

· 论 著 ·

小檗碱通过抑制 PI3K/Akt 对 2 型糖尿病大鼠炎症因子水平和糖脂代谢的影响

贾小玉¹, 赵婷², 尹世伟³, 侯洋洋⁴, 李静⁵

1. 邯郸市第二医院检验科, 河北 邯郸 056001; 2. 邯郸市第一医院核医学科, 河北 邯郸 056007;
3. 邯郸市第一医院试剂科, 河北 邯郸 056007; 4. 邯郸市第二医院核医学科, 河北 邯郸 056001;
5. 邯郸市第二医院心内二科, 河北 邯郸 056001

摘要: **目的** 研究小檗碱基于磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt) 通路对 2 型糖尿病 (T2DM) 大鼠炎症水平和糖脂代谢的影响。**方法** 选取 40 只 SPF 级 SD 雄性大鼠, 其中随机选取 10 只实验大鼠为正常组, 其余 30 只建造 T2DM 模型 [随机分为模型组 (10 只)、二甲双胍阳性对照组 (10 只)、小檗碱组 (10 只)]。检测大鼠血清炎症因子 [肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C-反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)], 脂代谢指标 [低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、游离脂肪酸 (FFA)] 和糖代谢指标 [空腹胰岛素 (FINS)、空腹血糖 (FBG)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)], 检测胰腺组织中 PI3K、Akt 和 p-PI3Kp85 蛋白的表达。**结果** T2DM 模型三个组的血清糖代谢指标 (FBG、FINS、HOMA-IR)、脂代谢指标 (TC、TG、LDL-C、FFA)、炎症因子 (TNF- α 、CRP、IL-1 β) 水平均高于正常组 ($P < 0.05$); T2DM 模型三个组中, 依模型组、二甲双胍阳性对照组、小檗碱组之序, 除 HDL-C 水平递升, 其他指标水平均递降 ($P < 0.05$)。T2DM 模型三个组胰腺组织中的 PI3K、Akt 和 p-PI3Kp85 蛋白相对表达水平均低于正常组 ($P < 0.05$), 且三者表达水平依模型组、二甲双胍阳性对照组、小檗碱组之序递升 ($P < 0.05$)。**结论** 小檗碱能改善 T2DM 大鼠脂代谢紊乱状况, 可抑制其体内炎症反应, 作用机制可能与调控 PI3K/Akt 通路有关。

关键词: 小檗碱; 二甲双胍; 2 型糖尿病; 炎症反应; 脂代谢; 糖代谢; 磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路
中图分类号: R587.1 R-33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2023)12-1831-05

Influence of berberine on inflammatory factor levels and glycolipid metabolism in type 2 diabetes mellitus rats by inhibiting PI3K/Akt

JIA Xiaoyu*, ZHAO Ting, YIN Shiwei, HOU Yangyang, LI Jing

*Laboratory Department of Handan Second Hospital, Handan, Hebei 056001, China

Abstract: Objective To study the effects of berberine on inflammatory factor levels and glucose and lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus (T2DM) rats based on phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) pathway. **Methods** Forty SPF grade SD male rats were selected, of which 10 rats were randomly selected as normal group, and the other 30 rats were constructed as T2DM model rats [divided into model group (10 rats), metformin positive control group (10 rats) and berberine group (10 rats) randomly]. The levels of inflammatory factors [tumor necrosis factor- α (TNF- α), C-reaction protein (CRP), interleukin-1 β (IL-1 β)], lipid metabolism indexes [low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), free fatty acid (FFA)], and glucose metabolism indexes [fasting insulin (FINS), fasting blood glucose (FBG), insulin resistance index (HOMA-IR)]. The expressions of PI3K, Akt and p-PI3Kp85 proteins in pancreatic tissue were detected. **Results** The levels of serum glucose metabolism indexes (FBG, FINS, HOMA-IR), lipid metabolism indexes (TC, TG, LDL-C, FFA) and inflammatory factors (TNF- α , CRP, IL-1 β) in the three T2DM model groups were higher than those in the normal group ($P < 0.05$). Among the three T2DM model groups, except for

HDL-C levels that gradually increased, all other indicator levels decreased gradually in the order of model group, metformin positive control group and berberine group ($P < 0.05$). The relative expression levels of PI3K, Akt and p-PI3Kp85 proteins in pancreatic tissues of the three T2DM model groups were lower than those of the normal group ($P < 0.05$), while the relative expression levels of the three proteins increased sequentially in order of model group, metformin-positive control group and berberine group ($P < 0.05$). **Conclusion** Berberine can improve the disorder of lipid metabolism in T2DM rats and inhibit the inflammatory reaction *in vivo*. The mechanism may be related to the regulation of PI3K/Akt pathway.

Keywords: Berberine; Metformin; Type 2 diabetes mellitus; Inflammation reaction; Lipid metabolism; Glucose metabolism; Phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B signal pathway

Fund program: Hebei Medical Science Research Project Plan (20200428)

近年研究显示,我国2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)发病率呈现逐渐上升的趋势,其对人类生命安全和健康产生极大的威胁^[1]。T2DM在患者中属于慢性炎症,炎症水平的高低能够反映T2DM病情的严重程度^[2]。当T2DM发生时,空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)增加且脂代谢相关水平紊乱^[3]。胰岛素抵抗和脂代谢紊乱具有参与T2DM发病的作用^[4]。研究证实,磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)通路的信号传导出现异常,会导致胰岛素抵抗及T2DM发病^[5]。小檗碱是从黄连中提取出来的季铵类生物碱,对多种慢性病及心血管疾病有治疗作用,主要是因为其内皮依赖性血管舒张作用,能改善糖尿病肾病大鼠肾功能,减轻其肾损伤,同时能降低血糖和血脂^[6]。既往研究证实,小檗碱可升高糖尿病肾病组织中葡萄糖转运蛋白4的表达,延缓肾小管病变^[7]。基于上述背景,本研究探讨小檗碱是否经PI3K/Akt信号通路参与T2DM的发生进展,为临床上此病的诊治提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料 选取40只SPF级SD雄性大鼠,鼠龄为8~10周,体质量为190~220 g,均由广东斯嘉景达生物科技提供,生产许可:SCXK(粤)2020-0052。所有大鼠饲养期间均能进行正常饮食及活动,湿度:55%~75%,温度:15~25℃,昼夜交替时间:12 h。研究经过医院伦理委员会批准(20220324)。

1.2 方法

1.2.1 T2DM模型建立及分组 40只大鼠中选取10只为正常组,其余30只建立T2DM模型,具体操作:实验大鼠采用高糖高脂饲料(江苏省协同医药生物,货号:XTHF60,成分:2.3%胆固醇、21%蔗糖、10.1%精炼猪油、61%普通饲料)进行喂养,4周后对实验大鼠禁食12 h,采用链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)溶液(30 mg/kg)进行腹腔注射,建造T2DM实验大鼠模

型,14 d后检查实验大鼠模型的FBG,当大鼠活动量减少,进食饮水量增多,尿量增加,FBG ≥ 7.8 mmol/L为T2DM,胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) > 2.69 表示大鼠建模成功^[8]。正常组大鼠给予等体积的生理盐水和基础饲料。根据随机分配法,将造模成功实验大鼠分为模型组、二甲双胍阳性对照组、小檗碱组各10只。

1.2.2 干预 实验组给予200 mg/kg小檗碱(西安维斯博生物科技,规格:盐酸小檗碱98%)灌胃。二甲双胍阳性对照组给予1 400 mg/kg二甲双胍(山东明仁福瑞达制药,规格:0.25 g \times 48片/瓶,国药准字H37020003)灌胃。模型组和正常组给予等体积的生理盐水灌胃。1次/d,各组连续干预2周。

1.2.3 空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、FBG、HOMA-IR测定 所有大鼠均进行禁食12 h,使用QS-B血糖仪(南京先势医疗器械)对大鼠FBG水平进行检测。放射免疫法(试剂盒购自上海恒远生物科技)对大鼠FINS水平进行检测, HOMA-IR = FINS \times FBG/22.5。

1.2.4 脂代谢指标测定 采用10%水合氯醛将大鼠麻醉后,采集腹主动脉血3 mL,1 358.37 \times g下行离心15 min后提取出血清。采用YY/T 0654-2017全自动生化分析仪(南京贝登医疗)对低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、三酰甘油(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)进行检测,采用改良比色法对游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)水平进行检测,试剂盒购自厦门精川自动化科技。

1.2.5 炎症因子测定 酶联免疫法具体步骤:将碳酸盐包被好的酶标板放置在室温中30 min,随后将100 μ L稀释液稀释的血清标本加入到聚苯乙烯板的反应孔中,放置到37℃水浴中20 min,洗涤、吸干。将200 μ L酶标抗体加入到反应孔中,在室温下放置30

min。在反应孔中加入 200 μ L 底物,在室温中静置 10 min。然后再将 50 μ L 终止液加入到反应孔中,终止反应,采用酶标仪对反应孔中的吸光度进行测定,在波长为 450 nm 处分析肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素-1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)水平。

1.2.6 PI3K/Akt 通路蛋白检测 PI3K/Akt 通路蛋白上样量 2~5 μ g,采用 Western-blot 法检测,具体步骤:取出冻存好的 100 mg 胰腺组织,在冰上对其进行研磨粉碎,随后将其置于事先准备好的匀浆器中,通过 452.79 \times g 离心处理后提取沉淀,滴加裂解液、反复冻融后,3 773.25 \times g 离心处理,提取上清液。滴加 10%的分离胶,封闭,吸干水分,给予 5%的浓缩胶灌注,凝固后,将其在电泳槽中固定,加 5 μ L 标记物、变性蛋白样品,电泳干预 30 min,待蛋白分离胶底,结束电泳;转膜成功后将硝酸纤维素膜在 5%的脱脂奶粉中封闭固定 1 h,加一抗(PI3K、Akt 1 : 1 000,杭州昊鑫生物科技)孵育,经过震荡洗膜后加二抗(PI3K、Akt 1 : 10 000,杭州昊鑫生物科技),孵育,再次震荡洗膜,使用红外荧光成像系统分析结果。以 β -actin 为内参。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件处理数据。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用 ANOVA 方差分析及两两比较的 SNK-*q* 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清糖代谢指标 T2DM 模型三个组的 FBG、

FINS 和 HOMA-IR 水平高于正常组($P<0.05$);T2DM 模型三组中,FBG、FINS 和 HOMA-IR 水平依模型组、二甲双胍阳性对照组、小檗碱组之序递降($P<0.05$)。见表 1。

2.2 血清脂代谢指标 T2DM 模型三个组的 TC、TG、LDL-C 和 FFA 水平均高于正常组,HDL-C 水平均低于正常组($P<0.05$);T2DM 模型三组中,TC、TG、LDL-C 和 FFA 水平依模型组、二甲双胍阳性对照组、小檗碱组之序递降,HDL-C 水平则递升($P<0.05$)。见表 2。

2.3 血清炎症因子水平 T2DM 模型三个组的炎症因子水平高于正常组($P<0.05$);T2DM 模型三组中,TNF- α 、CRP 和 IL-1 β 水平依模型组、二甲双胍阳性对照组、小檗碱组之序递降($P<0.05$)。见表 3。

表 1 各组大鼠 FBG、FINS、HOMA-IR 的比较 ($n=10, \bar{x}\pm s$)

Tab. 1 Comparison of FBG, FINS and HOMA-IR levels in four groups of rats ($n=10, \bar{x}\pm s$)

组别	FBG(mmol/L)	FINS(mU/mL)	HOMA-IR
正常组	6.67 \pm 2.01	10.15 \pm 1.14	2.05 \pm 0.20
模型组	18.11 \pm 3.19 ^a	30.45 \pm 2.19 ^a	31.60 \pm 3.03 ^a
二甲双胍阳性对照组	13.22 \pm 2.31 ^{ab}	25.56 \pm 1.83 ^{ab}	20.36 \pm 2.87 ^{ab}
小檗碱组	10.21 \pm 2.23 ^{abc}	20.11 \pm 1.60 ^{abc}	16.43 \pm 1.92 ^{abc}
F 值	14.392	39.001	46.159
P 值	0.012	<0.001	<0.001

注:与正常组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与二甲双胍阳性对照组比较,^c $P<0.05$ 。

表 2 各组大鼠脂代谢相关指标水平比较 ($n=10, \text{mmol/L}, \bar{x}\pm s$)

Tab. 2 Comparison of lipid metabolism-related index levels in four groups of rats ($n=10, \text{mmol/L}, \bar{x}\pm s$)

组别	TC	TG	LDL-C	HDL-C	FFA
正常组	1.62 \pm 0.20	0.82 \pm 0.15	1.12 \pm 0.16	1.70 \pm 0.51	101.41 \pm 15.32
模型组	2.33 \pm 0.21 ^a	2.03 \pm 0.51 ^a	2.15 \pm 0.44 ^a	0.81 \pm 0.21 ^a	216.59 \pm 32.41 ^a
二甲双胍阳性对照组	2.05 \pm 0.12 ^{ab}	1.66 \pm 0.22 ^{ab}	1.74 \pm 0.21 ^{ab}	1.15 \pm 0.22 ^{ab}	178.82 \pm 20.24 ^{ab}
小檗碱组	1.80 \pm 0.17 ^{abc}	1.28 \pm 0.15 ^{abc}	1.47 \pm 0.15 ^{abc}	1.47 \pm 0.22 ^{abc}	154.43 \pm 15.17 ^{abc}
F 值	11.613	10.797	10.435	7.654	15.236
P 值	0.015	0.019	0.016	0.011	0.025

注:与正常组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与二甲双胍阳性对照组比较,^c $P<0.05$ 。

表 3 各组大鼠炎症因子水平比较 ($n=10, \bar{x}\pm s$)

Tab. 3 Comparison of inflammatory factor levels in four groups of rats ($n=10, \bar{x}\pm s$)

组别	TNF- α (ng/L)	CRP(μ g/mL)	IL-1 β (ng/L)
正常组	113.33 \pm 8.16	5.39 \pm 1.14	12.22 \pm 2.02
模型组	263.21 \pm 30.01 ^a	15.68 \pm 3.04 ^a	31.41 \pm 5.24 ^a
二甲双胍阳性对照组	276.64 \pm 15.45 ^{ab}	12.23 \pm 2.07 ^{ab}	26.26 \pm 6.07 ^{ab}
小檗碱组	163.52 \pm 13.13 ^{abc}	8.05 \pm 1.02 ^{abc}	18.16 \pm 3.12 ^{abc}
F 值	44.335	15.034	16.218
P 值	<0.001	0.014	0.032

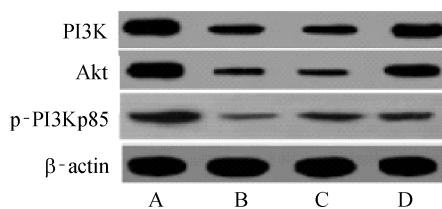
注:与正常组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$;与二甲双胍阳性对照组比较,^c $P<0.05$ 。

2.4 胰腺组织 PI3K、Akt 和 p-PI3Kp85 蛋白相对表达水平 T2DM 模型三个组的 PI3K、Akt 和 p-PI3Kp85 蛋白相对表达水平低于正常组($P<0.05$);T2DM 模型三组中,PI3K、Akt 和 p-PI3Kp85 蛋白相对表达水平依模型组、二甲双胍阳性对照组、小檗碱组之序递升($P<0.05$)。见表 4、图 1。

表4 四组大鼠 PI3K、Akt 蛋白表达比较 (n=10, $\bar{x}\pm s$)Tab. 4 Comparison of PI3K and Akt protein expression levels in four groups of rats (n=10, $\bar{x}\pm s$)

组别	PI3K	Akt	p-PI3Kp85
正常组	1.61±0.40	1.46±0.01	1.30±0.01
模型组	0.52±0.11 ^a	0.35±0.11 ^a	0.38±0.02 ^a
二甲双胍阳性对照组	1.06±0.13 ^{ab}	0.66±0.14 ^{ab}	0.79±0.01 ^{ab}
小檗碱组	1.24±0.01 ^{abc}	1.15±0.19 ^{abc}	0.84±0.01 ^{abc}
F 值	12.463	23.982	11.850
P 值	0.022	0.014	0.024

注:与正常组比较,^aP<0.05;与模型组比较,^bP<0.05;与二甲双胍阳性对照组比较,^cP<0.05。



注:A为正常组;B为模型组;C为二甲双胍阳性对照组;D为小檗碱组。

图1 各组大鼠 PI3K、Akt、p-PI3Kp85 蛋白表达免疫印迹图

Fig. 1 Western-blot of PI3K, Akt and p-PI3Kp85 protein expressions in rats of each group

3 讨论

小檗碱具有抗糖尿病作用^[9],对糖尿病大鼠肾脏有一定的保护作用,可通过抑制肾脏炎症因子释放,减轻糖尿病肾脏炎症反应,从而延缓糖尿病肾病发生^[10-11]。但目前缺少小檗碱对糖尿病肾病干预作用机制的研究。

在 T2DM 治疗中控制血糖水平是首要任务^[12]。胰岛素抵抗是 T2DM 发病的主要特征及原因,胰岛素的浓度可受到终末靶组织的影响,进而导致胰岛素等受体活性发生缺陷,造成糖代谢的调节异常^[13]。研究表明,HOMA-IR 能够反映胰岛素抵抗的状况,且随着胰岛素抵抗的严重程度而发生变化^[14]。本研究结果显示,小檗碱能够降低 T2DM 大鼠 HOMA-IR、血糖及胰岛素水平,提示小檗碱能够改善 T2DM 大鼠胰岛素抵抗,控制糖尿病发展。FFA 主要位于丝氨酸上,能使胰岛素受体底物 1 磷酸化,导致胰岛素信号通路的活化受到阻碍,使葡萄糖转运蛋白 4 的水平下降,最终发生胰岛素抵抗^[15]。有研究发现,LDL-C、TG、TC 水平升高和 HDL-C 水平降低能够加剧胰岛素抵抗,进而导致 β 细胞内脂类大量的堆积,造成 β 细胞功能受损,进一步增加胰岛素抵抗程度^[16]。本研究结果表明,小檗碱可改善 T2DM 大鼠脂代谢紊乱。有研究证实,炎症反应水平与代谢异常密切相关,其可

导致大鼠血糖水平升高^[17]。CRP 作为一种炎症标志物,其与 T2DM 的进展存在密切关系^[18-19]。本研究发现,小檗碱可降低 T2DM 大鼠 TNF-α、CRP、IL-1β 水平,抑制 T2DM 大鼠机体炎症反应。

PI3K 是一种传递胰岛素朝向的关键因子,其具有调节糖代谢的重要作用,实验证实,PI3K 具有修复胰岛 β 细胞损伤的作用,可调节血糖水平,能使葡萄糖和脂质代谢的稳定^[20]。PI3K/Akt 信号通路发挥重要的调控作用,在细胞内起抑制凋亡,促进增殖的作用。相关研究指出,小檗碱抑制 TNF-α 诱导的内皮细胞损伤的多种信号分子与激活 PI3K/AKT/水通道蛋白(aquaporin, AQP)-1 途径有关,PI3K/Akt 信号通路可通过影响血管内皮细胞的途径,导致动脉硬化的发生^[21]。有动物实验发现,肝脏中胰岛素信号的传导与 PI3K/AKT 通路相关蛋白的表达有关,在葡萄糖转运、糖原合成、糖酵解和糖异生的调节等方面发挥一定的作用^[22]。还有研究发现,小檗碱是黄连根茎中的主要成分,具有降低血糖、调节异常脂质代谢、抗炎、改善胰岛素抵抗及减轻肾脏损伤的作用,其机制主要与激活腺苷酸活化蛋白激酶(5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)有关。本研究结果显示,经小檗碱干预后,T2DM 大鼠 PI3K、Akt 蛋白表达升高,进一步抑制 T2DM 疾病发展,说明小檗碱可改善大血管病变的病理过程,此作用机制可能与激活 PI3K/Akt 信号通路相关。本研究的局限性主要体现在未对小檗碱剂量进行研究,因此仍需要进一步实验去探讨。

综上所述,小檗碱能显著抑制 T2DM 大鼠炎症水平,改善 T2DM 大鼠脂代谢紊乱,作用机制可能与 PI3K/Akt 信号通路有关。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Guo Q, Niu WL, Li XJ, et al. Study on hypoglycemic effect of the drug pair of *Astragalus Radix* and *Dioscoreae Rhizoma* in T2DM rats by network pharmacology and metabolomics[J]. *Molecules*, 2019, 24(22): 4050.
- [2] Yu SY, Cheng Y, Zhang LX, et al. Treatment with adipose tissue-derived mesenchymal stem cells exerts anti-diabetic effects, improves long-term complications, and attenuates inflammation in type 2 diabetic rats[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 333.
- [3] Antoni R, Johnston KL, Collins AL, et al. Effects of intermittent fasting on glucose and lipid metabolism[J]. *Proc Nutr Soc*, 2017, 76(3): 361-368.
- [4] Kim SW, Zhu GQ, Bae WJ. Mesenchymal stem cells treatment for erectile dysfunction in diabetic rats[J]. *Sex Med Rev*, 2020, 8

- (1): 114-121.
- [5] Ochieng JM, Crist JD. Social determinants of health and health care delivery; African American women's T2DM self-management [J]. Clin Nurs Res, 2021, 30(3): 263-272.
- [6] 岳薇薇,阿克拜尔·乌普,王卫群.盐酸小檗碱对链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠 AMPK 信号通路的调节作用及肾组织保护作用研究[J].中医导报,2020,26(16):1-5.
Yue WW, Akbar Upp, Wang WQ, et al. Regulatory effect of berberine hydrochloride on AMPK signal pathway and renal protective effect in streptozotocin-induced diabetic nephropathy rats[J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2020, 26(16): 1-5.
- [7] 任妍林,王定坤,董慧,等.小檗碱治疗糖尿病肾病的研究进展[J].中国中药杂志,2017,42(3):438-442.
Ren YL, Wang DK, Dong H, et al. Research progress of berberine in treatment of diabetic kidney disease [J]. China J Chin Mater Med, 2017, 42(3): 438-442.
- [8] 杨智勇,姜旭,朱红.曲美他嗪对糖尿病大鼠心肌细胞氧化应激和内质网应激水平的影响[J].中国医科大学学报,2021,50(8):709-713,718.
Yang ZY, Jiang X, Zhu H. Effect of trimetazidine on the oxidative and endoplasmic reticulum stress levels of cardiomyocytes in diabetic rats[J]. J China Med Univ, 2021, 50(8): 709-713, 718.
- [9] 刘青,汪佳佳,胡亚琴,等.小檗碱调节 PI3K/AKT/FOXO1/Bim 信号通路改善高糖诱导的足细胞损伤[J].中国药理学通报,2020,36(3):329-334.
Liu Q, Wang JJ, Hu YQ, et al. Berberine regulates PI3K/AKT/FOXO1/Bim signaling pathway to improve high glucose-induced podocyte injury [J]. Chin Pharmacol Bull, 2020, 36(3): 329-334.
- [10] 关锡梅,解勇圣,倪伟建,等.Nrf2/HO-1/GPX4 对高糖诱导足细胞铁死亡的影响及小檗碱的干预机制研究[J].中国药理学通报,2021,37(3):396-403.
Guan XM, Xie YS, Ni WJ, et al. Influence of Nrf2/HO-1/GPX4 signaling pathway on high glucose-induced podocyte ferroptosis and intervention of berberine [J]. Chin Pharmacol Bull, 2021, 37(3): 396-403.
- [11] 田鹤,王雅光,阎文柱,等.小檗碱通过调控 NLRP3 炎症小体活化改善糖尿病肾功能的实验研究[J].中国现代医生,2020,58(23):34-37,193.
Tian H, Wang YG, Yan WZ, et al. Experimental study of berberine in improving diabetic renal function by regulating NLRP3 inflammatory activation [J]. China Mod Dr, 2020, 58(23): 34-37, 193.
- [12] 杨飞,董昕昕,郭赞.葛根素对 2 型糖尿病大鼠的治疗作用[J].中国应用生理学杂志,2019,35(4):355-358.
Yang F, Dong XX, Guo Y. Effects of puerarin on rats with type 2 diabetes mellitus [J]. Chin J Appl Physiol, 2019, 35(4): 355-358.
- [13] 白淑芝,徐娜,王跃虹,等.糖尿病大鼠心肌功能的改变及其机制[J].中国应用生理学杂志,2019,35(5):390-393.
Bai SZ, Xu N, Wang YH, et al. Changes of myocardial function in diabetic rats and its mechanism [J]. Chin J Appl Physiol, 2019, 35(5): 390-392.
- [14] Golańbek KD, Regulska-Iłow B. Dietary support in insulin resistance: an overview of current scientific reports [J]. Adv Clin Exp Med, 2019, 28(11): 1577-1585.
- [15] Shitole P, Choubey A, Mondal P, et al. LDN protects bone property deterioration at different hierarchical levels in T2DM mice bone [J]. ACS Omega, 2021, 6(31): 20369-20378.
- [16] 范顺明,张春玲,王佳琪,等.知母-黄柏药对盐炙前后配伍对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢的影响[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(3):22-29.
Fan SM, Zhang CL, Wang JQ, et al. Effect of compatibility of anemarrhenae rhizoma-phellodendri chinensis cortex couplet medicines on glucolipid metabolism in type 2 diabetic rats before and after salt-processing [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2021, 27(3): 22-29.
- [17] Vulesevic B, Lavoie SS, Neagoe PE, et al. CRP induces NETosis in heart failure patients with or without diabetes [J]. ImmunoHorizons, 2019, 3(8): 378-388.
- [18] Pashapoor A, Mashhadzadeh S, Mortazavi P. Ameliorative effect of Myristica fragrans (nutmeg) extract on oxidative status and histology of pancreas in alloxan induced diabetic rats [J]. Folia Morphol (Warsz), 2020, 79(1): 113-119.
- [19] 郑美洁,李贤,高哲,等.血小板/淋巴细胞比值和 C-反应蛋白与糖尿病足溃疡严重程度及预后的关系[J].中国临床研究,2022,35(7):938-942,947.
Zheng MJ, Li X, Gao Z, et al. Associations of platelet to lymphocyte ratio and CRP with severity and prognosis of diabetic foot ulcer [J]. Chin J Clin Res, 2022, 35(7): 938-942, 947.
- [20] Raoofi S, Baluchnejadmojarad T. Salvianolic acid B improves insulin secretion from interleukin 1 β -treated rat pancreatic islets: The role of PI3K-Akt signaling [J]. Shahed University, 2018, 6(1): 49-55.
- [21] 孙明东,田鹤,于洋,等.小檗碱通过 PI3K/Akt 通路调控水通道蛋白-1 表达改善糖尿病大鼠肾功能[J].解剖学杂志,2019,42(6):561-564.
Sun MD, Tian H, Yu Y, et al. Berberine regulates the expression of aquaporin-1 via PI3K/Akt pathway and improves renal function in diabetic rats [J]. Chin J Anat, 2019, 42(6): 561-564.
- [22] Frederick MI, Siddika T, Zhang P, et al. miRNA-Dependent regulation of AKT1 phosphorylation [J]. Cells, 2022, 11(5): 821.

收稿日期: 2023-05-24 修回日期: 2023-06-23 编辑: 王宇