

中医药调控肝糖异生相关通路研究进展

孙金旭¹ 苏 通¹ 乔 羽² 李 梅² 张程斐³ 秦灵灵⁴ 胡 浩² 吴淑馨² 郭翔宇²

(1. 北京中医药大学第二临床医学院, 北京 100078; 2. 北京中医药大学东方医院内分泌科, 北京 100078; 3. 北京中医药大学生命科学院, 北京 102488; 4. 北京中医药大学, 北京 100029)

【摘要】肝糖异生对葡萄糖稳态, 尤其饥饿状态下的血糖维持起重要的作用, 其异常是糖尿病发病的重要原因之一。中医药治疗糖尿病具有较好的疗效和安全性, 调控肝糖异生是其重要疗效机制。目前已经发现 GCGR/cAMP/PKA、PI3K/AKT、AMPK、ERR γ /CREBH 等多个通路可以调控肝糖异生的反应速率, 是中医药调控肝糖异生的主要靶点。总结近年中医药通过各信号通路调控肝糖异生的研究成果, 以期对相关研究及临床应用提供参考。

【关键词】糖尿病; 肝糖异生; 中医药; 信号通路; 文献综述

DOI: 10.16025/j.1674-1307.2022.11.007

糖尿病 (diabetes mellitus, DM), 属于中医学“脾瘅”“消渴”范畴, 其病机可概括为“郁、热、虚、损”四个过程。除胰岛功能缺陷和胰岛素抵抗外, 肝糖异生异常也是 DM 发病的重要机制^[1]。糖异生是由简单的非糖前体转变为糖的过程, 在空腹状态下肝脏通过糖异生输出的葡萄糖约占全身血糖供应量的 65%^[2], 肝糖异生的异常亢进在 DM 患者中广泛存在^[3], 可见抑制糖异生是防治 DM 尤其是空腹高血糖的重要途径^[4]。中医学认为, 肝糖异生属于脾的功能之一, 而过度肝糖异生则是脾失健运和脾不藏精的表现^[5], 治疗上根据不同的阶段、证型, 可选择健脾益气、养阴润燥、健脾祛湿、清热利湿等治法^[5]。中医药对于肝糖异生调控的具体机制尚不清晰。目前已知肝糖异生受到多种信号通路调控, 越来越多的研究证据表明, 中医药可通过作用于这些信号通路及其关键因子抑制肝糖异生, 从而调控糖代谢。本文旨在总结中医药通过信号通路调控肝糖异生的作用机制, 为后续研究及临床应用提供参考。

1 肝糖异生调控的主要机制

糖异生主要在肝脏的细胞质和线粒体中进行。经典的乳酸糖异生有 4 步不可逆反应, 分别为: ①丙酮酸羧化为草酰乙酸, 由丙酮酸羧化酶催化; ②草酰乙酸生成磷酸烯醇式丙酮酸, 由磷酸烯醇

式丙酮酸羧激酶 (PEPCK) 催化; ③ 1, 6-二磷酸果糖水解为 6-磷酸果糖, 由果糖-1, 6-二磷酸酶 (FBPase) 催化; ④ 6-磷酸葡萄糖水解生成葡萄糖, 由葡萄糖-6-磷酸酶 (G6Pase) 催化。催化这 4 步反应的酶是糖异生的关键酶, 也是调控肝糖异生的重要靶点。这种调控主要是通过激素、代谢中间产物和交感神经对这些关键酶的基因表达调控实现, 这也是信号通路在其中发挥作用的主要方式。除了慢转录途径外, 部分关键因子还可以直接影响糖异生关键酶的活性, 从而调控糖异生。

2 中医药调控肝糖异生的主要信号通路

2.1 GCGR/cAMP/PKA 相关通路

胰高血糖素受体 (GCGR)/环磷腺苷 (cAMP)/蛋白激酶 A (PKA) 通路是胰高血糖素促进肝糖异生的主要信号通路。GCGR 是 B 类 G 蛋白偶联受体家族成员, 胰高血糖素与 GCGR 结合后增加胞内 cAMP 浓度并促进 PKA 的磷酸化。磷酸化的 PKA 可增加肝糖异生底物——磷酸烯醇式丙酮酸的合成, 又能减少 FBPase 的抑制剂——果糖-2, 6-二磷酸的产生, 快速促进肝糖异生^[6-7]。同时, 在 PKA 与 cAMP 的共同作用下, CREB 调节转录共激活因子 2 (CRTC2) 的磷酸化抑制被解除^[6, 8], 并转移入细胞核, 与被 PKA 磷酸化激活的 cAMP 效应元件结合蛋白 (CREB) 相结合, 形成 CREB-CRTC2 复合

基金项目:国家自然科学基金项目 (82174351; 81303130)

作者简介:孙金旭, 男, 24 岁, 大学本科。研究方向: 糖尿病及其并发症的中西医临床基础研究。

通信作者:郭翔宇, E-mail: Gxyc1003@163.com

引用格式:孙金旭, 苏通, 乔羽, 等. 中医药调控肝糖异生相关通路研究进展[J]. 北京中医药, 2022, 41(11): 1233-1238.

物, 促进 PEPCK、G6Pase、FBPase 等糖异生关键酶的编码基因表达^[6, 9]。CREB 还能激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1α (PGC- 1α), 活化的 PGC- 1α 与 HNF4 α 结合, 从而启动 G6Pase 和 PEPCK 编码基因转录^[8]。除胰高血糖素外, 儿茶酚胺、白脂素 (Asprosin) 等也可以激活 cAMP, 产生相似作用^[10]。

研究证实, GCGR/cAMP/PKA 相关通路在 DM 模型动物中存在过表达^[11], 部分中药可以通过调控 GCGR/cAMP/PKA 通路抑制肝糖异生。姜黄的有效成分姜黄素可以通过保存肝脏 PDE4B 的表达、减少肝 cAMP 积累, 增加 AMP 生成, 从而通过阻断 cAMP/PKA 的激活, 抑制糖异生^[4]。黄芪的主要成分黄芪甲苷 IV 可以降低肝脏 cAMP 积累, 减少 PEPCK 和 G6Pase mRNA 转录水平, 减缓妊娠糖尿病 DM 模型小鼠肝糖异生加速^[12]。消渴病常用药铁皮石斛其提取物铁皮石斛多糖可以通过降低高脂喂养诱导的 DM 小鼠肝脏胰高血糖素、GCGR、PKA、p-PKA 表达水平, 抑制 cAMP/PKA 信号通路, 剂量依赖性地降低 PEPCK、G6Pase 的表达水平^[11]。复方石斛合剂 (组成: 石斛、黄芪、五味子、葛根、丹参、生地黄、地龙) 可以显著降低高脂高糖喂养加链脲佐菌素 (STZ) 诱导的 DM 大鼠胰高血糖素、GCGR、PKA 的 mRNA 表达水平, 显著降低 G6Pase 的蛋白表达^[13]。

2.2 PI3K/AKT 相关通路

胰岛素主要通过磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) / 蛋白激酶 B (AKT) 信号通路发挥作用^[14]。在肝脏, 胰岛素与胰岛素受体结合, 磷酸化胰岛素受体底物 (IRS) 上的关键酪氨酸残基。PI3K 的调节亚基 p85 识别关键酪氨酸残基^[15], 继而活化催化亚基 p110 产生第二信使 PIP3, PIP3 与位于细胞质膜的 AKT 结合, 激活并释放 AKT 转移到胞核、线粒体和胞质中^[14, 16]。FOXO1 是调节肝糖异生的重要核转录因子, 可与 PEPCK、G6Pase 等靶基因启动子相结合, 增加 PEPCK 与 G6Pase 的表达^[17]。活化的 AKT 可以诱导 FOXO1 磷酸化, 将 FOXO1 排除在细胞核外^[6], 从而减弱糖异生关键酶的转录。

中药有效成分中, 清热燥湿药黄芩的活性成分黄芩甙元 M2 可增加棕榈酸 (PA) 诱导的胰岛素抵抗 HepG-2 细胞中 AKT 的磷酸化水平, 下调 PEPCK、G6Pase mRNA 表达, 这种作用存在时间、浓度依赖性, 且在加入 AKT 抑制剂后, PEPCK 和

G6Pase mRNA 的表达量显著增加^[18]。铁皮石斛多糖可提高 DM 小鼠 p-AKT、p-FOXO1 的表达率, 降低 PEPCK、G6Pase 的水平, 改善异常的糖异生^[19]。葛根主要成分葛根素在显著降低 STZ 联合高脂饲料诱导的 T2DM 大鼠空腹血糖的同时, 可增加肝组织中 PI3K、p-AKT 的表达水平, 提高 pAKT/AKT 比率, 显著减少 PEPCK 和 G6Pase 的水平^[20]。黄芪甲苷在降低高脂高糖联合小剂量 STZ 诱导的 T2DM 大鼠的 ALT、AST 水平的同时, 降低肝组织 FOXO1、PEPCK、G6Pase 的蛋白表达水平及 PI3K 的磷酸化水平, 增加 AKT、FOXO1 的磷酸化比率, 说明黄芪甲苷激活 PI3K/AKT/FOXO1 通路, 抑制肝糖异生^[21]。

中药提取物中, 桑树花青素提取物可增加 p-AKT/总 AKT 比值, 降低 HepG2 细胞中 PGC- 1α 表达水平、FOXO1 mRNA 水平与 FOXO1 磷酸化水平, 抑制 PEPCK 基表达水平, 降低了 PEPCK、G6Pase 的活性, 且表现出一定剂量依赖性, 说明其可通过 PI3K/AKT/FOXO1 通路抑制糖异生^[22]。番石榴叶是南方常用降糖中药, 有清热燥湿之功, 其水提取物可降低 STZ 诱导的 DM 大鼠 G6Pase 和 FBPase, 增强 PI3K 和 AKT 的磷酸化比率^[23]。

复方中, 解毒祛瘀滋阴方可以显著上调糖皮质激素诱导的 MRL/lpr 小鼠肝细胞 PI3K 和 AKT 的表达, 抑制 FOXO1、PGC- 1α 以及 PEPCK 和 G6Pase 的产生, 降低肝细胞的葡萄糖含量, 抑制糖皮质激素诱导的肝糖异生^[24]。陆付耳团队通过网络药理学分析发现 PI3K/AKT/FOXO1 信号通路可能是黄连人参汤抑制肝糖输出的原因, 并进一步通过动物实验发现黄连人参汤配方颗粒可显著提高 DM 小鼠 PI3K、AKT 的磷酸化比例, 促进 p-AKT 与 FOXO1 的结合, 显著降低细胞核 FOXO1 水平, 增加胞质 FOXO1 水平, 抑制 PEPCK 和 G6Pase 的表达, 降低 T2DM 小鼠异常肝葡萄糖产生速率^[25]。黄芪-葛根对药出自《证治汇补》黄芪葛根汤, 研究发现其可降低 T2DM 大鼠肝组织 FOXO1、G6Pase 及 PEPCK 蛋白表达, 显著提高 PI3K、AKT、p-PI3K、p-AKT 的表达, 提示其可能通过增强 PI3K/AKT/FOXO1 通路抑制 T2DM 肝糖异生^[26]。

2.3 AMPK 相关通路

腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 被认为是调节糖脂代谢的总开关。目前已知可激活 AMPK 的上游激酶有 3 种, 即 TGF- β 活化激酶-1 (TAK1)、肿瘤

抑制因子 (LKB1) 以及钙调蛋白依赖性蛋白激酶 (CaMKK) [27]。同时, AMPK 是主要的细胞“能量感受器”, 其活性受 AMP/ATP 比值的影响 [28], 当 ATP 减少时, 便会激活 AMPK。儿茶酚胺、瘦素、脂联素、抵抗素及白介素 6 也可激活 AMPK [10]。活化的 AMPK 可增加孤儿核受体 SHP 的表达 [29-30], 抑制糖异生关键因子如 HNF-4 α 、FOXO1 的转录 [30], 又能使 CRTC2 发生磷酸化 [31], 抑制 CRTC2 入核 [32], 也可增加细胞 NAD⁺ 水平增强 SIRT1 活性, 从而降低 FOXO1 水平 [33], 还能增加 PGC-1 α 乙酰化, 促使 HNF-4 α 磷酸化, 使 PGC-1 α 活性下降 [5]。此外, AMPK 也可抑制 IRS-1 的磷酸化增强 PI3K/AKT 信号传导 [34], 间接抑制糖异生。

中药黄芩有效成分中黄芩苷、黄芩甙元 M1 处理 PA 诱导的胰岛素抵抗 HepG-2 细胞, 可使 p-AMPK 水平的浓度和时间依赖性升高, 抑制了 PEPCK、G6Pase 基因表达的上调, 当 AMPK 抑制剂存在时, 黄芩苷和 M1 处理的 PEPCK mRNA 的数量分别增加了 6.56 倍和 17.02 倍, M1 处理的 G6Pase 的 mRNA 表达量增加了 704.7 倍, 表明黄芩苷、黄芩甙元 M1 可通过 AMPK 信号通路抑制糖异生 [18]。人参皂苷 Rg1 以时间和浓度依赖方式显著增加人肝癌细胞 HepG2 中 LKB1、AMPK 和 FOXO1 的磷酸化, 降低 G6Pase 与 PEPCK 的转录表达与酶活性, 同时这种作用可被 AMPK 抑制剂逆转 [35]。人参皂苷 Rb3 可明显抑制 HepG2 细胞葡萄糖生成, 提高 p-AMPK/AMPK 的比值, 部分缓解 AMPK 抑制剂对 AMPK 的抑制效果 [36]。黄秋葵具有清热利湿的功效, 陈琳等发现, 黄秋葵多糖下调肝脏 PGC-1 α 的表达, 促进 AMPK 转录, 抑制 PEPCK 编码基因的转录 [37], 同时, 用地塞米松联合 cAMP 诱导小鼠肝细胞肝糖异生, 发现黄秋葵乙醇提取物槲皮素、异槲皮苷可以增加 AMPK 磷酸化, 显著增加 PEPCK、G6Pase 表达 [38]。小檗碱可以抑制 DM 大鼠 PEPCK 和 G6Pase 的蛋白质表达, 其作用是通过增加 LKB1 蛋白表达, 增加 AMPK 及其磷酸化量, 促进 CRTC2 的磷酸化实现的 [29]。

中药提取物中, 黑参提取物 GBG05-FF 可增加 db/db 小鼠肝脏中 AMPK 的磷酸化, 抑制肝组织中 G6Pase、PEPCK 的表达 [39]。番石榴叶水提取物可降低 STZ 诱导的 DM 大鼠 G6Pase 和 FBPase, 增强 AMPK 的磷酸化比率 [23]。罗汉果提取物降低 STZ 诱导的 DM 大鼠的空腹血糖和 G6Pase、PEPCK mRNA

水平, 显著增加磷酸化 AMPK 的水平 [40]。杨梅提取物处理的 KK-Ay 小鼠肝脏与 hep2 细胞都表现出 PGC- α 、PEPCK 的 mRNA 表达降低, AMPK 磷酸化增加, 表明杨梅提取物在体内、体外皆可通过激活 AMPK、阻断 PGC-1 α 的方式抑制肝脏葡萄糖生成 [41]。红景天提取物可激活 AMPK 信号通路, 并显著抑制 HepG2 细胞中葡萄糖的产生和糖异生基因的表达, 此作用可以被 AMPK 抑制剂抑制, 而不受 PI3K 抑制剂影响 [42]。黑豆衣提取物可以提高 T2DM 小鼠磷酸化 AMPK 的水平, 并下调 PEPCK 和 G6Pase 的基因表达约 36% 与 37%。过江龙总皂苷可以通过 AMPK 依赖的方式引起 PI3K/AKT 信号通路激活, 明显抑制 G6Pase 和 PEPCK 的表达, 减少肝葡萄糖输出 [34]。

2.4 ERR γ /CREBH 通路

作为一种孤儿核受体, 雌激素相关受体 (ERRs), 包括 ERR α 、ERR β 、ERR γ 等 3 种亚型 [43], 其中, ERR γ 是肝糖异生过程的转录调节子 [44]。糖尿病状态下, 肝细胞的内质网处于应激状态, 内质网应激同时激活 CREB 中的 c-AMP 反应元件结合蛋白 H (CREBH) 和 ERR γ 基因表达 [45]。ERR γ 在转录共激活剂 PGC-1 α 的辅助下结合到 CREBH 的启动子上 [46], CREBH 可通过 CRTC2 依赖模式被激活 [47], 促进 PEPCK 和 G6Pase 编码基因的转录, 起到了促进肝糖异生的作用。ERR γ /CREBH 通路调控肝糖异生的研究开始于本世纪初, 相关中医药研究目前较少。已有研究发现, 番石榴叶总黄酮可以剂量依赖性地降低高脂饲料联合 STZ 诱导 DM 的 ICR 小鼠的空腹血糖, 降低 PEPCK 和 G6Pase 的 mRNA 表达水平, 同时降低 ERR γ 、CREBH 的蛋白表达水平与 PGC-1 α 、CRTC2 的 mRNA 水平 [47]。

3 小结与展望

随着 DM 研究的不断深入, 肝糖异生异常作为 DM 的重要机制之一逐渐受到重视, 信号通路相对于单一靶点更适合阐释中医药这类复杂系统对于人体功能的调控机制。相关研究表明, 中药可以抑制或激活肝糖异生相关通路中一个或数个关键因子, 影响信号通路传导, 进而抑制糖异生关键酶编码基因的转录, 减少关键酶生成, 起到抑制肝糖异生、调节糖代谢的作用。这些研究主要集中在 PI3K/AKT 通路, 胰高血糖素调控的 cAMP/PKA、AMPK 通路等经典肝糖异生通路上, 随着对

肝糖异生调控机制的研究逐渐深入, 雌激素在肝脏疾病中的作用逐渐受到重视, 雌激素调控的 $ERR\gamma$ /CREBH 通路等也受到关注, 成为中医药干预肝糖异生研究的新热点。

目前已报道的调控肝糖异生相关通路的中药以养阴生津药(石斛、葛根、桑椹、玄参、杨梅)、清热祛湿药(番石榴叶、黄芩、黄连、黄秋葵)与益气药(人参、黄芪)为主。其中, 调控 cAMP/PKA 通路的药物以益气药、养阴生津药为主, PI3K/AKT 通路以祛湿药、养阴生津药为主, AMPK 通路、 $ERR\gamma$ /CREBH 通路以清热祛湿药为主, 其具体规律仍需要系统性的研究总结。上述三类药物是临床治疗消渴病的常用药类, 提示在对消渴病患者的整体辨证论治中, 调节肝糖异生可能是中药发挥疗效的一个重要环节。

值得注意的是, 信号通路虽然存在明确上下游关系, 其本身即是一个复杂的系统。肝糖异生相关信号通路的关键因子往往受到多条信号通路的共同影响, 下游因子也存在复杂的相互作用机制。如 FOXO1 除能被 PI3K/AKT 通路抑制外, cAMP/PKA 通路、AMPK、PGC-1 α 都会对其活性产生影响。同时信号通路存在普遍的相互作用, 如胰高血糖素信号除能激活 GCGR/cAMP/PKA 通路, 也会使 AKT 失活, 影响 PI3K/AKT 通路的信号传导^[48]。

反复发作低血糖是糖尿病患者面临的困境之一。除抑制过度的肝糖异生外, 在低血糖状态下增强肝糖异生, 回调过低的血糖在临床中也尤为重要。相对于西药的单向降糖, 中药对肝糖异生是否存在双向调控作用, 可能是值得进一步关注的热点。现有中药调控肝糖异生的机制研究中, 绝大多数仅涉及体内和体外实验, 缺乏临床研究的相关证据, 代谢组学、核磁共振波谱等微创、无创研究手段的进步, 可能会为中医药调控肝糖异生的基础及临床的深入研究提供思路。

综上所述, 信号通路及其关键因子是中医药干预肝糖异生的作用靶点。对中医药通过信号通路调控肝糖异生的作用机制进行更为系统的研究, 有助于明确中医药发挥作用的物质基础, 为药物开发提供新方向。

参考文献

[1] 冯兴中. 中医药防治糖尿病临床应用及科学研究述评[J]. 北京中医药, 2022, 41(3): 224-229.

- [2] ROTHMAN DL, MAGNUSSON I, KATZ LD, et al. Quantitation of hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis in fasting humans with ^{13}C NMR [J]. Science, 1991, 254(5031): 573-576.
- [3] PARK SA, CHOI MS, KIM MJ, et al. Hypoglycemic and hypolipidemic action of Du-zhong (*Eucommia ulmoides* Oliver) leaves water extract in C57BL/KsJ-db/db mice[J]. J Ethnopharmacol, 2006, 107(3): 412-417.
- [4] WANG Z, XU D, SHE L, et al. Curcumin restrains hepatic glucose production by blocking cAMP/PKA signaling and reducing acetyl CoA accumulation in high-fat diet (HFD)-fed mice[J]. Mol Cell Endocrinol, 2018, 474: 127-136.
- [5] 谢秀英, 沙雯君, 陈琳, 等. 中医药通过调节肝糖异生从脾论治糖尿病研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2021, 55(5): 94-101.
- [6] PETERSEN MC, VATNER DF, SHULMAN GI. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease [J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(10): 572-587.
- [7] 李荣翠, 刘率男, 申竹芳. 果糖-1,6-二磷酸酶及其抑制剂的研进展[J]. 药学报, 2018, 53(9): 1477-1483.
- [8] 陈亚琼, 刘焜. cAMP-CREB 信号转录通路新成员: CRTCs 的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2010, 32(4): 509-517.
- [9] CHEN Y, WANG J, WANG Y, et al. A propolis-derived small molecule ameliorates metabolic syndrome in obese mice by targeting the CREB/CRTC2 transcriptional complex [J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 246.
- [10] 韩锦铂, 王一国. 肝脏糖异生的调控[J]. 中国细胞生物学学报, 2019, 41(7): 1216-1224.
- [11] LIU Y, YANG L, ZHANG Y, et al. Dendrobium officinale polysaccharide ameliorates diabetic hepatic glucose metabolism via glucagon-mediated signaling pathways and modifying liver-glycogen structure [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 248: 112308.
- [12] ZHANG R, XING B, ZHAO J, et al. Astragaloside IV relieves gestational diabetes mellitus in genetic mice through reducing hepatic gluconeogenesis [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2020, 98(7): 466-472.
- [13] 林心君, 刘佳绣, 陈勇, 等. 基于 GCGR/PKA 通路探讨石斛合剂抑制糖尿病大鼠糖异生的机制[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(5): 1062-1065.
- [14] 王宁, 李京涛, 常占杰, 等. PI3K/Akt 信号通路在胰岛素抵抗所致非酒精性脂肪性肝病中作用机制的研

- 究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2019, 28(11): 1308-1311.
- [15] 刘巍, 徐为人, 汤立达. Gab2 支架蛋白: 新的抗癌药物靶点[J]. 药物评价研究, 2014, 37(1): 74-81.
- [16] 宋紫临, 吴丽丽, 刘铜华, 等. PI3K/AKT 信号通路与糖尿病的研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(6): 1264-1269.
- [17] WU Y, PAN Q, YAN H, et al. Novel mechanism of FoxO1 phosphorylation in glucagon signaling in control of glucose homeostasis[J]. Diabetes, 2018, 67(11): 2167-2182.
- [18] 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.
- [19] LIU Y, YANG L, ZHANG Y, et al. Dendrobium officinale polysaccharide ameliorates diabetic hepatic glucose metabolism via glucagon-mediated signaling pathways and modifying liver-glycogen structure[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 248: 112308.
- [20] LIU Y, QIU Y, CHEN Q, et al. Puerarin suppresses the hepatic gluconeogenesis via activation of PI3K/Akt signaling pathway in diabetic rats and HepG2 cells[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 137: 111325.
- [21] 季天娇, 王中元, 朱云峰, 等. 黄芪甲苷调节 PI3K/Akt/FoxO1 通路抑制糖尿病大鼠肝糖异生[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(1): 78-86.
- [22] CHOI KH, LEE HA, PARK MH, et al. Mulberry (*Morus alba* L.) Fruit Extract Containing Anthocyanins Improves Glycemic Control and Insulin Sensitivity via Activation of AMP-Activated Protein Kinase in Diabetic C57BL/KsJ-db/db Mice[J]. J Med Food, 2016, 19(8): 737-745.
- [23] VINAYAGAM R, JAYACHANDRAN M, CHUNG SSM, et al. Guava leaf inhibits hepatic gluconeogenesis and increases glycogen synthesis via AMPK/ACC signaling pathways in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 103: 1012-1017.
- [24] JI LN, WU S, FU DQ, et al. Jieduquyuziyin Prescription alleviates hepatic gluconeogenesis via PI3K/Akt/PGC-1 α pathway in glucocorticoid-induced MRL/lpr mice[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 284: 114815.
- [25] WU F, SHAO Q, XIA Q, et al. A bioinformatics and transcriptomics based investigation reveals an inhibitory role of Huanglian-Renshen-Decoction on hepatic glucose production of T2DM mice via PI3K/Akt/FoxO1 signaling pathway [J]. Phytomedicine, 2021, 83: 153487.
- [26] 魏爽, 李冀, 付强, 等. 黄芪-葛根药对通过 PI3K/Akt/FoxO1 通路调控糖异生作用治疗糖尿病大鼠作用机制[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(8): 32-38, 260.
- [27] HARDIE DG. AMPK—sensing energy while talking to other signaling pathways[J]. Cell Metab, 2014, 20(6): 939-952.
- [28] HARDIE DG. The AMP-activated protein kinase pathway—new players upstream and downstream[J]. J Cell Sci, 2004, 117(Pt 23): 5479-5487.
- [29] JIANG SJ, DONG H, LI JB, et al. Berberine inhibits hepatic gluconeogenesis via the LKB1-AMPK-TORC2 signaling pathway in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(25): 7777-7785.
- [30] KIM YD, PARK KG, LEE YS, et al. Metformin inhibits hepatic gluconeogenesis through AMP-activated protein kinase-dependent regulation of the orphan nuclear receptor SHP[J]. Diabetes, 2008, 57(2): 306-314.
- [31] LIU Y, DENTIN R, CHEN D, et al. A fasting inducible switch modulates gluconeogenesis via activator/coactivator exchange [J]. Nature, 2008, 456 (7219): 269-273.
- [32] NEUMANN D. Is TAK1 a direct upstream kinase of AMPK?[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(8): 2412.
- [33] CANTÓ C, GERHART-HINES Z, FEIGE JN, et al. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity[J]. Nature, 2009, 458(7241): 1056-1060.
- [34] ZHENG T, HAO X, WANG Q, et al. Entada phaseoloides extract suppresses hepatic gluconeogenesis via activation of the AMPK signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 193: 691-699.
- [35] KIM SJ, YUAN HD, CHUNG SH. Ginsenoside Rg1 suppresses hepatic glucose production via AMP-activated protein kinase in HepG2 cells[J]. Biol Pharm Bull, 2010, 33(2): 325-328.
- [36] 孟凡丽. 人参皂苷 Rb3 对肝糖异生 AMPK 的影响研究[J]. 新农业, 2017(9): 17-20.
- [37] 陈琳, 陆明, 曹玉莉, 等. 黄秋葵多糖调节 PEPCK 和 AMPK 表达抑制高脂饮食小鼠肝糖异生[J]. 疑难病杂志, 2017, 16(3): 287-292, 325.
- [38] 谢秀英, 陈琳, 雷涛, 等. 黄秋葵醇提物中 2 种成分对肝细胞糖异生及 AMPK α 磷酸化的影响[J]. 中成药, 2018, 40(5): 1167-1170.
- [39] KANG OH, SHON MY, KONG R, et al. Anti-diabetic effect of black ginseng extract by augmentation of AMPK protein activity and upregulation of GLUT2 and GLUT4

- expression in db/db mice[J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1): 341.
- [40] LIU H, QI X, YU K, et al. AMPK activation is involved in hypoglycemic and hypolipidemic activities of mogroside-rich extract from *Siraitia grosvenorii* (Swingle) fruits on high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic mice[J]. Food Funct, 2019, 10(1): 151-162.
- [41] ZHANG X, LV Q, JIA S, et al. Effects of flavonoid-rich Chinese bayberry (*Morella rubra* Sieb. et Zucc.) fruit extract on regulating glucose and lipid metabolism in diabetic KK-A(y) mice[J]. Food Funct, 2016, 7(7): 3130-3140.
- [42] LEE SY, LAI FY, SHI LS, et al. *Rhodiola crenulata* extract suppresses hepatic gluconeogenesis via activation of the AMPK pathway[J]. Phytomedicine, 2015, 22(4): 477-486.
- [43] KUMARI K, ADHYA AK, RATH AK, et al. Estrogen-related receptors alpha, beta and gamma expression and function is associated with transcriptional repressor EZH2 in breast carcinoma[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 690.
- [44] MISRA J, KIM DK, JUNG YS, et al. O-GlcNAcylation of orphan nuclear receptor estrogen-related receptor γ promotes hepatic gluconeogenesis[J]. Diabetes, 2016, 65(10): 2835-2848.
- [45] MISRA J, KIM DK, CHOI W, et al. Transcriptional cross talk between orphan nuclear receptor ERR γ and transmembrane transcription factor ATF6 α coordinates endoplasmic reticulum stress response [J]. Nucleic Acids Res, 2013, 41(14): 6960-6974.
- [46] MISRA J, CHANDA D, KIM DK, et al. Orphan nuclear receptor Err γ induces C-reactive protein gene expression through induction of ER-bound Bzip transmembrane transcription factor CREBH[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e86342.
- [47] 王宏, 傅予, 王蕾, 等. 番石榴叶总黄酮对 2 型糖尿病模型小鼠肝糖异生 ERR γ /CREBH 信号通路相关因子的影响[J]. 中国药房, 2019, 30(10): 1366-1370.
- [48] LIU Q, ZHANG FG, ZHANG WS, et al. Ginsenoside Rg1 inhibits glucagon-induced hepatic gluconeogenesis through Akt-FoxO1 interaction[J]. Theranostics, 2017, 7(16): 4001-4012.

Research progress of traditional Chinese medicine for the control of hepatic gluconeogenesis based on signal pathway

SUN Jin-xu, SU Tong, QIAO Yu, LI Mei, ZHANG Cheng-fei, QIN Ling-ling, HU Hao, WU Shu-xin, GUO Xiang-yu

(收稿日期: 2022-09-30)

《北京中医药》杂志对数字用法描述的要求

数字用法执行中华人民共和国国家标准 GB/T 15835-2011《出版物上数字用法的规定》。凡是可以使用阿拉伯数字且得体处均应使用阿拉伯数字,如:公历世纪、年代、年、月、日和时,必须使用阿拉伯数字。年份用 4 位数表示,如 1994 年小时用“h”,分钟用“min”,秒用“s”表示。避免用时间代词,如“今年”、“去年”等。小时用“h”表示,分钟用“min”表示,秒用“s”表示。小数点前或后超过 4 位数字时,每 3 位为 1 组,组间空 1/4 个汉字空,如“56 123.478 36”。但序数词和年份、页数、部队番号、仪表型号、标准号不分节。百分数的范围和偏差,前一个数字的百分号不可省略,如 10%~20%不可写为 10~20%;(80.9±8.6)%不可写为 80.9%±8.6%。附带尺寸的数值相乘,应写为 3 mm×4 mm×5 mm,不可写为 3×4×5 mm³。

(本刊编辑部)