

中医药基于 PI3K/AKT 通路改善 2 型糖尿病 肝脏胰岛素抵抗的研究进展^{*}

韩思荣 杨景锋^{**} 屈杰 李小会 谭颖颖

(陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046)

摘要: 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的关键病机是胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)。而肝脏是胰岛素发挥作用的主要靶器官, 其发生 IR 的机制与 PI3K/AKT (磷脂酰肌醇-3-羟激酶/蛋白激酶 B) 信号通路关系密切。研究表明中医药在防治 T2DM 肝脏 IR 方面呈现多靶点、多通路、毒副作用少等独特优势, 故将从中医经典方剂、现代复方、针刺治疗及中药提取成分四个方面综述近些年中医药基于 PI3K/AKT 通路防治 T2DM 肝脏 IR 机制的研究进展, 以为临床防治 T2DM 提供新思路。

关键词: 2 型糖尿病; 中医; 肝脏; 胰岛素抵抗; PI3K/AKT

中图分类号: R255.4

文献标识码: A

文章编号: 2096-1340 (2023) 01-0032-04

DOI: 10.13424/j.cnki.jsctcm.2023.01.006

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是遗传、饮食、运动和环境等多种因素诱发的以持续高血糖为主要临床表现的一种慢性代谢疾病^[1]。T2DM 病理机制复杂, 但胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 一直是其发病的中心环节和病理基础^[2]。肝脏是胰岛素发挥作用的主要靶器官, 在调节胰岛素分泌和控制糖脂代谢方面处于核心地位^[3]。由此可见, 探究肝脏 IR 机制是防治 T2DM 的关键所在, 而肝脏主要通过 PI3K/AKT 信号通路调控葡萄糖代谢水平^[4], 故将基于 PI3K/AKT 通路探讨中医药防治 T2DM 肝脏 IR 机制的新研究进展, 以为中医药防治 T2DM 提供新思路。

1 肝脏 IR 与 PI3K/AKT 信号通路息息相关

胰岛素是人体唯一的降糖激素, 肝脏在其帮助下, 通过糖酵解、肝糖原的合成与释放及糖异生等方式参与葡萄糖代谢, 使血糖达到稳定状态^[5]。而 PI3K/AKT 是肝脏调控胰岛素的主要途径, 负责调控葡萄糖转运、 β 细胞分泌以及胰岛素基因转录等^[6]。胰岛素与肝细胞膜表面特异性受体相结合, 通路传导启动, 胰岛素受体底物 1 (IRS1) 酪氨酸磷酸化, 激活后的磷酸化胰岛素受体底物 1

(p-IRS-1) 与下游 PI3K 结合, 促使 AKT 磷酸化。AKT 活化后会抑制糖原合成酶激酶-3 (GSK-3) 磷酸化, 下游底物糖原合成酶 (GS) 活性升高, 加速肝糖原合成, 外周组织血糖水平降低, 亦或 AKT 活化后促进葡萄糖转运蛋白 2 (GLUT2) 转运, 从而调控糖代谢水平^[7]。PI3K/AKT 信号通路传导任何环节出现问题, 信号则不能传递, 肝脏无法正常摄取和利用葡萄糖, 糖异生含量升高, 肝糖原合成下降、释放增加, 发生 IR, 机体血糖水平升高。

2 中医药基于 PI3K/AKT 通路改善 T2DM 肝脏 IR 的机制研究

T2DM 属中医“消渴”范畴, 从经典文献可知中医药防治糖尿病已数千年。研究表明, 痰湿、瘀血、毒等病理产物与 T2DM 肝脏 IR 存在正相关关系^[8-9], 脾虚痰湿壅盛、气虚瘀血阻络、阴津虚损热盛、气阴俱虚或阴阳两虚日久血瘀水停等多种病因病机均与肝密切相关, 而肝郁气滞被认为是 T2DM 的关键始动因素。研究表明中医经典方剂、现代复方、针刺治疗及中药提取成分能够保护胰岛功能并调节糖脂代谢紊乱, 减轻西药的不良反应与毒副作用, 具有多靶点、多途径、综合全面的

^{*} 基金项目: 伤寒学与经方辨治疑难病一流学科创新团队项目 (2019-QN04)

^{**} 通讯作者: 杨景锋, 教授。E-mail: yangjingfeng1970@126.com

独特优势。

2.1 中药方剂

2.1.1 经典方剂 刘培^[10]将健脾益气经方四君子汤用于治疗 T2DM 肝脏 IR 大鼠,发现该方通过干预胰岛素受体 (INSR)、PI3K、AKT 的基因表达影响肝糖原合成和胰岛素信号传递,达到控制血糖的目的。杨玉玲^[11]实验表示半夏泻心汤可能通过增强肝脏葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 的表达、抑制 GSK-3 的活性来促进肝脏糖原合成,同时可能加强黑素皮质受体 4 (MC4R) 调控饱中枢,减少摄食,从而降低血糖并改善肝脏 IR。侯鹏等^[12]基于“开郁清热”法,将大柴胡汤用于治疗高脂饮食联合腹腔注射链脲佐菌素 T2DM 模型大鼠,发现该方能够增强 PI3K/AKT 通路的活性并促进糖脂代谢。

2.1.2 现代复方 由于经济、文化和社会等多种因素影响,现代人的体质与病情发生了巨大变化,现代医家将古代经方与临床相结合,创新组成多种现代复方,疗效显著。倪青教授^[8]将《丹溪心法》《临证指南医案·三消》的消渴方联合创新组成新消渴方 (黄连、生地、知母、石膏等),用于治疗 T2DM 早期 IR 阴虚热盛证,实验表明该方通过显著改善 PI3K/AKT 通路的信号传导障碍,抑制肝细胞损伤,促进肝糖原合成,从而维持血糖稳定。邱宗林等^[13]实验表明清润方 (黄柏、酒大黄和知母等) 能够提高脂肪乳联合链脲佐菌素诱导的 T2DM 大鼠肝脏组织 p-PTEN (磷酸化的脂质磷酸酶)、p-AKT 和下调 p-p70S6K (磷酸化的 P70 核糖体蛋白 S6 激酶) 的蛋白表达,认为其可能通过调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路和抑制 mTOR/p70S6K 的过度激活,促进糖脂代谢,从而改善肝脏 IR 状态。施今墨对药配方^[14] (天花粉、黄芪、生地等) 和双益方^[15] (黄芪、山茱萸、黄连等) 均通过影响肝组织 p-AKT 和 GSK-3 β 的蛋白表达,提高 PI3K/AKT/GSK-3 β 信号通路活性,显著改善症状和糖脂代谢情况,促进肝糖原合成,改善 IR 程度。

桑瓜饮^[16] (桑叶、苦瓜、葛根与山药) 和石斛合剂^[17-18] 通过调控肝脏 IRS、PI3K、AKT 等因子的基因与蛋白表达,抑制模型大鼠糖异生,修复肝脏损害,改善其 IR。张冬梅等^[19]研究发现芪白合剂 (黄芪、翻白草) 通过提高肝组织 PI3K、过氧化物酶体增殖物活化受体协同刺激因子 (1PGC1) 的基因

表达来改善 T2DM 小鼠 IR。青钱柳双瓜袋泡茶^[20] (青钱柳叶、苦瓜、蒲公英等) 与洋参御糖丸^[21] (西洋参、黄芪、龟板等) 可能通过激活 DM 大鼠肝脏 PI3K/AKT 信号通路的关键因子 IRS-2、PI3K 和 GLUT-4 等,增强胰岛素信号转导,从而调控肝糖原的输出,改善血糖水平。张良等^[22]运用免疫组化和 RT-PCR 法检测,发现御唐丸 (西洋参、龟板、乌梅等) 可能通过提高 T2DM 模型大鼠肝脏 AKT2 和 PI3Kp85 的表达来刺激 PI3K/AKT 通路的信号传导,调控血糖和胰岛素水平,有效改善肝脏 IR。

舒正颗粒 (川芎、丹参、桃仁、布渣叶等) 通过提高肝脏 PI3K/AKT 通路关键蛋白的活性,并抑制 GSK3 β 和叉头框蛋白 O1 (FoxO1) 的表达,下调 PTEN 负性调节因子,显著改善 DM 大鼠的血液循环,并表明该方增强胰岛素敏感性和调节糖脂代谢的疗效受剂量影响较大^[23-24]。津力达复方颗粒 (人参、黄精、制何首乌等) 通过调控 PI3K/AKT 通路关键分子 INSR、IRS-1、AKT、GLUT2 的信号传导来改善糖耐量异常,提高胰岛素生理效应和反应性,保护胰岛功能,从而改善血糖水平^[25-26]。陈俊等^[27]研究辛开苦泄方唐旨宁颗粒 (柴胡、黄芩、石斛等) 改善 T2DM 肝脏 IR 的作用机制,发现该方能够提高胰岛素敏感指数,上调肝脏 GLUT2 的基因和蛋白表达,提高糖脂代谢效率。

研究显示黄地安消胶囊^[28] (枇杷叶、葛根、黄连等) 可能通过升高 IRS-1、PI3K 和 AKT 的表达,并抑制 GSK-3 β 进而增强 GS 的表达,从而改善 IR 来延缓 T2DM 的发展进程。芪蛭降糖胶囊^[29] (黄芪、水蛭、黄精、地黄) 通过抑制 PI3K/AKT 信号通路的过度激活来降低关键因子的过度表达,促进肝脏 IR 的恢复。杨庆宇等^[30]实验显示夏杞软胶囊 (夏枯草、枸杞、蜂王浆) 能够降低 T2DM 小鼠肝脏微囊蛋白 1 (Cavealin-1) 的表达,同时促使 AKT 磷酸化和 GLUT2 膜转位,增强肝摄取和利用葡萄糖的能力,改善 IR。

2.2 中药提取成分 黄芪甲苷^[31] 是中药黄芪的主要活性成分,它能够提高 IRS-2、PI3K、p-AKT、GLUT4 的蛋白表达,增强抗氧化能力,抑制肝脏损伤,从而改善肝组织 IR。桦褐孔菌又称为西伯利亚灵芝,主要药用活性成分是桦褐孔菌多糖,研

究表明该成分通过提高 T2DM 小鼠肝脏 PI3Kp85、p-AKT 的蛋白表达激活 PI3K/AKT 信号通路,显著降低空腹血糖,恢复小鼠体脂,起到防治 DM 的作用^[32-33]。铁皮石斛多糖来自于“药中黄金”铁皮石斛的干燥茎,研究表明其通过调控 PI3K/AKT 通路下游 GSK-3 β 、PK、人类腺胰激肽释放酶(HK)、磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)和低氧诱导因子-1(HIF-1 α)等分子的表达,来调节糖脂代谢紊乱,保护肝组织^[34]。积雪草醇提物是我国传统中草药积雪草的提取物质,通过调控肝组织 IRS2 和 GLUT2 的表达影响胰岛素信号的传递,可显著改善 ZDF 大鼠的 IR^[35]。丝胶是彩色蚕茧溶于水的高分子蛋白提取物,天然无毒副作用,它能够通过提升 PI3K/AKT 信号的关键因子 IRS、PI3K、AKT、GLUT4 的表达,并抑制 Tribbles 同源蛋白 3 (TRB3) 的表达来促进胰岛素的信号转导,从而改善肝脏 IR,显著降低血糖水平^[36]。桑酮碱^[37](桑叶的总黄酮和总生物碱按 6:1 配比而成)可显著增强 DM 小鼠肝脏的 P-IRS1、P-PI3K、P-AKT 的表达,改善 PI3K/AKT 通路的信号传导障碍,保护胰岛功能。

吴沁璇^[38]将六味地黄汤进行醇沉处理,得到其水提醇溶部位,并将其分离成莫诺昔、獐牙菜昔、芍药昔和马钱昔四种苷类成分,研究揭示这四种苷类成分很有可能是六味地黄汤调控 PI3K/AKT 通路关键蛋白并改善肝脏 IR 的主要有效成分。

2.3 针刺疗法 杨育农^[39]研究发现“调脏通络”电针疗法可能通过提高肝脏 PI3K、p-AKT、p-GSK-3 β 表达的机制显著改善小鼠糖代谢,一定程度修复肝损害。袁爱红^[40]运用平补平泻法针刺肥胖大鼠胰俞和后三里(相当于人体足三里),以泻法在内庭施针,结果显示此针刺疗法可以显著提高胰岛素受体底物的表达,从而刺激 PI3K/AKT 信号通路的传导,改善 T2DM 大鼠肝脏 IR。

3 小结

目前治疗 T2DM 的西药包括双胍类、噻唑烷二酮类和胰岛素注射等,其降糖显著但疗效相对单一,易产生毒副作用。中医通过中药经方与现代复方、针刺及相关代茶饮药膳防治 T2DM,研究显示其作用机制多与 PI3K/AKT 通路的信号转导和

蛋白表达息息相关,并表明中医药通过增强机体器官组织的胰岛素敏感性、促进糖原的合成并抑制其释放能力、调控 PI3K/AKT 通路信号转导等多种途径来改善胰岛 β 细胞功能,修复肝损害,从而控制血糖水平,降低 T2DM 肝脏 IR 程度。然而,实验研究对象多为动物和细胞模型,无法真正做到中医辨证论治,四诊合参,且中药方剂的成分极其复杂,故其作用机制仍需要深入研究。

参考文献

- [1] 陈玲,胡晓霞,马媛媛,等. 降糖药物对肠道菌群影响的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志,2020,28(2):150-152.
- [2] 丁曦,姚定国. 2 型糖尿病肥胖患者血糖 胰岛素指标及中医辨证特征[J]. 中华中医药学刊,2010,28(9):1963-1964.
- [3] Jayashree S, Indumathi D, Akilavalli N, et al. Effect of Bisphenol-A on insulin signal transduction and glucose oxidation in liver of adult male albino rat[J]. Environmental Toxicology and Pharmacology, 2013, 35(2):300-310.
- [4] 郭明飞,高家荣,方朝晖,等. 肝脏胰岛素信号通路对改善胰岛素抵抗的影响[J]. 中医药临床杂志,2017,29(8):1175-1179.
- [5] 丁红研. 胰岛素、胰高血糖素通过 AMPK 信号通路调控牦牛肝细胞脂代谢的机制[D]. 长春:吉林大学,2014.
- [6] 迟毓婧,李晶,管又飞,等. PI3K-Akt 信号传导通路对糖代谢的调控作用[J]. 中国生物化学与分子生物学报,2010,26(10):879-885.
- [7] 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(1):151-154.
- [8] 史丽伟. 新消渴方调控 AMPK 信号通路改善 2 型糖尿病肝脏胰岛素抵抗的机制研究[D]. 北京:中国中医科学院,2019.
- [9] 张碧激,田春雨,李继安,等. 中药复方及有效成分对骨骼肌胰岛素抵抗 PI3K/AKT 通路的影响[J]. 天津中医药,2017,34(1):69-72.
- [10] 刘培. 基于 PI3K/AKT 通路研究四君子汤调节 2 型糖尿病糖脂代谢紊乱的作用机制[D]. 太原:山西中医药大学,2020.
- [11] 杨玉玲. 半夏泻心汤及其拆方对 2 型糖尿病模型大鼠胰岛素抵抗的作用机制研究[D]. 成都:成都中医药大学,2016.
- [12] 侯鹏,周琦,朱向东. 大柴胡汤对 2 型糖尿病大鼠肝组织 IRS-1/PI3K/Akt 通路的影响[J]. 西北民族大学学报(自然科学版),2020,41(3):57-62.
- [13] 邱宗林,王秋虹,孙丰卉,等. 清润方对糖尿病大鼠肝

- 脏 PI3K/AKT/mTOR 信号的影响[J]. 医学研究杂志, 2018, 47(12): 37-40, 45.
- [14] 代紫阳, 董玉山, 李继安, 等. 施今墨对药配方对 2 型糖尿病大鼠肝脏胰岛素抵抗及 PI3K/AKT/GSK-3 β 信号通路的影响[J]. 山东医药, 2020, 60(14): 35-38.
- [15] 田春雨, 薄海美, 林飞武, 等. 双益方改善 2 型糖尿病模型大鼠胰岛素抵抗的药效及作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(22): 137-142.
- [16] 蔡羽. 桑瓜饮干预 2 型糖尿病大鼠的作用及其 PI3K/Akt 信号通路机制研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2018.
- [17] 林心君. 基于 PI3K/Akt 和 GCGR/PKA 通路探讨石斛合剂抑制糖异生的机制[D]. 福州: 福建中医药大学, 2018.
- [18] 张捷平, 王晓宁, 余文珍, 等. 石斛合剂对 db/db 小鼠肝胰岛素信号通路蛋白表达的影响[J]. 世界中医药, 2016, 11(10): 2094-2097.
- [19] 张冬梅, 姜利霞, 吴爱明, 等. 芪白合剂对初发 2 型糖尿病 KKAY 小鼠胰岛素抵抗及其相关基因 mRNA 表达的影响[J]. 中西医结合学报, 2012, 10(7): 821-826.
- [20] 林彩霞. 青钱柳双瓜袋泡茶对 2 型糖尿病大鼠降糖降脂作用及其机制研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2018.
- [21] 隋艳波, 刘莉, 谢宁. 洋参御糖丸调控糖尿病大鼠肝脏胰岛素 PI3K 信号通路的机制研究[J]. 河南中医, 2014, 34(1): 49-51.
- [22] 张良, 何秀丽, 郑南, 等. 御唐丸对糖尿病胰岛素抵抗大鼠肝脏 PI3K/AKT 信号通路的影响[J]. 中医药学报, 2020, 48(9): 32-35.
- [23] 陆梓华, 吕雄, 曹明满, 等. 舒正颗粒对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢异常 PI3K/AKT 信号通路的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(1): 128-134.
- [24] 黄艳丽. 舒正颗粒治疗 2 型糖尿病的辨证要点及基于 PI3K/AKT 通路的机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [25] 刘颀轩, 臧莎莎, 宋光耀, 等. 津力达对胰岛素抵抗大鼠肝脏 PI3K/AKT 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(12): 72-76.
- [26] 蒋美云. 津力达对 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗的影响[J]. 中国医药指南, 2013, 11(8): 272-273.
- [27] 陈俊, 杨雪芹, 刘津津, 等. 辛润苦泄方通过葡萄糖转运体改善 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(9): 2071-2073.
- [28] 郭明飞. 黄地安消胶囊调控 IRS-1/PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路改善 2 型糖尿病胰岛素抵抗作用及机制研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2018.
- [29] 张晓天, 陈禹, 于春江, 等. 芪蛭降糖胶囊对糖尿病大鼠胰岛素抵抗的作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2014, 40(4): 805-811.
- [30] 杨庆宇, 郜娜, 田勇. 夏杞软胶囊对 2 型糖尿病模型小鼠胰岛素抵抗的影响[J]. 中医学报, 2017, 32(7): 1179-1183.
- [31] 徐源. 黄芪甲苷对糖尿病大鼠肝损伤保护作用及机制研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2017.
- [32] 崔敬爱, 王思霖, 刘畅, 等. 桦褐孔菌多糖对高脂饮食诱导的高脂血症大鼠血脂和肝脏的保护作用及机制[J]. 食品科学, 2020, 41(19): 185-190.
- [33] Wang J, Wang C, Li SQ, et al. Anti-diabetic effects of Inonotus obliquus polysaccharides in streptozotocin-induced type 2 diabetic mice and potential mechanism via PI3K-Akt signal pathway[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2017, 95: 1669-1677.
- [34] 汪汉香. 铁皮石斛多糖改善高脂高糖饮食小鼠糖代谢紊乱的作用及机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2018.
- [35] 吴莉娟, 孙文, 吴丽丽, 等. 积雪草醇提取物对 2 型糖尿病 ZDF 大鼠肝脏胰岛素抵抗的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(10): 104-110.
- [36] 刘东慧. 丝胶对 2 型糖尿病大鼠肝脏胰岛素 PI3K/Akt 信号通路的调节作用[D]. 承德: 承德医学院, 2016.
- [37] 孙鑫, 马志, 孟庆海, 等. 桑酮碱对 2 型糖尿病 db/db 小鼠血糖及肝脏胰岛素抵抗的影响[J]. 中成药, 2017, 39(5): 885-890.
- [38] 吴沁璇. 六味地黄汤水提醇溶部位对 2 型糖尿病模型大鼠肝脏 PI3K/Akt 信号通路的影响[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2015.
- [39] 杨育农. 基于 PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路“调脏通路”电针改善 db/db 小鼠肝脏胰岛素抵抗水平的机制研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2020.
- [40] 袁爱红, 刘志成, 魏群利, 等. 针刺对 2 型糖尿病大鼠肝组织胰岛素受体底物 2 基因表达的调节[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(5): 777-780.
- [41] 杨璐瑶, 胡琼英. 中药治疗 2 型糖尿病的研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(8): 1007-1011.

(修回日期: 2022-07-23 编辑: 巩振东)