

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.16.007

降糖 3 号方对肥胖小鼠糖脂代谢及 PI3K/AKT 信号通路的影响*

白 颖¹ 赵丹丹¹ 朱如愿¹ 柳辰玥¹ 刘海霞¹ 秦有文² 高思华^{1Δ}

(1 北京中医药大学中医学院 北京 100029; 2 北京盛世康源医药有限公司 北京 100022)

摘要 目的:观察降糖 3 号方对肥胖模型小鼠的体重、血糖、血清胰岛素含量、糖耐量、血脂等指标的影响,并探讨其对骨骼肌 PI3K/AKT 信号通路的影响。**方法:**8 周龄 C57BL/6J 小鼠采用高脂喂养 12 周的方式诱导肥胖模型,将成模小鼠随机分为模型对照组,二甲双胍组,降糖 3 号方组,同时以正常饲料喂养的小鼠作为正常对照,进行为期 8 周的药物干预。每 2 周测量小鼠的体重、空腹血糖;第 7 周末进行口服葡萄糖耐量实验。实验结束后进行取材,检测糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛素(Insulin)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平,免疫印迹法检测骨骼肌组织 PI3K、AKT、GLUT4 等蛋白的表达。**结果:**降糖 3 号方能明显减轻肥胖小鼠的体重($P < 0.05$);能明显降低肥胖小鼠空腹血糖,使之恢复至正常水平($P < 0.05$);降糖 3 号方组小鼠糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛素(INS)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)等指标显著低于模型组($P < 0.05$),且能有效改善实验动物的糖耐量($P < 0.05$)。蛋白印迹法检测结果表明,与模型组相比,降糖 3 号方可上调 PI3K、AKT、GLUT4 等蛋白表达水平($P < 0.05$)。**结论:**降糖 3 号方能够有效减轻肥胖小鼠体重,改善糖脂代谢,降低胰岛素水平,其作用可能是通过激活 PI3K/AKT 信号通路来实现。

关键词:降糖 3 号方;肥胖;糖脂代谢;PI3K/AKT 信号通路

中图分类号:R-33; R587.2; R589.2; R242 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)16-3039-05

Effects of Jiangtangsanhao Formula on Glucolipid Metabolism and PI3K/AKT Signaling Pathway in Obese Mice*

BAI Ying¹, ZHAO Dan-dan¹, ZHU Ru-yuan¹, LIU Chen-yue¹, LIU Hai-xia¹, QIN You-wen², GAO Si-hua^{1Δ}

(1 Traditional Chinese Medicine School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029, China;

2 Beijing Shengshi Kang Yuan medicine Co., Ltd, Beijing, 100022, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effects of Jiangtangsanhao (JTSH) formula on body weight, blood glucose, serum insulin content, glucose tolerance and blood lipid in diet induced obese mice, and to explore its effects on PI3K/AKT signaling pathway in the skeletal muscle. **Methods:** Eight-week-old C57BL/6J mice were fed with high-fat feed for 12 consecutive weeks to induce obesity model. Then the mice were randomly divided into model control group, metformin group and JTSH formula group. The mice fed with normal diet were used as normal control group. All the mice received 8 weeks of intervention by gavage, and the normal and model group received the same amount of sterile water. Body weight and fasting blood glucose were measured every 2 weeks; oral glucose tolerance test was performed 7 weeks later. Samples were taken after the drug intervention and the levels of HbA1c, Insulin, TC, TG, LDL-C and HDL-C were detected. The expressions of PI3K, AKT and GLUT4 in skeletal muscle were detected by Western Blot. **Results:** JTSH formula could significantly reduce the body weight of obese mice ($P < 0.05$); it could also effectively reduce the fasting blood glucose of obese mice to the normal level ($P < 0.05$); As to indicators like HbA1c, INS, TC, LDL-C, the mice in JTSH formula group were much lower than the model group ($P < 0.05$). According to the results of oral glucose tolerance test (OGTT), the glucose tolerance of those experimental animals were improved after the intervention of JTSH formula ($P < 0.05$). Western blot analysis showed that JTSH formula could up-regulate the expression of PI3K, AKT, GLUT4 compared with model group ($P < 0.05$). **Conclusions:** JTSH formula can effectively reduce the weight of obese mice, improve the metabolism of glucose and lipid, and reduce the level of insulin. Its effect may be achieved by activating PI3K/AKT signaling pathway.

Key words: Jiangtangsanhao Formula; Obesity; Glycolipid metabolism; PI3K/AKT Signaling Pathway

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R587.2; R589.2; R242 **Document code:**A

Article ID:1673-6273(2019)16-3039-05

* 基金项目:朝阳区科委协同创新项目(CYXC1513);国家重大新药创制子课题(2012ZX09103201-005);

北京市共建项目(0101216-14&0101216-2013)

作者简介:白颖(1991-)女,博士研究生,研究方向:中医药防治糖尿病的基础与临床研究,E-mail:bybcm@163.com

Δ 通讯作者:高思华(1957-),男,博士,二级教授,博士生导师,研究方向:脏腑相关理论与中医药防治糖尿病的基础与临床研究,

电话:(010)64286929, E-mail:gaosihua1216@163.com

(收稿日期:2019-03-25 接受日期:2019-04-22)

前言

肥胖是糖尿病的危险因素之一,有研究表明,随着 BMI 等肥胖相关指标的升高,糖尿病风险明显增加^[1-4]。超重和肥胖人群由于体内脂肪堆积过度,胰岛素敏感性下降,糖脂代谢异常,发展成糖尿病等代谢疾病的风险较高^[5,6]。因此,干预肥胖和管理体重是糖尿病防治的重要内容^[7,8]。降糖 3 号方是以健脾疏肝益肾,祛湿清热活血为法的针对糖尿病的创新中药,前期多中心的临床试验表明,本处方总有效率 91.49%,降血糖作用尤其是空腹血糖的效果突出,同时对肝肾等脏器无明显毒副作用,安全可靠,疗效确切^[9]。本研究观察降糖 3 号方对肥胖小鼠糖脂代谢的影响,探索其可能的分子机制,为降糖 3 号方的临床应用提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

8 周龄 C57BL/6J 小鼠,雄性,购于北京斯贝福生物科技有限公司,许可证号 SCXK(京)2014-0004。北京中医药大学屏障环境动物实验室进行饲养,所有小鼠均为单笼饲养,控制光暗周期 12 h/12 h,室温 23 ℃ 恒温、45 % 左右的相对湿度,饲养期间小鼠自由进食水。普通饲料采用 AIN-96G 全价营养饲料,高脂纯化饲料及普通饲料均由江苏美迪森生物医药有限公司提供。

1.2 药品试剂与仪器

降糖 3 号方(生晒参、山药、炒白术、柴胡等 10 味中药按 1:1:3:1 的比例)颗粒剂购于北京盛世康源医药有限公司,用时以蒸馏水配制相应浓度的混悬液;盐酸二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司),灌胃前用灭菌水配制成所需浓度混悬液,两者均于 4 ℃ 条件下保存。血糖、HbA1c、INS、血脂试剂盒(南京建成生物工程研究所,南京)。PI3K、AKT、GLUT4、GAPDH 一抗(CST 公司,美国);辣根过氧化物酶标记二抗(GBI 公司,美国)。全自动生化分析仪(BECKMAN 公司,美国);低温超高速离心机(湖南赛特湘仪公司,中国);蛋白印迹电泳系统(Bio-rad 公司,美国);全自动凝胶成像系统(Bio-rad 公司,美国)。

1.3 方法

1.3.1 造模及给药 雄性 8 周龄 C57BL/6J 小鼠共 42 只,适应性喂养 1 周后,随机抽出 8 只作为正常对照,余下 34 只予高脂饲料喂养 12 周后,以体重大于正常对照组平均体重的 20 % 作为肥胖小鼠成模标准。成模小鼠随机分成模型组、二甲双胍组

(阳性对照组)、降糖 3 号方组,每组小鼠各 8 只。

连续灌胃给药 8 周。降糖 3 号方组:9.4 g 生药/kg/d,二甲双胍组:75 mg/kg/d,灌胃容积为 0.1 mL/10 g 体重,正常组和模型组予灌胃等体积的灭菌水。

1.3.2 标本收集及指标检测 药物干预结束后,各组小鼠采血及骨骼肌取材:第 8 周给药结束后禁食 12 h,次日对实验动物进行腹腔麻醉,腹主动脉取血,离心;麻醉、取血后,暴露大鼠后肢骨骼肌,分离腓肠肌,放入液氮冷冻 2 小时后,转移至 -80 ℃ 冰箱冻存以待检测。

于给药前、给药 2 周、给药 4 周、给药 6 周、给药 8 周进行体重、空腹血糖(FBG)的检测;给药 7 周后进行口服糖耐量实验(OGTT)。检测空腹血糖(FBG)、血清胰岛素(INS)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等指标。Western Blot 法进行骨骼肌 PI3K、AKT、GLUT4 等蛋白的半定量分析:称取骨骼肌组织块,提取总蛋白并测定蛋白含量,配制 SDS-PAGE 分离胶、浓缩胶,上样、电泳、转膜、封闭,将 PVDF 膜用稀释好的 PI3K、AKT、GLUT4 一抗(1:3000,5 % 脱脂奶粉稀释)孵育,4 ℃ 摇荡过夜,再荧光二抗(1:5000)室温孵育 1.5 h。ECL 发光显色,凝胶成像仪曝光成像。运用 Image J 软件进行条带的灰度分析,以目的蛋白的灰度值与对应内参蛋白的灰度值之比作为该样品目的蛋白的相对表达量,然后半定量分析处理。

1.3.3 统计学方法 应用 GraphPad Prism 7 软件进行数据管理及制图,SPSS 20.0 软件进行数据的统计处理,计量数据使用 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,多组数据间比较采用方差分析(ANOVA),两两比较采用 Dunnett 法或独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 降糖 3 号方对肥胖小鼠体重的影响

给药前,各给药组小鼠体重与模型组相比差异无统计学意义,干预 8 周后,除模型组体重有所增长外,各组小鼠的体重呈下降的趋势,本实验中,正常组小鼠体重虽也有所下降,但干预前后比较差异没有统计学意义。与模型组相比,降糖 3 号方组和二甲双胍组肥胖小鼠的体重均明显减轻,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结果表明,实验用药降糖 3 号方及阳性对照药二甲双胍均能很好地减低肥胖小鼠的体重,两种药物的减重作用基本相当。见表 1。

表 1 各组小鼠体重变化
Table 1 Weight changes of mice in each group

Time	0 week	2 week	4 week	6 week	8 week
Normal group	47.75± 2.36	45.27± 2.90	46.72± 2.96	46.32± 3.58	44.58± 2.68
Model group	53.70± 6.88 ^a	55.20± 7.60 ^a	56.67± 8.11 ^a	58.40± 8.87 ^a	57.65± 9.59 ^a
Metformin group	54.02± 5.55 ^a	53.48± 6.01 ^a	53.53± 4.76 ^a	53.33± 5.27 ^a	50.52± 6.06 ^a *
JTSHF group	51.87± 2.06 ^a	48.99± 2.39*	50.27± 3.99*	51.94± 2.27*	47.34± 2.83 ^a *

i.f.: ^a $P < 0.05$ compared with normal group; * $P < 0.05$ compared with model group.

2.2 降糖 3 号方对肥胖小鼠 FBG 的影响

给药前,与正常组相比其余 3 组小鼠的血糖水平明显升高 ($P < 0.05$),但组间没有明显差异 ($P > 0.05$)。而从药物干预第四周开始,降糖 3 号方组和二甲双胍组小鼠血糖均与正常组小鼠

血糖水平趋同,8 周后,2 组药物干预组的空腹血糖均下降,与正常组无明显差异 ($P > 0.05$),且明显低于模型组小鼠的空腹血糖水平 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各组小鼠空腹血糖水平
Table 2 Fasting blood glucose level in each group

Time	0 week	2 week	4 week	6 week	8 week
Normal group	5.57± 1.00	5.43± 0.70	5.95± 0.41	6.52± 0.81	6.37± 0.17
Model group	8.85± 0.46 ^a	7.85± 0.76 ^a	7.70± 0.80 ^a	8.50± 0.92 ^a	8.38± 0.47 ^a
Metformin group	8.23± 0.26 ^a	7.50± 0.70 ^a	5.82± 0.86*	7.22± 0.32*	6.2± 0.38*
JTSHF group	7.93± 0.76 ^a	7.53± 0.74 ^a	5.45± 0.56*	6.39± 0.67*	6.84± 0.70*

i.f.:^a $P < 0.05$ compared with normal group; * $P < 0.05$ compared with model group.

2.3 降糖 3 号方对肥胖小鼠 HbA1c、INS 及血脂的影响

给药 8 周后,模型组的各项指标均明显高于正常水平 ($P < 0.05$),降糖 3 号方组和二甲双胍组小鼠的糖化血红蛋白 (HbA1c)、胰岛素 (INS)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白

(LDL-C)等指标均明显低于模型组 ($P < 0.05$),处于正常水平。各组小鼠的高密度脂蛋白 (HDL-C) 水平没有明显差异 ($P < 0.05$)。说明降糖 3 号方和二甲双胍均能明显改善高胰岛素血症,改善糖脂代谢。见表 3。

表 3 生化指标检测结果
Table 3 Test results of biochemical indicators in all groups

Indicator	HbA1c	Ins	TC	TG	HDL-C	LDL-C
Normal group	5.70± 0.38	12.13± 0.50	3.31± 0.89	1.90± 0.67	0.99± 0.43	1.87± 0.79
Model group	9.87± 2.06 ^a	45.85± 19.36 ^a	9.78± 3.82 ^a	5.78± 1.91 ^a	1.51± 0.46	5.42± 1.55 ^a
Metformin group	6.87± 2.02*	11.85± 1.44*	5.79± 1.87*	3.73± 1.22* ^a	1.43± 0.83	2.80± 0.52*
JTSHF group	6.26± 0.23*	16.81± 3.55*	5.28± 0.79*	2.26± 1.31*	1.47± 0.15	2.24± 1.39*

i.f.:^a $P < 0.05$ compared with normal group; * $P < 0.05$ compared with model group.

2.4 降糖 3 号方对肥胖小鼠糖耐量试验(OGTT)的影响

给药 7 周后进行 OGTT,结果显示,模型组小鼠各时间点的血糖均较正常组明显升高,说明该肥胖小鼠模型存在糖耐量受损,而降糖 3 号方和二甲双胍均能改善糖负荷后 60 min、90 min 的血糖水平 ($P < 0.05$),即降糖 3 号方可明显改善肥胖小鼠的糖耐量。见图 1。

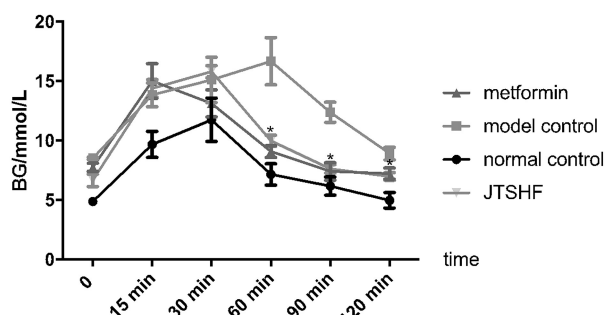


图 1 各组小鼠 OGTT 试验结果

Fig. 1 OGTT results in each group

i.f.: * $P < 0.05$ compared with model group.

2.5 降糖 3 号方对肥胖小鼠 PI3K、AKT、GLUT4 蛋白表达的影响

由图 2 可知,降糖 3 号方组和二甲双胍组小鼠骨骼肌 PI3K 表达水平均高于模型组,但各组小鼠 PI3K 表达没有明显

差异 ($P > 0.05$)。模型组小鼠 AKT 表达水平明显低于正常,而降糖 3 号方干预后 AKT 表达水平显著提高,作用效果优于二甲双胍 ($P < 0.05$)。与正常组小鼠相比,肥胖小鼠 GLUT4 水平下降不明显 ($P > 0.05$),但药物干预可显著使其表达增加。说明降糖 3 号方能够上调 PI3K/AKT/ 信号通路中相关蛋白的表达水平。

3 讨论

作为一种高发病率的全球性流行疾病,糖尿病危害着全世界超过 4 亿人的生命健康,给社会和家庭带来沉重负担,预计到 2045 年,全世界会有将近 7 亿的糖尿病患者^[10]。在中国以及其他部分发展中国家,导致糖尿病快速增长的一个重要原因就是超重和肥胖症的日益增加^[12,13]。近二十年来,中国的超重和肥胖人群数量骤长^[14]。2010 年的调查统计显示,我国 18 岁以上成年人超重和肥胖患病率 (体质指数、BMI 分界点: 超重 25.0~29.9 kg/m²、肥胖 ≥ 30 kg/m²),男性为 27.9 %,女性为 5.1 %^[15]。有研究对由肥胖导致的 2 型糖尿病的人群数量进行了统计测算,结果发现,将近 40 % 的糖尿病患者其发病可归因于超重或肥胖,即中国有超过 300 万 2 型糖尿病患者是由肥胖和超重人群发展而来^[16]。由此可见,体重管理和对肥胖症的干预是糖尿病防治工作的重要内容。

糖尿病在传统医学中属于“消渴病”范畴,由中医经典古籍中对消渴病“肥贵人”、“高粱之疾”等描述可知,古人早已认识

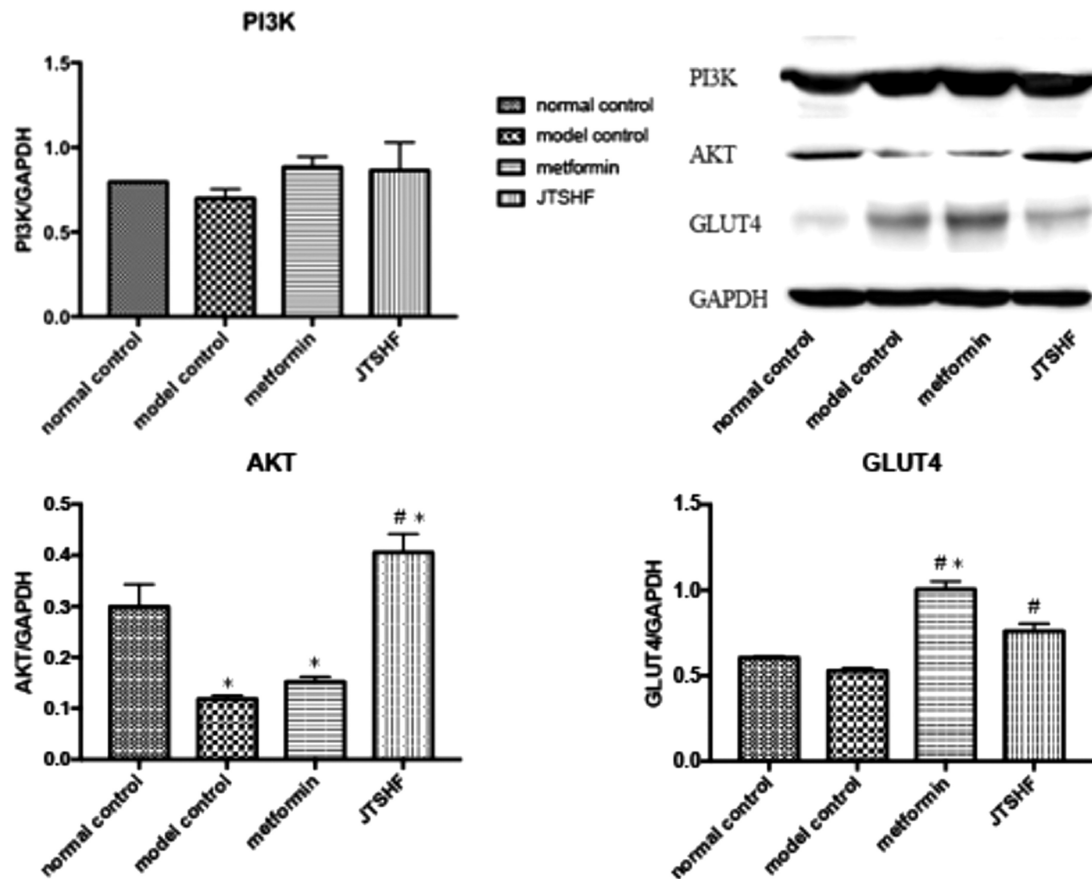


图2 各组小鼠骨骼肌 PI3K、AKT、GLUT4 蛋白表达情况

Fig. 2 Expression of PI3K, AKT and GLUT4 in skeletal muscle in each group

到肥胖与消渴的密切关系。一般认为,消渴的基本病机是阴虚燥热,以阴虚为本,燥热为标,治疗上以滋阴清热为法^[17]。然而由于社会发展、人类饮食结构改变等因素,现今糖尿病患者中典型的“三多一少”患者越来越少,临床常见证型亦发生转变,消渴的病机已不能完全契合糖尿病的特点^[18-20]。高思华教授提出“肝脾肾三脏同调”辨治2型糖尿病的创新理论,认为糖尿病病机特点在于肝脾肾三脏同病,正虚邪实并存,其治疗应当“立足肝脾肾,分清主次而三脏同治”^[21]。这一理论不仅符合中医整体观,同时标本兼顾,良好的临证疗效证实该理论与糖尿病的特点更加匹配,是对中西医理念的融合和贯通^[22]。降糖3号方就是在这一理论指导下创制的,本方以健脾为主,疏肝益肾为辅,佐以祛湿清热活血为法,由人参、柴胡等10味中药组成。多年的临证经验及大样本的临床试验结果表明,该复方降低FBG有效率为74.36%,降低餐后2小时血糖有效率为61.54%,对中医证候总积分有效率为91.5%^[9],可谓疗效显著。本研究立足于糖尿病前期肥胖这一重要发病环节,研究降糖3号方对于肥胖模型小鼠的血糖血脂水平的影响,并对可能的机制作初步探究。结果表明,降糖3号方能有效减轻肥胖小鼠体重,降低空腹血糖以及血中脂质水平,改善糖耐量。

肥胖导致糖脂代谢紊乱以及糖尿病的机制以及两者的关系比较复杂^[23]。人体在肥胖状态下,皮下脂肪和内脏脂肪过度堆积,血液中游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)含量明显增加,而脂肪组织除了贮存脂肪外,也具有重要的内分泌作用,其可分泌大量如白细胞介素6(IL-6)等炎症因子^[24]。这些炎症因子

和FFA阻碍了胰岛素信号的正常转导,降低胰岛素敏感性,影响糖脂代谢^[25]。磷脂酰肌醇3/蛋白激酶B(phosphoinositide-3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)通路是与代谢密切相关的信号通路^[26,27]。胰岛素与胰岛素受体(insulin receptor, IR)结合后,胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)磷酸化,激活PI3K,刺激磷脂酰肌醇4,5-二磷酸(phosphoinositide (4,5)-triphosphate, PIP2)转化为磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸(phosphoinositide (3,4,5)-triphosphate, PIP3),再进一步激活AKT。AKT在肝脏、骨骼肌等胰岛素敏感的组织器官中分布广泛,其可通过激活下游信号分子发挥调节葡萄糖转化和糖原合成的作用^[28]。GLUT4是细胞摄取葡萄糖的重要蛋白,经上游信号刺激后大量表达,从胞内转移至胞膜,通过异化扩散的方式完成对葡萄糖的转运^[29]。近年来从该通路入手研究肥胖、糖耐量异常、2型糖尿病及糖尿病慢性并发症防治的研究很多^[30,31],实验证明许多中药可通过激活该通路改善胰岛素抵抗,纠正血糖血脂水平^[32-34]。本研究结果提示,降糖3号方可激活PI3K/AKT信号通路,增加PI3K、AKT、GLUT4蛋白表达水平,提高葡萄糖的摄取利用,同时降低血液中脂质含量,从而纠正糖脂代谢紊乱。

综上所述,降糖3号方可有效减轻肥胖小鼠体重,降低空腹血糖和血脂,改善糖耐量,减轻高胰岛素血症,其机制可能是通过激活PI3K/AKT信号通路,增加PI3K、AKT、GLUT4等蛋白表达水平来实现的。本研究为降糖3号方的后续研究奠定了基础,对该复方治疗肥胖、糖耐量异常、2型糖尿病等的临床应

用具有指导意义。

参考文献(References)

- [1] 胡文斌,张婷,吴迎春,等. 肥胖指标对2型糖尿病患者关联强度剂量-反应关系分析[J].现代预防医学, 2018, 45(16): 3052-3057
- [2] 陈志刚,何桦,罗宏斌.肥胖2型糖尿病患者体脂参数与胰岛素抵抗的相关性分析[J].中国现代药物应用, 2019, 13(01): 30-32
- [3] 任明,孙晓,王美娜,等.中国人糖尿病前期致病危险因素的系统评价[J].中国循证医学杂志, 2019, 19(02): 140-146
- [4] Motamed N, Rabiee B, Keyvani H, et al. The Best Obesity Indices to Discriminate Type 2 Diabetes Mellitus [J]. Metabolic syndrome and related disorders, 2016, 14(5): 249-253
- [5] 叶儒佳,王光耀,王兴华. 对肥胖与糖尿病之间分子机制的新认识[J].医学争鸣, 2017, 8(03): 53-55
- [6] Colosia AD, Palencia R, Khan S. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review [J]. Diabetes Metabolic Syndrome & Obesity Targets & Therapy, 2013, 6(default): 327-338
- [7] Garvey WT, Ryan DH, Bohannon NJV, et al. Weight-Loss Therapy in Type 2 Diabetes: Effects of Phentermine and Topiramate Extended Release[J]. Diabetes Care, 2014, 37(12): 3309-3316
- [8] Herman WH, Pan Q, Edelstein SL, et al. Erratum. Impact of Lifestyle and Metformin Interventions on the Risk of Progression to Diabetes and Regression to Normal Glucose Regulation in Overweight or Obese People with Impaired Glucose Regulation [J]. Diabetes Care, 2017, 40: 1668-1677
- [9] 高思华,龚燕冰,倪青,等. 肝脾肾同治法辨证治疗2型糖尿病的临床研究[J].中华中医药杂志, 2009(8): 1007-1010
- [10] Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. Diabetes Research & Clinical Practice, 2018, 138: 271
- [11] Weng J, Ji L, Jia W, et al. Standards of care for type 2 diabetes in China [J]. Diabetes/metabolism Research & Reviews, 2016, 32(5): 442-458
- [12] Hossain P, Kavar B, El.N.M. Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge[J]. N Engl J Med, 2007, 356(3): 213-215
- [13] Kaplan SA. Re: National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants[J]. J Urol, 2011, 186(5): 1982-1983
- [14] Wildman RP, Gu D, Muntner P, et al. Trends in overweight and obesity in Chinese adults: between 1991 and 1999-2000 [J]. Obesity, 2012, 16(6): 1448-1453
- [15] 王超. 中国成人超重和肥胖及主要危险因素对糖尿病发病的影响[D].北京协和医学院:北京, 2014
- [16] Wang C, Li J, Xue H, et al. Type 2 diabetes mellitus incidence in Chinese: Contributions of overweight and obesity [J]. Diabetes Research & Clinical Practice, 2015, 107(3): 424-432
- [17] 田德禄,蔡淦. 中医内科学.第2版[M]. 上海科学技术出版社, 2013
- [18] 赵蕾,郭志芹.2型糖尿病合并肥胖的中医证候分型特点研究[J].中医临床研究, 2019, 11(01): 4-7
- [19] 孟翔鹤,李玲璐,李英帅,等. 糖尿病前期与痰湿体质相关性探析[J].中医学报, 2019, 34(03): 460-463
- [20] 南茜,柳红芳,张先慧,等.2型糖尿病患者中医证素与血脂达标情况相关性的临床研究[J].环球中医药, 2019, 12(02): 177-181
- [21] 秦培洁,李鸿涛,高思华. 从肝脾肾辨治现代2型糖尿病体会[J].山东中医杂志, 2014(3): 193-194
- [22] 赵丹丹,高思华,穆倩倩,等. 肝脾肾同调辨治2型糖尿病的理论依据与特色[J].中医杂志, 2014, 55(3): 205-208
- [23] Agata C, Górowska-Kowolik Katarzyna, Magdalena S, et al. Obesity and diabetes - not only a simple link between two epidemics [J]. Diabetes/Metabolism Research and Reviews, 2018: e3042
- [24] Mathis D. Immunological goings-on in visceral adipose tissue[J]. Cell Metabolism, 2013, 17(6): 851-859
- [25] 穆倩倩. 降糖消渴颗粒对 KK-Ay 小鼠骨骼肌 PI3K 通路的影响[D].北京中医药大学:北京, 2016
- [26] 陈忠云,杨叔禹. 中医药改善2型糖尿病胰岛素抵抗的病理生理学机制研究进展[J].福建医药杂志, 2017, 39(3): 140-142
- [27] Guo SD. Insulin Signaling, Resistance, and the Metabolic Syndrome: Insights from Mouse Models to Disease Mechanisms [J]. Journal of Endocrinology, 2014, 220(2): T1
- [28] 林玉芳,韩薇,李寅,等. 中医药对胰岛素抵抗相关信号通路影响的研究进展[J].上海中医药大学学报, 2015(5): 98-101
- [29] Gan SH, Khalil MI, Islam MA, et al. Metabolic Control of Type 2 Diabetes by Targeting the GLUT4 Glucose Transporter: Intervention Approaches [J]. Current Pharmaceutical Design, 2016, 22 (20): 3034-3049
- [30] Huang XJ, Liu GH, 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] 李斌,范源,李鑫. 基于 PI3K/Akt 信号通路的中药治疗2型糖尿病胰岛素抵抗研究进展[J].中成药, 2017, 39(01): 151-154
- [32] Yu N, Fang X, Zhao D, et al. Anti-Diabetic Effects of Jiang Tang Xiao Ke Granule via PI3K/Akt Signalling Pathway in Type 2 Diabetes KKAY Mice [J]. Plos One, 2017, 12(1): e0168980
- [33] Fang P, Yu M, Zhang L, et al. Baicalin against obesity and insulin resistance through activation of AKT/AS160/GLUT4 pathway [J]. Molecular and Cellular Endocrinology, 2017, 448: 77-86
- [34] Dai B, Wu QX, Zeng CX, et al. The effect of Liuwei Dihuang decoction on PI3K/Akt signaling pathway in liver of type 2 diabetes mellitus (T2DM) rats with insulin resistance [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2016(192): 382-389