严静, 齐晋, 姜明国, 等. 白耙齿菌提取物对 2 型糖尿病小鼠的降糖作用及机制 [J]. 食品工业科技, 2026, 47(2): 398−407. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2024120127

YAN Jing, QI Jin, JIANG Mingguo, et al. Hypoglycemic Effects and Mechanism of Metabolites of *Irpex lacteus* on Type 2 Diabetic Mice[J]. Science and Technology of Food Industry, 2026, 47(2): 398−407. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2024120127

· 营养与保健 ·

白耙齿菌提取物对 2 型糖尿病小鼠的降糖作用及机制

严　静[1], 齐　晋[2], 姜明国[2], 吴金城[1], 朱震鑫[2], 李先可[2], 周　芮[2], 王嘉辉[1], 杨立芳[1,3,*]

（1.广西民族大学化学化工学院, 林产化学与工程国家民委重点实验室, 广西林产化学与工程重点实验室/协同创新中心, 广西南宁 530006;
2.广西民族大学海洋与生物技术学院, 广西多糖材料与改性重点实验室, 广西南宁 530006;
3.广西药品检验研究院国家药监局中药材质量监测与评价重点实验室, 广西南宁 530021）

摘　要: 本文旨在研究白耙齿菌提取物（Metabolites of *Irpex lacteus*，MIL）对 2 型糖尿病（Type 2 Diabetes Mellitus，T2DM）小鼠的降糖作用及其作用机制。通过腹腔注射链脲佐菌素（STZ）诱导 T2DM 小鼠模型，将小鼠分为正常组、模型组、二甲双胍组及 MIL 高、中、低剂量组，给药 5 周后检测空腹血糖（FBG）、口服糖耐量（OGTT）、肝糖原（Liver Glycogen）、肌酐（SCR）、尿氮素（BUN）、胰岛素（INS）及葡萄糖转运蛋白 4（GLUT4）的含量，并对肾脏进行病理学观察；通过网络药理学预测通路及靶点，采用 RT-qPCR、Western blot 技术对 T2DM 小鼠相关基因的 mRNA 和蛋白表达量进行检测。结果表明，MIL 能极显著降低 T2DM 小鼠 FBG、BUN、SCR、INS 及 OGTT-AUC 水平（$P<0.01$），极显著升高 GLUT4 及 Liver Glycogen 水平（$P<0.01$）；肾脏病理学观察显示 MIL 可以改善肾脏组织中细胞的炎症状态，有效缓解高血糖引起的肾炎病症；MIL 还可以显著上调蛋白激酶 B（AKT）、GLUT4、磷脂酰肌醇 3 激酶（PI3K）并下调 INS 的 mRNA 表达量（$P<0.05$），显著上调 p-PI3K 和 p-AKT 的蛋白表达量（$P<0.05$）。上述结果表明，MIL 可能通过调节 PI3K/AKT 信号通路来调节血糖紊乱。

关键词: 糖代谢紊乱, 白耙齿菌提取物, PI3K/AKT 信号通路, 网络药理学

中图分类号: TS201.4　　**文献标识码:** A　　**文章编号:** 1002−0306(2026)02−0398−10

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2024120127

本文网刊:

Hypoglycemic Effects and Mechanism of Metabolites of *Irpex lacteus* on Type 2 Diabetic Mice

YAN Jing[1], QI Jin[2], JIANG Mingguo[2], WU Jincheng[1], ZHU Zhenxin[2], LI Xianke[2], ZHOU Rui[2], WANG Jiahui[1], YANG Lifang[1,3,*]

（1.School of Chemistry and Chemical Engineering, Guangxi Minzu University, Key Laboratory of Chemistry and Engineering of Forest Products, State Ethnic Affairs Commission, Guangxi Key Laboratory of Chemistry and Engineering of Forest Products/Guangxi Collaborative Innovation Center for Chemistry and Engineering of Forest Products, Nanning 530006, China;
2.School of Marine Sciences and Biotechnology, Guangxi University for Nationalities, Guangxi Key Laboratory for Polysaccharide Materials and Modifications, Nanning 530006, China;
3.State Key Laboratory of Traditional Chinese Medicines, China Guangxi Institute for Food and Drug Control, Nanning 530021, China）

收稿日期: 2024−12−12

基金项目: 国家自然科学基金（32460009）; 国家自然科学基金（81960164）; 广西药品检验研究院国家药监局中药材质量监测与评价重点实验室开放课题（KFKT-2022-7）; 广西中药质量标准重点实验室开放课题（桂中重开 202408）。

作者简介: 严静（1998−）, 女, 硕士研究生, 研究方向: 制药与精细化工, E-mail: 2503511941@qq.com。

*** 通信作者:** 杨立芳（1969−）, 女, 博士, 教授, 研究方向: 药物资源、药食同源植物和微生物次生代谢产物生物活性及有效成分, E-mail: yanglf1990@163.com。

Abstract: This study aimed to investigate the hypoglycemic effects and underlying mechanisms of metabolites of *Irpex lacteus* (MIL) on type 2 diabetic mice. T2DM mice model was induced by intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ), and the mice were divided into normal group, model group, metformin group, and MIL high, medium, and low dose groups. After 5 weeks of administration, fasting blood glucose (FBG), oral glucose tolerance test (OGTT), liver glycogen, serum creatinine (SCR), blood urea nitrogen (BUN), insulin (INS), and glucose transporter 4 (GLUT4) levels were measured, and pathological observations of the kidneys were conducted. Network pharmacology was used to predict pathways and targets. RT-qPCR and Western blot were employed to detect the mRNA and protein expression levels of related genes of T2DM mice. The results indicated that MIL could significantly reduce the levels of FBG, BUN, SCR, INS, and OGTT-AUC in T2DM mice (P<0.01), and significantly increase the levels of GLUT4 and liver glycogen (P<0.01). Renal pathological observations showed that MIL could improve the inflammatory state of cells in renal tissue and effectively alleviate nephritis symptoms caused by hyperglycemia. Additionally, MIL significantly upregulated the mRNA expression levels of protein kinase B (AKT), GLUT4, and phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), while downregulating INS expression (P<0.05), significantly increased the protein expression levels of p-PI3K and p-AKT (P<0.05). These findings suggest that MIL may regulate blood glucose disorders by activating the PI3K/AKT signaling pathway.

Key words: glucose metabolism disorder; metabolites of *Irpex lacteus*; PI3K/AKT signaling pathway; network pharmacology

葡萄糖是人体内重要的能量来源之一, 正常生理状态下, 血糖能够受到体内一些激素如胰岛素的调控, 在体内达到平衡稳定的状态, 从而维持机体生理功能正常[1], 若糖代谢出现紊乱, 则会导致糖尿病, 目前随着生活方式的改变, 糖尿病的患病率大大升高, 已经成为社会公共卫生问题[2], 糖尿病主要分为 1 型糖尿病和 2 型糖尿病, 1 型糖尿病主要是自身免疫出现问题所导致, 发病急, 多见于青少年, 2 型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)一般是由于胰岛素缺陷或胰岛功能受损而引起的代谢紊乱, 主要特征是早期无症状, 多于 40 岁后起病, 血糖异常, 其中 2 型糖尿病患者超过 90%[3−4]。长期的高血糖会严重损害机体健康, 对心脏、肝脏、肾脏及神经系统产生多方面的负面影响[5], 还会产生多种并发症如糖尿病肾病、冠状动脉疾病等, 严重威胁人类健康[6], 因此早期发现并治疗 T2DM 对社会、人类的健康发展具有重要意义[7]。然而目前临床上治疗 T2DM 的药物多以西药为主, 虽有一定的缓解作用, 但常存在一定的副作用, 且目前治疗药物多以单靶点干预为主, 缺乏多靶点干预的治疗药物, 从而限制了疗效, 因此寻找一种天然无害的, 从多个靶点进行干预治疗 T2DM 的药物至关重要[8−10]。

白耙齿菌(*Irpex lacteus*, IL), 别名为白囊耙齿菌, 隶属于担子菌门(Basidiomycota)下的伞菌纲(Agaricomycetes), 最终归属于耙齿菌属(*Irpex*)[11−12]。据记载, 耙齿菌属包含四种不同的菌种, 分别是鲑贝耙齿菌、白耙齿菌、黄耙齿菌以及绒囊耙齿菌[13−14], 其中白耙齿菌的生物活性药用价值相对较高。有研究发现, 白耙齿菌具有抗肿瘤[15]、抗菌、消炎[16] 等作用, 可治疗高尿酸血症、痛风性关节炎, 防止疲劳以及提高免疫力等功能[17−18], 白耙齿菌提取物(Metabolites of *Irpex lacteus*, MIL)中含有多糖、皂甙、有机酸、生物碱及 17 种氨基酸等, 有助于增加及改善肾小球的血流量和微循环[19], 但其关于降糖作用方面的报道较少, 因此为探究 MIL 对 T2DM 小鼠的降糖作用, 本实验通过对白耙齿菌乙酸乙酯部位进行活性物质提取, 研究 MIL 对 T2DM小鼠空腹血糖(Fasting Blood Glucose, FBG)、口服葡萄糖耐量(Oral Glucose Tolerance Test, OGTT)、肝糖原(Liver Glycogen)、肌酐(SCR)、尿氮素(BUN)、胰岛素(INS)、葡萄糖转运蛋白 4(GLUT4)水平的影响, 并采用 RT-qPCR 技术评价 MIL 对 T2DM 小鼠 INS、GLUT4、磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)、蛋白激酶 B(AKT)mRNA 表达水平的影响, 采用 Western Blot技术评价 MIL 对 T2DM 小鼠 p-PI3K 及 p-AKT 蛋白表达水平的影响, 从而阐明 MIL 改善 T2DM 小鼠糖代谢紊乱的作用机制, 揭示其对 T2DM 的保护作用及其分子机制, 为开发具有降血糖和肾脏保护功能的食药用真菌产品提供科学依据, 同时拓展食药用真菌在代谢性疾病防治领域的应用前景[20]。

1　材料与方法

1.1　材料与仪器

SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠　80 只, 体质量 18~22 g　购自长沙市天勤生物技术有限公司, 实验动物生产许可证号: SCXK(湘)2019-0014, 实验动物使用许可证号 SYXK(桂)2022-0001; 小鼠基础饲料　广西医科大学动物实验中心; 盐酸二甲双胍、链脲佐菌素　北京索莱宝有限公司; 小鼠 INS、GLUT4 Elisa 试剂盒　武汉菲恩生物科技有限公司; BUN、SCR、Liver glycogen 含量测定试剂盒　南京建成生物工程研究所; 苏木素-伊红染液　武汉赛维尔生物科技有限公司; SYBR Green qPCR Master　上海艾比玛特医药科技有限公司; PI3K、AKT、p-PI3K、p-AKT 抗体　武汉三鹰生物技术有限公司。

3K15 型台式冷冻高速离心机　德国赛默飞公司; UVmini-1240 型分光光度仪　岛津企业管理(中国)有限公司; HH-2 型恒温水浴锅　常州国华电器

有限公司; Epoch 型全波长酶标 美国 Bio Tek 公司; Olympus CKX41 型倒置荧光显微镜 日本 Olympus 公司; BMJ-100 型霉菌培养箱 上海博讯实业有限公司医疗设备厂; 化学发光成像系统 北京六一生物; Step One Plus 荧光定量 PCR 仪 Applied Biosystems 公司。

1.2 实验方法

1.2.1 白耙齿菌提取物(MIL)的制备 于吉林省长春市的腐败松树树皮样品中通过筛选分离得到的一种真菌, 经真菌种属鉴定(Internal Transcribed Spacer, ITS)为白耙齿菌[21]。将菌种在 PDA 液体培养基(300 mL/瓶, 28 ℃, 180 r/min 摇瓶)中培养 7 d。使用双层纱布过滤菌丝发酵液, 得到菌丝残渣及澄清滤液, 用蒸馏水洗涤菌丝体, 将菌丝体打碎后用乙酸乙酯萃取三次, 萃取液混合后浓缩即得到 MIL。

1.2.2 T2DM 小鼠模型的构建及给药 将小鼠在湿度 60%±5%、温度 25±1 ℃, 昼夜光照 12 h 循环的条件下适应性喂养 7 d, 期间自由饮水、饮食。小鼠禁食不禁水 16 h 后随机分组, 正常组 10 只(NC), 剩余小鼠连续 2 d 腹腔注射 STZ(90 mg·kg^{-1}·d^{-1}), 72 h 后测 FBG 水平, 测定时剪去尾尖, 测定第二滴血, 若 FBG≥11.1 mmol·L^{-1} 表明高糖模型造成[22]。将造模成功的小鼠随机分为 5 组, 分别为模型组(MD)、盐酸二甲双胍组(MF, 200 mg·kg^{-1}·d^{-1})、MILL 组(低剂量组, 100 mg·kg^{-1}·d^{-1})、MILM 组(中剂量组, 200 mg·kg^{-1}·d^{-1})、MILH 组(高剂量组, 400 mg·kg^{-1}·d^{-1}), 每组各 10 只, 经口灌胃给药 35 d, 灌胃体积 10 mL·kg^{-1}, 其余组别小鼠给予等体积生理盐水, 期间所有操作均严格按照《实验动物管理条例》进行, 动物福利伦理审查批号: 202410608031。

1.2.3 小鼠饲养期间体质量、饮水量及饮食量及 OGTT 含量的测定 每周测定小鼠的体质量、饮水量以及饮食量; 灌胃给药 5 周后, 于处死小鼠前 1 d 测定小鼠 0 min 时的 FBG, 随后立即给予葡萄糖溶液灌胃(2 g·kg^{-1})并测定 30、60、120 min 时的 FBG, 计算血糖曲线下积分面积(Area Under the Curve, AUC)。

1.2.4 实验动物标本采集 灌胃 5 周后小鼠禁食不禁水 16 h, 眼眶后静脉丛取血, 随即脱颈处死, 立即解剖, 取部分肾脏组织于 4% 多聚甲醛固定液中, 用于病理切片检测, 其余组织立即放入−80 ℃ 保存备用。血液静置 1~2 h 后 4 ℃ 离心(10 min, 3500 r/min), 分离上层血清并进行分装, 保存于−80 ℃ 备用。

1.2.5 血清及生化指标检测 取出 1.2.4 中分装保存的血清, 按照试剂盒说明书, 测定血清中 BUN、SCR、INS、GLUT4 的含量以及肝脏中 Liver glycogen 的含量。

1.2.6 肾脏组织病理切片观察 新鲜肾脏用 4% 多聚甲醛固定 24 h, 使用 70%~100% 乙醇溶液对肾脏进行梯度脱水, 随后进行 OCT 包埋并进行石蜡切片(4 μm), 将石蜡切片脱蜡至水, 随后使用高清恒染预处理液处理 1 min, 苏木素染液染色 3~5 min, 润洗后使用分化液分化、返蓝液返蓝, 冲洗后使用伊红染液染色, 最后进行脱水封片并拍照观察。

1.2.7 通过网络药理学筛选关键作用靶点及通路 利用 PubChem、Swiss ADME、Pharm Mapper 等数据库获取 MIL 的靶点信息并进行整合, 以“Diabetes Mellitus”、“Hyperglycemia”、“Glucose metabolism disorders”等与血糖异常相关的疾病为关键词, 从 Gene Cards、OMIM、Dis Ge NET 等数据库中获得疾病潜在靶点, 将药物靶点与疾病靶点进行交集筛选, 从而得到 MIL 对糖代谢起作用的靶点, 并于 Venn、String、DAVID 数据库及 Cytoscape 3.7.2 软件进行分析并作图[23−25]。

1.2.8 MIL 对相关基因 mRNA 表达的影响 取 50 mg肝脏组织并加入 1 mL TRIzol 试剂及钢珠, 使用研磨仪研磨, 混匀后离心(4 ℃, 13000 r/min, 15 min), 取上清液加入 200 μL 氯仿, 剧烈摇晃 15 s, 分层后离心, 取上层水相加入 500 μL 异丙醇, 混匀并离心, 向沉淀中加入 1 mL 75% 乙醇, 离心, 弃去溶液, 向沉淀加入 20 μL 三蒸水使 RNA 溶解即得到小鼠肝脏总 RNA, 取 2μL RNA 样品使用超微量分光光度计(Nanodrop One)检测其纯度与浓度, 若 $OD_{260/280\ nm}$ 介于 1.9~2.1, 说明 RNA 的纯度较高, 随后根据逆转录试剂盒将其转为 cDNA, 并根据 Blas Taq 2X qPCR Master Mix Kit 试剂盒的条件进行 RT-qPCR, 反应条件设置为: 预变性 95 ℃ 3 min, 变性 95℃ 15 s, 退火/延伸 60℃ 1 min, 循环次数为 40 次, 内参基因为 GAPDH, 引物序列如表 1 所示。

表 1 引物序列
Table 1 Primer sequence

引物	序列(5’-3’)
GAPDH F	GCCTTCCGTGTTCCTA
GAPDH R	AGACAACCTGGTCCTCA
AKT F	ACGTGGTGAATACATCAAGACC
AKT R	GCTACAGAGAAATTGTTCAGGGG
PI3K F	ACACCACGGTTTGGACTATGG
PI3K R	GGCTACAGTAGTGGGCTTGG
INS F	GCTTCTTCTACACACCCATGTC
INS R	AGCACTGATCTACAATGCCAC
GLUT4 F	GTGACTGGAACACTGGTCCTA
GLUT4 R	CCAGCCACGTTGCATTGTAG

1.2.9 MIL 对相关基因蛋白表达的影响 首先提取蛋白, 称取 50 mg 肝脏组织, 加入 1 mL 的 RIPA 裂解液, 低温研磨仪研磨后, 立即离心(12000 r/min, 4 ℃, 10 min), 取上清液, 分装后−80 ℃ 保存, 采用 BCA 法测定蛋白浓度, 并统一定量至 5 mg/mL, 随后采用 Western blot 技术检测各组小鼠肝脏蛋白表达情况, 经制胶、上样、电泳(80 v 30 min, 120 v 60 min)、转膜(400 mA), 随后进行封闭(0.5% 脱脂

奶粉摇床振荡 2 h）、一抗孵育（4 ℃ 孵育过夜）、二抗孵育处理（室温摇床振荡孵育 2 h），随后进行显影、拍照、观察，并与内部参考条带进行比较，分析蛋白的相对表达水平并进行对照组归一化处理。

1.3　数据处理

采用 SPSS 27.0.1 软件及 GraphPad Prism 10.1.2 软件进行数据统计学分析及绘图，各组间采用 ANOVA 分析，所有实验结果均以 Mean±SD 表示，以 $P<0.05$ 表示差异显著，$P<0.01$ 表示差异极显著。

2　结果与分析

2.1　MIL 对 T2DM 小鼠体质量、饮水量及饮食量的影响

饲养过程中观察到，正常组小鼠毛发顺滑富有光泽，体重偏大，饮食规律，而造模成功后的模型组小鼠毛发粗糙，没有光泽，体重减轻，且笼内出现互咬拔毛的现象，出现多饮、多食、多尿的经典三多现象，经给药治疗后，此类现象具有明显缓解，小鼠体质量、饮水量及饮食量变化情况见图 1，从图 1 中可以看出，随着给药时间的增长，小鼠体质量明显升高，饮水量及饮食量明显有所降低，在灌胃时间达到 35 d 时，与模型组相比，小鼠体质量极显著升高，饮水量及饮食量均极显著降低（$P<0.01$）。

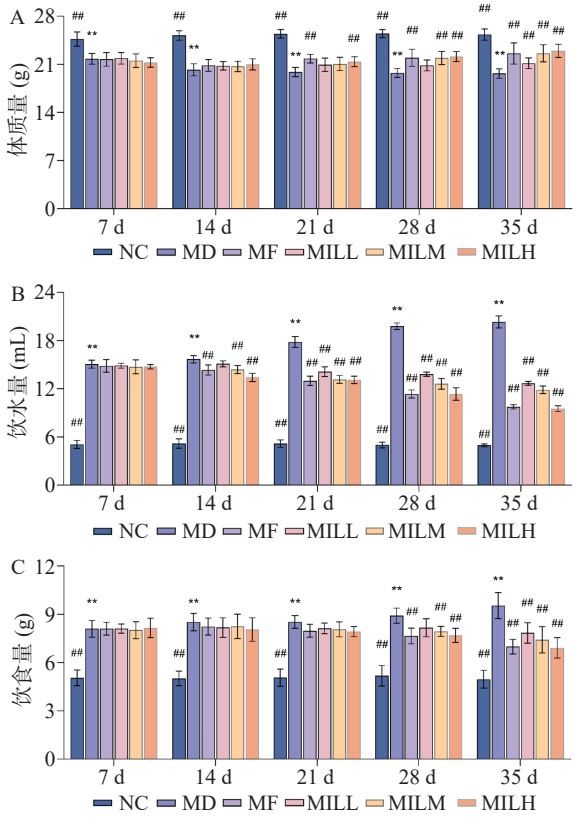


图 1　MIL 对 T2DM 小鼠灌胃期间体质量（A）、饮水量（B）、饮食量（C）的影响（n=8）

Fig.1　Effects of MIL on body mass (A), water intake (B) and food intake (C) of T2DM mice during gastric perfusion (n=8)

注：NC：正常组，MD：模型组，MF：盐酸二甲双胍组，MILL、MILM、MILH 分别表示 MIL 低、中、高剂量组；与正常组相比，$^{**}P<0.01$，$^{*}P<0.05$，与模型组相比，$^{\#\#}P<0.01$，$^{\#}P<0.05$，图 2、图 5~图 7 同。

2.2　MIL 对 T2DM 小鼠 FBG 的影响

FBG 是评价药物对 T2DM 小鼠是否有治疗作用的重要标准[26]，MIL 对 T2DM 小鼠最终 FBG 含量的影响结果如表 2 所示，与正常组相比，在刚造模成功时，各组别 FBG 含量均极显著升高（$P<0.01$），随着灌胃给药时间的增加，与模型组相比，各个给药组 FBG 含量均极显著降低（$P<0.01$），并在给药第 35 d 时达到最低，其中 MIL 高剂量组和中剂量组对 T2DM 小鼠 FBG 含量的降低效果与阳性药效果相当，且均小于 11.1 mmol/L，低剂量组也有一定效果，说明 MIL 能够有效降低 T2DM 小鼠 FBG 含量，缓解糖尿病症状，具有良好的降血糖活性，黄小红等[27]也发现了类似的现象，经过青稞 β-葡聚糖降解物治疗后，T2DM 小鼠的 FBG 含量明显降低。

表 2　实验期间小鼠 FBG 的变化

Table 2　Changes of FBG in mice during the experiment

组别	FBG（mmol/L）			
	0 d	14 d	28 d	35 d
NC	5.78±0.42$^{\#\#}$	5.68±0.15$^{\#\#}$	6.56±0.12$^{\#\#}$	6.44±0.75$^{\#\#}$
MD	16.85±0.99**	20.54±1.21**	20.61±1.18**	21.20±1.57**
MF	16.60±0.57$^{\#\#}$	12.40±1.09$^{\#\#}$	9.41±0.38$^{\#\#}$	8.29±0.72$^{\#\#}$
MILL	16.99±0.38$^{\#}$	15.65±1.52$^{\#\#}$	12.28±0.41$^{\#\#}$	11.08±0.77$^{\#\#}$
MILM	15.65±0.35$^{\#\#}$	14.29±1.09$^{\#\#}$	9.64±0.40$^{\#\#}$	8.39±1.51$^{\#\#}$
MILH	16.13±0.57$^{\#\#}$	12.16±0.54$^{\#\#}$	8.63±0.36$^{\#\#}$	8.11±0.54$^{\#\#}$

注：NC：正常组，MD：模型组，MF：盐酸二甲双胍组，MILL、MILM、MILH 分别表示MIL低、中、高剂量组；与正常组相比，$^{**}P<0.01$，$^{*}P<0.05$，与模型组相比，$^{\#\#}P<0.01$，$^{\#}P<0.05$（n=8），表3同。

2.3　MIL 对 T2DM 小鼠 OGTT 的影响

MIL 对 T2DM 小鼠 OGTT 的影响结果如表 3 所示。在小鼠灌胃葡萄糖溶液后，各组小鼠的血糖水平升高，并在 30 min 时达到峰值，随后逐渐降低，各个给药组的变化趋势与模型组相同但给药组的血糖降低趋势明显大于模型组的降低趋势。对 AUC 结果进行分析发现，与正常组相比，模型组 AUC 值极显著提升（$P<0.01$）；与模型组相比，给药组 AUC 值均呈现极显著下降趋势（$P<0.01$），且 MIL 高剂量组的下降程度优于阳性药组，中、低剂量组也有一定降低趋势。说明 MIL 能够有效降低 T2DM 小鼠的 OGTT-AUC 值，能够明显提升 T2DM 小鼠的葡萄糖耐受力，具有良好的降糖活性。

表 3　MIL 对 T2DM 小鼠葡萄糖耐量的影响

Table 3　Effects of MIL on Glucose Tolerance in T2DM Mice

组别	糖耐量（mmol/L）				OGTT-AUC（mmol/L）
	0 min	30 min	60 min	120 min	
NC	6.44±0.75$^{\#\#}$	8.24±1.47$^{\#\#}$	7.67±1.55$^{\#\#}$	4.90±0.66$^{\#\#}$	13.93±0.67$^{\#\#}$
MD	21.20±1.57**	30.59±1.15**	28.69±2.10**	22.99±1.71**	53.60±2.35**
MF	8.29±0.72$^{\#\#}$	27.80±2.48	23.76±1.95$^{\#\#}$	17.35±1.24$^{\#\#}$	42.47±1.17$^{\#\#}$
MILL	11.08±0.77$^{\#\#}$	28.03±1.16	24.73±2.79$^{\#\#}$	19.49±1.59$^{\#\#}$	45.07±2.94$^{\#\#}$
MILM	8.39±1.51$^{\#\#}$	27.91±1.99	24.35±2.54$^{\#\#}$	18.03±1.53$^{\#\#}$	43.33±1.83$^{\#\#}$
MILH	8.11±0.54$^{\#\#}$	27.49±2.50	22.71±1.14$^{\#\#}$	14.95±1.45$^{\#\#}$	40.28±1.56$^{\#\#}$

2.4 MIL 对 T2DM 小鼠 Liver Glycogen 含量的影响

MIL 对 T2DM 小鼠肝脏中糖原含量影响的结果如图 2A 所示。与正常组相比，高血糖小鼠肝脏中糖原含量极显著降低（P<0.01），表示其对葡萄糖摄取及转运均存在代谢紊乱的现象，与模型组相比，二甲双胍组及 MIL 给药组均能够极显著地提高糖原含量（P<0.01），且 MIL 高剂量组糖原含量高于阳性药组，说明 MIL 能够有效提高 T2DM 小鼠肝脏中的糖原含量，能够提高 T2DM 小鼠合成糖原的能力，促进葡萄糖转运，具有良好的降血糖活性。

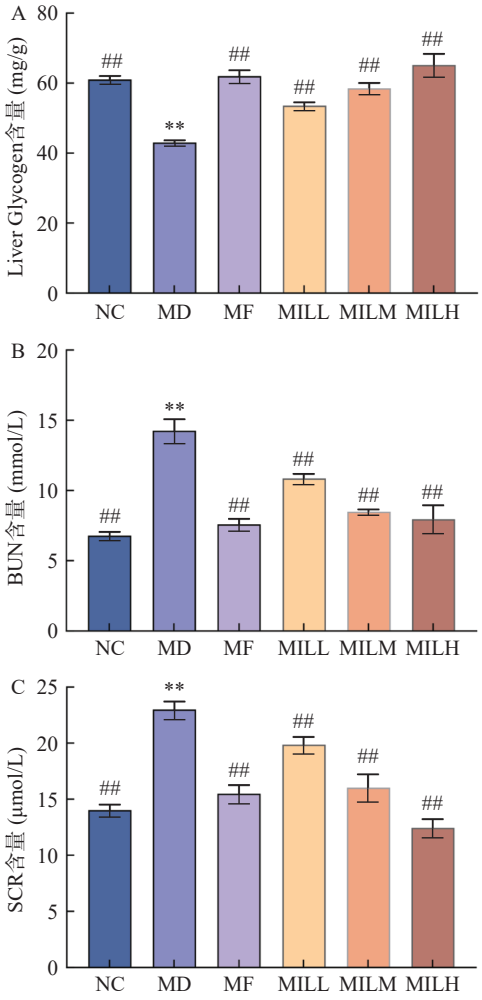


图 2 MIL 对 T2DM 小鼠 Liver Glycogen（A）、BUN（B）、SCR（C）含量的影响（n=8）

Fig.2 Effects of MIL on the contents of Liver Glycogen(A), BUN(B) and SCR(C) in T2DM mice (n=8)

2.5 MIL 对 T2DM 小鼠 BUN、SCR 含量的影响

MIL 对血清肾脏指标的影响已通过图 2B~图 2C 详细呈现。与正常组相比，模型组小鼠血清 BUN 和 SCR 水平均极显著上升（P<0.01），说明模型组小鼠肾脏具有比较严重的损伤，符合高血糖小鼠并发肾炎的特征，与模型组相比，给药组小鼠 BUN、SCR 含量均呈极显著下降的趋势（P<0.01），且 MIL 高、中剂量组对 BUN、SCR 的降低效果都与二甲双胍组不相上下，说明 MIL 能够有效减少高血糖引起的肾脏损伤，具有良好的肾脏保护作用。

2.6 MIL 对 T2DM 肾脏病理切片的影响

MIL 对 T2DM 小鼠肾脏病理切片的影响如图 3 所示。经过 HE 染色，正常组小鼠肾组织的肾小球结构保持完整，肾小球系膜基质未见增加，相比之下，模型组小鼠肾脏组织损伤显著，肾脏结构不完整，空泡样变化增多，颜色异常发红。在药物治疗组中，二甲双胍组小鼠肾脏受损程度减缓，肾脏结构趋于完整，进一步观察 MIL 组小鼠的肾脏组织，发现其肾小球的基底膜增厚情况有所减缓，空泡样变化也呈现减小的趋势，整体肾脏损伤程度有所减轻。这种改善作用呈现出剂量依赖性，即随着给药浓度的增加，改善效果更为显著。特别是在 MILH 中，MIL 的改善效果甚至优于部分阳性药物组。综上所述，以上结果表明 MIL 能够改善肾脏组织中的病理变化及炎症状态，有效缓解高血糖引起的肾炎病症，展现出良好的肾脏保护作用。

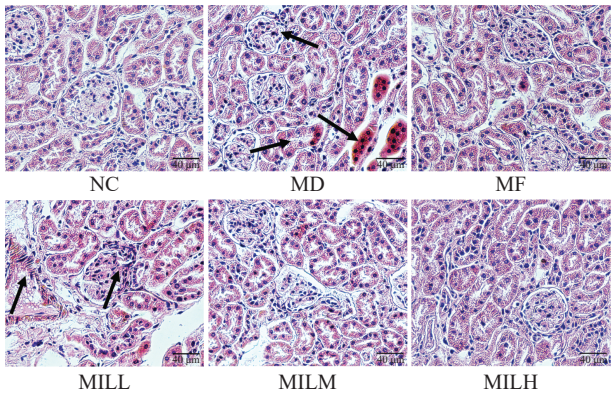


图 3 MIL 对 T2DM 小鼠肾脏的影响（400×）

Fig.3 Effects of MIL on kidneys of T2DM mice (400×)

注：NC：正常组，MD：模型组，MF：盐酸二甲双胍组，MILL、MILM、MILH 分别表示 MIL 低、中、高剂量组。

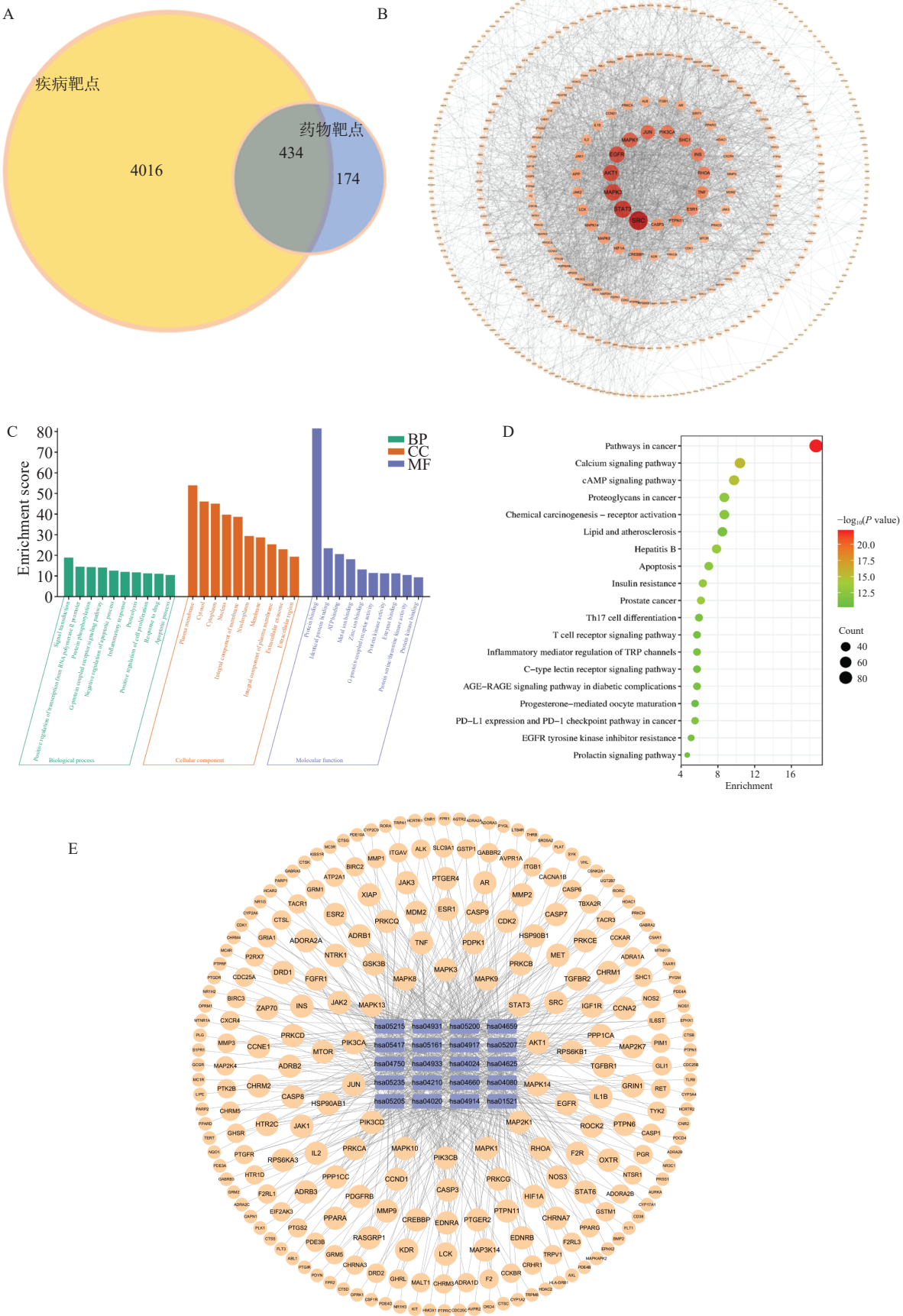
2.7 网络药理学筛选关键作用靶点及通路

2.7.1 核心靶点筛选 通过 Swiss target prediction、Super Pred、Pharm Mapper 数据库检索药物的靶点，Gene Cards、OMIM 等检索疾病靶点的数据库获取 T2DM 疾病相关靶点，利用在线网站“Venny2.1.0”将 MIL 活性成分信息与 T2DM 相关靶点取交集，得到的靶点数据如图 4A 的 Venn 图所示。利用 Cytoscape 软件对 MIL 治疗 T2DM 的关键靶点进行分析，见图 4B，连接度较高的前 20 个核心靶点为 SRC、STAT3、MAPK3、AKT1、EGFR、MAPK1、JUN、PIK3CA、SHC1、INS、RHOA、TNF、ESR1、PTPN11、CASP3、CREBBP、MAPK8、HIF1A、MAPK14、LCK。

2.7.2 GO 富集分析及 KEGG 通路分析 通过 DAVID 数据库对上述所得的交集靶点进行 GO 富集分析和 KEGG 分析，所得结果如图 4C~图 4D 所示。由 GO 富集分析结果可知，MIL 主要参与信号传导的生物学过程，与蛋白结合等方面的分子功能相关。在对信号通路进行 KEGG 富集分析后，发现相关的通路共

183 条，其中显著相关的有 169 条（P<0.05），选取前 20 条核心通路，主要涉及到癌症、脂质动脉粥样硬化及胰岛素抵抗等。

2.7.3　成分-靶点-通路网络图的构建　将药物成分及疾病靶点信息、通路靶点信息等进行整合梳理后，利用 Cytoscape 软件对 MIL 治疗 T2DM 的主要靶



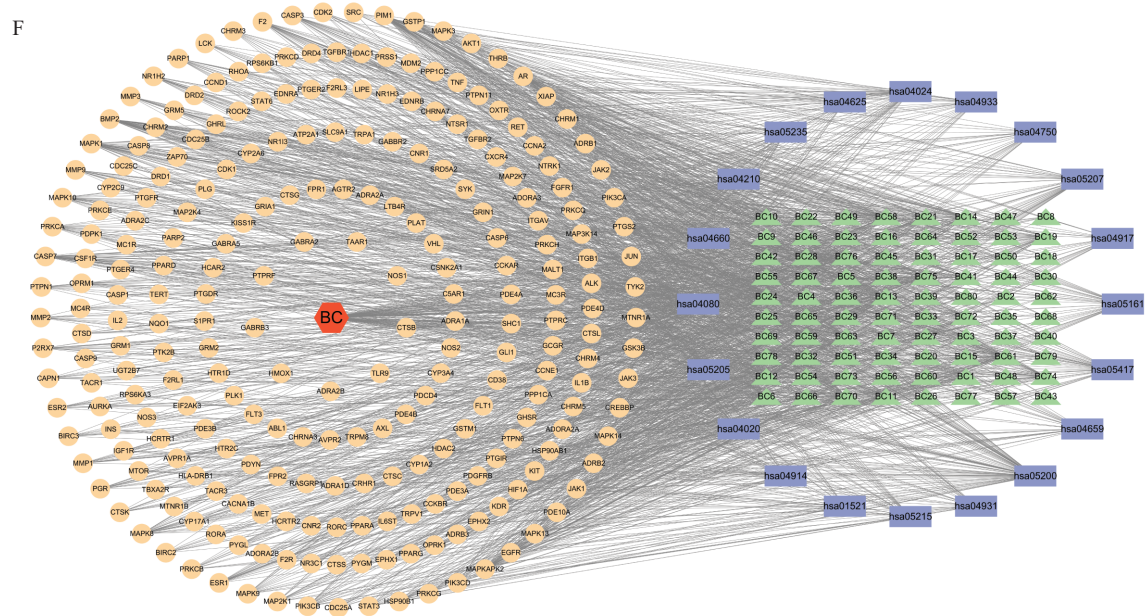


图 4　MIL 治疗 T2DM 关键作用靶点及通路图

Fig.4　Key targets and pathways of MIL in treating T2DM

注: A: MIL 治疗 T2DM 相关靶点 Venn 图; B: MIL 治疗 T2DM 靶点网络图; C: GO 分析柱状图(BP, CC, MF); D: KEGG 信号通路富集分析图; E: MIL 治疗 T2DM 相关靶点-核心通路网络图, 橙色圆形为靶点, 紫色长方形为核心通路; F: MIL 治疗 T2DM 相关药物-成分-靶点-核心通路网络图, 红色六边形图案为药物即 MIL, 绿色三角形为其主要组分, 橙色圆形为靶点, 紫色长方形为通路。

点及通路构建成“靶点-通路”网络图、“药物-成分-靶点-通路”网络图, 如图 4E~图 4F 所示。图中多成分、多通路、多靶点的作用特点显示出 MIL 能够较好地改善高血糖疾病及各种相关并发症。

2.8　MIL 对 T2DM 小鼠 INS、GLUT4 含量的影响

MIL 对高血糖小鼠血清中 INS、GLUT4 含量的影响结果如图 5A~图 5B 所示。与正常组相比, 模型组 INS 含量呈现极显著升高的趋势(P<0.01), 而 GLUT4含量呈极显著下降趋势(P<0.01), 表明模型组小鼠处于疾病状态, 由于血糖提升以及代谢紊乱的作用, 使得胰岛素分泌过量, 糖转运蛋白含量减少; 与模型组相比, 各个给药组均可以极显著地降低血清中 INS的含量, 提高 GLUT4 的含量(P<0.01), 上述结果表明 MIL 能够有效减少葡萄糖的转运, 降低血糖含量, 具有良好的降血糖活性。

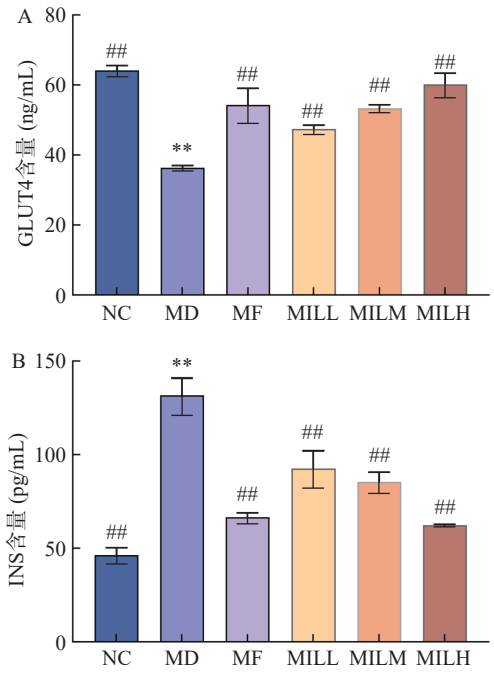


图 5　MIL 对 T2DM 小鼠血清 GLUT4(A)、INS(B)含量的影响(n=6)

Fig.5　Effects of MIL on the contents of GLUT4(A) and INS(B) in serum of T2DM mice (n=6)

2.9　MIL 对 T2DM 小鼠肝脏组织中相关 mRNA 及蛋白表达的影响

为了研究 MIL 降糖作用的机制, 结合网络药理学结果, 本研究分析 INS、GLUT4、PI3K、AKT 的 mRNA 表达水平及 p-PI3K、p-AKT 的蛋白表达水平, 以验证 PI3K/AKT 通路是否是 MIL 降低 T2DM 小鼠血糖的作用机制。

2.9.1　MIL 对 INS、GLUT4、PI3K、AKT mRNA 表达的影响　MIL 对 T2DM 小鼠肝组织中相关基因的 mRNA 表达影响的结果如图 6 所示。与正常组相比, 模型组 INS mRNA 表达极显著上调, GLUT4、AKT、PI3K mRNA 表达极显著下调(P<0.01), 与模型组相比, 二甲双胍组及 MIL 高、中剂量组均能够极显著下调 INS mRNA 的表达, 上调 GLUT4、AKT、PI3K mRNA 的表达(P<0.01), MIL 低剂量组亦能极显著下调 INS 的表达, 上调 GLUT4 的表达(P<0.01)。

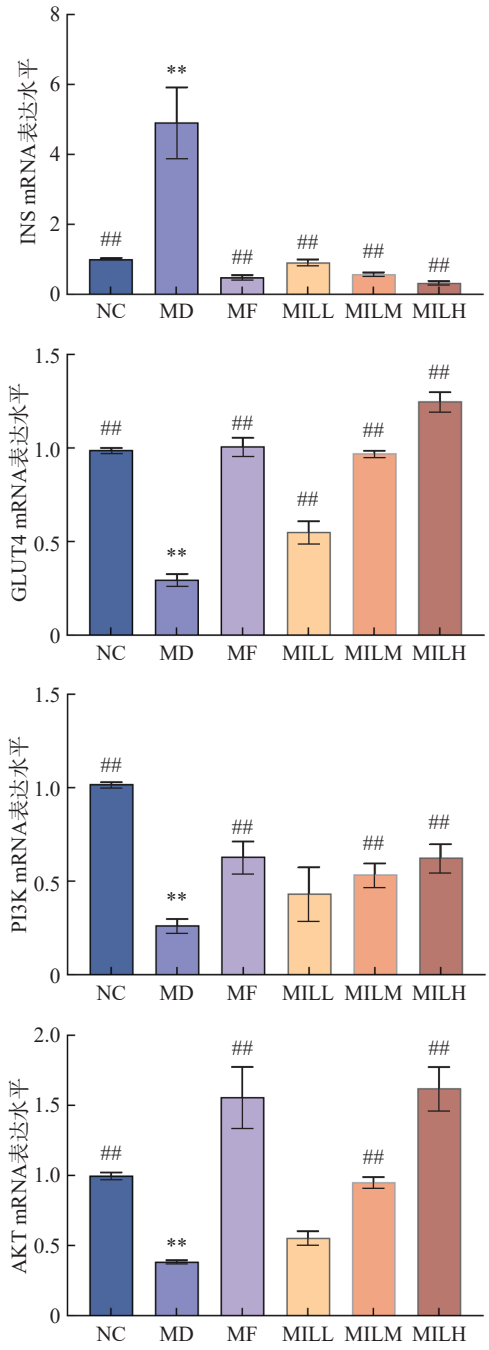


图 6　MIL 对小鼠肝脏组织 INS、GLUT4、PI3K、AKT mRNA 表达的影响（n=3）

Fig.6　Effects of MIL on the expression of INS, GLUT4, PI3K and AKT mRNA in mouse liver tissue (n=3)

2.9.2　MIL 对 p-AKT、p-PI3K 蛋白表达的影响

MIL 对 T2DM 小鼠肝组织中相关蛋白表达的影响已通过图 7 进行了展示。与正常组相比，模型组 p-AKT 及 p-PI3K 蛋白表达量极显著下调（P<0.01），而与模型组相比，二甲双胍组可显著上调 p-AKT 蛋白表达量（P<0.05），极显著上调 p-PI3K 蛋白的表达量（P<0.01），MIL 高剂量组可极显著上调 p-AKT 及 p-PI3K 蛋白表达量（P<0.01）。

综上所述，MIL 对 T2DM 小鼠的降糖作用可能与 INS 表达的降低，GLUT4、p-AKT、p-PI3K 表达的升高有关，PI3K/AKT 通路很可能是 MIL 改善 T2DM 的作用机制。

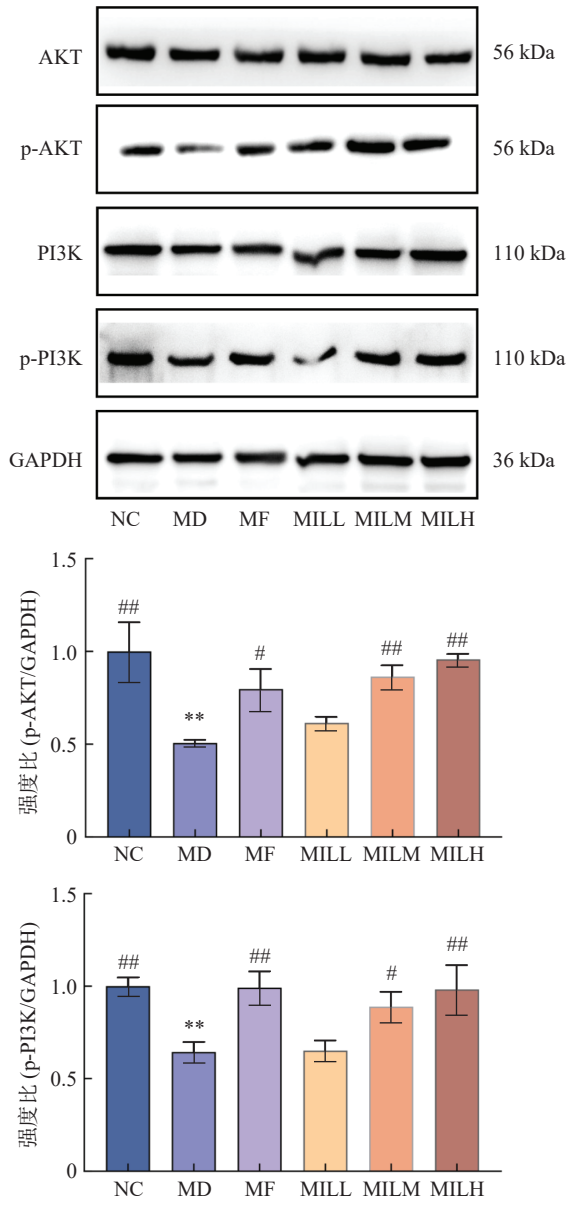


图 7　MIL 对 T2DM 小鼠肝脏组织 p-AKT、p-PI3K 蛋白表达的影响（n=3）

Fig.7　Effects of MIL on the expression of p-AKT and p-PI3K protein in liver tissue of T2DM mice (n=3)

3　讨论

课题组前期研究发现，白耙齿菌发酵茶可以降低高血脂小鼠 TC、LDL-C、AST、ALT、ALP 水平，具有降低血脂，保护肝脏损伤等作用[28]；黄静等[29] 发现白耙齿菌发酵物在治疗高尿酸血症、痛风性关节炎方面有良好作用，但白耙齿菌对高血糖的改善作用未见相关报道，因此本研究通过构建 T2DM 小鼠模型，探究 MIL 对 T2DM 小鼠的降糖作用及其机制。在本研究中，通过腹腔注射 STZ 构建 T2DM 模型，该方法技术成熟且成功率高，通过测定 FBG 发现其大于等于 11.1 mmol·L^{-1}，表明 T2DM 模型建立成功[22,30]。

基于上述研究基础，考察 MIL 治疗 T2DM 小鼠糖代谢紊乱的作用，研究发现 MIL 能明显降低 T2DM 小鼠 FBG 含量，将血糖降低至接近正常水

平，并且明显提升了 T2DM 小鼠对葡萄糖的耐受能力和肝脏中糖原含量；BUN 及 SCR 是肾功能变化的重要指标，可以反映肾脏损伤情况[31]，研究结果表明 MIL 可以降低 T2DM 小鼠血清中 BUN、SCR 含量，结合肾脏病理切片观察结果可知，MIL 能够显著缓解肾脏炎症，具有极显著的肾脏保护作用。

T2DM 患者的 GLUT4 功能受损，导致胰岛素抵抗，从而出现高胰岛素血症，通过 ELISA 技术发现 MIL 可以明显缓解 T2DM 小鼠的高胰岛素血症，增加 GLUT4 含量，减少 INS 含量，有效缓解高血糖小鼠的糖代谢紊乱现象[32]；通过 RT-qPCR 检测相关 mRNA 的表达，进一步验证了上述结果，发现 MIL 能够上调 GLUT4、AKT、PI3K 的表达，下调 INS 的表达，通过 Western blot 技术检测相关蛋白的表达，发现 MIL 可以上调 p-AKT、p-PI3K 的表达，有研究表明，PI3K/AKT 信号通路是胰岛素进行信号传导的主要通路之一，它在调控细胞增殖、炎症反应等多种行为中起到关键作用[33]，在对胰岛素、细胞因子等反应中被激活，并反向调节葡萄糖和脂质代谢等[34]，而胰岛素抵抗是 T2DM 的重要发病环节，一般发生时会伴随着 PI3K 和 AKT 通路活性的降低[35]，PI3K/AKT通路的激活能促进胰岛素信号传导，增加胰岛素敏感性，激活的 AKT 影响下游蛋白 GLUT4 的表达，从而调节糖脂代谢。

上述结果表明 MIL 可能通过缓解胰岛素抵抗，提升葡萄糖转运能力，有效降低 T2DM 小鼠 FBG 水平，具有良好的降血糖活性[36]，而糖代谢由多条通路激活并相互作用，本研究只从 PI3K/AKT 通路中的部分基因表达来探究 MIL 对 T2DM 小鼠糖代谢紊乱的作用机制，后续可以通过其他作用通路，更深入研究 MIL 对 T2DM 小鼠的缓解机制。

4 结论

白耙齿菌提取物可能通过影响 T2DM 小鼠 PI3K/AKT 信号通路来达到降血糖、改善糖代谢紊乱的作用，显示白耙齿菌提取物可能是一种有前途的改善 T2DM 患者糖代谢紊乱的防治药物，本研究将为改善高血糖的食药用真菌的研究及产品的开发提供新的资源及思路。

© The Author(s) 2026. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

参考文献

[1] 王雅芝, 陈慧. 血清载脂蛋白 CⅢ在 2 型糖尿病中的作用研究进展[J]. 医学综述, 2022, 28(13): 2673−2678. [WANG Yazhi, CHEN Hui. Research progress of role of serum apolipoprotein C Ⅲ in type 2 diabetes mellitus[J]. Medical Recapitulate, 2022, 28(13): 2673−2678.]

[2] 刘夏磊, 张莉莉, 梁莉, 等. 天然食用香料及其活性成分的功能研究进展[J]. 食品科学, 2025, 46(10): 10299−10314. [LIU Xialei, ZHANG Lili, LIANG Li, et al. Research progress on the functional activities and bioactive components of natural edible spices[J]. Food Science, 2025, 46(10): 10299−10314.]

[3] 陈媛, 郭秋月, 肖岩岩, 等. 健脾清化颗粒对初发超重/肥胖 2 型糖尿病气阴两虚证患者血糖波动及骨骼肌质量和功能的影响[J/OL]. 中国实验方剂学杂志, 1−9[2025-02-25]. https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20250827. [CHEN Y, GUO Q Y, XIAO Y Y, et al. Effects of Jianspleen Qinghua granules on blood glucose fluctuations and skeletal muscle mass and function in patients with initial overweight/obesity type 2 diabetes exhibiting Qi and Yin deficiency syndrome[J/OL]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 1−9[2025-02-25]. https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20250827.]

[4] ORTIZ-MARTÍNEZ M, GONZÁLEZ-GONZÁLEZ M, MARTAGÓN A J, et al. Recent developments in biomarkers for diagnosis and screening of type 2 diabetes mellitus[J]. Current Diabetes Reports, 2022, 22(3): 95−115.

[5] 曹蓉, 柴洋洋. 食药资源成分降血糖作用及机理研究进展[J]. 现代食品科技, 2025, 41(2): 373−384. [CAO Rong, CHAI Yangyang. Research progress on the hypoglycemic effect and mechanism of the components from food and medicinal resources[J]. Modern Food Science and Technology, 2025, 41(2): 373−384.]

[6] CHRISTIANSEN A L, MADSBAD S. The effect of metformin on late diabetic complications and cardiovascular events in obese patients with type 2 diabetes[J]. Ugeskrift for Laeger, 2002, 164(15): 2022−2024.

[7] MIAO Ya, GUO Donghao, LI Wei, et al. Diabetes promotes development of Alzheimer's disease through suppression of autophagy[J]. Journal of Alzheimer's Disease, 2019, 69(1): 289−296.

[8] 罗思聪, 蔡海荣, 蔡鑫桂, 等. 疏肝温胆汤对代谢综合征大鼠 TLR4/IKKβ/NF-κB 通路的影响[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(12): 2848−2851. [LUO Sicong, CAI Hairong, CAI Xingui, et al. Effect of Shugan Wendan decoction on TLR4/IKKβ/NF-κB pathway in rats with metabolic syndrome[J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2023, 34(12): 2848−2851.]

[9] 郑良璐, 王刚, 吴穹. 十八味诃子利尿丸对糖尿病肾病大鼠肾脏的保护作用[J]. 中成药, 2023, 45(1): 264−267. [ZHENG Lianglu, WANG Gang, WU Qiong. Protective effect of Shibaweizi Diuretic Pill on kidney of diabetic nephropathy rats[J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2023, 45(1): 264−267.]

[10] 张宏伟, 刘明, 王慧森, 等. 地黄环烯醚萜苷类通过调控 TGF-β_1/Smads 信号通路保护糖尿病小鼠肾脏作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(2): 56−66. [ZHANG Hongwei, LIU Ming, WANG Huisen, et al. Rehmanniae *Radix* Iridoid glycosides protect kidneys of diabetic mice by regulating TGF-β_1/smads signaling pathway[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2025, 31(2): 56−66.]

[11] 何平, 张健, 池玉杰. 诱导剂对乳白耙齿菌产 MnP 活性影响研究[J]. 江西农业大学学报, 2018, 40(5): 988−994. [HE Ping, ZHANG Jian, CHI Yujie. Effects of inducers on the MnP-producing activity of *Irpex lacteus*[J]. Acta Agriculturae Universitatis Jiangxiensis (Natural Sciences Edition), 2018, 40(5): 988−994.]

[12] 李健, 刘义勇, 胡志强, 等. 六种不同配方人工驯化栽培白囊耙齿菌比较试验[J]. 农业与技术, 2023, 43(20): 7−10. [LI Jian, LIU Yiyong, HU Zhiqiang, et al. Comparative experiment on artificial domestication and cultivation of dentistra *Leucocephala* with six different formulas[J]. Agriculture & Technology, 2023, 43(20): 7−10.]

[13] CHEN Huayou, LIANG Xiaoyu, LI Shouzhi, et al. Straw lignin degradation by lignin peroxidase from *Irpex lacteus* cooperated with enzymes and small molecules[J]. Biotechnology Letters,

2023, 45(1): 95−104.
[14] WU Yamei, YANG Xueqiong, CHEN Jingxin, et al. A new butenolide with antifungal activity from solid co-cultivation of *Irpex lacteus* and *Nigrospora oryzae*[J]. Natural Product Research, 2023, 37(13): 2243−2247.
[15] DUAN Xiaoxiang, QIN Dan, SONG Hongchuan, et al. Irpexlacte A-D, four new bioactive metabolites of endophytic fungus *Irpex lacteus* DR10-1 from the waterlogging tolerant plant *Distylium chinense*[J]. Phytochemistry Letters, 2019, 32: 151−156.
[16] 石陶圣, 吴凌, 赵兴红, 等. 响应面法优化白囊耙齿菌多糖提取条件[J]. 中国医药工业杂志, 2009, 40(10): 743−746. [SHI Taosheng, WU Ling, ZHAO Xinghong, et al. Optimization of the conditions for extraction of polysaccharides from *Irpex lacteus* using response surface methodology[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2009, 40(10): 743−746.]
[17] WANG Juan, SONG Jingjing, WANG Di, et al. The anti-membranous glomerulonephritic activity of purified polysaccharides from *Irpex lacteus* Fr[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2016, 84: 87−93.
[18] MARCO-URREA E, PÉREZ-TRUJILLO M, VICENT T, et al. Ability of white-rot fungi to remove selected pharmaceuticals and identification of degradation products of ibuprofen by *Trametes versicolor*[J]. Chemosphere, 2009, 74(6): 765−772.
[19] 韩玉, 包海鹰, 马列, 等. 白囊耙齿菌子实体提取物对小鼠慢性肾小球肾炎的预防与治疗[J]. 菌物学报, 2019, 38(3): 428−439. [HAN Yu, BAO Haiying, MA Lie, et al. Prevention and treatment of chronic glomerulonephritis in mice by administrating *Irpex lacteus* fruiting body extract[J]. Mycosystema, 2019, 38(3): 428−439.]
[20] LI W, ZHANG W, WANG X, et al. Ganoderma lucidum (Lingzhi or Reishi) ameliorates diabetic nephropathy by modulating oxidative stress, inflammation, and fibrosis through the NF-κB and TGF-β1/Smad signaling pathways[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2021, 265: 113314.
[21] LIU Hongcun, KONG Fandong, ZHU Zhenxin, et al. Hypolipidemic sesquiterpenoids with diverse structural skeletons from the medicinal fungus *Irpex lacteus*[J]. Phytochemistry, 2025, 232: 114362.
[22] 宋佳, 王传政, 钱程锦, 等. MRb1 对高脂饮食联合链脲佐菌素诱导的 2 型糖尿病小鼠骨骼肌蛋白质组学分析[J]. 吉林农业大学学报, 2024, 46(3): 496−506. [SONG Jia, WANG Chuanzheng, QIAN Chengjin, et al. Proteomics analysis of MRb1 on skeletal muscle in type 2 diabetic mice induced by high-fat diet combined with streptozotocin[J]. Journal of Jilin Agricultural University, 2024, 46(3): 496−506.]
[23] 王玉, 李小宁, 刘晓华, 等. 基于成分分析、网络药理学和分子对接技术探究郁金治疗胃癌的作用机制[J]. 现代药物与临床, 2024, 39(11): 2746−2759. [WANG Yu, LI Xiaoning, LIU Xiaohua, et al. Mechanism of Curcumae *Radix* in treatment of gastric cancer based on component analysis, network pharmacology and molecular docking technology[J]. Drugs & Clinic, 2024, 39(11): 2746−2759.]
[24] QU T, LIU X M, LI N, et al. Study on the mechanism of action of herbal wine in treatment of rheumatoid arthritis by network pharmacology combined with experimental verification[J]. Drugs Clin, 2023, 38: 2679−2689.
[25] 王志, 孟新源, 郑董璇, 等. 基于网络药理学、分子对接和实验验证探讨肉苁蓉苯乙醇总苷治疗不育症的作用机制[J]. 现代药物与临床, 2024, 39(11): 2781−2789. [WANG Zhi, MENG Xinyuan, ZHENG Dongxuan, et al. Mechanism of phenylethanoid glycosides from *Cistanche* Herba in treatment of infertility based on network pharmacology, molecular docking and experimental verification[J]. Drugs & Clinic, 2024, 39(11): 2781−2789.]
[26] WANG Jiankang, HE Yutong, YU Deqing, et al. *Perilla* oil regulates intestinal microbiota and alleviates insulin resistance through the PI3K/AKT signaling pathway in type-2 diabetic KKAy mice[J]. Food and Chemical Toxicology, 2020, 135: 110965.
[27] 黄小红, 梁愿, 黄莉梅, 等. 青稞 β-葡聚糖降解物对Ⅱ型糖尿病小鼠降糖效果及其机制[J]. 食品工业科技, 2025, 46(20): 409−418. [HUANG Xiaohong, LIANG Yuan, HUANG Limei, et al. Hypoglycemic effect and mechanism of β-glucan degradation products from highland barley in type 2 diabetic mellitus mice[J]. Science and Technology of Food Industry, 2025, 46(20): 409−418.]
[28] 韦炎冶, 姜明国, 邓丽姚, 等. 白耙齿菌发酵茶体内降血脂及保护肝脏作用的研究[J]. 食品工业科技, 2021, 42(24): 334−339. [WEI Yanye, JIANG Mingguo, DENG Liyao, et al. Hypolipidemic effect and liver protection of *Irpex lacteus* fermented tea *in vivo*[J]. Science and Technology of Food Industry, 2021, 42(24): 334−339.]
[29] 黄静, 李昂, 刘宇光, 等. 白耙齿菌固体发酵物对高尿酸血症及痛风性关节炎的治疗作用[J]. 西北药学杂志, 2018, 33(4): 488−491. [HUANG Jing, LI Ang, LIU Yuguang, et al. Effect of *Irpex lacteus* fermentation solid products on hyperuricemia and gouty arthritis[J]. Northwest Pharmaceutical Journal, 2018, 33(4): 488−491.]
[30] WANG Weixuan, ZHAN Wenjing, LIANG Mingjie, et al. Ginsenoside Rb1 ameliorates the abnormal hepatic glucose metabolism by activating STAT3 in T2DM mice[J]. Journal of Functional Foods, 2023, 104: 105534.
[31] DU Peng, CHEN Ming, DENG Changcai, et al. microRNA-199a downregulation alleviates hyperuricemic nephropathy *via* the PPARγ/β-catenin axis[J]. Journal of Receptors and Signal Transduction, 2022, 42(4): 373−381.
[32] 赵思晨, 梁永林, 朱向东, 等. 大黄糖络丸调控 RXRA/TNF-α/GLUT4 通路改善 2 型糖尿病骨骼肌胰岛素抵抗[J]. 中药药理与临床, 2024, 40(9): 55−63. [ZHAO S C, LAING Y L, ZHU X D, et al. Molecular mechanism of Da Huang Tang Luo Pill in improving insulin resistance of skeletal muscle in Type 2 diabetes mellitus based on RXRA/TNF-α/GLUT4 Pathway[J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 2024, 40(9): 55−63.]
[33] GHIGO A, LI M C. Phosphoinositide 3-kinase: Friend and foe in cardiovascular disease[J]. Frontiers in Pharmacology, 2015, 6: 169.
[34] LUO C, YE Y Y, SHENG G G, et al. Research progress on pneumonia-related signaling pathways and traditional Chinese medicine treatment[J]. World Journal of Traditional Chinese Medicine, 2023, 18(12): 1778−1783,1788.
[35] XU Hong, ZHOU Yang, LIU Yongxia, et al. Metformin improves hepatic IRS2/PI3K/Akt signaling in insulin-resistant rats of NASH and cirrhosis[J]. The Journal of Endocrinology, 2016, 229(2): 133−144.
[36] KORYTINA G F, AKHMADISHINA L Z, MARKELOV V A, et al. Role of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway and sirtuin genes in chronic obstructive pulmonary disease development[J]. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selektsii, 2023, 27(5): 512−521.