

· 综述 ·

基于 AMPK 信号通路改善 T2DM 胰岛素抵抗 中药有效成分研究进展

王晓萌¹, 杨鹏¹, 李晓晨¹, 吴丽丽², 秦灵灵², 刘铜华^{2*}

(1. 陕西中医药大学第一临床医学院, 陕西 咸阳 712046;

2. 北京中医药大学 教育部中医养生学重点实验室, 北京 100029)

[摘要] 胰岛素抵抗(IR)是2型糖尿病(T2DM)的重要病理生理机制,对IR的治疗成为防治T2DM的关键。IR是指胰岛素刺激下的组织细胞对葡萄糖不敏感或减敏感的状态,导致细胞无法有效地摄取血液中的葡萄糖,从而引起高血糖。腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)是一种能量感应的酶,能够调节多种代谢途径,维持细胞内腺苷三磷酸(ATP)的稳定。近年来中药在T2DM的防治中发挥愈发重要的作用,基于AMPK信号探寻中药干预T2DM进程的研究也逐渐增多。诸多药理研究表明,中药在防治T2DM方面具备安全、高效等优势,AMPK信号通路是中药有效成分、中药提取物发挥改善IR作用的关键通路之一。中药酚类、黄酮类、多糖类、生物碱、皂苷类等有效成分及中药提取物,可以通过激活AMPK信号通路级联反应,从而通过调节糖脂代谢、抑制炎症反应、抗氧化应激和维持线粒体稳态等方式改善IR。基于此,该文章将对近年来中药干预AMPK信号通路改善IR现有的药理和实验研究成果进行综述,以期能为中药干预IR和治疗T2DM的进一步深入研究、开发和应用提供参考。

[关键词] 腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)信号通路; 胰岛素抵抗; 中药

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)07-0247-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20231204

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20230711.1735.005>

[网络出版日期] 2023-07-12 10:02:14

Research Progress on Active Ingredients of Chinese Medicine Based on AMPK Signaling Pathway to Improve Insulin Resistance in T2DM

WANG Xiaomeng¹, YANG Peng¹, LI Xiaochen¹, WU Lili², QIN Lingling², LIU Tonghua^{2*}

(1. First Clinical College of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, China;

2. Key Laboratory of Chinese Medicine Nutrition and Preventive Medicine, Ministry of Education,
Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] Insulin resistance (IR) is an important pathological and physiological mechanism of type 2 diabetes (T2DM), and the treatment of IR has become the key to the prevention and treatment of T2DM. IR is a state of insensitivity or reduced sensitivity of insulin-stimulated tissue cells to glucose, resulting in cells that are unable to efficiently take up glucose in the bloodstream and thus causing hyperglycemia. Adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) is an energy-sensing enzyme that can regulate multiple metabolic pathways and maintain the stability of adenosine triphosphate (ATP) in the cell. In recent years, traditional Chinese medicine (TCM) has played an increasingly important role in the prevention and treatment of

[收稿日期] 2023-04-25

[基金项目] 国家重点研发计划政府间国际科技创新合作重点专项(2021YFE0106300);新疆生产建设兵团重大科技项目(2020AA005)

[第一作者] 王晓萌,在读硕士,从事中医药防治老年病、内分泌及代谢性疾病的临床及基础实验研究,E-mail:fglhj1968@126.com

[通信作者] *刘铜华,博士,教授,主任医师,博士生导师,从事中医药防治内分泌及代谢性疾病的临床及基础实验研究,E-mail:thliu@vip.163.com

T2DM. The research on exploring the AMPK signaling pathway of TCM intervention in the progress of T2DM has gradually increased. Many pharmacological studies have shown that TCM has advantages such as safety and high efficiency in the prevention and treatment of T2DM. AMPK signaling pathway is one of the key pathways for the active ingredients of TCM and TCM extracts to improve IR. Active ingredients such as phenols, flavonoids, polysaccharides, alkaloids, and saponins, as well as other herbal extracts can improve IR by activating the AMPK signaling pathway cascade response, thereby improving IR by regulating glucolipid metabolism, inhibiting inflammatory response, anti-oxidative stress and maintaining mitochondrial homeostasis. Based on this, this paper reviews the pharmacological and experimental research results of TCM intervening the AMPK signaling pathway to improve IR in recent years, expecting to provide reference for further research, development and application of TCM in intervening IR and treating T2DM.

[Keywords] adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) signaling pathway; insulin resistance; traditional Chinese medicine

胰岛素抵抗(IR)通常定义为胰岛素靶组织(肝脏、骨骼肌、脑和脂肪组织)无法充分处置血糖,抑制内源性葡萄糖产生和脂肪分解,以及在血浆胰岛素浓度升高时刺激糖原合成^[1]。这种情况下,人体会产生高血糖和高胰岛素水平。长期存在的IR会导致一系列健康问题,包括2型糖尿病(T2DM)、心血管疾病、代谢综合征等。此外,还有可能引起肥胖、多囊卵巢综合征及某些癌症等。据2021国际糖尿病联盟发布的《全球糖尿病(DM)地图(第10版)》显示^[2],糖尿病患病率为5.37亿(10.5%),过去的10年间(2011年—2021年),我国糖尿病患者人数由9 000万增加至1.4亿,增幅达56%,中国是目前DM患者人数最多的国家。腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)是调节细胞代谢的“能量传感器”,作为高度保守的丝氨酸(Ser)/苏氨酸(Thr)蛋白激酶广泛存在于真核生物体内,在体内的多个脏器中均有表达,能感受到机体细胞内腺苷酸(AMP)/腺苷三磷酸(ATP)值的变化,参与调节多种代谢途径,维持细胞内细胞ATP的稳定是机体的“代谢主控开关”^[3]。近年来中药在T2DM的防治中的作用越来越突出,基于AMPK信号探寻中药干预T2DM-IR靶点及其作用机制的研究也日益增多。诸多药理研究表明,中药在防治T2DM方面具备安全性好、疗效确切等优势,AMPK信号通路是中药有效成分、中药提取物发挥改善IR作用的关键通路之一。该篇将对近年中医药干预AMPK信号通路改善IR现有的药理和实验研究成果进行综述。

1 AMPK信号通路

1.1 AMPK信号通路的构成 AMPK是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,作为细胞能量的感受器出现。AMPK为异源三聚体复合物,由1个催化亚基 α 、

2个调节亚基 β 和 γ 亚基组成,允许表达12种不同的AMPK复合物($\alpha_1\beta_1\gamma_1$ 、 $\alpha_2\beta_1\gamma_1$ 等)。 α 亚基编码与C端调控结构域相连的N端蛋白激酶结构域。 β 亚基的C端区域充当支架,与 α 亚基的C端区域和 γ 亚基相互作用。 β 亚基还包含1个称为碳水化合物结合模块的区域,有时称为糖原结合域。 γ 亚基包含4个参与核苷酸结合的胱硫硫氨酸- β 合酶结构域^[4]。

1.2 AMPK信号传导 AMPK信号的激活发生在压力条件下,当能量低时, α 亚基具有催化活性,其在苏氨酸172(T172)处的磷酸化诱导AMPK信号激活。钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶 β (CaMKK β)、转化生长因子 β 激活激酶1和肝激酶B1(LKB1)被认为是AMPK信号传导的上游介质,并在AMPK信号传导刺激中诱导T172磷酸化。代谢应激能够通过提高AMP水平和降低ATP水平来触发AMPK信号传导。AMPK信号传导过程似乎很有趣,因为代谢应激中AMP和二磷酸腺苷水平的升高通过与 γ 亚基结合并诱导T172磷酸化而导致AMPK活化。AMPK可以独立于AMP水平被激活,因此钙及其在细胞中的积累可以诱导T172磷酸化,导致依赖于CaMKK β 的AMPK上调。AMPK信号传导存在内源性抑制剂,蛋白磷酸酶2A、蛋白质磷酸酶2C α 和镁/锰依赖性蛋白磷酸酶等蛋白磷酸酶能够通过T172去磷酸化抑制AMPK^[5]。

2 AMPK与IR

AMPK在体内与胰岛素敏感性增加和IR降低紧密相关。AMPK在调节糖脂代谢、抑制炎症反应、抗氧化应激、维持线粒体稳态等多方面发挥改善机体IR的作用,被认为是治疗糖尿病的重要靶点。动物实验和人体研究表明,AMPK异常与IR密切相关。AMPK通过胰岛素独立的机制介导了由

收缩引起的葡萄糖转运体4(GLUT4)转位和葡萄糖摄取^[6]。IR与肝脏和骨骼肌内脂质的积累密切相关,肝脏和骨骼肌作为胰岛素的主要靶标和全身能量稳态的重要调节剂。肝脏和骨骼肌内脂质中间体含量的增加干扰靶器官中的胰岛素信号传导。通过刺激脂肪酸氧化和抑制脂肪生成,肝脏和骨骼肌内的AMPK激活减少细胞内脂质积累,从而改善这些组织中的胰岛素作用。AMPK可以绕过IR状态下有缺陷的胰岛素信号传导,以促进骨骼肌葡萄糖摄取并通过胰岛素非依赖性机制抑制肝葡萄糖产生^[7],减轻IR。当机体出现炎症反应时,炎性因子的不适当表达,可能通过影响胰岛素受体信号传导,导致组织器官的IR^[8]。核转录因子- κ B(NF- κ B)作为免疫与炎症的重要调控因子,AMPK激活后通过抑制NF- κ B减轻炎症反应,进一步减轻IR^[9]。氧化应激是活性氧(ROS)的生产和处置之间不平衡的结果。细胞中正常的信号转导需要ROS,ROS过度生产会诱发氧化应激^[10]。ROS可以改变细胞内信号通路;干预长期高水平胰岛素和GLUT4之间正反馈循环;抑制胰岛素分泌,降低胰岛素敏感性进而诱导IR^[11]。AMPK可以通过调节线粒体功能和介导细胞存活以抑制氧化应激^[12]。线粒体是主要的代谢细胞器,在依赖组织中的胰岛素信号传导中起重要作用。胰岛素对于正常的线粒体功能至关重要,通过抑制叉头框O1(FoxO1)/血红素加氧酶1来巩固线粒体电子传递链的完整性,并维持线粒体中的氧化型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸/还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸比率。虽然线粒体依赖性自由基诱导胰岛素敏感性,但较高水平的自由基会损害胰岛素信号传导并导致IR^[13]。AMPK通过促进线粒体发生,调节线粒体动力学、线粒体自噬线粒体钙流入维持线粒体稳态^[14]。以上AMPK的生理作用使其成为改善与IR相关的病理靶标。

3 中药单体及提取物基于AMPK信号通路改善IR

中药具有多靶点、多核心的优势,可以通过不同的途径激活或增强AMPK活性调节糖脂代谢、抑制炎症反应、抗氧化应激、维持线粒体稳态等多方面发挥作用以改善IR。

3.1 中药单体基于AMPK改善IR 众多的研究表明,部分中药酚类化合物、黄酮类化合物、多糖类化合物、生物碱类化合物、皂苷类化合物及其他中药提取物可以通过调控AMPK信号通路的转导干预IR。

3.1.1 酚类化合物 白藜芦醇是一种天然多酚类化合物,主要来源于花生、红葡萄、虎杖、桑葚等植物。具有良好的抗炎、抗氧化、抗病毒、降血脂、降血糖和抗癌等药理作用^[15]。有学者经由体外实验发现白藜芦醇通过调控AMPK信号通路的转导,抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、核糖体蛋白S6激酶和胰岛素受体底物-1(IRS-1)的磷酸化水平,促进GLUT4蛋白表达,恢复急性胰岛素刺激的葡萄糖摄取,抵消了高胰岛素介导的肌肉细胞IR^[16]。丁香酚是从丁香中提取的有效挥发油成分,药理研究显示其有抗氧化,抗炎,解热,镇痛,抗寄生虫和抗菌作用^[17]。采用丁香酚干预高脂饮食(HFD)/链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病大鼠模型发现,丁香酚调控GLUT4/AMPK信号通路转导,降低血清葡萄糖、甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、丙二醛(MAD)和白细胞介素-6(IL-6)水平,增加胰岛素和血清谷胱甘肽(GSH)的水平,发挥抗氧化和抗炎作用,促进胰岛素敏感性并刺激骨骼肌葡萄糖摄取^[18],改善IR。红景天苷是来源于中药红景天中分离出的天然酚类次生代谢产物,具有抗缺氧、保护神经系统、消炎、抗肿瘤、血糖调节、改善心血管系统、提高免疫力的作用^[19]。ZHENG等^[20]研究发现红景天苷具有抗糖尿病作用,减少异常脂质积累,在体内和体外都能增加AMPK、蛋白激酶B(Akt)、乙酰辅酶A羧化酶(ACC)和糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)磷酸化水平,下调葡萄糖-6-磷酸酶(G6Pase)和磷酸烯醇式丙酮酸羧化激酶(PEPCK)的蛋白表达,红景天苷通过AMPK/磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/Akt/GSK-3 β 信号级联反应改善IR。和厚朴酚是厚朴的主要活性成分之一,具有抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗炎、抗氧化和抗衰老等作用^[21]。焦红军等^[22]研究发现和厚朴酚调控过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)/AMPK信号通路转导,上调PPAR γ 和磷酸化(p)-AMPK蛋白水平,降低DM大鼠血糖水平,增加胰岛素敏感性,改善IR。

3.1.2 黄酮类 白杨素是一种黄酮类化合物,药理研究显示白杨素具有抗病原微生物、抗炎、抗肿瘤、心脏保护、降血糖、调节脂质代谢及免疫抑制等作用^[23]。ZHOU等^[24]利用IR-人肝癌细胞(HepG2)和HFD/STZ诱导的C57BL/6J小鼠进行实验,白杨素可以调控GSK-3 β 、G6Pase、PEPCK、固醇调节元件结合蛋白-1(SREBP-1)、脂肪酸化酶(FAS)和乙酰辅酶A羧化酶(ACC1)蛋白表达,改善糖脂代谢,可以降低HFD/STZ诱导的小鼠胰岛素抵抗指数

(HOMA-IR)、口服葡萄糖耐量实验的药时曲线下面积水平,表明白杨素通过激活 AMPK 转导 PI3K/Akt 信号通路从而改善 IR。黄芩苷是黄芩提取物中的黄酮类成分,药理研究显示其具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化、抗抑郁、保肝等作用^[25]。WANG 等^[26]通过黄芩苷及其代谢物干预 IR-HepG2 细胞。结果显示黄芩苷和其代谢产物 M1 调控 AMPK 通路,增加葡萄糖消耗,促进 p-AMPK 蛋白表达,抑制 PEPCK、G6Pase 和葡萄糖转运体 2(GLUT2)蛋白表达,抑制糖异生。葛根素是从葛根中提取的异黄酮成分,具有保护心脑血管、保护神经细胞、降血压、降血糖、抗肿瘤等作用^[27]。高俊凤等^[28]以葛根素干预 T2DM 小鼠,结果显示葛根素调控胎球蛋白 B(Fetuin B)/AMPK/ACC 信号通路,抑制肝脏 Fetuin B、ACC 表达,促进 AMPK α 、p-AMPK α 、p-ACC 表达,改善糖脂代谢,抑制 IR。二氢杨梅素(DMY)作为藤茶中的天然黄酮类化合物,药理研究证实其具有抗氧化、解酒、保肝、调血脂、抗肿瘤及抗炎等作用^[29]。SHI 等^[30-31]通过体内和体外实验证实,DMY 能够调控 AMPK/mTOR/unc-51 样激酶 1(ULK1)信号转导,上调 p-AMPK 和 p-ULK1 的表达,下调 p-mTOR 表达。结果表明,AMPK/mTOR/ULK1 通路参与骨骼肌管中 DHM 诱导的自噬以改善骨骼肌 IR。另一项实验显示 DMY 通过调控 AMPK/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂 1 α (PGC1 α)/沉默信息调节因子 3(SIRT3)信号通路转导,上调 p-AMPK 和 PGC1 α 表达,下调 SIRT3 表达,自噬相关标志物微管相关蛋白 1 轻链 3 II 表达降低而选择性自噬接头蛋白 1(p62)表达升高,进而诱导自噬,提高骨骼肌胰岛素敏感性。

3.1.3 多糖类化合物 黄芪多糖是从黄芪中分离的活性化合物,药理研究发现,其具有抗肿瘤、抗病毒、调节血糖、抗氧化和调节免疫等作用^[32]。ZHANG 等^[33]在小鼠胚胎成纤维细胞(3T3-L1)脂肪细胞给予黄芪多糖干预,结果显示黄芪多糖有效促进 3T3-L1 前脂肪细胞增殖和终末分化,并通过调控 GLUT4/AMPK 信号通路转导,上调 GLUT4、p-AMPK 和 p-ACC 蛋白表达水平,促进葡萄糖摄取,增加胰岛素敏感性。蓝刺头多糖 B 是从蓝刺头中分离的活性化合物,药理研究发现蓝刺头具有抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗病毒、杀虫、保肝的作用^[34]。李旭东等^[35]通过蓝刺头多糖 B 干预 IR-大鼠骨骼肌成肌细胞(L6),结果显示蓝刺头多糖 B 上调 AMPK 蛋白表达水平,促进 IR-L6 细胞对葡萄糖的摄取和利

用,增加其耗糖量,改善 IR。灵芝多糖是灵芝主要活性成分之一,药理研究显示其有抗肿瘤、免疫调节、抗炎、降血糖、降血脂、抗疲劳、抗氧化、保护心肌、保肝、调节中枢神经系统作用^[36]。XIAO 等^[37]以灵芝多糖干预糖尿病小鼠,结果显示灵芝多糖活性成分 F31 调控 AMPK/GLUT4 信号通路,增加 p-AMPK/AMPK 值,下调葡萄糖调节酶糖原磷酸化酶(GP)、G6Pase、PEPCK 表达水平,抑制肝葡萄糖生成,降低空腹葡萄糖水平,上调 GLUT4 表达和下调抵抗素表达从而改善 IR。制何首乌总多糖是从制何首乌中分离的活性物质,研究显示制何首乌具有抗衰老、增强免疫功能、改善心血管系统、抗菌等作用^[38]。毕倩^[39]通过制何首乌总多糖干预 DM 大鼠,结果表明制何首乌总多糖调控 AMPK 和短链脂肪酸受体(GPR43)信号,促进 GPR43 蛋白表达,发挥调节机体血糖、增强胰岛素敏感性的作用进而改善 IR。

3.1.4 生物碱类化合物 胡椒碱是胡椒中含量最高、活性最广的一种酰胺类生物碱,药理研究显示其有保护心血管、调节糖脂代谢、抗肿瘤、改善神经系统疾病、抗炎等作用^[40]。万春平等^[41]研究发现在脂肪乳诱导 HepG2-IR 细胞中,胡椒碱调控 AMPK 信号通路转导,促进 p-AMPK α 、AMPK α 、脂联素受体 2 蛋白表达,抑制瘦素受体蛋白表达,增加脂联素水平,降低瘦素水平,改善糖代谢紊乱,从而改善 IR。小檗碱是黄连素异喹啉类生物碱,可从传统中药黄连中提取,药理研究显示其具有抗炎、抗癌、保护神经、降糖、降血脂、抗氧化、抗菌等作用^[42]。王会玲等^[43]使用小檗碱干预糖尿病 db/db 小鼠,通过调控 AMPK/PGC-1 α 信号转导,骨骼肌线粒体细胞色素 C 氧化酶活性水平升高,ATP 含量提高,激活 AMPK,上调 p-AMPK 及 PGC-1 α 蛋白表达水平,改善糖代谢,抑制线粒体功能,改善糖尿病小鼠 IR。XU 等^[44]使用 STZ 诱导的糖尿病大鼠模型,发现小檗碱调控 LKB1/AMPK/CREB 调节转录辅激活因子(TORC2)信号通路,增加 p-AMPK 和 LKB1 的表达,降低 p-TORC2、PEPCK 和 G6Pase 的水平,降低血清 TG、TC 和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平,抑制外周组织糖异生,改善 IR。萆薢宁(GBN)是萆薢中的生物碱成分,药理研究显示其具有具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化和降血脂等作用^[45]。谭逸文^[46]通过 GBN 干预 IR 模型大鼠,发现 GBN 调节 AMPK 信号转导降低空腹血糖、血清 TC、TG、LDC-C 及血清胰岛素水平,改

善糖耐量异常,增加 p-AMPK α /AMPK α 值,上调 p-AMPK α 、沉默信息调节因子 1(SIRT1)和 PGC-1 α 的蛋白表达,改善 IR。

3.1.5 皂苷类化合物 人参皂苷 Rb₁是从人参中提取的活性成分,对中枢神经系统、心血管系统、免疫系统以及抗肿瘤、抗肝脏缺血再灌注损伤、降血糖等方面均有较好的作用^[47]。赵丹丹等^[48]研究了人参皂苷 Rb₁对 HFD 诱导的肥胖小鼠骨骼肌 IR 的作用,发现人参皂苷 Rb₁能够调控 AMPK/PGC-1 α 信号通路的转导,促进 AMPK α 、p-AMPK α 、PGC-1 α 蛋白表达,降低 TG、LDL-C 和游离脂肪酸水平,增加血清 HDL-C 水平,改善胰岛素敏感性,影响骨骼肌线粒体状态及能量代谢水平,改善肥胖小鼠模型的 IR。人参皂苷 Rk₃是人参中的活性成分之一,具有抗氧化、抗炎和抗凋亡的作用^[49]。LIU 等^[50]使用 HFD/STZ 诱导的糖尿病小鼠模型,发现人参皂苷 Rk₃调控 AMPK/Akt 信号通路,促进 p-Akt、p-FoxO1 和 GLUT2 表达,抑制 FoxO1、PEPCK 和 G6pase 表达,调控 p-ACC、FAS 和 SREBP-1 表达,通过介导肝糖异生和脂质代谢以改善 IR。苦瓜总皂苷是从苦瓜中分出来的三萜类化合物,药理研究显示其具有降糖、降脂、抗肿瘤、抗氧化的作用^[51]。马春宇等^[52]使用 HFD/STZ 诱导糖尿病大鼠模型,发现苦瓜总皂苷通过调控蛋白激酶 B2(Akt2)和 AMPK 信号通路,上调 p-Akt2 和 p-AMPK 蛋白表达水平,降低 HOMA-IR 和空腹血糖(FBG)水平,增加胰岛素敏感性,改善 T2DM-IR。

3.1.6 其他类化合物 大黄素是从大黄中分离出的一种蒽醌类衍生物,药理研究发现其具有抗癌、抗炎、镇痛、保肝护肾、降脂等作用^[53]。洪海棉等^[54]使用大黄素干预经脂多糖干预的 3T3-L1 脂肪细胞,结果显示大黄素通过调控 AMPK 和 PPAR γ 的信号通路转导,增加 p-AMPK α 1/2、PPAR γ 蛋白表达水平,促进 3T3-L1 脂肪细胞葡萄糖摄取,改善胰岛素敏感性,发挥降糖作用。梓醇是从地黄中分离的小分子环烯醚萜类化合物。药理研究发现梓醇具有降血糖、抗肿瘤、保心护脑、抗炎、泻下及止血等作用^[55]。YAN 等^[56]使用 HFD/STZ 诱导糖尿病小鼠模型和葡萄糖胺诱导的 HepG2 细胞,发现梓醇调控 AMPK/NADPH 氧化酶 4(NOX4)/PI3K/Akt 信号通路,上调 AMPK、p-AMPK(thr172)、NOX4、p-GSK-3 β (ser9)、p-Akt(ser473)、FoxO1 蛋白表达,下调 PEPCK、G6pase、磷酸化糖原合成酶(p-GS)、p-IRS-1(ser307)蛋白表达,增加血清 GSH、超氧化物歧化酶

(SOD)水平,降低血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙二醛(MDA)水平,调节糖代谢,抑制肝脏损伤、脂肪变性和氧化应激,改善 T2DM 肝脏 IR。五味子乙素是五味子木脂素的活性成分之一,药理研究显示其具有保肝、抗肿瘤、保护中枢神经系统、抗炎、抗氧化等作用^[57]。李蕾等^[58]使用 HFD/STZ 诱导的糖尿病大鼠模型,发现五味子乙素调控 AMPK/LKB1 信号通路,上调 p-ACC、p-AMPK 和 p-LKB1 蛋白表达水平;降低 FBG、TC、TG 和 LDL 水平,增加 HDL 水平;IL-6、IL-12 和 IL-18 下降;血清 MDA 含量减少,SOD 水平增多;改善糖脂代谢、抑制炎症反应和氧化应激,抑制 IR。芒果苷(MGF)是从芒果中提取的双苯吡酮类化合物,具有降血糖、抗炎、抗肿瘤、抑菌等作用^[59]。黎梓霖等^[60]使用 MGF 干预 IR-HepG2 细胞,发现 MGF 调控脂联素(APN)/AMPK 信号通路,上调 APN、衔接因子蛋白含 pH 域蛋白 1 抗体(APPL1)、AMPK、IRS-1、Akt、GLUT4 表达,增加 p-AMPK/AMPK 值,促进 IR-HepG2 细胞葡萄糖摄取,降低 TG、TC 水平,改善糖脂代谢异常以抑制 IR。

3.2 中药提取物基于 AMPK 改善 IR 现代药理研究表明地骨皮水提取物中含有萜类、甾醇类、有机酸、黄酮类、生物碱、环肽类等活性成分,具有降血糖、降血压、降血脂、抗菌、抗病毒等作用^[61]。有学者研究发现地骨皮水提取物能够降低血清 FBG、TC、TG、LDL-C、ALT 和 AST 水平,增加 HDL-C 水平,促进 p-AMPK、过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α) 和 GLUT4 蛋白表达,抑制 GSK-3 β 蛋白表达,进而调控 AMPK/GLUT4/GSK-3 β /PPAR α 信号通路的转导,增加葡萄糖摄取,改善脂质代谢,提高胰岛素敏感性,改善 IR^[62]。药理研究表明余甘子水提取物具有黄酮类等多种化学成分,具有抗氧化、抗肿瘤、抗炎、抗菌、降糖、降脂等功效^[63]。钟绍金等^[64]研究发现余甘子水提取物作用于糖尿病模型大鼠,能够改善糖脂代谢紊乱,抑制炎症反应,其机制可能与余甘子水提取物调控 PPAR γ /AMPK/NF- κ B 信号通路转导,促进 PPAR γ 和 p-AMPK 表达,抑制 NF- κ B 表达,降低血清 TC、TG、LDL-C 及空腹胰岛素水平和 HOMA-IR,升高胰岛素敏感指数,改善 IR 有关。动物实验表明桑叶具有能够明显改善糖尿病啮齿动物模型糖脂代谢和 IR 的功效^[65]。BAE 等^[66]发现在 db/db 小鼠中,桑叶提取物能够促进葡萄糖摄取,改善葡萄糖稳态,增加胰岛素敏感性,改善肝脏脂肪

变性,进一步机制研究显示,桑叶提取物能够调控Akt/AMPK信号通路,上调p-Akt/Akt、p-AMPK/AMPK和GLUT4表达水平,降低FBG、胰岛素、HOMA-IR、TC和TG水平,改善骨骼肌IR,发挥抗糖尿病活性。同样在糖尿病大鼠模型中,高迎春等发现桑叶提取物能够发挥抑制IR作用,通过介导AMPK上下游信号通路级联,抑制线粒体融合蛋白、PGC-1 α 和雌激素相关受体 α (ERR α)表达,促进AMPK、SIRT1、核呼吸因子1和2的表达,维持线粒体功能正常,改善T2DM大鼠IR^[67]。药理研究显示

薏苡壳含有大量黄酮类成分,具有抗氧化、降血脂、降血糖、调节免疫等作用^[68]。汪雯等^[69]发现薏苡壳提取物能够改善T2DM小鼠IR,其机制可能与调控AMPK信号通路,下调肝脏脂肪合成基因和SREBP-1的表达,上调p-AMPK的表达,降低TC、TG、游离脂肪酸水平,升高肝脏SOD、GSH、过氧化氢酶活性,促进AMPK活化,抑制肝脏脂质累积有关。

中药有效成分基于AMPK信号通路改善T2DM-IR机制见表1。

表1 中药有效成分基于AMPK信号通路改善T2DM-IR机制
Table 1 Mechanism of amelioration of T2DM-IR based on AMPK signaling pathway by active ingredients of Chinese medicine

中药	有效成分/提取物	模型	机制	参考文献
虎杖/桑葚	白藜芦醇	L6细胞	p-AMPK、GLUT4 $\uparrow$, p-mTOR、p70 S6K、p-IRS-1 $\downarrow$	[16]
丁香	丁香酚	SD大鼠	GLUT4、AMPK $\uparrow$	[18]
红景天	红景天苷	db/db小鼠, 原代小鼠肝细胞	p-AMPK、p-ACC、p-Akt、p-GSK-3 β $\uparrow$	[20]
厚朴	和厚朴酚	SD大鼠	PPAR γ 、p-AMPK $\uparrow$	[22]
木蝴蝶	白杨素	C57BL/6J小鼠	p-AMPK、p-GSK-3 β $\uparrow$, SREBP-1、G6Pase、PEPCK、FAS、ACC1 $\downarrow$	[24]
黄芩	黄芩苷	HepG2细胞	p-AMPK $\uparrow$, PEPCK、G6Pase和GLUT2 $\downarrow$	[26]
葛根	葛根素	C57BL/6J小鼠	AMPK α 、p-AMPK α 、p-ACC $\uparrow$, Fetuin B、ACC $\downarrow$	[28]
藤茶	二氢杨梅素	L6细胞, SD大鼠	p-AMPK、p-ULK1 $\uparrow$, p-mTOR $\downarrow$	[30]
		C2C12(小鼠成肌细胞), SIRT3 ^{-/-} 129/SvJ小鼠	p-AMPK、PGC1 α $\uparrow$, SIRT3 $\downarrow$	[31]
黄芪	黄芪多糖	3T3-L1脂肪细胞	GLUT4、p-AMPK、p-ACC $\uparrow$	[33]
蓝刺头	蓝刺头多糖B	L6细胞	AMPK $\uparrow$	[35]
灵芝	灵芝多糖	KM小鼠	p-AMPK/AMPK、GLUT4 $\uparrow$, GP、G6Pase、PEPCK、抵抗素 $\downarrow$	[37]
制何首乌	制何首乌总多糖	SD大鼠	GPR43 $\uparrow$	[39]
胡椒碱	胡椒	HepG2细胞	p-AMPK α 、AMPK α 、脂联素受体2 $\uparrow$, 瘦素受体 $\downarrow$	[41]
黄连	小檗碱	db/db小鼠	p-AMPK、PGC-1 α $\uparrow$	[43]
		SD大鼠	p-AMPK、LKB1 $\uparrow$, p-TORC2、PEPCK、G6Pase $\downarrow$	[44]
萆薢	萆薢宁	SD大鼠	p-AMPK α 、SIRT1、PGC-1 α $\uparrow$	[46]
人参	人参皂苷Rb ₁	C57BL/6J小鼠	AMPK α 、p-AMPK α 、PGC-1 α $\uparrow$	[48]
	人参皂苷Rk ₃	C57BL/6J小鼠	p-Akt、p-FoxO1、GLUT2 $\uparrow$, FoxO1、PEPCK、G6pase $\downarrow$	[50]
苦瓜	苦瓜总皂苷	SD大鼠	p-Akt2、p-AMPK $\uparrow$	[52]
大黄	大黄素	3T3-L1脂肪细胞	p-AMPK α 1/2、PPAR γ $\uparrow$	[54]
地黄	梓醇	C57BL/6J小鼠	AMPK、p-AMPK (thr172)、NOX4、p-GSK-3 β (ser9)、p-Akt(ser473)、FOXO1 $\uparrow$, PEPCK、G6pase、p-GS、p-IRS-1(ser307) $\downarrow$	[56]
五味子	五味子乙素	SD大鼠	p-ACC、p-AMPK、p-LKB1 $\uparrow$	[58]
芒果	芒果苷	HepG2细胞	APN、APPL1、AMPK、IRS-1、Akt、GLUT4 $\uparrow$, p-AMPK/AMPK $\downarrow$	[60]
地骨皮	地骨皮水提取物	Wistar大鼠	p-AMPK、PPAR α 、GLUT4 $\uparrow$, GSK-3 β $\downarrow$	[62]
余甘子	余甘子水提取物	SD大鼠	PPAR γ 、p-AMPK $\uparrow$, NF- κ B $\downarrow$	[64]
桑叶	桑叶提取物	db/db小鼠	p-Akt/Akt、p-AMPK/AMPK、GLUT4 $\uparrow$	[66]
		SD大鼠	AMPK、Sirt1、核呼吸因子1和2 $\uparrow$, 线粒体融合蛋白、PGC-1 α 、ERR α $\downarrow$	[67]
薏苡壳	薏苡壳提取物	db/db小鼠	p-AMPK $\uparrow$, 肝脏脂肪合成基因、SREBP-1 $\downarrow$	[69]

注:上调. $\uparrow$;下调. $\downarrow$

4 讨论

T2DM是当前社会危害人类健康的主要代谢性疾病,IR是其发病的主要机制,在T2DM发病的全程扮演中要角色,AMPK是能量代谢和营养状态的中枢调节剂,调节葡萄糖和脂质代谢。AMPK与糖尿病、肥胖和代谢综合征有关。如上文所述,多种中药活性成分及中药提取物影响AMPK信号通路的转导,AMPK与GLUT4、PI3K/Akt/GSK-3 β 、PI3K/Akt、mTOR/ULK1、PGC-1 α /Sirt3、TORC2、Akt2、SIRT1、PGC-1 α 、NOX4/PI3K/Akt、LKB1、GLUT4/GSK-3 β /PPAR α 、PPAR γ 、Fetuin B和NF- κ B等多种信号因子相互作用,发挥调节糖脂代谢、抑制炎症损伤、抑制氧化应激、维持线粒体稳态等效应,从而改善IR。AMPK信号通路的转导与IR的病理进程密切相关,AMPK信号通路是中医药治疗IR的关键环节和科学研究的标靶。急需进一步深入探究中药治疗T2DM-IR的机制并发掘其潜在价值。然而,中药干预AMPK以改善IR的研究现状仍面临一些问题:首先中药通过AMPK信号通路改善T2DM-IR的机制缺乏与中医理论的融合;其次中药活性成分与AMPK信号因子间作用的分子机制尚不明晰;再次中药基于AMPK信号通路治疗T2DM的药理和实验研究已初具规模,但仍缺乏临床数据支撑和循证医学验证;最后中药活性成分的药物毒理学、药代动力学机制需要进一步明确。未来的研究应该通过探寻古代医学典籍并结合当代基础研究成果,应用中医学相关理论,阐释中医药改善IR的机制;同时进行更广和更深入地体内和体外研究探究中药活性成分和AMPK之间的分子机制;同时可以开展大规模、前瞻性、多中心的临床试验研究为中药治疗IR提供丰富的临床数据和循证医学证据,并探究其潜在价值。随着科学技术的不断发展及中医药现代化水平不断提高,IR与AMPK信号通路之间的作用机制的研究更加深入,中药通过AMPK信号通路改善T2DM-IR的机制将会更加明晰。

[参考文献]

- [1] MASTROTOTARO L, RODEN M. Insulin resistance and insulin sensitizing agents[J]. *Metabolism*, 2021, 125:154892.
- [2] SALEHI M, CHAUDRY S, NEWMAN R B, et al. Home oxygen and monitoring for COVID-19 patients: A multidisciplinary team approach[J]. *J Community Hosp Intern Med Perspect*, 2023, 13(3):21-27.
- [3] TYSZKA-CZOCHARA M, KONIECZNY P, MAJKA M. Recent advances in the role of AMP-activated protein kinase in metabolic reprogramming of metastatic cancer cells: Targeting cellular bioenergetics and biosynthetic pathways for anti-tumor treatment[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2018, doi: 10.26402/jpp.2018.3.07.
- [4] CARLING D. AMPK signalling in health and disease[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2017, 45:31-37.
- [5] ENTEZARI M, HASHEMI D, TAHERIAZAM A, et al. AMPK signaling in diabetes mellitus, insulin resistance and diabetic complications: A pre-clinical and clinical investigation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 146:112563.
- [6] OLSON A L. Regulation of GLUT4 and insulin-dependent glucose flux[J]. *ISRN Mol Biol*, 2012, 2012:856987.
- [7] HEGARTY B D, TURNER N, COONEY G J, et al. Insulin resistance and fuel homeostasis: The role of AMP-activated protein kinase[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2009, 196(1):129-145.
- [8] SHOELSON S E, LEE J, GOLDFINE A B. Inflammation and insulin resistance[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(7):1793-1801.
- [9] NANDIPATI K C, SUBRAMANIAN S, AGRAWAL D K. Protein kinases: Mechanisms and downstream targets in inflammation-mediated obesity and insulin resistance[J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 426(1/2):27-45.
- [10] YE J. Mechanisms of insulin resistance in obesity[J]. *Front Med*, 2013, 7(1):14-24.
- [11] 魏书瑶,冯珊珊,马菲菲,等. 氧化应激在2型糖尿病发生发展中的作用机制[J]. *西北国防医学杂志*, 2021, 42(6):557-562.
- [12] 李琪,陈碾,罗金定,等. 二氢杨梅素经激活AMPK/ULK1通路改善2型糖尿病大鼠帕金森病样病变[J]. *生理学报*, 2023, 75(1):59-68.
- [13] 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.
- [14] WU S, ZOU M H. AMPK, mitochondrial function, and cardiovascular disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(14):4987.
- [15] 郭野,陈美霓,李家萱. 白藜芦醇的临床应用研究进展[J]. *新乡医学院学报*, 2023, 40(3):290-294.
- [16] VLAVCHESKI F, DEN HARTOGH D J, GIACCA A, et al. Amelioration of high-insulin-induced skeletal muscle cell insulin resistance by resveratrol is linked to activation of AMPK and restoration of GLUT4 translocation[J]. *Nutrients*, 2020, 12(4):914.

- [17] NISAR M F, KHADIM M, RAFIQ M, et al. Pharmacological properties and health benefits of eugenol: A comprehensive review[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:e2497354.
- [18] AL-TRAD B, ALKHATEEB H, ALSMADI W, et al. Eugenol ameliorates insulin resistance, oxidative stress and inflammation in high fat-diet/streptozotocin-induced diabetic rat[J]. *Life Sci*, 2019, 216:183-188.
- [19] 宋小利, 刘星. 红景天苷人工合成途径的研究进展[J]. *生物资源*, 2022, 44(2):113-121.
- [20] ZHENG T, YANG X, WU D, et al. Salidroside ameliorates insulin resistance through activation of a mitochondria-associated AMPK/PI3K/Akt/GSK-3 β pathway[J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(13):3284-3301.
- [21] 张明发, 沈雅琴. 和厚朴酚的心血管药理作用研究进展[J]. *药物评价研究*, 2023, 46(3):683-692.
- [22] 焦红军, 彭旭阳, 彭秀丽. 和厚朴酚对糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响及其机制[J]. *西北药学杂志*, 2022, 37(4):45-50.
- [23] 陈星宇, 谭浩波, 李良满, 等. 白杨素对人骨肉瘤细胞 MG-63 增殖与凋亡的影响[J]. *解剖科学进展*, 2020, 26(3):325-327.
- [24] ZHOU Y J, XU N, ZHANG X C, et al. Chrysin improves glucose and lipid metabolism disorders by regulating the AMPK/PI3K/Akt signaling pathway in insulin-resistant HepG2 cells and HFD/STZ-induced C57BL/6J mice[J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(20):5618-5627.
- [25] 吴缠婷, 周良良, 邹婉清, 等. 黄芩苷的药理特性及其作用机制研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(2):63-67.
- [26] WANG T, JIANG H, CAO S, et al. Baicalin and its metabolites suppresses gluconeogenesis through activation of AMPK or Akt in insulin resistant HepG-2 cells[J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 141:92-100.
- [27] 曹盼, 张樱山, 魏学明, 等. 葛根素药理作用研究新进展[J]. *中成药*, 2021, 43(8):2130-2134.
- [28] 高俊凤, 刘曼曼, 郭召平, 等. 葛根素通过 Fetuin B-AMPK/ACC 信号通路减轻 2 型糖尿病小鼠肝脏胰岛素抵抗[J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(6):839-846.
- [29] 胡晓慧, 唐志书, 吴群军, 等. 基于网络药理学和分子对接技术的枳椇子防治酒精性肝病分子机制研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2021, 32(9):1309-1320.
- [30] SHI L, ZHANG T, LIANG X, et al. Dihydromyricetin improves skeletal muscle insulin resistance by inducing autophagy via the AMPK signaling pathway[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 409:92-102.
- [31] SHI L, ZHANG T, ZHOU Y, et al. Dihydromyricetin improves skeletal muscle insulin sensitivity by inducing autophagy via the AMPK-PGC-1 α -Sirt3 signaling pathway[J]. *Endocrine*, 2015, 50(2):378-389.
- [32] 刘颖, 张金莲, 邓亚玲, 等. 黄芪多糖提取、分离纯化及其药理作用研究进展[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(10):6035-6038.
- [33] ZHANG R, QIN X, ZHANG T, et al. *Astragalus* polysaccharide improves insulin sensitivity via AMPK activation in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Molecules*, 2018, 23(10):2711.
- [34] 木尼热·艾兰汗, 裴迪, 波拉提·马卡比力, 等. 全缘叶蓝刺头根部化学成分提取及抗氧化活性研究[J]. *信阳师范学院学报:自然科学版*, 2019, 32(2):214-220.
- [35] 李旭东, 任书男, 青格尔, 等. 蓝刺头多糖 B 对胰岛素抵抗 L6 骨骼肌细胞耗糖量及 AMPK 表达的影响[J]. *畜牧与兽医*, 2020, 52(2):67-72.
- [36] 张若冰, 杨玉赫, 李陈雪, 等. 灵芝多糖药理作用及机制的研究进展[J]. *天然产物研究与开发*, 2023, 35(5):879-887.
- [37] XIAO C, WU Q, ZHANG J, et al. Antidiabetic activity of *Ganoderma lucidum* polysaccharides F31 down-regulated hepatic glucose regulatory enzymes in diabetic mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 196:47-57.
- [38] 林艳, 肖榕, 李春, 等. 生/制/发酵何首乌化学成分、药理作用及肝毒性研究进展[J]. *中药新药与临床药理*, 2018, 29(5):661-672.
- [39] 毕倩. 基于肠道微生态调节的制何首乌干预胰岛素抵抗作用及机制研究[D]. 昆明: 云南中医学院, 2018.
- [40] 林思, 秦慧真, 邓玲玉, 等. 胡椒碱的药理作用及机制研究进展[J]. *中国药房*, 2022, 33(13):1653-1659.
- [41] 万春平, 魏雅改, 李晓雪, 等. 胡椒碱对 HepG2 细胞胰岛素抵抗模型糖代谢 AMPK 信号通路上游靶点干预机制的研究[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(3):542-547.
- [42] 李晓晨, 杨鹏, 王晓萌, 等. 中医药通过抑制细胞焦亡和炎性小体改善糖尿病肾病的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(13):273-282.
- [43] 王会玲, 李燕, 胡伟锋, 等. 小檗碱影响 AMPK/PGC-1 信号途径改善糖尿病胰岛素抵抗和线粒体功能的研究[J]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2014, 8(5):896-900.
- [44] XU X H, HU Q, ZHOU L S, et al. Berberine inhibits gluconeogenesis in skeletal muscles and adipose tissues in streptozotocin-induced diabetic rats via LKB1-AMPK-TORC2 signaling pathway[J]. *Curr Med Sci*, 2020, 40(3):530-538.
- [45] 廖翠平, 葛莎莎, 阿拉坦朝鲁门, 等. 葎苈的研究进展及质量标志物的预测[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47

- (19):5182-5192.
- [46] 谭逸文. 萆薢宁对胰岛素抵抗大鼠的改善作用[D]. 昆明:云南中医学院,2018.
- [47] 杨秋娅,李晓宇,刘皋林. 人参皂苷Rb₁的药理作用研究进展[J]. 中国药理学杂志,2013,48(15):1233-1237.
- [48] 赵丹丹,白颖,吴瑞,等. 人参皂苷Rb₁对肥胖小鼠骨骼肌胰岛素抵抗及AMPK信号通路的影响[J]. 世界中医药,2019,14(4):852-858.
- [49] 何林,彭伟,张学建,等. UPLC-QE-Orbitrap-MS/MS结合网络药理学和实验验证探讨西洋参治疗动脉粥样硬化的作用机制[J]. 天然产物研究与开发,2022,34(8):1400-1414.
- [50] LIU Y, DENG J, FAN D. Ginsenoside Rk₃ ameliorates high-fat-diet/streptozocin induced type 2 diabetes mellitus in mice via the AMPK/Akt signaling pathway [J]. Food Funct, 2019, 10(5):2538-2551.
- [51] 刘波,翟玉荣,丁汀汀,等. 苦瓜皂苷改善非酒精性脂肪肝大鼠中氧化应激的作用研究[J]. 中药药理与临床,2017,33(4):49-52.
- [52] 马春宇,于洪宇,王慧娇,等. 苦瓜总皂苷对改善2型糖尿病大鼠胰岛素抵抗关键因子的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(15):1522-1525.
- [53] 李东辉,王临艳,吴红伟,等. 大黄素药理作用研究新进展[J]. 中华中医药学刊,2021,39(9):100-104.
- [54] 洪海棉,谢秀利,洪桂祝,等. 大黄素激活AMPK、PPAR γ 对3T3-L1脂肪细胞葡萄糖摄取的影响[J]. 中国药理学通报,2015(11):1569-1574,1575.
- [55] 杨鹏,刘铜华,秦灵灵,等. 中药基于TGF- β /Smad信号通路改善糖尿病心肌病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(1):215-226.
- [56] YAN J, WANG C, JIN Y, et al. Catalpol ameliorates hepatic insulin resistance in type 2 diabetes through acting on AMPK/NOX4/PI3K/Akt pathway [J]. Pharmacol Res, 2018, 130:466-480.
- [57] 梁婧,侯海燕,兰晓霞,等. 五味子乙素的药理作用及其分子机制的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(4):506-510.
- [58] 李蕾,王瑞锋,张丽晓,等. 五味子乙素对2型糖尿病大鼠氧化应激和炎症反应的影响[J]. 中国现代应用药学,2020,37(15):1812-1817.
- [59] 陈煜,张雪映,王烁今,等. 芒果苷的药理作用研究进展[J]. 海峡药学,2019,31(6):31-33.
- [60] 黎梓霖,金惠杰,方佳,等. 芒果苷对胰岛素抵抗HepG2细胞糖脂代谢的影响[J]. 中国药房,2021,32(9):1082-1088.
- [61] 陈靖枝,卢星,胡运琪,等. 传统中药地骨皮化学成分和药理活性研究进展[J]. 中国中药杂志,2021,46(12):3066-3075.
- [62] 姚欢欢,陈吉,陈思思,等. 基于AMPK/GLUT4/GSK3 β /PPAR α 信号通路研究地骨皮水提物改善2型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的实验研究[J]. 中国医药导报,2020,17(5):8-12,198.
- [63] 邓晰文,彭新安,林倩如,等. 余甘子提取物及其复配物对功能性消化不良小鼠的改善作用[J]. 现代食品科技,2023,39(5):8-13.
- [64] 钟绍金,韩珊颖,何小爱,等. 余甘子水提物对糖尿病模型大鼠脂质代谢紊乱和胰岛素抵抗的改善作用及机制研究[J]. 中国药房,2023,34(3):327-332.
- [65] CAI S, SUN W, FAN Y, et al. Effect of mulberry leaf (Folium Mori) on insulin resistance via IRS-1/PI3K/Glut-4 signalling pathway in type 2 diabetes mellitus rats [J]. Pharm Biol, 2016, 54(11):2685-2691.
- [66] BAE U J, JUNG E S, JUNG S J, et al. Mulberry leaf extract displays antidiabetic activity in db/db mice via Akt and AMP-activated protein kinase phosphorylation [J]. Food Nutr Res, 2018, doi: 10.29219/fnr.v62.1473.
- [67] 高迎春,岳颖,周珺,等. 桑叶提取物通过调节肝线粒体融合分裂相关因子改善2型糖尿病大鼠的胰岛素抵抗[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9):743.
- [68] 江丽洁,田晓黎,袁强,等. 常山胡柚栽培技术及衢枳壳化学成分和药理作用的研究进展[J]. 浙江林业科技,2022,42(5):129-136.
- [69] 汪雯,蓝天,郑芳,等. 衢枳壳提取物改善2型糖尿病小鼠胰岛素抵抗的作用研究[J]. 浙江中医药大学学报,2022,46(9):936-944.

[责任编辑 周冰冰]