

· 药理 ·

津力达对胰岛素抵抗大鼠肝脏 PI3K/AKT 信号通路的影响

刘颐轩¹, 臧莎莎¹, 宋光耀^{1,2*}, 王超³, 任路平², 王芸¹

(1. 河北医科大学, 石家庄 050017; 2. 河北省人民医院, 石家庄 050051;
3. 河北省人民医院 临床研究中心, 石家庄 050051)

[摘要] **目的:**探讨津力达改善大鼠胰岛素敏感性的分子作用机制。**方法:**48 只 SD 大鼠随机分为正常组和高脂饮食组,分别予以普通饲料及高脂饲料喂养。喂养后 6 周后行高胰岛素-正葡萄糖钳夹实验,鉴定胰岛素抵抗大鼠造模成功。随后将高脂喂养组分为 5 组,分别为模型组、津力达低、中、高剂量组(0.75, 1.5, 3.0 g·kg⁻¹)和二甲基胍组(0.2 g·kg⁻¹)。药物干预 8 周后行钳夹实验和 ip 葡萄糖耐量实验,并留取大鼠血清,测定空腹血糖(FBG),空腹胰岛素(FINS),糖化血红蛋白(HbA1c),葡萄糖输注率(GIR),甘油三酯(TG),总胆固醇(TC),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)水平;并留取大鼠肝脏标本,RT-PCR 检测肝脏胰岛素受体(INSR),胰岛素受体底物-1(IRS-1),蛋白激酶 B(AKT),磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)和葡萄糖转运蛋白 2(GLUT2)的 mRNA 表达水平,Western blot 检测 IRS-1 和 AKT 的总蛋白及磷酸化蛋白表达水平,并计算 p-AKT/AKT 和 p-IRS-1/IRS-1。**结果:**与正常组比较,模型组 FBG, FINS, HbA1c, TC 及 VLDL-C 水平明显升高($P < 0.05$), INSR, IRS-1, PI3K, AKT 和 GLUT2 mRNA 表达下降, HDL-C, GIR 含量明显降低($P < 0.05$), p-IRS-1/IRS-1 明显升高, p-AKT/AKT 明显降低($P < 0.05$);与模型组比较,津力达干预后,大鼠葡萄糖输注率明显升高, FBG, FINS, HbA1c, TG, TC, LDL-C 及 VLDL-C 水平明显降低($P < 0.05$),对 HDL-C 无明显影响,津力达明显上调肝脏 INSR, IRS-1, AKT 和 GLUT2 mRNA 表达($P < 0.05$),升高 GIR 含量,对 PI3K 无显著影响;津力达干预组 p-IRS-1/IRS-1 明显降低, p-AKT/AKT 明显升高($P < 0.05$)。**结论:**津力达可改善胰岛素抵抗,纠正糖脂代谢紊乱,可能与上调 PI3K/AKT 信号通路有关。

[关键词] 津力达; 肝脏; PI3K/AKT 信号通路; 胰岛素抵抗; 高脂饮食

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)12-0072-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015120072

Effect of Jinlida on PI3K/AKT Signal Pathway in Liver Tissue of Insulin Resistant Rats LIU Yi-xuan¹, ZANG Sha-sha¹, SONG Guang-yao^{1,2*}, WANG Chao³, REN Lu-ping², WANG Yun¹ (1. Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; 2. Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China; 3. Department of Clinical Medical Research Center, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the molecular mechanisms of Jinlida on ameliorating insulin sensitivity in insulin resistant rats. **Method:** Forty-eight SD rats were randomly divided into 2 groups: the control group (normal diet) and the high-fat-diet group (high-fat diet). After 6 weeks of high-fat diet, the insulin resistant model in rats was tested by the euglycemic hyperinsulinemic clamp. Then the high-fat-diet rats were randomly subdivided into 5 groups: the high-fat group (HF), the low-, middle- and high-dose Jinlida groups (0.75, 1.5, 3.0 g·kg⁻¹) and the metformin group (0.2 g·kg⁻¹). After 8 weeks of treatment, hyperinsulin-euglycemic clamp and intraperitoneal glucose tolerance test were performed to evaluate the whole-body insulin sensitivity. Blood samples were collected and fasting blood glucose (FBG), fasting plasma insulin (FINS), glycosylated hemoglobin (HbA1c), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and very low density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) were tested. The mRNA

[收稿日期] 20140831(009)

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(2012CB518606)

[第一作者] 刘颐轩, 硕士, 医师, 从事胰岛素抵抗和糖尿病治疗方向工作, Tel:0311-83807929, E-mail: gewei19890202@sina.com

[通讯作者] * 宋光耀, 教授, 主任医师, 博士生导师, 从事脂代谢和胰岛素抵抗的研究, Tel:0311-85988267, E-mail: sguangyao2@163.com

expressions of insulin signaling pathway molecules such as insulin receptor (INSR), insulin receptor substrate-1 (IRS-1), phosphatidylinositol3 kinase (PI3K), protein kinase (AKT) and glucose transporter (GLUT2) were investigated by quantitative RT-PCR. The protein expressions of phosphorylation and total IRS-1, AKT were determined by Western blot. The phosphorylated Akt/total Akt (p-Akt/Akt) and phosphorylated IRS-1/total IRS-1 (p-IRS-1/IRS-1) were evaluated. **Result:** Compared with the control group, glucose infusion rate (GIR) decreased, levels of FBG, FINS, HbA1c, TG, TC, LDL-C and VLDL-C increased, level of HDL-C decreased, mRNA expressions of INS, IRS-1, AKT and GLUT2 decreased in the HF group ($P < 0.05$). Compared with the HF group, GIR decreased, levels of FBG, FINS, HbA1c, TG, TC and VLDL-C increased, mRNA expressions of INS, IRS-1, AKT and GLUT2 increased, the ratio of p-IRS-1/IRS-1 decreased, the ratio of p-AKT/AKT increased in the Ji Lida groups ($P < 0.05$). However, there was no significant effect on the level of HDL-C and expression of PI3K in the Ji Lida groups. **Conclusion:** Jinlida could effectively reduce the insulin resistance and improve the glucose and lipid metabolic disorder in high-fat-diet rats. The possible molecular mechanism might be related to inhibiting the PI3K/AKT signaling pathway.

[**Key words**] Jinlida; liver; PI3K/AKT signal pathway; insulin resistance; high fat diet

胰岛素抵抗是 2 型糖尿病、动脉粥样硬化、代谢综合征等疾病的共同发病基础^[1]。目前改善胰岛素抵抗的药物主要有二甲双胍和噻唑烷二酮类药物,二甲双胍因胃肠道副作用应用受到限制,后者的代表药物罗格列酮由于增加心血管病风险现已退市^[2],吡格列酮由于可能增加膀胱癌的风险而使用受限^[3],因此临床上可供选择的胰岛素增敏药物较为局限。研究发现多种中药可以改善胰岛素抵抗,如人参、黄芪、黄连、葛根^[4-5]等,因此从中国传统医学中寻找减轻胰岛素抵抗的药物尤为重要。

临床实验表明津力达可有效降糖,改善 2 型糖尿病患者的胰岛素抵抗^[6-7],保护胰岛 β 细胞,降低血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平^[8],减轻肾脏氧化应激水平^[9],但其对胰岛素信号的影响目前仍不清楚。本研究通过观察津力达对胰岛素抵抗大鼠肝脏 PI3K/AKT 信号通路的影响,探讨其降糖的分子机制,为临床用药提供理论依据。

1 材料

1.1 动物 雄性 SD 大鼠 48 只, SPF 级, 体重 120 ~ 160 g, 购于中国食品药品检定研究院实验动物资源研究所, 合格证号 SCXK(京)2009-0017。饲料均由河北医科大学实验动物中心提供。

1.2 药物及试剂 津力达由人参、黄精、苍术(炒)、苦参、麦冬、地黄、制何首乌、山茱萸、茯苓、佩兰、黄连、知母、淫羊藿(炙)、丹参、葛根、荔枝核、地骨皮等 17 种中药组成^[10], 由以岭医药公司提供, 批号 120512, 制成超微粉; 二甲双胍(中美上海施贵宝制药有限公司, 批号 LT1101073EX2012.12); 普通

饲料热量组成: 碳水化合物 65.5%, 脂肪 10.3%, 蛋白质 24.2%, 总热量 348 千卡/100 g。高脂饲料热量组成: 碳水化合物 20.1%, 脂肪 59.8%, 蛋白质 20.1%, 总热量 501 千卡/100 g。

1.3 仪器 Mastercycler gradient 型 PCR 仪(德国 Eppendorf 公司), ABI PRISM 7300 型荧光定量 PCR 仪(美国 Applied Biosystems 公司)。

2 方法

2.1 造模与分组 48 只 SD 大鼠随机分为正常组(12 只)和高脂喂养组(36 只), 分别予以普通饲料和模型饲料喂养。6 周后每组选取 6 只行清醒状态下高胰岛素-正葡萄糖钳夹实验, 鉴定造模成功后, 将高脂喂养大鼠分为二甲双胍组, 津力达低、中、高剂量组和高脂组, 继续喂以高脂饲料。二甲双胍组予以 $0.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的二甲双胍混悬液 *ig*, 津力达低、中、高剂量组分别予以 $0.75, 1.5, 3.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的津力达混悬液 *ig*, 高脂组和正常组予以等体积的 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液 *ig*, 干预后 8 周后处死大鼠, 留取血清及肝脏标本。

2.2 检测指标及方法

2.2.1 正葡萄糖-高胰岛素钳夹实验 用 $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 戊巴比妥钠 *ip* 麻醉大鼠, 行右颈动脉和颈静脉插管术。3 ~ 5 d 后行清醒状态下高胰岛素-正葡萄糖钳夹实验。测定基础血糖后, 以 $4 \text{ mU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 匀速输注胰岛素, 其后每 10 min 测定一次静脉血糖, 输注并调整 30% 葡萄糖溶液的输注率, 使血糖维持在 $(5 \pm 0.5) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 连续 3 次以上血糖在上述范围即表明达到稳态, 取稳态下 5 ~ 6 次葡萄糖输注率(GIR)的平均值。

2.2.2 ip 葡萄糖耐量实验 (IPGTT) 大鼠禁食 12 h 过夜, 鼠尾取血测定空腹血糖 (0 min 血糖) 后, 50% 葡萄糖注射液 $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ip, 测定 5, 10, 30, 60, 120 min 血糖, 并计算葡萄糖曲线下面积 (area under the curve, AUC glu)。公式: $\text{AUC glu} = (0 \text{ min} + 5 \text{ min})/24 + (5 \text{ min} + 10 \text{ min})/24 + (10 \text{ min} + 30 \text{ min})/6 + (30 \text{ min} + 60 \text{ min})/4 + (60 \text{ min} + 120 \text{ min})/2$ 。

表 1 PCR 引物序列

Table 1 Primer sequences of PCR

基因	上游引物 (5'→3')	下游引物 (5'→3')	片段长度/bp
β -actin	TGAACGGGAAGCTCACTGG	GCTTCACCACCTTCTTGATGTC	120
INSR	TTTGCCCAACCATCTGTAAG	GACCATCCAGGTAGAAGTTTCG	135
IRS-1	ATGTGGAATGGCTCGGA	TAAGGCAGCAAAGGTTAGGC	144
PI3K	GCCTGCTCTGTAGTGGTAGATG	GGAGGTGTGTTGTAATGTAGC	135
AKT	CTGAGATGATGGAGGTAGCC	CCGAGGAGTTGAGATAATCG	79
GLUT2	AGCACATACGACACCAGACG	CAGACAGAGACCAGAGCATAGTG	80

2.2.4 肝脏 IRS-1 和 AKT 的总蛋白及磷酸化蛋白表达 提取肝脏总蛋白, 取 30 μg 蛋白进行 10% 聚丙烯酰胺电泳, 湿法电转移至 PVDF 膜, 5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h 后, 加入 1:1 000 稀释的 IRS-1, p-IRS-1, AKT, p-AKT 抗体, 4 $^{\circ}\text{C}$ 摇床过夜, 洗膜后加入二抗, 室温孵育 1 h 后用增强化学发光法检测。以目的蛋白的积分吸光度 IA 与 β -actin 的 IA 比值表示该样品的目的蛋白相对含量。

2.3 统计学分析 采用 SPSS 13.0 统计软件, 数据

表 2 津力达对大鼠 FBG, FINS, HbA1c, GIR 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 2 Effects of Jinlida on FBG, FINS, HbA1c and GIR in Rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	FBG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	FINS/ $\text{mU} \cdot \text{L}^{-1}$	HbA1c/%	GIR/ $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$
正常	-	4.42 \pm 0.16	4.65 \pm 0.21	11.60 \pm 1.17	27.83 \pm 1.15
模型	-	7.23 \pm 0.25 ¹⁾	8.52 \pm 0.49 ¹⁾	27.22 \pm 1.55 ¹⁾	14.58 \pm 0.44 ¹⁾
津力达	0.75	6.19 \pm 0.15 ²⁾	7.38 \pm 0.23 ²⁾	17.10 \pm 1.79 ²⁾	26.84 \pm 0.64 ²⁾
	1.5	5.79 \pm 0.24 ²⁾	7.02 \pm 0.39 ²⁾	15.38 \pm 1.56 ²⁾	29.10 \pm 0.82 ²⁾
	3.0	5.49 \pm 0.26 ²⁾	6.70 \pm 0.42 ²⁾	15.95 \pm 1.26 ²⁾	27.05 \pm 0.59 ²⁾
二甲双胍	0.2	4.87 \pm 0.19 ²⁾	4.72 \pm 0.21 ²⁾	15.10 \pm 1.39 ²⁾	28.15 \pm 0.62 ²⁾

注: 与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$; 与模型组比较²⁾ $P < 0.05$ (表 3~5 同)。

3.2 对大鼠血脂水平的影响 与正常组比较, 模型组 TC, VLDL-C 明显升高, HDL-C 明显降低 ($P < 0.05$), 两组间 TG, LDL-C 无明显差异; 与模型组比较, 津力达治疗后, TG, TC, LDL-C, VLDL-C 均较模型组显著降低 ($P < 0.05$), 二甲双胍仅明显降低 TG, TC, VLDL-C 水平 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.2.3 胰岛素受体 (INSR), 胰岛素受体底物-1 (IRS-1), 蛋白激酶 B (AKT), 磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) 和葡萄糖转运蛋白 2 (GLUT2) mRNA 表达 Trizol Reagent 提取肝脏组织总 RNA, 反转录制备 cDNA, RT-PCR 法检测肝脏 INSR, IRS-1, AKT, PI3K 和 GLUT2 mRNA 表达, β -actin 作为内参照。引物由上海生物工程公司合成, 引物序列见表 1。产物扩增完成后, 用 ABI 7300 型荧光定量 PCR 仪进行分析。

以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用单因素方差分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对空腹血糖 (FBG), 空腹胰岛素 (FINS), 糖化血红蛋白 (HbA1c), 葡萄糖输注率 (GIR) 水平的影响 与正常组比较, 模型组 FBG, FINS 及 HbA1c 水平均明显增加, GIR 明显降低 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 津力达及二甲双胍干预后, FBG, FINS 及 HbA1c 水平均明显降低, GIR 明显升高。见表 2。

3.3 对大鼠 IPGTT 及 AUC 的影响 模型组 0, 5, 30, 60, 120 min 血糖及 AUC 均较正常组明显升高 ($P < 0.05$), 津力达干预后 30, 60 min 血糖及 AUC 较高脂组下降 ($P < 0.05$); 二甲双胍干预后 5, 30, 60, 120 min 血糖及 AUC 较高脂组下降 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 津力达对大鼠血脂水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 3 Effects of Jinlida on blood lipid in Rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	TC	TG	HDL-C	LDL-C	VLDL-C
		/mmol·L ⁻¹	/mmol·L ⁻¹	/mmol·L ⁻¹	/mmol·L ⁻¹	/mmol·L ⁻¹
正常	-	0.37 ± 0.03	1.04 ± 0.07	0.76 ± 0.04	0.43 ± 0.04	0.14 ± 0.01
模型	-	0.52 ± 0.03 ¹⁾	1.15 ± 0.05	0.42 ± 0.04 ¹⁾	0.48 ± 0.05	0.18 ± 0.01 ¹⁾
津力达	0.75	0.26 ± 0.02 ²⁾	0.76 ± 0.08 ²⁾	0.40 ± 0.04	0.31 ± 0.05 ²⁾	0.12 ± 0.02 ²⁾
	1.5	0.15 ± 0.01 ²⁾	0.75 ± 0.05 ²⁾	0.39 ± 0.03	0.33 ± 0.02 ²⁾	0.07 ± 0.01 ²⁾
	3.0	0.16 ± 0.01 ²⁾	0.84 ± 0.07 ²⁾	0.40 ± 0.03	0.36 ± 0.03	0.07 ± 0.01 ²⁾
二甲双胍	0.2	0.34 ± 0.02 ²⁾	0.88 ± 0.08 ²⁾	0.44 ± 0.05	0.37 ± 0.04	0.14 ± 0.02 ²⁾

表 4 津力达大鼠对 IPGTT 及 AUC 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 4 Effects of Jinlida on IPGTT and AUC in Rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	血糖/mmol·L ⁻¹						AUC
		0 min	5 min	10 min	30 min	60 min	120 min	
正常	-	4.6 ± 0.3	9.6 ± 0.5	12.8 ± 1.3	9.7 ± 0.2	7.1 ± 0.4	5.4 ± 0.1	15.7 ± 0.5
模型	-	6.6 ± 0.5 ¹⁾	12.3 ± 0.6 ¹⁾	16.7 ± 0.9	17.1 ± 0.2 ¹⁾	14.5 ± 0.8 ¹⁾	8.2 ± 0.2 ¹⁾	26.8 ± 0.6 ¹⁾
津力达	0.75	5.3 ± 0.2	7.8 ± 1.2 ²⁾	11.1 ± 1.9	12.4 ± 0.5 ²⁾	9.8 ± 1.0 ²⁾	7.2 ± 0.7	19.3 ± 0.6 ²⁾
	1.5	5.7 ± 0.4	10.2 ± 0.7	11.8 ± 1.4	15.3 ± 0.6 ²⁾	10.1 ± 0.4 ²⁾	6.1 ± 0.3 ²⁾	20.6 ± 0.9 ²⁾
	3.0	6.1 ± 0.2	9.9 ± 0.4 ²⁾	15.5 ± 0.8	13.7 ± 0.4 ²⁾	9.6 ± 0.2 ²⁾	6.9 ± 0.3	20.7 ± 0.5 ²⁾
二甲双胍	0.2	5.8 ± 0.8	8.4 ± 1.1 ²⁾	13.0 ± 1.2	14.0 ± 0.6 ²⁾	9.4 ± 0.5 ²⁾	6.2 ± 0.4 ²⁾	19.7 ± 0.7 ²⁾

3.4 对大鼠 INSR, IRS-1, PI3K, AKT, GLUT2 mRNA 表达的影响 与正常组比较, 模型组大鼠 INSR, IRS-1, PI3K, AKT, GLUT2 mRNA 表达下降 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 津力达高、中、低剂量均能上

调 INSR, IRS-1, AKT, GLUT2 mRNA 表达 ($P < 0.05$), 而对 PI3K 无明显影响; 二甲双胍干预均可上调 INSR, IRS-1, PI3K, AKT, GLUT2 mRNA 表达 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 津力达对大鼠 INSR, IRS-1, PI3K, AKT, GLUT2 mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 5 Effects of Jinlida on mRNA expression of INSR, IRS-1, PI3K, AKT and GLUT2 in Rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	INSR	IRS-1	PI3K	AKT	GLUT2
正常	-	1.00 ± 0.06	1.00 ± 0.09	1.00 ± 0.10	1.00 ± 0.07	1.00 ± 0.09
模型	-	0.22 ± 0.05 ¹⁾	0.34 ± 0.06 ¹⁾	0.29 ± 0.06 ¹⁾	0.33 ± 0.04 ¹⁾	0.46 ± 0.05 ¹⁾
津力达	0.75	0.55 ± 0.06 ²⁾	0.54 ± 0.05	0.39 ± 0.05	0.54 ± 0.05 ²⁾	0.69 ± 0.07 ²⁾
	1.5	0.54 ± 0.08 ²⁾	0.44 ± 0.05	0.30 ± 0.05	0.47 ± 0.04 ²⁾	0.76 ± 0.06 ²⁾
	3.0	0.64 ± 0.09 ²⁾	0.68 ± 0.08 ²⁾	0.36 ± 0.06	0.62 ± 0.09 ²⁾	0.68 ± 0.06 ²⁾
二甲双胍	0.2	0.77 ± 0.07 ²⁾	1.04 ± 0.07 ²⁾	0.60 ± 0.10 ²⁾	0.81 ± 0.07 ²⁾	0.83 ± 0.07 ²⁾

3.5 对大鼠肝脏 IRS-1, AKT 总蛋白和磷酸化蛋白表达的影响 与正常组比较, 高脂组 p-IRS-1/IRS-1 明显升高, p-AKT/AKT 明显降低 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 津力达及二甲双胍干预组 p-IRS-1/IRS-1 明显降低, p-AKT/AKT 比值明显增高 ($P < 0.05$)。见图 1。

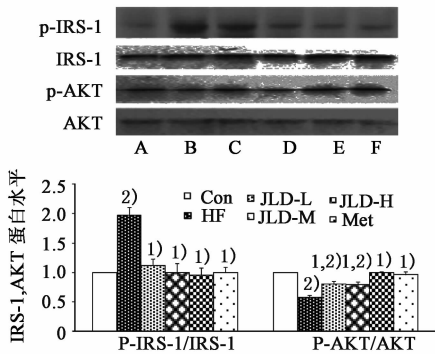
4 讨论

现代人高热量、高脂肪、低纤维素的饮食谱及静坐的生活方式使 2 型糖尿病及胰岛素抵抗 (IR) 相关疾病发病率逐年上升。研究证实, 机体摄入能量过剩, 超过脂肪组织的贮存能力后, 脂质代谢产物异位沉积于骨骼肌等组织, 导致 IR^[11]。因此, 本研究用脂肪含量高达 58.9% 的高脂饮食诱导 IR 模型,

旨在模拟人类糖尿病的自然病理过程^[12]。

高脂饮食诱导的 IR 模型表现为体重增加、高血糖、高血脂、高胰岛素血症等特征。而高脂喂养的时间及高脂饲料中脂肪所占的比例不同, IR 抵抗程度、血糖、血脂等代谢指标的变化也不尽相同^[13]。本研究发现高脂组大鼠空腹血糖及 HbA1c 升高, 胰岛素水平增高, 提示高脂喂养致大鼠胰岛素敏感性下降。进一步行高胰岛素-正葡萄糖钳夹实验和 ip 葡萄糖耐量实验发现, 高脂喂养大鼠出现糖耐量减低及 IR, 津力达及二甲双胍干预后, 大鼠糖耐量明显改善, 整体胰岛素敏感性有所恢复。

在本研究中, IR 大鼠高脂血症主要表现为 TG, VLDL-C 明显升高, HDL-C 明显降低, 而 TC, LDL-C



与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$; 与正常组比较²⁾ $P < 0.05$

图 1 津力达对 IRS-1, AKT 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 1 Effects of Jinli da on protein expression of IRS-1 and AKT ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

无明显变化。早在 2001 年, McGarry 教授提出脂代谢障碍为糖尿病及其并发症的原发病理生理改变, 将 2 型糖尿病称作“糖脂病”^[14], 并由此提出“脂毒性”的概念^[15]。本研究中, 高脂饮食所致的脂代谢紊乱可被津力达所纠正, 且津力达降脂效果优于二甲双胍, 显示出津力达多中心, 多靶点的作用优点, 在有效降糖的同时有更好的降脂获益。

IR 是指胰岛素维持血糖在正常范围的能力下降, 即胰岛素生理效应降低或组织对胰岛素的反应下降。因此本研究进一步评价了胰岛素作用的主要靶器官——肝脏的胰岛素敏感性。胰岛素通过与其与受体结合, 经过一系列级联酶促反应, 引起细胞内信号转导, 从而发挥生理效应^[16], PI3K/AKT 途径是将胰岛素作用的主要信号通路之一。本研究发现高脂组大鼠胰岛素通路重要信号分子基因及蛋白表达下降, 津力达及二甲双胍治疗可逆转上述变化, 恢复 PI3K/AKT 信号转导, 改善肝脏 IR。

综上所述, 高脂饮食对机体糖脂代谢及胰岛素敏感性均有不利影响, 津力达治疗可改善大鼠整体和肝脏胰岛素的敏感性, 纠正高血糖、高血脂、高胰岛素血症等代谢紊乱, 这些作用可能与恢复 PI3K-AKT 信号通路有关。

[参考文献]

[1] Petersen K F, Shulman G I. New insights into the pathogenesis of insulin resistance in humans using magnetic resonance spectroscopy [J]. Obesity (Silver Spring), 2006, 14(1) :34S-40S.
[2] Nissen S E, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes [J]. N Engl J Med, 2007, 356 (24) :

2457-2471.

[3] Lewis J D, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study [J]. Diabetes Care, 2011, 34(4) :916-922.
[4] Lee S H, Lee H J, Lee Y H, et al. Korean red ginseng (*Panax ginseng*) improves insulin sensitivity in high fat fed Sprague-Dawley rats [J]. Phytother Res, 2012, 26 (1) :142-147.
[5] 王春怡, 陈艳芬, 李卫民, 等. 黄芪葛根汤对实验性糖尿病及胰岛素抵抗的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(16) :144-149.
[6] 张喜芬, 杨立波, 孙利, 等. 津力达颗粒治疗 2 型糖尿病随机双盲临床研究 [J]. 疑难病杂志, 2013, 12 (5) :351-353.
[7] 蒋美云. 津力达对 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗的影响 [J]. 中医中药, 2013, 11(8) :272-273.
[8] 郑莹, 闫赋琴, 王宏宇, 等. 津力达颗粒对 II 型糖尿病患者胰岛功能、TNF- α 的影响及疗效和安全性评价 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19 (6) :654-656.
[9] 国蓉, 邹俊杰, 何逸飞, 等. 津力达口服液对 II 型糖尿病模型大鼠血液和肾脏氧化应激标志物的影响 [J]. 解放军医药杂志, 2013, 25(8) :10-14.
[10] 蒋新刚, 贾继明, 李叶双. 津力达颗粒 UPLC 指纹图谱 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(1) :126-129.
[11] Krebs M, Roden M. Nutrient-induced insulin resistance in human skeletal muscle [J]. Curr Med Chem, 2004, 11(7) :901-908.
[12] Gan K X, Wang C, Chen J H, et al. Mitofusin-2 ameliorates high-fat diet-induced insulin resistance in liver of rats [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(10) :1572-1581.
[13] Longato L, Tong M, Wands J R, et al. High fat diet induced hepatic steatosis and insulin resistance; Role of dysregulated ceramide metabolism [J]. Hepatol Res, 2012, 42(4) :412-427.
[14] McGarry J D. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes [J]. Diabetes, 2002, 51(1) :7-18.
[15] Chow L, From A, Seaquist E. Skeletal muscle insulin resistance: the interplay of local lipid excess and mitochondrial dysfunction [J]. Metabolism, 2010, 59 (1) :70-85.
[16] Beale E G. Insulin signaling and insulin resistance [J]. J Investig Med, 2013, 61(1) :11-14.

[责任编辑 周冰冰]