

基于 IL-17 信号通路研究益糖康 对 2 型糖尿病糖脂紊乱的影响及作用机制

张笑蕊¹, 于嘉祥¹, 程玥凤¹, 石 岩¹, 张文顺^{2*}

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110000;

2. 辽宁省中医药研究院, 辽宁中医药大学附属第二医院, 辽宁 沈阳 110000)

【摘要】目的 基于 IL-17 信号通路探讨中药复方益糖康(YTK)对 2 型糖尿病(T2DM)糖脂代谢紊乱的影响及可能机制。**方法** 将 72 只 SPF 级雄性 Wistar 大鼠, 随机分为空白组、模型组、YTK 高/中/低剂量组及盐酸二甲双胍组, 每组 12 只, 构建 T2DM 大鼠模型后灌胃给药 8 周。采用罗氏血糖仪检测空腹血糖(FBG); ELISA 法检测空腹胰岛素(FINS), 全自动生化分析仪检测甘油三酯(TG)、血清总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C); qRT-PCR 和 Western blot 法检测脂肪组织中 IL-17 信号通路相关 mRNA 和蛋白表达水平。**结果** YTK 高、中剂量组大鼠 FBG、TG、TC、LDL-C 水平显著降低, HDL-C 水平明显升高($P < 0.05$), 大鼠脂肪组织 IL-17、IL-17R、HSP90、TRAF6、MAPKs、AP-1、IL-6、TNF- α 、COX2 的 mRNA 和蛋白表达均显著减少($P < 0.05$); YTK 高、中剂量组 IL-17、IL-17R 的 mRNA 表达水平和 YTK 高剂量组的 HSP90、MAPKs、COX2 的 mRNA 表达水平明显低于盐酸二甲双胍组($P < 0.05$)。**结论** YTK 可以改善 T2DM 糖脂代谢紊乱, 恢复代谢稳态, 可能通过抑制 IL-17 信号通路关键节点与级联反应发挥作用。YTK 改善 T2DM 糖脂代谢紊乱呈量效关系。

【关键词】 IL-17 信号通路; 2 型糖尿病; 中药复方益糖康; 糖脂代谢紊乱

DOI:10.70976/j.1008-0805.SZGYGY-2025-1507

CSTR:32392.14.j.1008-0805.SZGYGY-2025-1507

【中图分类号】R285.5 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1008-0805(2025)15-2840-07

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种以胰岛素分泌绝对或相对不足及机体靶组织或靶器官对胰岛素敏感性降低为核心病理机制,以血糖水平持续升高为主要特征,常伴随脂代谢异常等系统性紊乱的慢性非传染性代谢紊乱性疾病^[1],其发生发展受遗传易感性和环境因素等多方面共同影响,已成为全球公共卫生领域的重大挑战。2021 年全球疾病负担研究数据显示^[2],全球 DM 患者已突破 5.29 亿,预计 2050 年将激增至 13.1 亿,其中 T2DM 占比达 96.0%。我国流行病学调查显示^[3,4],DM 总体患病率为 12.8%,且 90% 以上为 T2DM,由其引发的慢性并发症每年导致约 83.4 万人死亡。尽管现行口服降糖药与胰岛素治疗可短期控制血糖,但长期应用易引发胃肠道反应、体质量增加、低血糖事件及胰岛素抵抗等问题。最新糖尿病诊疗指南强调^[4],临床治疗应建立系统化策略,涵盖血糖调控、血脂综合管理、体质量控制及低血糖风险防控等多维干预体系,这与中医“整体观念”的理念形成共识。

中药复方凭借其多组分协同、多靶点调控、多通路整合和多生物途径综合作用的独特优势,在 DM 代谢调控中展现出整体调节效应。DM 属中医“消渴”范畴,《灵枢·本脏》云“脾脆则善病消瘴”的经典论述,提示脾失健运在消渴病机中的关键地位。首屆岐黄学者石岩教授基于“脾虚致消”学术思想,融合梁国卿教授的“降糖丹”温阳化浊之法与陈晶教授“降糖灵”滋阴清热之效,创新化裁而成 YTK,该方由红参、黄芪、黄精等 12 味中药配伍而成,重在益气养阴清热,活血化瘀,辨证治疗 DM 及其并发症。前期研究证实^[5-8],YTK 可以显著改善 DM 患者糖脂代谢紊乱,能够有效降低肥胖人群体质量指数,其代谢调节作用具有多维干预特征。现代医学研究揭示,肥胖已经成为 T2DM 发生的独立危险因素^[9],脂肪组织作为动态内分泌器官,其过度蓄积可通过激活慢性低度炎症通路参与 DM 病理进程^[10]。白细胞介素 17(IL-17)作为辅助性 T 细胞(Th17)特异性分泌的重要促炎性因子^[11],参

收稿日期:2025-01-16; 修订日期:2025-06-07

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(2013CB532004);辽宁省科技厅联合基金项目(2023-MSLH-184);

“中医脉象理论及应用”教育部重点实验室开放基金(ayx2402);辽宁省科技厅博士科研启动课题(2023-BS-141);

辽宁省应用基础研究计划项目(2023JH2/101300094)

作者简介:张笑蕊(1996-),女(汉族),辽宁沈阳人,辽宁中医药大学医师,硕士学位,主要从事中医内科学内分泌研究工作。

*通讯作者简介:张文顺(1981-),男(汉族),辽宁盖州人,辽宁省中医药研究院副研究员,博士学位,主要从事糖尿病肾脏疾病的中医基础与临床研究。

与多种炎性与免疫反应^[12],在 T2DM 炎性微环境构建中发挥核心作用,可以通过 MAPK 信号通路级联反应影响血糖^[13],能够经 HMG-CoA 还原酶调控途径介导脂代谢紊乱^[14]。基于此,本研究拟通过构建 T2DM 大鼠模型,观察 YTK 干预对糖脂代谢参数及脂肪组织 IL-17 信号通路关键蛋白的作用,重点分析 YTK 是否通过调控 IL-17 信号通路改善糖脂代谢紊乱,旨在探讨 YTK 改善 T2DM 的潜在效应机制,以期为临床治疗 T2DM 提供科学依据。

1 材料

1.1 实验动物

8 周龄 SPF 级雄性 Wistar 大鼠 72 只,初始体重 160~200 g,购自辽宁长生生物科技有限公司[合格证号 SCXK(辽)2020-0001]。实验动物于辽宁中医药大学动物实验中心内饲养,环境参数恒定控制:房间通风良好,温度 21~25℃,湿度 45%~55%,12 h/12 h 昼夜节律控制。本实验方案经辽宁中医药大学实验动物伦理委员会审批通过(审批号:21000042021080)。

1.2 实验药品与试剂

YTK 智能颗粒(药物组成为红参、黄精、黄芪、黄连、茯苓、白术、丹参、五味子、葛根、枸杞子、大黄、三七),四川新绿色药业科技发展有限公司生产(批号分别为 21100366、20070143、21090158、20110024、21100369、21100342、21050010、21100371、21060046、21080009、20100071、2108034),盐酸二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司,规格 0.5g/片,批号 ABX5001),链脲佐菌素(STZ,美国 Sigma 公司,批号 S0130),柠檬酸、柠檬酸三钠(国药集团化学试剂有限公司,批号分别为 20210324、20210909),空腹胰岛素试剂盒(ELISA-Bio-itech,批号 ELA-2358),BCA 蛋白定量试剂盒(北京康为世纪生物科技有限公司,批号 CW0014),IL-17、白细胞介素 17 受体(IL-17R)、热休克蛋白 90(HSP90)、肿瘤坏死因子受体相关因子 6(TRAF6)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)、激活蛋白 1(AP-1)、白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、环氧合酶 2(COX-2)抗体(美国 Abcam 公司,批号分别为 ab134742、ab180904、ab14392、ab33915、ab53277、ab108311、ab83053、ab1793、ab15191)。

1.3 实验仪器

accu-check active 型罗氏活力血糖仪(德国罗氏诊断有限公司),-80℃低温冰箱(日本三洋公司),Biofuge Stratos 型低温高速台式离心机(德国 Thermo 公司),AU5400 全自动生化分析仪(日本奥林巴斯),Mini-Trans-Blot 型转膜仪,Power Pac Basic 型电泳仪(美国 Bio-Rad 公司),实时荧光定量 PCR 仪(型号

ABCQuantStudio 1,Thermo 公司)。

2 方法

2.1 分组与造模

72 只 Wistar 大鼠经 1 周适应性喂养后,采用随机数字表法分为 6 组,每组 12 只,依次为空白组、模型组及 YTK 高、中、低(40,20,10 g·kg⁻¹)剂量组及西药盐酸二甲双胍片(180 mg·kg⁻¹)组。空白组继续原饲料喂养,其他组别均改用高糖高脂 DM 模型诱导饲料喂养,8 周后所有大鼠禁食 24h(自由饮水),除空白组外其他组别大鼠按照 30 mg/kg 的剂量单次腹腔注射 STZ 溶液^[15],空白组根据体质量注射同等剂量的柠檬酸钠缓冲液(0.1 mmol/L)。注射后 72h,连续 3 日晨间测定尾静脉空腹血糖。3 次检测的血糖值均大于 16.7 mmol/L,判定 T2DM 造模成功。

2.2 给药与取材

根据《药理实验方法学》大鼠与人等效剂量换算公式(g·kg⁻¹·d⁻¹)=6.3×x/70,YTK 高、中、低剂量分别设置为 40 g·kg⁻¹、20 g·kg⁻¹、10 g·kg⁻¹,盐酸二甲双胍片剂量设置为 180 mg·kg⁻¹。各组干预药物均溶解于相同体积的蒸馏水中配制,每日固定时段灌胃干预,空白组和模型组给予等体积 0.9% 氯化钠溶液灌胃,持续 8 周。

末次灌胃给药结束后,所有大鼠禁食 12h(自由饮水),腹腔注射 10% 水合氯醛麻醉,经腹主动脉取血,室温静置 2 h 后,3 000 r·min⁻¹离心 10 min(离心半径 10 cm),取上层清液存在 -20℃冰箱中待检。取血完成后,于冰上迅速开腹,剥离脂肪组织,一部分于 4% 多聚甲醛中固定,一部分存于 -80℃冰箱备用。

2.3 指标与检测

2.3.1 FBG、FINS、TG、TC、HDL-C 和 LDL-C 水平

末次干预后,大鼠禁食 12h(自由饮水),采用尾静脉穿刺法采血,使用罗氏活力血糖仪即时测定大鼠 FBG。取离心后上清液,应用 ELISA 试剂盒测定大鼠 FINS,应用全自动生化分析仪测定大鼠 TG、TC、HDL-C 和 LDL-C。

2.3.2 RT-PCR 检测 IL-17、IL-17R、HSP90、TRAF6、MAPKs、AP-1、IL-6、TNF- α 、COX2 的 mRNA 表达水平

取 -80℃冻存的各组大鼠脂肪组织,于加有 TRIzol 试剂的离心管中震荡混匀,并做好标记。再依次加入三氯甲烷、异丙醇、75% 乙醇并分别在 4℃,12 000 r·min⁻¹离心获得 RNA 样本,使用紫外分光光度仪器测量 RNA 浓度。按照逆转录试剂盒说明书要求配置逆转录反应体系,逆转录成 cDNA 样本。按照说明书要求配置 PCR 反应体系,设定 PCR 扩增反应条件为:95℃预变性 30 s,扩增循环,95℃变性 5 s,60℃

退火 30 s,40 个循环。以 GAPDH 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目的基因相对表达量。引物序列见表 1。

2.3.3 Western blot 检测 IL-17、IL-17R、HSP90、TRAF6、MAPKs、AP-1、IL-6、TNF-α、COX2 的蛋白表达水平

取冻存的各组大鼠脂肪组织约 100 mg,加入 RIPA 裂解液 1 mL 进行组织匀浆,于冰上充分研磨后提取蛋白,于 4℃,14000 r·min⁻¹ 离心 10 min,BCA 法测定蛋白浓度。加入 5×蛋白上样缓冲液和稀释液将不同组的蛋白样品调制同一浓度,100℃加热样本 5 min 至蛋白变性。每组以 50 μg 蛋白量进行垂直电泳,使用 SDS-PAGE 凝胶电泳分离目标蛋白,再将蛋白转至 PVDF 膜,置于 5% BSA 中封闭 60 min,经 0.5% TBST 清洗 3 次,每次 3 min,加入一抗:兔抗 IL-17(1: 500)、IL-17R(1: 500)、HSP90(1: 500)、TRAF6(1: 2 000)、MAPKs(1: 1 000)、AP-1(1: 1 000)、IL-6(1: 1 000)、TNF-α(1: 1 000)、COX2(1: 1 000),4℃孵育过夜,次日用 0.5% TBST 洗涤 3 次,放入二抗溶液(1: 2 000)室温孵育 60 min,经 0.5% TBST 洗涤 6 次后滴加 ECL 发光液,凝胶成像分析系统中采集照片,测定条带灰度值,以目的蛋白灰度值/内参灰度值作为该样本的蛋白相对表达水平进行统计分析。

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因名称	引物序列(5'-3')	长度/bp
IL-17	Forward:CTGGACTCTGAGCCGCAATG	20
	Reverse:ATGTGGTGGTCCAACCTTCCC	19
IL-17R	Forward:CCGACCTCTTCAACATCAC-GTC	22
	Reverse:TTGCCACTCCTGGAACCTAAC	21
Hsp90	Forward:GTCTTCCGGCTTCAGTCTGG	20
	Reverse:TCATCCTCATCAATACCTAGACCA	24
TRAF6	Forward:GCTGAGACATCTCGAGGATCA	21
	Reverse:TCTCTTCATACGGCATGGGG	20
MAPK1	Forward:ACGGCATGCTTTGTTCTGCT	20
	Reverse:GTGCCCGGATGATGTCATTG	20
AP-1	Forward:GGGGTCCCAGCTTAGGTTCA	20
	Reverse:CCAATACGCCAAATCCGTTTC	21
IL-6	Forward:AGAGACTTCCAGCCAGTTGC	20
	Reverse:TGCCATTGCAGAACTCTTTTC	20
TNF	Forward:GATCGGTCCCAACAAGGAGG	20
	Reverse:CTTGGTGGTTTGCTACGACG	19
COX2	Forward:CCTGGAGCAATGGAGAAAAAGTA	23
	Reverse:AGTAGTGTAAAGGCTGCCACG	19
GAPDH	Forward:CACCATCTTCCAGGAGCGAG	19
	Reverse:TCTCCATGGTGGTGAAGACG	19

2.4 统计学方法

实验数据采用 SPSS28.0 进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布者采用单因素方差分析进行多组间对比,不符合者采用非参数检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 YTK 对大鼠 FBG、FINS 的影响

与空白组相比,模型组 FBG、FINS 明显升高($P < 0.05$);与模型组相比,YTK 各组和西药盐酸二甲双胍组 FBG、FINS 明显降低($P < 0.05$);与西药盐酸二甲双胍组相比,YTK 高剂量组 FINS 明显降低($P < 0.05$),FBG 与其组间无显著性差异($P > 0.05$),YTK 中剂量组与其组间均无显著性差异($P > 0.05$),YTK 低剂量组 FBG、FINS 水平升高($P < 0.05$),YTK 干预组随着剂量的增加 FBG 和 FINS 均有下降趋势。见表 2。

表 2 大鼠空腹血糖、空腹胰岛素水平($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FBG /mmol·L ⁻¹	FINS /μU·mL ⁻¹
空白对照组	12	5.59±0.36	746.73±101.36
模型组	10	26.9±2.03 ^a	2997.29±160.35 ^a
益糖康 高剂量组	8	16.06±1.79 ^{ab}	1039.9±132.76 ^{abc}
益糖康 中剂量组	8	18.53±1.85 ^{ab}	1395.46±106.92 ^{ab}
益糖康 低剂量组	12	21.99±1.52 ^{abc}	1806.65±187.84 ^{abc}
盐酸二甲 双胍组	10	18.11±1.53 ^{ab}	1489.95±162.40 ^{ab}

与空白对照组比较,^a $P < 0.05$;与模型组比较,^b $P < 0.05$;与盐酸二甲双胍组比较,^c $P < 0.05$

3.2 YTK 对大鼠血清 TG、TC、HDL-C、LDL-C 的影响

与空白组相比,模型组 TG、TC、LDL-C 明显升高,HDL-C 明显降低($P < 0.05$);与模型组相比,YTK 各组和西药盐酸二甲双胍组 TG、TC、LDL-C 明显降低,HDL-C 明显升高($P < 0.05$);与西药盐酸二甲双胍组相比,YTK 高剂量组 HDL-C 明显升高($P < 0.05$),TG、TC、LDL-C 与其组间无显著性差异($P > 0.05$),YTK 中剂量组与其组间无显著性差异($P > 0.05$),YTK 低剂量组 TG、TC 明显升高,HDL-C 明显降低($P < 0.05$),LDL-C 与其组间无显著性差异($P > 0.05$),YTK 干预组随着剂量的增加 TG、TC、LDL-C 均有下降趋势,HDL-C 有上升趋势。见表 3。

3.3 YTK 对大鼠脂肪组织 IL-17、IL-17R、HSP90、TRAF6、MAPKs、AP-1、IL-6、TNF-α、COX2 的 mRNA 表达水平的影响

与空白组相比,模型组大鼠脂肪组织 IL-17、IL-17R、HSP90、TRAF6、MAPKs、AP-1、IL-6、TNF-α、COX2 的 mRNA 表达水平显著降低($P < 0.05$);与模型组相比,YTK 高、中剂量组 IL-17、IL-17R、HSP90、TRAF6、MAPKs、AP-1、IL-6、TNF-α、COX2 的 mRNA 表达水平明显降低($P < 0.05$),YTK 低剂量组 IL-17、IL-17R、HSP90、TRAF6、MAPKs、AP-1、COX2 的

mRNA 表达水平降低($P < 0.05$), IL-6、TNF- α 的 mRNA 表达水平与其组间无显著性差异($P > 0.05$); 与西药盐酸二甲双胍组相比, YTK 高、中剂量组 IL-17、IL-17R 的 mRNA 表达水平和 YTK 高剂量组的 HSP90、MAPKs、COX2 的 mRNA 表达水平均明显降低

($P < 0.05$), YTK 低剂量组 IL-17、IL-17R、HSP90、TRAF6、AP-1、IL-6、TNF- α 、COX2 的 mRNA 表达水平均升高($P < 0.05$), 其余指标组间无显著差异($P > 0.05$), YTK 干预组随着剂量的增加, mRNA 表达水平均有下降趋势。见表 4。

表 3 大鼠 TG、TC、LDL-C、HDL-C 水平($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TG/mmol·L ⁻¹	TC/mmol·L ⁻¹	LDL-C/mmol·L ⁻¹	HDL-C/mmol·L ⁻¹
空白对照组	12	0.74±0.05	1.36±0.13	0.47±0.22	2.21±0.05
模型组	10	2.83±0.07 ^a	3.82±0.36 [†]	2.91±0.68 ^a	0.73±0.08 [†]
益糖康高剂量组	8	1.26±0.10 ^{ab}	2.11±0.23 ^{ab}	1.62±0.63 ^{ab}	1.88±0.06 ^{ab}
益糖康中剂量组	8	1.30±0.06 ^{ab}	2.23±0.20 ^{ab}	1.62±0.51 ^{ab}	1.78±0.12 ^{ab}
益糖康低剂量组	12	1.65±0.10 ^{abc}	2.72±0.01 ^{abc}	1.65±0.32 ^{ab}	1.20±0.07 ^{ab}
盐酸二甲双胍组	10	1.29±0.09 ^{ab}	2.19±0.23 ^{ab}	1.50±0.61 ^{ab}	1.71±0.05 ^{ab}

与空白对照组比较,^a $P < 0.05$;与模型组比较,[†] $P < 0.05$;与盐酸二甲双胍组比较,[‡] $P < 0.05$

表 4 大鼠脂肪组织 IL-17 信号通路中蛋白的 mRNA 表达水平($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-17	IL-17R	HSP90	TRAF6	MAPKs
空白对照组	12	1.00±0.11	1.00±0.10	1.00±0.06	1.00±0.12	1.08±0.24
模型组	10	7.35±0.49 ^a	19.82±0.34 ^a	3.26±0.31 [†]	2.89±0.15 ^a	1.69±0.09 ^a
益糖康高剂量组	8	1.94±0.20 ^{abc}	1.78±0.44 ^{abc}	1.34±0.14 ^{ab}	1.21±0.10 ^b	1.09±0.13 ^{bc}
益糖康中剂量组	8	2.72±0.45 ^{abc}	2.71±0.52 ^{abc}	2.05±0.48 ^{ab}	1.49±0.35 ^{ab}	1.29±0.12 ^{ab}
益糖康低剂量组	12	6.08±0.23 ^{abc}	7.44±0.89 ^{abc}	2.50±0.28 ^{ab}	2.27±0.23 ^{abc}	1.42±0.08 ^{ab}
盐酸二甲双胍组	10	4.24±0.77 ^{ab}	4.46±0.80 ^{ab}	1.94±0.31 ^{ab}	1.40±0.21 ^{ab}	1.44±0.32 ^{ab}

组别	AP-1	IL-6	TNF- α	COX2
空白对照组	1.00±0.11	1.00±0.12	1.00±0.10	1.00±0.06
模型组	2.62±0.13 ^a	2.01±0.23 [†]	2.08±0.23 ^a	6.95±0.24 [†]
益糖康高剂量组	1.36±0.15 ^{ab}	1.26±0.14 ^{ab}	1.23±0.14 ^b	1.57±0.16 ^{ab}
益糖康中剂量组	1.58±0.20 ^{ab}	1.34±0.28 ^{ab}	1.28±0.31 ^{ab}	2.40±0.35 ^{ab}
益糖康低剂量组	1.95±0.11 ^{abc}	1.85±0.19 ^{ab}	1.92±0.29 ^{ab}	3.73±0.21 ^{ab}
盐酸二甲双胍组	1.55±0.17 ^{ab}	1.30±0.12 ^{ab}	1.39±0.24 ^{ab}	2.22±0.25 ^{ab}

与空白对照组比较,^a $P < 0.05$;与模型组比较,[†] $P < 0.05$;与盐酸二甲双胍组比较,[‡] $P < 0.05$

3.4 YTK 对大鼠脂肪组织 IL-17、IL-17R、HSP90、TRAF6、MAPKs、AP-1、IL-6、TNF- α 、COX2 蛋白表达水平的影响

与空白组相比,模型组大鼠脂肪组织 IL-17、IL-17R、HSP90、TRAF6、MAPKs、AP-1、IL-6、TNF- α 、COX2 蛋白表达水平均明显升高($P < 0.05$);与模型组相比,YTK 各组和西药盐酸二甲双胍组 IL-17、IL-17R、HSP90、TRAF6、MAPKs、AP-1、IL-6、TNF- α 、COX2 蛋白表达水平均明显降低($P < 0.05$);与西药盐酸二甲双胍组相比,YTK 高剂量组 IL-17、IL-17R、HSP90、TRAF6、MAPKs、AP-1、IL-6、TNF- α 、COX2 蛋白表达水平均明显降低($P < 0.05$),YTK 中剂量组与其组间无显著差异($P > 0.05$),YTK 低剂量组脂肪组织检测蛋白表达水平均升高($P < 0.05$),YTK 干预组随着剂量的增加,脂肪组织检测蛋白表达水平均有下降趋势。见表 5,图 1。

4 讨论

DM 属中医“消渴”范畴,《灵枢·藏气法时篇》指

出“脾之运化输布功能失职,精液不能通达周身,因而变生消渴证”,脾不散精是 DM 发病的主要原因,这一病机与现代医学揭示的脂肪组织内分泌失调存在机制关联^[16]。《素问·通评虚实论》中记载,DM 为肥贵人易患,过食膏粱厚味,脾胃损伤,酿生痰湿,发为消渴。脾失健运所致的水谷精微不布,对应线粒体功能障碍引发的葡萄糖转运异常,是引起血糖升高的主要原因^[17],水谷精微或从小便而走,或聚湿成痰进一步影响气机和津液代谢,表现为 DM“三多一少”症状。痰湿日久,气机受阻,气能行血作用异常,血液运行不畅,亦可变生瘀血,而“痰瘀互结”则与 IL-17 介导的慢性低度炎症具有病理同源性^[18],引起异常免疫应答和代谢紊乱,IL-6、TNF- α 等炎症因子在 T2DM 患者血清中出现显著升高的表现被越来越多的学者发现与关注,为 T2DM 患者处于炎症状态提供了佐证^[19]。

YTK 运用健脾益气、养阴清热、化痰祛瘀法,辨证治疗 DM 及其并发症。方中以黄芪、黄精、茯苓、白术等健脾补气之品为主,以黄连、黄芩、山栀、葛根等清热之品为辅,配以丹参、赤芍、三七等活血之品。以大剂

量的黄精作为君药,充分发挥其健脾补气之效;臣药选
择黄芪,源于其益气固表、利水消肿等功效,以助君药
发挥补气固脱的功效,防止固摄失职,而白现尿浊,使
脾气健,水谷精微得以正常输布,血糖、血脂、胰岛素水
平改善。佐以黄连、黄芩、山栀、葛根等药清热;丹参、
三七具有防气虚血瘀功效,以助君臣之药补气时化

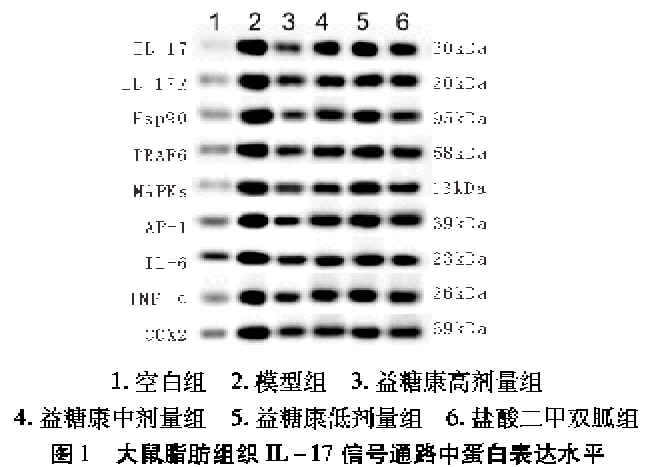
瘀^[15-8]。多项现代研究证实^[20-22],YTK 中的药物有效
成分能够通过抑制 IL-6、TNF-α 的表达,减慢小鼠体
质量增长,减轻小鼠胰岛素抵抗,降低大鼠血糖;可能
通过激活大鼠脂肪组织 AMPK 信号通路,从而抑制
NFκB 活性,下调 TNF-α、IL-6,发挥改善葡萄糖耐
量,增加胰岛素受体表达,改善血脂水平的作用^[23]。

表 5 大鼠脂肪组织 IL-17 信号通路中蛋白表达水平(̄x±s)

组别	n	IL-17	IL-17R	Hsp90	TRAF6	MAPKs
空白对照组	12	0.18±0.02	0.22±0.02	0.22±0.01	0.19±0.01	0.21±0.02
模型组	10	0.56±0.04 ^a	0.58±0.02 ^a	0.59±0.03 ^a	0.57±0.02 ^a	0.59±0.03 ^a
益糖康高剂量组	8	0.29±0.02 ^{abc}	0.28±0.02 ^{abc}	0.3±0.02 ^{abc}	0.29±0.01 ^{abc}	0.3±0.02 ^{abc}
益糖康中剂量组	8	0.36±0.02 ^{ab}	0.36±0.02 ^{ab}	0.38±0.01 ^{ab}	0.37±0.02 ^{ab}	0.36±0.01 ^{ab}
益糖康低剂量组	12	0.44±0.02 ^{abc}	0.44±0.03 ^{abc}	0.42±0.01 ^{abc}	0.45±0.01 ^{abc}	0.43±0.03 ^{abc}
盐酸二甲双胍组	10	0.38±0.01 ^{ab}	0.37±0.03 ^{ab}	0.38±0.02 ^{ab}	0.38±0.01 ^{ab}	0.39±0.02 ^{ab}

组别	AP-1	IL-6	TNF-α	COX-2
空白对照组	0.20±0.02	0.21±0.01	0.19±0.02	0.21±0.02
模型组	0.62±0.03 ^a	0.59±0.03 ^a	0.58±0.04 ^a	0.61±0.04 ^a
益糖康高剂量组	0.28±0.03 ^{abc}	0.28±0.01 ^{abc}	0.3±0.02 ^{abc}	0.28±0.02 ^{abc}
益糖康中剂量组	0.36±0.02 ^{ab}	0.37±0.02 ^{ab}	0.36±0.02 ^{ab}	0.36±0.02 ^{ab}
益糖康低剂量组	0.44±0.03 ^{abc}	0.44±0.02 ^{abc}	0.44±0.02 ^{abc}	0.43±0.02 ^{abc}
盐酸二甲双胍组	0.37±0.01 ^{ab}	0.37±0.02 ^{ab}	0.37±0.02 ^{ab}	0.36±0.01 ^{ab}

与空白对照组比较,^a*P*<0.05;与模型组比较,^b*P*<0.05;与盐酸二甲双胍组比较,^c*P*<0.05



IL-17 信号通路的异常激活在 T2DM 代谢性炎症
中发挥着枢纽作用,研究发现^[24],高糖状态下脂肪组
织间充质干细胞通过 IL-17/Th17 轴诱导免疫代谢失
衡,IL-17 与其受体结合后介导下游 MAPKs、NF-κB、
C/EBPs 等通路,激活炎症瀑布,参与无菌性炎症和自
身免疫^[25],IL-17R-Act1-TRAF6 复合体激活 NF-
κB、JNK 通路,驱动 IL-6、TNF-α 等炎症因子风暴,
使机体处于慢性低度炎症状态,这一状态与胰岛素抵
抗关系密切,IL-6 水平与胰岛 B 细胞的损伤程度成正
比^[26,27],IL-6 水平可作为 DM 发生的独立危险因素^[28]。
IL-17A/IL-17RA/NF-κB 通路的抑制,能够
下调 IL-17、IL-6、TNF-α 等炎症因子的表达^[29]。
TRAF6 是 IL-17 信号通路的中枢激活剂,HSP90 通过
稳定 TRAF6-Ask1 复合体延长炎症信号持续时间,还

可以通过激活 NF-κB 和促炎细胞因子 IL-6、IL-8
等诱导炎症,在 DM 创口愈合中发挥作用^[30],抑制
HSP90 可导致 Act1、TRAF6 降解,引起 IL-17 信号通
路活性下调,可以改善小鼠的胰岛素敏感性和高血糖
情况^[31]。MAPKs 是抗炎的重要靶点^[32],MAPKs 信号
轴的异常磷酸化影响胰岛素受体信号转导^[33],AP-1
作为细胞内转录激活因子,通过调节下游基因表达,参
与细胞炎症过程^[34],COX-2 是催化 PGs 过程的重要
限速酶,是一种重要的脂质炎症媒介,在炎症和肿瘤等
病理条件下呈现高表达^[35],AP-1/COX-2 途径能够
促进血管内皮损伤^[36,37]。小檗碱通过抑制花生四烯酸
代谢途径或脂多糖诱导人单核细胞中 TNF-α、IL-
6、IL-8 和 COX-2 等因子水平,抑制 NF-κB 转位进
入细胞核,显著减弱炎症反应^[38],阻断代谢炎症。

本实验结果表明,YTK 干预后各组大鼠 FBG、FINS
和血脂水平均显著改善,且 YTK 高、中、低剂量组呈
现明显的量效关系,YTK 高剂量组在降低 FINS、升高
HDL-C 方面较盐酸二甲双胍组具有显著优势,提示
YTK 在降糖、改善胰岛素分泌、调脂方面有明确疗效,
且足剂量药物可能涉及方中活性成分的协同作用可以
发挥更好的疗效。干预后的 IL-17 信号通路关键蛋
白表达减少,提示 YTK 可能通过抑制 IL-17 信号通路
改善 T2DM 胰岛素抵抗和糖脂代谢紊乱。

综上所述,YTK 具有益气养阴,清热化痰活血的功
效,可能通过抑制 IL-17 信号通路,阻断炎症信号级
联放大,抑制炎症因子风暴,改善糖脂代谢紊乱,改善
脂质炎症微环境,改善、延缓 T2DM 发展,且 YTK 干预

呈量效关系,通过多靶点协同作用展现炎症微环境调控维度和糖脂代谢指标改善维度的抗糖尿病双重优势,且其足剂量条件下的综合疗效超越了传统西药,为临床应用兼具降糖、调脂与抗炎功能的现代中药制剂提供了科学依据,为中药复方治疗代谢性炎症疾病提供了现代化诠释。后续课题组将通过多项体外、体内实验,进一步深入研究 YTK 改善 T2DM 的作用机制,为在临床上的进一步推广应用打下坚实基础。

参考文献:

- [1] 张笑蕊,冉超,杨宇峰,等.基于中医传承辅助平台当代医家辨证论治消渴用药规律[J].中华中医药学刊,2021,39(8):66.
- [2] GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. [J]. *Lancet* (London, England), 2023, 402(10397):203.
- [3] LI Y, TENG D, SHI X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study [J]. *BMJ*, 2020; 369:m997.
- [4] 李沛城,冯波.《中国糖尿病防治指南(2024版)》更新要点解读[J/OL]. 同济大学学报(医学版), 1-8 [2025-05-08]. <http://kns.cnki.net/kns/detail/31.1901.R.20250416.0923.015.html>.
- [5] 韩雪莹,单国顺,杨宇峰,等.益糖康对2型糖尿病模型大鼠糖脂代谢和肠道菌群的影响[J].中医杂志,2022,63(1):64.
- [6] 王金曦,石岩,杨宇峰.益糖康对初诊气阴两虚型T2DM患者胰岛β细胞功能及炎症因子影响[J].辽宁中医药大学学报,2021,23(8):163.
- [7] 高佳,于嘉祥,张祿文,等.中药复方益糖康颗粒通过调控SIRT6/PTARα信号通路促进脂肪棕色化防治2型糖尿病的机制研究[J/OL]. 中国实验方剂学杂志, 1-9 [2025-05-08]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.eyfx.20250317>.
- [8] 张晖,孙立亚,王庆峰,等.益糖康对db/db小鼠白色脂肪棕色化及PINK1/Parkin通路的影响[J].中国中医药信息杂志,2024,31(12):91.
- [9] 中国2型糖尿病合并肥胖综合管理专家共识[J].糖尿病天地(临床),2016,10(10):449.
- [10] 熊丹,刘丽君,贺佩祥,等.2型糖尿病患者内脏脂肪与骨密度及骨折风险的相关性研究[J].中国全科医学,2022,25(6):682.
- [11] ZHANG J, QIAO Q, LIU M, et al. IL-17 promotes aar formation by inducing macrophage infiltration[J]. *The American Journal of Pathology*, 2018, 188(7):1693.
- [12] GORCZYNSKI R M. IL-17 signaling in the tumor microenvironment [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 12.
- [13] AMATYA N, GARG A V, GAFFEN S L. IL-17 signaling: The Yin and the Yang [J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(5):310.
- [14] MOKHTARI I, SHAHAT A A, NOMAN M O, et al. Effects of *Cynara scolymus* L. bract extract on lipid metabolism disorders through modulation of HMG-CoA Reductase, Apo A-1, PCSK-9, p-AMPK, SREBP-2, and GYP2E1 expression [J]. *Metabolites*, 2024, 14(12):728.
- [15] 韩旭,王璇,余芝,等. STZ 制备糖尿病大鼠模型影响因素的研究进展[J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(05):716.
- [16] DUAN F, WU J, CHANHG J, et al. Deciphering endocrine function of adipose tissue and its significant influences in obesity-related diseases caused by its dysfunction [J]. *Differentiation*, 2025, 141:100832.
- [17] 官伟康,吕静,杨朝鲜.线粒体质量控制新途径:线粒体衍生囊泡[J]. 解剖学报, 2021, 52(1):152.
- [18] 潘秋霞,初晓清. IL-2、IL-12、IL-13、MIP-1 与急性冠脉综合征痰瘀互结证的相关性研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(10):1584.
- [19] FAVALLE N, FARINA R, CARRIERI A, et al. Functional profile of oral plaque microbiome: Further insight into the bidirectional relationship between type 2 diabetes and periodontitis [J]. *Mol Oral Microbiol*, 2023, 39(2):62.
- [20] 张峰楠,杨昕彤,Opoku B F,等.糖尿病视网膜病变炎症相关生物标志物及中药治疗研究进展[J]. 天津中医药, 2025, 42(1):118.
- [21] 穆国华,赵宗江,周婧雅,等.黄连肉桂对 db/db 小鼠肠道菌群、炎症因子及短链脂肪酸的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2021, 44(2):134.
- [22] MI W, YU M, YIN S, et al. Analysis of the renal protection and antioxidative stress effects of *Panax notoginseng* Saponins in diabetic nephropathy mice [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022:3610935.
- [23] 李晓龙,高青青,李博,等.瑞芬元介导 AMPKα1/PGC-1α/GLUT4 通路对糖尿病动脉粥样硬化大鼠血脂和炎症的调节作用[J]. 西部医学, 2020, 32(2):182.
- [24] 刘明浩. 细胞免疫平衡在糖尿病脂肪炎症和急性冠脉综合征中的作用研究[D]. 山东大学博士学位论文, 2018.
- [25] 李欣,吴婷婷,袁宝珠. IL-17A 与间充质干细胞免疫调控功能关联性的研究进展[J]. 中国医药生物技术, 2020, 15(3):295.
- [26] SHI L, TAN G S, ZHANG K. Relationship of the serum CRP level with the efficacy of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis [J]. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2016; 13.
- [27] SIDDQUI S, WAGHDHARE S, GOEL C, et al. Augmentation of IL-6 production contributes to development of gestational diabetes mellitus; an Indian study [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(2):895.
- [28] 许莉敏,谢燕.外周单核细胞 DNMT1 及血清 IL-6 在糖尿病肾脏病中的表达及意义[J]. 天津医药, 2023, 51(2):194.
- [29] 刘星羽,黄志成,马浩.加巴喷丁联合羧基丁酸对糖尿病神经病理性疼痛大鼠模型的镇痛效应[J]. 国际药学研究杂志, 2020, 47(1):27.
- [30] AO LYMAT I, HATMAL M M, OLAIMAT A N. The emerging role of heat shock factor 1 (HSF1) and heat shock proteins (HSPs) in ferroptosis [J]. *Pathophysiology*, 2023, 30(1):63.
- [31] 张秀琴. 热休克蛋白对2型糖尿病发病的作用机制研究进展[J]. 武警医学, 2020, 31(11):995.
- [32] 李辉,康品方,徐庆海,等.厄贝沙坦对糖尿病大鼠心肌损伤中 MAPKs 信号通路及相关因子的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2020, 45(11):1453.
- [33] 朱明雪. TRIM8 调控 DUSP14/MAPKs 通路调节脂肪细胞炎症及胰岛素抵抗的机制研究[D]. 重庆医科大学硕士学位论文, 2020.
- [34] 王晨阳,张业.基于 TRAF2/AP-1 信号通路探讨集冬合剂对痰瘀互结 MS-IR 大鼠炎症因子影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(6):37.
- [35] 王剑,王振焕,张钦昌. miR-146b-3p 通过 RAF1/p38MAPK/COX-2 信号通路影响糖尿病发生脑梗死的机制研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(18):3207.
- [36] 陈润济,柳薇,汪彬,等.硝苯地平通过调控 COX-2 拮抗心脏微血管内皮细胞缺氧/复氧损伤[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(7):946.
- [37] 阳芳,郭林亚,王爱平,等. COX-2 在血管重构中的作用[J]. 中南医学科学杂志, 2019, 47(1):78.
- [38] 陈美群,李芝奇,范琦琦,等.小柴碱药理作用及其相关作用机制研究进展[J]. 中草药, 2022, 53(18):5861.

Study on the effect and mechanism of *Yitangkang* (益糖康) on glucose and lipid disorders in type 2 diabetes mellitus based on IL-17 signaling pathway

ZHANG Xiaoru¹, YU Jiaxiang¹, CHENG Yuefeng¹, SHI Yan¹, ZHANG Wenshun^{2*}

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110000, China; 2. Second Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine/Liaoning Institute of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110000, China)

Abstract: Objective To investigate the effect and potential mechanism of the Chinese herbal medicine (CHM) compound *Yitangkang* (益糖康, YTK) on glucose and lipid metabolism disorders in type 2 diabetes mellitus (T2DM) based on the IL-17 signaling pathway.

Methods Seventy-two SPF-grade male Wistar rats were randomly divided into the blank group, model group, YTK high/medium/low-dose groups and metformin hydrochloride group, with 12 in each group. After constructing a T2DM rat model, the patient was gavaged for 8 consecutive weeks. Fasting blood glucose (FBG) was measured using a Roche glucometer; fasting insulin (FINS) was detected by ELISA; triglyceride (TG), total serum cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were measured using an automatic biochemical analyzer; qRT-PCR and Western blot (WB) were used to detect the mRNA and protein expression levels of IL-17 signaling pathway-related genes in adipose tissue. **Results** The levels of FBG, TG, TC, and LDL-C in the high/medium-dose groups of YTK were significantly reduced, and the levels of HDL-C were significantly increased ($P < 0.05$). The mRNA and protein expression of IL-17, IL-17R, HSP90, TRAF6, MAPKs, AP-1, IL-6, TNF- α , and COX2 in the adipose tissue of rats were significantly reduced ($P < 0.05$); the mRNA expression levels of IL-17 and IL-17R in the high/medium-dose groups of YTK and the mRNA expression levels of HSP90, MAPKs, and COX2 in the high/medium-dose groups of YTK were significantly lower than those in the metformin hydrochloride group ($P < 0.05$). **Conclusion** YTK can alleviate T2DM glycolipid metabolic disorders and restore metabolic homeostasis, which may be associated with inhibiting the reaction between the key nodes of the IL-17 signaling pathway and cascade. Additionally, YTK shows a dosage-efficiency relationship in ameliorating T2DM glycolipid metabolic disorders.

Key words: IL-17 signaling pathway; Type 2 diabetes mellitus; CHM compound *Yitangkang* (益糖康); Glucose and lipid metabolism disorders

(责任编辑:王诗涵)