

中医药干预2型糖尿病合并高脂血症的相关信号通路研究进展

吴丽^{1,2,3}, 王亭亭^{1,2,3}, 钟欣妤^{1,2,3}, 吴丽丽^{2,3}, 秦灵灵⁴, 刘雪晴^{2,3,5}, 刘满^{2,3,5}, 刘铜华^{2,3*}

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046;

2. 北京中医药大学, 教育部中医养生学重点实验室, 北京 100029;

3. 北京中医药大学, 中医养生学北京市重点实验室, 北京 100029;

4. 北京中医药大学 科研处, 北京 100029; 5. 河南中医药大学, 郑州 450046)

[摘要] 2型糖尿病是一种常见的内分泌糖代谢紊乱性综合征,常伴脂代谢紊乱,并发高脂血症。2型糖尿病的病因尚未完全阐明,胰岛素抵抗和 β 细胞功能障碍在其病理生理学中起着核心作用。两病的病理基础是胰岛素抵抗,而胰岛素功能失衡会直接扰乱脂类代谢秩序,进而触发高脂血症。现代医学治疗多以实验室检测指标进行针对性干预,这种方法在一定程度上有效,但疗效不稳定,不良反应较多且复发率高,加重了患者的负担。近年来,中医药在治疗2型糖尿病合并高脂血症方面取得了一定的成效。中医药干预2型糖尿病合并高脂血症,具有途径广泛、靶点多、简便效廉、不良反应小等优势。多项研究表明,中药成分(如中药细胞外囊泡)及复方可以调节与疾病相关的信号通路,来调控胰岛素敏感性、脂质代谢、炎症反应、内质网应激、肠道菌群、能量稳态,改善糖脂代谢紊乱,延缓疾病的进展。因此,该文总结出中医药干预2型糖尿病合并高脂血症的主要信号通路[胰岛素受体底物/磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(IRS/PI3K/Akt)信号通路、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路、过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)信号通路、核转录因子- κ B/应激激活蛋白激酶c-Jun氨基末端激酶(NF- κ B/JNK)信号通路、蛋白激酶RNA样ER激酶(PERK)信号通路、短链脂肪酸/胰高血糖素样肽-1(SCFAs/GLP-1)信号通路、无翅型MMTV整合位点家族(Wnt)信号通路、蛋白激酶C(PKC)信号通路、沉默信息调节因子1/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (SIRT1/PGC-1 α)信号通路],为新药研发提供一定的参考方向。

[关键词] 中医药; 2型糖尿病; 高脂血症; 信号通路; 作用机制

[中图分类号] R256;R259;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)16-0304-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260524

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20260127.1602.005>

[网络出版日期] 2026-01-27 16:28:35 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>



Traditional Chinese Medicine Intervening Signaling Pathways Related to Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Hyperlipidemia: A Review

WU Li^{1,2,3}, WANG Tingting^{1,2,3}, ZHONG Xinyu^{1,2,3}, WU Lili^{2,3}, QIN Lingling⁴,

LIU Xueqing^{2,3,5}, LIU Man^{2,3,5}, LIU Tonghua^{2,3*}

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China;

2. Key Laboratory of Health Cultivation of the Ministry of Education, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 3. Key Laboratory of Health Cultivation of Beijing, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

4. Science and Technology Department, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

5. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] Type 2 diabetes mellitus is a common endocrine syndrome characterized by glucose metabolism disorders, often

[收稿日期] 2025-11-20

[基金项目] 教育部科技部高等学校学科创新引智基地项目(B20055);北京中医药大学纵向科研发展基金项目(2023-ZXFZJJ-JW-001)

[第一作者] 吴丽,在读硕士,从事中医药防治老年病、内分泌及代谢性疾病的临床及基础实验研究,E-mail:2019436009@qq.com

[通信作者] *刘铜华,博士,教授,主任医师,博士研究生导师,中医药防治内分泌代谢性疾病的临床与实验研究,E-mail:thliu@vip.163.com

accompanied by lipid metabolism dysfunction and complicated with hyperlipidemia. The etiology of type 2 diabetes mellitus has not been fully elucidated, but insulin resistance and pancreatic β -cell dysfunction play central roles in its pathophysiology. Insulin resistance is the shared pathological basis of these two diseases. An imbalance in insulin function directly disrupts lipid metabolic order, thereby inducing hyperlipidemia. Modern medical treatments primarily target regulating laboratory indicators. While this approach yields certain therapy to some extent, it is associated with unstable efficacy, frequent adverse reactions, and a high recurrence rate, which imposes a heavy burden on patients. In recent years, traditional Chinese medicine has achieved notable progress in the treatment of type 2 diabetes mellitus complicated with hyperlipidemia. Traditional Chinese medicine exhibits distinct advantages, including multi-targeted and multi-pathway actions, simplicity, high efficacy, cost-effectiveness, and minimal side effects in intervening type 2 diabetes mellitus complicated with hyperlipidemia. Numerous studies have demonstrated that traditional Chinese medicine components (e.g., traditional Chinese medicine-derived extracellular vesicles) and traditional Chinese medicine compound formulae can modulate the signaling pathways related to disease to regulate insulin sensitivity, lipid metabolism, inflammatory responses, endoplasmic reticulum stress, gut microbiota, and energy homeostasis, thereby ameliorating glucose-lipid metabolic disorders and delaying disease progression. Therefore, this review summarized the key signaling pathways targeted by traditional Chinese medicine in intervening type 2 diabetes mellitus complicated with hyperlipidemia, including the insulin receptor substrate/phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B (IRS/PI3K/Akt) signaling pathway, adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) signaling pathway, peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) signaling pathway, the nuclear factor kappa B/c-Jun N-terminal kinase (NF- κ B/JNK) signaling pathway, protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase (PERK) signaling pathway, the short-chain fatty acid/glucagon-like peptide-1 (SCFAs/GLP-1) signaling pathway, Wntless/Int-1 (Wnt) signaling pathway, the protein kinase C (PKC) signaling pathway, and sirtuin 1/peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 α (SIRT1/PGC-1 α) signaling pathway, aiming to provide a reference direction for the research and development of novel drugs.

[Keywords] traditional Chinese medicine; type 2 diabetes mellitus; hyperlipidemia; signaling pathway; mechanism of action

当前在我国,2型糖尿病(T2DM)占糖尿病病例的90%,其发病率还呈现出持续上升的趋势^[1]。作为一种复杂的慢性代谢性疾病,T2DM的致病原因至今仍未完全明确。该病的核心病理生理学特征可归结为两点:其一,是胰岛素调控葡萄糖代谢的能力减弱,表现为胰岛素抵抗(IR);其二,是胰岛 β 细胞自身功能存在缺陷,最终引发胰岛素分泌的减少或相对不足。血脂异常在T2DM患者中普遍存在,但全球管理达标率仍不合格^[2]。持续的高血糖会导致高密度脂蛋白(HDL)动力学、组成和功能的改变,导致T2DM患者的HDL颗粒表现出不同脂质种类和蛋白质浓度降低^[3]。高血糖与血脂异常同时发展且相互影响,血脂异常不仅会影响胰岛素的敏感性,加重糖代谢紊乱,而且会加速糖尿病血管病变^[4]。IR被视为T2DM与高脂血症的共同病理生理学枢纽。其作用机制包括:胰岛素受体底物/磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(IRS/PI3K/Akt)信号通路作为胰岛素信号传导的核心,腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)通路、短链脂肪酸/胰高血糖素样肽-1(SCFAs/GLP-1)信号通路共同调控细胞能量代谢与胰岛素敏感性;而过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)、无翅型MMTV整合位点家族(Wnt)等通路则协同调节脂质代谢与细胞分化^[5]。当核转录因子- κ B/应激激活蛋白激酶c-Jun氨基末端激酶(NF- κ B/JNK)被激活时,会通过蛋白激酶C(PKC)等途径抑制胰岛素信号,诱发IR。SCFAs/GLP-1通路则从肠道激素和微生物代谢角度参与糖脂调节,与上述通路形成跨组织调控代谢网络^[6-7]故而,积极干预T2DM患者的血脂异常,能够有效减轻IR,共同维持代谢稳态,这对于防治T2DM大血管的并发症至关重要^[8]。目前现代医学临床管理路径以非药物(生活方式干预)为首要基石,药物治

疗则用于干预无效或高危患者(有心血管高危因素或已患有冠心病)。据最新指南,糖尿病合并高脂血症的患者应每年进行血脂监测^[9]。因此迫切需要开发有效、安全、稳定的治疗T2DM合并高脂血症的方法。在中医理论中,糖尿病被命名为“消渴病”,高脂血症则可归入“膏”“脂”“肥”等概念。众多医家认为此病多与先天体质失调、饮食不当、情志失调、劳倦过度等因素有关,其基本病机是脾肾虚损为“本虚”,痰、瘀停滞为“标实”。故其治则以“健脾益肾”为根本,灵活运用“急则治标”“缓则治本”或“标本兼顾”的策略^[10]。中医药在T2DM合并高脂血症的不同发展阶段进行个体化治疗,改善患者口干、小便多、乏力,甚至焦虑抑郁等状态,有效调节血糖及血脂水平,延缓其发展为糖尿病相关大血管损伤及心脑血管并发症,提升患者整体生活品质。中医药有多种生物活性和作用靶点,在发挥良好治疗效果的同时,不良反应相对较少。近年来,许多医家通过临床试验探究中医药治疗T2DM合并高脂血症的相关靶点及有效成分,为T2DM合并高脂血症患者提供了更多的治疗选择。然而,对中医药治疗T2DM合并高脂血症的相关信号通路的研究相对较少,且未进行系统的总结。因此本文检索了2019年1月20日至2025年11月20日中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库、万方数据库、PubMed、Web of Science,检索关键词:中医药、T2DM、高脂血症、T2DM合并高脂血症、信号通路,对相关信号通路[IRS/PI3K/Akt信号通路、AMPK信号通路、PPARs信号通路、NF- κ B/JNK信号通路、蛋白激酶RNA样ER激酶(PERK)信号通路、SCFAs/GLP-1信号通路、Wnt信号通路、PKC信号通路、沉默信息调节因子1/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (SIRT1/PGC-1 α)信号通路,见图1],

以期T2DM合并高脂血症治疗方案的优化和发展提供参考。

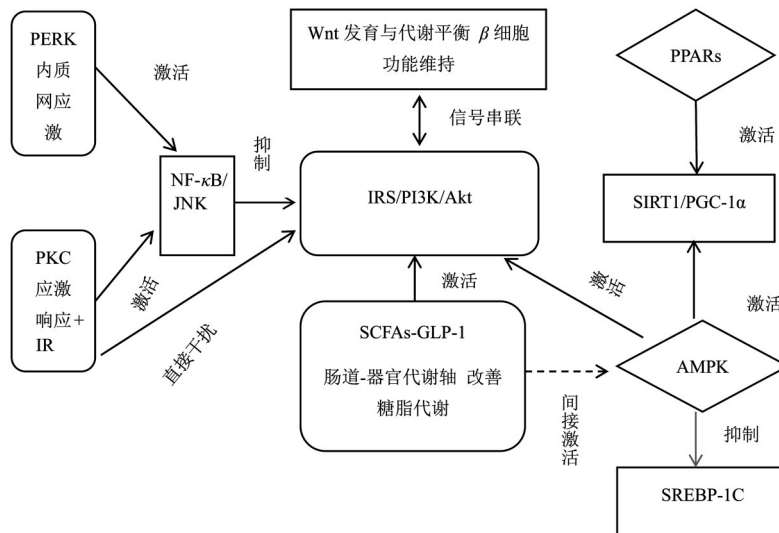


图1 T2DM合并高脂血症与信号通路之间的关系

Fig. 1 Relationship between T2DM with hyperlipidemia and signaling pathways

1 IRS/PI3K/Akt信号通路

1.1 IRS/PI3K/Akt信号通路与T2DM IRS/PI3K/Akt信号通路是机体胰岛素敏感性和葡萄糖摄取过程中的核心通路^[11]。该通路异常会使得肝脏无法正常摄取和利用葡萄糖,表现为糖原合成减少、释放增加,其结果是糖异生作用增强,并出现IR。胰岛素与细胞膜上的受体结合后,会激活一连串的磷酸化反应,最终导致IRS/PI3K/Akt信号通路被激活。其路径为胰岛素结合受体-受体自体磷酸化-IRS磷酸化-激活PI3K-激活Akt-实现下游效应^[12-13]。当IRS/PI3K/Akt信号通路下调时,肝细胞中发生IR;因此,激活该途径可以显著提高胰岛素敏感性并改善T2DM合并高脂血症^[14]。

1.2 中医药调控IRS/PI3K/Akt信号通路防治T2DM合并高脂血症 黄芩苷是从黄芩中提取的一种黄酮类化合物,也是黄芩最主要的活性成分^[15]。具有抗炎、抗氧化、抗病毒、保肝利胆、抗肿瘤及神经保护作用^[16]。黄芩苷通过调控IRS/PI3K/Akt信号通路、调节葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)与糖原合成激酶-3β(GSK-3β)活性、抑制氧化应激及晚期糖基化终末产物(AGEs)生成,改善IR的人肝癌细胞系(HepG2)细胞与糖尿病前期小鼠肝组织的IR^[17]。葛根味甘性平,在《神农本草经》中被记载为治疗“消渴”的药材^[18]。作为一种异黄酮类化合物,葛根素的主要天然来源是葛树的干燥根,其现代药理学研究显示具有抗炎抗氧化、改善胰岛素抵抗、解酒护肝、保护脑血管,也可作为保健品与食品补充剂^[19]。葛根素能抑制IκB激酶β(IKKβ)/NF-κB通路及炎症因子如肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和白细胞介素(IL)-6分泌,并调控棕榈脂干预下IRS-1的磷酸化状态,恢复Akt通路活性,最终提升胰岛素介导的一氧化氮(NO)生成量^[19]。黄芪皂苷IV(AS-IV)是一种从黄芪干燥根中提取的皂苷成分,其具有抗炎、抗氧化、抗纤维化、对心、脑、肾有较好的保护作用^[20]。研究证实,AS-IV可上调脂肪细胞中磷酸化(p)-PI3K和p-Akt的蛋白表

达,通过调控PI3K/Akt信号轴,改善脂肪细胞IR,进而调节糖脂代谢相关的炎症反应与代谢紊乱^[21]。紫苏叶是一种常见的传统药食同源的作物,作为其主要成分的紫苏叶多糖具有镇静、抗肿瘤、抗氧化、降血糖和降血脂等多种药理活性^[22]。孙广平等^[23]发现,紫苏叶多糖可升高T2DM小鼠血清中空腹胰岛素(FINS)、HDL胆固醇(HDL-C)含量和胰岛素敏感指数(ISI),与促进PI3K/Akt/GLUT4信号通路的活化有关。金合欢素是一种天然类黄酮,来源于多种植物,已被证明具有广泛的药理学特性,如抗氧化、抗炎、抗菌和抗肿瘤活性,以及对多种组织和器官的保护作用^[24]。邹涵等^[25]在糖尿病大鼠中,金合欢素通过改善血脂及炎症水平,调节胰岛素敏感性,进而减轻糖尿病大鼠的IR。具有“气阴双补”功效的黄精是T2DM常用中药,其提取物含多糖、皂苷等活性成分,可通过调节糖脂代谢、抗氧化、调免疫、护神经等多种途径发挥药理作用^[26]。研究发现,黄精水提物通过增强IRS1/PI3K/Akt/GSK-3β信号通路改善高脂饮食和链脲佐菌素(STZ)诱导的T2DM小鼠糖脂代谢紊乱^[27]。肉桂提取物(CE)是从肉桂的树皮中通过溶剂提取得到的一种成分浓缩物,现代药理学证实,CE具有辅助降糖、强大的抗氧化、抗炎特性和抗菌作用,对于T2DM和IR患者有益^[28]。研究表明,T2DM大鼠给予CE灌胃4周后,胰岛素水平显著升高,甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平降低,与CE改善葡萄糖和脂质代谢障碍、保护肠道屏障并调节肠道微生物群和代谢物有关^[29]。中药复方玉屏风散的核心功效在于益气固表,现代临床上常用于T2DM多汗症、周围神经病变、肾病及其他并发症治疗。胡朝妙等^[30]证实玉屏风散能降低T2DM大鼠TC、TG、HDL-C,增加IRS1、PI3K和Akt mRNA表达,增加对血糖吸收和利用,改善T2DM大鼠肝脏IR。葛根苓连汤被证实用于治疗T2DM等糖脂代谢紊乱相关疾病^[31]。王久玉等^[32]证实,葛根苓连汤通过激活T2DM大鼠

IRS1/PI3K/Akt信号通路来减轻肝脏脂肪堆积,改善血脂异常和增加葡萄糖摄取。痛泻药方合四逆散主要由多味中药组成。胡浩等^[33]证实,痛泻药方合四逆散通过上调小鼠肝脏组织中PI3K、Akt、GSK-3 β 磷酸化蛋白表达,减轻T2DM小鼠IR,降低血糖及血脂。益糖康是治疗糖尿病的临床验方^[34]。刘鑫^[35]发现益糖康能降低T2DM大鼠血糖及血脂水平、调节糖代谢,增加肝脏和脂肪组织中的色素上皮衍生因子表达。李媛媛等^[36]发现白虎汤联合中药石蜡疗法可调节T2DM患者血清中IRS-1、PI3K、Akt mRNA表达水平,降低氧化应激、增强胰岛敏感性改善糖脂代谢紊乱。芪丹颗粒可促进T2DM大鼠PI3K活化,可驱动下游Akt与AS160的磷酸化,从而上调GLUT4的葡萄糖转运活性,降低血糖^[37]。大柴胡汤可调控经灌胃处理的T2DM模型大鼠糖脂代谢水平,缓解其IR状态,并改善肝脏组织病理学异常^[38]。参七糖络方可有效降低血糖、调节糖脂代谢、提高胰岛素敏感性,抑制骨骼肌中miRNA144表达并激活IRS1/PI3K/GLUT4信号通路^[39]。来源于药食同源绿豆芽的天然类外泌体纳米颗粒,可降低T2DM小鼠空腹血糖水平、TG、TC,其分子机制与PI3K/Akt/GLUT4/GSK-3 β 信号通路相关^[40]。

综上,中药成分与复方经由激活IRS/PI3K/Akt通路,发挥了减轻IR、提升糖原合成与减少糖异生的综合效应,很好地控制了T2DM合并高脂血症的进展(中药成分、复方调控IRS/PI3K/Akt信号通路防治T2DM合并高脂血症的机制见增强出版附加材料),但其在T2DM合并其他并发症的治疗需要更多的临床试验来证实。

2 AMPK信号通路

2.1 AMPK信号通路与T2DM合并高脂血症 AMPK信号通路是细胞感知并调节能量状态的一个关键调控因子,在维持机体能量代谢平衡中居于核心地位。通过激活分解产生三磷酸腺苷(ATP),低能量状态(AMP/ATP比例升高)时被激活,促进葡萄糖摄取,脂肪酸氧化和自噬,并抑制合成代谢^[41]。在T2DM合并高脂血症的状态下,胰岛素抵抗和高脂饮食等因素可导致AMPK活性被抑制。AMPK失活会引发一系列代谢紊乱:在肝脏和肌肉中,会导致葡萄糖摄取减少和糖异生增加,加剧高血糖;在脂肪组织中,使得脂肪酸合成增加而分解减少,导致血脂异常。同时,肝脏中的脂质合成增多,加重了脂肪肝和高甘油三酯血症^[42]。

2.2 中医药调节AMPK信号通路防治T2DM合并高脂血症

人参皂苷Rg₃是从人参三七或五叶人参中分离出来的皂苷,具有广泛的药理特性,包括抗氧化、抗炎活性,降血糖及血脂、保护神经等^[43]。人参皂苷Rg₃调节糖酵解,通过AMPK激活促进IR细胞模型葡萄糖摄取,改善线粒体功能,影响糖脂代谢^[44]。来自黑胡椒的天然胡椒碱具有降胆固醇血症剂的作用^[45]。胡椒碱逆转了高脂饮食诱导的脂肽-AMPK信号分子的下调,降低肝脏组织中脂肪生成基因p50的表达,增加脂肪酸氧化的肉碱棕榈酰转移酶1(CPT1)基因的表达^[46]。陈皮是植物被用作抗消化和抗炎的传统药物及烹饪调味料和膳食补充剂。陈皮提取物能预防高脂饮食心力衰竭(HF)诱导的肥胖、肝脂肪变性和糖尿病症状,与

AMPK通路激活相关的脂质代谢改善有关^[47]。AS-IV来源于草药滋补品黄芪。AS-IV缓解了T2DM大鼠的糖尿病肝损伤、激活AMPK/AMPK受体来增强自噬。进而进一步改善IR、血脂异常、氧化应激和炎症^[48]。玄参是玄参科植物玄参的干燥根,具有肝保护、抗肿瘤、抗氧化和降血糖等作用^[49]。闫珊^[50]发现玄参水提取物激活T2DM小鼠肝组织AMPK、抑制NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体过度活化,进而保护胰岛素信号传导,缓解肝脏脂质蓄积和胰岛形态异常。绞股蓝是一种具有降脂特性的药食同源作物,现代研究表明,其主要生物活性成分是类黄酮和皂苷,有降血脂、抗癌、心脏保护、保肝、神经保护、抗糖尿病和抗炎等作用^[51]。绞股蓝皂苷减少了游离脂肪酸(FFA)刺激的人HepG2中的脂质沉积,并通过调节AMPK/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路激活脂酶作用^[52]。花旗泽仁方化裁自西洋参、泽泻与薏苡仁,是李冀教授治疗IR及相关代谢性疾病的代表性临床经验方^[53]。实验表明,花旗泽仁方能有效上调小鼠肝脏中AMPK、GLUT4蛋白质相对表达量,促进能量代谢,降低外周葡萄糖水平,调控脂质代谢^[53]。丹瓜方由瓜蒌薤白半夏汤合新四物汤加减化裁而来^[54]。实验证实,丹瓜方通过上调T2DM大鼠肝脏中的T-AMPK α 与p-AMPK α 蛋白表达,改善了肝脏的组织病理损伤,最终实现了对糖脂代谢的良性调节^[55]。降糖消渴颗粒通过增加T2DM小鼠肝细胞内AMPK α mRNA的表达,阻断NF- κ B炎症信号通路的活化,抑制炎症反应,改善糖脂代谢紊乱^[56]。葛根芩连汤能改善T2DM小鼠的肝脏脂质异位蓄积与IR。其潜在机制在于激活AMPK-叉头框蛋白O3a自噬轴,调控细胞自噬,从而减轻肝组织脂质沉积^[57]。参苓白术散促进高脂饲养加STZ诱导的T2DM小鼠的脂质及葡萄糖代谢,与其激活AMPK通路密切相关^[58]。

综上,中药成分与复方通过激活AMPK信号通路,维持机体能量代谢平衡、提升糖原合成与减少糖异生的综合效应,很好地控制了T2DM合并高脂血症的进展(中药成分及复方调控AMPK通路防治T2DM合并高脂血症见增强出版附加材料),但其在T2DM合并其他并发症的治疗需要更多的临床试验来证实。

3 PPARs信号通路

3.1 PPARs信号通路与T2DM合并高脂血症 PPARs是调控糖脂代谢的核心受体,PPAR γ 活性下降导致脂肪细胞功能异常,PPAR γ 促进脂肪细胞分化增强胰岛素敏感性。PPAR α 活性不足则导致肝脏脂肪酸氧化障碍^[59]。因此,PPARs通路如同一个“代谢总开关”,其失调会同时导致血糖与血脂的失控。针对该通路的药物(如噻唑烷二酮类降糖药,贝特调脂药)已成为重要的治疗策略^[60]。

3.2 中医药调节PPARs信号通路防治T2DM合并高脂血症

小檗碱主要来源于降糖药黄连,现代研究证实小檗碱通过上调PPAR γ 表达来激活成纤维细胞生长因子21(FGF21)的表达,调节葡萄糖和脂质代谢、改善胰岛素敏感性和能量消耗^[61]。葛根通过上调体外IR细胞中的PPAR γ 、PPAR α 、IRS1、GLUT1及PPAR δ 等蛋白的表达,实现了对脂

肪细胞糖脂代谢的有效调控^[62]。连翘苷通过激活PPARs信号通路,上调肥胖大鼠脂肪组织内PPAR α 、PPAR β 及PPAR γ mRNA和蛋白表达,调节脂肪代谢、改善肠道菌群紊乱^[63]。陈皮作为功能性食品,富含挥发油、黄酮等成分,具有降糖降脂等作用^[64]。其衍生的外泌体样纳米囊泡,在T2DM小鼠中增加乙酰辅酶A羧化酶(ACC)、AMPK、肝X受体 α (LXR α)、PPAR γ 、固醇调节元件结合蛋白1c(SREBP-1c)等关键基因表达,促进脂肪酸 β -氧化与糖酵解,抑制IR,减少肝脏脂质蓄积,修复肠黏膜,调节肠道菌群及代谢产物,从而发挥综合代谢调节作用^[65]。

综上,中药成分经由激活PPARs信号通路,促进葡萄糖摄取、增加糖原合成、减少肝糖输出,增加脂肪酸氧化等综合效应,很好地控制了T2DM合并高脂血症的进展(中药成分调控PPARs通路防治T2DM合并高脂血症见增强出版附加材料)。

4 NF- κ B/JNK信号通路

4.1 NF- κ B/JNK信号通路与T2DM合并高脂血症 NF- κ B通路是典型的促炎信号通路,可以调控许多生理过程,如免疫反应、应激反应、炎症等。NF- κ B信号通路可以调控包括TNF- α 、IL-6、IL-10等细胞因子的分泌过程,这表明该通路具有促炎和抗炎作用^[66]。JNK信号通路是关键应激信号通路,在代谢应激下(如细胞受到紫外线、热休克、高渗刺激、TNF- α 等炎性细胞因子、生长因子等刺激)激活,能磷酸化IRS,直接干扰胰岛素信号,诱发IR^[67]。NF- κ B/JNK信号通路是连接T2DM和合并高脂血症的关键炎症信号枢纽。在高脂血症的状态下,FFA增多、脂肪组织功能异常,会持续激活固有免疫系统,导致慢性低度炎症。慢性持续炎症状态,不仅干扰胰岛素信号转导、直接促进IR,而且,诱导 β 细胞凋亡,损害胰岛素分泌功能,形成代谢紊乱与炎症反应的恶性循环。

4.2 中医药调节NF- κ B/JNK信号通路防治T2DM合并高脂血症 诸夔姐等^[68]证实,绞股蓝总皂苷可降低T2DM大鼠TNF- α 、IL-1 β 的释放,抑制炎症反应,改善糖脂紊乱。实验证实,加味葛根芩连汤使糖尿病小鼠血清FFA、TC及TG水平显著降低,抑制小鼠肝脏JNK蛋白表达,抑制IR,减轻内质网负荷^[69]。

综上,中药成分与复方经由抑制NF- κ B/JNK信号通路,减少炎症因子对 β 细胞损伤、减少脂肪分解、减少p-IRS-1,进而减少IR综合效应,很好地控制了T2DM合并高脂血症的进展(中医药调节NF- κ B/JNK信号通路防治T2DM合并高脂血症见增强出版附加材料)。

5 PERK信号通路

5.1 PERK通路与T2DM合并高脂血症 内质网应激(ERS)是机体细胞的一种适应性调节反应。胰岛素是在内质网中合成的,内质网稳态的扰动会导致ERS并激活ERS反应,在T2DM合并高脂血症发展过程中,长期高血糖和高FFA的持续攻击下,在胰岛 β 细胞及肝细胞等关键细胞中,内质网的功能紊乱会破坏其蛋白质折叠稳态,进而激活未折叠蛋白反应(UPR)这一适应性信号通路^[70]。而PERK为跨

膜蛋白激酶,通过磷酸化真核生物翻译起始因子2 α (eIF2 α)负责快速降低蛋白质的翻译,以减轻内质网的负担;若ERS持续,则转而启动凋亡程序^[71]。UPR长期/重度-细胞功能障碍与凋亡-胰岛素分泌减少,胰岛素抵抗加剧,肝脂质合成增加-高脂血症/IR。

5.2 中医药调节ERS防治T2DM合并高脂血症 大黄酸主要来源于大黄和芦荟等泻下药,现代药理学认为大黄酸具有抗炎和抗氧化应激特性,保护胰岛细胞^[72]。大黄酸还能降低激活转录因子6(ATF6)和内质网分子伴侣糖调节蛋白78(GRP78)等内质网相关蛋白的表达,抑制TNF- α 、IL-1 β 、活性氧(ROS)等蛋白的表达,减少细胞凋亡,改善ERS、氧化应激和炎症反应^[73]。当归多糖(ASP)是当归的主要活性成分,具有广泛的涵盖免疫、抗氧化、保肝等多个方面^[74]。在T2DM模型中,ASP能显著改善小鼠肝脏脂质代谢,与抑制ERS相关蛋白p-PERK和p-eIF2 α 的表达、从而减轻ERS损伤密切相关^[75]。健脾消渴方可改善糖脂代谢及胰岛功能,通过减少炎症因子IL-6、TNF- α 的表达,进而抑制PERK、eIF2 α ,改善ERS以减轻胰岛 β 细胞凋亡^[76]。中药成分与复方经由调控PERK信号通路,减少细胞凋亡、增加细胞增殖与存活,进而,增加胰岛素的敏感性、减少IR综合效应,很好地控制了T2DM合并高脂血症的进展(中医药调控PERK信号通路防治T2DM合并高脂血症见增强出版附加材料)。

6 SCFAs/GLP-1通路

6.1 SCFAs/GLP-1通路与T2DM合并高脂血症 在结肠中,膳食纤维等难以消化的碳水化合物作为底物,被共生微生物发酵后,会生成以乙酸、丙酸和丁酸为主的SCFAs,对于维持人体葡萄糖稳态具有关键作用,SCFAs能够刺激肠道L细胞表面的G蛋白偶联受体(GPR)41与GPR43受体,从而提升GLP-1的释放水平。GLP-1浓度上升后,对胰腺产生双向调节作用:不仅根据血糖水平促进胰岛素释放,同时抑制胰高血糖素分泌,实现血糖的稳定调控^[77];此外,该激素还能减缓胃部排空过程,并通过中枢机制抑制进食欲望,由此降低营养物质的吸收效率与总体能量摄取,有利于体质量管理及血脂水平的优化。

6.2 中医药调节SCFAs/GLP-1信号通路防治T2DM合并高脂血症 彭岚玉等^[78]发现,左归降糖通脉方可通过调节肠道微环境改善T2DM大鼠的糖脂代谢。该方能促进结肠中拟杆菌门、疣微菌门、乳酸菌科和阿克曼菌等有益菌的生长,并提高血清丁酸与乙酸水平,进而协同发挥降低血糖、血脂。研究证实,黄连温胆汤通过提升T2DM大鼠肠道内的SCFAs水平,不仅促进了GLP-1的分泌,更在整体上显著降低了血糖、血脂指标,从而改善了机体的IR状态^[79]。中药复方通过调节SCFAs/GLP-1信号通路来改善肠道菌群失调来治疗T2DM合并高脂血症(中药复方调控SCFAs/GLP-1信号通路防治T2DM合并高脂血症见增强出版附加材料)。

7 其他信号通路

Wnt信号通路,尤其是经典的Wnt/ β -连环蛋白通路,在T2DM合并高脂血症的发病机制中扮演着重要角色。在Wnt信号通路中, β -连环蛋白作为核心调控因子,通过与T细

胞因子/淋巴增强因子结合,直接激活下游靶基因的转录。该通路通过调控细胞增殖、代谢和稳态,对维持机体代谢平衡至关重要。在高糖高脂的病理环境下,该经典通路被异常激活或抑制,导致关键的信号转导分子 β -连环蛋白的稳定性及核转位过程紊乱。这直接影响了下游大量靶基因的转录程序,这些基因广泛参与胰岛素信号传递、脂质合成与分解代谢及炎症反应^[80]。四君子汤具有健脾补气的功能,已被临床用于糖尿病管理。研究表明,四君子汤调控Wnt/ β -连环蛋白信号通路,以维持糖尿病中的脂质代谢稳态,降低糖尿病小鼠体脂比、空腹血糖水平、脂肪组织指数及睾酮、总蛋白和低密度脂蛋白,防止糖尿病小鼠脂肪细胞肥大^[81]。

PKC通路,在高血糖和高血脂的“双重打击”下,PKC(尤其是 β 和 δ 亚型)被过度激活。特定PKC亚型(如PKC- θ /PKC- ε)的活化,会催化IRS发生丝氨酸/苏氨酸位点的非典型磷酸化。这一错误磷酸化既抑制了胰岛素信号的正常传导,又参与调节肝脏脂质代谢、促进脂质合成,最终使得高血糖与高血脂之间形成相互加剧的恶性循环^[82]。卡拉加纳朱巴塔(帕尔)Poir. 是中国的传统藏族药用植物,因其降血糖特性和长期用于糖尿病治疗而闻名藏医。研究表明,帕尔提取物主要激活PKC通路,导致 Ca^{2+} 释放于GLUT4中,进而降低T2DM小鼠的空腹血糖、胰岛素抵抗,增强糖耐量测试(OGTT)耐受,改善脂质代谢障碍^[83]。

SIRT1/PGC-1 α 通路:SIRT1是一种去乙酰化酶,调节参与线粒体能量代谢的多种蛋白质的乙酰化。SIRT1通过直接和间接影响线粒体过程的多个方面(如线粒体生物合成)来介导能量代谢。在T2DM合并高脂血症状态下,该通路活性下降。SIRT1活性降低,导致其下游靶点PGC-1 α 去乙酰化不足,功能受损,脂质在肝脏和肌肉中堆积(脂质沉积),以及血糖升高,共同加剧胰岛素抵抗与代谢紊乱^[84]。研究表明,人参皂苷Rg₅显著抑制了T2DM小鼠的血糖升高,改善肝功能损伤和肝细胞凋亡,这与人参皂苷Rg₅激活SIRT1/PGC-1 α 信号通路,增强了T2DM小鼠的肝脏线粒体生物合成和胰岛素敏感性有关^[85]。可见中药通过激活Wnt信号通路来调控细胞代谢、减轻炎症反应,抑制PKC信号通路,减轻细胞脂毒性,激活SIRT1/PGC-1 α 通路来影响细胞线粒体功能,从而治疗T2DM合并高脂血症(中药单体/复方调控Wnt、PKC、SIRT1/PGC-1 α 信号通路防治T2DM合并高脂血症见增强出版附加材料)。

综上所述,现有文献表明,中医药在治疗T2DM合并高脂血症方面具有个体化诊疗优势,能够有效防治该病症。中药治疗以多组分、多靶点协同作用为特点,虽然起效缓慢,但作用更为持久,适合长期调理,且不良反应较少。与此同时,西药与中药复方的联合应用,既能快速、持久地控制和改善患者症状,又能有效减少西药引发的不良反应,从而实现更优的临床管理。中药成分(尤其是中药细胞外囊泡即纳米制剂)及其复方通过调控胰岛素敏感性、脂质代谢、炎症反应、ERS、肠道菌群、能量稳态等作用,从而显著降低T2DM合并高脂血症的血糖、血脂水平,并减少大血管并发症的发生风险。

虽然中医药治疗T2DM合并高脂血症取得了一定进展,但是目前中医药治疗T2DM合并高脂血症存在以下问题:①中药复方的整体疗效是多种成分协同或拮抗作用的结果,当前的研究多集中于单一活性成分或简单复方,难以系统揭示复方整体的作用机制和物质基础,准确阐述中医的“君臣佐使”配伍规律是一个现存的难题。②本文所论述的IRS/PI3K/Akt信号通路、AMPK信号通路、PPARs信号通路、NF- κ B/JNK信号通路、PERK信号通路、SCFAs/GLP-1信号通路、Wnt信号通路、PKC信号通路、SIRT1/PGC-1 α 信号通路,并不是相互独立的,而是相互影响的,如IR通过IRS/PI3K/Akt通路减弱,与AMPK活性下降协同,加剧脂代谢紊乱。PPARs功能受损进一步恶化糖脂稳态。同时,代谢应激激活NF- κ B/JNK炎症通路和PERK ERS通路,它们共同抑制胰岛素信号、放大炎症与氧化应激,形成一个相互促进的恶性循环网络。在将来的研究中可深入地系统地讨论之间的关系。③现有机制研究绝大部分基于细胞和动物模型,这些模型与人类疾病的病理生理存在差异。④中医强调“辨证论治”,不同证型所对应的分子生物学特征,特别是与特定信号通路异常之间的关联,当前研究尚不充分。

基于中医药的治疗特点,未来的研究可以从不同角度探究中医药对上述信号通路上下游通路及关键蛋白的影响,归纳分析其对T2DM合并高脂血症的作用机制,寻找有效靶标。此外,T2DM合并高脂血症会极大加速糖尿病大血管病变,导致血糖和血脂共同损害血管内皮,引发并加重动脉粥样硬化。使得血管壁变硬、管腔狭窄,显著增加心肌梗死、脑卒中及下肢血管闭塞等严重并发症的风险,是导致患者致残和死亡的元凶。在未来的研究中,除了继续深入探索多条信号通路、多个靶点联合治疗T2DM合并高脂血症的同时,还可以关注中医药治疗T2DM的其他并发症及中医药抑制糖尿病大血管病变进展。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)(上)[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(8): 668-695.
- [2] SOCIETY CHINESE DIABETES. Guidelines for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in China (2020 Edition (Part 1)) [J]. Chin J Pract Intern Med, 2021, 41(8): 668-695.
- [3] BANACH M, SURMA S, REINER Z, et al. Personalized management of dyslipidemias in patients with diabetes-it is time for a new approach (2022) [J]. Cardiovasc Diabetol, 2022, 21(1): 263.
- [4] MARTAGONA J, ZUBIRAN R, GONZALEZ-ARELLANES R, et al. HDL abnormalities in type 2 diabetes: Clinical implications [J]. Atherosclerosis, 2024, 394: 117213.
- [5] CHEN L, CHEN X, HUANG X, et al. Regulation of glucose and lipid metabolism in health and disease [J]. Sci China Life Sci, 2019, 62(11): 1420-1458.

- [5] KLEIBOEKER B, LODHI J. Peroxisomal regulation of energy homeostasis: Effect on obesity and related metabolic disorders [J]. Mol Metab, 2022, doi: 10.1016/j.molmet. 2022. 101577.
- [6] LU X, XIE Q, PAN X, et al. Type 2 diabetes mellitus in adults: Pathogenesis, prevention and therapy [J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1):262.
- [7] LEMMERL I L, WILLEMSSEN N, HILAL N, et al. A guide to understanding endoplasmic reticulum stress in metabolic disorders [J]. Mol Metab, 2021, doi: 10.1016/j.molmet. 2021. 101169.
- [8] HE B, COPPS K D, STOHR O, et al. Spatial regulation of glucose and lipid metabolism by hepatic insulin signaling[J]. Cell Metab, 2025, 37(7):1568-1583.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)(下)[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(9):757-784. Association Diabetes Branch of Chinese. Guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition) (Part 2)[J]. Chin J Pract Intern Med, 2021, 41(9):757-784.
- [10] 孙继飞, 孙继高, 王鸿庆, 等. 徐云生辨治2型糖尿病合并高脂血症经验[J]. 山东中医药大学学报, 2019, 43(1):69-71. SUN J F, SUN J G, WANG H Q, et al. Experience of XU Yunsheng in diagnosing and treating type 2 diabetes mellitus complicated with hyperlipidemia[J]. J Shandong Univ Tradit Chin Med, 2019, 43(1):69-71.
- [11] LI Y, TANG Y, SHI S, et al. Tetrahedral framework nucleic acids ameliorate insulin resistance in type 2 diabetes mellitus via the PI3K/Akt pathway[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2021, 13(34):40354-40364.
- [12] LI Z, JIA R, WU J, et al. *Sargassum fusiforme* polysaccharide partly replaces acarbose against type 2 diabetes in rats[J]. Int J Biol Macromol, 2021, 2021:170447:170458.
- [13] DI-LUOFFO M, BEN-MERIE M, LEFEBVRE P, et al. PI3K functions as a hub in mechanotransduction[J]. Trends Biochem Sci, 2021, 46(11):878-888.
- [14] HUANG Z, WANG C, CHEN J, et al. Ameliorating effect on glycolipid metabolism of *Spirulina* functional formulation combination from traditional Chinese medicine[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022:3910116.
- [15] SZKUDELSKI T, SZKUDELSKA K. The anti-diabetic potential of baicalin: Evidence from rodent studies [J]. Int J Mol Sci, 2023, 25(1):431.
- [16] HU Q, ZHANG W, WU Z, et al. Baicalin and the liver-gut system: Pharmacological bases explaining its therapeutic effects[J]. Pharmacol Res, 2021, 165:105444.
- [17] 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.
- [18] BAI Y, HAN L, QIAN J, et al. Molecular mechanism of puerarin against diabetes and its complications [J]. Front Pharmacol, 2021, doi: 10.3389/fphar. 2021. 780419.
- [19] MENG F, GUO B, MA Y, et al. Puerarin: A review of its mechanisms of action and clinical studies in ophthalmology [J]. Phytomedicine, 2022, 107:154465.
- [20] TAN Y, CHEN H, LI J. Astragaloside IV : An effective drug for the treatment of cardiovascular diseases [J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14:3731-3746.
- [21] ZHANG Y, XU G, HUANG B, et al. Astragaloside IV regulates insulin resistance and inflammatory response of adipocytes via modulating CTRP3 and PI3K/Akt signaling [J]. Diabetes Ther, 2022, 13(11/12):1823-1834.
- [22] GUAN J, GUO P, CHEN M, et al. Ultrasound-assisted extraction, purification, sulfation of *Perilla* leaves polysaccharide and hypoglycemic and hypolipidemic activities [J]. Ultrason Sonochem, 2025, 117:107269.
- [23] 孙广平, 袁丽, 方晓琳, 等. 紫苏叶多糖对糖尿病模型小鼠胰腺组织氧化应激及 PI3K/Akt/GLUT4 信号通路的影响[J]. 中国药房, 2020, 31(15):1874-1879. SUN G P, YUAN L, FANG X L, et al. Effect of *Perilla* leaf polysaccharides on oxidative stress in pancreatic tissue and PI3K/Akt/GLUT4 signaling pathway in diabetic model mice [J]. Chin Pharm J, 2020, 31(15):1874-1879.
- [24] ZHOU Z, LI T, QIN H, et al. Acacetin as a natural cardiovascular therapeutic: mechanisms and preclinical evidence [J]. Front Pharmacol, 2025, doi: 10.3389/fphar. 2025. 1493981.
- [25] 邹涵, 刘霞, 胡晓霞, 等. 金合欢素调节 IRS-1/PI3K/Akt 信号通路对糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(13):1927-1932. ZOU H, LIU X, HU X X, et al. Effects of acacetin on insulin resistance in diabetic rats by regulating IRS-1/PI3K/Akt signaling pathway [J]. J Lab Med Clin, 2024, 21(13):1927-1932.
- [26] OU X, CHEN J, LI B, et al. Multiomics reveals the ameliorating effect and underlying mechanism of aqueous extracts of *Polygonatum sibiricum* rhizome on obesity and liver fat accumulation in high-fat diet-fed mice [J]. Phytomedicine, 2024, doi: 10.1016/j.phymed. 2024. 155843.
- [27] WANG G, LIU Z, LIANG D, et al. Aqueous extract of *Polygonatum sibiricum* ameliorates glucose and lipid metabolism via PI3K/Akt signaling pathway in high-fat diet and streptozotocin-induced diabetic mice [J]. J Food Biochem, 2022, 46(12):e14402.
- [28] WU J, JIA W, MIN D, et al. Cinnamon for metabolic diseases and their cardiovascular and hepatic complications: A mechanistic review[J]. Am J Chin Med, 2024, 52(8):2403-2421.
- [29] WANG R, YANG K, LIU X, et al. The antidiabetic mechanisms of cinnamon extract: Insights from network pharmacology, gut microbiota, and metabolites [J]. Curr Issues Mol Biol, 2025, 47(7):543.
- [30] 胡朝妙, 廖哈禹, 姜盛铭. 玉屏风散调控 IRS/PI3K/Akt 通路

- 对2型糖尿病大鼠肝脏胰岛素抵抗的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(12): 3280-3287.
- HU C M, LIAO H Y, JIANG S M. Mechanism of Yupingfeng San in regulating hepatic insulin resistance in type 2 diabetic rats via the IRS/PI3K/Akt signaling pathway[J]. Chin J Chin Mater Med, 2024, 49(12): 3280-3287.
- [31] 白敏, 梁永林, 段永强, 等. 经方新用之葛根芩连汤辨治2型糖尿病思路及问题探析[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(11): 5770-5774.
- BAI M, LIANG Y L, DUAN Y Q, et al. Thoughts and problems in diagnosing and treating type 2 diabetes mellitus with Gegen Qinlian decoction as a new application of classical prescriptions[J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2024, 39(11): 5770-5774.
- [32] 王久玉, 尚佳, 王晓青, 等. 葛根芩连汤通过IRS-1/PI3K/Akt通路对胃肠湿热型2型糖尿病大鼠糖脂代谢的影响[J]. 长春中医药大学学报, 2024, 40(6): 634-639.
- WANG J Y, SHANG J, WANG X Q, et al. Effect of Gegen Qinlian decoction on glucose and lipid metabolism in type 2 diabetic rats with gastrointestinal damp-heat syndrome via the IRS-1/PI3K/Akt pathway[J]. J Changchun Univ Chin Med, 2024, 40(6): 634-639.
- [33] 胡浩, 贾晓蕾. 痛泻要方合四逆散对糖尿病KK-Ay小鼠胰岛素抵抗及PI3K/Akt/GSK-3 β 通路的影响[J]. 天津中医药, 2023, 40(2): 214-218.
- HU H, JIA X L. Effect of Tongxie Yaofang combined with Sini San on insulin resistance and PI3K/Akt/GSK-3 β pathway in diabetic KK-Ay mice[J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2023, 40(2): 214-218.
- [34] 高佳, 于嘉祥, 张瀚文, 等. 中药复方益糖康方通过调控SIRT6/PPAR α 信号通路促脂肪棕色化防治2型糖尿病的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(19): 259-267.
- GAO J, YU J X, ZHANG H W, et al. Mechanism of Yitangkang formula (a traditional Chinese medicine compound) in preventing and treating type 2 diabetes mellitus by regulating the SIRT6/PPAR α signaling pathway to promote adipose browning[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(19): 259-267.
- [35] 刘鑫. 益糖康调控PEDF激活PI3K/Akt及AMPK信号通路改善T2DM大鼠IR的机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2020.
- LIU X. Mechanism study of Yitangkang in improving insulin resistance in T2DM rats by regulating PEDF to activate PI3K/Akt and AMPK signaling pathways[D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [36] 李媛媛, 罗琴, 文静娴, 等. 白虎汤联合中药石蜡疗法治疗2型糖尿病患者的临床疗效及对IRS-1/PI3K/Akt信号通路的影响[J]. 四川中医, 2024, 42(6): 99-102.
- LI Y Y, LUO Q, WEN J X, et al. Clinical efficacy of Baihu decoction combined with traditional Chinese medicine paraffin therapy in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and its effect on the IRS-1/PI3K/Akt signaling pathway[J]. J Sichuan Tradit Chin Med, 2024, 42(6): 99-102.
- [37] 吴俊伟, 张越, 黄宝怡, 等. 基于PI3K/Akt/AS160/GLUT4通路探讨芪丹颗粒改善2型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的作用机制[J]. 广州中医药大学学报, 2023, 40(12): 3123-3130.
- WU J W, ZHANG Y, HUANG B Y, et al. Mechanism of Qidan granules in improving insulin resistance in type 2 diabetic rats based on the PI3K/Akt/AS160/GLUT4 pathway[J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2023, 40(12): 3123-3130.
- [38] 郭宝. 基于IRS-2/PI3K-Akt信号通路探讨加味大柴胡汤对2型糖尿病大鼠肝脏细胞胰岛素抵抗的影响及其机制[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2022.
- GUO B. Study on the effect and mechanism of modified Dachaihu decoction on hepatic insulin resistance in type 2 diabetic rats based on the IRS-2/PI3K-Akt signaling pathway[D]. Lanzhou: Gansu University of Traditional Chinese Medicine, 2022.
- [39] 肖露露, 李钦, 梁永林, 等. 参七糖络方对2型糖尿病大鼠骨骼肌胰岛素抵抗及IRS1/PI3K/GLUT4信号通路的影响[J]. 中医学报, 2025, doi: 41. 1411. R. 20241129. 0913. 002.
- XIAO L L, LI Q, LIANG Y L, et al. Effect of Shenqi Tangluo formula on skeletal muscle insulin resistance and IRS1/PI3K/GLUT4 signaling pathway in type 2 diabetic rats[J]. Acta Chin Med, 2025, doi: 41. 1411. R. 20241129. 0913. 002.
- [40] HE C, WANG K, XIA J, et al. Natural exosomes-like nanoparticles in mung bean sprouts possesses anti-diabetic effects via activation of PI3K/Akt/GLUT4/GSK-3 β signaling pathway[J]. J Nanobiotechnology, 2023, 21(1): 349.
- [41] TREFTS E, SHAW R J. AMPK: Restoring metabolic homeostasis over space and time[J]. Mol Cell, 2021, 81(18): 3677-3690.
- [42] ENTEZARI M, HASHEMI D, TAHERIAZAM A, et al. AMPK signaling in diabetes mellitus, insulin resistance and diabetic complications: A pre-clinical and clinical investigation[J]. Biomed Pharmacother, 2022, doi: 10. 1016/j. biopha. 2021. 112563.
- [43] WANG J, ZENG L, ZHANG Y, et al. Pharmacological properties, molecular mechanisms and therapeutic potential of ginsenoside Rg₃ as an antioxidant and anti-inflammatory agent[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 975784.
- [44] NI J, LIU Z, JIANG M, et al. Ginsenoside Rg₃ ameliorates myocardial glucose metabolism and insulin resistance via activating the AMPK signaling pathway[J]. J Ginseng Res, 2022, 46(2): 235-247.
- [45] HOU X, ZHANG C, WANG L, et al. Natural piperine improves lipid metabolic profile of high-fat diet-fed mice by upregulating SR-B1 and ABCG8 transporters[J]. J Nat Prod, 2021, 84(2): 373-381.
- [46] WANG X, ZHANG Y, ZHANG L, et al. Piperine attenuates hepatic steatosis and insulin resistance in high-fat diet-induced obesity in Sprague-Dawley rats[J]. Nutr Res, 2022, doi: 10. 1016/j. nutres. 2022. 10. 007.

- [47] RAJANRAN P, NATRAJ P, RANAWEERA S S, et al. Anti-adipogenic effect of the flavonoids through the activation of AMPK in palmitate (PA)-treated HepG2 cells[J]. J Vet Sci, 2022,23(1):e4.
- [48] ZHU Y, SU Y, ZHANG J, et al. Astragaloside IV alleviates liver injury in type 2 diabetes due to promotion of AMPK/mTOR-mediated autophagy [J]. Mol Med Rep, 2021, 23(6):437.
- [49] REN D, SHEN Z, QIN L, et al. Pharmacology, phytochemistry, and traditional uses of *Scrophularia ningpoensis* Hemsl. [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 269: 113688.
- [50] 闫珊. 玄参通过调控 AMPK-NLRP3 炎症小体信号改善胰岛抵抗[D]. 十堰:湖北医药学院,2022.
- YAN S. *Scrophularia ningpoensis* improves insulin resistance by regulating the AMPK-NLRP3 inflammasome signaling pathway[D]. Shiyan:Hubei University of Medicine,2022.
- [51] XIE P, LUO H, PEI W, et al. Saponins derived from *Gynostemma pentaphyllum* regulate triglyceride and cholesterol metabolism and the mechanisms: A review [J]. J Ethnopharmacol,2024,319(Pt 1):117186.
- [52] ZHANG M, JIANG Y, LU P, et al. Gypenosides ameliorate hyperlipidemia by activating lipophagy through modulation of the AMPK/mTOR/ULK1 signaling pathway[J]. J Agric Food Chem,2025,73(35):21842-21856.
- [53] 吴鑫宇,黄云蕾,葛鹏玲,等. 基于 AMPK 信号通路探讨花旗参对 2 型糖尿病糖、脂代谢作用的实验研究[J]. 中医药学报,2021,49(3):14-17.
- WU X Y, HUANG Y L, GE P L, et al. Experimental study on the effects of *Euryale ferox* salisb. on glucose and lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus based on the AMPK signaling pathway [J]. Acta Chin Med Pharmacol, 2021, 49(3):14-17.
- [54] XIANPEI H, ZHITA W, LIANG L I, et al. Mechanisms of Dangua Fang in multi-target and multi-method regulation of glycolipid metabolism based on phosphoproteomics [J]. J Tradit Chin Med,2024,44(2):334-344.
- [55] 黄苏萍,康文倩,刘永进,等. 丹瓜方对糖尿病大鼠肝脏 LKB1、AMPK 及 SIRT1 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019,34(9):4003-4007.
- HUANG S P, KANG W Q, LIU Y J, et al. Effect of Dangu formula on the expressions of LKB1, AMPK and SIRT1 in the liver of diabetic rats[J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2019,34(9):4003-4007.
- [56] 张毅,赵丹丹,莫芳芳,等. 降糖消渴颗粒对糖尿病小鼠肝脏 AMPK α /NF- κ B 信号通路的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2022,46(5):626-632.
- ZHANG Y, ZHAO D D, MO F F, et al. Effect of Jiangtang Xiaoke granules on the hepatic AMPK α /NF- κ B signaling pathway in diabetic mice [J]. J Shandong Univ Tradit Chin Med,2022,46(5):626-632.
- [57] 梁建庆,张媛媛,朱向东,等. 基于 AMPK-FoxO3a 自噬轴探讨葛根芩连汤改善 2 型糖尿病 db/db 小鼠肝脏脂质异位蓄积的机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(18):1-7.
- LIANG J Q, ZHANG Y Y, ZHU X D, et al. Mechanism of Gegen Qinlian decoction in improving hepatic ectopic lipid accumulation in type 2 diabetic db/db mice based on the AMPK-FoxO3a autophagic axis [J]. Chin J Exp Tradit Med Form,2023,29(18):1-7.
- [58] 张淑芹,李彦杰,秦合伟,等. 基于 AMPK 信号通路探讨参苓白术散改善肥胖型 2 型糖尿病小鼠的作用机制[J]. 中药材,2022,45(11):2737-2742.
- ZHANG S Q, LI Y J, QIN H W, et al. Mechanism of Shenling Baizhu San in improving obese type 2 diabetic mice based on the AMPK signaling pathway [J]. J Chin Med Mater,2022,45(11):2737-2742.
- [59] SUN C, MAO S, CHEN S, et al. PPARs-orchestrated metabolic homeostasis in the adipose tissue[J]. Int J Mol Sci, 2021,22(16):8974.
- [60] LIN R, SUN Q, XIN X, et al. Comparative efficacy of THR- β agonists, FGF-21 analogues, GLP-1R agonists, GLP-1-based polyagonists, and Pan-PPAR agonists for MASLD: A systematic review and network meta-analysis [J]. Metabolism,2024,161:156043.
- [61] CHEN Y, LI Q, ZHAO S, et al. Berberine protects mice against type 2 diabetes by promoting PPAR γ -FGF21-GLUT2-regulated insulin sensitivity and glucose/lipid homeostasis[J]. Biochem Pharmacol, 2023, doi: 10.1016/j.bcp.2023.115928.
- [62] 朱水兰,许文华,李冰涛,等. 葛根调控 PPARs 信号通路改善脂肪细胞胰岛素抵抗的体外研究[J]. 中药新药与临床药理,2023,34(3):287-295.
- ZHU S L, XU W H, LI B T, et al. In vitro study on *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi regulating PPARs signaling pathway to improve insulin resistance in adipocytes[J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol,2023,34(3):287-295.
- [63] 陈星澎,张帆,裴冬梅. 连翘苷通过 PPARs 信号通路对肥胖大鼠脂质代谢与肠道菌群失调的改善作用研究[J]. 中药材,2022,45(4):942-947.
- CHEN X P, ZHANG F, PEI D M. Study on the improvement effect of phillyrin on lipid metabolism and intestinal flora imbalance in obese rats via the PPARs signaling pathway[J]. J Chin Med Mater,2022,45(4):942-947.
- [64] PENG Q, ZHANG Y, ZHU M, et al. Polymethoxyflavones from citrus peel: Advances in extraction methods, biological properties, and potential applications [J]. Crit Rev Food Sci Nutr,2024,64(16):5618-5630.
- [65] ZOU J, SONG Q, SHAW P C, et al. Tangerine peel-derived exosome-like nanovesicles alleviate hepatic steatosis induced by type 2 diabetes: Evidenced by regulating lipid metabolism and intestinal microflora [J]. Int J Nanomedicine, 2024, 19: 10023-10043.
- [66] LI H, TONG L, ZHAO Q, et al. Natural products targeting the NF- κ B signaling pathway: Potential therapeutic drug

- candidates[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2025, 128:130319.
- [67] GARG R, KUMARIYA S, KATEKAR R, et al. JNK signaling pathway in metabolic disorders: An emerging therapeutic target[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 901:174079.
- [68] 诸夔姐, 田莎莎, 王辉, 等. 绞股蓝总皂苷调节NF- κ B信号通路改善糖尿病大鼠胰岛素敏感性的实验研究[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(17):4488-4496.
- ZHU K N, TIAN S S, WANG H, et al. Experimental study on gypenosides regulating the NF- κ B signaling pathway to improve insulin sensitivity in diabetic rats[J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2021, 46(17):4488-4496.
- [69] 王佳慧, 柳荣, 郝民琦, 等. 加味葛根苓连汤对糖尿病db/db小鼠内质网应激及胰岛素抵抗的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30(6):123-128.
- WANG J H, LIU R, HAO M Q, et al. Experimental study on the effect of Jiawei Gegen Qinlian decoction on endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in diabetic db/db mice[J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2023, 30(6):123-128.
- [70] LYTRIVI M, TONG Y, VIRGILIO E, et al. Diabetes mellitus and the key role of endoplasmic reticulum stress in pancreatic β cells[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2025, 21(9):546-563.
- [71] SASSANO M L, VAN VI A R, VERVOOT E, et al. PERK recruits E-Syt1 at ER-mitochondria contacts for mitochondrial lipid transport and respiration[J]. *J Cell Biol*, 2023, 222(3):e202206008.
- [72] DENG T, DU J, YIN Y, et al. Rhein for treating diabetes mellitus: A pharmacological and mechanistic overview[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:1106260.
- [73] JI L, GU H. The anti-obesity effects of rehin on improving insulin resistance (IR) and blood lipid levels are involved in endoplasmic reticulum stress (ERs), inflammation, and oxidative stress *in vivo* and *in vitro*[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1):5797-5813.
- [74] NAI J, ZHANG C, SHAO H, et al. Extraction, structure, pharmacological activities and drug carrier applications of *Angelica sinensis* polysaccharide[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 183:2337-2353.
- [75] 马仙康, 杨丽霞, 崔阳阳, 等. 当归多糖通过抑制GRP78、p-PERK、p-Eif2 α 表达改善糖尿病KK-Ay小鼠肝内质网应激[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2023, 28(8):926-936.
- MAX K, YANG L X, CUI Y Y, et al. Angelica polysaccharide improves hepatic endoplasmic reticulum stress in diabetic KK-Ay mice by inhibiting the expressions of GRP78, p-PERK and p-Eif2 α [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2023, 28(8):926-936.
- [76] 王小芳. 基于内质网应激PERK-eIF2 α -CHOP通路探讨健脾消渴方改善T2DM的实验研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2023.
- WANG X F. Experimental study on Jianpi Xiaoke formula in improving type 2 diabetes mellitus based on the endoplasmic reticulum stress PERK-eIF2 α -CHOP pathway[D]. Jinan: Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 2023.
- [77] PHAM N H T, JOGLEKAR M V, WONG W K M, et al. Short-chain fatty acids and insulin sensitivity: A systematic review and meta-analysis[J]. *Nutr Rev*, 2024, 82(2):193-209.
- [78] 彭岚玉, 李定祥, 姚敬心, 等. 基于肠道菌群及其代谢产物SCFA探讨左归降糖通脉方对2型糖尿病大鼠糖脂代谢的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2024, 44(3):365-373.
- PENG L Y, LI D X, YAO J X, et al. Effects of Zuogui Jiangtang Tongmai formula on glucose and lipid metabolism in type 2 diabetic rats based on gut microbiota and its metabolite SCFAs[J]. *J Hunan Univ Chin Med*, 2024, 44(3):365-373.
- [79] 熊秋迎, 邹海虹, 王雨豪, 等. 黄连温胆汤调控SCFAs-GPR41/43-GLP1信号通路干预2型糖尿病模型大鼠的作用机制[J]. *中药药理与临床*, 2023, 39(12):2-7.
- XIONG Q Y, ZOU H H, WANG Y H, et al. Mechanism of Huanglian Wendan decoction in intervening type 2 diabetic model rats by regulating the SCFAs-GPR41/43-GLP1 signaling pathway[J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2023, 39(12):2-7.
- [80] ABOU AZAR F, LIM G E. Metabolic contributions of Wnt signaling: More than controlling flight[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9(9):709823.
- [81] LIU T, LIU Y, SHI H, et al. Sijunzi decoction improves lipid metabolism via regulation of Wnt/ β -catenin signaling pathway in diabetic mice and 3T3-L1 cells[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 346:119672.
- [82] KOLCZYNSKA K, LOZA-VALDESL A, HAWRO I, et al. Diacylglycerol-evoked activation of PKC and PKD isoforms in regulation of glucose and lipid metabolism: A review[J]. *Lipids Health Dis*, 2020, 19(1):113.
- [83] ZHAO P, ZHONG S, LIAO J, et al. *Caragana jubata* ethanol extract ameliorates the symptoms of STZ-HFD-induced T2DM mice by PKC/GLUT4 pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 339:119171.
- [84] ZHOU R, BARNES K, GIBSON S, et al. Dual-edged role of SIRT1 in energy metabolism and cardiovascular disease[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2024, 327(5):H1162-H1173.
- [85] ZHU Y, YANG H, DENG J, et al. Ginsenoside Rg₅ improves insulin resistance and mitochondrial biogenesis of liver via regulation of the Sirt1/PGC-1 α signaling pathway in db/db mice[J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(30):8428-8439.

[责任编辑 张丰丰]