

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research基于 Akt/GSK-3 信号通路探讨半夏-黄连
改善糖尿病胃轻瘫大鼠的作用

Effects of Banxia-Huanglian ameliorating diabetic gastroparesis rats based on the Akt/GSK-3 signaling pathway

陈琼^{1,2}, 黄佳怡^{1,2}, 沈贤敏^{1,2},
张露蓉^{1,2}, 王斐^{1,2}, 许恒^{1,2}(1. 南京中医药大学附属苏州市中医医院 中心
实验室, 江苏 苏州 215009; 2. 苏州市吴门医派
研究院 中药临床药学实验室, 江苏 苏州
215009)CHEN Qiong^{1,2}, HUANG Jia-yi^{1,2},
SHEN Xian-min^{1,2},
ZHANG Lu-rong^{1,2},
WANG Fei^{1,2}, XU Heng^{1,2}(1. Central Laboratory, Suzhou
Traditional Chinese Medicine Hospital
Affiliated to Nanjing University of Chinese
Medicine, Suzhou 215009, Jiangsu
Province, China; 2. Clinical
Pharmaceutical Laboratory of Traditional
Chinese Medicine, Suzhou Academy of
Wumen Chinese Medicine, Suzhou 215009,
Jiangsu Province, China)

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金资
助项目(81903899); 苏州市姑苏卫生
人才计划基金资助项目
(GSWS2020089); 苏州市科技发展计
划基金资助项目(SKY2023217,
SKYD2023155); 中医骨伤重点实
验室建设基金资助项目(JSDW202253,
SZS2022019)

作者简介: 陈琼(2001-), 女, 硕士研究生, 主要
从事中药防治糖尿病及其并发症的
机制研究

通信作者: 王斐, 研究员, 硕士生导师
Tel: (0512) 67872504

E-mail: wangfei@njucm.edu.cn

摘要:目的 基于多巴胺能突触通路探讨半夏-黄连改善糖尿病胃轻瘫(DGP)的作用机制。方法 用网络药理学方法对半夏-黄连治疗糖尿病胃轻瘫的信号通路进行分析。用腹腔注射 $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 链脲佐菌素 + 高糖高脂饲料饲养构建 DGP 模型。将造模成功的 DGP 大鼠随机分为模型组和实验组, 每组 10 只; 另取 10 只正常大鼠作为正常组。实验组灌胃给予 $1.35 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的半夏-黄连溶液, 正常组和模型组均灌胃给予等体积 $0.9\% \text{ NaCl}$ 。3 组大鼠每天给药 1 次, 连续给药 21 d。用灌服活性炭的方法测量大鼠的胃排空率和肠推进率, 用酶联免疫吸附试验法测定脑组织中神经递质多巴胺(DA)的水平, 用蛋白质印迹法测定脑组织中蛋白激酶 B(Akt)和糖原合成酶激酶-3(GSK-3)蛋白的表达水平。**结果** 通过多种数据库共筛选得到半夏-黄连治疗糖尿病胃轻瘫主要通过多巴胺能突触等多条信号通路。正常组、模型组和实验组的空腹血糖水平分别为 (5.61 ± 0.36) 、 (23.40 ± 1.58) 和 $(6.18 \pm 0.42) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 胃排空率分别为 $(71.33 \pm 1.23)\%$ 、 $(35.43 \pm 3.12)\%$ 和 $(61.59 \pm 4.66)\%$, 肠推进率分别为 $(53.19 \pm 3.48)\%$ 、 $(29.33 \pm 1.91)\%$ 和 $(38.53 \pm 2.80)\%$, 脑组织匀浆液中 DA 含量分别为 (42.43 ± 2.97) 、 (88.20 ± 8.46) 和 $(52.64 \pm 5.03) \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$, Akt 蛋白相对表达水平分别为 0.67 ± 0.00 、 1.35 ± 0.04 和 0.94 ± 0.01 , GSK-3 蛋白相对表达水平分别为 0.96 ± 0.01 、 1.24 ± 0.05 和 0.91 ± 0.01 。实验组的上述指标与模型组相比, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.001$)。**结论** 半夏-黄连对糖尿病胃轻瘫大鼠具有改善作用, 其主要体现在降低空腹血糖、促进胃排空和肠推进, 降低脑组织 DA 水平, 其作用机制可能是通过抑制多巴胺能突触通路 Akt/GSK-3 蛋白表达来发挥作用。

关键词: 半夏-黄连; 多巴胺; 脑肠轴; 糖尿病胃轻瘫; 糖原合成酶激酶-3; 网络药理学

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.07.013

中图分类号: R28 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)07-0967-05

Abstract: Objective To investigate the mechanism of Banxia-Huanglian (BX-HL) in improving diabetic gastroparesis based on dopaminergic synaptic pathway. **Methods** The possible signaling pathways of BX-HL on the treatment of diabetic gastroparesis (DGP) were carried out by network pharmacology methods. The DGP model was constructed by intraperitoneal injection of $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ streptozotocin (STZ) + high-sugar and high-fat diet. The DGP rats were randomly divided into model group and experimental group, with 10 rats in each group; another 10 normal rats were taken as the normal group. The experimental group was administered by gavage with BX-HL solution at

a dose of $1.35 \text{ g} \cdot \text{kg} \cdot \text{d}^{-1}$, while the normal group and model group were administered by gavage with an equal volume of 0.9% NaCl once a day. The rats in the three groups were administered once a day for 21 days. The gastric emptying rate and intestinal propulsion rate of rats were measured by activated charcoal administration, the levels of neurotransmitter dopamine (DA) in brain tissues were determined by enzyme-linked immunosorbent assay, and the expression levels of protein kinase B (Akt) and glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) proteins in brain tissues were determined by Western blotting. **Results** The effective components and corresponding signaling pathways, such as dopaminergic synapses, were screened by various databases for BX-HL on the treatment of diabetic gastroparesis. The fasting blood glucose levels in the normal group, model group and experimental group were (5.61 ± 0.36) , (23.40 ± 1.58) and $(6.18 \pm 0.42) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; the gastric emptying rates were $(71.33 \pm 1.23)\%$, $(35.43 \pm 3.12)\%$ and $(61.59 \pm 4.66)\%$; the intestinal transit rates were $(53.19 \pm 3.48)\%$, $(29.33 \pm 1.91)\%$ and $(38.53 \pm 2.80)\%$; the DA contents in brain tissue were (42.43 ± 2.97) , (88.20 ± 8.46) and $(52.64 \pm 5.03) \text{ pmol} \cdot \text{L}^{-1}$; the relative protein expression levels of Akt were 0.67 ± 0.00 , 1.35 ± 0.04 and 0.94 ± 0.01 ; the relative protein expression levels of GSK-3 were 0.96 ± 0.01 , 1.24 ± 0.05 and 0.91 ± 0.01 , respectively. The above indexes of the experimental group showed statistical significance compared to the model group (all $P < 0.001$). **Conclusion** BX-HL has an ameliorative effect on diabetic gastroparesis in rats, which is mainly reflected in the lowering of blood glucose, the promotion of gastric emptying and intestinal propulsion, the reduction of neurotransmitter DA level, its mechanism may be related to inhibit the Akt/GSK-3 protein expression of dopaminergic synaptic pathway.

Key words: Banxia-Huanglian; dopamine; brain-gut axis; diabetic gastroparesis; glycogen synthase kinase-3; network pharmacology

糖尿病胃轻瘫 (diabetic gastroparesis, DGP) 是指糖尿病患者胃底部、幽门窦、幽门括约肌以及十二指肠在无任何机械性梗阻状况下出现的胃排空延迟^[1]。脑肠轴在胃肠动力的调节中发挥重要作用,是调节 DGP 的重要机制^[2]。其中,蛋白激酶 B/糖原合成酶激酶-3 (protein kinase B/glycogen synthase kinase-3, Akt/GSK-3) 信号通路与 DGP 小鼠胃排空延迟密切相关^[3]。GSK-3 与糖尿病和神经精神疾病均密切相关,已成为药物开发的重要靶点^[4-5]。半夏-黄连 (Banxia-Huanglian, BX-HL) 的经方出自张仲景《伤寒杂病论》中的半夏泻心汤,其用于治疗 DGP 的临床疗效确切。研究发现, BX-HL 防治 DGP 与脑肠轴的调节密切相关。在结合前期成分研究基础上,本实验用网络药理学方法和实验药理学结合的综合研究方法,进一步基于 Akt/GSK-3 通路探讨 BX-HL 改善 DGP 大鼠胃肠动力的作用机制。

材料与方法

1 材料

动物 SPF 级雄性 SD 健康大鼠, 鼠龄 8 周, 体重 180~220 g, 购自昭衍 (苏州) 新药研究中心有限公司。动物许可证号: SYXK (苏) 2017-0043。本实验经苏州市中医医院伦理委员会批准 (伦理批号: 2019

伦动批 008)。

药品与试剂 半夏, 批号: 200909, 产地: 湖北, 黄连, 批号: 200601, 产地: 四川, 均购自苏州春晖堂中药饮片有限公司, 由苏州市中医医院江国荣教授分别鉴定为正品。链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ), 美国 Sigma 公司生产; BCA 试剂盒, 上海碧云天生物技术股份有限公司生产; 大鼠多巴胺 (dopamine, DA) 酶联免疫吸附试验试剂盒, 上海邦奕生物科技有限公司生产; ECL 超敏发光液, 北京索莱宝科技有限公司生产; Akt、GSK-3 α/β 抗体, 均由美国 Cell Signaling 公司生产。

仪器 稳豪倍优型血糖仪, 强生医疗器材有限公司产品; PL203 普通天平, 瑞士梅特勒-托利多公司产品; SpectraMax M2 酶标仪, 美国 Molecular Devices 公司产品; 蛋白质印迹实验系统及 FluorChem HD2 化学发光/荧光/可见光凝胶成像系统, 美国 Protein Simple 公司产品。

2 实验方法

2.1 基于网络药理学预测 BX-HL 防治 DGP 的潜在作用

通过 TCMS 数据分析平台 (<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>), 以口服利用度 (oral availability, OB) $\geq 30\%$ 和类药性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 为主要指标, 检索半夏和黄连的化学成分。以半夏和黄连的化学成分作为研究对象, 通过 PubChem 数据库, 检索

各自分子结构信息,然后用 Swiss Target Prediction 对目标进行捕获和整理。用 Gene Cards 数据库 (<https://www.genecards.org/>, 版本号 4.14), OMIM 数据库 (<https://omim.org/>, 2020-04-20 更新), Drug Bank 数据库 (<https://www.drugbank.ca/>, 2020-04-20 更新) 和 TTD 数据库 (<http://db.idrblab.net/ttd/>, 2019-11-11 更新) 进行检索,检索词设定为“糖尿病胃轻瘫、diabetic gastroparesis”,进而采集 DGP 的靶标。将筛选到的靶点导入在线韦恩图,得到活性化合物与 DGP 的交集基因,再将其输入 STRING 数据库获取蛋白相互作用的关系,了解 BX-HL 靶点和疾病靶点在蛋白水平上的作用机制。限定物种为 Homo sapiens (human)。用 DAVID 6.8 (<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>, Version DAVID 6.8) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genome, KEGG; <http://www.genome.jp/kegg/>) 进行基因和通路的富集分析。所有的网络用 Cytoscape 3.7.2 (<https://cytoscape.org/>) 进行直观分析,寻找 BX-HL 的化合物、潜在靶标及内在信号通路之间的相互关系。

2.2 溶液配制

BX-HL 溶液配制 半夏和黄连按照《伤寒论》记载的半夏泻心汤的处方,其中黄连与半夏比例为1:4,分别加水8倍量和6倍量,煮沸后文火煎煮2次,回流提取60 min,2次滤液合并后浓缩,冷冻干燥成冻干粉。实验前按比例配制成为 $1.35 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ BX-HL 溶液。

STZ 溶液配制 称取 STZ 0.6 g,加入柠檬酸缓冲溶液 100 mL,配成 $6.0 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 STZ 溶液,现配现用。

2.3 模型构建、动物分组与给药方法^[6]

大鼠空腹 12 h 后,腹腔注射 $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ STZ 溶液 ($10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$)。72 h 后,尾静脉取血,测量空腹血糖 (fasting blood-glucose, FBG; $11.1 \sim 30.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$),给予高糖高脂饲料 28 d,至腹部胀大等症状者为 DGP 模型(30 只大鼠造模后 26 只模型成功)。将 DGP 模型大鼠随机分为模型组和实验组,每组 10 只;另取 10 只正常大鼠作为正常组,给予普通饲料。实验组灌胃给予 $1.35 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的半夏-黄连溶液;正常组和模型组均灌胃给予等体积 0.9% NaCl。3 组大鼠每天给药 1 次,连续给药 21 d。

2.4 血糖仪检测大鼠 FBG 以及称量体质量^[7]

末次给药后,剪尾取血,用血糖仪测定血糖,并称量大鼠体质量。

2.5 胃排空和肠推进实验^[8]

给药 3 周后,进行胃排空及肠推进实验。实验前

禁食过夜。灌服 10% 的活性炭混悬液,30 min 后处死大鼠,开腹,结扎胃贲门和幽门,将胃和小肠小心取出。胃称重后剖开,用 0.9% NaCl 浸泡清洗胃中剩余的活性炭,用吸水纸吸去表面水分后,再次称重。同时测量小肠的全长和小肠中炭末的推进长度,计算大鼠胃排空率和肠推进率。

2.6 样本采集^[9]

大鼠脱颈椎处死,分离脑组织并称重,计算脑系数。脑系数 = 脑组织质量/体质量 $\times 1000\%$ 。将脑组织置于 -80°C 保存,等待进一步检测用。

2.7 脑组织中神经递质 DA 分析^[10]

在低温条件下取脑组织适量,加入组织裂解液后制成 10% 脑组织匀浆,以 $1.2 \times 10^4 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min 后,用酶联免疫吸附试验法测定脑组织中 DA 的含量。

2.8 蛋白质印迹法检测脑组织中 Akt 和 GSK-3 蛋白的表达水平^[11]

取脑组织,冰浴解冻,加入组织裂解液裂解,提取总蛋白。取蛋白 $100 \mu\text{g}$,电泳分离,转膜。封闭膜 2 h 后,与 Akt、GSK-3 α/β 抗体低温孵育过夜, T-BST 洗涤,再与二抗室温孵育, T-BST 洗涤,用化学发光液曝光显影,通过荧光可见成像系统和光密度测定法检测每个条带的强度。一抗和二抗稀释比例均为 1:1000。以 β -actin 为内参,计算目标蛋白灰度值/ β -actin 灰度值的相对表达水平。

3 统计学处理

用 Graph Pad Prism 7 软件进行统计分析。实验结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用单因素方差分析进行多组间差异比较,两两之间进一步差异比较用 SNK-q 检验。

结 果

1 BX-HL 的网络药理学分析

在 TCMSP 中药系统药理学数据库与分析平台全面检索,筛选黄连得到 14 个化合物,半夏得到 13 个化合物,进一步构建 BX-HL 的化合物-靶点网络图,通过在线韦恩图得出 BX-HL 与 DGP 共有基因。将共有基因映射到 DAVID v6.8 进行 KEGG 通路富集分析 ($P < 0.05$),提示 BX-HL 药对治疗 DGP 主要通过神经活性配体-受体相互作用、多巴胺能神经突触、钙信号通路、环腺苷酸 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 信号通路、5-羟色胺 (serotonin, 5-HT) 能神经突触和脂肪细胞脂解调节等 6 条通路发挥作

表 1 3 组大鼠的空腹血糖(FBG)、体质量、胃排空率(GER)、肠推进率(IPR)、脑系数及多巴胺(DA)含量的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of fasting blood glucose(FBG), body weight, gastric emptying rate(GER), intestinal propulsion rate (IPR), brain coefficient and dopamine (DA) contents of rats among three groups($\bar{x} \pm s$)

Group	<i>n</i>	FBG (mmol · L ⁻¹)	Body weight (g)	GER (%)	IPR (%)	Brain coefficient (%)	DA (pmol · L ⁻¹)
Normal	10	5.61 ± 0.36	360.70 ± 18.40	71.33 ± 1.23	53.19 ± 3.48	4.67 ± 0.45	42.43 ± 2.97
Model	10	23.40 ± 1.58 ***	202.60 ± 18.23 ***	35.43 ± 3.12 ***	29.33 ± 1.91 ***	8.45 ± 0.79 ***	88.20 ± 8.46 ***
Experimental	10	6.18 ± 0.42 ###	256.10 ± 12.33 ###	61.59 ± 4.66 ###	38.53 ± 2.80 ###	6.92 ± 0.49 ###	52.64 ± 5.03 ###

Normal group: 0.9% NaCl; Model group: 0.9% NaCl; Experimental group: 1.35 g · kg⁻¹ · d⁻¹ Banxia – Huanglian solution; Compared with normal group, *** *P* < 0.001; Compared with model group, ### *P* < 0.001.

用。这提示 BX – HL 防治 DGP 具有多通路的特点。DA 是关键的调节因子, BX – HL 主要是通过调节多巴胺相关的分子功能达到防治 DGP 的作用。

2 BX – HL 对 DGP 大鼠的影响

2.1 BX – HL 对 DGP 大鼠的血糖和体质量的影响

实验组给予 1.35 g · kg⁻¹ · d⁻¹ 的半夏 – 黄连溶液; 正常组和模型组均给予等体积 0.9% NaCl。

模型组与正常组相比, FBG 明显升高, 体质量明显降低(均 *P* < 0.001)。实验组与模型组相比, FBG 明显降低, 体质量明显增加(均 *P* < 0.001)。结果见表 1。

2.2 BX – HL 对 DGP 大鼠胃排空和肠推进的改善作用

模型组与正常组相比, 胃排空率和肠推进率都明显降低(均 *P* < 0.001)。实验组与模型组相比, 胃排空率和肠推进率都明显提高(均 *P* < 0.001)。结果见表 1。

2.3 BX – HL 对 DGP 大鼠脑组织中 DA 的影响

模型组与正常组相比, 脑系数明显增加, 脑组织

中 DA 含量明显升高(均 *P* < 0.001)。实验组与模型组相比, 脑系数明显降低, 脑组织中 DA 含量明显下降(均 *P* < 0.001)。结果见表 1。

2.4 BX – HL 对 DGP 大鼠脑组织 Akt、GSK – 3 蛋白表达的影响

如图 1 所示: 正常组、模型组和实验组的 Akt 蛋白相对表达水平分别为 0.67 ± 0.00、1.35 ± 0.04 和 0.94 ± 0.01, GSK – 3 蛋白相对表达水平分别为 0.96 ± 0.01、1.24 ± 0.05 和 0.91 ± 0.01。模型组与正常组相比, Akt 和 GSK – 3 蛋白相对表达水平均显著升高(均 *P* < 0.001); 实验组与模型组相比, Akt 和 GSK – 3 蛋白相对表达水平均显著降低(均 *P* < 0.001)。

讨 论

DGP 主要表现为在无任何机械性梗阻状况下出现的下胃排空延迟。上消化道的消化和反射过程受迷走神经调节控制。传入迷走神经将内脏感觉信号传递到迷走神经背侧复合体, 整合其他中枢神经系统的信号, 参与自主神经和内稳态功能的调节。多巴胺作为一种重要的神经递质, 其作为递质的释放及突触后反应的调节介导(尤其是 A2 区域的兴奋性 D2 类受体^[12]), 与胃肠运动密切相关。外源性给药 DA 会引起严重的胃运动抑制反应, 而给予多巴胺 D2 类受体拮抗药可以缓解这种抑制状态^[13]。因此, 神经递质 DA 水平是 DGP 发生和发展的重要指标之一。本研究发现, DGP 大鼠的 DA 含量明显升高, 且 BX – HL 能够抑制其升高。

Akt/GSK – 3 是多巴胺 D2 受体下游的一个重要的信号通路, 涉及细胞生长、分化、凋亡、免疫功能等。Akt/GSK – 3 是多巴胺能突触可塑性关键通路, 是神经元输入和输出灵活性的重要保障。有研究证实, 抑制 GSK – 3 相关蛋白表达会影响细胞核内靶基因的表达, 对神经细胞有保护作用, 可以改善神经功能缺失。

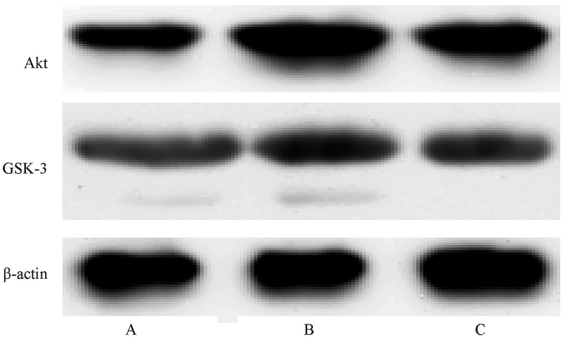


图 1 用蛋白质印迹法检测半夏 – 黄连对糖尿病胃轻瘫(DGP)大鼠脑组织中蛋白激酶 B(Akt)和糖原合成酶激酶 – 3(GSK – 3)蛋白表达的影响

Figure 1 Effects of Banxia – Huanglian on the protein expressions of protein kinase B(Akt) and glycogen synthase kinase – 3(GSK – 3) in diabetic gastroparesis (DGP) rats

A: Normal group; B: Model group; C: Experimental group.

文献报道,GSK-3 β 抑制药能够降低胃组织中的下游GSK-3 β 蛋白表达水平进而缓解DGP小鼠的胃轻瘫症状^[3]。本研究表明,BX-HL降低了DGP大鼠脑组织中的Akt/GSK-3蛋白表达,该趋势与文献一致。这提示BX-HL对DGP作用与多巴胺能突触通路相关。

有报道显示,黄连及其主要成分小檗碱可以激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)信号通路,上调脂解基因表达,下调脂生成基因表达,达到降低三酰甘油的作用^[14],对重复可卡因诱导的运动活动的抑制作用与多巴胺生物合成和突触后神经元活性的降低密切相关^[15];黄连中的巴马汀也具有神经保护作用^[16]。这与本课题组通过网络药理学预测到的信号通路相一致。因此,网络药理学预测结果为BX-HL药对作用机制研究提供了研究方向。然而,本研究仅对多巴胺能突触通路Akt/GSK-3开展研究,未来还需对BX-HL如何进一步调节胃动力进行深入研究,并结合抑制药对相关靶点和通路进行验证。此外,据报道,神经激素紊乱是胃排空延迟的主要特征^[17]。DGP患者的胰高血糖素样肽1(glucagon-like peptide 1, GLP-1)浓度^[18]和5-HT含量均明显降低,外源性给予5-HT可以逆转胃排空延迟^[19]。SMILEY等^[20]也报道了DGP大鼠血清P物质(serum substance P, SP)水平明显降低。

本研究提示:BX-HL抑制DGP模型大鼠脑组织多巴胺能突触通路Akt/GSK-3相关通路蛋白表达。这为BX-HL及其活性成分的临床合理应用和后续开发治疗DGP药物提供了依据,也为含BX-HL的经方组方解析提供了思路。

参考文献:

- [1] 陈琼,沈贤敏,王斐,等. 中医药治疗糖尿病胃轻瘫作用机制的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志,2024,40(3):459—463.
- [2] 郭倩,万生芳,何蕴良,等. 基于脑肠轴探讨肝郁脾虚型糖尿病胃轻瘫[J]. 中医研究,2021,34(4):1—3.
- [3] SAMPATH C, SRINIVASAN S, FREEMAN M L, et al. Inhibition of GSK-3 β restores delayed gastric emptying in obesity-induced diabetic female mice [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 319(4):481—493.
- [4] JOPE R, YUSKAITIS C, BEUREL E. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3): Inflammation, diseases, and therapeutics [J]. *Neurochem Res*, 2007, 32(4—5):577—595.
- [5] COHEN P, GOEDERT M. GSK3 inhibitors: Development and therapeutic potential [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(6):479—487.
- [6] LIANG G, ZHANG L, JIANG G, et al. Effects and components of herb pair Huanglian-Banxia on diabetic gastroparesis by network pharmacology [J/OL]. *Biomed Res Int*, 2021;8257937. 2021-10-18 [2024-05-07]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34708128/>.
- [7] 安冬,梁永林,高艳奎,等. 大黄糖络丸对2型糖尿病大鼠肝损伤的影响及机制[J]. 中国临床药理学杂志,2024,40(9):1282—1286.
- [8] 张丰华,孙香娟,邱桂兰,等. 半夏泻心汤对糖尿病胃轻瘫大鼠胃动力调控机制的研究[J]. 中药药理与临床,2014,30(2):4—6.
- [9] TANG L, ZENG Y, LI L, et al. Electroacupuncture upregulated ghrelin in rats with functional dyspepsia via AMPK/TSC2/Rheb-mediated mTOR inhibition [J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65(6):1689—1699.
- [10] 王艳,裴妙荣. 组分配伍四逆汤对甲状腺功能减退症大鼠脑神经递质的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(22):139—141.
- [11] 高佳馨,王建波,薛亚楠,等. 基于PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路探讨七味白术散对糖尿病脑病大鼠认知功能障碍的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2024,30(3):10—17.
- [12] BOVE C, ANSELMINI L, TRAVAGLI R A. Altered gastric tone and motility response to brain-stem dopamine in a rat model of parkinsonism [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2019, 317(1):G1—G7.
- [13] BROWNING K N, TRAVAGLI R A. Central nervous system control of gastrointestinal motility and secretion and modulation of gastrointestinal functions [J]. *Compr Physiol*, 2014, 4(4):1339—1368.
- [14] CAO S, ZHOU Y, XU P, et al. Berberine metabolites exhibit triglyceride-lowering effects via activation of AMP-activated protein kinase in Hep G2 cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 149(2):576—582.
- [15] LEE B, YANG C H, HAHM D H, et al. Inhibitory effects of coptidis rhizoma and berberine on cocaine-induced sensitization [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2009, 6(1):85—90.
- [16] ZHAO W Z, WANG H T, HUANG H J, et al. Neuroprotective effects of baicalein on acrolein-induced neurotoxicity in the nigrostriatal dopaminergic system of rat brain [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(1):130—137.
- [17] SANGER G J, LEE K. Hormones of the gut-brain axis as targets for the treatment of upper gastrointestinal disorders [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(3):241—254.
- [18] HAMMERSJÖ R, ROTH B, HÖGLUND P, et al. Esophageal and gastric dysmotilities are associated with altered glucose homeostasis and plasma levels of incretins and leptin [J]. *Rev Diabet Stud*, 2016, 13(1):79—90.
- [19] WEI L, SINGH R, HA S E, et al. Serotonin deficiency is associated with delayed gastric emptying [J/OL]. *Gastroenterology*, 2021, 160(7):2451—2466. e2419. 2021-03-02 [2024-06-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33662386/>.
- [20] SMILEY R, MCCALLUM R, ALI M. S. Decreased level of neuropeptide Y is associated with gastroparesis in male diabetic rats [J]. *Gastroenterology Res*, 2020, 13(6):246—252.

(收稿日期 2024-10-16)