DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.03.002

基于PI3K/AKT－GLUT4通路探讨加味温胆汤改善肥胖型2型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的作用

姚凤云[1],韩瑶瑶[1],张凯茵[1],姜劼琳[2],王琳[2],杨红芳[3],李雯[3],张桓源[1],崔言坤[1,2]
(1.江西中医药大学中医学院,江西 南昌 330004;2.江西中医药大学方－证研究中心,江西 南昌 330004;
3.南昌市方－证对应免疫及代谢疾病防治重点实验室,江西 南昌 330004)

摘要:目的 基于PI3K/AKT－GLUT4信号通路探讨加味温胆汤对肥胖型2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus,T2DM)大鼠胰岛素抵抗(insulin resistance,IR)的干预效果和作用机制。方法 采用高脂饲养诱导自发型2型糖尿病肥胖大鼠(Zucker diabetic fatty,ZDF)动物模型,SPF级5周龄的瘦型对照(fa/+)雄性大鼠(Lean Zucker,LZ)5只为空白对照组,ZDF(fa/fa)雄性大鼠10只,随机分为模型对照组和加味温胆汤组。加味温胆汤组给予生药浓度为9.04 g/(kg·d),空白对照组和模型对照组每日予同体积超纯水,连续灌胃给药6周。每周定期检测大鼠的体质量、摄食量、空腹血糖(Fasting Blood Glucose,FBG),实验末期进行口服葡萄糖耐量试验(Oral glucose tolerance test,OGTT)。采用实时定量聚合酶链反应(Real－time quantitative polymerase chain reaction,RT－qPCR)法和蛋白免疫印迹(Western Blotting,WB)法检测骨骼肌组织中胰岛素β受体[insulin receptor－β,INSR(β)]、磷脂酰肌醇3－激酶(phosphoinositol 3－kinase,PI3K)、蛋白激酶B(protein kinase B,AKT)、磷酸化蛋白激酶B(phosphorylated－protein kinase B,p－AKT)和葡萄糖转运蛋白－4(glucose transporter 4,GLUT4)的mRNA和蛋白表达水平。结果 与空白对照组相比,模型对照组大鼠体质量初期显著增长,在其高血糖阶段模型对照组大鼠体质量出现明显下降趋势,但其摄食量和FBG显著升高,葡萄糖耐量显著降低;与模型对照组相比,加味温胆汤组能够明显控制每周体质量增长量和摄食量,显著降低FBG水平,显著升高葡萄糖耐量。与空白对照组相比,模型对照组INSR(β)、PI3K－p85、AKT、p－AKT、GLUT4 mRNA和蛋白表达水平显著降低;与模型对照组相比,加味温胆汤组INSR(β)、PI3K－p85、AKT、p－AKT、GLUT4 mRNA和蛋白表达水平显著升高。结论 加味温胆汤能有效降低肥胖型T2DM大鼠的血糖,改善葡萄糖耐量,其机制可能与调控PI3K/AKT－GLUT4通路改善IR相关。

关键词:加味温胆汤;2型糖尿病;ZDF大鼠;INSR/PI3K/AKT/GLUT4信号通路
中图分类号:R255.4 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)03-0007-07

Exploring Effect of Jiawei Wendan Decoction(加味温胆汤) in Improving IR in Obesity T2DM Rats Based on PI3K/AKT－GLUT4 Pathway

YAO Fengyun[1],HAN Yaoyao[1],ZHANG Kaiyin[1],JIANG Jielin[2],WANG Lin[2],
YANG Hongfang[3],LI Wen[3],ZHANG Huanyuan[1],CUI Yankun[1,2]
(1.College of Traditional Chinese Medicine,Jiangxi University of Chinese Medicine,Nanchang 330004,Jiangxi,China;
2.Formula－pattern Research Center,Jiangxi University of Chinese Medicine,Nanchang 330004,Jiangxi,China;
3.Key Laboratory of Prevention and Treatment of Immunological and Metabolic Diseases Related to Prescription and Syndrome,Nanchang 330004,Jiangxi,China)

Abstract:*Objective* To investigate the intervention effect and mechanism of Jiawei Wendan Decoction(加味温胆汤)on insulin resistance(IR) in obesity type 2 diabetes mellitus(T2DM) rats based on PI3K/AKT－GLUT4 signaling pathway. *Methods* Using high－fat feeding induced spontaneous diabetic obese rats(Zucker diabetic fatty,ZDF),5 SPF－grade 5 weeks old lean

基金项目:国家自然科学基金项目(82360897);江西省自然科学基金项目(20212BAB216007);江西省中医药管理局科技计划项目(2022A328)
作者简介:姚凤云(1975－),女,黑龙江绥化人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:方剂配伍规律与现代研究。
通讯作者:崔言坤(1991－),女,山东胶州人,副教授,硕士研究生导师,博士,研究方向:方剂作用机理及药效物质基础。E-mail:20201020@jxutcm.edu.cn。

control(fa/+) males were the blank controls, and 10 ZDF(fa/fa) male rats were randomly divided into model control group and Jiawei Wendan Decoction group. The concentration of Jiawei Wendan Decoction was 9.04 g/(kg·d), while the blank control group and the model control group were given the same volume ultrapure water daily by gavage for 6 weeks. Body weights, food intakes and the levels of fasting blood glucose(FBG) were measured regularly every week, and oral glucose tolerance test(OGTT) was performed at the end of the experiment. The mRNA and protein expression levels of insulin receptor-β(INSR-β), phosphoinositol 3-kinase(PI3K), protein kinase B(AKT), phosphorylated -protein kinase B(p-AKT) and glucose transporter 4 (GLUT4) were detected in skeletal muscle tissue by real-time fluorescence quantitative PCR experiment(RT-qPCR) and Western blotting experiment(WB). *Results* Compared with those of the blank control group, the rats of the model control group showed a significant increase in body weight in the early stage, and showed a significant decrease in body weight during the hyperglycemia stage. However, the food intake and FBG increased significantly, and the glucose tolerance decreased significantly. Compared with the model control group, the Jiawei Wendan Decoction group was able to significantly control weekly weight gain and food intake, significantly reducedthe FBG levels, and significantly increased the glucose tolerance. Compared with those in the blank control group, the mRNA and protein expression levels of INSR(β), PI3K-p85, AKT, p-AKT and GLUT4 were significantly reduced in the model control group. Compared with those in the model control group, the mRNA and protein expression levels of INSR(β), PI3K-p85, AKT, p-AKT and GLUT4 were significantly increased in the Jiawei Wendan Decoction group. *Conclusion* Jiawei Wendan Decoction can effectively reduce the blood glucose and improve the glucose tolerance. The mechanism may be related to the regulation of IR by the PI3K/AKT-GLUT4 pathway.

Keywords: Jiawei Wendan Decoction(加味温胆汤); type 2 diabetes mellitus(T2DM); ZDF rats; PI3K/AKT-GLUT4 signaling pathway

2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)是以葡萄糖和脂肪代谢紊乱、血浆葡萄糖水平增高为主要临床特点的代谢性疾病[1]。流行病学调查显示,约有90%的T2DM患者存在超重或肥胖,我国体质量指数(Body Mass Index, BMI)≥30 kg/m^{2}的人群糖尿病患病率为20.1%[2],若不加强管理及重视相关患者数量还会继续增加,将导致医疗和经济负担持续加重[3]。内脏脂肪组织是重要的胰岛素应答器官,研究表明其与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)呈正相关[4]。长期慢性炎症和脂肪组织过度扩张最终通过促进IR、脂肪细胞功能障碍和细胞死亡等,促进T2DM的发生发展[5-6]。

加味温胆汤是在温胆汤原方基础上加黄芪、白芥子、丹参组成。研究发现,温胆汤可影响肥胖代谢相关基因的表达[7],且课题组前期研究发现加味温胆汤可以调控磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)信号通路改善大鼠营养性肥胖[8]。PI3K/AKT信号通路是糖脂代谢的经典通路[9-10],而肥胖型T2DM的发生发展与脂肪组织引发胰岛素敏感性组织IR密不可分[11]。基于中医"治未病"的思想,本实验采取自发性肥胖T2DM(Zucker diabetic fatty, ZDF)大鼠为模型,观察加味温胆汤对糖脂代谢的影响,深入探究加味温胆汤干预肥胖型T2DM大鼠IR的相关作用机制,为中医药防治肥胖,减缓肥胖-IR的进程提供实验依据。

1 材料

1.1 动物

SPF级ZDF(fa/fa)大鼠10只,瘦型对照(fa/+)(Lean Zucker, LZ)大鼠5只,体质量(100±15) g,5周龄,均为雄性,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,动物许可证号:SCXK(京)2021-0006。空白对照组予普通饲料,其余各组予诱导饲料(Purina 5008)。动物饲养在江西中医药大学实验动物中心,并严格控制条件:温度(25±1)℃,相对湿度(55±10)%,12 h明暗循环。本实验开展经江西中医药大学实验动物伦理委员会审查批准,批准号:JZLLSC20240570。

1.2 试验药物

加味温胆汤由法半夏10 g(安徽盛林国药饮片有限公司,批号:cp-498-240101),竹茹10 g(安国市远光药业有限公司,批号:396220601),枳实10 g(广东元德中药饮片有限公司,批号:c-24008),陈皮10 g(安徽盛林国药饮片有限公司,批号:cp-128-230401),茯苓7.5 g(湖南神舟中药饮片有限公司,批号:220606),黄芪15 g(邵阳神农中药科技发展有限公司,批号:240103),白芥子10 g(河北联康药业有限公司,批号:2304010153),丹参10 g(安徽盛林国药饮片有限公司,批号:cp-044-211201),炙甘草5 g(山东万福堂中药饮片有限公司,批号:240601),大枣3 g(四川奏巴本草药业有限公司,批号:240701),生姜5 g组成。处方中药材饮片置于烧杯中,加10倍量纯水,室温下浸泡1 h;置于中药煎药壶中,中火煎煮2次,每次50 min,合并2次滤液,浓缩至1 g/mL,放入4 ℃冰箱备用。

1.3 试剂

Triquick Reagent总RNA提取试剂、高效RIPA组织/细胞裂解液(北京索莱宝科技有限公司,货号:R1100、R0010)、BCP(深圳百凯美生物技术有限公司,货号:BKM-LF-T50)、葡萄糖、异丙醇、无水乙醇(西陇科学股份有限公司,货号:211027、

230104、240708A）、DEPC 水（武汉赛维尔生物科技有限公司，货号：G4700）、BCA 蛋白定量试剂盒（江苏康为世纪生物科技股份有限公司，货号：CW0014S）、胰岛素 β 受体[insulin receptor－β，INSR（β）]，PI3K－p85、AKT、磷酸化蛋白激酶 B（phosphorylated－protein kinase B，p－AKT）抗体（美国 CST 公司，货号：3025S、4292S、9272S、9271S）、GLUT4 抗体（英国 Abcam 公司，货号：Ab216661）、β－actin 抗体（上海埃必威生物技术有限公司，货号：AB0035）。

1.4 仪器

高通量冷冻研磨器（宁波新芝生物科技股份有限公司，Scientz－48L）、全波长酶标仪（美国 Molecular Devices 公司，SpectraMax 190）、实时荧光定量 PCR 仪、小型垂直电泳仪、转印电泳仪系统、凝胶成像分析系统（美国 Bio－Rad 公司，CFX 96 Touch、Mini－PROTEAN Tetra、Trans－Blot SD、ChemiDoc XRS＋）、高速冷冻离心机（德国 Eppendorf 公司，5430R）、血糖仪（罗氏血糖健康医护公司，卓越金采）。

2 方法

2.1 分组、造模及给药

5 周龄大鼠经适应性喂养 1 周后，将 5 只 LZ 大鼠分为空白对照组，10 只 ZDF 大鼠根据体质量随机分为模型对照组和加味温胆汤组。空白对照组大鼠给予全价营养颗粒饲料，模型对照组和加味温胆汤组给予 Purina 5008 饲料。自由饮食饮水。

在 ZDF 大鼠中，高血糖最初表现在 7 周龄左右，喂养 Purina 5008 的所有肥胖雄性大鼠在 12 周龄时都完全糖尿病[12]。从 6 周龄开始，进行加味温胆汤给药预防和治疗糖尿病的发生发展，加味温胆汤的给药剂量为 9.04 $g \cdot kg^{-1}$，给药体积为 10 $mL \cdot kg^{-1}$，空白对照组和模型对照组给予等量纯水灌胃，各组每天上午 9 时给药，给药 6 周。

2.2 样本制备

末次给药后禁食不禁水，麻醉大鼠后进行腹主动脉取血，离心收集血清进行后续检测；收集每只大鼠的同一部位骨骼肌组织，4 ℃ PBS 溶液清洗，滤纸吸干，一部分置于 2 mL 无菌冻存管中，－80 ℃保存备用于后续蛋白免疫印迹（Western Blotting，WB）和实时荧光定量 PCR（Real－time quantitative polymerase chain reaction，RT－qPCR）实验。

2.3 观测指标及方法

2.3.1 一般情况 实验期间观察大鼠毛色、精神状态、活动、排便、进食饮水，定期检测体质量等情况。

2.3.2 空腹血糖检测 在给药前第 0 周，给药后 2 周、3 周、4 周、5 周共 6 个时间节点尾静脉取血，每周固定时间用血糖仪测定空腹血糖。

2.3.3 口服葡萄糖耐量试验（Oral glucose tolerance test，OGTT） 在给药的第 6 周结束时进行 OGTT，大鼠禁食不禁水 12 h，予大鼠葡萄糖溶液 2 g/（kg·bw）灌胃后，在 0、30、60、90 和 120 min 时测定血糖。根据各组每个时间点的血糖值来计算曲线下面积（Area Under Curve，AUC），公式为 AUC＝0 min＋30 min×0.25＋（30 min＋60 min）×0.25＋（60 min＋90 min）×0.5＋（90 min＋120 min）×0.5。

2.3.4 骨骼肌 PI3K/AKT－GLUT4 通路相关蛋白表达检测 把骨骼肌组织裂解、离心，BCA 定量，提取总蛋白。每孔加入 30 μg 蛋白进行 SDS－PAGE 电泳，电泳结束后把蛋白电转至 PVDF 膜上，将 PVDF 膜放入快速无蛋白封闭液中摇床封闭。封闭结束后分别加 GLUT4（1∶1500）、INSR（1∶1000）、PI3K－p85（1∶1000）、AKT（1∶1000）、p－AKT（1∶1000）、β－actin（1∶1000），一抗 4 ℃孵育过夜。TBST 洗膜 3 次，5 min/次，二抗（1∶1000）于摇床上室温孵育 60 min，TBST 洗膜 3 次，10 min/次，将 ECL 发光液均匀覆盖 PVDF 膜，在凝胶成像系统下进行蛋白条带成像，使用 Image Lab 6.0 软件分析光密度值，以确定各蛋白的相对表达水平。

2.3.5 骨骼肌 PI3K/AKT－GLUT4 通路相关因子 mRNA 表达检测 Trizol 法进行骨骼肌组织总 RNA 提取，按照百凯美试剂盒说明书将 RNA 逆转录为 cDNA，将上步获得的 cDNA 溶液按 AceQ qPCR SYBR Green Master Mix 试剂盒 RT－qPCR 20 μL 反应体系配制溶液，所有样本均设 3 个平行孔，采用 $2^{-\Delta\Delta ct}$ 法计算目的基因表达量相对于内参 β－actin 的倍数来比较基因的表达差异。引物由华大基因协助合成。见表 1。

表 1 引物序列

基因名称	引物序列（5'－3'）	大小/（bp）
GLUT4	F：CGCGGCCTCCTATGAGATAC	57
	R：CCTGAGTAGGCGCCAATGA	
FoxO1	F：GGCGGGCTGGAAGAATTCAA	121
	R：ACTCTTGCCTCCCTCTGGAT	
AKT 值	F：GCTTCTACGGTGCGGAGATTGTGT	125
	R：GTCCGTTATCTTGATGTGCCCGTC	
PI3K－P85	F：ACTCCGACTTCATGATCCCGT	72
	R：CATCTAGGATGGACGCTCCTCA	
INSR	F：GGCCCGATGCTGAGAACA	188
	R：CGTCATTCCAAAGTCTCCGA	
β－actin	F：GCAGGAGTACGATGAGTCCG	74
	R：ACGCAGCTCAGTAACAGTCC	

2.4 统计学分析

数据使用 SPSS 25.0 软件，通过单因素方差分析评估组间差异。数据以均数±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

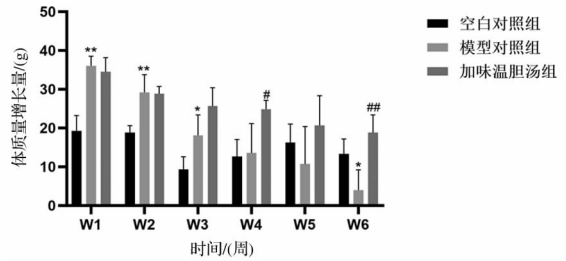
3 结果

3.1 加味温胆汤对肥胖型 T2DM 大鼠体质量增长量的影响

与空白对照组大鼠相比，模型对照组大鼠体质量初期显著增长，在其高血糖阶段，模型对照组大鼠体质量出现明显下降趋势（$P < 0.05$，$P < 0.01$），符合 T2DM“消瘦”的典型临床表现；与模型对照组大鼠相比，加味温胆汤组体质量增长水平相对稳定，呈缓慢下降的趋势（$P < 0.05$，$P < 0.01$）。见图 1。

3.2 加味温胆汤对肥胖型 T2DM 大鼠摄食量的影响

结果显示，与空白对照组大鼠相比，模型对照组大鼠每周摄食量显著增加（$P < 0.01$），与模型对照组大鼠相比，在实验



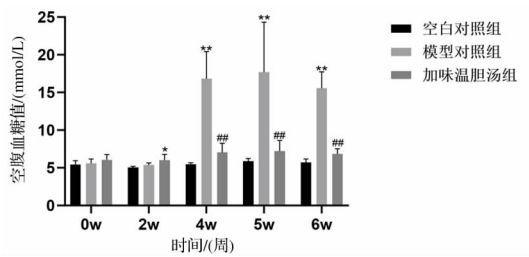
注：* 与空白对照组比较，$P<0.05$；* * 与空白对照组比较，$P<0.01$；# 与模型对照组比较，$P<0.05$；## 与模型对照组比较，$P<0.01$。

图 1 加味温胆汤对肥胖型 T2DM 大鼠体质量增长量的影响

第 2 周开始加味温胆汤组大鼠摄食量显著降低（$P<0.01$），且伴随实验进程，两者摄食量差距逐步加大（$P<0.01$）。见插页Ⅻ图 2。

3.3 加味温胆汤对肥胖型 T2DM 大鼠空腹血糖的影响

与空白对照组大鼠相比，从实验第 4 周起模型对照组大鼠空腹血糖显著升高（$P<0.01$），与模型对照组大鼠相比，加味温胆汤组大鼠空腹血糖显著降低（$P<0.01$）。见图 3。



注：* 与空白对照组比较，$P<0.05$；* * 与空白对照组比较，$P<0.01$；## 与模型对照组比较，$P<0.01$。

图 3 加味温胆汤对肥胖型 T2DM 大鼠空腹血糖的影响

3.4 加味温胆汤对肥胖型 T2DM 大鼠口服葡萄糖耐量的影响

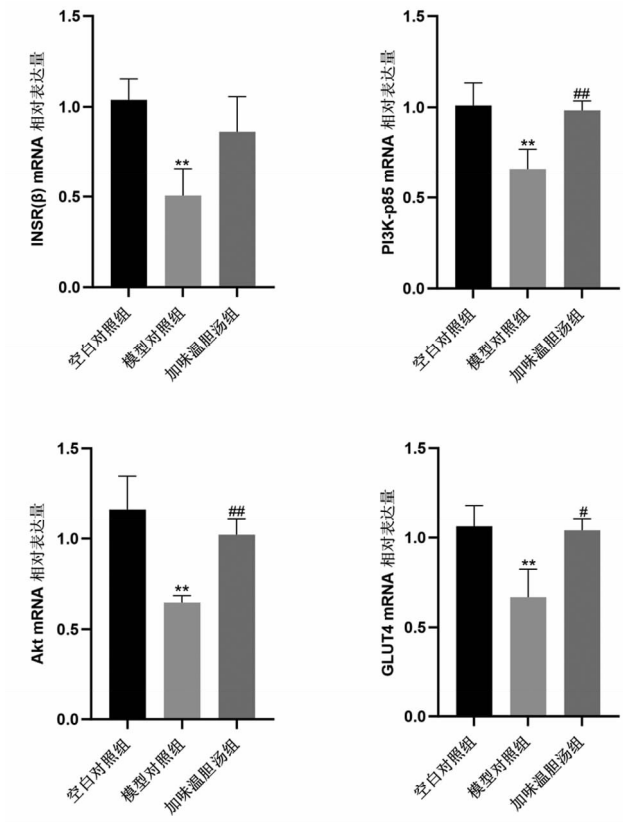
由 OGTT 实验可得，灌胃葡萄糖溶液后，与空白对照组大鼠相比，模型对照组大鼠每个时间点血糖值均显著上升（$P<0.01$）；与模型对照组大鼠相比，加味温胆汤组每个时间点血糖值显著下降（$P<0.05$，$P<0.01$）。见插页Ⅻ图 4A。与空白对照组大鼠相比，模型对照组大鼠 AUC 显著增加（$P<0.01$）；与模型对照组大鼠相比，加味温胆汤组大鼠 AUC 值显著降低（$P<0.01$），见插页Ⅻ图 4B。

3.5 加味温胆汤对肥胖型 T2DM 大鼠骨骼肌 INSR（β）、PI3K－p85、AKT 和 GLUT4 mRNA 表达的影响

与空白对照组相比，模型对照组大鼠骨骼肌组织 INSR（β）、PI3K－p85、AKT、GLUT4 mRNA 表达显著降低（$P<0.01$），与模型对照组相比，加味温胆汤组 INSR（β）、PI3K－p85、AKT、GLUT4 mRNA 表达显著升高（$P<0.05$，$P<0.01$）。见图 5。

3.6 加味温胆汤对肥胖型 T2DM 大鼠骨骼肌 INSR（β）、PI3K－p85、AKT、p－AKT 和 GLUT4 蛋白表达水平的影响

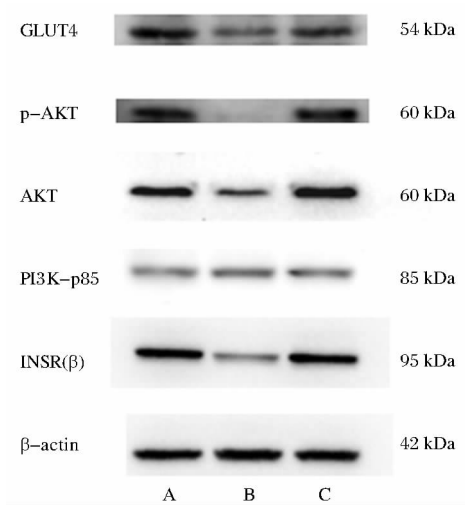
与空白对照组相比，模型对照组大鼠骨骼肌组织 INSR



注：* * 与空白对照组比较，$P<0.01$；# 与模型对照组比较，$P<0.05$；## 与模型对照组比较，$P<0.01$。

图 5 各组大鼠 INSR（β）、PI3K－p85、AKT、GLUT4 mRNA 表达水平

（β）、PI3K－p85、AKT、GLUT4 蛋白表达水平显著降低（$P<0.05$）；与模型对照组相比，加味温胆汤组 INSR（β）和 p－AKT 蛋白表达水平显著升高（$P<0.01$），AKT 和 GLUT4 蛋白相对表达显著升高（$P<0.05$），PI3K－p85 蛋白表达水平有升高趋势，但差异无显著统计学意义。见图 6 和图 7。

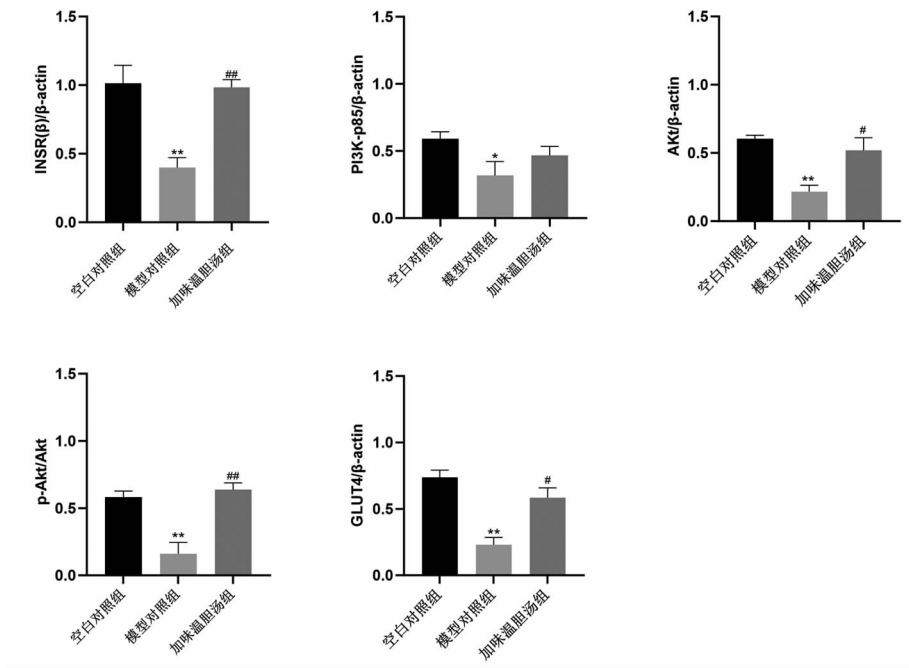


注：A. 空白对照组；B. 模型对照组；C. 加味温胆汤组。

图 6 各组大鼠 INSR（β）、PI3K－p85、AKT、p－AKT、GLUT4 蛋白条带

4 讨论

肥胖即超出了脂肪组织的承受能力，导致其脂质异常堆



注：*与空白对照组比较，$P<0.05$；**与空白对照组比较，$P<0.01$；#与模型对照组比较，$P<0.05$；##与模型对照组比较，$P<0.01$。

图7 各组大鼠INSR(β)、PI3K－p85、AKT、p－AKT、GLUT4蛋白相对表达

积，从而诱发内分泌功能障碍和脂肪因子调节异常[13-15]。脂质异常堆积会导致骨骼肌、胰腺、肝脏等组织胰岛素敏感性降低[16]，使胰岛素与组织细胞上的胰岛素受体结合受阻，促进血糖升高。而机体为维持血糖稳定代偿性分泌胰岛素，引发的高胰岛素血症[17]，诱使脂肪组织进一步异常堆积，加重肥胖，损害肝脏和骨骼肌等组织中的糖脂代谢，继而出现IR[18-19]。而IR贯穿T2DM发生发展的全过程。ZDF大鼠是由遗传性肥胖基因突变导致的糖耐量受损并进一步引发IR，具有肥胖和多食、高血糖、多尿等糖尿病的典型临床表现，其血糖浓度可较长时间维持在较高水平[12]，是肥胖型T2DM的精确动物模型。因此，在本研究中，我们采用ZDF大鼠为模型来探究加味温胆汤对肥胖T2DM大鼠IR的影响。

肥胖型T2DM属中医“消渴”“脾瘅”等范畴。《石室秘录·肥治法》云：“肥人多痰，乃气虚也。虚则气不能运行，故痰生之”。脾为气血生化之源，主运化。过食肥甘厚味、劳倦内伤等损伤脾胃，致脾虚失于运化，水谷不能正常转化为精微物质，水湿停于中焦，聚湿为痰，痰瘀内阻，发为肥胖[20-21]。故“脾虚”是肥胖产生的根源，痰瘀是脾虚的病理产物，宜治以益气健脾、化痰逐瘀之法。温胆汤是中医临床治疗“痰湿、痰热郁阻”证的名方，本实验所选加味温胆汤由国医大师段富津基于肥胖虚、痰、瘀的病机，在温胆汤原方基础上加黄芪、白芥子、丹参3味药物而成，全方在祛痰基础上，兼有益气健脾、活血化瘀之功[22]。研究表明，温胆汤加减治疗脾虚痰瘀型糖尿病前期，可明显改善患者糖脂代谢[23]。本实验结果证实，在ZDF大鼠高血糖阶段，模型对照组大鼠体质量出现明显下降趋势，表明其机体可能无法正常利用营养物质和摄取外周葡萄糖，表现为T2DM的典型临床症状“消瘦”，同时空腹血糖值连续3周≥11.1 mmol/L，符合T2DM的模型标准[24]；OGTT曲线下面积显著升高提示模型对照组大鼠糖耐量受损，已发展为肥胖型2型糖尿病；而加味温胆汤可明显减缓ZDF大鼠的摄食量且其体质量增长呈相对稳定趋势，改善ZDF大鼠“消瘦”的临床表现，显著降低其空腹血糖与口服糖耐量。提示加味温胆汤可以有效减轻糖耐量受损，改善糖代谢紊乱，起到“未病先防”的效果。

骨骼肌是胰岛素作用的主要靶组织，胰岛素介导的葡萄糖代谢80%以上由骨骼肌负责，是糖脂代谢的主要场所[25]。现代研究表明，骨骼肌由于肌间脂肪积累，导致骨骼肌功能受损[26]，降低其对葡萄糖的摄取和利用，影响胰岛素敏感性，诱导和加剧IR。而IR机制极为复杂，涉及PI3K/AKT、AMPK、MAPK和NF－κB等相关细胞因子和信号通路[27]。GLUT4信号通路是胰岛素信号传导经典通路，是IR发展的主要机制[28]。胰岛素不仅调节葡萄糖代谢，在脂质代谢中也起着至关重要的作用[29]。INSR作为骨骼肌膜上与胰岛素结合的受体，当其与胰岛素结合时，其下游蛋白IRS－1磷酸化，特异性识别PI3K的调控亚基PI3K－p85，激活依赖的丝氨酸/苏氨酸激酶AKT[30]。AKT磷酸化后激活调节细胞代谢、增殖、分化、凋亡等信号通路的级联反应，促使包裹GLUT4蛋白的细胞质囊泡易位进入细胞膜，启动葡萄糖摄取，降低细胞外环境中的葡萄糖水平。GLUT4作为葡萄糖转运蛋白，在胰岛素刺激后介导葡萄糖转运[31]，机体糖代谢与组织对葡萄糖的摄取密切相关，但葡萄糖不能直接通过细胞膜的脂质双层结构，需要细胞膜上葡萄糖转运体的协助。因此，该信号传导通路中任何蛋

白表达的改变都可能引发骨骼肌组织胰岛素的敏感性降低,诱导及加重 IR。本研究结果显示,加味温胆汤骨骼肌 INSR(β)、PI3K－p85、AKT、p－AKT、GLUT4mRNA 和蛋白表达均上调,提示加味温胆汤可以上调下游关键靶点 AKT 的磷酸化,促进 GLUT4 易位,摄取葡萄糖,胰岛素敏感性提高,改善 IR。

综上,加味温胆汤可以显著降低肥胖型 T2DM 大鼠的空腹血糖和减轻糖耐量受损,提高骨骼肌组织的胰岛素敏感性,从而防治 IR 和延缓肥胖 T2DM 的发展进程,其机制可能与激活 PI3K/AKT－GLUT4 信号通路有关,为临床应用加味温胆汤提供有效数据支撑。但加味温胆汤成分复杂,其可能通过多种机制改善 T2DM,在后续研究中将进一步挖掘其成分作用机制。

参考文献

[1] KAHN S E, COOPER M E, DEL PRATO S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future[J]. Lancet, 2014, 383(9922):1068－1083.

[2] 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)(上)[J]. 中国实用内科杂志,2021,41(8):668－695.

[3] LIU J, LIU M, CHAI Z, et al. Projected rapid growth in diabetes disease burden and economic burden in China: a spatio－temporal study from 2020 to 2030[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2023, 33:100700.

[4] ZHANG Y, DU M, LI Z, et al. The correlation between visceral fat area to skeletal muscle mass ratio and multiorgan insulin resistance in Chinese population with obesity[J]. Int J Endocrinol, 2024, 2024:1297584.

[5] SUN K, KUSMINSKI C M, SCHERER P E. Adipose tissue remodeling and obesity[J]. J Clin Invest, 2011, 121(6):2094－2101.

[6] PERRY R J, CAMPOREZ J G, KURSAWE R, et al. Hepatic acetyl CoA links adipose tissue inflammation to hepatic insulin resistance and type 2 diabetes[J]. Cell, 2015, 160(4):745－758.

[7] 杨海燕,李锦超,任美玲,等. 温胆汤对肥胖代谢相关基因 B4galt7、Sc5d 启动子甲基化及表达的影响[J]. 辽宁中医杂志,2024,51(7):177－183.

[8] 姚凤云,张蓉,左铮云,等. 加味温胆汤调控 INSR/PI3K/Akt/GLUT4 信号通路抗雄性幼鼠营养性肥胖机制研究[J]. 中华中医药学刊,2021,39(9):1－4.

[9] GAO Y, ZHANG M, WU T, et al. Effects of D－Pinitol on insulin resistance through the PI3K/Akt signaling pathway in Type 2 diabetes mellitus rats[J]. J Agric Food Chem, 2015, 63:6019－6026.

[10] MACKENZIE R W, ELLIOTT B T. Akt/PKB activation and insulin signaling: a novel insulin signaling pathway in the treatment of type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2014, 7:55－64.

[11] ORLIAGUET L, EJLALMANESH T, ALZAID F. Metabolic and molecular mechanisms of macrophage polarisation and adipose tissue insulin resistance[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(16):5731.

[12] SHIOTA M, PRINTZ R L. Diabetes in Zucker diabetic fatty rat[J]. Methods Mol Biol, 2012, 933:103－123.

[13] FANG L, GUO F, ZHOU L, et al. The cell size and distribution of adipocytes from subcutaneous and visceral fat is associated with type 2 diabetes mellitus in humans[J]. Adipocyte, 2015, 4(4):273－279.

[14] 李想,董文婷,霍金海,等. 脂肪组织与代谢性疾病的研究进展[J]. 黑龙江中医药,2021,50(3):454－455.

[15] 何晴,范朝华,杨宏杰. 基于脂肪因子调节胰岛素抵抗及几种中药成分研究[J]. 浙江中医药大学学报,2016,40(12):952－956.

[16] LONGO M, ZATTERALE F, NADERI J, et al. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity－associated metabolic complications[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(9):2358.

[17] XU ZD, ZHANG W, LIU M, et al. Analysis on the pathogenic genes of 60 Chinese children with congenital hyperinsulinemia[J]. Endocr Connect, 2018, 7(12):1251－1261.

[18] MCNELIS J C, OLEFSKY J M. Macrophages, immunity, and metabolic disease[J]. Immunity, 2014, 41(1):36－48.

[19] SMITH U, KAHN B B. Adipose tissue regulates insulin sensitivity: Role of adipogenesis, denovo lipogenesis and novel lipids[J]. Intern Med, 2016, 280:465－475.

[20] 赵燕燕. 基于脾虚论治肥胖型 2 型糖尿病[J]. 中国中医药现代远程教育,2024,22(19):74－77.

[21] 喻松仁,邓逸菲,张一文,等. 从中医痰湿相关理论探讨调控自噬干预肥胖的理论依据[J]. 中华中医药学刊,2023,41(4):135－138.

[22] 姚凤云,彭仁才,刘成,等. 加味温胆汤及其拆方配伍抗大鼠营养性肥胖的药效学研究[J]. 时珍国医国药,2012,23(8):1923－1924.

[23] 杨清. 基于“三焦气化”理论探讨温胆汤加减对糖尿病前期人群的干预研究[D]. 南昌:江西中医药大学,2022.

[24] 黄湘宁,姚心怡,谭艳,等. 基于数据挖掘的 2 型糖尿病动物模型应用分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(2):159－165.

[25] ABDUL－GHANI M A, DEFRONZO R A. Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle[J]. J Biomed Biotechnol, 2010, 2010:476279.

[26] 刘兰芳,徐晓阳,齐园圃. 衰老对骨骼肌脂代谢的相关调控因子的影响[J]. 体育科技文献通报,2021,29(12):209－210.

[27] CAO R, TIAN H, ZHANG Y, et al. Signaling pathways and intervention for therapy of type 2 diabetes mellitus[J]. MedComm, 2023, 4(3):e283.

[28] KNUDSEN J R, PERSSON K W, HENRIQUEZ－OLGUIN C, et al. Microtubule－mediated GLUT4 trafficking is disrupted in insulin－resistant skeletal muscle[J]. Elife, 2023, 12:e83338.

[29] PETERSEN M C, SHULMAN G I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance[J]. Physiol Rev, 2018, 98(4):2133－2223.

[30] 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.

[31] DIMITRIADIS G, MITROU P, LAMBADIARI V, et al. Insulin effects in muscle and adipose tissue[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 93(1)1:S52－S59.

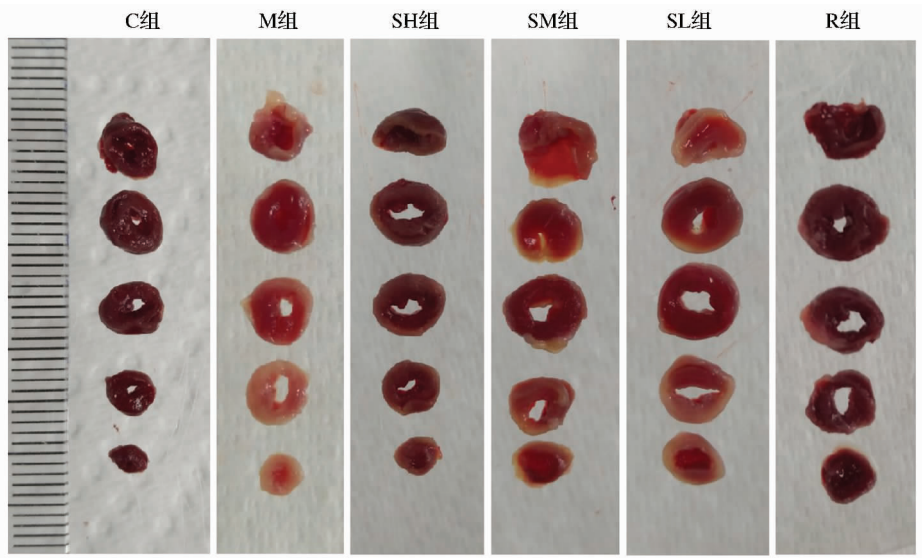
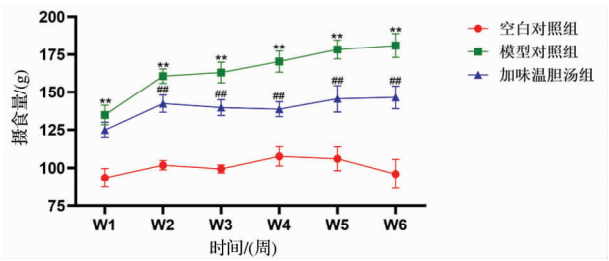


图 3　小鼠心脏 TTC 染色图

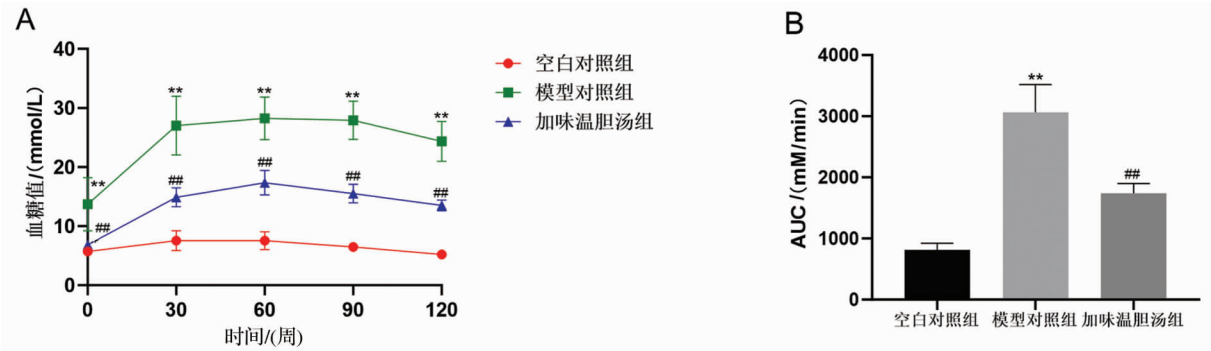
基于 PI3K/AKT－GLUT4 通路探讨加味温胆汤改善肥胖型 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的作用

（正文见 7－12 页）



注：＊＊与空白对照组比较，$P<0.01$；##与模型对照组比较，$P<0.01$。

图 2　加味温胆汤对肥胖型 T2DM 大鼠摄食量的影响



注：＊＊与空白对照组比较，$P<0.01$；##与模型对照组比较，$P<0.01$。

图 4　加味温胆汤对肥胖型 T2DM 大鼠 OGTT 的影响