

葛根苓连汤对高脂诱导肝脏胰岛素抵抗小鼠 SIRT1/FoxO1 信号通路的影响

隋森^{1,2}, 陈国芳³, 茅晓东³, 韦晓³, 吴波¹, 黄慧¹, 范尧夫^{3*}, 刘超^{3*}

(1.南京中医药大学第三临床医学院, 江苏 南京 210028; 2.南京中医药大学附属徐州市中医院, 江苏 徐州 221009; 3.南京中医药大学附属中西医结合医院, 江苏 南京 210028)

摘要:目的 研究葛根苓连汤对高脂诱导胰岛素抵抗小鼠 SIRT1/FoxO1 信号通路的影响, 探讨其在改善肝脏胰岛素抵抗的效果和作用机制。方法 雄性 C57BL/6J 小鼠成模后, 分为正常组, 高脂模型组, 葛根苓连汤高、低剂量组, 吡格列酮组及联合用药组。正常组和高脂模型组予等体积的灭菌水, 其余各组予对应药物, 连续灌胃 8 周。期间观察小鼠体质量、血糖、甘油三酯, 并计算 HOMA-IR 变化情况; 肝脏组织 HE 染色, 评估脂质沉积情况; Western blot 检测 SIRT1/FoxO1 信号通路中各蛋白表达程度; qPCR 检测肝脏组织 SIRT1、FoxO1 的 mRNA 的表达。结果 同高脂模型组相比, 葛根苓连汤各剂量组小鼠的体质量、甘油三酯、胰岛素水平及 HOMA-IR 均显著降低 ($P < 0.01$); 肝脏病理切片显示, 葛根苓连汤各剂量组和吡格列酮组肝脏空泡变性明显降低; 葛根苓连汤各剂量组及吡格列酮组 SIRT1 mRNA 表达较高脂模型组明显增加 ($P < 0.05$); 与正常对照组相比, 高脂模型组 SIRT1、PPAR γ 蛋白表达水平明显降低 ($P < 0.05 \sim 0.01$), acely-FoxO1、FABP4 蛋白表达水平升高 ($P < 0.01$), 药物干预后, 各组 SIRT1、PPAR γ 蛋白表达水平明显升高 ($P < 0.05 \sim 0.01$), acely-FoxO1、FABP4 蛋白表达降低 ($P < 0.05 \sim 0.01$)。结论 葛根苓连汤可以通过上调 SIRT1 表达, 减少 FoxO1 乙酰化水平, 改善肝脏胰岛素抵抗。

关键词: 葛根苓连汤; 胰岛素抵抗; SIRT1/FoxO1 信号通路

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1672-0482(2018)06-0578-05

DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2018.0578

The Mechanism Exploration of Gegen Qinlian Decoction on Hepatic Insulin Resistance Through SIRT1/FoxO1 Pathway

SUI Miao^{1,2}, CHEN Guo-fang³, MAO Xiao-dong³, WEI Xiao³, WU Bo¹, HUANG Hui¹, FAN Yao-fu^{3*}, LIU Chao^{3*}

(1. The Third Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210028, China; 2. Xuzhou City Hospital of TCM Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Xuzhou, 221009, China; 3. Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210028, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the influence of Gegen Qinlian Decoction (GGQLD) on SIRT1/FoxO1 signaling pathway in high-fat-induced insulin resistance mice and its mechanism in improving hepatic insulin resistance. **METHODS** Except those in the normal group, male C57BL/6J mice with insulin resistance were established by feeding high fat diet. Then mice were randomly divided into five groups: high fat diet group, and the four groups treated with low dose of GGQLD, high dose of GGQLD, positive medicine (Pioglitazone), GGQLD combined with Pioglitazone, respectively. The control group was given equal volume of sterilized water, and the others were given corresponding drugs for 8 weeks. Animals were examined for weight gain, blood glucose and triglyceride. HOMA-IR was calculated. The lipid deposition in liver tissue was detected by HE staining. The protein expression of SIRT1/FoxO1 signaling pathway were detected by Western blot. SIRT1 and FoxO1 mRNA expression were detected by qPCR. **RESULTS** Compared with the high fat diet group, the body weight, triglyceride, insulin level and HOMA-IR of each group were significantly lower ($P < 0.01$). Liver pathology showed that the liver vacuolation of various doses of Gegen Qinlian Decoction groups and pioglitazone group decreased significantly. The mRNA expression of SIRT1 in these treatment groups were higher than those in the high fat diet group ($P < 0.05$). Compared with the control group, the protein expression of SIRT1 and PPAR γ in the high fat diet group was significantly decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$) and the protein expression of acely-FoxO1 and FABP4 increased ($P < 0.01$). After treatment, the protein expression of SIRT1 and PPAR γ increased significantly ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and the protein expression of acely-FoxO1 and FABP4 decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **CONCLUSION** Gegen Qinlian Decoction can inhibit acely-FoxO1 and improve hepatic insulin resistance

收稿日期: 2018-07-23

基金项目: 国家自然科学基金青年基金 (81603585)

作者简介: 隋森 (1978-), 女, 博士研究生, 副主任中医师。* 通信作者: 范尧夫, 男, 主治医师, 主要从事代谢性肝病的基础研究, E-mail: fan-yao-fu2010@163.com; 刘超, 男, 主任医师, 主要从事内分泌及代谢性疾病研究, E-mail: liuchao@nfmcm.com

by activating SIRT1/FoxO1 signaling pathway.

KEY WORDS: Gegen Qinlian Decoction; insulin resistance; SIRT1/FoxO1 signaling pathway

胰岛素抵抗是指各种原因导致肝脏、肌肉、脂肪等组织摄取和利用葡萄糖的能力下降,是 2 型糖尿病发生的始动因素^[1]。肝脏是摄取和处理葡萄糖的主要器官,内源性葡萄糖的产生主要来自肝脏,肝脏先于其他靶组织发生胰岛素抵抗。目前肝脏胰岛素抵抗的发病机制多认为与多元醇通路、糖基化终末产物累积、炎症、氧化应激等因素密切相关。SIRT1/FoxO1 信号通路被认为具有调控细胞增殖和氧化应激作用。本文通过研究葛根芩连汤对高脂诱导肝脏胰岛素抵抗小鼠 SIRT1/FoxO1 信号通路的作用,为探求中医药治疗肝脏胰岛素抵抗及 2 型糖尿病的特色及优势,提供科学依据。

1 材料

1.1 动物

C57BL/6J 小鼠 72 只,雄性,SPF 级,12 周龄,购自上海斯莱克实验动物有限责任公司,许可证号:SCXK(沪)2012-0002,由江苏省中医药研究院动物实验中心饲养,高脂饲料购自南通特洛菲饲料科技有限公司(批号:2017416),配方为 60% 高脂模型饲料。

1.2 药品与试剂

葛根芩连汤由葛根、黄芩、黄连和甘草 4 味药物组成,比例为 8 : 3 : 3 : 2,中药饮片购自南京中医药大学附属中西医结合医院,采用传统水煎法提取后浓缩,制成每 1 mL 含生药量分别为 0.78、1.56 g 的葛根芩连汤溶液。盐酸吡格列酮(MCE,批号:10107)配置成浓度为 2 mg/mL 的混悬液。各药 4 ℃ 保存备用,给药前复温至 25 ~ 28 ℃。胰岛素 ELISA 试剂盒(AIPCO,批号:06069),Trizol 提取试剂盒(ambion,批号:149010),逆转录试剂盒(TAKARARR036A,批号:711000),SYBR[®] Green Realtime PCR Master Mix (TOYOBO,批号:731600),SIRT1、FoxO1、Acetylated-Lysine Antibody、FABP4、PPAR γ 及 β -actin 抗体购自 CST(批号:9475,2880,9441,3544,2443,4970),二抗抗兔(CST,批号:7074),Protein A + G Agarose(碧云天,批号:121817180308),BCA 蛋白浓度测定试剂盒(碧云天,批号:040717170810),SDS-PAGE 凝胶配制试剂盒(碧云天,批号:041117170411)。

2 方法

2.1 肝脏胰岛素抵抗小鼠模型制备

72 只 C57BL/6J 小鼠在江苏省中医药研究院动物实验中心适应性喂养 1 周后,称体质量,尾尖取血,用血糖仪测定随机血糖,按随机数字表法分为正常组(12 只)和高脂组(60 只)。喂养 6 周,诱发胰岛素抵抗肥胖。

2.2 动物分组及给药

采用随机数字表法将成模的 60 只 C57BL/6J 胰岛素肥胖小鼠分为高脂模型(HFD)组、葛根芩连汤高(GGQLH)、低(GGQLL)剂量组、吡格列酮(PIO)组、葛根芩连汤联合吡格列酮组(联合用药组,GP),每组 12 只。正常(Control)组和 HFD 组予等体积的灭菌水,GGQLL 组和 GGQLH 组分别予葛根芩连汤 10、20 g/kg,PIO 组予盐酸吡格列酮 20 mg/kg,GP 组予葛根芩连汤(10 g/kg)和盐酸吡格列酮(20 mg/kg)。每日 1 次,连续灌胃 8 周。灌胃过程中,因每组小鼠均有损耗,故而实验结束时,每组小鼠实际存活数为 10 只。末次给药 12 h 后,颈椎脱臼法处死小鼠,心脏穿刺取全血标本,离心后将血清储存于 -20 ℃ 保存,留取肝脏组织冻存于液氮中。

2.3 观察指标

2.3.1 一般情况 每天观察小鼠精神、皮毛、粪便性状、活动、饮食、存活等情况,每周称取小鼠体质量。

2.3.2 肝脏病理形态学观察 肝脏用 10% 福尔马林固定,常规石蜡包埋,切片,HE 染色。

2.3.3 血清生化指标检测 空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)使用日本日立公司 7600 型自动生化仪检测。快速血糖使用鱼跃 301 血糖仪检测(葡萄糖氧化酶法)。采用 ELISA 法检测胰岛素。采用稳态模型评估胰岛 β 细胞功能, $HOMA-IR = FPG \times FINS / 22.5$ 。

2.3.4 腹腔注射葡萄糖耐量实验(IPGTT) 给药 8 周后,小鼠禁食 12 h,腹腔注射 50% 葡萄糖,剂量为 2.0 g/kg,分别于 0、15、30、60、90、120 min 尾静脉测血糖。按时间-血糖作曲线,根据近似积分计算 AUC。

2.3.5 qPCR 法检测小鼠肝脏组织 SIRT1、FoxO1 mRNA 的水平 取各组肝脏组织,用 Trizol 试剂和研磨仪提取组织总 RNA,核酸蛋白定量分析仪测 D_{260} 、 D_{280} ,根据 D_{260} / D_{280} 值,判断 RNA 纯度。按逆

转录试剂盒说明书操作要求将总 RNA 逆转录合成 cDNA; 以此为模板, 采用 SYBR 法进行 qPCR 检测肝脏组织中 SIRT1、FoxO1 mRNA 表达水平。

2.3.6 Western blot 检测小鼠肝脏组织 SIRT1、FoxO1、acetyl-FoxO1、FABP4、PPAR γ 蛋白的表达

取约 100 mg 肝脏组织按全蛋白提取试剂盒说明书操作要求提取总蛋白, 用蛋白定量仪进行蛋白浓度测定后, 用抗 FoxO1 抗体免疫共沉淀, 洗脱免疫复合物, 进行 SDS 电泳, 用抗 FoxO1 抗体和抗赖氨酸乙酰化多克隆抗体免疫印迹检测 FoxO1 乙酰化水平, 采用凝胶成像分析系统检测各蛋白条带。

2.4 统计学方法

采用 SPSS22.0 统计软件处理, 正态计量资料

以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间均数比较使用独立样本 t 检验, 多组计数资料采用 one-way ANOVA。P < 0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 一般状态

正常组小鼠一般状况良好, 高脂模型组小鼠体质量增加明显, 懒动喜卧, 毛色泛出油光。各治疗组在实验过程中, 一般情况较高脂模型组好。

3.2 造模前后体质量、血糖及胰岛素水平比较

如表 1 所示, 高脂喂养后, 小鼠体质量、血糖及胰岛素水平较正常组明显升高, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。

表 1 造模前后体质量、血糖及胰岛素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	造模前		造模后			
	体质量/g	血糖/(mmol · L ⁻¹)	体质量/g	血糖/(mmol · L ⁻¹)	胰岛素/(mU · L ⁻¹)	HOMA-IR
Control 组	20.10 ± 0.87	7.71 ± 1.18	26.73 ± 0.78	7.35 ± 0.88	19.17 ± 3.16	5.98 ± 1.13
HFD 组	20.19 ± 0.90	7.73 ± 1.15	34.95 ± 3.43*	9.67 ± 1.53*	60.51 ± 19.22*	26.36 ± 9.23*

注: 与 Control 组比较, * P < 0.05。

3.3 各组给药后体质量、血糖、甘油三酯、胰岛素及 HOMA-IR 变化

见表 2。给药 8 周后, 与正常组相比较, 高脂喂养的小鼠体质量明显增加 (P < 0.01), 高脂模型组胰岛素、HOMA-IR 明显升高 (P < 0.01); 与高脂模型

组比较, 葛根苓连汤各剂量组、吡格列酮组及联合用药组小鼠体质量和甘油三酯均有下降 (P < 0.05), 葛根苓连汤各剂量组、吡格列酮组及联合用药组胰岛素及 HOMA-IR 明显降低 (P < 0.01)。

表 2 各组给药前后体质量、血糖、甘油三酯、胰岛素水平及 HOMA-IR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	体质量/g	血糖/(mmol · L ⁻¹)	TG/(mmol · L ⁻¹)	胰岛素/(mU · L ⁻¹)	HOMA-IR
Control 组	10	29.62 ± 0.45	7.20 ± 1.13	0.95 ± 0.14	15.02 ± 7.05	5.01 ± 2.88
HFD 组	10	50.02 ± 4.02**	10.26 ± 0.83	2.78 ± 0.34**	81.97 ± 30.39**	37.92 ± 15.81**
GGQLL 组	10	44.04 ± 2.70##	9.13 ± 1.67	1.13 ± 0.20##	33.49 ± 9.25##	13.56 ± 3.58##
GGQLH 组	10	43.34 ± 3.33##	8.95 ± 1.61	1.32 ± 0.48##	39.90 ± 13.31##	15.69 ± 5.88##
PIO 组	10	44.13 ± 4.07##	8.94 ± 0.76	1.18 ± 0.15##	39.65 ± 10.61##	17.95 ± 4.63##
GP 组	10	43.14 ± 2.56##	8.42 ± 2.06#	1.12 ± 0.17##	37.57 ± 16.06##	17.33 ± 7.51##

注: 与 Control 组比较, ** P < 0.01; 与 HFD 组比较, # P < 0.05, ## P < 0.01。

3.4 各组 IPGTT 及 AUC 结果比较

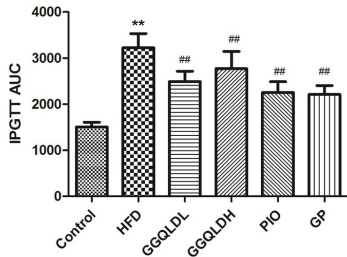
腹腔注射葡萄糖后, 与高脂模型组比较, 葛根苓

连汤各剂量组、吡格列酮组及联合用药组 0 ~ 120 min AUC 明显降低 (P < 0.01), 详见表 3 和图 1。

表 3 IPGTT 后各组血糖变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	0 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Control 组	10	7.21 ± 1.25	19.53 ± 3.07	16.32 ± 2.76	11.70 ± 0.92	10.26 ± 0.73	8.73 ± 1.02
HFD 组	10	10.28 ± 0.91**	31.00 ± 3.89**	30.33 ± 4.66**	27.29 ± 3.61**	26.64 ± 4.66**	25.47 ± 7.04**
GGQLL 组	10	8.70 ± 1.40	31.90 ± 2.26	26.69 ± 4.36	20.68 ± 3.14#	17.23 ± 2.17##	13.99 ± 1.63##
GGQLH 组	10	8.80 ± 1.50	31.50 ± 3.26	27.55 ± 3.92	22.92 ± 4.32##	20.69 ± 5.38##	20.23 ± 7.91
PIO 组	10	8.95 ± 0.80	29.21 ± 3.91	24.43 ± 3.59#	17.90 ± 2.77##	15.72 ± 3.16##	12.76 ± 2.08##
GP 组	10	8.60 ± 2.22	30.86 ± 3.56	22.9 ± 2.88##	17.55 ± 2.55##	14.85 ± 1.44##	13.12 ± 1.07##

注: 与 Control 组比较, ** P < 0.01; 与 HFD 组比较, # P < 0.05, ## P < 0.01。



注:与 Control 组比较, ** $P < 0.01$; 与 HFD 组比较, ## $P < 0.01$ 。

图 1 各组 AUC 结果比较

3.5 各组小鼠肝脏病理结果比较

高脂模型组小鼠可观察到肝脏明显脂质沉积,汇管区周围、中央静脉周围可见大量肝细胞空泡变性及水样变性,淋巴细胞浸润,少量肝细胞点状坏死。而葛根芩连低剂量组、吡格列酮组和联合用药组肝脏空泡变性明显降低。见图 2。

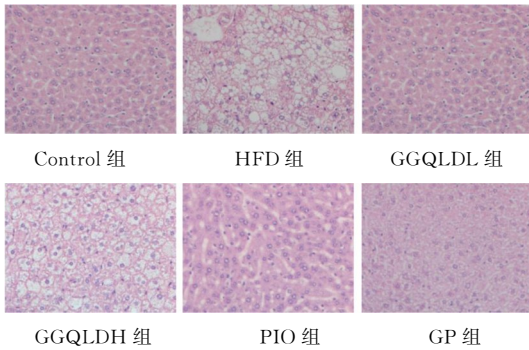
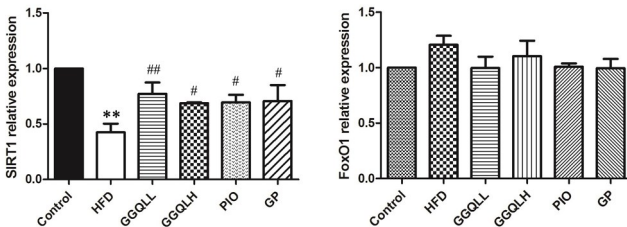


图 2 肝脏组织病理变化(HE, $\times 200$)

3.6 各组小鼠 SIRT1、FoxO1 mRNA 含量

如图 3 中 qPCR 检测结果显示,与正常组比较,高脂模型组小鼠 SIRT1 表达水平明显降低 ($P < 0.05$);与高脂模型组比较,葛根芩连汤各剂量组及吡格列酮组 SIRT1 的 mRNA 表达较高脂模型组明显增加 ($P < 0.05$)。



注:与 Control 组比较, ** $P < 0.01$; 与 HFD 组比较, # $P < 0.05$,

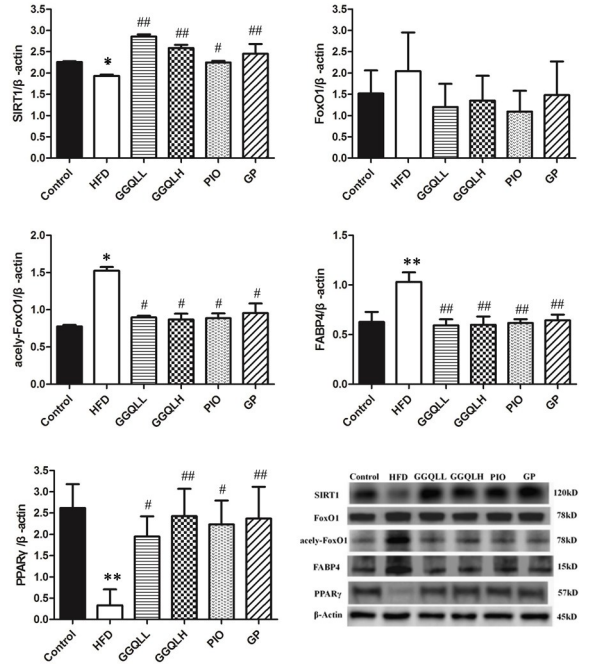
$P < 0.01$ 。

图 3 各组 SIRT1、FoxO1 mRNA 的表达

3.7 各组小鼠 SIRT1/FoxO1 信号通路相关蛋白表达水平比较

如图 4 所示,与正常组比较,高脂模型组 SIRT1 表达水平明显降低 ($P < 0.05$), acely-FoxO1 表达明

显升高 ($P < 0.05$);与高脂模型组比较,葛根芩连汤各剂量组、吡格列酮组及联合用药组 SIRT1 表达水平明显增高 ($P < 0.05 \sim 0.01$), acely-FoxO1 表达明显降低 ($P < 0.05$)。



注:与 Control 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 HFD 组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。

图 4 SIRT1/FoxO1 信号通路中各指标相关蛋白的表达

4 讨论

2 型糖尿病在中医理论中可归属于“消渴”“脾瘕”等范畴,胰岛素抵抗作为 2 型糖尿病的主要发病机制,在古代中医文献中并无此相似的概念,近些年来我国学者在中医基础理论结合临床观察的基础上,逐步阐明了胰岛素抵抗的中医病因病机。脏象学说称脾脏包含现代医学的脾和胰腺,胰腺的功能与脾主运化相一致,因此学者们认为胰岛素抵抗与脾脏密切相关^[2]。肝失疏泄,脾运失司,湿邪内停,郁而化热,湿热之邪,灼伤阴津,正津不布,以致消渴,可见“肝失疏泄”也是胰岛素抵抗的病因之一。葛根芩连汤出于《伤寒论》,由葛根、黄连、黄芩、甘草 4 味药组成,从成方结构来看,具有清热生津的功效,正好切中糖尿病胃肠湿热、燥热伤津的病机。全小林教授运用中医异病同治的思想,以葛根芩连汤清肠燥湿的功效治疗肥胖型 2 型糖尿病的早期患者,临床效果明显^[3]。因而,在中华医学会糖尿病学分会颁布的《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 版)》中明确指出,2 型糖尿病早中期肠道湿热证,建议口服葛

根芩连汤^[4]。

现代药理研究发现,葛根芩连汤能够提高血清 NO 含量^[5],减轻机体氧化反应,降低肥胖 2 型糖尿病大鼠胰腺中 TNF- α 、IL-6 水平^[3],通过 NF- κ B/IRS2 信号通路改善胰腺胰岛素抵抗^[6]。另外,有学者通过体外实验证明,葛根芩连汤能通过激活 PPAR γ ,上调 ADPN 和 GLUT4,改善脂肪细胞的胰岛素抵抗^[7]。本研究中,高脂喂养的小鼠与正常组比较,体质量、血糖、胰岛素水平明显升高,HOMA-IR 提示高脂模型组存在明显的胰岛素抵抗。经过 8 周连续给药,葛根芩连汤各剂量组小鼠胰岛素水平及 HOMA-IR 明显降低($P < 0.01$),表明胰岛素抵抗状态得到改善。同时,葛根芩连汤各剂量组小鼠甘油三酯水平明显低于高脂模型组($P < 0.01$),结合肝脏病理可见葛根芩连汤各剂量组小鼠肝脏空泡变性明显降低,脂质沉积减少,证明葛根芩连汤能有效地改善脂肪肝。PPAR γ 参与不饱和长链脂肪酸及花生四烯酸的转运,具有调节脂质分布、胰岛素敏感性和巨噬细胞功能的作用,脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白(FABP4)在 PPAR γ 调节转录中起关键作用。高脂状态下,小鼠肝脏 PPAR γ 蛋白表达明显降低($P < 0.01$),FABP4 蛋白表达明显升高($P < 0.01$),表明存在胰岛素抵抗。经过给药治疗后,各给药组 PPAR γ 蛋白表达明显升高($P < 0.05$),FABP4 蛋白表达降低($P < 0.01$),表明葛根芩连汤能有效地改善肝脏胰岛素抵抗。

沉默信息调节因子 2 相关酶 1(SIRT1)是 NAD⁺ 依赖性蛋白脱乙酰酶,SIRT1 与胰岛素抵抗的多个病理环节关系密切,激活 SIRT1 可以直接增加肝脏中的胰岛素敏感性^[8]。一方面,高表达的 SIRT1 可通过抑制线粒体解偶联蛋白 2 的表达,调控 ATP 通道中 K⁺ 的敏感性,从而发挥调节胰岛素分泌的作用。另一方面,STR1 可以通过去乙酰化作用调节 FoxO1 活性。FoxO1 是受胰岛素信号负性调节的转录因子,在胰岛素抵抗的条件下,FoxO1 的磷酸化水平降低,转录活性增强。研究发现在高脂诱导的胰岛素抵抗模型中,抑制 FoxO1 的表达可以改善肝脏胰岛素敏感性^[9]。本实验中,高脂诱导的胰岛素抵抗小鼠肝脏中 SIRT1 mRNA 表达较正

常组明显降低($P < 0.05$),经过葛根芩连汤治疗后,各治疗组肝脏 SIRT1 mRNA 水平明显升高($P < 0.05$)。从结果中我们还可以发现,各组肝脏中 FoxO1 mRNA 差异不明显,考虑与 SIRT1 乙酰化调控有关,因而以免疫沉淀法测定各组肝脏组织中乙酰化 FoxO1 蛋白的表达。Western blot 结果显示,在高脂模型状态下,小鼠肝脏 SIRT1 蛋白表达水平较正常组明显降低($P < 0.05$),acety-FoxO1 表达明显升高($P < 0.01$),予不同剂量的葛根芩连汤干预 8 周后,各组肝脏 SIRT1 蛋白的表达明显升高($P < 0.01$),acety-FoxO1 的表达明显降低($P < 0.01$),提示葛根芩连汤可以通过对 SIRT1/FoxO1 信号通路的调控,改善肝脏胰岛素抵抗和糖脂代谢。

综上所述,葛根芩连汤能够有效地改善高脂诱导胰岛素抵抗小鼠的肝脏胰岛素抵抗,其作用可能与升高 SIRT1 的表达且降低 FoxO1 的乙酰化表达有关。鉴于中药复方多作用靶点的特点,可能还有其他有效途径,值得进一步研究。

参考文献:

- [1] DAS P, BISWAS S, MUKHERJEE S, et al. Association of oxidative stress and obesity with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus[J]. Mymensingh Med J, 2016, 25(1): 148-152.
- [2] 田苗, 马伯艳, 刘春红, 等. 浅析“湿热”在胰岛素抵抗发生发展中的作用[J]. 中医药学报, 2018, 46(1): 88-90.
- [3] 赵锡艳, 王松, 周强, 等. 全小林教授应用葛根芩连汤治疗 2 型糖尿病辨治思路[J]. 环球中医药, 2012, 5(12): 918-920.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [5] 刘容, 司晓莉. 葛根芩连汤对脾胃湿热证大鼠的治疗作用研究[J]. 南京中医药大学学报, 2014, 30(3): 287-290.
- [6] 王焯, 周琦, 朱向东, 等. 葛根芩连汤对自发肥胖型 2 型糖尿病 ZDF 大鼠 FFA 及 NF- κ B/IRS2 通路的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2017, 31(6): 65-69.
- [7] 罗新新, 朱水兰, 李冰涛, 等. 葛根芩连汤激活 PPAR γ 上调脂联素和 GLUT4 表达改善脂肪胰岛素抵抗[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(23): 4641-4648.
- [8] CAO Y, JIANG X, MA H, et al. SIRT1 and insulin resistance[J]. J Diabetes Complicat, 2016, 30(1): 178-183.
- [9] SIN TK, YUNG BY, SIU PM. Modulation of SIRT1-Foxo1 signaling axis by resveratrol: Implications in skeletal muscle aging and insulin resistance[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 35(2): 541-552.

(编辑:杨巍敏)