

## 中医药基于炎症信号通路调控防治2型糖尿病的研究进展

郭婉容<sup>1</sup>, 刘维<sup>1</sup>, 黄莉吉<sup>2</sup>, 谢绍锋<sup>3\*</sup>

(1. 南京中医药大学第三临床医学院, 南京 210028;

2. 南京中医药大学附属医院, 南京 210029;

3. 南京中医药大学附属中西医结合医院, 江苏南京 210028)

**[摘要]** 2型糖尿病(T2DM)作为一种慢性疾病,伴随着日益增加的患病率,给患者的生活质量带来了较大负担,引发了社会的广泛关注。既往研究表明炎症与T2DM的发生发展息息相关,炎症反应及其信号调控通路在T2DM发病机制中的作用已成为研究热点,通过干预炎症反应控制T2DM的进展成为治疗的新途径。随着中医药研究领域的不断深入,中医理论将炎症的生成归因于痰浊与瘀血,二者相互转化影响致使机体功能受损。而运用中药单体及中药复方基于炎症信号通路治疗糖尿病具有多靶点,多通路且不良反应少的治疗优势,能够显著缓解T2DM的症状。近年来,关于中医药干预T2DM的研究逐渐增多,该文将阐述中医对T2DM与炎症关系的认识及中医药调控T2DM炎症反应相关的7条信号通路,即核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)依赖性信号通路、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路、蛋白激酶C(PKC)信号通路、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路、Wnt信号通路、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )信号通路。

**[关键词]** 2型糖尿病; 炎症反应; 信号通路; 中医药

**[中图分类号]** R22;R242;R856.5;R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)22-0249-08

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20222295

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220513.1524.010.html>

**[网络出版日期]** 2022-05-16 10:08

### Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus with Traditional Chinese Medicine Based on Inflammatory Signaling Pathways: A Review

GUO Wanrong<sup>1</sup>, LIU Wei<sup>1</sup>, HUANG Liji<sup>2</sup>, XIE Shaofeng<sup>3\*</sup>

(1. *The Third Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China;*

2. *Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China;*

3. *Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China)*

**[Abstract]** Type 2 diabetes mellitus (T2DM), as a chronic disease with an increasing prevalence, has greatly affected the quality of life of patients, and aroused widespread concern in society. Previous studies have shown that inflammation is closely related to the occurrence and development of T2DM. The role of inflammatory response and its signaling pathway in the pathogenesis of T2DM has become a research hotspot, and the intervention of inflammatory response to control the progression of T2DM has become a new approach for treatment. With the deepening in the research field of traditional Chinese medicine (TCM), the generation of inflammation is attributed to turbid phlegm and blood stasis, whose mutual transformation results in the impairment of body functions. However, the monomers and compounds of Chinese medicine in the treatment of T2DM based on inflammatory signaling pathways are advantageous in multiple targets, multiple pathways, and

**[收稿日期]** 2021-11-17

**[基金项目]** 江苏省中医药局科技项目(FY201706);江苏省中医药局科技项目(YB201910)

**[第一作者]** 郭婉容,在读硕士,从事内分泌代谢病中西医结合诊治研究,E-mail:1009142321@qq.com

**[通信作者]** \* 谢绍锋,主任中医师,硕士生导师,从事内分泌代谢病中西医结合临床与基础研究,E-mail:xiesf3562@sina.com

few side effects, which can significantly relieve the symptoms of T2DM. In recent years, there has been an increasing number of studies on TCM intervention in T2DM. The present article elaborated the understanding of the relationship between T2DM and inflammation in TCM and the seven signaling pathways related to the regulation of inflammation in T2DM by TCM, including nuclear transcription factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) signaling pathway, mitogen-activated protein kinase (MAPK)-dependent signaling pathway, phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathway, protein kinase C (PKC) signaling pathway, adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated kinase (AMPK) signaling pathway, Wnt signaling pathway, and transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) signaling pathway.

**[Keywords]** type 2 diabetes mellitus; inflammatory response; inflammatory signaling pathway; traditional Chinese medicine

2型糖尿病(T2DM)是一种糖脂代谢紊乱为特征的疾病,主要由环境因素及遗传因素引起,其主要发病机制为胰岛素抵抗(IR)及胰岛 $\beta$ 细胞功能障碍。随着我国生活水平的不断提升,我国糖尿病患者数量位居世界首位,预估糖尿病前期患病率从2013年的35.7%至2018年的38.1%,在其及并发症的治疗花费上位居世界第二,引发社会的广泛关注<sup>[1-2]</sup>。近年来,许多研究提出,T2DM是一种慢性炎症疾病,炎症反应在其发病过程中占据着重要作用。通过减轻T2DM患者炎症反应,能够缓解患者的IR或胰岛 $\beta$ 细胞功能受损,从而改善糖脂代谢紊乱状态<sup>[3]</sup>。近年来,中医药基于炎症反应及其信号通路调控防治T2DM取得显著疗效。本文以炎症为出发点对近年来该领域的相关基础研究进展予以综述。

## 1 炎症反应与T2DM

T2DM作为一种慢性低度炎症,与一般炎症表现的红肿热痛不同,该炎症主要由营养过剩及代谢过剩所引起,通常表现为非特异性炎症因子水平升高,是T2DM及其并发症发展的重要因素<sup>[4]</sup>。研究表明,T2DM和肥胖患者的炎症部位主要聚集在脂肪组织、肝脏和胰腺之中。受巨噬细胞及其他免疫细胞的浸润,细胞群由抗炎向促炎转变。促炎因子以自分泌或旁分泌的方式干扰外周组织胰岛信号,或诱导胰岛 $\beta$ 细胞功能障碍最终引起胰岛素分泌减少<sup>[5]</sup>。

已被证实与T2DM密切相关的炎症因子包含以下5类<sup>[6]</sup>:①免疫炎症反应细胞(淋巴细胞、巨噬细胞、单核细胞等);②急性期反应蛋白[超敏C反应蛋白(hs-CRP)];③细胞因子[白细胞介素(IL)家族、活性氧化物(ROS)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等];④脂肪因子[瘦素、脂联素(APN)、抵抗素等];⑤其他[核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、内皮黏附因

子、纤维蛋白原等]。而炎症反应所涉及的主要信号传导途径包括核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)依赖性信号通路、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路、蛋白激酶C(PKC)信号通路、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路、Wnt信号通路、转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )信号通路。

## 2 中医对于T2DM炎症反应的认识

基于炎症反应的病因和病理特征,中医学者从多角度对T2DM炎症反应进行了阐述。张红敏等<sup>[7]</sup>总结痰湿体质作为内在基础致使机体呈低度炎症状态,而嗜烟、饮食不节、过度安逸、情志不舒、年老体弱等致病因素,使气、血、津液化生和运化障碍形成痰饮和淤血,成为机体低度炎症产生的病理基础。王丽英等<sup>[8]</sup>研究发现气虚、气滞可诱发低度炎症,而气虚所致的炎症呈持续状态,最后形成病理产物痰饮与淤血。吕崇山等<sup>[9]</sup>从毒论治T2DM,痰毒、瘀毒与热毒相互交结成为病理基础引诱IR,使患者机体处于低度炎症状态。于淼等<sup>[10]</sup>将肝内炎症引起的IR归因于毒损肝络,认为毒阻肝络,滞于浮络及孙络,引起IR,是T2DM缠绵不愈的根本原因。冯桂贞等<sup>[11]</sup>概括痰瘀等病理产物诱发机体呈持续低度炎症状态,而气虚、气滞、热毒等进一步促进炎症发展。综上所述,痰饮、瘀血作为T2DM慢性炎症的重要致病因素,二者之间相互影响转换,痰饮阻滞则气血难行,血瘀凝滞则痰饮不化。

## 3 中医药干预T2DM炎症反应相关信号通路

**3.1 NF- $\kappa$ B信号通路** NF- $\kappa$ B转录因子家族由p50、p52、RelA(p65)、RelB和c-Rel组成<sup>[12]</sup>。NF- $\kappa$ B信号通路在肥胖、T2DM等多种代谢疾病慢性炎症发生过程中发挥重要作用。细胞因子和病原体相关分子模式(PAMPs)作用于细胞表面受体,激活NF- $\kappa$ B信号传导通路<sup>[13]</sup>。NF- $\kappa$ B信号通路激活后,

受NF- $\kappa$ B调控的脂肪细胞、肝细胞及巨噬细胞产生的IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 等多种炎症因子增加,诱导IR,促进T2DM发展<sup>[14]</sup>。有研究指出,抑制NF- $\kappa$ B通路激活,降低相应下游炎症因子表达,可达到抑制炎症的目的。

诸夔姝等<sup>[15]</sup>研究发现,绞股蓝总皂苷可降低T2DM大鼠血糖水平,减少炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和CRP水平,其机制可能与抑制NF- $\kappa$ B抑制蛋白激酶 $\beta$ (IKK $\beta$ )、NF- $\kappa$ B抑制剂 $\alpha$ (I $\kappa$ B $\alpha$ )和p65蛋白表达,下调NF- $\kappa$ B,提高胰岛素受体底物-1(IRS-1)、Akt和葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)表达有关。刘婷婷<sup>[16]</sup>发现枸杞多糖通过抑制T2DM小鼠NF- $\kappa$ B信号通路上关键蛋白髓样细胞分化因子88(Myd88)的表达来降低小鼠TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-10等炎症因子水平。吴小慧等<sup>[17]</sup>研究发现生脉散可能通过抑制T2DM大鼠胰岛 $\beta$ 细胞NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B mRNA表达来调节血糖,改善IR。且生脉散能降低大鼠血清内皮生长因子(VEGF)水平,对血管壁结构有一定修复作用。王泽<sup>[18]</sup>通过实验证明清润方可提高IR-HepG2细胞葡萄糖摄取和糖原合成能力,减轻T2DM大鼠糖脂代谢紊乱,缓解肝脏病理损伤,改善IR。同时还可抑制miR-34a表达,激活沉默调节蛋白1(SIRT1)/NF- $\kappa$ B信号通路,减轻肝脏炎症反应对胰岛素信号转导通路的损伤,提高胰岛素敏感性以改善肝脏IR。NF- $\kappa$ B信号通路现已成为治疗T2DM的潜在靶点,未来可加强相关动物及临床研究,为新药研发奠定基础。

**3.2 MAPK依赖性信号通路** MAPK是一种蛋白激酶,包括细胞外调节蛋白激酶(ERK),c-Jun氨基末端激酶(JNK)和p38 MAPK 3条通路。MAPK可通过细胞生长、增殖、分化和凋亡激活。既往研究表明,JNK、p38等促凋亡信号分子参与高糖诱导的细胞凋亡,与糖尿病并发症有关<sup>[19]</sup>。JNK是肥胖和IR中研究最多的信号转导因子之一,共有JNK1、JNK2、JNK3共3种亚型<sup>[20]</sup>。JNKs可通过物理、受体介导机制和tolll样受体激活,参与许多生理和病理过程,通过调节促炎因子、核分裂及细胞凋亡以促进炎症、代谢综合征(MS)、肥胖和IR<sup>[21]</sup>。p38 MAPK信号通路可促进炎症和促纤维化反应,并参与葡萄糖摄取、细胞分化、增殖和凋亡等细胞功能<sup>[22]</sup>。

SHI等<sup>[23]</sup>研究显示,人参皂苷可通过JNK、p38 MAPK和ERK1/2信号降低糖尿病早期、T1DM、T2DM等各类糖尿病患者的糖脂代谢水平,逆转胰

岛功能。此外,人参皂苷还能降低内皮素(ET)、VEGF和IL-6水平,增加一氧化氮(NO)水平预防糖尿病血管病变。刘亚华等<sup>[24]</sup>运用健脾清化方(党参、黄芪、黄连、黄芩、葛根、山药、黄精、鬼箭羽等)干预肥胖IR小鼠后,小鼠血糖及体质量下降,IR改善。其机制可能通过增强肠道通透性,降低小鼠肠道组织Ras鸟苷酸释放蛋白1(RasGRP1)和p38 MAPK表达,提高紧密连接蛋白-1(ZO-1)和闭合蛋白(Occludin)水平。由人参、夏枯草、女贞子、番石榴叶、三白草组成的糖耐康颗粒,能减轻ob/ob小鼠IR,改善糖脂代谢。其机制可能是调整胰岛素受体底物1(IRS1)/GLUT4信号关键位点,提高 $\alpha$ 1-抗胰蛋白酶( $\alpha$ 1-AT)水平。进一步研究发现糖耐康颗粒还可抑制p38 MAPK/NF- $\kappa$ B p65信号通路,下调IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 炎症因子水平改善db/db小鼠糖脂代谢及肝功能<sup>[25-26]</sup>。YAN等<sup>[27]</sup>实验发现红景天苷通过促进短链脂肪酸(SCFA)的产生使血清胰高血糖素样肽1(GLP-1)水平上调,通过改善p38 MAPK磷酸化以促进GLP-1合成,调节IR。由葡萄糖胺诱导的HepG2细胞IR模型中,红景天苷可抑制胱天蛋白酶-3(Caspase-3)和B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)表达,上调Bcl-2的表达。实验提示红景天苷通过减轻ROS介导的MAPKs信号通路激活,减轻细胞凋亡,刺激GLP-1分泌,逆转IR。

**3.3 PI3K/Akt信号通路** PI3K/Akt信号通路通过介导生物生长和调控关键细胞过程中生长因子信号,参与增殖、分化、凋亡及维持葡萄糖稳态,在细胞生理学中发挥核心作用。PI3K脂质激酶家族可分为3类(I类、II类和III类)。Akt参与细胞与组织的糖脂代谢,根据丝氨酸/苏氨酸残基的差异,分为Akt1、Akt2和Akt3三种亚型,是PI3K下游信号通路效应器<sup>[28]</sup>。Akt1表达广泛,Akt2多表达于骨骼肌、脂肪组织及肝脏等胰岛素敏感处,Akt3好表达于睾丸和大脑<sup>[29]</sup>。

GUO等<sup>[30]</sup>实验研究发现三七皂苷可降低T2DM小鼠血糖和血清胰岛素水平,改善小鼠糖耐量和胰岛素耐量。三七皂苷提高了小鼠肌肉中磷酸化(p)-IRS1、p-PI3K、p-Akt和GLUT4 mRNA的表达。提示三七皂苷通过上调GLUT4和IRS1/PI3K/Akt信号通路降低血糖,调控IR。李慧等<sup>[31]</sup>实验研究发现益糖康通过提高p-PI3K、p-Akt蛋白表达水平,抑制叉头框蛋白O1(FoxO1)、磷酸烯醇式丙酮酸羧基酶(PEPCK)和葡萄糖6-磷酸酶(G6Pase)的蛋白表达,减少T2DM大鼠肝脏糖异生,从而改善

T2DM大鼠糖脂代谢紊乱。姜立娟<sup>[32]</sup>实验发现玉液汤通过上调IRS-1、p-PI3K、PI3K、p-Akt、Akt蛋白表达,下调糖原合成酶激酶-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )蛋白及mRNA水平,改善肝脏组织胰岛素传递信号水平,减轻肝脏炎症反应和IR。还可调节IR-HepG2细胞中关键酶以促进糖原合成,减少糖异生,通过激活PI3K/Akt信号通路达到对T2DM的治疗作用。苦瓜提取物(MCE)具有降血脂、减肥及抗炎作用,在糖尿病治疗中历史悠久。LO团队<sup>[33-36]</sup>从苦瓜中提取出胰蛋白酶抑制剂(TI),可增强IR激酶活性,刺激IR下游通路。从TI中分离出的苦瓜胰岛素受体结合蛋白(McIRBP)可通过PI3K/Akt通路刺激细胞内葡萄糖的摄取和体内葡萄糖的清除。进一步提纯后得到的降糖肽基段McIRBP-9能促进IR蛋白磷酸化及GLUT4转化,动物实验证明McIRBP-9通过调节IR信号改善糖尿病小鼠糖耐量及糖化血红蛋白水平。

**3.4 PKC信号通路** PKC根据活化方式可分为3类<sup>[37]</sup>:①经典型PKC( $\alpha$ 、 $\beta$  I、 $\beta$  II和 $\gamma$ )活化需钙离子、二酰甘油(DAG)及磷脂;②新型PKC( $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\eta$ 和 $\theta$ )活化依赖DAG但无需钙离子;③非典型PKC( $\zeta$ 和 $\lambda/\iota$ )的活化不依赖DAG和钙离子。PKC作为细胞内信号转导通路的重要组成成分,参与糖脂代谢,PKC $\epsilon$ 抑制胰岛素信号通路转导,PKC $\zeta$ 促进葡萄糖摄取,PKC $\lambda/\iota$ 负责调节脂质合成。

黄链莎等<sup>[38]</sup>通过实验发现桑叶提取物桑叶黄酮能够降低血糖及游离脂肪酸(FFA)水平,其机制可能与抑制FFA诱导PKC途径,降低腺苷酸激酶2(AK2)及过氧化物酶增殖物激活受体 $\gamma$ 辅助激活因子1 $\alpha$ (PGC1 $\alpha$ )水平有关。艾望等<sup>[39]</sup>给予糖尿病大鼠当归补血汤干预后发现大鼠IR得以改善,血糖水平降低。经治疗后,大鼠血清中PKC $\zeta$ 表达量增加,提示当归补血汤调节血糖的作用可能与其促进肝脏、骨骼肌组织中PKC $\zeta$ 表达有关,但具体作用机制还有待进一步研究。李佳欣等<sup>[40]</sup>、陈思琦等<sup>[41]</sup>基于异质核糖核蛋白C(HnRNPC)和3-酮二氢鞘氨醇还原酶(KDSR)基因探讨花旗泽仁对于IR HepG2细胞影响,给药干预后,IR细胞、KDSR及HnRNPC过表达细胞中神经酰胺(Cer)水平降低,PKC $\zeta$ /Akt/FoxO1信号通路的表达得到改善,细胞中葡萄糖水平明显降低。提示花旗泽仁通过逆转Pkc $\zeta$ /Akt/FoxO1信号通路的过度激活来改善IR。

**3.5 AMPK信号通路** AMPK广泛分布于肝脏、骨骼肌及脂肪组织中,可分为 $\alpha$ 、 $\beta$ 和 $\gamma$ 亚基三型,负责

细胞能量代谢及信号转导<sup>[42]</sup>。活化的AMPK信号通路拥有2种降糖方式<sup>[42-43]</sup>,①增强脂肪酸氧化,促进肝糖原转化,增强骨骼肌及脂肪组织摄取利用葡萄糖。②增强胰岛素受体敏感性,改善IR,维持机体糖代谢稳定。

现代药理研究发现大黄有效成分大黄素具有降糖作用。大黄素通过抑制脂多糖(LPS)引起的MAPK通路中ERK的磷酸化激活,降低炎症因子IL-6、TNF- $\alpha$  mRNA水平并减少成熟C2C12细胞氧消耗,激活AMPK及ACG磷酸化,促进葡萄糖转运,减轻炎症所引起的IR<sup>[44]</sup>。LU等<sup>[45]</sup>研究发现白藜芦醇可以显著改善高脂饮食(HFD)诱导的小鼠糖代谢异常,增加糖吸收和糖原合成,下调蛋白磷酸酶2A(PP2A),激活Ca<sup>2+</sup>/钙调蛋白依赖性蛋白(CaM)激酶的激酶 $\beta$ (CaMKK $\beta$ ),增加AMPK磷酸化水平。提示白藜芦醇显著改善糖代谢异常,增加肝细胞糖摄取和糖原合成是通过PP2A和CaMKK $\beta$ 激活AMPK所介导。蔡彬等<sup>[46]</sup>发现十味降糖散(黄芩、黄连、麦冬、花粉、生地黄、地骨皮、玄参、沙参、知母、藕汁等)通过上调糖尿病大鼠肝脏AMPK $\alpha$ 表达,抑制肾脏结缔组织生长因子(CTGF)表达,以调节机体糖脂代谢,对肝肾起到保护作用。刘倩等<sup>[47]</sup>通过研究黄芪葛根配伍,发现黄芪通过提高AMPK上游APN及其受体水平,增加AMPK mRNA表达,促进下游GLUT4 mRNA转录来降低血糖;黄芪与葛根配伍可增加APN与脂链素受体2(AdipoR2)结合,促进激活AMPK及下游过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ (PPAR $\alpha$ )、GLUT4 mRNA的转录。黄芪与葛根配伍还可促进GLUT4表达,增加葡萄糖摄取。实验发现黄芪葛根配伍调控血糖血脂作用优于单一用药,可能与其促进过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )mRNA表达,增加APN,促进AMPK及下游GLUT4 mRNA转录有关。

**3.6 Wnt信号通路** Wnt作为一种分泌蛋白,通过自分泌与旁分泌机制影响多种细胞发育<sup>[48]</sup>。信号通路根据其下游激活物的不同分为2条通路:典型信号通路(依赖 $\beta$ -catenin)和非典型(不依赖 $\beta$ -catenin)信号通路。典型信号通路作为转录共激活因子发挥核心作用,调节脂肪细胞分化。当Wnt信号通路激活后,靶基因PPAR $\gamma$ 表达被抑制,脂肪细胞分化受限<sup>[49]</sup>,从而改善糖脂代谢异常及高血压状态。非典型Wnt信号通路则可将脂质从脂肪组织转移到肝脏和肌肉,通过激活JNK,促进肥胖的代谢并发症,如IR,并增加IRS-1的丝氨酸磷

酸化<sup>[50-51]</sup>。

杨玉彬等<sup>[52]</sup>通过实验发现健脾化痰方(由党参、白术、茯苓、桂枝、大黄、泽泻、山楂、茵陈、炙甘草组成)可改善肥胖IR大鼠脂肪组织的胰岛素敏感性,减轻大鼠内脏脂肪,其作用机制可能与激活经典Wnt信号通路,降低Wnt10b、 $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)mRNA表达,升高PPAR $\gamma$ 、脂蛋白脂肪酶(LPL)、脂肪酸合成酶(FAS)mRNA及蛋白表达水平有关。李西栋等<sup>[53]</sup>研究发现山楂原花青素(HPC)联合维生素C可通过Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路降低Wnt1和 $\beta$ -catenin mRNA相对表达水平,升高轴蛋白(Axin)、GSK-3 $\beta$ 、腺瘤样息肉病蛋白(APC)和PPAR $\gamma$  mRNA相对表达水平,以调节糖脂代谢,改善IR大鼠肝脏氧化应激。侯君等<sup>[54]</sup>探讨桃仁红花煎(由川芎、红花、桃仁、丹参、延胡索、制香附、青皮、赤芍、生地黄、当归组成)对于T2DM大鼠糖脂代谢的影响,发现桃仁红花煎能够有效降低糖尿病大鼠血糖、血脂水平,抑制肾脏Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路蛋白表达水平,对大鼠肾脏损伤具有改善作用。方山丹<sup>[55]</sup>实验发现三果汤降低硫氧还蛋白互作蛋白(TXNIP)及转录因子7类似物2(TCF7L2)蛋白表达,提高Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路活性,血清肠促胰素[GLP-1及葡萄糖依赖性肠促胰岛素(GIP)]及细胞内环磷酸腺苷(cAMP)水平提高, $\beta$ 细胞凋亡被抑制,胰岛 $\beta$ 细胞增殖及胰岛素分泌增多。

**3.7 TGF- $\beta$ 信号通路** TGF- $\beta$ 在IR、糖尿病及糖尿病并发症的进展中发挥重要作用。TGF- $\beta_1$ 作为

TGF- $\beta$ 分布最多的亚型,在 $\beta$ 细胞凋亡释放过程中,T2DM胰岛中TGF- $\beta_1$ 配体和TGF- $\beta$ 主要转录因子Smad3磷酸化水平升高,提示自分泌TGF- $\beta$ /Smad3信号在 $\beta$ 细胞凋亡中发挥作用<sup>[56]</sup>。

吕小龙<sup>[57]</sup>研究发现新降糖颗粒能有效改善T2DM大鼠病情,降低T2DM大鼠FBG、糖化血红蛋白(HbA1c)水平。其机制可能是降低肝脏磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)、G6Pase及FoxO1 mRNA表达水平,提高己糖激酶(HK)、果糖-6-磷酸激酶(PFK)、丙酮酸激酶(PK)及葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PDH)活性,下调纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)基因和晚期糖基化终末产物受体(RAGE)表达,抑制晚期糖基化终末产物(AGEs)的生成和TGF- $\beta_1$ 基因过表达,促进肝糖原合成,改善肝功能和血脂代谢,抑制肝肾氧化应激,下调血清FINS水平进而改善IR。茶多酚作为茶叶的一种活性成分,被证明具有降糖降脂,抗炎及增强胰岛素敏感性的作用<sup>[58-59]</sup>。用茶多酚干预T2DM大鼠后,大鼠IR明显缓解,血脂降低,炎症因子含量下降,抗氧化指标超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)含量升高,大鼠肝脏组织中TGF- $\beta$ 和Smad2/3磷酸化水平提高,提示茶多酚可以通过激活TGF- $\beta$ /Smad2/3信号通路促进肝细胞分化以缓解T2DM<sup>[60]</sup>。综上所述,中医药调控T2DM相关信号通路可明显改善患者机体炎症状态,调节糖尿病炎症因子水平,减轻糖尿病炎症状态以改善IR及血糖水平,值得临床运用推广。见表1。

表1 中医药防治T2DM的信号通路及检测指标

Table 1 Signaling pathway and detection index of traditional Chinese medicine prevention and treatment of T2DM

信号通路	涉及方药	检测指标
NF- $\kappa$ B	绞股蓝总皂苷 <sup>[15]</sup> ;枸杞多糖 <sup>[16]</sup> ;生脉散 <sup>[17]</sup> ;清润方 <sup>[18]</sup>	p-IKK $\beta$ 、p-I $\kappa$ B $\alpha$ 、p-p65、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、CRP、p-IRS-1(Tyr)、p-Akt、GLUT4、IL-10、miR-34a
MAPK	人参皂苷 <sup>[23]</sup> ;健脾清化方 <sup>[24]</sup> ;糖耐康 <sup>[25-26]</sup> ;红景天苷 <sup>[27]</sup>	JNK、p38 MAPK、ERK1/2、ET、VEGF、NO、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 、GLP-1、IRS-1/ GLUT4、Caspase-3、Bax、Bcl-2、 $\alpha$ 1-AT、ZO-1、Occludin
PI3K/Akt	三七皂苷 <sup>[30]</sup> ;益糖康 <sup>[31]</sup> ;玉液汤 <sup>[32]</sup> ;苦瓜 <sup>[33-36]</sup>	IRS-1、p-PI3K、p-Akt、GLUT4、FoxO1、PEPCK、G6Pase、GSK-3 $\beta$
PKC	桑叶黄酮 <sup>[38]</sup> ;当归补血汤 <sup>[39]</sup> ;花旗泽仁 <sup>[40-41]</sup>	AK2、PKC- $\zeta$ 、GLUT4、Cer
AMPK	大黄素 <sup>[44]</sup> ;白藜芦醇 <sup>[45]</sup> ;十味降糖散 <sup>[46]</sup> ;黄芪葛根对 <sup>[47]</sup>	IL-6、TNF- $\alpha$ 、PP2A、CaMKK $\beta$ 、CTGF、APN、AdipoR2、PPAR $\alpha$ 、GLUT4 mRNA
Wnt	健脾化痰方 <sup>[52]</sup> ;山楂原花青素 <sup>[53]</sup> ;桃仁红花煎 <sup>[54]</sup> ;三果汤 <sup>[55]</sup>	$\beta$ -catenin、PPAR $\gamma$ 、LPL、FAS、Axin、GSK-3 $\beta$ 、APC、TXNIP、TCF7L2、GLP-1、GIP、cAMP
TGF- $\beta$	新降糖颗粒 <sup>[57]</sup> ;茶多酚 <sup>[60]</sup>	PEPCK、G6Pase、FoxO1、HK、PFK、PK、G-6-PDH、PAI-1、RAGE、AGEs、SOD、GSH、Smad2/3

#### 4 总结与展望

中医药通过调节T2DM相关炎症信号通路,包括NF- $\kappa$ B、MAPK、PI3K/Akt、PKC、AMPK、Wnt、

TGF- $\beta$ 等多条信号通路,通过对这些信号通路的研究,加深了中医药对于糖尿病炎症反应机制的认识,为将来中医药针对炎症靶点治疗提供了思路。

在研究取得一定成效的同时,中医药治疗糖尿病也存在着许多机遇与挑战。其一,随着T2DM在分子、基因等发病机制的研究不断深入中,中药治疗T2DM的通路和靶点也得到挖掘和深入了解。但部分中药成分复杂,靶点众多,对于研究具体相关信号通路及机制有难度,应将中医药独特理论体系与现代科学技术相结合,利用现代技术对其进行更精细化研究。其二,应注重中药使用的安全性,基础研究中可开展多组合、多剂型、不同剂量之间的探索,中医临床注重辨证论治,未来研究需注重将证型与靶向治疗相结合以期得到更佳的治疗方式与效果。其三,信号通路研究热点多驻足于基础实验研究,缺乏临床实验的运用,未来还需要开展更加科学、规范的临床研究,为临床治疗提供所需。

[参考文献]

[1] WANG L, PENG W, ZHAO Z, et al. Prevalence and treatment of diabetes in China, 2013-2018[J]. JAMA, 2021, 326(24):2498-2506.

[2] WANG L, GAO P, ZHANG M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. JAMA, 2017, 317(24):2515-2523.

[3] DONATH M Y, SHOELSON S E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease[J]. Nat Rev Immunol, 2011, 11(2):98-107.

[4] HOTAMISLIGIL G S. Inflammation and metabolic disorders[J]. Nature, 2006, 444(7121):860-867.

[5] ESSER N, LEGRAND-POELS S, PIETTE J, et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014, 105(2):141-150.

[6] 杨立勇. 低度慢性炎症与2型糖尿病[J]. 中华糖尿病杂志, 2013, 5(9):527-530.

[7] 张红敏, 谢春光, 陈世伟. 低度炎症的中医病因探讨[J]. 新中医, 2005, 37(1):14-16.

[8] 王丽英, 张红敏, 谢春光, 等. 中医释义动脉粥样硬化及2型糖尿病低度炎症的发生条件[J]. 时珍国医国药, 2005, 16(7):662-663.

[9] 吕崇山, 杨叔禹, 李学军, 等. 代谢综合征从毒论治病机探析[J]. 光明中医, 2007, 22(10):12-14.

[10] 于森, 朴春丽, 南征, 等. 2型糖尿病胰岛素抵抗的肝内炎症发病机制与毒损肝络病机理论的相关性探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(11):1032-1034.

[11] 冯桂贞, 曾谷兰, 吕崇山. 低度炎症病理状态的中医病机分析[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(8):1768-1770.

[12] HAYDEN M S, GHOSH S. Regulation of NF- $\kappa$ B by

TNF family cytokines[J]. Semin Immunol, 2014, 26(3):253-266.

[13] BAKER R G, HAYDEN M S, GHOSH S. NF- $\kappa$ B, inflammation, and metabolic disease[J]. Cell Metab, 2011, 13(1):11-22.

[14] WANG Y, CHENG Y S, YIN X Q, et al. Anxa2 gene silencing attenuates obesity-induced insulin resistance by suppressing the NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2019, 316(2):C223-C234.

[15] 诸夔姝, 田莎莎, 王辉, 等. 绞股蓝总皂苷调节NF- $\kappa$ 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.

[16] 刘婷婷. 枸杞多糖经TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B信号通路对T2DM炎症因子的作用[D]. 银川:宁夏医科大学, 2019.

[17] 吴小慧, 刘菲, 段忠心. 生脉散对2型糖尿病大鼠胰岛 $\beta$ 细胞NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B及VEGF表达的影响[J]. 山东医药, 2018, 58(48):45-48.

[18] 王泽. 基于miR-34a调控SIRT1/NF- $\kappa$ B信号通路探讨清润方改善2型糖尿病肝脏胰岛素抵抗的作用机制[D]. 北京:中国中医科学院, 2020.

[19] AMINZADEH A. Protective effect of tropisetron on high glucose induced apoptosis and oxidative stress in PC12 cells: Roles of JNK, p38 MAPKs, and mitochondria pathway[J]. Metab Brain Dis, 2017, 32(3):819-826.

[20] NOGUEIRAS R, SABIO G. Brain JNK and metabolic disease[J]. Diabetologia, 2021, 64(2):265-274.

[21] HOLZER R G, PARK E J, LI N, et al. Saturated fatty acids induce c-*Src* clustering within membrane subdomains, leading to JNK activation[J]. Cell, 2011, 147(1):173-184.

[22] LIM A K, NIKOLIC-PATERSON D J, MA F Y, et al. Role of MKK3-p38 MAPK signalling in the development of type 2 diabetes and renal injury in obese db/db mice [J]. Diabetologia, 2009, 52(2):347-358.

[23] SHI Y, WAN X, SHAO N, et al. Protective and antiangiopathy effects of ginsenoside Re against diabetes mellitus via the activation of p38 MAPK, ERK1/2 and JNK signaling[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(5):4849-4856.

[24] 刘亚华, 韩煦, 金燊懿, 等. 健脾清化方调控RasGRP1/P38 MAPK通路影响肠道通透性对高脂饮食诱导肥胖小鼠胰岛素抵抗的改善作用[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5):2647-2651.

[25] 王明慧, 吴丽丽, 秦玲玲, 等. 糖耐康对db/db小鼠肝脏p38 MAPK/NF- $\kappa$ B p65信号通路的影响[J]. 世界

- 科学技术—中医药现代化,2020,22(5):1710-1715.
- [26] 孙文,许光远,侯丹,等. 糖耐康对自发性2型糖尿病小鼠NE,  $\alpha_1$ -AT蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(22):22-27.
- [27] YAN T, NIAN T, LI F, et al. Salidroside from *Rhodiola wallichiana* var. *cholaensis* reverses insulin resistance and stimulates the GLP-1 secretion by alleviating ROS-mediated activation of MAPKs signaling pathway and mitigating apoptosis[J]. *J Food Biochem*,2020,44(11):e13446.
- [28] ENGELMAN J A. Targeting PI3K signalling in cancer: Opportunities, challenges and limitations[J]. *Nat Rev Cancer*,2009,9(8):550-562.
- [29] HUANG X, LIU G, GUO J, et al. The PI3K/Akt pathway in obesity and type 2 diabetes[J]. *Int J Biol Sci*,2018,14(11):1483-1496.
- [30] GUO X, SUN W, LUO G, et al. *Panax notoginseng* saponins alleviate skeletal muscle insulin resistance by regulating the IRS1-PI3K-Akt signaling pathway and GLUT4 expression[J]. *FEBS Open Bio*,2019,9(5):1008-1019.
- [31] 李慧,刘军彤,杨宇峰,等. 基于PI3K/Akt/FoxO1信号通路研究中药益糖康对2型糖尿病大鼠糖脂代谢异常的影响[J]. 辽宁中医药大学学报,2021,23(9):28-32.
- [32] 姜立娟. 经典名方玉液汤通过PI3K/AKT信号途径改善2型糖尿病胰岛素抵抗的作用及机制研究[D]. 长春:长春中医药大学,2021.
- [33] LO H Y, HO T Y, LI C C, et al. A novel insulin receptor-binding protein from *Momordica charantia* enhances glucose uptake and glucose clearance *in vitro* and *in vivo* through triggering insulin receptor signaling pathway[J]. *J Agric Food Chem*,2014,62(36):8952-8961.
- [34] LO H Y, LI C C, CHEN F Y, et al. Gastro-resistant insulin receptor-binding peptide from *momordica charantia* improved the glucose tolerance in streptozotocin-induced diabetic mice via insulin receptor signaling pathway[J]. *J Agric Food Chem*,2017,65(42):9266-9274.
- [35] LO H Y, LI C C, HO T Y, et al. Identification of the bioactive and consensus peptide motif from *Momordica charantia* insulin receptor-binding protein [J]. *Food Chem*,2016,204:298-305.
- [36] LO H Y, HO T Y, LIN C, et al. *Momordica charantia* and its novel polypeptide regulate glucose homeostasis in mice via binding to insulin receptor [J]. *J Agric Food Chem*,2013,61(10):2461-2468.
- [37] VETRI F, CHAVEZ R, XU H L, et al. Complex modulation of the expression of PKC isoforms in the rat brain during chronic type 1 diabetes mellitus [J]. *Brain Res*,2013,1490:202-209.
- [38] 黄链莎,刘铜华,孙文,等. 桑叶黄酮对糖尿病大鼠血糖水平的影响及机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(16):152-156.
- [39] 艾望,周珍,张曼玲,等. 当归补血汤对糖尿病大鼠肝脏、骨骼肌中PKC- $\zeta$ 表达的影响[J]. 天津中医药,2018,35(11):854-857.
- [40] 李佳欣,陈思琦,葛鹏玲. 基于HnRNPC基因探究花旗泽仁改善HepG2细胞胰岛素抵抗机制研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2021,23(11):29-37.
- [41] 陈思琦,李佳欣,葛鹏玲. 基于KDSR基因探究花旗泽仁改善HepG2细胞胰岛素抵抗机制研究[J]. 中国药理学通报,2021,37(7):1028-1034.
- [42] GARCIA D, SHAW R J. AMPK: Mechanisms of cellular energy sensing and restoration of metabolic balance[J]. *Mol Cell*,2017,66(6):789-800.
- [43] JOSHI T, SINGH A K, HARATIPOUR P, et al. Targeting AMPK signaling pathway by natural products for treatment of diabetes mellitus and its complications [J]. *J Cell Physiol*,2019,234(10):17212-17231.
- [44] 张蓉,朱榕峰,徐俊,等. 大黄素改善脂多糖引起的胰岛素抵抗机制研究[J]. 上海中医药杂志,2010,44(8):71-73,79.
- [45] LU C, XING H, YANG L, et al. Resveratrol Ameliorates high-fat-diet-induced abnormalities in hepatic glucose metabolism in mice via the AMP-activated protein kinase pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*,2021,2021:6616906.
- [46] 蔡彬,张东彦,栾思琦,等. 十味降糖散对糖尿病大鼠肝脏、脂肪AMPK $\alpha$ 和肾CTGF因子表达的调节[J]. 中国兽医杂志,2021,57(3):84-88,封3.
- [47] 刘倩,范颖,李新,等. 黄芪葛根配伍对糖尿病大鼠脂肪组织AMPK信号通路的影响[J]. 中华中医药学刊,2021,39(2):102-105.
- [48] CLEVERS H. Wnt/beta-catenin signaling in development and disease [J]. *Cell*,2006,127(3):469-480.
- [49] PRESTWICH T C, MACDOUGALD O A. Wnt/beta-catenin signaling in adipogenesis and metabolism [J]. *Curr Opin Cell Biol*,2007,19(6):612-617.
- [50] GUSTAFSON B, HAMMARSTEDT A, HEDJAZIFAR S, et al. Restricted adipogenesis in hypertrophic obesity: The role of WISP2, Wnt, and BMP4 [J]. *Diabetes*,2013,62(9):2997-3004.

- [51] OUCHI N, HIGUCHI A, OHASHI K, et al. Sfrp5 is an anti-inflammatory adipokine that modulates metabolic dysfunction in obesity[J]. *Science*, 2010, 329(5990): 454-457.
- [52] 杨玉彬, 柯斌, 秦鉴. 健脾化痰方对肥胖胰岛素抵抗大鼠糖脂代谢的作用[J]. *中成药*, 2018, 40(8): 1822-1826.
- [53] 李西栋, 孙绍霞, 梁亚楠, 等. 山楂原花青素和VC联合通过 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路减轻胰岛素抵抗大鼠肝脏氧化应激[J]. *食品科学*, 2021, 42(17): 186-192.
- [54] 侯君, 李枚聪, 魏莱, 等. 桃仁红花煎对2型糖尿病大鼠血糖和血脂代谢及肾损伤的影响[J]. *中国临床研究*, 2020, 33(11): 1473-1477.
- [55] 方山丹. 藏药三果汤影响糖尿病大鼠胰岛 $\beta$ 细胞凋亡及增殖的研究[D]. 昆明: 云南中医药大学, 2019.
- [56] LEE J H, MELLADO-GIL J M, BAHN Y J, et al. Protection from  $\beta$ -cell apoptosis by inhibition of TGF- $\beta$ /Smad3 signaling [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(3): 184.
- [57] 吕小龙. 新降糖颗粒对2型糖尿病大鼠糖脂代谢的影响及肝肾保护作用的初步研究[D]. 广州: 广东药科大学, 2016.
- [58] QIN B, POLANSKY M M, HARRY D, et al. Green tea polyphenols improve cardiac muscle mRNA and protein levels of signal pathways related to insulin and lipid metabolism and inflammation in insulin-resistant rats[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2010, 54(Suppl 1): S14-S23.
- [59] 文祎, 蔡淑娴, 黄建安. 茶叶活性成分的抗炎作用及其机制研究进展[J]. *食品安全质量检测学报*, 2017, 8(10): 3925-3930.
- [60] 王晓芹, 邓小燕, 于晓斌, 等. 茶多酚通过降脂、抗炎、抗氧化以及调控 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路缓解2型糖尿病[J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(3): 46-50.

[责任编辑 王鑫]