of *Scutellaria baicalensis* and its two active constituents, baicalin, and baicalein, against metabolic syndrome: A review [J]. Phytother Res, 2021, 35(7):3558-3574.
- [29] SONG F, MAO Y J, HU Y, et al. Acacetin attenuates diabetes-induced cardiomyopathy by inhibiting oxidative stress and energy metabolism via PPAR- α /AMPK pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2022, 922:174916.
- [30] WEI Y, JING J, PENG Z, et al. Acacetin ameliorates insulin resistance in obesity mice through regulating Treg/Th17 balance via MiR-23b-3p/NEU1 axis [J]. BMC Endocr Disord, 2021, 21(1):57.
- [31] LI B, HAO J, ZENG J, et al. SnapShot: FABP functions [J]. Cell, 2020, 182(4):1066.
- [32] GONG S, HAN X, LI M, et al. Genetics and clinical characteristics of PPAR γ variant-induced diabetes in a Chinese Han population [J]. Front Endocrinol, 2021, 12:677130.
- [33] HSIN K Y, GHOSH S, KITANO H. Combining machine learning systems and multiple docking simulation packages to improve docking prediction reliability for network pharmacology [J]. PLoS One, 2013, 8(12):e83922.
- [34] MIAO L, ZHANG X, ZHANG H, et al. Baicalin ameliorates insulin resistance and regulates hepatic glucose metabolism via activating insulin signaling pathway in obese pre-diabetic mice [J]. Phytomedicine, 2024, 124:155296.
- [35] DA S A A, DO C J M, LI X, et al. Role of hyperinsulinemia and insulin resistance in hypertension: Metabolic syndrome revisited [J]. Can J Cardiol, 2020, 36(5):671-682.
- [36] TSAO C W, ADAY A W, ALMARZOOQ Z I, et al. Heart disease and stroke statistics-2023 update: A report from the American Heart Association [J]. Circulation, 2023, 147(8):e93-e621.
- [37] YU H, GUO J, LI B, et al. Erucic acid promotes intramuscular fat deposition through the PPAR γ -FABP4/CD36 pathway [J]. Int J Biol Macromol, 2025, 298:140121.
- [38] ZAMANINOUR N, MIRZAEI K, KESHAVARZ S A, et al. New insight into determining indicators of metabolic status in women: Expression of PPAR γ and FABP4 in PBMCs [J]. Women Health, 2017, 57(8):905-918.
- [39] BAHRAMI-NEJAD Z, ZHANG Z B, THOLEN S, et al. Early enforcement of cell identity by a functional component of the terminally differentiated state [J]. PLoS Biol, 2022, 20(12):e3001900.
- [40] FURUHASHI M, HOTAMISLIGIL G S. Fatty acid-binding proteins: Role in metabolic diseases and potential as drug targets [J]. Nat Rev Drug Discov, 2008, 7(6):489-503.
- [41] GARIN-SHKOLNIK T, RUDICH A, HOTAMISLIGIL G S, et al. FABP4 attenuates PPAR γ and adipogenesis and is inversely correlated with PPAR γ in adipose tissues [J]. Diabetes, 2014, 63(3):900-911.
- [42] DOU H X, WANG T, SU H X, et al. Exogenous FABP4 interferes with differentiation, promotes lipolysis and inflammation in adipocytes [J]. Endocrine, 2020, 67(3):587-596.
- [43] ZHANG M, HOU L, TANG W, et al. Oridonin attenuates atherosclerosis by inhibiting foam macrophage formation and inflammation through FABP4/PPAR γ signalling [J]. J Cell Mol Med, 2023, 27(24):4155-4170.

[责任编辑 孙丛丛]