

· 药理 ·

槭藤子总皂苷改善胰岛素抵抗机制的初步研究

王剑侠, 郑涛, 舒广文, 陈玲芳, 梅之南*

(中南民族大学药学院, 武汉 430074)

[摘要] **目的:**研究槭藤子总皂苷对 2 型糖尿病大鼠模型胰岛素敏感性的影响,利用 HepG-2 胰岛素抵抗细胞模型初步研究其可能的分子机制。**方法:**①通过高脂饲料喂养结合注射小剂量链脲佐菌素(STZ)建立 II 型糖尿病大鼠模型。实验大鼠随机分为正常对照组、模型组、阳性对照组(二甲双胍, 200 mg·kg⁻¹)、槭藤子总皂苷低、中、高剂量组(25, 50, 100 mg·kg⁻¹)。待约 4 周模型成立后,各组 ig 给药观察槭藤子总皂苷对糖尿病模型大鼠胰岛素敏感性的影响。②用含 0.25 mmol·L⁻¹软脂酸和 3% BSA 的 DMEM 培养基刺激 HepG-2 细胞 48 h 建立胰岛素抵抗细胞模型,实验分正常组、模型组、阳性对照组(二甲双胍, 2 mmol·L⁻¹)、槭藤子总皂苷低、高质量浓度组(50, 100 mg·L⁻¹)。采用 Western blot 方法比较各种处理下蛋白酪氨酸磷酸酶-1B(PTP-1B)蛋白的表达水平。**结果:**2 型糖尿病大鼠 ITT 数据显示,同模型组相比,槭藤子总皂苷各给药组的胰岛素敏感性均有所提高。在正常情况下,HepG-2 细胞内 PTP-1B 的表达水平能被胰岛素下调;而在 HepG-2 细胞胰岛素抵抗模型细胞中,PTP-1B 较正常组表达增加,且其表达水平不再受胰岛素调控,槭藤子总皂苷处理可以明显缓解这种状况。**结论:**槭藤子总皂苷能够改善 2 型糖尿病大鼠模型的胰岛素耐受,可能是通过影响 PTP-1B 的表达水平改善肝细胞胰岛素耐受。

[关键词] 槭藤子总皂苷; 2 型糖尿病; 胰岛素抵抗

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)20-0157-05

Mechanisms and Effect of Total Saponins from *Entada phaseoloides* on the Insulin Resistance

WANG Jian-xia, ZHENG Tao, SHU Guang-wen, CHEN Ling-fang, MEI Zhi-nan*

(College of Pharmacy, South-central University for Nationalities, Wuhan 430074, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect of total saponins from *Entada phaseoloides* (TSEP) on insulin resistance in type 2 diabetes rats and exploring the molecular mechanism using HepG-2 insulin resistance hepatocytes. **Method:** ①Type 2 diabetic rat model was established by high-fat diet and low-dose streptozotocin. Insulin tolerance test was performed to determine the effect of TSEP on insulin resistance. ②Insulin resistance in HepG-2 cells was induced by 0.25 mmol·L⁻¹ of palmitic acid. The expression levels of protein tyrosine phosphatase-1B (PTP-1B) among different treatment groups were compared by Western blot. **Result:** Compared with the model group, the insulin sensitivity in the TSEP treated rats was increased. In normal HepG-2 cells, the protein levels of PTP-1B were decreased after insulin treatment. However, its expression level could not be ameliorated by TSEP. **Conclusion:** TSEP can improve the insulin resistance in type 2 diabetes mellitus rats. A possible mechanism underlying the insulin resistance by TSEP in hepatocytes may be related to modulating PTP-1B expression.

[Key words] total saponins from *Entada phaseoloides*; type 2 diabetes mellitus; insulin resistance

糖尿病是由于体内胰岛素绝对或相对不足而导致的一种内分泌代谢性疾病。随着经济的发展、人

[收稿日期] 20120315(010)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81073150)

[通讯作者] *梅之南,博士,教授,从事中药民族药物的基础与应用研究, Tel:027-67843713, E-mail:meizhinan@163.com

类生活水平的提高和环境污染的加剧,糖尿病的患病率正急剧增加,与癌症、心血管疾病并称为世界三大疾病。糖尿病分为胰岛素依赖型糖尿病(T1DM)与非胰岛素依赖型糖尿病(T2DM),其中 T2DM 占绝大多数。目前认为 T2DM 的发病主要是在遗传基础上合并了多种环境因素的结果,其中胰岛素抵抗(IR)是 T2DM 发病的主要原因。

IR 是指胰岛素作用的靶器官对胰岛素作用的敏感性下降,即正常剂量的胰岛素不能产生正常生物学效应的一种状态。目前认为,IR 不仅是 T2DM 的发病基础,更是多种代谢相关疾病如高血压病、肥胖、动脉粥样硬化等的共同危险因素^[1]。因此探讨 IR 发生的机制及寻找改善 IR 的药物日益被人们所重视。

榼藤子系榼藤子属植物榼藤的干燥种仁。本课题组前期对榼藤子生品及炮制品的 HPLC 指纹图谱^[2]、急性毒性实验^[3]和榼藤子总皂苷的提取工艺及其药理作用^[4]进行了研究,证实榼藤子总皂苷对通过高脂饲料喂养结合 ip 小剂量链脲佐菌素(STZ)诱导而建立的 T2DM 大鼠模型具有很好的降糖作用^[5]。但榼藤子总皂苷能否改善糖尿病模型动物对胰岛素的敏感性尚未阐明。

肝脏是重要的能量代谢器官,也是胰岛素作用主要的靶器官^[6],它维持空腹状态下内生性糖的产生和输出,参与进食后糖的吸收、利用和存储。它在 T2DM 发病的早期就已出现胰岛素抵抗^[7-8]。

HepG-2 细胞来源于与肝细胞极为相似的肝癌细胞株,因其保留了肝细胞的许多生物学特性而成为研究肝细胞胰岛素耐受的理想细胞模型^[8]。本实验利用 T2DM 大鼠模型来评估榼藤子总皂苷对于胰岛素敏感性的影响;然后用含软脂酸(PA)的 DMEM 培养基刺激 HepG-2 细胞建立具有胰岛素耐受的细胞模型^[9],通过 Western blot 检测药物对细胞中蛋白酪氨酸磷酸酶-1B(PTP-1B)蛋白表达水平的影响,研究其改善肝细胞 IR 的分子机制。

1 材料

1.1 动物与饲料 雄性 Sprague-Dawley 大鼠购自华中科技大学同济医学院实验动物学部,体重 180~220 g,60 只,许可证号 SCXK(鄂)2010-0007。大鼠常规饲料[湖北省实验动物研究中心,许可证号 SCXZ(鄂)2008-0005],高脂饲料[Research Diets, Inc. (D12451, New Brunswick, USA)]。

1.2 细胞株 人肝癌 HepG-2 细胞购于中国典型培养物保藏中心(CCTCC)。

1.3 药物与试剂 榼藤子由云南西双版纳傣族自

治州民族医药研究所提供,并经中南民族大学药学院万定荣教授鉴定为豆科植物榼藤子 *Entada phaseoloides* (Linn.) Merr. 的干燥种仁。榼藤子总皂苷由实验室自制。方法:将榼藤子乙醇提取物经 HP-20 大孔吸附树脂柱,依次用纯化水、20% 浓度的乙醇去除杂质后,用 50% 体积分数的乙醇进行洗脱,收集洗脱液,浓缩干燥即得榼藤子总皂苷,皂苷含量为 82.8%。

STZ [Sigma Chemicals Co. (St. Louis, MO, USA)],盐酸二甲双胍片(贵州天安药业股份有限公司,批号 20110160),DMEM 培养基(批号 NVM0354)、胎牛血清(批号 NTM0133, Hyclone 公司);AKt Antibody, Phospho-AKt (Ser 473) Rabbit mAb, Anti- β actin (Mouse Monoclonal) 和 Anti-rabbit IgG HRP-linked Antibody (Cell Signaling 公司), PTP-1B Rabbit mAb (Epitomics 公司) ECL 试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司),柯达 XBT-1 医用 X 射线胶片[锐柯(厦门)医疗器材有限公司],重组人胰岛素注射液(Lilly France,批号 L02013),软脂酸(美国 Sigma 公司,批号 100M1202V),其他试剂均为国产分析纯。

1.4 仪器 Leica DMIL 倒置显微镜系统(德国);TGL-20M 高速冷冻离心机(长沙平凡仪器仪表有限公司);稳豪倍易型血糖仪(强生医疗器械有限公司);DYY-4C 型电泳仪(北京市六一仪器厂)。

2 方法

2.1 动物分组及处理 实验动物经过 1 周适应性饲养期后进入实验。建立 T2DM 大鼠糖尿病模型。除正常对照组($n=8$)大鼠给予正常饲料喂养外,其余 40 只 SD 大鼠以高脂饲料喂养 4 周后空腹腹腔注射 35 mg·kg⁻¹ 剂量 STZ (溶于 0.1 mol·L⁻¹ 柠檬酸-柠檬酸三钠缓冲溶液, pH 4.5),72 h 后以空腹血糖 ≥ 11.1 mmol·L⁻¹ 为模型成立标准。将成模大鼠随机分为模型组、阳性对照组、榼藤子总皂苷低、中、高剂量组(各组 $n=8$)。阳性对照组每日以 200 mg·kg⁻¹ 剂量二甲双胍(溶于生理盐水)ig 给药;榼藤子总皂苷低、中、高剂量组每日以 25, 50, 100 mg·kg⁻¹ 剂量榼藤子总皂苷(溶于生理盐水)ig 给药;正常对照组和模型组每日以同等体积的生理盐水 ig, 各组连续治疗 3 周。治疗期间,除对照组大鼠以正常饲料喂养外,其余各组大鼠均以高脂饲料喂养。

2.2 胰岛素耐量试验(ITT) 大鼠给药后第 2 周,禁食 14 h 后,测定血糖值作为 0 min 时的血糖值,然后立即 ip 0.15 U·kg⁻¹ 的胰岛素,测定注射后 30,

60,120 min 时的血糖值^[10]。

对测得的数据进行处理:各组分别求平均值后,以 30,60,120 min 时的血糖值减去 0 min 血糖值,取绝对值后除以 0 min 血糖值再乘以 100%,得到的结果表示为注射胰岛素后,不同时间点的血糖下降值占初始值的百分比。以 0 min 值作为 100%,不同时间点血糖下降百分比见表 1。

2.3 肝癌 HepG-2 细胞胰岛素抵抗模型的建立

人肝癌 HepG-2 细胞用含有 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基,置于 37 °C,5% CO₂ 和饱和湿度的培养箱中培养。至细胞铺满瓶底 80% 时换为 0.125,0.25 mmol·L⁻¹ 软脂酸(PA)的含 3% BSA 的 DMEM 培养基进行培养,筛选出最佳 PA 浓度。

2.4 榭藤子总皂苷对胰岛素抵抗细胞模型中 PTP-1B 表达水平的影响 对 2.3 项建立的模型进行给药处理。分组为:正常组、模型组、阳性对照组(二甲双胍,2 mmol·L⁻¹)、榭藤子总皂苷低、高质量浓

度组 50,100 mg·L⁻¹),各组设置 3 个复孔。正常组以含 3% BSA 的 DMEM 培养,其余各组的培养基在此基础上加入 0.25 mmol·L⁻¹ PA 的 DMEM 培养,同时加入不同剂量的阳性及榭藤子总皂苷药物。48 h 后分组加入 100 nmol·L⁻¹ 胰岛素刺激细胞 30 min,制备蛋白样品。

2.5 统计学处理 采用 SPSS 11.5 软件进行数据分析,组间进行 *t* 检验,实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。*P* < 0.05 有统计学意义。

3 结果

3.1 榭藤子总皂苷对 2 型糖尿病大鼠模型胰岛素敏感性的影响 正常对照组大鼠 60 min 后血糖明显下降;模型组则下降极不明显,60min 后基本不变,这表明在糖尿病模型动物体内出现了胰岛素抵抗;随着口服榭藤子总皂苷剂量的增加,胰岛素敏感性显著增加。见表 1。

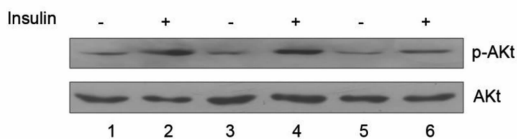
表 1 榭藤子总皂苷对 T2DM 大鼠胰岛素敏感性的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	0 min 血糖 /%	不同时间点血糖/初始血糖/%		
			30 min	60 min	120 min
正常对照	-	100	62.75 ± 4.90	40.79 ± 2.41	52.96 ± 7.52
模型	-	100	96.67 ± 1.34 ²⁾	83.33 ± 5.94 ²⁾	83.18 ± 0.70 ¹⁾
二甲双胍	200	100	58.06 ± 0.92 ⁴⁾	26.90 ± 2.97 ³⁾	14.82 ± 3.13 ⁴⁾
榭藤子总皂苷	25	100	87.00 ± 1.29 ³⁾	75.90 ± 0.29	70.35 ± 1.08 ⁴⁾
	50	100	62.41 ± 0.16 ³⁾	49.80 ± 1.20 ³⁾	36.11 ± 3.00 ⁴⁾
	100	100	49.71 ± 4.19 ⁴⁾	36.24 ± 4.90 ³⁾	25.02 ± 2.64 ⁴⁾

注:与正常对照组比较¹⁾*P* < 0.05, ²⁾*P* < 0.01;与模型组比较³⁾*P* < 0.05, ⁴⁾*P* < 0.01。

3.2 PA 处理对 HepG-2 细胞胰岛素敏感性的影响

分别用含 0.125,0.25 mmol·L⁻¹ PA 的 DMEM 培养基处理 HepG-2 细胞,48 h 后检测细胞中 Akt 和 p-Akt 的表达,发现 Akt 基本无变化,p-Akt 随软脂酸浓度增加表达减少,出现胰岛素耐受。见图 1。

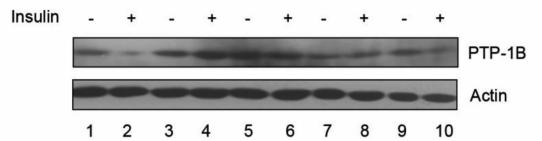


1,2. 正常对照组;3,4. 0.125 mmol·L⁻¹ PA;
5,6. 0.25 mmol·L⁻¹ PA

图 1 不同浓度软脂酸处理的 HepG-2 细胞 Akt,p-Akt 的表达

3.3 榭藤子总皂苷对肝癌细胞中 PTP-1B 表达的影响 Western blot 检测榭藤子总皂苷对 PTP-1B 表达的影响。正常对照组,加入胰岛素刺激后,PTP-1B 表达减少。在模型组中,PTP-1B 的基本表达水

平升高,而且胰岛素的刺激不能影响该蛋白的表达水平。抗糖尿病阳性药物二甲双胍并不能改变这种状况。榭藤子总皂苷的处理组则能够剂量依赖性地恢复胰岛素对 PTP-1B 蛋白表达水平的调节能力。见图 2。



1,2. 正常对照组;3,4. 模型组;
5,6. 二甲双胍,2 mmol·L⁻¹;7,8. 榭藤子总皂苷 50 mg·L⁻¹组;
9,10. 榭藤子总皂苷 100 mg·L⁻¹组

图 2 榭藤子总皂苷对 HepG-2 胰岛素抵抗细胞模型中 PTP-1B 表达的影响

4 讨论

胰岛素最主要的生物学效应是调节机体组织细

胞葡萄糖代谢,故通常所言胰岛素耐受即是指机体对胰岛素促进葡萄糖摄取利用的效应产生了抗性。试验中用不同浓度的槭藤子总皂苷喂养 2 型糖尿病大鼠一段时间后,ITT 测试发现大鼠血糖降低值较模型组显著增加,明显提高了胰岛素敏感性,体现了该药物良好的降糖作用。

Akt(又称为 PKB)是一个丝/苏氨酸激酶,其下游靶蛋白分子的主要功能是调节细胞生长和代谢,如调节细胞凋亡的 Bad 蛋白、caspase 9 前体蛋白,调节糖代谢的糖原合酶激酶 3(GSK3),转录因子 FoxO 和调节糖吸收的 AS160 等蛋白^[11]。研究发现^[11-14],Akt/PKB 是胰岛素传导过程中的一个关键点。Akt/PKB 将胰岛素受体的磷酸化酪氨酸信号转换成磷酸化丝/苏氨酸信号,形成酪氨酸信号和丝/苏氨酸信号之间的一个对话点。由于在胞内丝/苏氨酸信号更普遍(占磷酸化信号的 99% 以上),所以 Akt/PKB 起到了放大磷酸化酪氨酸信号的作用。Akt/PKB 的底物从促进糖吸收到糖原合成、基因表达和蛋白质合成,相互之间协同作用,达到调节血糖水平的目的,其中任何一个环节出现问题都有可能引起糖代谢异常,诱发糖尿病。试验中,通过检测模型细胞中 Akt 和 p-Akt 的表达,筛选了合适的软脂酸浓度来建立模型,从而为后续试验中评估药物改善胰岛素耐受的潜在疗效提供了可靠的实验基础。

胰岛素通过与细胞表面的胰岛素受体相结合而发挥作用。胰岛素受体在脊椎动物的骨骼肌细胞、脂肪细胞、肝细胞、心肌和横纹肌细胞中含量最丰富。目前胰岛素信号转导的过程^[15]已基本研究清楚。首先是胰岛素与 IR 的 α 亚基结合,引起胰岛素受体的二聚化和 β 亚基自磷酸化。胰岛素受体因此具有受体酪氨酸激酶(RTK)活性,催化其下游多个胰岛素受体底物(IRS)的酪氨酸残基发生磷酸化。磷酸化的 IRS 作为接头蛋白将信号传递给下游信号分子,引起胞内一系列生化反应,从而发挥胰岛素的生物学效应,如糖转运、糖代谢、细胞增殖和分化等。

PTP-1B 属于蛋白质酪氨酸酶家族,是在体内广泛表达的胞内蛋白质酪氨酸磷酸酶,由 PTPN1 (protein tyrosine phosphatase N1)基因编码。人类的多种疾病包括 2 型糖尿病和癌症等,都与 PTP1B 表达的改变有关^[16]。Zinker 等^[17]利用针对 PTP-1B 的反义寡核苷酸处理糖尿病小鼠,发现小鼠的血糖水平、餐后葡萄糖和血红蛋白 A 趋于正常化,高胰岛素血症减轻,胰岛素敏感性改善,胰岛素信号蛋白

水平增加。肝糖异生所需的酶磷酸烯醇丙酮酸羧激酶、果糖-1,6-二磷酸酶表达下降。肝和脂肪组织中 PTP1B 蛋白和 mRNA 水平降低。这些结果表明 PTP1B 调节肝和脂肪组织中胰岛素信号转导。

本实验在细胞模型中检测到槭藤子总皂苷下调 PTP-1B 的表达,并呈现出一定的剂量依赖性。表明槭藤子总皂苷对肝细胞胰岛素耐受的缓解作用可能与影响 PTP-1B 的表达有关。这些发现为理解槭藤子总皂苷在整体动物水平改善胰岛素耐受的分子机制提供了一定的理论基础。

[参考文献]

- [1] 肖二,熊慧,陈小龙,等. 槭藤子生品与炮制品 HPLC 指纹图谱研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(23):3140.
- [2] 肖二,熊慧,赵应红,等. 槭藤子及其炮制品的急性毒性及其对胃肠运动的影响[J]. 中药材, 2010, 33(11):1704.
- [3] 魏学娟,陈雪辉,翁孝刚,等. 黄芪多糖对大鼠胰岛素敏感性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(15):156.
- [4] 邓悟红,肖二,熊慧,等. 槭藤子生品和炮制品总皂苷体内抗肿瘤作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(6):148.
- [5] 赵保胜,董淑云,霍海如,等. 2 型糖尿病动物模型的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2005, 11(5):62.
- [6] Tao Zheng, Guangwen Shu, Zhazhan Yang, et al. Antidiabetic effect of total saponins from *Entada phaseoloides* (Linn.) Merr. in type 2 diabetic rats[J]. J Ethnopharmacol, 2012, 139(3): 814.
- [7] 潘长玉,尹士男. 胰岛素抵抗——2 型糖尿病发病机制的重要因素[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2000, 16(1):56.
- [8] 陈秋,夏永鹏,邱宗萌. 胰岛素耐受的 HepG-2 细胞模型建立[J]. 细胞生物学杂志, 2005, 27(3):334.
- [9] 夏炎枝,王西明,段秋红,等. 软脂酸诱导 HepG-2 细胞胰岛素抵抗及花生四烯酸对其防治作用的机制研究[J]. 中国老年学杂志, 2005, 25(2):190.
- [10] Francesco Rubino M D, Jacques Marescaux M D. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes [J]. Ann Surg, 2004, 239(1): 1.
- [11] Manning B D, Cantley L C. AKT/PKB Signaling: navigating downstream [J]. Cell, 2007, 129(7): 1261.

补阳还五汤与六味地黄丸合方对脑缺血大鼠 APP 蛋白及突触重构的影响

邢兆宏¹, 张秋霞^{2*}, 赵晖², 张琪², 王海征²

(1. 首都医科大学附属朝阳医院, 北京 100020; 2. 首都医科大学中医药学院, 北京 100069)

[摘要] 目的:探讨补阳还五汤、六味地黄丸及合方对脑缺血大鼠学习记忆及海马轴突淀粉样前体蛋白 (APP)、生长相关蛋白 (GAP-43) 和突触素 (SYN) 表达的影响。方法:采用大脑中动脉永久性缺血模型, 雄性 SD 大鼠随机分为正常对照组、模型组、补阳还五汤组、六味地黄丸组及合方组。造模后 48 h 开始灌胃给药, 每天 1 次, 补阳还五汤组每天灌胃 $13 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 六味地黄丸组每天灌胃 $9.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 合方组每天灌胃 $22.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 模型组和假手术组每天灌胃等剂量的生理盐水。每组动物连续给药 30 d 后进行行为学检测。治疗 30 d 后, 利用 Morris 水迷宫检测学习记忆功能; Western blot 检测轴突淀粉样前体蛋白 (APP) 及突触分子标志 SYN、GAP-43 蛋白的表达。结果:脑中动脉永久性缺血 30 d 后, 空间参考记忆明显受损; 补阳还五汤、六味地黄丸及合方均能不同程度提高大鼠空间参考记忆, 特别是合方组大鼠在定位航行实验第 2 天的逃避潜伏期较模型组明显减少 ($P < 0.05$), 补阳还五汤组和合方组大鼠穿环次数较模型组显著性增加 ($P < 0.05$); 合方组大鼠首次穿越原平台所在位置时间也较模型组明显缩短 ($P < 0.01$)。脑缺血大鼠海马 APP 蛋白表达明显上调, GAP-43、SYN 蛋白明显减少, 与假手术组差异显著 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); 合方及补阳还五汤治疗可明显下调海马 APP 蛋白表达, 上调海马 GAP-43、SYN 蛋白, 较模型组有统计学差异 ($P < 0.05$); 六味地黄丸组大鼠海马 APP 蛋白较模型组没有明显差异, 海马 GAP-43、SYN 蛋白明显上调, 差异显著 ($P < 0.05$)。结论:补阳还五汤与六味地黄丸合方治疗在减轻缺血脑区轴索损害, 降低海马 APP 蛋白异常积聚的同时, 可诱导 GAP-43、SYN 的合成而促进神经元突起再生, 促进学习记忆功能的康复。

[关键词] 血管性痴呆; 补阳还五汤; 六味地黄丸

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)20-0161-05

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120813.1129.052.html>

[网络出版时间] 2012-08-13 11:29

[收稿日期] 20120304(005)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30973782); 北京市自然科学基金项目(7102014); 北京市属高等学校人才强教深化计划“中青年骨干人才培养计划”项目(PXM2011014226); 北京市教育委员会中医药与护理专项基金(10ZYH04)

[第一作者] 邢兆宏, 医学硕士, 副主任医师, 从事中医药防治脑血管疾病的研究, Tel:13851206625, E-mail: xingzhaohong@yahoo.com.cn

[通讯作者] * 张秋霞, 副教授, 医学博士, 从事经方防治疑难杂病的现代研究, Tel:13436529869, E-mail: zqx26@163.com

- [12] Sale E M, Sale G J. Protein kinase B: signalling roles and therapeutic targeting [J]. Cellular and Molecular Life Sciences, 2008, 65(1): 113.
- [13] Liberman Z, Eldar-Finkelman H. Serine 332 phosphorylation of insulin receptor substrate-1 by glycogen synthase kinase-3 attenuates insulin signaling [J]. J Biol Chem, 2005, 280(6): 4422.
- [14] Vander Haar E, Lee S I, Bandhakavi S, et al. Insulin signalling to mTOR mediated by the Akt/PKB substrate PRAS40 [J]. Nature Cell Biology, 2007, 9(3): 316.
- [15] Saltiel A R, Kahn C R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism [J]. Nature, 2001, 414(6865): 799.
- [16] 丁岩军. 蛋白酪氨酸磷酸酶-1B 与胰岛素抵抗及 2 型糖尿病的关系 [J]. 重庆医科大学学报, 2006, 31(6): 921.
- [17] Zinker B A, Rondinone C M, Trevillyan J M, et al. PTP1B antisense oligonucleotide lowers PTP1B protein, normalizes blood glucose, and improves insulin sensitivity in diabetic mice [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 99(17): 11357.

[责任编辑 聂淑琴]