

基于 PI3K/Akt 通路的中药治疗糖尿病研究进展

刘培，王鹏飞，王科，叶花，董晨虹，郭宇航，段秀俊\*  
(山西中医药大学 中药学院，山西 晋中 030600)

**[摘要]** 糖尿病是一组以高血糖为特征的代谢性疾病,发病率极高,并发症较多,目前已成为世界范围内日益严重的公共健康问题,严重影响人民的生活质量。磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号通路是胰岛素信号转导的主要途径,也是调控血糖的主要信号通道,其信号分子的异常可引起信号转导途径异常,从而影响相应组织器官细胞的增殖、凋亡、转移和侵袭,导致疾病的发生。研究 PI3K/Akt 信号通道对于考察中药是否具有明确而稳定的降血糖作用具有积极的意义。目前,治疗糖尿病的中药、西药相对较多,但多数药物尤其是西药对于并发症的控制相对较差,为了解中药在治疗糖尿病方面的进展,以期更好地研究中药在糖尿病方面的综合治疗作用及机制,进一步发挥中医药在糖尿病治疗方面的多靶点、多途径、多通道、标本兼治的优势与特色,本文就近年来基于 PI3K/Akt 信号通路的中药治疗糖尿病体内、外研究进行了较为系统的分析,包括基于该信号通道的对糖尿病产生直接原因的胰岛素分泌的影响、对胰岛素 3 个主要靶器官(肝、骨骼肌、脂肪)及对糖尿病 4 个主要并发症相应部位(脑、肾、心、睾丸)的影响,也为研究中药单味药及复方的降血糖机制研究提供一定的思路及指导。

**[关键词]** 磷脂酰肌醇 3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)通路;糖尿病;中药;靶器官;并发症;胰岛素

**[中图分类号]** G353.11;R285;R285.5;R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)05-0220-09

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfx.20190537

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181119.1622.015.html>

**[网络出版时间]** 2018-11-21 10:29

Research Progress of Traditional Chinese Medicine in Treating Diabetes Mellitus Based on PI3K/Akt Pathway

LIU Pei, WANG Peng-fei, WANG Ke, YE Hua, DONG Chen-hong, GUO Yu-hang, DUAN Xiu-jun\*  
(School of Chinese Medicine, Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030600, China)

**[Abstract]** Diabetes mellitus (DM) is a metabolic disease characterized by hyperglycemia, with a high incidence and many complications. It has become an increasingly serious public health problem in the world, and has seriously affected the quality of life. Phosphatidylinositol-3-kinases (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathway is the main pathway of insulin signal transmission and the main signal channel for regulating blood glucose. The abnormal signal molecule of PI3K/Akt may cause abnormal signal transduction pathway, so as to impact the proliferation, apoptosis, metastasis and invasion of the corresponding tissues and organs, and lead to the occurrence of disease. Study of PI3K/Akt signal channel has a positive significance for investigating whether traditional Chinese medicine (TCM) has a definite and stable hypoglycemic effect. Currently, there are many TCM and Western medicines to treat diabetes, however, most drugs, especially Western medicines, have a relatively poor effect in controlling complications. To understand the progress of TCM in treatment of diabetes, in expectation of better studying the comprehensive therapeutic effect and mechanism of TCM on diabetes, and further developing the

[收稿日期] 20181004(001)

[基金项目] 山西省自然科学基金项目(2013011048-6)

[第一作者] 刘培,在读硕士,从事中药制剂新技术新方法研究,E-mail:liupeisxzydx@163.com

[通信作者] \*段秀俊,硕士,副教授,从事中药药剂学的教学与研究,E-mail:dxjzhyxy@163.com

multi-target, multi-way and multi-channel advantages and features of TCM in the treatment of diabetes, this paper focuses on a systematic analysis on the progress of *in vivo* and *in vitro* studies on DM based on PI3K/Akt signaling channel in recent years, including the effect of the signaling channel on insulin secretion, the three main target organs of insulin (liver, skeletal muscle and fat), and its effect on the four main complications of diabetes (brain, kidney, heart, testis), and also provides certain ideas and guidance for the study of hypoglycemic mechanism of TCM monomer, TCM and compound medicine.

[ **Key words** ] phosphatidylinositol-3-kinases ( PI3K ) /protein kinase B ( Akt ) pathway; diabetes mellitus; traditional Chinese medicine; target organ; complication; insulin

糖尿病是一种由于胰岛素分泌不足和/或作用缺陷引起的,以慢性高血糖为特征的代谢性疾病<sup>[1]</sup>。随着人类社会的进步,饮食结构发生了很大变化,高热量、高脂肪、高蛋白饮食导致了糖尿病的高发,加上现代快节奏的工作及生活,导致糖尿病患者逐年增多。此外随着老龄化人口的增加,因胰岛分泌功能衰退,导致患糖尿病的概率增大。2014 年国际糖尿病联合会 (IDF) 统计,全球约有 3.87 亿糖尿病患者,预计 2035 年患病人数将高达 5.92 亿<sup>[2]</sup>。李克强总理在 2018 年 8 月 30 日主持召开的国务院常务会议上要求《国家基本药物目录》调整要将慢性病的治疗药物作为重点聚焦点之一,这也为抗糖尿病药物的研发提供了一定的政策依据。本项目组前期已对可能具有降血糖作用的传统经方进行了筛选,对已报道的关于降糖作用的研究方法及机制进行了梳理,计划以传统经方为研究对象,开发具有降糖作用的功能性保健食品。为探究拟定经方的降糖机制,项目组将磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 信号通路作为首选研究通道,该信号通路通过介导生长因子信号在生物体生长、葡萄糖稳态、脂质代谢等方面起着核心作用,是胰岛素信号转导的主要途径,是调控血糖的主要信号通路,PI3K/Akt 信号通路异常是糖尿病发生的重要原因<sup>[3]</sup>。本文以 PI3K/Akt 信号通路为切入点,探究前人基于该通路的抗糖尿病作用机制研究情况,以期为本项目组的立项及其他学者研究糖尿病提供较为坚实的基础。

### 1 基于 PI3K/Akt 通路的中药干预糖尿病的体内实验

**1.1 中药通过胰腺 PI3K/Akt 通路对糖尿病的干预作用** 胰腺分为外分泌腺和内分泌腺两部分,影响 PI3K/Akt 信号通路的胰岛素由胰腺内分泌腺的胰岛  $\beta$  细胞分泌<sup>[4]</sup>。据报道胰岛  $\beta$  细胞分泌的胰岛素不仅会干预靶器官、靶组织的 PI3K/Akt 信号通路,同时会干预胰腺自身的 PI3K/Akt 信号通路,进而影响胰岛  $\beta$  细胞的功能从而影响着糖脂代谢<sup>[5]</sup>。丝

胶是蚕茧中的水溶性蛋白,具有抗氧化、降血糖等功效。刘美晓等<sup>[6]</sup>通过观察丝胶对 2 型糖尿病 (T2DM) 大鼠胰腺 PI3K/Akt 信号通路的调节作用,发现丝胶可以上调糖尿病大鼠胰腺胰岛素受体 (IR),胰岛素受体底物-1 (IRS-1), PI3K, Akt 的 mRNA 和蛋白的表达水平,改善大鼠胰腺 PI3K/Akt 信号通路的异常,从而维持胰岛  $\beta$  细胞的细胞周期,促进  $\beta$  细胞增殖,延缓胰岛  $\beta$  细胞功能衰退,达到降低血糖的目的。番茄红素来源于茄科植物西红柿的成熟果实,是西红柿的主要活性成分,具有抗氧化、降血糖等作用。王恩芳等<sup>[7]</sup>研究发现番茄红素干预糖尿病大鼠,可以使其胰腺组织中的 PI3K, Akt 磷酸化水平增高,同时糖原合成酶激酶-3 (GSK-3) 表达水平降低,以此达到降血糖的作用。白背三七为菊科植物白子菜的根及根茎,功能清热凉血,散瘀消肿。杨萍<sup>[8]</sup>采用白背三七干预糖尿病模型大鼠,发现白背三七可以降低血糖,上调 Akt, PI3K, 磷脂酰肌醇依赖性蛋白激酶-1 (PDK-1) mRNA 的表达水平,进一步上调 Akt, p-Akt, PI3K, PDK-1 蛋白表达水平,提示白背三七是通过激活 PI3K/Akt 信号通路,促进胰岛细胞正常分泌胰岛素功能的恢复,从而改善胰岛素抵抗,达到治疗的目的。葛根芩连汤由葛根、黄芩、黄连片、炙甘草 4 味中药组成,具有抗氧化、降血糖、降血脂等作用。研究发现葛根芩连汤可减轻高脂饮食诱导胰岛素抵抗大鼠的胰岛素抵抗,上调 IRS-2, PI3K p85, Akt2 mRNA 表达水平,上调胰腺 IRS-2, PI3K p85, Akt2, p-IRS2, p-PI3K p85, p-Akt2 蛋白表达,说明葛根芩连汤可通过恢复 IRS-2/PI3K/Akt 信号转导通路的活性,达到保护胰岛  $\beta$  细胞的作用,从而改善大鼠的 IR 状态<sup>[9]</sup>。

以上报道证实中药可通过改善胰腺 PI3K/Akt 信号通路的异常,从而维持胰岛  $\beta$  细胞的细胞周期,促进胰岛  $\beta$  细胞的增殖,恢复胰岛  $\beta$  细胞正常分泌胰岛素的功能,保护胰岛  $\beta$  细胞,达到干预糖尿病的效果。见表 1。

表 1 中药对胰腺 PI3K/Akt 通路相关 mRNA 及蛋白表达的影响  
Table 1 Effect of traditional Chinese medicine of mRNA and protein expressions relating to PI3K/Akt pathway in pancreas

| 名称                   | PI3K/Akt 通路相关 mRNA 表达        | PI3K/Akt 通路相关蛋白表达                                             |
|----------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| 丝胶 <sup>[6]</sup>    | IR ↑ ,IRS-1 ↑ ,PI3K ↑ ,Akt ↑ | IR ↑ ,IRS-1 ↑ ,PI3K ↑ ,Akt ↑                                  |
| 番茄红素 <sup>[7]</sup>  | -                            | p-PI3K ↑ ,p-Akt ↑ ,GSK-3 ↓                                    |
| 白背三七 <sup>[8]</sup>  | Akt ↑ ,PI3K ↑ ,PDK-1 ↑       | Akt ↑ ,p-Akt ↑ ,PI3K ↑ ,PDK-1 ↑                               |
| 葛根苓连汤 <sup>[9]</sup> | IRS-2 ↑ ,PI3K p85 ↑ ,Akt2 ↑  | IRS-2 ↑ ,PI3K p85 ↑ ,Akt2 ↑ ,p-IRS2 ↑ ,p-PI3K p85 ↑ ,p-Akt2 ↑ |

注: ↑ . 升高; ↓ . 降低(表 2 ~ 4 同)。

**1.2 中药通过肝脏 PI3K/Akt 通路对糖尿病的干预作用** 肝脏作为胰岛素作用的主要靶器官,在葡萄糖和脂代谢过程中起重要的作用,机体在胰岛素抵抗状态下,胰岛素对肝脏糖异生的调控作用减弱,肝脏葡萄糖输出作用增强,肝糖原合成作用减弱,导致血糖水平升高<sup>[10]</sup>。桦褐孔菌多糖(IOPS)是桦褐孔菌的主要活性成分,常被应用于癌症、肝病、糖尿病等多种疾病的防治。WANG 等<sup>[11]</sup>研究发现 IOPS 能提高高糖高脂饮食和链脲佐菌素(STZ)联合诱导的 T2DM 小鼠肝脏 PI3K p85 ,p-Akt 蛋白表达水平,激活 PI3K/Akt 信号通路,起到对抗糖尿病的作用,并认为 IOPS 可能是一种很有前景的治疗糖尿病的功能性食品或药物。黄芪甲苷是黄芪的主要药效成分之一,具有抗炎、抗氧化、抗癌、调节机体能量代谢、保护神经等作用。徐源等<sup>[12]</sup>发现黄芪甲苷具有降血糖作用,其作用机制可能是通过激活 PI3K/Akt 信号通路,增加 PI3K p85 ,p-Akt 及其下游分子葡萄糖转运蛋 4( GLUT4)蛋白的表达,提高肝脏中葡萄糖酵解,使血糖恢复到正常水平。有报道青钱柳双瓜袋泡茶(青钱柳叶、高良姜、桑叶、苦瓜、木瓜、蒲公英)对糖尿病大鼠糖脂代谢的调节作用显著,经其治疗后的大鼠肝脏 IRS-2 ,PI3K ,Akt2 ,腺嘌呤核糖核苷酸依赖的蛋白激酶 α( AMPKα) mRNA 表达水平上调,同时肝脏 IRS-2 ,PI3K p85 ,p-Akt ,Akt ,AMPKα 的蛋白表达也进一步上调,改善肝脏组织对葡萄糖和脂肪的摄取和利用,起到降糖降脂的作用,调节糖脂代谢<sup>[13]</sup>。明日叶查尔酮是明日叶中具有抗氧化、降血糖、改善胰岛素抵抗等功能的生物活性成分。刘贝等<sup>[14]</sup>研究发现明日叶查尔酮灌胃 T2DM 大鼠后,大鼠肝脏组织的 PI3K 和 Akt mRNA 与磷酸化表达水平均明显上调,达到治疗的效果。津力达颗粒具有益气养阴,健脾运津的功效。刘颐轩等<sup>[15]</sup>的研究结果显示津力达可以升高肝脏 INSR ,IRS-1 ,Akt , GLUT2 mRNA 表达水平,降低肝脏 p-IRS-1 /IRS-1 表达水平,同时升高肝脏 p-Akt /Akt 表达水平,发挥改

善胰岛素抵抗,纠正糖脂代谢紊乱的作用。六味地黄汤出自《景岳全书》卷五十三,具有滋阴补肾,肾阴亏虚的功效,现代研究发现其有治疗糖尿病的作用。邢瑞<sup>[16]</sup>研究发现六味地黄汤可以上调糖尿病大鼠 p-PI3K ,p110 ,p-Akt 蛋白表达水平,调节 PI3K /Akt 信号通路的磷酸化水平,从而改善胰岛素抵抗,降低血糖,达到治疗糖尿病的目的。大量研究发现洋参御糖丸、桑瓜饮、丹蛭降糖胶囊、辛开苦降方、岩藻黄素、南瓜多糖、葛根黄酮、普洱茶褐素、高剂量糖肝煎、梓醇、沙棘果油(SBFO)提取物、秀丽石蕊提取物、丝胶等均能从改善肝脏 PI3K/Akt 信号通路,干预胰岛素抵抗,达到治疗糖尿病的效果<sup>[17-27]</sup>。

**1.3 中药通过骨骼肌 PI3K/Akt 通路对糖尿病的干预作用** 骨骼肌是胰岛素作用的主要靶组织,对血糖调节起着至关重要的作用,糖尿病患者骨骼肌细胞葡萄糖转运功能受损是导致糖代谢异常的一个重要原因,因此改善骨骼肌胰岛素抵抗对于糖尿病治疗至关重要<sup>[28]</sup>。山奈酚属黄酮类化合物,来源于姜科植物山柰的根茎,因其抗癌、抗炎、抗氧化、抗菌、抗病毒等多种功效而受到人们的广泛关注。张苗等<sup>[29]</sup>通过对自发型 T2DM KKAY 小鼠进行山奈酚灌胃给药治疗后,经检测发现山奈酚可以显著降低 KKAY 小鼠体质量、空腹血糖(FBG),且上调骨骼肌中 PI3K ,Akt ,GLUT4 mRNA 表达,进一步上调 Akt , GLUT4 蛋白表达,提示山奈酚可能通过 PI3K /Akt / GLUT4 胰岛素信号转导途径发挥作用。中药降糖复方水提取物(WEJTD)按地锦草-丹参-生黄芪-知母-黄连片 3 : 4 : 2 : 2 : 1 水提制备。洪金妮等<sup>[30]</sup>通过研究 WEJTD 对自发性 T2DM 模型 KK-Ay 小鼠骨骼肌糖代谢的作用发现,WEJTD 可显著下调小鼠血清胰岛素、骨骼肌中 GSK-3β mRNA 水平,上调骨骼肌中 IRS-1 ,PI3K ,Akt ,GLUT4 ,糖原合成酶(GS) mRNA 水平,说明 WEJTD 通过上调 PI3K /Akt 信号通路,上调 IRS-1 ,PI3K ,Akt mRNA ,进一步上调促进糖原合成以及加快葡萄糖酵解的 GS ,GLUT4 的表达水平,

从而降低血糖水平。师林等<sup>[31]</sup>经实验证明,健脾化湿方可以改善脾虚痰湿型糖尿病大鼠的糖脂代谢,缓解大鼠的胰岛素抵抗,且骨骼肌组织中 PI3K, p-Akt 蛋白表达显著上升,为防治脾虚痰湿型糖尿病提供相关的靶点。钟文等<sup>[32]</sup>发现经参芪复方治疗后,糖尿病大鼠腓肠肌类胰岛素一号增长因子(IGF-1),PI3K,Akt 以及核糖体 s6 激酶(s6k)蛋白表达水平均有明显升高,激活 IGF-1/PI3K/Akt 蛋白质合成代谢相关通路,达到保护骨骼肌的效果。白虎二地汤为白虎汤加减,由生石膏、知母、地锦草、地骨皮、黄连片、鬼箭羽 6 味中药组成,其基础方白虎汤出自《伤寒论》。陈璇等<sup>[33]</sup>研究发现白虎二地汤能改善 IR,明显降低大鼠骨骼肌 IRS-1 蛋白的表达,上调大鼠骨骼肌 PI3K p85 蛋白表达水平,说明白虎二地汤降低血糖、改善胰岛素抵抗的作用可能与其对骨骼肌 PI3K 信号通路有关。有研究发现岩藻黄素、秀丽石蕊提取物等均从激活骨骼肌 PI3K/Akt 信号通路,使 T2DM 大鼠血糖降低,达到治疗的目的<sup>[21,26]</sup>。

**1.4 中药通过脂肪组织 PI3K/Akt 通路对糖尿病的干预作用** 脂肪组织是胰岛素作用的重要靶组织,同时脂肪组织是产生外周胰岛素抵抗的重要部位,所以基于脂肪组织 PI3K/Akt 通路研究中药对糖尿病的作用机制非常必要<sup>[34]</sup>。植物醇是植物叶绿素分子上一个支链,草食动物采食富含叶绿素的植物后,经消化可释放出叶绿醇。WANG 等<sup>[35]</sup>通过给高脂高果糖饮食小鼠腹腔注射植物醇治疗后,发现小鼠腹股沟皮下脂肪组织磷酸化的叉形头转录因子 O1(p-FoxO1),过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )以及重组人 CCAAT 增强子结合蛋白  $\alpha$ (C/EBP $\alpha$ )的表达水平升高,p-PI3K/PI3K 和 p-Akt/Akt,磷酸化的 Akt 底物 160(p-AS160)/AS160 以及 GLUT4 的蛋白表达水平也有显著的提高,PI3K/Akt 信号通路的激活使得脂肪细胞数量和葡萄糖耐量增加,这为植物激素作为潜在的营养剂来对抗 T2DM 提供了很好的理论依据。戴冰等<sup>[36]</sup>采用实时荧光定量 PCR 技术,从 mRNA 水平发现六味地黄汤及其水提醇溶部位均可上调 T2DM 大鼠脂肪组织中的关键因子 IRS-2,PI3K,Akt 的表达水平,证明其作用机制是通过激活 PI3K/Akt 信号通路,以此降低 T2DM 大鼠血糖,干预胰岛素抵抗。紫檀芪是一种来源于紫檀的有效成分,紫檀芪有抗癌、抗炎、抗氧化的作用。研究显示,紫檀芪可促进 T2DM 胰岛素抵抗大鼠肾周白色脂肪组织中的 PPAR 和 PI3K 蛋白的表

达水平,提高胰岛素敏感指数,改善胰岛素抵抗状态<sup>[37]</sup>。洋参御糖丸具有益气补肾、滋阴生津、活血通络的功效<sup>[38]</sup>。隋艳波等<sup>[39]</sup>报道洋参御糖丸可能通过增加 DM 大鼠脂肪组织 IRS-1, GLUT4, PI3K p85 蛋白的表达,恢复胰岛素 PI3K 信号转导,进而发挥和改善胰岛素抵抗和降糖降脂的作用。中药对胰岛素靶器官 PI3K/Akt 通路相关 mRNA 及蛋白表达的影响见表 2。

**1.5 中药通过脑组织 PI3K/Akt 通路对糖尿病的干预作用** 糖尿病认知功能障碍是糖尿病发生过程中的主要并发症,表现为记忆功能减退,有研究发现大脑也是胰岛素敏感器官,其在葡萄糖代谢和能量调节中的功能得到认可<sup>[40]</sup>。玉米黄质是一种含氧的类胡萝卜素,是黄玉米降糖的活性成分。ZHOU 等<sup>[41]</sup>发现糖尿病大鼠灌胃玉米黄质可以上调海马组织 PI3K,Akt 蛋白的表达水平,同时下调核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)活性而减轻糖尿病的相对认知功能障碍,同时腹腔注射 PI3K 抑制剂 LY294002 进行验证发现对玉米黄质升高 p-Akt 有抑制作用,说明玉米黄质改善糖尿病大鼠认知与 Akt/NF- $\kappa$ B 途径相关。蛇床子素是蛇床子抗心律失常、增强免疫功能、降血糖的有效成分。有学者报道,蛇床子乙素可以改善糖尿病大鼠的学习记忆能力,降低 p-Akt 蛋白的表达,且此作用在使用 LY294002 阻断 PI3K 后更为明显,以此推断这种保护作用可能是通过抑制 PI3K/Akt 信号通路减轻炎症反应来实现的<sup>[42]</sup>。师林等<sup>[43]</sup>研究发现加味苓桂术甘汤联合限食对脾虚痰湿型糖尿病脑病大鼠的作用,发现可以改善大鼠糖脂代谢,增强学习记忆能力,海马组织 PI3K,Akt 蛋白表达水平上调,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)表达水平降低,故认为其机制可能与调节 PI3K/Akt/mTOR 通路有关。莱菔硫烷是硫代葡萄糖苷的一种水解产物,是蔬菜中防癌、抗癌效果最好的天然活性物质之一。王耕银<sup>[44]</sup>发现莱菔硫烷可降低糖尿病大鼠血糖、增加体质质量、显著增加存活的海马神经元数目,有效改善糖尿病大鼠的认知功能障碍,升高 p-Akt,p-GSK-3 $\beta$  的表达水平,且 PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  通路抑制剂 LY294002 抵消了莱菔硫烷的神经保护作用,提示 PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  信号通路的改善可能是莱菔硫烷减轻糖尿病大鼠认知功能障碍的机制。

**1.6 中药通过肾脏 PI3K/Akt 通路对糖尿病的干预作用** 糖尿病肾病是糖尿病患者最重要的合并症之一,及时防治对于延缓糖尿病肾病的意义重大,研究也迫在眉睫<sup>[45]</sup>。杨辰等<sup>[46]</sup>研究发现,中药黄芪菟

表 2 中药对胰岛素靶器官 PI3K/Akt 通路相关 mRNA 及蛋白表达量的影响

Table 2 Effect of traditional Chinese medicine on mRNA and protein expressions relating to PI3K/Akt pathway ininsulin target organs

| 靶器官  | 名称                                | PI3K/Akt 通路相关 mRNA 表达                              | PI3K/Akt 通路相关蛋白表达                                                                     |
|------|-----------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 肝脏   | 桦褐孔菌多糖 <sup>[11]</sup>            | —                                                  | PI3K p85 ↑ ,p-Akt( ser473) ↑                                                          |
|      | 黄芪甲苷 <sup>[12]</sup>              | —                                                  | IRS-2 ↑ ,PI3K p85 ↑ ,p-Akt ↑ ,GLUT4 ↑                                                 |
|      | 青钱柳双瓜袋泡茶 <sup>[13]</sup>          | IRS-2 ↑ ,PI3K ↑ ,Akt2 ↑ ,AMPKα ↑                   | IRS-2 ↑ ,PI3K p85 ↑ ,p-Akt ↑ ,Akt ↑ ,AMPKα ↑                                          |
|      | 明日叶查尔酮 <sup>[14]</sup>            | PI3K ↑ ,Akt ↑                                      | p-PI3K ↑ ,p-Akt ↑                                                                     |
|      | 津力达颗粒 <sup>[15]</sup>             | INSR ↑ ,IRS-1 ↑ ,Akt ↑ ,GLUT2 ↑                    | p-Akt/Akt ↑ ,p-IRS-1/IRS-1 ↓                                                          |
|      | 六味地黄汤 <sup>[16]</sup>             | —                                                  | p-PI3K p110 ↑ ,p-Akt ↑                                                                |
| 骨骼肌  | 山奈酚 <sup>[29]</sup>               | PI3K ↑ ,Akt ↑ ,GLUT-4 ↑                            | Akt ↑ ,GLUT4 ↑                                                                        |
|      | 中药降糖复方水提取物 <sup>[30]</sup>        | GSK-3β ↓ IRS-1 ↑ ,PI3K ↑ ,Akt ↑ ,<br>GLUT4 ↑ ,GS ↑ | —                                                                                     |
|      | 健脾化湿方 <sup>[31]</sup>             | —                                                  | PI3K ↑ ,p-Akt ↑ ,                                                                     |
|      | 参芪复方 <sup>[32]</sup>              | —                                                  | IGF-1 ↑ ,PI3K ↑ ,Akt ↑ ,S6K ↑                                                         |
|      | 白虎二地汤 <sup>[33]</sup>             | —                                                  | IRS-1 ↓ ,PI3K p85 ↑                                                                   |
|      | 植物醇 <sup>[35]</sup>               | —                                                  | p-FoxO1 ↑ ,PPARγ ↑ ,p-PI3K/PI3K ↑ p-Akt/<br>Akt ↑ ,p-AS160/AS160 ↑ ,GLUT4 ↑ ,C/EBPα ↑ |
| 脂肪组织 | 六味地黄汤及其水提醇溶<br>部位 <sup>[36]</sup> | IRS-2 ↑ ,PI3K ↑ ,Akt ↑                             | —                                                                                     |
|      | 紫檀芪 <sup>[37]</sup>               | —                                                  | PPAR ↑ ,PI3K ↑                                                                        |
|      | 洋参御糖丸 <sup>[38]</sup>             | —                                                  | IRS-1 ↑ ,GLUT4 ↑ ,PI3K p85 ↑                                                          |
|      |                                   |                                                    |                                                                                       |

箭合剂可下调糖尿病大鼠肾脏磷酸化 S6K 蛋白及 mRNA 水平,磷酸化 Akt( Thr308 ) 蛋白, Akt mRNA 的表达水平,上调第 10 号染色体缺失的磷酸酶和张力蛋白同源缺失基因( PTEN ) 蛋白及 PTEN mRNA 表达水平,不同程度的改善对糖尿病大鼠肾皮质 PI3K/Akt/mTOR 信号通路各个相关蛋白的异常变化,达到治疗目的。刘颖<sup>[47]</sup>发现通心络能够显著的降低糖尿病大鼠的血糖,尿素氮,血肌酐,24 h 尿蛋白含量,同时提升肌酐清除率,改善糖尿病大鼠的肾脏病变,并且证明了这种改善与 PI3K/mTOR 信号通路密切相关。童楠等<sup>[48]</sup>通过对益肾颗粒(由黄芪、太子参、山萸肉、当归、生地黄、丹参等组成)干预糖尿病肾病小鼠的研究发现,益肾颗粒可以减轻糖尿病肾病大鼠肾脏病理改变,同时降低肾脏病变相关指标血肌酐,尿素氮,24 h 尿蛋白含量以及降低与胰岛素抵抗相关指标空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇的含量降低,并认为与降低 PI3K/Akt 通路中的 PI3K, p-Akt, p-mTOR 蛋白表达有关。苦瓜皂苷是苦瓜的活性成分之一。苦瓜皂苷对 T2DM 小鼠肾小管间质纤维化具有减轻和延缓的效果,经其治疗的小鼠肾组织 PI3K/Akt 通路中的关键因子 PTEN 的表达水平上调,而 p-PI3K, PI3K p85, p-Akt 的表达水平下调,进而达到保护糖尿病大鼠肾组织以及防治

糖尿病的作用<sup>[49]</sup>。有学者研究发现糖肾一号胶囊具有降低血糖、血脂、尿微量白蛋白以及提高肾组织 PI3K 蛋白表达,延缓肾脏纤维化的作用,且有剂量依赖关系<sup>[50]</sup>。HUANG 等<sup>[51]</sup>发经祛风通络汤干预后的糖尿病大鼠肾脏纤维化程度减轻,24 h 尿蛋白减少幅度上升,同时 p-PI3K, p-Akt, PI3K, Akt mRNA 表达水平降低,说明祛风通络汤改善糖尿病肾病相关指标是通过逆转 PI3K/Akt 信号通路实现的。有研究报道益气化痰汤、黄葵胶囊、糖肾平等均能激活肾脏 PI3K/Akt 信号通路,干预 T2DM,为防治 T2DM 提供相应的靶点<sup>[52-54]</sup>。

**1.7 中药通过心脏 PI3K/Akt 通路对糖尿病的干预作用** 糖尿病心肌病是一种常见的糖尿病心血管并发症,研究显示,糖尿病并发的心血管疾病成为近年来糖尿病患者的主要致死、致残原因<sup>[55]</sup>。有学者发现荞麦花叶总黄酮对 T2DM 大鼠心肌损伤具有保护作用,在荞麦花叶总黄酮干扰下心脏组织 PI3K 蛋白的表达显著增强,认为其机制可能与激活 PI3K/Akt 信号通路有关<sup>[56]</sup>。

**1.8 中药通过睾丸 PI3K/Akt 通路对糖尿病的干预作用** 糖尿病睾丸功能障碍是糖尿病患者的主要继发并发症之一,其发病率在全世界范围内增加,严重影响患者的生活质量<sup>[57]</sup>。SHI 等<sup>[58]</sup>发现给

予糖尿病大鼠枸杞多糖(40 mg·kg<sup>-1</sup>)可显著恢复  
睾丸功能,明显改善睾丸组织病理结构,显著提高  
抗氧化酶活性,同时发现 p-PI3K 和 p-Akt 蛋白表  
达显著上调,故认为枸杞多糖抑制 PI3K/Akt 途径

介导的睾丸过度自噬可能是其对糖尿病睾丸功能  
障碍的保护作用靶点。中药对糖尿病并发症相关  
器官的 PI3K/Akt 通路相关 mRNA 及蛋白表达的  
影响见表 3。

表 3 中药对糖尿病并发症相关器官 PI3K/Akt 通路相关 mRNA 及蛋白表达量的影响  
Table 3 Effect of traditional Chinese medicine on mRNA and protein expressions relating to PI3K/Akt pathway in diabetic complication-related organs

| 器官  | 名称                      | PI3K/Akt 通路相关 mRNA 表达 | PI3K/Akt 通路相关蛋白表达                |
|-----|-------------------------|-----------------------|----------------------------------|
| 脑组织 | 玉米黄质 <sup>[41]</sup>    | —                     | PI3K ↑ ,Akt ↑ ,NF-κB ↓           |
|     | 蛇床子素 <sup>[42]</sup>    | —                     | p-Akt ↑                          |
|     | 加味苓桂术甘汤 <sup>[43]</sup> | —                     | PI3K ↑ ,Akt ↑ ,mTOR ↓            |
|     | 莱菔硫烷 <sup>[44]</sup>    | —                     | p-Akt ↑ ,p-GSK-3β ↑              |
| 肾脏  | 黄芪菟箭合剂 <sup>[46]</sup>  | S6K ↓ ,Akt ↓ ,PTEN ↑  | p-S6K ↓ ,p-Akt(Thr308) ↓ ,PTEN ↑ |
|     | 通心络 <sup>[47]</sup>     | —                     | p-PI3K ↓ ,p-mTOR ↓               |
|     | 益肾颗粒 <sup>[48]</sup>    | —                     | PI3K ↓ ,p-Akt ↓ ,p-mTOR ↓        |
|     | 苦瓜皂苷 <sup>[49]</sup>    | —                     | PTEN ↑ ,p-PI3K p85 ↓ ,p-Akt ↓    |
|     | 糖肾一号胶囊 <sup>[50]</sup>  | —                     | PI3K ↑                           |
|     | 祛风通络汤 <sup>[51]</sup>   | PI3K ↓ ,Akt ↓         | p-PI3K ↓ ,p-Akt ↓                |
| 心脏  | 荞麦花叶总黄酮 <sup>[56]</sup> | —                     | PI3K ↑                           |
| 睾丸  | 枸杞多糖 <sup>[58]</sup>    | —                     | p-PI3K ↑ ,p-Akt ↑                |

2 基于 PI3K/Akt 通路的中药干预糖尿病的体外实验

龚又明等<sup>[59]</sup>通过对小檗碱改善 HepG2 胰岛素抵抗细胞胰岛素抵抗的机制研究发现,经小檗碱治疗后 HepG2 细胞 PI3K p85, GLUT1 蛋白表达上调,且其 Akt1 蛋白表达下调,激活 PI3K/Akt 信号通路,从而提高细胞的葡萄糖分解能力。WANG 等<sup>[35]</sup>通过体外实验发现,植物醇可显著提高 3T3-L1 细胞 p-PI3K/PI3K, p-Akt/Akt 和 pFoxO1/FoXO1, 激活 PI3K/Akt 信号通路,从而增强高脂高果糖饮食小鼠的脂肪细胞数量和葡萄糖耐受性。李蕾等<sup>[60]</sup>发现明日叶查尔酮可以上调大鼠 L6 成肌细胞 PI3K, Akt mRNA 水平以及 Akt, GLUT4 蛋白表达水平,恢复糖尿病大鼠 L6 成肌细胞 PI3K/Akt/GLUT4 信号通路,以此增强对葡萄糖的酵解,改善 L6 成肌细胞的胰岛素抵抗状况,以此达到降糖的目的。YAN 等<sup>[24]</sup>经实验证明,梓醇能减轻葡萄糖胺诱导的 HepG2 细胞的胰岛素抵抗,降低肝糖异生和增加肝糖原合成并认为与恢复了 PI3K/Akt 通路,为验证本实验结果,作者用 PI3K 抑制剂 LY294002 做预处理,发现抑制了梓醇对葡萄糖胺诱导的 HepG2 细胞糖异生和增加糖原合成的影响,并且抑制了梓醇对葡萄糖胺

诱导的胰岛素抵抗的抑制作用,所以作者认为这些结果提示梓醇是通过作用于 AMPK/NOX4/PI3K/Akt 途径改善 T2DM 的胰岛素抵抗。有学者通过实验发现沙棘果油提取物(SBFO)提取物能有效地提高胰岛素抵抗 HepG2 细胞的葡萄糖摄取,降低血糖,能促进 PI3K 和 GS 的表达,同时抑制 GSK-3β 的表达。因此,SBFO 提取物通过 PI3K/Akt 信号通路在减轻 HepG2 细胞和糖尿病大鼠的 T2DM 中发挥了积极作用,并可用于未来功能性食品和膳食补充剂的开发<sup>[25]</sup>。中药对细胞 PI3K/Akt 通路相关 mRNA 及蛋白表达的影响见表 4。

3 讨论

临床流行病学研究报道中国是全球糖尿病患者人数最多的国家,老年人、经济发达地区居民、超重和肥胖者的糖尿病患病率更高<sup>[61-62]</sup>,且基本为胰岛素抵抗或/和胰岛 β 细胞功能缺失的 T2DM。人体内降低异常血糖的唯一内源性物质为胰岛素,其主要促进组织细胞对葡萄糖的摄取和利用,促进糖原合成,抑制糖异生。胰岛素调控血糖主要通过 PI3K/Akt 信号通路,该通路通过介导生物生长、葡萄糖稳态、脂质代谢等关键细胞生理过程发挥调控血糖作用<sup>[63]</sup>, PI3K/Akt 信号通路异常是糖尿病

表 4 中药对细胞 PI3K/Akt 通路相关 mRNA 及蛋白表达量的影响

Table 4 Effect of traditional Chinese medicine on mRNA and protein expressions relating to PI3K/Akt pathway

| 细胞种类      | 名称                      | PI3K/Akt 通路相关 mRNA 表达 | PI3K/Akt 通路相关蛋白表达                          |
|-----------|-------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|
| L6 成肌细胞   | 明日叶查尔酮 <sup>[60]</sup>  | PI3K ↑ ,Akt ↑         | Akt ↑ ,GLUT4 ↑                             |
| 3T3-L1 细胞 | 植物醇 <sup>[35]</sup>     | —                     | p-PI3K/PI3K ↑ ,p-Akt/Akt ↑ ,pFoxO1/FoXO1 ↑ |
| HepG2 细胞  | 小檗碱 <sup>[59]</sup>     | —                     | PI3K p85 ↑ ,GLUT1 ↑ ,Akt1 ↓                |
|           | 梓醇 <sup>[24]</sup>      | —                     | p-Akt ↑ ,P-FOXO1 ↑ ,p-GSK3 ↑ ,p-GS ↓       |
|           | 沙棘果油提取物 <sup>[25]</sup> | PI3K ↑ GSK3β ↓ GS ↑   | PI3K ↑ ,GSK3β ↓ ,GS ↑                      |

发生的最根本原因,目前学者研究药物的抗糖尿病机制除多集中在 PI3K/Akt 信号通道上,此外也有研究 AMPK 等其他信号通路。

近年来基于 PI3K/Akt 信号通路的抗糖尿病的作用机制研究涉及到多个效应器官,本文分别对前人关于中药通过胰岛、肝脏、骨骼肌等 PI3K/Akt 通路上 8 个不同效应点的抗糖尿病作用研究进行了总结与分析,有利于人们更为准确、全面地认识糖尿病的病因病机,为临床合理设计抗糖尿病治疗方案提供参考,也为临床合理评价抗糖尿病药物的治疗作用提供借鉴。

本文将前人基于 PI3K/Akt 通路的中药抗糖尿病作用机制按组织器官归为 2 类,一类是直接参与胰岛素分泌或胰岛素介导血糖转化密不可分的器官,如胰岛、肝脏、骨骼肌、脂肪组织等,一类是血糖异常明显影响生理功能的器官,即并发症,如脑组织、心脏、肾脏、睾丸等,这些靶点均与糖尿病的发生、发展密切相关,且均与 PI3K/Akt 通路转导有密切联系。如此归类既有助于客观认识糖尿病,更为新的抗糖尿病药物或制剂的机制研究提供充实的应用与指导价值。

此外,本文的研究内容较好地揭示了中药防治糖尿病具有多途径、多靶点的综合作用,既具有明显的降血糖作用,又可能具有较好的防治糖尿病并发症的作用。这些综合作用的体现与中医的配伍用药密切相关,这也正是中医药抗糖尿病的特色与优势所在。

[参考文献]

[ 1 ] 纪立伟,郭立新. 糖尿病治疗临床药物指导手册 [M]. 北京:人民卫生出版社,2014:10.  
[ 2 ] Guariguata L, Whiting D R, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence in adults for 2013 and projections for 2035[J]. Diabetes Res Clin Pract,2014, 103(2):137-149.

[ 3 ] HUANG X J, LIU G H, GUO J, et al. The PI3K/Akt pathway in obesity and type 2 diabetes[J]. Int J Biol Sci,2018,14(11):1483-1496.  
[ 4 ] Fruman D A, Rommel C. PI3K and cancer: lessons, challenges and opportunities[J]. Nat Rev Drug Discov, 2014,13(2):140-156.  
[ 5 ] Velazquez-Garcia S, Valle S, Rosa T C, et al. Activation of protein kinase C-ζin pancreatic β-cells *in vivo* improves glucose tolerance and induces β-cell expansion via mTOR activation [J]. Diabetes, 2011, 60 ( 10 ): 2546-2559.  
[ 6 ] 刘美晓,孙一婵,侯丽娜,等. 丝胶对 2 型糖尿病大鼠胰腺胰岛素 PI3K-Akt 信号通路的调节作用[J]. 解剖学报,2016,47(6):807-811.  
[ 7 ] 王恩芳,刘曙玮. 番茄红素通过激活 PI3K/Akt 信号通路对 2 型糖尿病小鼠治疗机制研究[J]. 实用糖尿病杂志,2015,11(5):35-37.  
[ 8 ] 杨萍. 白背三七的体内降血糖作用及其对小鼠 Akt/PI3K 信号通路的影响[D]. 苏州:苏州大学,2015.  
[ 9 ] 周琦,朱向东,仝小林,等. 葛根芩连汤对 2 型糖尿病模型大鼠胰岛细胞 IRS-2/PI3K-Akt 通路的影响[J]. 中医杂志,2018,59(11):973-977.  
[10] Titchenell P M, Quinn W J, LU M, et al. Direct hepatocyte insulin signaling is required for lipogenesis but is dispensable for the suppression of glucose production[J]. Cell Metab,2016,23(6):1154-1166.  
[11] WANG J, WANG C, LI S, et al. Anti-diabetic effects of Inonotusobliquus polysaccharides in streptozotocin-induced type 2 diabetic mice and potential mechanism via PI3K-Akt signalpathway[J]. Biomed Pharmacother, 2017,95(10):1669-1677.  
[12] 徐源,黄存东,李竹青,等. 黄芪甲苷对糖尿病大鼠肝损伤保护作用及其机制研究[J]. 安徽医科大学学报,2017,52(12):1823-1829.  
[13] 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.  
[14] 刘贝,孙建平,赵阳,等. 明日叶查尔酮对糖尿病大鼠

肝细胞 PI3K 和 Akt mRNA 表达的影响[J]. 卫生研究,2013,42(3):466-469.

[15] 刘颐轩,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.

[16] 邢瑞. 六味地黄汤对 2 型糖尿病大鼠的干预作用及对 PI3K/P110、Akt 蛋白磷酸化水平的影响[D]. 长沙:湖南中医药大学,2014.

[17] 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.

[18] 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.

[19] 李中南,方朝晖,熊园园,等. 丹蛭降糖胶囊对糖尿病大鼠肝脏 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. 上海中医药杂志,2015,49(9):67-70.

[20] 张先慧,胡照娟,张艳红,等. 辛开苦降方对初发 2 型糖尿病 KK 小鼠肝脏胰岛素抵抗及 IRS-2/PI3K 通路的影响(英文)[J]. 中华中医药杂志,2015,30(5):1774-1779.

[21] 吴天宸. 岩藻黄素降血糖机理的研究[D]. 天津:天津科技大学,2016.

[22] 张继媛. 三种植物提取物联合改善 2 型糖尿病小鼠糖脂代谢效果及对肠道菌群的影响研究[D]. 天津:天津农学院,2017.

[23] FAN Y, HE Z W, WANG W, et al. Tangganjian decoction ameliorates type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease in rats by activating the IRS/PI3K/Akt signaling pathway [J]. Biomed Pharmacother,2018,106(9):733-737.

[24] 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,2017,130(12):466-480.

[25] SHAN G, GUO Q, QIN C G, et al. Sea buckthorn fruit oil extract alleviates insulin resistance through the PI3K/Akt signaling pathway in type 2 diabetes mellitus cells and rats [J]. J Agr Food Chem, 2017, 65 (7): 1328-1336.

[26] Choi J, Kim K J, Koh E J, et al. Gelidium elegans extract ameliorates type 2 diabetes via regulation of MARK and PI3K/Akt signaling[J]. Nutrients,2018,10(1):51-64.

[27] SONG C J, LIU D H, YANG S H, et al. Sericin enhances the insulin PI3K/Akt signaling pathway in the liver of a type 2 diabetes rat model[J]. Exp Ther Med,2018,16(4):3345-3352.

[28] Kraegen E W, James D E, Jenkins A B, et al. Dose-response curves for *in vivo* insulin sensitivity in individual tissues in rats [J]. Am J Physiol,1985,248(3/1):353-362.

[29] 张茁,孙文,刘铜华,等. 山柰酚对 2 型糖尿病小鼠骨骼肌 PI3K-Akt-GLUT4 信号通路的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2016,18(7):1139-1143.

[30] 洪金妮,黎巍威,张宁,等. 中药降糖复方水提取物对 KK-Ay 糖尿病小鼠骨骼肌糖代谢 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. 药物评价研究,2017,40(10):1397-1401.

[31] 师林,杨玉彬,黄颖娟,等. 健脾化湿方对脾虚痰湿型肥胖 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠骨骼肌 PI3K/Akt 通路的影响[J]. 中华中医药杂志,2018,33(2):530-534.

[32] 钟文,谢春光,朱海燕,等. 参芪复方介导 IGF-1/PI3K/Akt 通路干预糖尿病大鼠骨骼肌病变的实验研究[J]. 辽宁中医杂志,2018,45(5):1072-1075,1118.

[33] 陈璇,徐凇峰,汪悦,等. 白虎二地汤改善 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗分子机制的研究[J]. 南京中医药大学学报,2015,31(4):364-367.

[34] Kubota T, Kubota N, Kadowaki T. Imbalanced insulin actions in obesity and type 2 diabetes:key mouse models of insulin signaling pathway [J]. Cell Metab,2017,25(4):797-810.

[35] WANG J B, HU X Q, AI W, et al. Phytol increases adipocyte number and glucose tolerance through activation of PI3K/Akt signaling pathway in mice fed high-fat and high-fructose diet [J]. Biochem Bioph Res Co,2017,489(4):432-438.

[36] 戴冰,吴沁璇,肖子曾,等. 六味地黄汤及其水提醇溶部位对 2 型糖尿病模型大鼠脂肪组织中 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. 中成药,2016,38(2):428-430.

[37] 葛惠娜. 紫檀芪对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢的影响[D]. 郑州:郑州大学,2018.

[38] 谢宁,关慧波,侯淑峰,等. 正交实验法优选洋参御糖丸最佳水提工艺研究[J]. 中华中医药学刊,2007,25(12):2446-2447.

[39] 隋艳波,刘莉,谢宁. 洋参御糖丸对糖尿病大鼠脂肪组织 PI3K 信号通路的调控作用[J]. 中医药学报,2013,41(3):85-87.

[40] LI W, Risacher S L, HUANG E, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with brain atrophy and hypometabolism in the ADNI cohort [J]. Neurology, 2016,87(6):595-600.

[41] ZHOU X, WANG S, DING X, et al. Zeaxanthin improves diabetes-induced cognitive deficit in rats through activating PI3K/Akt signaling pathway [J]. Brain Res

- Bull,2017,132(6):190-198.
- [42] 毛小元,周宏灏,刘昭前. 蛇床子素通过抑制 PI3K/Akt 信号通路减轻糖尿病脑病的炎症反应[J]. 中国老年学杂志,2015,35(17):4743-4746.
- [43] 师林,柯斌,杨玉彬,等. 加味苓桂术甘汤联合限食对脾虚痰湿型糖尿病脑病大鼠海马组织 PI3K/Akt/mTOR 通路的影响[J]. 中药材,2018,41(5):1187-1191.
- [44] 王耕银. PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  通路在莱菔硫烷调控糖尿病大鼠认知功能减退中的作用[D]. 石家庄:河北医科大学,2017.
- [45] 王永胜,杨丽霞,程涛,等. 糖尿病肾病的炎症致病机制与中药防治[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(2):200-207.
- [46] 杨辰,尹德海,朴元林,等. 黄芪菟箭合剂对糖尿病大鼠肾脏 PI3K-Akt-mTOR 信号通路的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2016,17(10):862-866,944.
- [47] 刘颖. 基于 PI3K/mTOR 通路研究通心络对 STZ 糖尿病大鼠肾脏的保护作用[D]. 锦州:锦州医科大学,2018.
- [48] 童楠,张宁. 中药益肾颗粒通过 PI3K/Akt/mTOR 和 LKB1/AMPK/Sirt1 信号通路对糖尿病肾病大鼠的干预作用研究[J]. 中华中医药杂志,2018,33(5):1853-1857.
- [49] 张雅琴,李小宁,吴萍萍,等. 苦瓜皂苷对糖尿病肾病 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. 江苏医药,2015,41(7):750-753,869.
- [50] 苏衍进,王郁金,王琴,等. 糖肾一号胶囊对糖尿病肾病大鼠的作用及其机制研究[J]. 中草药,2017,48(19):4011-4016.
- [51] HUANG W J, FU Q, XIAO Y H, et al. Effect of qufengtongluo decoction on PI3K/Akt signaling pathway in the kidney of type 2 diabetes mellitus rat (GK Rat) with diabetic nephropathy[J]. Evid-Based Compl Alt, 2018,2018(9):1-9.
- [52] 吴学敏,唐新征,刘学耀. 益气化瘀法对糖尿病肾病大鼠 PI3K/Akt 通路影响的实验研究[J]. 四川中医,2016,34(1):48-51.
- [53] 杨晶晶. 基于胰岛素抵抗 IRS1/PI3K/Akt 信号途径探讨黄葵胶囊改善糖尿病肾病足细胞损伤的作用和机制[D]. 南京:南京中医药大学,2017.
- [54] 王颖超. 基于“肾痿”假说的糖肾平对 DKD 大鼠肾脏保护作用及 PI3K/Akt 信号转导通路影响的研究[D]. 北京:北京中医药大学,2014.
- [55] 薛建军,范强,杨丽霞,等. 糖尿病心肌病发病机制及中医药治疗概述[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(22):211-217.
- [56] 闫文娜. 荞麦花叶总黄酮对 2 型糖尿病大鼠心肌损伤及 PI3K 的影响[D]. 石家庄:河北联合大学,2014.
- [57] Al-Roujeaie A S, Abuhashish H M, Ahmed M M, et al. Effect of rutin on diabetic-induced erectile dysfunction: Possible involvement of testicular biomarkers in male rats[J]. Andrologia,2017,49(8):e12737.
- [58] SHI G J, ZHENG J, HAN X X, et al. Lycium barbarum, polysaccharide attenuates diabetic testicular dysfunction via inhibition of the PI3K/Akt pathway-mediated abnormal autophagy in male mice[J]. Cell Tissue Res, 2018,374(3):653-666.
- [59] 龚又明,郑显辉,谢鸣坤,等. 小檗碱对 HepG2 胰岛素抵抗细胞 PI3K/Akt1/GLUT1 信号通路的调控作用[J]. 新中医,2017,49(8):1-4.
- [60] 李蕾,苏妍文,李宇晴,等. 明日叶查尔酮对胰岛素抵抗细胞 PI3K-Akt-GLUT4 信号通路的影响[J]. 卫生研究,2017,46(4):669-671,674.
- [61] Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, HUANG Y, et al. IDF Diabetes Atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040[J]. Diabetes Res Clin Pract,2017,doi:10.1016/j.diabres.2017.03.024.
- [62] Beagley J, Guariguata L, Weil C, et al. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults[J]. Diabetes Res Clin Pract,2014,103(2):150-160.
- [63] 王笑,王甄真,陈雁. PI3K/Akt 信号通路在维持血糖平衡中的作用[J]. 生命科学,2013,25(2):133-139.

[责任编辑 孙丛丛]