参七糖络方对 2 型糖尿病大鼠骨骼肌胰岛素抵抗及 IRS1/PI3K/GLUT4 信号通路的影响*

肖露露[1]，李钦[2,3✉]，梁永林[4]，崔泽方[4]，寇宁[3]，曾建荣[5]，张玉香[3]

1. 三亚学院健康产业管理学院，海南 三亚 572000；2. 湖南医药学院，湖南 怀化 418000；3. 甘肃卫生职业学院，甘肃 兰州 730300；4. 甘肃中医药大学，甘肃 兰州 730000；5. 陇南市妇幼保健医院，甘肃 陇南 742500

摘要：目的：观察参七糖络方对 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）大鼠骨骼肌胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）的影响，并基于胰岛素受体底物 1（insulin receptor substrate 1，IRS1）/磷脂酰肌醇 3 激酶（phosphatidylinositol－3－kinase，PI3K）/葡萄糖转运蛋白 4（glucose transporter 4，GLUT4）信号通路探讨相关作用机制。方法：从 80 只 SD 大鼠中随机选取 12 只作为空白组（CK 组），其余大鼠采用高糖高脂饮食联合链脲佐菌素诱导建立 T2DM 模型。将成模大鼠随机分为模型组（M 组）、二甲双胍组（metformin，MET 组，0.18 g·kg^{-1}）、参七糖络方高剂量组（SQ－H 组，53.6 g·kg^{-1}）、参七糖络方中剂量组（SQ－M 组，26.8 g·kg^{-1}）、参七糖络方低剂量组（SQ－L 组，13.4 g·kg^{-1}），每组 12 只，连续灌胃 4 周。末次灌胃后，检测大鼠空腹血糖（fasting blood glucose，FBG），并进行口服葡萄糖耐量试验（oral glucose tolerance test，OGTT）；采用 HE 染色观察骨骼肌病理形态；ELISA 与生化法检测血清空腹胰岛素（fasting insulin，FINS）、糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，GHb）、甘油三酯（triglyceride，TG）、总胆固醇（total cholesterol，TC）、高密度脂蛋白胆固醇（high－density lipoprotein cholesterol，HDL－C）、低密度脂蛋白胆固醇（low－density lipoprotein cholesterol，LDL－C）水平；Western blot 法检测骨骼肌胰岛素受体（insulin receptor，INSR）、GLUT4、IRS1、磷脂酰肌醇 3 激酶 p85 亚基（phosphoinositide 3－kinase p85 subunit，PI3Kp85）蛋白及其磷酸化水平；q－PCR 法检测骨骼肌 *IRS1*、*PI3Kp85*、*GLUT4* mRNA 及 *miRNA144* 水平。结果：（1）与 CK 组比较，M 组大鼠体质量减少（$P<0.01$），肌纤维排列紊乱且可见波浪样变性，FBG、GHb、FINS、胰岛素抵抗指数（homeostasis model assessment of insulin resistance，HOMA－IR）升高（$P<0.01$），血清 LDL－C、TC、TG 水平升高（$P<0.01$），HDL－C 水平降低（$P<0.01$），OGTT 各时间点 FBG 及曲线下面积（area under the curve，AUC）升高（$P<0.01$），骨骼肌 INSR、p－IRS1/IRS1、p－PI3Kp85/PI3Kp85、GLUT4 蛋白表达水平降低（$P<0.01$），骨骼肌 *IRS1*、*PI3Kp85*、*GLUT4* mRNA 表达水平降低（$P<0.01$），*miRNA144* 表达水平升高（$P<0.01$）。（2）与 M 组比较，MET 组与 SQ－H 组大鼠体质量增加（$P<0.05$），骨骼肌病理形态明显改善，FBG、GHb、FINS、HOMA－IR 降低（$P<0.01$），血清 LDL－C、TC、TG 水平降低（$P<0.01$），HDL－C 水平升高（$P<0.01$），OGTT 各时间点 FBG 及 AUC 降低（$P<0.01$），骨骼肌 INSR、GLUT4、p－IRS1/IRS1、p－PI3Kp85/PI3Kp85 蛋白表达水平升高（$P<0.01$），骨骼肌 *IRS1*、*PI3Kp85*、*GLUT4* mRNA 表达水平升高（$P<0.01$），*miRNA144* 表达水平降低（$P<0.01$）。结论：参七糖络方可改善 T2DM 大鼠骨骼肌 IR，其机制可能与激活骨骼肌 IRS1/PI3K/GLUT4 信号通路有关。

关键词：参七糖络方；2 型糖尿病；胰岛素抵抗；骨骼肌；IRS1/PI3K/GLUT4 信号通路；大鼠

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2026.07.227

中图分类号：R285.5　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2026)07－1541－08

* **基金项目**：三亚学院 2024 年度中青年教师专项培养项目（科研类）（USYJSPY24－73）；2022 年度甘肃省中医药科研立项课题项目（GZKP－2022－41）；甘肃省 2023 年高校教师创新基金项目（2023－A－298）

作者简介：肖露露（1995－），女，甘肃陇南人，医学硕士，研究方向：中医治则治法及其应用研究。

✉**通信作者**：李钦，医学博士，教授，硕士研究生导师，研究方向：中医药防治内分泌代谢性疾病的基础与临床研究。E－mail：534742782@qq.com

Effect of Shenqi Tangluo Formula on Skeletal Muscle Insulin Resistance and IRS1/PI3K/GLUT4 Signaling Pathway in Type 2 Diabetic Rats

XIAO Lulu[1], LI Qin[2,3], LIANG Yonglin[4], CUI Zefang[4], KOU Ning[3], ZENG Jianrong[5], ZHANG Yuxiang[3]

1. School of Health Industry Management, Sanya University, Sanya Hainan China 572000; 2. Hunan University of Medicine, Huaihua Hunan China 418000; 3. Gansu Health Vocational College, Lanzhou Gansu China 730300; 4. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou Gansu China 730000; 5. Longnan Maternal and Child Health Hospital, Longnan Gansu China 742500

Abstract: Objective: To observe the effect of Shenqi Tangluo Formula on skeletal muscle insulin resistance (IR) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) rats, and to explore the related mechanism based on the insulin receptor substrate 1 (IRS1)/phosphatidylinositol - 3 - kinase (PI3K)/glucose transporter 4 (GLUT4) signaling pathway. Methods: Twelve of 80 SD rats were randomly selected as the blank group (CK group), and the remaining rats were induced to establish a T2DM model using a high - sugar and high - fat diet combined with streptozotocin. The modeled rats were randomly divided into the model group (M group), metformin group (MET group, 0.18 g · kg^{-1}), high - dose Shenqi Tangluo Formula group (SQ - H group, 53.6 g · kg^{-1}), medium - dose Shenqi Tangluo Formula group (SQ - M group, 26.8 g · kg^{-1}), and low - dose Shenqi Tangluo Formula group (SQ - L group, 13.4 g · kg^{-1}), with 12 rats in each group, administered by gavage for 4 consecutive weeks. After the last gavage, fasting blood glucose (FBG) of the rats was measured, and an oral glucose tolerance test (OGTT) was conducted; HE staining was used to observe skeletal muscle pathological morphology; ELISA and biochemical methods were used to detect serum fasting insulin (FINS), glycosylated hemoglobin (GHb), triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high - density lipoprotein cholesterol (HDL - C), and low - density lipoprotein cholesterol (LDL - C) levels; Western blot was used to detect skeletal muscle insulin receptor (INSR), GLUT4, IRS1, phosphoinositide 3 - kinase p85 subunit (PI3Kp85) protein and their phosphorylation levels; q - PCR was used to detect skeletal muscle *IRS1*, *PI3Kp85*, *GLUT4* mRNA, and *miRNA144* levels. Results: (1) Compared with the CK group, rats in the M group showed reduced body weight ($P < 0.01$), disordered muscle fiber arrangement with visible wavy degeneration, elevated FBG, GHb, FINS, and insulin resistance index (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA - IR) ($P < 0.01$), increased serum LDL - C, TC, and TG levels ($P < 0.01$), decreased HDL - C levels ($P < 0.01$), elevated FBG at each time point of OGTT and area under the curve (AUC) ($P < 0.01$), decreased protein expression levels of skeletal muscle INSR, p - IRS1/IRS1, p - PI3Kp85/PI3Kp85, and GLUT4 ($P < 0.01$), decreased mRNA expression levels of skeletal muscle IRS1, PI3Kp85, and GLUT4 ($P < 0.01$), and increased expression level of miRNA144 ($P < 0.01$). (2) Compared with the M group, rats in the MET group and SQ - H group showed increased body weight ($P < 0.05$), significantly improved skeletal muscle pathological morphology, decreased FBG, GHb, FINS, and HOMA - IR ($P < 0.01$), decreased serum LDL - C, TC, and TG levels ($P < 0.01$), increased HDL - C levels ($P < 0.01$); decreased FBG at each OGTT time point and reduced AUC ($P < 0.01$); increased protein expression levels of skeletal muscle INSR, GLUT4, p - IRS1/IRS1, and p - PI3Kp85/PI3Kp85 ($P < 0.01$); increased mRNA expression levels of skeletal muscle *IRS1*, *PI3Kp85*, and *GLUT4* ($P < 0.01$), and decreased expression level of miRNA144 ($P < 0.01$). Conclusion: Shenqi Tangluo Formula can improve skeletal muscle insulin resistance in T2DM rats, which may be related to activation of the skeletal muscle IRS1/PI3K/GLUT4 signaling pathway.

Key words: Shenqi Tangluo Formula; type 2 diabetes mellitus; insulin resistance; skeletal muscle; IRS1/PI3K/GLUT4 signaling pathway; rat

2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)是现代社会高发的慢性代谢疾病之一,临床以持续性高血糖为主要表现,病程后期可伴随多种严重并发症,预后较差[1]。目前,临床上多使用降糖药物进行治疗,但长期疗效并不理想[2]。T2DM 发病机制复杂,其中,胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)为其主要病理环节,是病理机制与药理机制研究的重点方向[3]。IR 状态下,葡萄糖代谢异常主要发生在骨骼肌,胰岛素可通过调控细胞内胰岛素信号通路等信号级联在骨骼肌中的传导而调控葡萄糖代谢[4-5]。胰岛素受体底物 1(insulin receptor substrate 1, IRS1)/磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol - 3 - kinase, PI3K)/葡萄糖转运蛋白 4(glucose transporter 4, GLUT4)信号通路是稳定血糖、维持胰岛素功能、促进骨骼肌中葡萄糖转运的经典胰岛素信号通路,其传导障碍与 IR 发生关系密切[6]。研究表明,多种 miRNA 参与调节

胰岛素信号通路的相关蛋白级联，其中，*miRNA144* 以 *IRS1* 为靶基因，高表达时会降低 IRS1 表达并抑制胰岛素信号通路[7-8]。因此，有效调控 *miRNA144* 表达与 IRS1/PI3K/GLUT4 信号通路，可能是减轻与防治 T2DM－IR 的关键环节。

参七糖络方为仝小林院士依据 T2DM“中满内热、气阴两虚”的病机特点，在经方葛根芩连汤基础上加味组合而成，临床疗效颇佳，但具体作用机制尚不明确[9-10]。本研究观察参七糖络方对 T2DM 模型大鼠骨骼肌 IRS1/PI3K/GLUT4 信号通路的影响，探究其改善 IR 的作用机制，以期为该方的临床应用提供基础依据。

1　实验材料

1.1　动物　SPF 级雄性 SD 大鼠 80 只，体质量（200 ±20）g，购于斯贝福（北京）生物技术有限公司，合格证号：SCXK（京）2019－0010。动物饲养于甘肃中医药大学动物实验中心 SPF 级实验室，相对湿度（55 ±5）%，温度（23 ±2）℃。本研究获得甘肃中医药大学实验动物伦理委员会批准，伦理审查编号：2021－177。

1.2　药物及制备　参七糖络方由葛根、知母、黄连、黄芩、苦瓜、僵蚕、干姜、西洋参、三七组成，中药饮片购于甘肃中医药大学附属医院药剂科，经鉴定符合 2020 年版《中华人民共和国药典》相关标准。参七糖络方药液制备：按原方称取各味药材后加入 8 倍量蒸馏水，浸泡 30 min 后，葛根先煎 20 min，再加入其余药物，煮沸后文火煎煮 60 min，由筛网过滤得滤液。药渣加 8 倍量蒸馏水重复前次煎煮过程，将两次滤液混合，浓缩成质量浓度为 1.34 g·mL^{-1}、2.68 g·mL^{-1}、5.36 g·mL^{-1}的药液。

盐酸二甲双胍片由中美上海施贵宝制药有限公司生产，批号：H20023370。使用时研磨成粉，加入生理盐水，搅拌均匀，配制成质量浓度为 18 g·L^{-1}的药液。

1.3　主要试剂　链脲佐菌素、BCA 蛋白定量试剂盒（北京索莱宝科技有限公司，批号：830F0221、20210419）；PI3K 抗体（美国 Immunoway 公司，批号：YT6156）；p－PI3K 抗体、胰岛素受体（insulin receptor，INSR）抗体、p－IRS1 抗体、GLUT4 抗体（美国 Genetex 公司，批号：GTX132597、GTX101136、GTX133848、GTX33221）；IRS1 抗体（英国 Abcam 公司，批号：ab131487）；糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，GHb）、空腹胰岛素（fasting insulin，FINS）ELISA 试剂盒（江苏菲亚生物科技有限公司，批号：2203R29、2112R36）；甘油三酯（triglyceride，TG）、总胆固醇（total cholesterol，TC）、低密度脂蛋白胆固醇（low－density lipoprotein cholesterol，LDL－C）、高密度脂蛋白胆固醇（high－density lipoprotein cholesterol，HDL－C）生化试剂盒（南京建成生物工程研究所，批号：20220330、20220330、20220330、20220328）；苏木素染液、伊红染液（武汉塞维尔生物科技有限公司，批号：CR2109146、CR2011064）；反转录试剂盒、荧光定量试剂盒（上海翊圣生物科技有限公司，批号：11141－C、11202ES08）。

1.4　仪器　ACCU－CHEK 型血糖仪及血糖试纸（德国罗氏公司）；全自动化学发光成像系统（北京六一生物科技有限公司）；电泳转印系统、酶标仪（美国 Bio－Rad 公司）；高速冷冻离心机、微量核酸测定仪（德国 Eppendorf 公司）；超低温冰箱（中科美菱低温科技公司）；全自动样品快速研磨仪（上海净信实业有限公司）；PCR 扩增仪（美国 Applied Biosystems 公司）；荧光定量 PCR 仪（美国 ThermoFisher Scientific 公司）；RS36 型全自动染色机（常州派斯杰医疗设备有限公司）；Pannoramic 250 数字切片扫描仪（匈牙利 3DHISTECH 公司）。

2　实验方法

2.1　动物模型制备　80 只 SD 大鼠适应性饲养 1 周后，随机选取 12 只作为空白组（CK 组），予普通饲料喂养。其余大鼠均给予高糖高脂饲料喂养，4 周后禁食不禁水 12 h，一次性腹腔注射列脲佐菌素 30 mg·kg^{-1}，继续高脂饲料喂养，1 周后尾静脉采血测量空腹血糖（fasting blood glucose，FBG），若 FBG≥11.1 mmol·L^{-1}（第 3、5、7 天均测定 FBG，以第 7 天的结果为准），则糖尿病模型建立成功，不符合者予以剔除。

2.2　分组与给药　将成模大鼠随机分为模型组（M 组）、二甲双胍组（metformin，MET 组，0.18 g·kg^{-1}）、参七糖络方高剂量组（SQ－H 组，53.6 g·kg^{-1}）、参七糖络方中剂量组（SQ－M 组，26.8 g·kg^{-1}）、参七糖络方低剂量组（SQ－L 组，13.4 g·kg^{-1}），每组 12 只。CK 组和 M 组大鼠灌胃等量生理盐水，SQ－L 组、SQ－M 组、SQ－H 组大鼠的灌胃剂量根据人和大鼠体表面积比值进行换算，每日 1 次，连续 4 周。

2.3　一般情况与血糖　每日观察大鼠的进食、饮水、皮肤、毛发、大小便及精神状态，测定药物干预前后的体质量与 FBG。

口服葡萄糖耐量试验（oral glucose tolerance

test，OGTT）：末次灌胃后，大鼠禁食不禁水 12 h，灌胃葡萄糖溶液 2 g·kg^{-1}，分别于 0、15、30、60、120 min 尾尖采血，测量 FBG 并计算曲线下面积（area under the curve，AUC）。

AUC = 0.5 ×（0 min FBG + 15 min FBG）/2 + 0.5 ×（15 min FBG + 30 min FBG）/2 + 0.5 ×（30 min FBG + 60 min FBG）/2 +（60 min FBG + 120 min FBG）/2

2.4　标本采集　末次灌胃后，禁食不禁水 12 h，麻醉大鼠，心脏采血，静置 1 h，4 ℃、3 000 r·min^{-1}离心 10 min，取血清，-80 ℃冰箱冻存；分离大鼠双侧后肢腓肠肌，生理盐水清洗，滤纸吸干水分，左侧腓肠肌用 4% 甲醛溶液固定，常温保存；右侧腓肠肌装入冻存管，置于 -80 ℃冰箱冻存。

2.5　HE 染色　将 4% 甲醛溶液固定的大鼠骨骼肌组织经全自动脱水机脱水，随后进行包埋与切片操作。切片脱蜡至水，HE 染色，梯度酒精脱水，二甲苯透明，中性树胶封固，最后镜检。

2.6　ELISA 与生化法　采用 ELISA 法检测大鼠血清 FINS、GHb 水平，生化法检测大鼠血清 TG、TC、HDL - C、LDL - C 水平，以上操作均严格按照相应试剂盒的说明书进行。根据以下公式计算胰岛素抵抗指数（homeostasis model assessment of insulin resistance，HOMA - IR）、胰岛素敏感指数（insulin sensitivity index，ISI）。

HOMA - IR = FBG × FINS/22.5

ISI = 1/（FBG × FINS）

2.7　Western blot　取大鼠冷冻骨骼肌组织，剪碎，提取总蛋白，BCA 法进行蛋白定量。蛋白变性后，10% 浓缩胶 80 V 电泳 30 min，随后 120 V 继续电泳；将蛋白转至 PVDF 膜，5% 脱脂牛奶封闭，摇床上室温孵育 1.5 h；加入一抗 4 ℃孵育过夜（PI3K 抗体 1∶1 000，p - PI3K 抗体 1∶2 000，INSR 抗体 1∶2 000，p - IRS1 抗体 1∶2 000，GLUT4 抗体 1∶2 000，IRS1 抗体 1∶2 000）；洗膜后，封闭液稀释的二抗（1∶6 000）室温孵育 1 h；洗膜，加 ECL 发光液，置于化学发光仪中曝光显影。以 β - actin 为内参蛋白，计算 INSR、IRS1、p - IRS1、PI3Kp85、p - PI3Kp85、GLUT4 蛋白相对表达量，以及 p - IRS1/IRS1、p - PI3Kp85/PI3Kp85 比值。

2.8　q - PCR　取冷冻的大鼠骨骼肌组织，裂解后按试剂盒方法提取样本总 RNA，定量并检测 RNA 纯度。采用反转录试剂盒将 RNA 逆转录为 cDNA，扩增目的基因，反应条件设定为：25 ℃ 5 min，55 ℃ 15 min，85 ℃ 5 min。PCR 程序设置：95 ℃预变性 5 min，95 ℃ 10 s，55 ~ 60 ℃ 20 s，72 ℃ 20 s，40 个循环。*miRNA144* 引物购自广州市锐博生物科技有限公司，*IRS1*、*PI3Kp85*、*GLUT4* 引物由北京博迈德生物技术有限公司合成。引物序列见表 1。

表 1　引物序列

基因	引物序列（5′—3′）	长度/bp
IRS1	Forward：TCAACATCAACAAGCGG	280
	Reverse：AGGATAACCTGCCAGACC	
PI3Kp85	Forward：GATGAGGTGAGGAACGAAG	240
	Reverse：GCAGAGGACTTGTTGCC	
GLUT4	Forward：CTACTCAGGGCTAACATCAGG	116
	Reverse：CCAGAATGCCAATGACG	
β - actin	Forward：ACCCGCGAGTACAACCTTCT	260
	Reverse：GTCAGGATGCCTCTCTTGCT	

2.9　统计学方法　采用 SPSS 21.0 统计软件分析实验数据，GraphPad Prism 8 软件绘图。计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示。若数据服从正态分布，多组间比较采用单因素方差分析，两组间比较采用 *LSD* 检验；否则，采用非参数检验。$P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3　结果

3.1　一般情况　CK 组大鼠精神状态良好，饮食正常，大小便正常，反应灵敏，动作灵活，毛发光滑柔顺，体质量平稳增长。灌胃干预前，与 CK 组比较，造模大鼠出现多饮、多尿、多食，皮毛欠光泽，精神状态不佳，且体质量显著升高（$P < 0.01$）。干预 4 周后，与 CK 组比较，M 组大鼠体质量减少（$P < 0.01$）；与 M 组比较，4 个给药组大鼠精神状态和活动度较好、毛发有光泽、饮食量下降、小便量减少，MET 组和 SQ - H 组大鼠体质量增加（$P < 0.05$），见表 2。

表 2　各组大鼠干预前后体质量比较　（$\bar{x} \pm s$，g）

组别	n	干预前	干预 4 周后
CK 组	12	334.93 ± 15.35	419.34 ± 14.83
M 组	12	398.94 ± 13.93$^{\#\#}$	379.29 ± 17.42$^{\#\#}$
MET 组	12	399.75 ± 17.53$^{\#\#}$	410.19 ± 18.09**
SQ - H 组	12	400.57 ± 18.72$^{\#\#}$	405.27 ± 22.14*
SQ - M 组	12	401.79 ± 17.47$^{\#\#}$	395.43 ± 22.48
SQ - L 组	12	401.13 ± 16.05$^{\#\#}$	390.27 ± 19.81

注：与 CK 组比较，##$P < 0.01$；与模型组比较，$*P < 0.05$，$**P < 0.01$。

3.2　FBG、OGTT 水平　干预前，与 CK 组比较，M 组大鼠 FBG 显著升高（$P < 0.01$）。干预 4 周后，与 CK 组比较，M 组大鼠 FBG 显著升高（$P < 0.01$）；与 M 组比较，MET 组与参七糖络方各剂量组大鼠 FBG 显著降低（$P < 0.01$），见表 3。

表 3　各组大鼠干预前后 FBG 比较　（$\bar{x} \pm s$，mmol · L^{-1}）

组别	n	干预前	干预 4 周后
CK 组	12	5.32 ± 0.44	5.43 ± 0.41
M 组	12	20.57 ± 1.24##	23.33 ± 1.65##
MET 组	12	20.38 ± 1.54	14.29 ± 2.01**
SQ - H 组	12	20.45 ± 1.35	17.17 ± 1.11**
SQ - M 组	12	20.57 ± 1.64	18.59 ± 1.85**
SQ - L 组	12	19.91 ± 1.41	20.60 ± 1.66**

注：与 CK 组比较，##P < 0.01；与 M 组比较，** P < 0.01。

OGTT：给予葡萄糖溶液负荷后，各组大鼠的 FBG 均呈现逐步上升趋势，在 15 ~ 30 min 达到高峰，随后呈现下降趋势。其中，CK 组大鼠的 FBG 峰值出现在糖负荷后 15 min；其余组别大鼠的 FBG 峰值出现在糖负荷后 30 min。与 CK 组比较，M 组大鼠在各时间点上的 FBG 与 AUC 显著升高（P < 0.01）；与 M 组比较，MET 组、SQ - H 组、SQ - M 组大鼠在各时间点上的 FBG 与 AUC 显著降低（P < 0.01），见表 4。

表 4　各组大鼠 OGTT 的 FBG 与 AUC 比较　（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	FBG（c/mmol · L^{-1}）					AUC
		0 min	15 min	30 min	60 min	120 min	
CK 组	6	5.22 ± 0.43	9.98 ± 0.44	8.87 ± 0.42	7.97 ± 0.44	6.68 ± 0.49	20.08 ± 1.01
M 组	6	22.93 ± 0.94##	27.67 ± 1.02##	33.17 ± 0.33##	29.70 ± 0.71##	24.90 ± 0.81##	70.88 ± 1.58##
MET 组	6	13.93 ± 1.98**	19.72 ± 1.75**	25.87 ± 1.08**	21.00 ± 1.65**	15.73 ± 1.30**	49.89 ± 3.65**
SQ - H 组	6	16.63 ± 1.15**	21.63 ± 1.41**	26.48 ± 0.73**	22.72 ± 1.04**	17.95 ± 1.12**	54.23 ± 2.53**
SQ - M 组	6	17.67 ± 1.74**	23.60 ± 1.74**	28.05 ± 1.86**	25.25 ± 1.75**	19.58 ± 1.59**	58.97 ± 4.25**
SQ - L 组	6	20.03 ± 1.70*	25.70 ± 1.95	30.35 ± 1.57**	27.05 ± 1.60*	21.58 ± 1.69**	64.11 ± 4.05**

注：与 CK 组比较，##P < 0.01；与 M 组比较，* P < 0.05，** P < 0.01。

3.3　骨骼肌组织病理形态　HE 染色显示，CK 组大鼠骨骼肌病理形态正常；M 组大鼠骨骼肌肌纤维排列紊乱、变窄，部分肌纤维呈波浪样变性；MET 组、SQ - H 组、SQ - M 组大鼠骨骼肌肌纤维排列较为整齐，仅见极少数波浪样变性，骨骼肌病理形态较 M 组明显改善；SQ - L 组大鼠骨骼肌肌纤维排列较为紊乱，可见部分肌纤维波浪样变性，骨骼肌病理形态较 M 组有一定改善，见图 1。

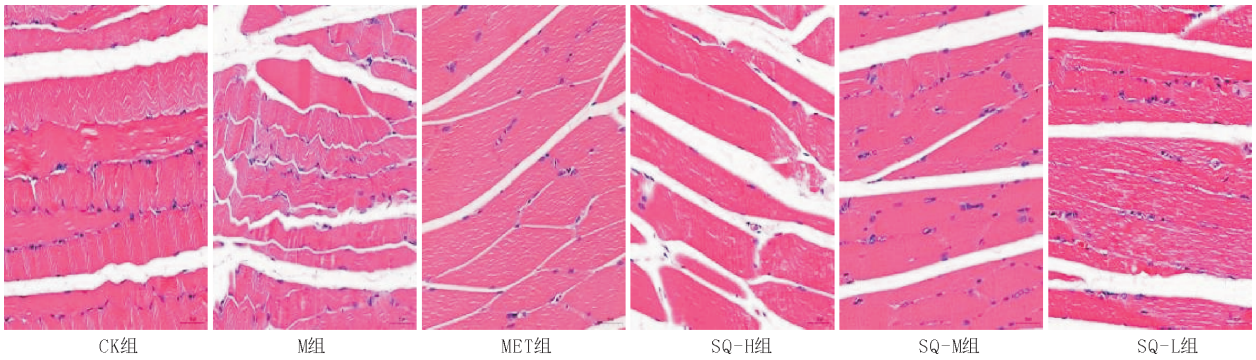

图 1　各组大鼠骨骼肌组织病理形态图（HE 染色，400 ×）

3.4　血清 FINS、GHb、HOMA - IR、ISI 水平　与 CK 组比较，M 组大鼠血清 GHb、FINS、HOMA - IR 显著升高，ISI 显著降低（P < 0.01）；与 M 组比较，各给药组大鼠血清 GHb、FINS、HOMA - IR 显著降低，ISI 显著升高（P < 0.01），见表 5。

表 5　各组大鼠血清 GHb、FINS、HOMA - IR 及 ISI 比较　（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	GHb（c/mmol · L^{-1}）	FINS/mU · L^{-1}	HOMA - IR	ISI
CK 组	12	523.69 ± 66.12	5.84 ± 0.81	1.47 ± 0.27	-3.48 ± 0.19
M 组	12	973.81 ± 48.34##	16.11 ± 1.05##	16.45 ± 1.47##	-5.91 ± 0.09##
MET 组	12	757.39 ± 48.96**	10.35 ± 0.94**	6.57 ± 1.03**	-4.98 ± 0.16**
SQ - H 组	12	838.30 ± 46.31**	11.80 ± 0.90**	9.00 ± 0.93**	-5.31 ± 0.10**
SQ - M 组	12	866.10 ± 32.45**	13.33 ± 0.88**	11.04 ± 1.14**	-5.51 ± 0.10**
SQ - L 组	12	900.92 ± 29.55**	14.54 ± 0.98**	13.47 ± 1.27**	-5.71 ± 0.10**

注：与 CK 组比较，##P < 0.01；与 M 组比较，** P < 0.01。

3.5　血清 TC、TG、LDL－C、HDL－C 水平　与 CK 组比较，M 组大鼠血清 TC、TG、LDL－C 水平显著升高，HDL－C 水平显著降低（$P<0.01$）；与 M 组比较，各给药组大鼠血清 TC、TG、LDL－C 水平显著降低，HDL－C 水平（SQ－L 组除外）显著升高（$P<0.05$），见表 6。

表 6　各组大鼠血清 TC、TG、LDL－C、HDL－C 水平比较　（$\bar{x}\pm s$，mmol·L^{-1}）

组别	n	TC	TG	LDL－C	HDL－C
CK 组	12	1.88±0.15	0.47±0.10	0.47±0.09	0.87±0.16
M 组	12	3.92±0.12$^{\#\#}$	2.50±0.16$^{\#\#}$	1.39±0.17$^{\#\#}$	0.39±0.15$^{\#\#}$
MET 组	12	2.77±0.16**	1.33±0.08**	0.72±0.13**	0.72±0.16**
SQ－H 组	12	2.85±0.17**	1.61±0.10**	0.98±0.17**	0.66±0.09**
SQ－M 组	12	3.42±0.19**	1.93±0.07**	1.08±0.16**	0.60±0.09**
SQ－L 组	12	3.69±0.24*	2.18±0.08**	1.18±0.13**	0.54±0.09

注：与 CK 组比较，##$P<0.01$；与 M 组比较，$*P<0.05$，$**P<0.01$。

3.6　骨骼肌 INSR、p－IRS1/IRS1、p－PI3Kp85/PI3Kp85、GLUT4 蛋白表达水平　Western blot 显示，与 CK 组比较，M 组大鼠骨骼肌 INSR、p－IRS1/IRS1、p－PI3Kp85/PI3Kp85、GLUT4 蛋白表达水平显著降低（$P<0.01$）；与 M 组比较，MET 组、SQ－H 组、SQ－M 组大鼠骨骼肌 INSR、p－IRS1/IRS1、p－PI3Kp85/PI3Kp85、GLUT4 蛋白表达水平显著升高（$P<0.01$）；与 M 组比较，SQ－L 组大鼠骨骼肌 INSR、GLUT4 蛋白表达水平明显升高（$P<0.05$），见表 7、图 2。

3.7　骨骼肌 *IRS1*、*PI3Kp85*、*GLUT4* mRNA 及 *miRNA144* 表达水平　q－PCR 显示，与 CK 组比较，M 组大鼠骨骼肌 *IRS1*、*PI3Kp85*、*GLUT4* mRNA 表达水平显著降低（$P<0.01$），*miRNA144* 表达水平显著升高（$P<0.01$）；与 M 组比较，MET 组、SQ－H 组、SQ－M 组大鼠骨骼肌 *IRS1*、*PI3Kp85*、*GLUT4* mRNA 表达水平显著升高（$P<0.01$），*miRNA144* 表达水平显著降低（$P<0.01$）；与 M 组比较，SQ－L 组大鼠骨骼肌 *IRS1* mRNA 表达水平明显升高（$P<0.05$），*miRNA144* 表达水平显著降低（$P<0.01$），见表 8。

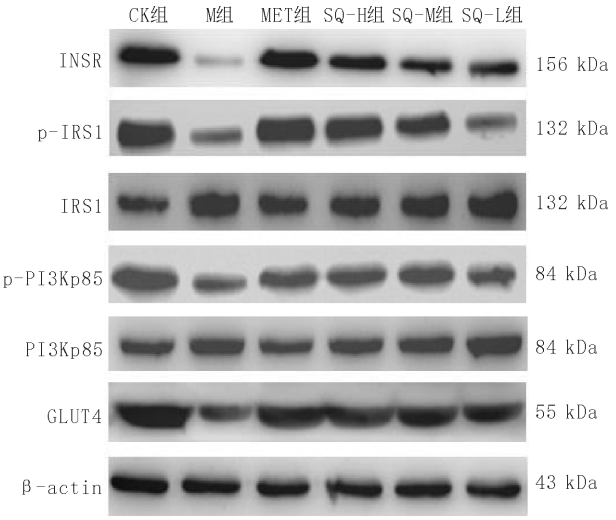

图 2　各组大鼠骨骼肌 INSR、p－IRS1、IRS1、p－PI3Kp85、PI3Kp85、GLUT4 蛋白条带图

表 7　各组大鼠骨骼肌 INSR、p－IRS1/IRS1、p－PI3Kp85/PI3Kp85、GLUT4 蛋白表达水平比较　（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	INSR	p－IRS1/IRS1	p－PI3Kp85/PI3Kp85	GLUT4
CK 组	3	1.00±0.03	1.00±0.05	1.00±0.05	1.00±0.01
M 组	3	0.12±0.01$^{\#\#}$	0.30±0.01$^{\#\#}$	0.39±0.02$^{\#\#}$	0.40±0.03$^{\#\#}$
MET 组	3	0.84±0.06**	0.96±0.05**	0.67±0.03**	0.72±0.03**
SQ－H 组	3	0.64±0.04**	0.74±0.03**	0.58±0.03**	0.67±0.04**
SQ－M 组	3	0.42±0.01**	0.51±0.02**	0.56±0.03**	0.54±0.03**
SQ－L 组	3	0.40±0.02**	0.28±0.01	0.37±0.02	0.50±0.03*

注：与空白组比较，##$P<0.01$；与模型组比较，$*P<0.05$，$**P<0.01$。

表 8　各组大鼠骨骼肌 *IRS1*、*PI3Kp85*、*GLUT4*、*miRNA144* 基因表达水平比较　（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	*IRS1* mRNA	*PI3Kp85* mRNA	*GLUT4* mRNA	*miRNA144*
CK 组	3	1.00±0.06	1.00±0.04	1.00±0.09	1.00±0.12
M 组	3	0.24±0.04$^{\#\#}$	0.21±0.04$^{\#\#}$	0.18±0.04$^{\#\#}$	4.11±0.07$^{\#\#}$
MET 组	3	0.78±0.13**	0.78±0.14**	0.73±0.13**	1.49±0.09**
SQ－H 组	3	0.59±0.06**	0.51±0.04**	0.67±0.05**	3.02±0.11**
SQ－M 组	3	0.47±0.11**	0.50±0.09**	0.55±0.12**	3.24±0.07**
SQ－L 组	3	0.41±0.03*	0.33±0.06	0.29±0.08	3.52±0.18**

注：与空白组比较，##$P<0.01$；与模型组比较，$*P<0.05$，$**P<0.01$。

4　讨论

IR 的病理机制与胰岛素受体信号传导缺陷、糖脂代谢紊乱等有关[11-12]。骨骼肌是胰岛素发挥作用与 IR 发生的主要组织[13]。正常情况下，胰岛素与骨骼肌细胞膜表面 INSR 结合，激活并磷酸化 IRS1 和 PI3Kp85，使信号通路以激酶链式反应向下传导[14-16]。活化的 PI3K 促进 AKT 激活与磷酸化，AKT 磷酸化加速 GLUT4 从细胞内转位至细胞膜，促进骨骼肌对葡萄糖的摄取和利用[17-18]。当血糖持续升高，胰岛素作用减弱，IRS1/PI3K/GLUT4 信号通路功能受损，相关蛋白表达水平降低，从而导致 IR 的发生[19]。研究发现，当蛋白磷酸化级联信号 IRS1/PI3K/GLUT4 在骨骼肌中正常传导时，可维持机体胰岛素功能的正常发挥[20]；而当该信号通路受损，使得胰岛素反应减弱，可诱导与加重 IR 的发生发展[21]。另外，与胰岛素信号通路调控关系密切的 miRNAs 中，以 IRS1 为靶基因的 *miRNA144* 高表达时会抑制 IRS1 的表达，进而损伤胰岛素信号，诱发 IR[22]。

T2DM 属于中医“消渴”“脾瘅”等范畴，传统中医认为消渴病机为“阴虚为本，燥热为标”，临床上注重消中满、清内热之法。现代中医学者认为，T2DM 病机以中满内热、气阴两虚为主，热证贯穿疾病始终，脾瘅属早中期郁热阶段，清热泻火、益气滋阴是关键治法[23]。参七糖络方以葛根芩连汤为基础方：方中重用黄连为君，其苦寒清胃热，佐以黄芩增强其清热泻火降糖之效；葛根、知母、西洋参为臣，可益气滋阴清热，增强黄连辛开苦降调脾胃及清热泻火降糖之力；苦瓜苦寒，可助黄连清除胃中燥热；三七、僵蚕通络护脉为佐，僵蚕有降糖之功并善通络，三七活血化瘀效强，二药合用，防止糖毒损络并助君臣药降糖；再配伍干姜为使，以防止方中苦寒药物伤胃。全方共奏清热泻火、益气滋阴、通络降糖之功，诸药合用，整方性平，态靶结合，标本兼治，可有效改善 IR 与 T2DM[10]。经网络药理学分析研究，本方药物的主要成分可有效干预 T2DM 疾病进展[23-24]。

脾胃损伤失于健运，是导致 T2DM 气机失畅、津液运化失常、气郁化火及痰瘀互结的根本。脾主肌肉与四肢，骨骼肌与脾功能紧密相关[25]。故本研究选用骨骼肌组织验证方药疗效并探讨药理机制。本研究中，成模大鼠的一般情况、FBG、HOMA－IR 等指标均符合 T2DM 模型大鼠的特点。经参七糖络方干预后，T2DM 大鼠一般情况好转，FBG、GHb、FINS、HOMA－IR 及 OGTT 各时间点血糖水平降低，血清 LDL－C、TC、TG 水平降低，HDL－C 水平升高，骨骼肌病理形态明显改善，骨骼肌组织中 INSR、GLUT4、p－IRS1/IRS1、p－PI3Kp85/PI3Kp85 蛋白表达水平升高，*IRS1*、*PI3Kp85*、*GLUT4* mRNA 表达水平升高，*miRNA144* 表达水平显著降低。

综上，参七糖络方可有效降低血糖、调节糖脂代谢、提高胰岛素敏感性，改善 T2DM 大鼠 IR，其作用机制可能与抑制骨骼肌 *miRNA144* 表达，激活 IRS1/PI3K/GLUT4 信号通路有关。

参考文献：

[1] Posa D K, Baba S P. Intracellular pH regulation of skeletal muscle in the milieu of insulin signaling[J]. Nutrients, 2020, 12(10): 2910.

[2] 魏伊秋. 慢性炎症与胰岛素抵抗机制关系的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(3): 640－645.

[3] 蔡晟宇, 李佑生. 桑叶提取物调控 IRS－1/PI3K/GLUT4 通路影响 2 型糖尿病胰岛素抵抗机制研究[J]. 新中医, 2020, 52(1): 1－6.

[4] Saltiel A R. Insulin signaling in health and disease[J]. J Clin Invest, 2021, 131(1): e142241.

[5] 舒畅, 范强, 杨丽霞, 等. 昆仑雪菊提取物对糖尿病大鼠胰岛素抵抗 IRS－1/PI3K/GLUT4 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(11): 122－127.

[6] 张凯艺, 谢宁, 叶华琼, 等. 葡萄糖转运蛋白在血糖稳态调节中的功能[J]. 生物技术进展, 2019, 9(1): 21－27.

[7] Wang D S, Wang J M, Zhang F R, et al. Ameliorative effects of malonyl ginsenoside from Panax ginseng on glucose－lipid metabolism and insulin resistance via IRS1/PI3K/Akt and AMPK signaling pathways in type 2 diabetic mice[J]. Am J Chin Med, 2022, 50(3): 863－882.

[8] 尹世伟, 崔玉兰, 贾小玉, 等. 当归补血汤对 2 型糖尿病大鼠 IRS－1/PI3K/Akt2 信号通路的影响研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(10): 1369－1374, 1395.

[9] 刘莉, 罗鹏, 周田田, 等. 厄贝沙坦对高血压合并 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗 IRS－1/PI3K/GLUT4 信号通路的影响[J]. 中国临床解剖学杂志, 2021, 39(5): 563－568.

[10] Karlsson H K R, Zierath J R. Insulin signaling and glucose transport in insulin resistant human skeletal muscle[J]. Cell Biochem Biophys, 2007, 48(2): 103－113.

[11] 郑莉芳, 陈佩杰, 肖卫华. 活性氧对骨骼肌胰岛素抵抗的调控及其机制[J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(2): 153－157.

[12] Karolina D S, Armugam A, Tavintharan S, et al. microRNA 144 impairs insulin signaling by inhibiting the expression of insulin receptor substrate 1 in type 2 diabetes mellitus[J]. PLoS One, 2011, 6(8): e22839.

（下转第 1571 页）

(5):678 - 686.
[10]薛珊珊,熊汉琪,孙炘宸,等. 祛风止咳方治疗风邪犯肺型喉源性咳嗽临床疗效观察[J]. 中华中医药杂志,2021,36(9):5649 - 5652.
[11]周轶,罗晓琼. 化浊利湿、清热解毒法治疗喉源性咳嗽126 例临床观察[J]. 成都中医药大学学报,2011,34(4):23 - 24,27.
[12]张锡纯. 医学衷中参西录[M]. 北京:中医古籍出版社,2016.
[13]苏珊珊,张东萍. 理饮汤加减治疗喉源性咳嗽50 例疗效观察[J]. 广西中医药,2018,41(3):63 - 65.
[14]栗蕊,王秀莲. 喉源性咳嗽的病因病机及与脏腑关系[J]. 长春中医药大学学报,2012,28(5):826 - 827.
[15]罗瑞琪,曲敬来,叶廷林,等. 名中医曲敬来从"火邪"论治咽源性咳嗽经验[J]. 辽宁中医杂志,2025,52(11):51 - 53.
[16]艾博海,王平生,刘晓静. 刘玉洁辨证治疗喉源性咳嗽经验[J]. 北京中医药,2019,38(8):780 - 782.
[17]杨培培,黄卓燕,李艺,等. 桑菊饮治疗喉源性咳嗽 Meta 分析[J]. 广州中医药大学学报,2019,36(12):2059 - 2063.
[18]巨亚敏,刘敏. 小柴胡汤合宣肺降火汤治疗喉源性咳嗽的疗效观察[J]. 世界中医药,2019,14(9):2451 - 2454.
[19]黄彬炜. 清热利咽方辅助常规西药治疗肺胃热盛型急性化脓性扁桃体炎临床研究[J]. 新中医,2021,53(14):104 - 107.
[20]张洪宝,张守琳. 补肾健脾解毒利咽法对 IgA 肾病模型大鼠归巢相关黏附分子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(18):36 - 44.
[21]王平生,艾博海. 喉源性咳嗽中医治法研究进展[J]. 山东中医杂志,2019,38(11):1082 - 1085,1090.
[22]赵梦迪,薛明. 喉咳方加减治疗阴虚火旺型喉源性咳嗽的临床观察[J]. 世界中西医结合杂志,2022,17(12):2464 - 2468.
[23]裴昆,韩啸,王艳玲,等. 利咽润肺饮治疗阴虚肺燥型喉源性咳嗽的临床疗效评价[J]. 浙江中医杂志,2022,57(2):119 - 120.
[24]王明华,李家庚. 加味玄麦甘桔汤治疗喉源性咳嗽经验介绍[J]. 湖北中医杂志,2015,37(8):41.
[25]杨天明. 六君子汤加减治疗脾气虚弱证喉源性咳嗽的临床疗效观察[J]. 内蒙古中医药,2019,38(5):25 - 26.
[26]张彦,冯永辉,张寒,等. 越鞠丸加减治疗慢性咽炎 60 例[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(10):297.
[27]张彦,马建梅,程风雷,等. 温胆汤治疗慢性咽炎 80 例[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(9):200 - 201.
[28]郑琴媛,张勉,李艺,等. 中医喉源性咳嗽从"虫邪"论治[J]. 中医眼耳鼻喉杂志,2020,10(3):151 - 152.

收稿日期:2026 - 01 - 18
编辑:秦小川

(上接第 1547 页)

[13]刘士瑜,周艳艳. 消囊调经汤调控 NF - κB/IRS - 1/PI3K/AKT 通路治疗肥胖型多囊卵巢综合征的作用机制[J]. 中医学报,2026,41(2):232 - 243.
[14]王立伟,高海波,俞群. 二甲双胍、卡格列净联合强化胰岛素治疗新诊断 2 型糖尿病的临床效果观察[J]. 中外医学研究,2022,20(7):30 - 34.
[15]李冀,车思桦,关迪新,等. 2 型糖尿病胰岛素抵抗机制及中医药治疗研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2019,21(11):5 - 8.
[16]Ramos P A,Lytle K A,Delivanis D,et al. Insulin - stimulated muscle glucose uptake and insulin signaling in lean and obese humans[J]. J Clin Endocrinol Metab,2021,106(4):e1631 - e1646.
[17]Sylow L,Tokarz V L,Richter E A,et al. The many actions of insulin in skeletal muscle,the paramount tissue determining glycemia[J]. Cell Metab,2021,33(4):758 - 780.
[18]杨茂艺,胡志鹏,岳仁宋,等. 雅连浸渍剂对 2 型糖尿病大鼠肠道菌群及 IRS - 1/PI3K/GLUT4 通路的影响[J]. 中华中医药杂志,2021,36(11):6394 - 6400.
[19]林波,王群,李希婷,等. miRNAs 在糖尿病发生中的研究进展[J]. 医学综述,2018,24(6):1154 - 1159,1167.
[20]Chakraborty C,Doss C G,Bandyopadhyay S,et al. Influence of miRNA in insulin signaling pathway and insulin resistance:micro - molecules with a major role in type - 2 diabetes[J]. Wiley Interdiscip Rev RNA,2014,5(5):697 - 712.
[21]崔泽方,梁永林,李钦,等. 基于"糖络病"学说自拟参七糖络方防治 2 型糖尿病血管并发症经验探讨[J]. 中医临床研究,2023,15(6):52 - 56.
[22]白敏,梁永林,段永强,等. 基于生信技术从 AGE/RAGE 通路探讨参七糖络丸"清中通络"改善 2 型糖尿病认知功能障碍的分子机制[J]. 中华中医药杂志,2023,38(5):2430 - 2436.
[23]苟筱雯,赵林华,何莉莎,等. 从态靶辨证谈中医治疗 2 型糖尿病的用药策略[J]. 辽宁中医杂志,2020,47(4):1 - 4.
[24]Yeh T M,Chang C D,Liu S S,et al. Tea seed kaempferol triglycoside attenuates LPS - induced systemic inflammation and ameliorates cognitive impairments in a mouse model[J]. Molecules,2022,27(7):2055.
[25]刘珂,李瑞,芮芳芳,等. 基于"脾气散精"与糖代谢重编程相关性探讨胰岛素抵抗的病机与治疗[J]. 中医学报,2026,41(4):695 - 701.

收稿日期:2026 - 02 - 20
编辑:刘凯歌