

补虚消渴合剂联合吡咯喹啉醌治疗 2 型糖尿病大鼠的作用及潜在机制研究

张歆悦¹, 王天宇¹, 丁晨悦¹, 王萍², 霍佳荣¹, 姜新刚³, 吴修红^{1*}

1. 黑龙江中医药大学药学院, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100007;

3. 乐泰药业有限公司, 黑龙江 哈尔滨 150025

摘要 目的:探究补虚消渴合剂联合吡咯喹啉醌(PQQ)对 2 型糖尿病(T2DM)大鼠的药效作用,分析其可能的作用机制。方法:80 只大鼠随机分为 8 组,分别为空白组、模型组、阳性组、1/4 补虚消渴合剂 + PQQ 组、1/2 补虚消渴合剂 + PQQ 组、全剂量补虚消渴合剂 + PQQ 组、补虚消渴合剂组、PQQ 组,采用高脂饮食联合腹腔注射链脲佐菌素(STZ)的方法建立 T2DM 大鼠模型,空白组与模型组灌胃等量生理盐水,其他组给予对应药物 12 周,检测大鼠血糖、尿量、体质量、摄食量及饮水量。ELISA 检测大鼠血清中血糖、血脂、氧化应激及炎症因子相关指标,HE 染色观察肾脏、胰腺组织病理变化。结果:与模型组相比,全剂量补虚消渴合剂 + PQQ 组 FINS 水平升高($P < 0.01$),HOMA- β 水平升高($P < 0.05$),GSP、HOMA-IR 水平降低($P < 0.01$),TG、TC、LDL-C 水平降低($P < 0.01$),HDL-C 水平升高($P < 0.01$),MDA 水平降低($P < 0.01$),SOD、GSH-Px 水平升高($P < 0.01$),IL-1、TNF- α 水平降低($P < 0.01$),能够显著改善大鼠糖脂代谢、炎症及氧化应激,减轻肾脏、胰腺组织损伤,效果优于单一用药且具剂量依赖性。分析其作用机制可能涉及 T2DM 炎症、氧化应激等相关通路。结论:补虚消渴合剂联合 PQQ 可通过升高 GSP 及降低 MDA、TG 含量多靶点协同改善 T2DM,作用机制可能与抑制氧化应激及炎症反应有关。

关键词 2 型糖尿病;补虚消渴合剂;吡咯喹啉醌

中图分类号:R285.5

文献标识码:A

文章编号:1002-2392(2026)05-0014-06

DOI:10.19664/j.cnki.1002-2392.260090

2 型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种慢性代谢性疾病^[1],占糖尿病病例 90% 以上,其发病机制复杂,涉及胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能障碍、糖脂代谢紊乱等病理生理过程^[2]。目前,临床长期治疗 T2DM 面临疗效减退、不良反应增加等问题^[3],需要寻求新的治疗方案。补虚消渴合剂由清代叶天士玉泉散增减所成,处方为天花粉、党参、葛根、黄芪、生地黄、麦冬、乌梅、五味子、茯苓、甘草,作为传统中药复方可改善气阴两虚糖尿病症状,具有临床应用基础^[4-5]。吡咯喹啉醌(Pyrroloquinoline quinone, PQQ)是一种具抗氧化性的醌类化合物,广泛存在于微生物、植物和动物组织中^[6],其可通过改变靶向线粒体改善 T2DM^[7],

在调节能量代谢、抗氧化应激、免疫调节等方面具有潜在作用^[8-10]。本研究拟通过药效学实验探究补虚消渴合剂联合 PQQ 对 T2DM 的治疗效果及潜在作用机制。

1 材料与方法

1.1 动物

SPF 级雄性 SD 大鼠 80 只,7~8 周龄,体质量 180~220 g,购于辽宁长生生物技术股份有限公司,实验动物生产许可证号:SCXK(辽)2020-0001,饲养于黑龙江中医药大学动物实验室[SYXK(黑)2021-010]。动物饲养条件:温度为 20~26℃,相对湿度 40%~70%,光照周期为 12 h 明暗交替。所有操作均符合黑龙江中医药大学实验伦理学要求(2025050801)。

1.2 药物

补虚消渴合剂为成品药(国药准字 B20020118,批号 20240901Y),由天花粉、党参、葛根、黄芪、生地黄、麦冬、乌梅、五味子、茯苓、甘草配伍而成,经粉碎、水提、过滤、浓缩、配制、过滤、灌装及灭菌工序制成,成品

收稿日期:2025-11-13 修回日期:2026-03-26

基金项目:黑龙江省重点研发计划项目(2024ZX12C16)

作者简介:张歆悦(2000-),女,硕士研究生,研究方向:中药药效物质基础发现及质量评价研究。

*通信作者:吴修红(1978-),女,博士,教授,博士生导师,研究方向:中药药效物质基础发现及质量评价研究。

每1 mL相当于饮片0.9 g;吡咯喹啉醌(乐泰药业有限公司,批号20240802)规格20 mg/份;二甲双胍,0.5 g/片,默克制药(江苏)有限公司,批号ACR0860;链脲佐菌素(STZ),购于北京博奥拓达科技有限公司,批号S6050F。

1.3 试剂及仪器

糖化血清蛋白(GSP)、空腹胰岛素(FINS)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 1β (IL- 1β) ELISA检测试剂盒(江苏酶免实业公司,批号分别为2025010235R, 2025010287R, 2025010280R, 2025010247R);超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)含量检测试剂盒(格锐思生物有限公司,批号分别为G08250102, G08250102, G08250102);总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)含量检测试剂盒(中生北控生物有限公司,批号分别为232091、248141、241991、241971)。

全自动生化仪(美国M. D. 仪器公司,型号G2000);电子天平(上海佑科仪器有限公司,型号YP10001);分析天平(上海良平仪器仪表有限公司,型号JA5003);摊烤片机(孝感市亚光医用电子技术有限公司,型号20240107TFB);组织病理包埋机(德国Leica公司,型号20240201LF6);轮转式切片机(上海爱普迪实验器材制造有限公司,型号CHM03212308EP);血糖仪(爱奥乐医疗器械有限公司,型号G425-2)。

1.4 T2DM模型的建立

采用高脂饮食联合腹腔注射STZ的方法建立T2DM大鼠模型^[11],高糖高脂饮食饲养4周,从第3周开始配合脂肪乳(10 mL/kg),4周后,禁食不禁水12 h,腹腔注射两次STZ,饲养3 d后,禁食不禁水12 h,对大鼠体重、摄食量、饮水量、尿量及空腹血糖值(FBG)进行测定,出现多食、多饮、多尿及体重减轻且FBG值 >11.10 mmol/L视为模型建立成功。

1.5 分组及给药

大鼠适应性饲养5 d后,禁食不禁水12 h,测量体重和FBG,以FBG <11.1 mmol/L筛选,按体重将80只大鼠随机分为8组,空白组喂食普通饲料,模型组及各给药组喂食高糖高脂饲料。模型建立成功后依据体重给药,给药剂量基于临床剂量换算^[12],二甲双胍组以临床常用剂量(约1.9 g/d, 60 kg)为基础每日给药0.2 g/kg,以补虚消渴合剂临床常用剂量(约40 mL/d, 60 kg)及PQQ临床常用剂量(约0.66 g/d, 60 kg)为基础,1/4补虚消渴合剂+PQQ组每日分别给药1.05 mL/kg和0.069 3 g/kg,1/2补虚消渴合剂+PQQ组每日分别给药2.1 mL/kg和0.069 3 g/kg,全

剂量补虚消渴合剂+PQQ组每日分别给药4.2 mL/kg和0.069 3 g/kg,补虚消渴合剂组每日给药4.2 mL/kg, PQQ组每日给药0.069 3 g/kg。空白组与模型组灌胃相同剂量生理盐水,每日1次,共给药12周。

1.6 一般生理指标及口服葡萄糖耐量检测

大鼠给药期间,每周测量大鼠饮水量、摄食量、尿量、体质量,剪尾法测量FBG。末次给药前,禁食不禁水12 h,测量大鼠灌胃50%葡萄糖溶液(2 g/kg)后0、30、60、120 min的血糖水平,计算口服糖耐量曲线下面积(OGTT-AUC)。

1.7 组织病理学检查

取血后迅速摘取各组大鼠肾脏、胰腺用甲醛固定后脱水,包埋、切片,进行HE染色,脱蜡、梯度水化、染色、分化、洗脱、透明、封片,在光镜200倍镜下选取视野观察病理切片。

1.8 ELISA法检测相关指标

末次给药1 h后,腹腔注射麻醉,腹主动脉取血,离心后取血清,ELISA检测下列指标:血糖水平检测指标包括GSP、FINS的含量,并计算胰岛素抵抗值(HOMA-IR)、胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β)。血脂水平检测指标包括TC、TG、LDL-C、HDL-C。氧化应激水平检测指标包括GSH-Px、MDA、SOD。相关炎症因子检测指标包括TNF- α 、IL- 1β 。

1.9 统计学方法

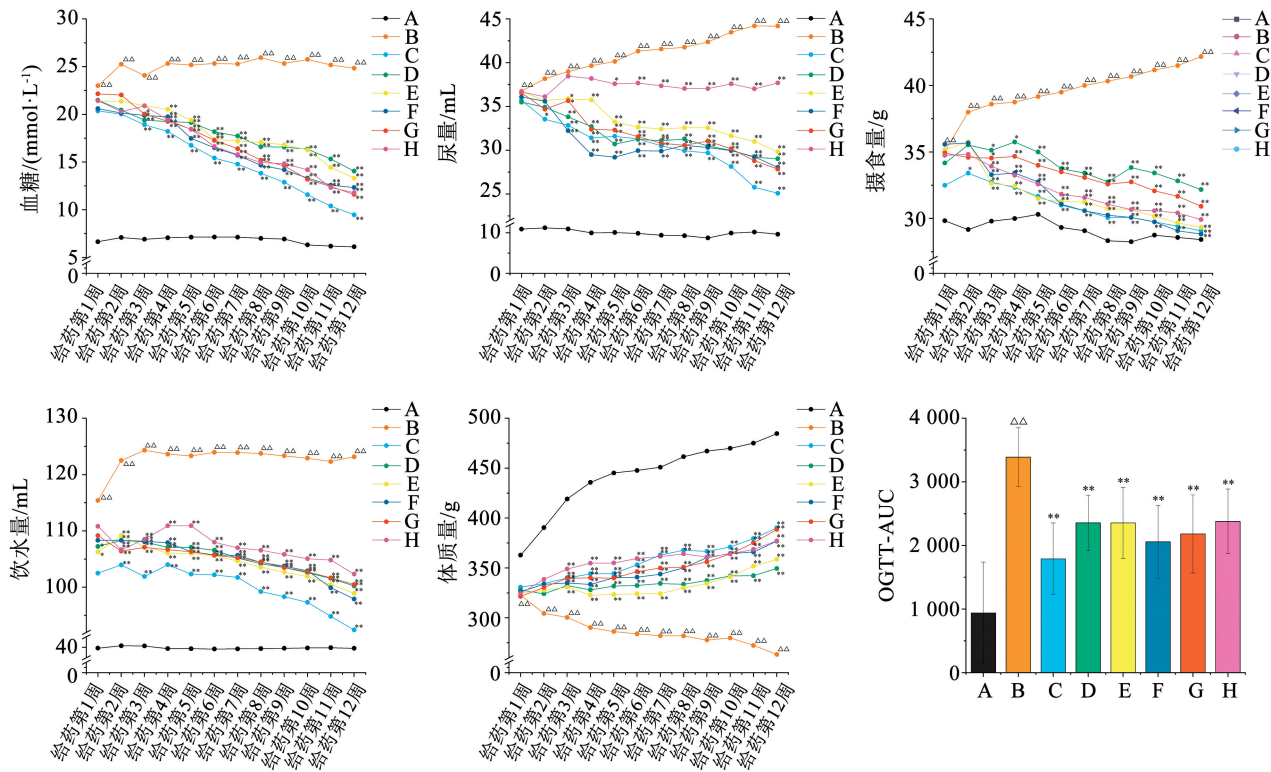
各组数据均以($\bar{x} \pm s$)表示,使用SPSS26.0统计软件对数据统计分析,进行单因素方差分析(One-way ANOVA),采用LSD法进行多重比较, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 补虚消渴合剂联合PQQ治疗T2DM大鼠的药效学结果

2.1.1 补虚消渴合剂联合PQQ对大鼠一般生理指标及OGTT-AUC的影响

T2DM模型建立后,与空白组对比,模型组大鼠FBG、尿量、摄食量、饮水量呈持续升高趋势。与模型组对比,各给药组FBG、尿量、摄食量、饮水量降低,从第3周起差异有统计学意义($P<0.05$);其中全剂量补虚消渴合剂+PQQ组饮水量从第2周起差异有统计学意义($P<0.01$),FBG、尿量从第3周起差异有统计学意义($P<0.01$),摄食量从第4周起差异有统计学意义($P<0.01$),至给药第12周效果最好。与空白组对比,模型组大鼠体质量下降且持续降低。与模型组对比,各给药组体质量增加从第3周起差异有统计学意义($P<0.01$)。至给药第12周,全剂量补虚消渴合剂+PQQ组对体质量回调效果最佳,见图1。



注:A.空白组;B.模型组;C.阳性组;D.1/4补虚消渴合剂+PQQ组;E.1/2补虚消渴合剂+PQQ组;F.全剂量补虚消渴合剂+PQQ组;G.补虚消渴合剂组;H.PQQ组;与空白组比较,ΔΔ $P<0.01$;与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

图1 给药12周大鼠一般生理指标及OGTT-AUC($\bar{x}\pm s,n=10$)

与空白组对比,模型组 OGTT - AUC 差异有统计学意义($P<0.01$),表明模型稳定。与模型组相比,阳性组及补虚消渴合剂系列药物组 OGTT - AUC 显著降低($P<0.01$),全剂量补虚消渴合剂 + PQQ 组对 OGTT - AUC 的降低效果最佳,见图 1。

2.1.2 补虚消渴合剂联合 PQQ 对大鼠病理组织的影响

肾脏病理结果显示,空白组大鼠肾小球大小形态正常、边界清晰,肾间质未见炎性浸润,肾小管内部刷状缘结构完整,无明显异常。模型组大鼠肾脏出现肾小球肥大形态不均、足细胞体核增大,肾小管萎缩及空泡变性、肾间质炎性浸润。与模型组对比,全剂量补虚消渴合剂 + PQQ 组大鼠肾小球肿胀明显改善,肾小球形态规则,肾小囊整齐紧密排列,肾小球体积减小,囊腔变窄有所恢复,炎性浸润减轻,见图 2。

胰腺病理结果显示,空白组大鼠胰岛结构完整无萎缩,边界清晰,未见炎性浸润。模型组大鼠胰岛严重萎缩,边界结构崩解,炎性浸润显著。与模型组对比,全剂量补虚消渴合剂 + PQQ 组炎性浸润程度减轻,胰岛边界模糊程度明显减轻,胰岛萎缩情况也得到改善,见图 2。

2.2 补虚消渴合剂联合 PQQ 治疗 T2DM 大鼠作用机制结果

2.2.1 对 T2DM 大鼠血糖相关生理生化指标的影响

与空白组对比,模型组大鼠血清中 GSP、FINS、HOMA - β 、HOMA - IR 水平差异均有统计学意义($P<0.01$)。与模型组相比,全剂量补虚消渴合剂 + PQQ 组 FINS 水平升高($P<0.01$),HOMA - β 水平升高($P<0.05$),GSP、HOMA - IR 水平降低($P<0.01$),回调效果明显,差异具有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

2.2.2 对 T2DM 大鼠血脂相关生理生化指标的影响

与空白组比较,模型组大鼠血清中 TG、TC、LDL - C 水平升高($P<0.01$),HDL - C 水平降低($P<0.01$)。与模型组比较,阳性组 TG、TC、LDL - C 水平降低($P<0.01$),HDL - C 水平升高($P<0.01$);全剂量补虚消渴合剂 + PQQ 组 TG、TC、LDL - C 水平降低($P<0.01$),HDL - C 水平升高($P<0.01$),且 TG、LDL - C、HDL - C 回调效果优于阳性组,差异具有统计学意义,见表 2。

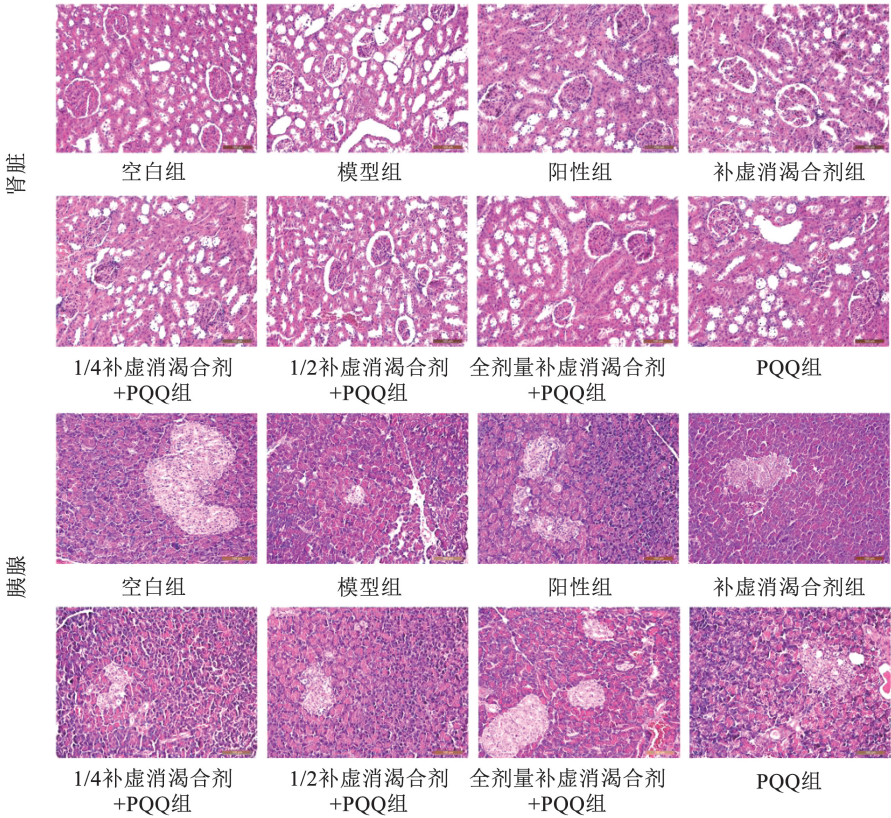


图 2 大鼠病理组织 HE 染色(×200)

表 1 血糖相关生理生化指标 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	GSP/(mg/L)	FINS/(mU/L)	HOMA - β	HOMA - IR
空白组	1.28 $\pm$ 0.08	13.70 $\pm$ 1.35	147.56 $\pm$ 25.18	3.55 $\pm$ 0.79
模型组	2.29 $\pm$ 0.07 $\Delta\Delta$	7.59 $\pm$ 0.64 $\Delta\Delta$	7.20 $\pm$ 1.49 $\Delta\Delta$	8.55 $\pm$ 1.76 $\Delta\Delta$
阳性组	1.58 $\pm$ 0.06**	12.17 $\pm$ 1.37**	83.82 $\pm$ 48.07**	4.26 $\pm$ 1.43**
1/4 补虚消渴剂 + PQQ 组	1.88 $\pm$ 0.08**	10.64 $\pm$ 0.66**	22.89 $\pm$ 7.52	6.46 $\pm$ 1.61**
1/2 补虚消渴剂 + PQQ 组	1.76 $\pm$ 0.09**	11.09 $\pm$ 0.66**	27.91 $\pm$ 13.72	6.48 $\pm$ 2.02**
全剂量补虚消渴剂 + PQQ 组	1.68 $\pm$ 0.07**	11.30 $\pm$ 0.53**	30.13 $\pm$ 17.27*	6.29 $\pm$ 1.79**
补虚消渴剂组	1.93 $\pm$ 0.07**	10.04 $\pm$ 0.96**	45.48 $\pm$ 32.60*	4.47 $\pm$ 1.76**
PQQ 组	2.02 $\pm$ 0.08**	9.06 $\pm$ 0.93**	28.56 $\pm$ 15.78	5.51 $\pm$ 1.87**

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

表 2 血脂相关生理生化指标 ($\bar{x} \pm s, n = 10, \text{mmol/L}$)

组别	TG	TC	HDL - C	LDL - C
空白组	0.62 $\pm$ 0.14	1.17 $\pm$ 0.21	0.85 $\pm$ 0.23	0.45 $\pm$ 0.06
模型组	1.05 $\pm$ 0.36 $\Delta\Delta$	1.92 $\pm$ 0.39 $\Delta\Delta$	0.53 $\pm$ 0.10 $\Delta\Delta$	0.75 $\pm$ 0.15 $\Delta\Delta$
阳性组	0.59 $\pm$ 0.13**	1.42 $\pm$ 0.19**	0.85 $\pm$ 0.10**	0.53 $\pm$ 0.09**
1/4 补虚消渴剂 + PQQ 组	0.45 $\pm$ 0.16**	1.45 $\pm$ 0.34**	0.79 $\pm$ 0.05**	0.46 $\pm$ 0.12**
1/2 补虚消渴剂 + PQQ 组	0.42 $\pm$ 0.17**	1.31 $\pm$ 0.16**	0.81 $\pm$ 0.06**	0.40 $\pm$ 0.09**
全剂量补虚消渴剂 + PQQ 组	0.40 $\pm$ 0.15**	1.29 $\pm$ 0.25**	0.88 $\pm$ 0.23**	0.38 $\pm$ 0.10**
补虚消渴剂组	0.52 $\pm$ 0.17**	1.29 $\pm$ 0.20**	0.78 $\pm$ 0.06**	0.50 $\pm$ 0.10**
PQQ 组	0.61 $\pm$ 0.29**	1.42 $\pm$ 0.30**	0.68 $\pm$ 0.06*	0.49 $\pm$ 0.12**

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

2.2.3 对 T2DM 大鼠氧化应激及炎症反应相关生理生化指标的影响

对大鼠氧化应激相关指标 MDA、SOD 和 GSH - Px 进行检测,与空白组对比,模型组大鼠血清中 MDA 水平显著升高 ($P < 0.01$),SOD、GSH - Px 水平显著降低 ($P < 0.01$)。与模型组相比,全剂量补虚消渴合剂 + PQQ 组 MDA 水平显著降低 ($P < 0.01$),SOD、GSH -

Px 水平显著升高 ($P < 0.01$),见表 3。
对大鼠炎症反应相关指标 IL - 1、TNF - α 进行检测,与空白组对比,模型组大鼠血清中 IL - 1、TNF - α 水平显著升高 ($P < 0.01$)。与模型组相比,全剂量补虚消渴合剂 + PQQ 组 IL - 1、TNF - α 水平显著降低,差异具有统计学意义 ($P < 0.01$),见表 3。

表 3 氧化应激和炎症反应相关生理生化指标 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	MDA/ (nmol/mL)	SOD/ (U/mL)	GSH - Px/ (nmol·min ⁻¹ ·mL ⁻¹)	IL - 1/ (pg/mL)	TNF - α / (pg/mL)
空白组	1.16 $\pm$ 0.35	32.16 $\pm$ 2.45	109.03 $\pm$ 9.01	63.68 $\pm$ 5.80	175.01 $\pm$ 12.56
模型组	2.58 $\pm$ 0.41 ^{$\Delta\Delta$}	21.75 $\pm$ 1.98 ^{$\Delta\Delta$}	83.76 $\pm$ 3.19 ^{$\Delta\Delta$}	126.32 $\pm$ 10.11 ^{$\Delta\Delta$}	240.15 $\pm$ 22.22 ^{$\Delta\Delta$}
阳性组	0.72 $\pm$ 0.24 ^{**}	29.23 $\pm$ 2.48 ^{**}	92.76 $\pm$ 6.23 ^{**}	65.36 $\pm$ 7.56 ^{**}	189.95 $\pm$ 12.74 ^{**}
1/4 补虚消渴合剂 + PQQ 组	1.59 $\pm$ 0.27 ^{**}	27.33 $\pm$ 3.73 ^{**}	85.92 $\pm$ 6.80 ^{**}	85.76 $\pm$ 6.96 ^{**}	220.30 $\pm$ 24.27 ^{**}
1/2 补虚消渴合剂 + PQQ 组	1.47 $\pm$ 0.42 ^{**}	28.31 $\pm$ 6.78 ^{**}	87.46 $\pm$ 2.33 ^{**}	72.40 $\pm$ 5.86 ^{**}	213.60 $\pm$ 13.10 ^{**}
全剂量补虚消渴合剂 + PQQ 组	1.22 $\pm$ 0.34 ^{**}	31.94 $\pm$ 5.94 ^{**}	90.05 $\pm$ 8.93 ^{**}	69.32 $\pm$ 3.82 ^{**}	195.85 $\pm$ 15.34 ^{**}
补虚消渴合剂组	1.24 $\pm$ 0.42 ^{**}	28.44 $\pm$ 2.59 ^{**}	89.27 $\pm$ 5.81 ^{**}	73.36 $\pm$ 5.25 ^{**}	202.55 $\pm$ 13.10 ^{**}
PQQ 组	1.68 $\pm$ 0.44 ^{**}	25.74 $\pm$ 4.30 [*]	84.83 $\pm$ 7.77 ^{**}	95.20 $\pm$ 10.49 ^{**}	214.85 $\pm$ 14.32 ^{**}

注:与空白组比较, ^{$\Delta\Delta$} $P < 0.01$;与模型组比较,^{*} $P < 0.01$,^{**} $P < 0.01$ 。

3 讨论

本研究系统探究补虚消渴合剂联合 PQQ 对 T2DM 大鼠治疗作用,药效学实验证明补虚消渴合剂联合 PQQ 对 T2DM 大鼠有治疗作用,一般生理指标结果表明补虚消渴合剂有良好的降糖作用,能够明显改善 T2DM 大鼠的“三多一少”症状,有一定剂量依赖性,且与 PQQ 联用辅助效果更为平缓。

ELISA 实验结果表明,全剂量补虚消渴合剂联合 PQQ 组可有效改善血糖与胰岛功能、血脂、氧化应激及炎症因子相关指标,且能减轻肾脏、胰腺的病理损伤,如肾小球肥大及胰岛萎缩,且联合用药效果优于单一用药。已有研究^[10]证实 PQQ 可通过调节巨噬细胞活性发挥免疫调节作用,联合补虚消渴合剂通过中药多靶点的机制或可增强作用,对于炎症通路如 IL - 6 介导的信号通路的持续激活会促进慢性低度炎症,进一步破坏糖脂代谢平衡^[13];氧化应激通路通过损伤胰岛 β 细胞功能和降低胰岛素敏感性参与 T2DM 进展^[14-15]。结果显示,补虚消渴合剂联合 PQQ 可能抑制这些通路的过度激活,如降低相关的氧化应激产物 MDA 水平,减少炎症因子的分泌,改善代谢状态。相较于单独的补虚消渴合剂组,血脂及氧化应激指标显示补虚消渴合剂联合 PQQ 对于改善脂代谢和改善氧化应激如升高 GSP 及降低 MDA、TG 含量作用尤为明显,补虚消渴合剂联合 PQQ 可能对氧化应激及炎症相关通路产生作用从而改善 T2DM 大鼠的血脂及氧化应

激状态进一步改善 T2DM。
补虚消渴合剂与 PQQ 的协同治疗是基于作用机制的互补。补虚消渴合剂遵循中医“益气养阴、生津止渴”治法,以多味药材配伍实现对糖脂代谢、脏腑功能及机体正气的综合调控,体现中药标本兼顾的优势;PQQ 作为具抗氧化与线粒体保护活性的小分子化合物,可针对代谢与氧化应激,补充中药作用的不足。机制层面,二者协同性可体现在三方面,其一,补虚消渴合剂中木犀草素、华良姜素等成分可能抑制 IL6、STAT3 等炎症靶点,同时 PQQ 调控氧化应激通路,减少胰岛 β 细胞凋亡及靶器官损害^[16-18];其二,补虚消渴合剂可改善胰岛回调胰岛素水平,配合 PQQ 发挥线粒体保护作用,而 PQQ 通过增强细胞能量代谢,可提升中药成分在靶组织的生物利用度;其三,中药多成分可针对 T2DM 复杂病理机制的多个节点,结合 PQQ 的抗氧化作用,对糖脂代谢、炎症反应及器官损伤产生综合改善。

本研究结果表明补虚消渴合剂联合 PQQ 可能通过氧化应激及炎症相关通路,通过多靶点、多通路协同改善 T2DM 大鼠的糖脂代谢、氧化应激及炎症反应状态,进一步减轻器官损伤,本研究未能直接验证通路,尚存一定的局限性,后续可进行深入研究。

参考文献:

[1] MEYNARSKA E, CZARNIK W, DZIEZA N, et al. Type 2 diabetes mellitus; new pathogenetic mechanisms, treatment and the most impor-

- tant complications[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(3):1094.
- [2] CAI J L, ZHU Y L, DENG G M, et al. Effect and underlying mechanism of Huangjing Qianshi decoction in pre-diabetes mouse model[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2025, 25(1):151.
- [3] LIMA A L, ILLING T, SCHLIEMANN S, et al. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus: a review[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2017, 18(4):541–553.
- [4] 房志家. 玉泉散治疗 2 型糖尿病气阴两虚型 74 例[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2013, 11(19):31–32.
- [5] 武天琦, 桑希生. 乌梅有效成分对 2 型糖尿病的作用机制及相关研究进展[J]. *中医药学报*, 2025, 53(4):108–113.
- [6] TAKEDA K, UMEZAWA K, VÁRNASI A, et al. Fungal PQQ-dependent dehydrogenases and their potential in biocatalysis[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2019, 49:113–121.
- [7] CHENG Z Y, SCHMELZ E M, LIU D M, et al. Targeting mitochondrial alterations to prevent type 2 diabetes—evidence from studies of dietary redox-active compounds[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2014, 58(8):1739–1749.
- [8] YAN T D, NISAR M F, HU X M, et al. Pyrroloquinoline Quinone (PQQ): Its impact on human health and potential benefits; PQQ: Human health impacts and benefits[J]. *Curr Res Food Sci*, 2024, 9:100889.
- [9] JONSCHER K R, CHOWANADISAI W, RUCKER R B. Pyrroloquinoline-quinone is more than an antioxidant: a vitamin-like accessory factor important in health and disease prevention[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(10):1441.
- [10] LIU L X, ZHANG Y Y, LIU T, et al. Pyrroloquinoline quinone protects against exercise-induced fatigue and oxidative damage via improving mitochondrial function in mice[J]. *Faseb J*, 2021, 35(4):e21394.
- [11] 杜冠华. 实验药理学[M]. 2 版. 北京: 高等教育出版社, 2021: 344–346.
- [12] 徐叔云. 药理实验方法学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 17–20.
- [13] GUO W C, SONG Y C, SUN Y, et al. Systemic immune-inflammation index is associated with diabetic kidney disease in Type 2 diabetes mellitus patients: Evidence from NHANES 2011–2018[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13:1071465.
- [14] YARIBEYGI H, SATHYAPALAN T, ATKIN S L, et al. Molecular mechanisms linking oxidative stress and diabetes mellitus[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:8609213.
- [15] LIU F, CHEN Z Z, ZHAO J, et al. T2DM-elicited oxidative stress represses MTA3 expression in mouse Leydig cells[J]. *Reproduction*, 2022, 163(5):267–280.
- [16] 田朝阳, 张碧激, 马雷雷, 等. 基于 System Xc- /GPX4 通路探讨白术内酯 I 对 2 型糖尿病大鼠胰岛细胞铁死亡的作用机制[J]. *中草药*, 2024, 55(20):6953–6963.
- [17] XU L N, LI Y, YIN L H, et al. miR-125a-5p ameliorates hepatic glycolipid metabolism disorder in type 2 diabetes mellitus through targeting of STAT3[J]. *Theranostics*, 2018, 8(20):5593–5609.
- [18] DO SOCORRO S CHAGAS M, BEHRENS M D, MORAGAS-TELLIS C J, et al. Flavonols and flavones as potential anti-inflammatory, antioxidant, and antibacterial compounds[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:9966750.

Effects and Potential Mechanisms of Buxu Xiaoke Mixture Combined with Pyrroloquinoline Quinone in Rats with Type 2 Diabetes Mellitus

ZHANG Xinyue¹, WANG Tianyu¹, DING Chenyue¹, WANG Ping², HUO Jiarong¹,
JIANG Xingang³, WU Xiuhong¹

1. College of Pharmacy, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;

2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100007, China;

3. Letai Pharmaceutical Co., Ltd., Harbin 150025, China

Abstract Objective: To explore the pharmacodynamic effects of Buxu Xiaoke Mixture combined with pyrroloquinoline quinone (PQQ) on type 2 diabetes mellitus (T2DM) rats and analyze its possible mechanism of action. Methods: A T2DM rat model was established. Rats in the positive group, 1/4 Buxu Xiaoke Mixture + PQQ group, 1/2 Buxu Xiaoke Mixture + PQQ group, full-dose Buxu Xiaoke Mixture + PQQ group, Buxu Xiaoke Mixture group, and PQQ group were administered for 12 weeks. Blood glucose, urine volume, body weight, food intake, and water intake of rats were detected. ELISA was used to detect blood glucose, blood lipids, oxidative stress, and inflammatory factor-related indicators in rat serum, while HE staining was applied to observe pathological changes in kidney and pancreas tissues. Results: In the full-dose Buxu Xiaoke Mixture + PQQ group, the FINS level was increased ($P < 0.01$), the HOMA- β level was increased ($P < 0.05$), the GSP and HOMA-IR levels were decreased ($P < 0.01$), the TG, TC and LDL-C levels were decreased ($P < 0.01$), the HDL-C level was increased ($P < 0.01$), the MDA level was decreased ($P < 0.01$), the SOD and GSH-Px levels were increased ($P < 0.01$), and the IL-1 and TNF- α levels were decreased ($P < 0.01$). This treatment could significantly improve glucose and lipid metabolism, inflammation and oxidative stress in rats, alleviate kidney and pancreatic tissue damage, with a better efficacy than monotherapy and a dose-dependent effect. Analysis showed that the mechanism of action may involve pathways related to inflammation and oxidative stress in T2DM. Conclusion: The combination of full-dose Buxu Xiaoke Mixture and PQQ can synergistically improve T2DM via multi-targets by increasing GSP and decreasing MDA, TG levels, and the mechanism of action may be related to inhibiting oxidative stress and inflammatory response.

Key words Type 2 diabetes mellitus; Buxu Xiaoke Mixture; Pyrroloquinoline quinone