

复方石斛合剂单次给药对 db/db 小鼠胰岛素信号的影响

张捷平¹, 陈雪花¹, 余文珍¹, 黄世铮², 施红^{1*}

(1. 福建中医药大学 中西医结合学院, 福州 350122;
2. 北京大学 医学部生理学与病理生理学系, 北京 100191)

[摘要] **目的:**探讨复方石斛合剂单次给药对 db/db 小鼠胰岛素信号的影响,并探讨相关的作用机制。**方法:**选取 30 只 14~16 周龄雄性 db/db 小鼠,按空腹血糖及体重随机分成模型组、中药 1 方组、中药 2 方组;另 10 只 db/m 小鼠为正常组。以复方石斛合剂 1 方与 2 方单次给药后,从整体水平观察葡萄糖耐量(OGTT)的变化;单次给药 30 min 与 60 min 后,从细胞水平观察肝细胞 6-磷酸果糖激酶-1(PFK)与丙酮酸脱氢酶(PDH)活性,胰岛素受体(InsR)与 Akt 蛋白磷酸化水平的变化。**结果:**与正常组比较,模型组 db/db 小鼠 OGTT 0,30,60,120 min 的血糖水平显著升高,肝细胞 PFK 与 PDH 活性显著降低,30 min 与 60 min InsR 与 Akt 蛋白表达显著降低($P < 0.01$);与模型组比较,石斛合剂 1 方和 2 方单次给药均能明显降低 db/db 小鼠 OGTT 60,120 min 的血糖水平($P < 0.05, P < 0.01$),改善葡萄糖耐量;石斛合剂 1 方和 2 方单次给药均增加肝细胞 PFK 与 PDH 活性,促进 InsR Tyr1150/1151 与 Akt Thr308 和 Ser473 磷酸化水平,呈现药物时间依赖效应($P < 0.05, P < 0.01$)。**结论:**复方石斛合剂 1 方,2 方分别单次给药都能提高 db/db 小鼠的葡萄糖耐量,增加肝细胞 PFK 和 PDH 酶活性,其机制可能与增加 InsR Tyr150/1151 与 Akt Thr308 和 Ser473 磷酸化,改善胰岛素信号的快速转导有关。

[关键词] 复方石斛合剂; 糖尿病; 胰岛素信号通路; db/db 小鼠

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)05-0147-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017050147

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20161207.1147.044.html>

[网络出版时间] 2016-12-07 11:47

Effect of Compound Shihu Mixture Single-Dose Administration on Insulin Signaling in db/db Mice

ZHANG Jie-ping¹, CHEN Xue-hua¹, YU Wen-zhen¹, HUANG Shi-zheng², SHI Hong^{1*}

(1. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China; 2. Department of Physiology and Pathophysiology, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect of compound Shihu mixture (CSM) single-dose administration on insulin signaling in db/db mice. **Method:** According of the fasting blood glucose and body weight, 30 male db/db mice of 14-16 weeks were randomly divided into model group, Chinese medicine group 1 and Chinese medicine group 2; another 10 db/m mice were selected as normal group. After single-dose administration of CSM1 and CSM2, glucose tolerance (OGTT) levels were determined from the overall aspect. The changes in levels of 6-phosphofruktokinase-1 (PFK), pyruvate dehydrogenase (PDH), and expression levels of insulin receptor (InsR) and Akt phosphorylation were determined at 30 min and 60 min of administration. **Result:** As compared with the normal group, the blood glucose OGTT levels were significantly increased in model group at 0, 30, 60, 120 min; activities of PFK and PDH in hepatic cells were significantly decreased; the protein expression levels of InsR and Akt were significantly reduced at 30 min and 60 min ($P < 0.01$). As compared with

[收稿日期] 20160612(005)

[基金项目] 福建省自然科学基金项目(2013J01332);福建中医药大学重点学科专项校管课题项目(X2014026-学科)

[第一作者] 张捷平, 硕士, 副教授, 从事中西医结合防治糖尿病的基础与临床研究, Tel:0591-22861151, E-mail: zhjieping@163.com

[通讯作者] * 施红, 博士, 教授, 从事中西医结合防治糖尿病的基础与临床研究, Tel:0591-22861151, E-mail: shihong3327@sina.com

the model group, the single-dose administration of both CSM1 and CSM2 could significantly reduce blood glucose OGTT levels at 60, 120 min ($P < 0.05$, $P < 0.01$); increase the activities of PFK and PDH in hepatic cells, and promote the phosphorylation levels of InsR Tyr1150/1151, Akt Ser473 and Thr308 in a time-dependent manner ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** Single-dose administration of both CSM1 and CSM2 could improve the glucose tolerance in db/db mice and increase the activities of PFK and PDH in hepatic cells. The mechanism may be associated with improving insulin signal transduction and promoting the phosphorylation of InsR Tyr1150/1151, Akt Ser473 and Thr308.

[**Key words**] compound Shihu mixture; diabetes; insulin signaling pathway; db/db mice

糖尿病属中医学的“消渴”范畴,“阴虚为本,燥热为标”是其主要病机,在病症演化中常表现为早期阴虚燥热,中期气阴两虚,晚期阴阳两虚;血瘀贯穿是始终,呈现阶段性的痰、湿、热的规律^[1]。本课题组在长期的临床与基础的实践探索中,通过复方石斛合剂的序贯疗法,“滋阴益气活血泄浊”防治糖尿病,取得较好临床疗效^[2-3]。实验研究表明,石斛合剂能改善胰岛细胞功能、促进胰岛素受体的表达,从而改善糖脂代谢^[4-7]。现代医学显示,胰岛素信号转导障碍导致的胰岛素抵抗状态,是引起糖尿病的重要原因之一^[8-9]。大量中药及其有效成分能促进糖尿病的胰岛素信号蛋白表达,改善胰岛素抵抗,但较少涉及对中药快速调节的研究^[10-12]。故本实验以信号通路快速调节为重点,观察复方石斛合剂的单次给药对胰岛素信号转导的快速调节影响,进一步探索其可能的快速降糖机制。

1 材料

1.1 动物 SPF 级 db/db 小鼠 30 只,体重(42.5 ± 3.2) g; db/m 小鼠 10 只,体重(26.7 ± 2.3) g。所有小鼠均为雄性,14 ~ 16 周龄。由北京大学医学部实验动物科学部提供,合格证号 SCXK(京)2011-0012,饲养于福建中医药大学实验动物中心 SPF 级环境。本研究所涉及的动物相关操作均在福建中医药大学动物伦理委员会的批准进行[批准号(2015)福中医伦理审字第(014)号]。

1.2 药物及试剂 复方石斛合剂 1 方(石斛 15 g, 黄芪 20 g, 丹参 15 g, 五味子 8 g, 葛根 15 g, 地黄 15 g, 知母 12 g 等), 复方石斛合剂 2 方(茵陈 18 g, 栀子 10 g, 大黄 6 g, 扁蓄 15 g, 滑石 15 g 等)。上述中药饮片购于福建中医药大学国医堂,经福建中医药大学药学院中药鉴定教研室卢伟教授鉴定。以 6 倍体积水煎 2 次后过滤,滤液合并后分别浓缩至含生药量 2 g·mL⁻¹。还原型辅酶 I (NADH) 及 β-肌动蛋白(β-actin) 抗体(美国 Sigma 公司,批号分别为

N5130, A1978); 胰岛素受体 β(InsR-β) 抗体, 磷酸化胰岛素受体 β(pInsR-β) (Try1150/1151) 抗体, 蛋白激酶 B (PKB/Akt) 抗体, 磷酸化蛋白激酶 B (phosphorylation of Akt, p-Akt) (Thr 308) 抗体, p-Akt (Ser 473) 抗体(美国 Cell Singaling 公司,批号分别为 #3020, #3024, #9272, #4056, #9271)。

1.3 仪器 拜安捷快测血糖仪(拜尔医药保健有限公司), DU730 型核酸蛋白分析仪(美国贝克曼库尔特有限公司), Mini Protean 垂直电泳仪及 MP1708280 型化学发光显像系统(美国伯乐公司)。

2 方法

2.1 分组及处理 10 只表型正常的 db/m 小鼠为正常组。db/db 小鼠按空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)及体重,以随机数字表进行随机分组,分为模型组,中药 1 组,中药 2 组,每组各 10 只。中药 1 组以石斛合剂序贯 1 方治疗,给药剂量 12 g·kg⁻¹; 中药 2 组以石斛合剂 2 方 12 g·kg⁻¹。正常组与模型组均按体重给予等体积生理盐水。

2.2 指标检测

2.2.1 复方石斛合剂单次给药对葡萄糖耐量的影响 口服葡萄糖耐量试验(OGTT),禁食不禁水 12 h 后测定各组空腹血糖,然后灌胃(ig)给予含 2 g·kg⁻¹ 葡萄糖的相应受试药 1 次,分别检测干预后 30, 60, 120 min 的血糖。

2.2.2 复方石斛合剂单次给药对肝细胞糖代谢关键酶活性的影响 禁食不禁水 12 h 后,各组 ig 给予相应受试药 1 次。分别在给药后 30 min 和 60 min 取血,并取肝组织置于液氮保存,行酶活性测定与蛋白印迹实验。参照前期实验方法测定肝细胞的 6-磷酸果糖激酶-1(PFK)及丙酮酸脱氢酶(PDH)的活性^[14]。酶活性定义为 37 °C 每分钟消耗 1 μmol NADH 为 1 个 PFK 活性单位; 37 °C 每分钟生成 1 μmol NADH 为 1 个 PDH 活性单位。

2.2.3 复方石斛合剂单次给药对肝细胞胰岛素受体及 Akt 的蛋白磷酸化的影响 按前期实验方法,以蛋

白印迹技术检测肝细胞 InsR- β 和 Akt 总蛋白及磷酸化水平表达量^[4]。相关抗体稀释如下:抗 InsR- β (1:1 000),抗 pInsR- β (1:1 000),抗 Akt(1:1 000),抗 pAkt (Thr 308) (1:1 000),抗 pAkt (Ser 473) 和抗 β -actin(1:3 000)。用 BandScan 图像分析系统对区带进行积分吸光度 IA 扫描,蛋白质表达量 = $IA_{目的蛋白}/IA_{\beta-actin}$,蛋白活力% = $IA_{磷酸化蛋白}/IA_{总蛋白}$ 。

2.3 统计学分析 采用 SPSS 19.0 进行统计分析,实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组样本均数比较采用单因素方差分析,组间比较采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差

异有统计学意义。

3 结果

3.1 复方石斛合剂单次给药对 db/db 小鼠 OGTT 的影响 给药前,db/db 小鼠各组空腹血糖明显高于正常组($P < 0.05$)。经口服给 $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 葡萄糖后,模型组 30 min 与 60 min 血糖明显持续上升,120 min 后仍明显高于空腹状态;复方石斛合剂 1 方组与 2 方组,30 min 血糖水平较模型组有所下降,但无统计学差异;60 min 及 120 min 后,两组的血糖水平均较模型组有明显下降($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 1。

表 1 复方石斛合剂单次给药对 db/db 小鼠 OGTT 的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	0 min	30 min	60 min	120 min
正常	-	5.04 \pm 0.69	12.57 \pm 2.31	10.70 \pm 1.67	8.56 \pm 1.34
模型	-	19.20 \pm 2.60	29.91 \pm 2.73	30.46 \pm 1.85	26.83 \pm 2.51
复方石斛合剂 1 方	12	18.63 \pm 3.76	28.91 \pm 2.86	26.50 \pm 1.75 ¹⁾	19.50 \pm 2.74 ¹⁾
复方石斛合剂 2 方	12	18.48 \pm 3.63	28.16 \pm 2.52	25.87 \pm 2.02 ¹⁾	17.13 \pm 2.39 ²⁾

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ (表 2~3 同)。

3.2 复方石斛合剂对 db/db 小鼠 PFK 与 PDH 活性的影响 与正常组比较,模型组 PFK 和 PDH 活性明显下降,提示肝细胞葡萄糖氧化利用降低。复方石斛合剂 1 方,2 方分别给药 30,60 min 后,

PFK 和 PDH 活性明显增加($P < 0.05, P < 0.01$),提示中药的干预能增加葡萄糖氧化利用。复方石斛与复方石斛合剂 2 方组组间酶活性无统计学差异。见表 2。

表 2 复方石斛合剂对 db/db 小鼠肝组织 PFK 与 PDH 活性的影响($\bar{x} \pm s, n = 5$)

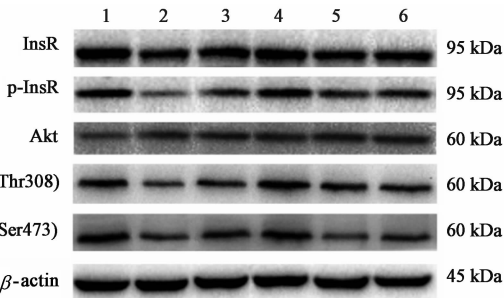
组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	PFK		PDH	
		30 min	60 min	30 min	60 min
正常	-	74.14 \pm 5.98	73.68 \pm 4.87	34.15 \pm 2.27	35.76 \pm 2.93
模型	-	48.74 \pm 4.32	47.08 \pm 3.35	27.34 \pm 2.14	28.05 \pm 2.60
复方石斛合剂 1 方	12	69.74 \pm 4.37 ¹⁾	82.68 \pm 5.53 ²⁾	31.55 \pm 2.13 ¹⁾	41.05 \pm 2.69 ²⁾
复方石斛合剂 2 方	12	71.77 \pm 5.02 ¹⁾	87.78 \pm 2.10 ²⁾	33.35 \pm 1.93 ¹⁾	42.32 \pm 2.78 ²⁾

3.3 复方石斛合剂对 db/db 小鼠肝细胞 InsR 与 Akt 磷酸化水平的影响 与正常组比较,模型组 InsR- β 表达下降,其磷酸化水平降低;Akt 表达增加但无统计学意义,但其 Ser473 与 Thr308 磷酸化减少($P < 0.05$)。提示模型组肝细胞 Akt 活力降低,出现胰岛素信号转导的异常。与模型组比较,经复

方石斛合剂 1 方与 2 方分别干预后 30 min 与 60 min,InsR- β 磷酸化水平随时间逐步增加($P < 0.05$),1 方中药干预能增加 Akt Ser473 与 Thr308 磷酸化($P < 0.05, P < 0.01$),2 方也表现出类似的调节增加 Akt Ser473 磷酸化,但对 Akt Thr308 磷酸化影响无统计学意义。见表 3,图 1。

表 3 复方石斛合剂对 db/db 小鼠肝组织 InsR 与 Akt 磷酸化水平表达的影响($\bar{x} \pm s, n = 5$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	p-InsR/InsR		p-Akt(Thr308)/Akt		p-Akt(Ser473)/Akt	
		30 min	60 min	30 min	60 min	30 min	60 min
正常	-	0.51 \pm 0.04	0.53 \pm 0.06	2.20 \pm 0.14	2.35 \pm 0.26	2.83 \pm 0.13	2.85 \pm 0.29
模型	-	0.34 \pm 0.04	0.35 \pm 0.05	0.93 \pm 0.12	0.98 \pm 0.20	1.04 \pm 0.21	1.10 \pm 0.18
复方石斛合剂 1 方	12	0.46 \pm 0.04 ¹⁾	0.54 \pm 0.04 ²⁾	1.56 \pm 0.18 ²⁾	2.04 \pm 0.21 ²⁾	1.54 \pm 0.21 ²⁾	1.81 \pm 0.15 ²⁾
复方石斛合剂 2 方	12	0.43 \pm 0.06 ¹⁾	0.50 \pm 0.03 ²⁾	1.70 \pm 0.11 ²⁾	1.83 \pm 0.12 ²⁾	0.96 \pm 0.16	1.06 \pm 0.14 ¹⁾



1. 正常组; 2. 模型组; 3. 1 方给药 30 min; 4. 1 方给药 60 min; 5. 2 方给药 30 min; 6. 2 方给药 60 min

图 1 db/db 小鼠肝细胞 InsR 与 Akt 磷酸化水平的表达

Fig. 1 Phosphorylation expression of InsR and Akt in db/db mice liver

4 讨论

饮食不节、劳欲过度、禀赋不足、情志失调等各种因素,均可导致气机郁结,郁久积热,伤阴化燥,出现“消渴”;日久阴伤气耗,可使气阴两伤,经脉失于濡养,阴阳气血失调,最终导致阴阳两虚。由于糖尿病病程日久,脏腑功能紊乱,气血津液失常,体内血瘀,痰浊蓄积,痹阻络脉,蕴久化毒,浊毒涩滞难除,使得糖尿病久而不愈。施红教授认为糖尿病辨证应在“阴虚为本,燥热为标”理论的基础上,重视“浊毒”(热、痰、湿、瘀及其发展的病理产物)致病的重要性,故临床中探索形成滋阴清热、益气活血、疏肝健脾、补肾泄浊的石斛合剂序贯疗法^[1]。该法在原糖尿病治疗基础上,给予石斛合剂 1 方(5 d) + 2 方(3 d)序贯治疗。1 号方以石斛、地黄、知母滋阴清热,黄芪、丹参益气活血,五味子、葛根补益脾肾,诸药相须为用,上中下兼顾,甘温化气,酸甘养阴,苦寒清热润燥,三消分治;2 号方以茵陈清利湿热,栀子通利三焦,大黄泻热逐瘀,扁蓄除湿止痒,以滑石佐清利湿热,诸药合力以清肝利湿泄浊,利于浊毒排出体外。序贯疗法全过程扶正兼祛邪,使阴津得补,燥热得消,气流畅通,湿热得行,瘀热得下,浊毒自去。的临床实践表明经序贯治疗后,患者不仅烦渴燥热、腰膝酸软、耳鸣盗汗等临床症状明显改善甚至消失;且空腹血糖、餐后血糖、糖化血红蛋白显著下降^[2]。

胰岛素是参与体内维持正常血糖水平的重要激素之一。胰岛素由胰岛 β 细胞合成与分泌,其通过细胞膜 InsR 介导的经典通路调节葡萄糖的代谢。当胰岛素通过与细胞表面的 InsR α 亚基结合,诱导 β 亚基 Tyr1146, Tyr1150, Tyr1151 的自我磷酸化并表现出酪氨酸激酶活性。胰岛素受体底物 1/2 (IRS1/2) 通过识别并结合磷酸化的 InsR,被酪氨酸激酶磷酸化而活化,进一步激活其下游含有 SH₂ 结

构域的磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K),催化生成 3,4,5-三磷酸脂酰肌醇,通过变构调节激活依赖 PI3K 的磷酸肌醇依赖性激酶 (PDK),催化 Akt Thr308 和 Ser473 磷酸化,转变为有活性的 Akt,进而通过调节糖原合成酶激酶 3 (GSK3),叉头蛋白 (FOXO) 等蛋白参与代谢调节。

糖尿病是以持续高血糖为特征的一种内分泌代谢性疾病。大量实验证据表明,胰岛素信号通路受损是胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的重要病理生理机制。InsR 是细胞胰岛素信号跨膜转导的第一站,其分子结构、表达水平或磷酸化修饰的异常都会影响胰岛素信号的正常转导,是胰岛素抵抗及糖代谢紊乱的重要原因之一^[14]。高胰岛素血症可加速 InsR 的降解,降低细胞表面 InsR 的含量,导致对胰岛素刺激信号的磷酸化水平减少,跨膜信号转导减弱,从而产生胰岛素抵抗。Akt 是为经典的胰岛素信号通路的下游信号蛋白,高血糖状态与高胰岛素血症状态虽能够促进 Akt 表达,但其磷酸化水平反而低于正常组,提示高血糖与高胰岛素状态抑制 Akt 活性^[15]。这一现象可能与 InsR 表达减少导致信号转导减弱有关。因此,增加胰岛素受体的表达或磷酸化修饰,提高胰岛素敏感性,有效激活下游的 Akt 等信号蛋白,促进胰岛素信号转导,是缓解胰岛素抵抗和改善葡萄糖代谢防治糖尿病的重要手段之一。

本实验中以瘦素受体基因缺陷的 db/db 小鼠为研究对象,其具有高血糖、高胰岛素血症、肥胖等代谢异常特征,与人类 2 型糖尿病临床症状极为相似,是研究 2 型糖尿病理想的动物模型之一^[16]。实验中观察到 db/db 小鼠 FBG 明显升高,葡萄糖耐受受损;肝细胞的葡萄糖氧化分解的关键酶 PFK 与 PDH 活性大幅下降,InsR β 亚基总蛋白表达减少, β 亚基 Tyr1150/1151 磷酸化水平显著降低,Akt Ser473 与 Thr308 磷酸化也低于正常,提示该小鼠存在葡萄糖代谢紊乱和严重的胰岛素抵抗。复方石斛合剂 1 方与 2 方的分别单次给药,均能增加 db/db 小鼠的葡萄糖耐量,显著降低 60 min 和 120 min 的血糖;显著增加葡萄糖代谢关键酶 PFK 和 PDH 活性,同时肝细胞的 InsR 的 1150/1151 酪氨酸残基磷酸化随给药时间依赖性增加,Akt Thr308 和 (或) Ser473 磷酸化水平也随之增加,以复方石斛合剂 1 方的药效更显著。提示该系列方药可能是通过快速调节方式增加 InsR 的磷酸化,提高胰岛素敏感性,缓解胰岛素抵抗,从而促进葡萄糖利用。

现代中药研究发现,许多中药或复方能通过调

节胰岛素信号转导,促进葡萄糖代谢,如全蚕粉、葛根素、黄芪多糖、小檗碱等通过增加 InsR, INS1/2, PI3K, Akt 等基因表达的方式,增强胰岛素生物效应,促进葡萄糖代谢^[17-20]。上述的实验主要通过长期的治疗来观察中药对胰岛素信号途径的影响,缺乏对短期快速降糖机制的研究。本实验通过复方石斛合剂的单次给药,观察到该系列方药能在 30 min 和 60 min 促进 InsR 的快速磷酸化,同时促进下游 Akt 蛋白的活化,提示该系列方药可通过快速调节方式促进胰岛素信号途径的转导,促进葡萄糖代谢。这可能与石斛合剂促进肠道 GLP-1 释放,增加胰岛素释放有关^[21]。此外,InsR 与 IRS1/2 酪氨酸残基的磷酸化也受蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 调节^[22],因此复方石斛合剂是否参与该方式的调节也值得进一步深入观察。

[参考文献]

[1] 林心君,施红. 施红教授石斛合剂序贯疗法治疗糖尿病之思路[J]. 中医临床研究,2014,6(1):18-19.
[2] 施红,张学敏,崔乙,等. 糖尿病石斛合剂序贯法的初步临床观察[J]. 中医临床研究,2013,5(18):1-3.
[3] 张捷平,郑晓玲,洪佳祝,等. 复方石斛合剂治疗 2 型糖尿病 90 例[J]. 福建中医药大学学报,2011,21(5):6-8.
[4] 张捷平,秦崇涛,林凡,等. 复方石斛合剂调节胰岛素受体表达促进 HepG2 细胞糖代谢[J]. 中国老年学杂志,2012,32(22):4930-4932.
[5] 郑燕芳,王晓宁,余文珍,等. 石斛合剂对 STZ 损伤胰岛细胞的保护作用[J]. 福建中医药大学学报,2013,23(4):29-31.
[6] 施红,高长花,刘宏波,等. 石斛合剂序贯疗法对糖尿病模型大鼠糖脂代谢的影响[J]. 福建中医药大学学报,2013,23(6):17-19.
[7] 林心君,许茜,刘赞,等. 石斛合剂序贯疗法治疗糖尿病大鼠的基因和蛋白表达谱之糖代谢研究[J]. 中华中医药学刊,2014,32(12):2857-2860.
[8] GUO S. Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: in sights from mouse models into disease mechanisms[J]. J Endocrinol,2014,220(2):T1-T23.
[9] Nolan C J, Ruderman N B, Kahn S E, et al. Insulin resistance as a physiological defense against metabolic stress: implications for the management of subsets of type 2 diabetes[J]. Diabetes,2015,64(3):673-686.

[10] 赵轩,高彦彬. 改善胰岛素抵抗的单味中药成分和机制研究[J]. 世界中医药,2013,8(7):840-843.
[11] 朱友文,宋灿,霍海如,等. 中药在 2 型糖尿病中的治疗和胰岛素抵抗中的研究进展[J]. 世界中医药,2015,10(1):135-137.
[12] 王芬,何华亮,王志程,等. 中药复方糖耐康干预 KKAY 小鼠胰岛素信号转导受体后通路作用机制研究[J]. 北京中医药,2015,34(11):899-903.
[13] 张捷平,秦崇涛,施红. 石斛合剂对 HepG2 细胞葡萄糖激酶与丙酮酸脱氢酶活性的影响[J]. 海峡药学,2012,24(3):34-36.
[14] Højlund K. Metabolism and insulin signaling in common metabolic disorders and inherited insulin resistance[J]. Dan Med J,2014,61(7):B4890.
[15] Tomas N M, Masur K, Piecha J C, et al. Akt and phospholipase C γ are involved in the regulation of growth and migration of MDA-MB-468 breast cancer and SW480 colon cancer cells when cultured with diabetogenic levels of glucose and insulin[J]. BMC Res Notes,2012,5(1):1-7.
[16] WANG B, Chandrasekera P C, Pippin J J. Leptin-and leptin receptor-deficient rodent models: relevance for human type 2 diabetes [J]. Curr Diabetes Rev,2014,10(2):131-145.
[17] 赵轩,高彦彬. 改善胰岛素抵抗的单味中药成分和机制研究[J]. 世界中医药,2013,8(7):840-843.
[18] 王昕. 中药对胰岛素抵抗多囊卵巢综合征大鼠卵巢组织胰岛素受体及其底物表达的初步研究[J]. 中华中医药学刊,2015,33(3):630-632.
[19] 王丽,张晓琳,李莫涵,等. 红景天、蛹虫草、大黄配伍治疗代谢综合征的实验研究 V——调节糖代谢紊乱作用机制研究[J]. 中国中药杂志,2013,38(12):1972-1976.
[20] 曹育,黄亦琦,黄恺飞. 全蚕粉对 2 型糖尿病大鼠胰岛素受体信号传导通路的影响[J]. 中药药理与临床,2012,28(2):127-130.
[21] 高长花,余文珍,施红,等. 石斛合剂对糖尿病模型大鼠胰高血糖素样肽-1 的影响[J]. 中医临床研究,2013,5(23):5-7.
[22] Gurzov E N, Stanley W J, Brodnicki T C, et al. Protein tyrosine phosphatases: molecular switches in metabolism and diabetes [J]. Trends Endocrinol Metab,2015,26(1):30-39.

[责任编辑 周冰冰]