

胰岛素抵抗机制及乌梅活性成分改善胰岛素抵抗的研究现状

Research status of insulin resistance mechanisms and the improvement of insulin resistance by active ingredients of dark plum

张珍妮¹, 靳文芳¹, 蒋虎刚^{1,2},
王新强^{1,2}, 刘凯^{1,2}, 李应东^{1,2},
赵信科^{1,2}

(1. 甘肃中医药大学 中西医结合学院, 甘肃兰州 730000; 2. 甘肃中医药大学 附属医院 心血管科, 甘肃兰州 730030)

ZHANG Zhen - ni¹, JIN Wen - fang¹,
JIANG Hu - gang^{1,2},
WANG Xin - qiang^{1,2}, LIU Kai^{1,2},
LI Ying - dong^{1,2}, ZHAO Xin - ke^{1,2}

(1. School of Traditional Chinese and Western Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 2. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730030, Gansu Province, China)

基金项目:国家中医药管理局“李应东全国名中医传承工作室”建设基金资助项目(国中医药办人教函[2022]5号);甘肃省科技重大专项计划基金资助项目(20ZD7FA002);甘肃省中医药科研基金资助项目(GZKZD - 2018 - 02; GZKP - 2023 - 59);中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)青年岐黄学者基金资助项目(gzfy - 2022 - 10);“双一流”科研重点基金资助项目(GSSYLXM - 05);白银市科技计划基金资助项目(2022 - 2 - 50Y);甘肃中医药大学第三附属医院院内基金资助项目(2022YK - 11)

作者简介:张珍妮(1997 -),女,硕士研究生,主要从事中西医结合防治心血管疾病方面的相关研究

通信作者:赵信科,教授,博士生导师
MP: 18919098178
E - mail: zxkd412@163.com

摘要:乌梅可用于虚热消渴、肺虚久咳等症,其活性成分具有辅助降血糖、抗菌消炎等作用。胰岛素抵抗以胰岛素在机体中的生理作用减弱为主,机制较复杂,可引发多种代谢相关性疾病,严重影响健康。乌梅活性成分可以通过调节胰岛素信号通路、调节内质网应激、抗氧化应激、调节炎症信号通路和相关炎症介质水平、游离脂肪酸水平等方面改善胰岛素抵抗。本文通过检索有关乌梅活性成分改善胰岛素抵抗的相关文献,对其作用机制进行总结分析,以期为胰岛素抵抗的深入研究和药物的开发应用提供新思路与科学依据。

关键词:乌梅;活性成分;信号通路;应激反应;胰岛素抵抗

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.02.025

中图分类号:R28 **文献标志码:**A

文章编号:1001-6821(2025)02-0274-05

Abstract: Dark plum can be used to treat symptoms such as consumptive thirst due to deficiency - heat and chronic cough due to lung deficiency. Its active ingredients have auxiliary effects on lowering blood glucose, antibacterial and anti - inflammatory activities. Insulin resistance is mainly characterized by the weakening of the physiological effects of insulin in the body, with a relatively complex mechanism that can lead to various metabolic - related diseases and seriously affect health. The active ingredients of dark plum can improve insulin resistance by regulating insulin signaling pathways, endoplasmic reticulum stress, antioxidant stress, inflammatory signaling pathways, levels of related inflammatory mediators, and free fatty acid levels. By reviewing the relevant literature on the improvement of insulin resistance by the active ingredients of dark plum, this article summarizes and analyzes its mechanism of action, aiming to provide new ideas and scientific evidence for in - depth research on insulin resistance and the development and application of drugs.

Key words: dark plum; active ingredient; signaling pathway; stress response; insulin resistance

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是指胰岛素在机体中的生理作用减弱,是肥胖、2型糖尿病、高血压、高脂血症和代谢综合征等疾病的常见病理机制^[1]。IR患者常合并肥胖、血脂紊乱、动脉粥样硬化、凝血功能异常等^[2],可能出现皮肤改变、餐前低血糖等^[3]。IR的

发生机制复杂多样,且现代医学缺乏精准有效的治疗手段。本文将从乌梅有效活性成分调节胰岛素受体底物/磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶/葡萄糖转运蛋白 (insulin receptor substrate/phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinases/glucose transporter, IRS/PI3K/AKT/GLUT) 信号通路、调节内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS)、抗氧化应激、调节核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路和相关炎症介质水平、游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 水平及保护胰岛细胞等方面对其改善 IR 的机制进行综述。

1 IR 的发生机制

1.1 胰岛素转导通路——IRS/PI3K/AKT/GLUT 信号通路及相关因子

在生理条件下,胰岛素信号转导通路正常运作,胰岛素与靶细胞膜上的胰岛素受体结合并激活,进而启动细胞内的信号传导。胰岛素可以促进合成代谢、稳定血糖。IRS 是胰岛素作用的关键介质,也是胰岛素信号通路正向和负向调节的主要场所。胰岛素介导的 IRS 酪氨酸磷酸化为胰岛素信号转导的关键中间体,也是 IR 诱导剂的主要靶点^[4]。

PI3K 是 IRS 酪氨酸磷酸化后的重要的效应分子。PI3K 是一种具有丝氨酸激酶活性的异二聚体,可以将胰岛素和生长因子激活的细胞外信号转化为细胞内作用^[5]。PI3K 的下游信号由多种激酶介导,包括 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1, PDK1)、AKT/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB)、蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 等, PDK1、PKB、PKC 可调节各种转录因子的活性,如叉头盒蛋白 O1 (forkhead box protein O1, FoxO1)、过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) 等^[6-7], 其中 PPAR γ 亚型主要表达于脂肪组织,与 IR、脂肪细胞分化、机体免疫有密切关系^[8]。

AKT 位于胰岛素信号通路中 PI3K 的下游,通过靶向控制葡萄糖和脂质代谢的大量调节蛋白来促进多种细胞过程。AKT 通过糖酵解产生细胞能量,并通过抑制 FoxO1 蛋白,影响全身的能量稳态^[9]。GLUT 是负责葡萄糖通过质膜转运到细胞中的基本膜蛋白。其中,葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter type 4, GLUT4) 是主要的胰岛素反应性葡萄糖转运蛋白,其完全依赖于胰岛素,负责调节葡萄糖以维持全身葡萄糖稳态。研究表明, GLUT4 介导的葡萄糖摄取受损是 IR 的主要潜在机制^[10-11]。

在胰岛素的作用下, PI3K 能够被 IRS 上调, IRS 结合并激活其下游效应子 AKT, 使 GLUT4 异位至细胞膜, 促进葡萄糖进入这些细胞, 降低血糖水平, 通过上调骨骼肌组织中胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate 1, IRS-1)、AKT 和 PI3K 的磷酸化, 增加 GLUT4 的表达和向质膜的易位, 改善葡萄糖的摄取及胰岛素敏感性。IR 可以在胰岛素传导信号通路的任何水平发生, 包括受体前、受体、受体后。研究发现, IR 的调整主要在于 IRS/PI3K/AKT/GLUT 途径, 其为 IR 相关的关键信号通路^[11]。

1.2 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 活化后能够通过氧化应激或激活 kappa B 抑制激酶 (inhibitor of kappa B kinase, IKK) 上游的激酶, 使 IKK 活化, 活化的 IKK 可以增加胰岛素受体和 IRS 的丝氨酸磷酸化, 从而抑制 PI3K 的蛋白酪氨酸磷酸化, 使胰岛素信号传导受阻, 导致 IR。另外, 活化的 NF- κ B 可以启动和调节炎症因子 [如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-1 β 等] 的转录, 后者可以作为新的 NF- κ B 的激活剂, 具有进一步活化 NF- κ B 的作用, 因此形成低度炎症信号环境, 导致胰岛素受体底物和 PI3K 亚单位中丝/苏氨酸残基磷酸化, 对 IRS 和 PI3K 的蛋白酪氨酸的磷酸化产生抑制, 使胰岛素信号传导受阻, 导致 IR 产生^[7]。

1.3 氧化应激

氧化应激的有效检测指标包括过量高活性反应分子性氧簇 (reactive oxygen species, ROS)、丙二醛 (malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (catalase, CAT)、谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 等^[12]。

研究表明, ROS 可以使胰岛素信号传导通路中的胰岛素受体和胰岛素受体底物蛋白磷酸化异常, 抑制细胞间胰岛素信号传递, 导致 IR 形成^[13]。氧化应激可以诱发线粒体功能障碍, 促进线粒体改变、脂质积累和抑制胰岛素作用。ROS 可以引发脂质过氧化, 导致氧化应激发生, 提高炎症因子水平, 抑制胰岛素信号传递与脂肪细胞转录, 增强脂肪水解能力, 不断加重 IR 损伤。氧化应激还可以减少胰岛素诱导的 IRS-1 和磷脂酰肌醇激酶在细胞质和微粒体之间的再定位, 降低 AKT 的磷酸化水平, 影响胰岛素信号通路^[14]。核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 是感知氧化应激和调节抗氧化反应的关键分子开关, 当细胞处于氧化应激状态时, Nrf2 迅速磷酸化、解离、活化, 并进入细胞核, 促进

抗氧化蛋白的表达,可致线粒体损伤,出现钙代谢障碍,诱发细胞凋亡,并且加剧活性氧过度堆积,加重 IR^[15]。

1.4 ERS

内质网(endoplasmic reticulum, ER)是细胞中蛋白质折叠和运输的主要部位,在分泌蛋白和膜蛋白的合成和加工中起重要作用。未折叠或错误折叠蛋白的积累是 ERS 的主要原因。X-框结合蛋白1(X-box binding protein 1, XBP1)可以降低葡萄糖调节蛋白78(glucose-regulated protein 78, GRP78)的转录和蛋白水平,抑制蛋白质激酶 RNA 样端激活因子(protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)的转录和磷酸化,抑制 ERS^[16]。胰岛β细胞是具有分泌胰岛素功能的细胞,正常状态下含有大量成熟高尔基体,可以经过一系列程序形成胰岛素原并发挥生理作用。在病理状态下,胰岛素大量进入 ER,导致 ER 钙耗竭,引起 ERS。ERS 通过未折叠蛋白反应来破坏胰岛素信号转导,脂肪细胞 ERS 感应分子能够引起炎症和脂质累积,抑制 IRS-1 和 IKK 导致胰岛素信号传导受损,影响胰岛素信号转导、胰岛素生物合成和β细胞功能,破坏胰岛素的合成和敏感性^[17]。

1.5 FFA

当 FFA 进入肝细胞内且含量超过肝的氧化能力后,过剩的 FFA 将转化为三酰甘油(triglyceride, TG),从而发生脂质蓄积导致脂肪变性^[18]。FFA 促进胰岛素受体底物 IRS 蛋白的丝氨酸磷酸化,抑制 IRS 蛋白吸引 PI3K 的能力,降低磷脂酰肌醇的磷酸化,从而损害下游效应物,增加 IR。高 FFA 刺激的后果是 ROS 和活性氮簇(reactive nitrogen species, RNS)生成增多,从而启动氧化应激机制,脱氧核糖核酸、蛋白质、脂类可因此被损伤,这些活性分子还可以激活其他应激反应相关的信号通路,引发 IR,损伤胰岛β细胞^[19]。

2 乌梅改善 IR 的活性成分

乌梅[*Prunus mume*(Siebold) Siebold & Zucc.] 俗称黄仔、酸梅、干枝梅等,为蔷薇科梅的近成熟果实,主产于云南、福建、四川等地,分布广泛。乌梅始载于《神农本草经》,具有滋阴扶正,益气补虚,杀虫健脾,清肝安蛔,生津止渴利咽,泻大肠火,收涩止脱等多重功效。现代药理学研究发现,乌梅具有辅助降血糖、抗病毒性肝炎、抗肿瘤、抗菌消炎、抗疲劳等作用,可以用于虚热消渴、肺虚久咳、久泻久痢、蛔厥呕吐腹痛等症^[20]。

乌梅的主要活性成分有甾醇、有机酸、氨基类、萜

类、糖类、挥发性成分、脂类、黄酮类等。研究表明,乌梅中可以改善 IR 的化学成分主要有槲皮素、芦丁、甾醇、牡荆素、有机酸等^[21]。

3 乌梅活性成分改善 IR 的相关研究

3.1 调节 IRS/PI3K/AKT/GLUT 信号通路及相关因子

β-谷甾醇(β-sitosterol, SIT)是一种常见的植物甾醇,可以降低高脂肪饮食诱导的2型糖尿病大鼠脂肪组织中 IRS-1 的丝氨酸磷酸化。SIT 显著增加2型糖尿病大鼠的脂肪组织中 IRS-1 酪氨酸磷酸化、AKT 的丝/苏氨酸磷酸化和 160 kD 的 AKT 底物的苏氨酸磷酸化^[22]。研究发现,槲皮素能够通过调控 PI3K/AKT 信号通路改善非酒精性脂肪性肝炎大鼠肝组织脂肪变性程度,减轻肝炎症,改善肝 IR^[23]。研究显示,用芦丁干预后的高脂饮食小鼠胰岛素受体β亚基(insulin receptor Beta subunit, InsR-β)、AKT 磷酸化 Ser473 位点(phosphorylated serine 473 site, Ser 473)以及 AKT 苏氨酸 308 位点(threonine 308 residue, Thr 308)的信号通路蛋白水平分别为 0.46 ± 0.06 、 1.69 ± 0.13 和 1.59 ± 0.16 ,均显著高于模型组小鼠的 0.33 ± 0.02 、 0.91 ± 0.15 和 1.02 ± 0.19 ,表示芦丁可以提高小鼠糖耐量,增加葡萄糖代谢酶活性,进一步增加 AKT 的磷酸化水平,提高葡萄糖的利用率,减轻 IR^[24]。

柠檬酸(citric acid, CA),即枸橼酸,可以直接参与人体代谢,提升营养物质消化水平,提高人体对能量的利用率。研究显示,高剂量柠檬酸干预组与模型组相比,大鼠四肢骨骼肌 GLUT4 mRNA 相对表达水平显著上调 61.29%、GLUT4 蛋白相对表达水平显著上调 43.33%,且柠檬酸可通过改善血脂和血糖,增强耐糖能力,调节相关基因及蛋白的活性,改善 IR^[25]。

3.2 调节 NF-κB 通路及相关炎症因子

高浓度葡萄糖细胞培养组的 NF-κB 胞核阳性表达率为 $(98.63 \pm 1.04)\%$,表达明显增强,槲皮素干预组的 NF-κB 胞核阳性表达率低至 $(66.50 \pm 2.73)\%$,即槲皮素可以通过抑制 NF-κB 继而影响信号转导,降低炎症反应^[26]。模型组大鼠的 TNF-α、IL-6、IL-1β、IL-18 水平分别为 (45.88 ± 6.31) 、 (132.88 ± 10.30) 、 (62.33 ± 7.69) 和 $(73.69 \pm 7.46) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$,牡荆素干预组的上述指标分别为 (38.50 ± 4.30) 、 (110.20 ± 9.26) 、 (48.11 ± 6.66) 和 $(58.33 \pm 6.10) \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$,这表明,经牡荆素干预后,模型大鼠的炎症因子水平显著降低^[27]。研究发现,结肠组织炎症模型组小鼠的

IL-1 β 、IL-6 的水平分别比造模前增加了 12.9 倍和 26.9 倍,而豆甾醇干预组的 IL-1 β 水平是模型组的 1/3 左右、IL-6 是模型组的 1/2 左右,豆甾醇可以使炎症因子水平显著降低^[28]。

3.3 调节氧化应激

研究显示,空白组人肝癌细胞的 ROS 含量为 $(1.41 \pm 0.10)\%$,豆甾醇干预 48 h 后,低浓度组的 ROS 含量为 $(21.65 \pm 1.67)\%$,高浓度组的 ROS 含量为 $(30.69 \pm 1.43)\%$,随着给药浓度的不断增大,细胞内 ROS 含量在逐渐增加^[28]。正常对照组大鼠组织中 CAT、Nrf2、SOD 蛋白相对表达水平分别为 1.00 ± 0.17 、 1.00 ± 0.14 和 1.00 ± 0.09 ,肺损伤模型组大鼠的上述指标分别为 0.19 ± 0.09 、 0.14 ± 0.02 和 0.36 ± 0.09 ,而槲皮素高剂量组对应数据分别为 0.70 ± 0.08 、 0.68 ± 0.04 和 0.92 ± 0.06 ,表明槲皮素具有抗氧化作用,可以有效消除自由基^[29]。

代天等^[30]将心肌细胞随机分为对照组、模型组、不同浓度乌梅有机酸组进行干预后发现,高浓度乌梅有机酸干预组与模型组比较,细胞中 Nrf2 蛋白水平显著提高,MDA 水平显著降低(均 $P < 0.05$),表明乌梅有机酸可以通过减轻氧化应激反应,激活 Nrf2 信号通路,改善心肌细胞损伤和凋亡,有效改善炎症反应。

3.4 调节 ERS

俞臻^[31]对 ERS 启动蛋白 GRP78 对 ERS 启动蛋白 GRP78 和 PERK 通路的核心蛋白磷酸化真核启动因子 2 α (phosphorylated eukaryotic translation initiation factor 2 alpha, p-eIF2 α)进行免疫荧光染色显示,模型组中 GRP78 和 p-eIF2 α 的荧光强度增加,槲皮素干预组与模型组相比,GRP78 和 p-eIF2 α 荧光强度明显减弱,表明槲皮素可以抑制 GRP78 和 PERK 通路的激活,降低 ERS。研究显示,高 TG 血症模型组大鼠的 XBP1 mRNA 被抑制的程度较低,仅为 6.45%,而在槲皮素干预组中,低剂量组的 XBP1 mRNA 被抑制程度为 31.27%,中剂量组为 55.33%,高剂量组则高达 73.45%^[32]。结果表明,随着剂量的增加,XBP1 mRNA 的抑制程度也随之增强,槲皮素能够显著抑制高 TG 血症大鼠的 XBP1 mRNA 和蛋白水平,且抑制程度与槲皮素的剂量呈正相关^[32]。

3.5 调节 FFA 水平

研究发现,经熊果酸干预后,油红 O 染色中肝细胞红色脂滴显著减少且体积变小,熊果酸对细胞内总脂滴含量具有抑制作用,可增加细胞内脂滴数量,减小脂滴平均粒径(均 $P < 0.01$),表明熊果酸可以抑制 FFA 诱导的脂滴积聚,具有降低 FFA 水平及改善肝细

胞脂质积聚和肝细胞脂肪变性的作用^[33]。曾璐等^[18]对脂肪变性细胞进行油红 O 染色后发现,模型组与正常对照组比较,细胞内脂质含量显著升高($P < 0.01$);熊果酸干预组与模型组比较,细胞内脂质含量显著降低($P < 0.05$)。

3.6 其他

齐墩果酸和熊果酸可以调节 TG 和胆固醇的代谢,调控脂肪细胞 PPAR- γ 表达和分化,对抗脂肪细胞激素的炎症反应,另外,齐墩果酸和熊果酸能够促进胰腺 β 细胞和 PPAR- α 的表达,使胰腺 β 细胞释放胰岛素增加,从而抑制胰高血糖素分泌并保护 β 细胞和刺激胰岛素合成与分泌^[34]。

4 讨论

乌梅是中医传统用于治疗消渴症的宝贵药材,其富含多种有效成分,主要包括有机酸类、黄酮类以及三萜类等,共同构成了乌梅独特的药理基础。在改善 IR 方面,乌梅活性成分通过多种途径,如影响细胞信号通路、增强抗氧化应激能力以及改善 ERS 等,有效地促进了胰岛素的敏感性和调节功能。这些成分能够作用于胰岛素信号传导的多个环节,从而提高胰岛素的利用效率,降低血糖水平。乌梅的成分多样性为其在改善 IR 方面的应用提供了广阔的空间。不同的活性成分可能通过不同的机制发挥作用,共同协同改善 IR 状态。此外,乌梅的作用范围广泛,不仅适用于不同类型的 IR 患者,还可能对其他相关疾病产生积极影响。为了更深入地挖掘乌梅的潜在靶点及相关通路,未来研究可结合网络药理学、代谢组学以及临床试验等方法,将有助于更全面地了解乌梅的药理机制,并为其有效性和安全性的验证提供有力支持。本文对乌梅的成分效用及与 IR 相关的研究进行了系统的归纳和分析。这不仅为拓展乌梅的临床应用奠定了一定的理论基础,还进一步凸显了乌梅在改善 IR 方面的独特优势和特色。随着研究的不断深入,相信乌梅将在未来精准防治 IR 方面发挥更加重要的作用,为人类的健康事业作出更大的贡献。

参考文献:

- [1] 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病专业委员会. II 型糖尿病病证结合诊疗指南[J]. 中医杂志, 2021, 62(4): 361—368.
- [2] ABDUL - GHANI M, DEFONZO R A. Insulin resistance and hyperinsulinemia; The egg and the chicken [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(4): 1897—1899.
- [3] NOVOTNY R, YAMANAKA A, BUTEL J, et al. Maintenance outcomes of the Children's healthy living program on overweight, obesity, and acanthosis nigricans among young children in the US -

- affiliated pacific region; A randomized clinical trial [J/OL]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(6): e2214802. 2022-06-01 [2024-04-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35666503/>.
- [4] TANTI J F, JAGER J. Cellular mechanisms of insulin resistance; Role of stress-regulated serine kinases and insulin receptor substrates (IRS) serine phosphorylation [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2009, 9(6): 753-762.
- [5] WISESSAOWAPAK C, WATCHARASIT P, SATAYAVIVAD J. Arsenic disrupts neuronal insulin signaling through increasing free PI3K-p85 and decreasing PI3K activity [J/OL]. *Toxicol Lett*, 2021, 349: 40-50. 2021-10-01 [2024-04-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34118311/>.
- [6] XIA H, SCHOLTES C, DUFOUR C R, et al. Insulin action and resistance are dependent on a GSK3 β -FBXW7-ERR α transcriptional axis [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2105.
- [7] 李晓艳, 杨丽霞, 梁永林, 等. 核因子 κ B在糖尿病心肌病的病理机制及中药干预的研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(16): 2423-2427.
- [8] 梁爽, 李飞飞, 瞿培培, 等. 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 在胰岛素抵抗高脂血症中的作用[J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26(8): 1354-1357.
- [9] KOUSTENI S. FoxO1, the transcriptional chief of staff of energy metabolism [J]. *Bone*, 2012, 50(2): 437-443.
- [10] KAMPMANN U, CHRISTENSEN B, NIELSEN T S, et al. GLUT4 and UBC9 protein expression is reduced in muscle from type 2 diabetic patients with severe insulin resistance [J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27854. 2011-11-16 [2024-04-16]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3218059/>.
- [11] SAH S P, SINGH B, CHOUDHARY S, et al. Animal models of insulin resistance; A review [J]. *Pharmacol Rep*, 2016, 68(6): 1165-1177.
- [12] 李运超, 王娟娟. 氧化应激反应指标及血清hs-CRP对急性脑梗死患者溶栓治疗效果的评估研究[J]. *临床医学工程*, 2022, 29(1): 23-24.
- [13] REHMAN K, AKASH M S H. Mechanism of generation of oxidative stress and pathophysiology of type 2 diabetes mellitus; How are they interlinked? [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(11): 3577-3585.
- [14] YARIBEYGI H, FARROKHI F R, BUTLER A E, et al. Insulin resistance; Review of the underlying molecular mechanisms [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 8152-8161.
- [15] DI MEO S, IOSSA S, VENDITTI P. Skeletal muscle insulin resistance; Role of mitochondria and other ROS sources [J]. *J Endocrinol*, 2017, 233(1): R15-R42.
- [16] 李振华, 陈源, 岳仁宋, 等. 基于内质网应激探讨黄连-大黄酒对2型糖尿病GK大鼠胰岛 β 细胞功能的影响[J]. *中药药理与临床*, 2024, 40(7): 31-36.
- [17] 李岳勇, 韦忠恒, 姜秋兰, 等. 银杏叶对脑梗死新西兰兔内质网应激-c-Jun N末端激酶相关通路的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(9): 934-938, 954.
- [18] 曾璐, 唐外姣, 殷锦锦, 等. 熊果酸改善肝细胞脂肪变性的实验研究[J]. *中药材*, 2015, 38(5): 1049-1052.
- [19] ZHAO W, LIU Z, SUN Z, et al. Superparamagnetic enhancement of thermoelectric performance [J]. *Nature*, 2017, 549(7671): 247-251.
- [20] *Ch. P*(2020) Vol I, 中华人民共和国药典2020版[S]. 一部. 2020: 81.
- [21] 李昕, 王瑞, 李肖莉, 等. 不同加工方法乌梅UPLC特征图谱及模式识别研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2020, 27(11): 76-81.
- [22] BABU S, KRISHNAN M, RAJAGOPAL P, et al. Beta-sitosterol attenuates insulin resistance in adipose tissue via IRS-1/Akt mediated insulin signaling in high fat diet and sucrose induced type-2 diabetic rats [J/OL]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 873: 173004. 2020-04-15 [2024-04-16]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32045603/>.
- [23] 郭胜男, 张莉, 吴深涛, 等. 典型黄酮类化合物改善胰岛素抵抗研究进展[J]. *西部中医药*, 2022, 35(11): 144-148.
- [24] 杨静博, 梁伟时, 魏敏, 等. 槐米芦丁对db/db小鼠肝胰岛素信号通路相关蛋白表达和肝损伤的影响[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(89): 52.
- [25] 王妙颖. 柠檬酸对高脂血症动物糖代谢紊乱的改善作用及机理初步研究[D]. 新疆乌鲁木齐: 新疆农业大学, 2020.
- [26] 王艳桥. 槲皮素对高糖培养诱导的人肾小球系膜细胞NF- κ B p65及MCP-1表达的作用研究[D]. 福建福州: 福建医科大学, 2010.
- [27] 李艳峰, 卢振民. 基于AMPK/NLRP3通路介导的细胞焦亡探究牡荆素对大鼠分泌性中耳炎的抑制作用[J]. *现代药物与临床*, 2023, 38(10): 2397-2404.
- [28] 冯思敏, 宁可, 邵平, 等. β -谷甾醇和豆甾醇对小鼠急性结肠炎的治疗作用研究[J]. *中国粮油学报*, 2018, 33(12): 80-86, 94.
- [29] 李雪, 李博, 谈彬, 等. 槲皮素预处理ALI大鼠肺组织损伤、炎症/氧化应激反应、铁死亡及Nrf2/HO-1信号通路激活情况观察[J]. *山东医药*, 2024, 64(15): 13-18.
- [30] 代天, 杨萍, 邹勇, 等. 乌梅有机酸对缺氧/复氧心肌细胞氧化应激损伤的影响及其机制[J]. *现代医学*, 2021, 49(1): 28-33.
- [31] 俞臻. 内质网应激参与槲皮素减少高糖诱导大鼠髓核细胞凋亡的机制研究[D]. 江苏苏州: 苏州大学, 2023.
- [32] 郑俊媛. 槲皮素减轻高甘油三酯血症相关性急性胰腺炎大鼠早期炎症反应的机制研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2016.
- [33] 陈星米, 赵志强, 刘颖, 等. 熊果酸通过抑制内质网应激和碳代谢对肝实质细胞脂滴积聚的抑制作用[J/OL]. *中成药*, 2023: 1-9. 2023-08-30 [2024-04-16]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20230829.1819.002.html>.
- [34] WANG X, CHEN H L, LIU J Z, et al. Protective effect of oleanolic acid against beta cell dysfunction and mitochondrial apoptosis; Crucial role of ERK-NRF2 signaling pathway [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2013, 27(1): 55-67.

(收稿日期 2024-07-20; 本文编辑 孟海峰)