

龙眼叶活性成分配伍改善2型糖尿病大鼠糖脂代谢紊乱的机制^Δ

梁炎丽^{1,2,3,4,5*}, 安施佳^{1,2,3,4,5}, 李丰盛^{1,2,3,4,5}, 麦嘉妮^{1,2,3,4,5}, 霍安琪^{1,2,5}, 韦佳丽^{1,2,5}, 张泽娟^{1,2,5}, 覃淑艳^{1,2,5}, 黄文清^{1,2,5}, 梁洁^{1,2,3,4,5#} (1. 广西中医药大学药学院, 南宁 530200; 2. 广西壮瑶药重点实验室, 南宁 530200; 3. 壮瑶药协同创新中心, 南宁 530200; 4. 广西壮族自治区民族药资源与应用工程研究中心, 南宁 530200; 5. 广西高校中药提取纯化与质量分析重点实验室, 南宁 530200)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)13-1697-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.13.07



摘要 目的 探讨龙眼叶活性成分(槲皮素、槲皮苷、山柰酚, 质量比为2:9:3)配伍(简称CDL)改善2型糖尿病(T2DM)大鼠糖脂代谢紊乱的作用机制。方法 将SD大鼠随机分为空白对照组、模型组、盐酸二甲双胍组(100 mg/kg)和CDL高、中、低剂量组(280、140、75 mg/kg), 每组10只。空白对照组大鼠喂维持饲料, 其余各组大鼠喂高糖高脂饲料并腹腔注射链脲佐菌素以复制T2DM模型。造模成功后, 各给药组大鼠灌胃相应药液, 空白对照组和模型组大鼠灌胃等体积纯水, 每天1次, 连续4周。每周固定时间检测大鼠空腹血糖(FBG), 绘制口服葡萄糖耐量试验(OGTT)曲线和腹腔注射胰岛素耐量试验(IPITT)曲线, 并计算曲线下面积(AUC); 检测大鼠胰岛功能指标[空腹胰岛素(FINS)、稳态模型评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和胰岛素敏感指数(ISI)]和血脂指标[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]以及肝糖原含量; 观察大鼠肝脏和胰腺组织的病理学形态变化; 检测大鼠肝脏组织中磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路相关蛋白和mRNA表达水平。结果 与空白对照组比较, 模型组大鼠FBG、IPITT曲线AUC、OGTT曲线AUC、HOMA-IR、FINS、TC、TG、LDL-C水平, 肝脏组织中磷酸酶张力蛋白同源物、叉头框蛋白O1、糖原合成酶激酶3 β 的蛋白和mRNA表达水平均显著增加/升高($P < 0.05$); ISI、HDL-C水平、肝糖原含量, 肝脏组织中PI3K、胰岛素受体底物1、Akt的蛋白和mRNA表达水平以及磷酸化Akt蛋白表达水平均显著降低($P < 0.05$); 肝细胞排列不规则, 胰腺小叶整体结构紊乱, 且均出现大量炎症细胞浸润。与模型组比较, CDL高剂量组大鼠上述大部分定量指标均显著逆转($P < 0.05$); 肝脏和胰腺病变明显减轻。结论 CDL可调节T2DM大鼠的糖脂代谢紊乱, 提高胰岛素敏感性, 改善胰岛素抵抗, 其作用机制可能与激活PI3K/Akt信号通路有关。
关键词 2型糖尿病; 龙眼叶; 活性成分配伍; 槲皮素; 槲皮苷; 山柰酚; PI3K/Akt信号通路

Mechanism of active ingredient compatibility of *Dimocarpus longan* Lour. leaves in improving glucose and lipid metabolism disorders in type 2 diabetic mellitus rats

LIANG Yanli^{1,2,3,4,5}, AN Shijia^{1,2,3,4,5}, LI Fengsheng^{1,2,3,4,5}, MAI Jiani^{1,2,3,4,5}, HUO Anqi^{1,2,5}, WEI Jiali^{1,2,5}, ZHANG Zejuan^{1,2,5}, QIN Shuyan^{1,2,5}, HUANG Wenqing^{1,2,5}, LIANG Jie^{1,2,3,4,5} (1. College of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China; 2. Guangxi Key Laboratory of Zhuang and Yao Ethnic Medicine, Nanning 530200, China; 3. Collaborative Innovation Center of Zhuang and Yao Ethnic Medicine, Nanning 530200, China; 4. Guangxi Engineering Research Center of Ethnic Medicine Resources and Application, Nanning 530200, China; 5. Key Laboratory of TCM Extraction and Purification and Quality Analysis, Guangxi Universities and College, Nanning 530200, China)

Δ 基金项目 国家自然科学基金项目(No.82160771); 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目-少数民族药学(壮药学)(No.zyyzdxk-2023165); 广西壮族自治区高校黄大年式教师团队“中药学传承创新教师团队”(No.桂教教师[2023]31号); 广西高等学校千名中青年骨干教师培育计划(No.桂教人[2019]5号); 广西中医药重点学科建设项目-壮药学(No.GZXK-Z-20-64); 广西一流学科建设项目-中药学(民族药学)(No.桂教科研[2018]12号); 广西中医药大学大学生科研训练课题(No.2024DXS16); 广西中医药大学第三批“岐黄工程”高层次人才团队培育项目(No.202406)

* 第一作者 硕士。研究方向: 中药、民族药药效物质基础。电话: 0771-4953513。E-mail: 2573612819@qq.com

通信作者 教授, 博士生导师, 博士。研究方向: 中药药效物质基础与质量控制。电话: 0771-4953513。E-mail: liangjie1101@126.com

ABSTRACT **OBJECTIVE** To explore the mechanism of the active ingredient compatibility (quercetin, quercitrin and kaempferol at a mass ratio of 2:9:3) of *Dimocarpus longan* Lour. leaves (abbreviated as CDL) on ameliorating glucose and lipid metabolism disorders in type 2 diabetes mellitus (T2DM) rats. **METHODS** SD rats were randomly divided into blank

control group, model group, metformin hydrochloride group (100 mg/kg), and CDL high-, medium- and low-dose groups (280, 140, 75 mg/kg), with 10 rats in each group. Rats in the blank control group were fed with standard chow, while rats in the other groups were given high-sugar and high-fat diet combined with intraperitoneal injection of streptozotocin to establish the T2DM rat model. After successful modeling, rats in each administration group were given corresponding drug solution, and rats in the blank control group and model group were intragastrically administered with equal volume of pure water, once a day, for consecutive 4 weeks. Fasting blood glucose (FBG) was detected at fixed time every week. The curves of oral glucose tolerance test (OGTT) and intraperitoneal insulin tolerance test (IPITT) were plotted, and the area under curve (AUC) was calculated. The pancreatic islet function indexes [fasting insulin (FINS), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), insulin sensitivity index (ISI)], blood lipid indexes [total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C)] and hepatic glycogen content were determined. The pathological morphological changes of liver and pancreatic tissues were observed. The protein and mRNA expression levels of molecules related to phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathway in liver tissues were detected. **RESULTS** Compared with the blank control group, the FBG, AUC of IPITT curve, AUC of OGTT curve, HOMA-IR, the levels of FINS, TC, TG and LDL-C, as well as the protein and mRNA expression of phosphatase and tensin homolog, forkhead box protein O1 and glycogen synthase kinase-3 β in liver tissues were significantly increased in the model group ($P<0.05$). ISI, the levels of HDL-C and hepatic glycogen content, along with the protein and mRNA expression of PI3K, insulin receptor substrate-1, Akt and protein expression of phosphorylated Akt in liver tissues were markedly decreased ($P<0.05$). In model group rats, the arrangement of hepatocytes was irregular, the overall structure of pancreatic lobules was disordered, and a large number of inflammatory cell infiltration was observed. Compared with the model group, most of the above quantitative indexes were significantly reversed in the CDL high-dose group ($P<0.05$), and the pathological lesions of liver and pancreas were obviously alleviated. **CONCLUSIONS** CDL can regulate glucose and lipid metabolism disorders, elevate insulin sensitivity and relieve insulin resistance in T2DM rats. Its mechanism may be related to the activation of the PI3K/Akt signaling pathway.

KEYWORDS type 2 diabetes mellitus; *Dimocarpus longan* Lour. leaves; active ingredient compatibility; quercetin; quercitrin; kaempferol; PI3K/Akt signaling pathway

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种因胰岛素分泌缺陷或胰岛素抵抗而导致的慢性全身性代谢性疾病,在糖尿病中占比超过了90%,其临床表现为多饮、多食、多尿和短期内消瘦乏力^[1]。双胍类、磺脲类、格列奈类、噻唑烷二酮类等药物在临床上广泛用于治疗T2DM,但不良反应发生率高,临床应用时具有一定局限性^[2]。因此,寻找新的治疗T2DM的药物具有重要意义。

龙眼叶是无患子科龙眼属植物龙眼 *Dimocarpus longan* Lour. 的叶子或嫩芽,初载于《滇南本草图说》,是一味具有广西民族特色的中药材。龙眼叶性味甘、淡、平,具有发表清热、利湿解毒等功效^[3]。现代研究表明,龙眼叶具有降血糖、抗动脉粥样硬化、抗肾结石、抗氧化、抗丙型肝炎等作用^[4-5]。本课题组采用液质联用技术发现,龙眼叶的主要成分为黄酮类化合物^[6-7],进一步研究发现,山柰酚、槲皮苷、槲皮素为龙眼叶抗T2DM的药效物质基础^[8]。中药的药效主要源于其活性成分,将活性成分通过配伍优化,可使其药效作用达到最大化^[9]。本课题组前期通过星点设计-效应面法对龙眼叶活性成分槲皮素、槲皮苷、山柰酚的比例进行优化,发现当三者配伍比例为2:9:3(质量比)时,可协同降低血糖^[10]。然

而,龙眼叶活性成分槲皮素、槲皮苷、山柰酚配伍后具体通过何种机制发挥改善T2DM的作用尚不明确。

研究发现,磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)信号通路可通过调控糖原合成酶激酶3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)、叉头框蛋白O1(forkhead box protein O1, FoxO1)等底物受体分子,影响葡萄糖摄取及转运、糖原合成、糖异生途径,从而调节糖脂代谢^[11]。基于此,本研究建立T2DM大鼠模型,从PI3K/Akt信号通路角度,探讨龙眼叶活性成分(槲皮素、槲皮苷、山柰酚)配伍(active ingredient compatibility of *Dimocarpus longan* Lour. leaves,以下简称CDL)改善T2DM大鼠糖脂代谢紊乱的作用机制。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用的主要仪器包括Mini Protean 3 Cell型电泳仪、荧光定量聚合酶链式反应(PCR)仪(美国Bio-Rad公司),MK3型酶标仪(芬兰Labsystems公司),Tanon-5200型全自动化学发光分析仪(上海天能科技有限公

司),LEICA DM3000 型生物显微镜[徕卡显微系统(上海)贸易有限公司]。

1.2 主要药品与试剂

槲皮素、槲皮苷、山柰酚(批号分别为 RP200602、RP200910、RP200312,纯度均大于 98%)均购自成都麦德生科技有限公司;链脲佐菌素(批号 S0130)购自美国 Sigma 公司,胰岛素(批号 22301207)购自无锡市宇寿医疗器械有限公司;总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、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)试剂盒和肝糖原检测试剂盒(批号分别为 20230509、20230509、20230508、20230508、20230503)均购自南京建成生物工程研究所;大鼠胰岛素酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(批号 202304)购自江苏晶美生物科技有限公司;盐酸二甲双胍片(批号 2208020,规格 0.25 g)购自北京京丰制药集团有限公司;兔源 PI3K、胰岛素受体底物 1(insulin receptor substrate-1, IRS-1)、同源性磷酸酶张力蛋白(phosphatase and tensin homolog, PTEN)、Akt、FoxO1、GSK-3 β 、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)单克隆抗体和辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔免疫球蛋白 G 二抗(货号分别为 PAB31074、PAB36510、PAB30635、RMAB50711、PAB46789、RMAB50700、PAB36269、SAB43714)均购自武汉贝茵莱生物科技有限公司;兔源磷酸化 Akt(phosphorylated Akt, p-Akt)单克隆抗体(批号 66444-1-Ig)购自武汉三鹰生物技术有限公司。

1.3 动物与饲料

本研究所用动物为 SPF 级健康 SD 雄性大鼠,共 60 只,体重 180~220 g,由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供,动物生产许可证号为 SCXK(湘)2021-0004;高糖高脂饲料(批号 XC200608002)购自北京博爱港生物技术有限公司。本研究经广西中医药大学伦理委员会批准,批准号为 DW20230102-028。

2 方法

2.1 造模、分组与给药

大鼠适应性喂养 1 周后,随机分为空白对照组、模型组、盐酸二甲双胍组(100 mg/kg^[12],阳性对照)和 CDL 高、中、低剂量组(280、140、75 mg/kg,剂量根据本课题组前期亚急性毒性实验所得的 CDL 最大耐受量设置,分别为最大耐受量的 1/10、1/20、1/40),每组 10 只。空白对照组大鼠喂养维持饲料。模型组、盐酸二甲双胍组和 CDL 各剂量组大鼠喂养高糖高脂饲料,且在喂养 4 周后禁食

12 h,再腹腔注射链脲佐菌素 40 mg/kg;3 d 后,尾静脉取血检测所有大鼠空腹血糖(fasting blood glucose, FBG),当大鼠 FBG>11.1 mmol/L 时,表明 T2DM 模型复制成功^[13]。造模成功后,各给药组大鼠灌胃相应药液,空白对照组和模型组大鼠灌胃等体积纯水,灌胃体积均为 10 mL/kg,每天 1 次,连续 4 周。

2.2 样本采集

大鼠从适应性喂养开始到给药结束,每周固定时间空腹进行尾静脉取血,用于 FBG 的检测。大鼠给药第 3 周末和第 4 周末时,分别皮下注射(腹部)胰岛素 0.5 U/kg 和灌胃 40% 葡萄糖溶液(5 mL/kg),然后于注射/灌胃后 0、30、60、90、120 min 时经尾静脉取血,血样用于腹腔注射胰岛素耐受量试验(intraperitoneal insulin tolerance test, IPITT)及口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)。上述实验结束后,各组大鼠腹腔注射 0.5% 戊巴比妥钠(50 mg/kg)进行麻醉,然后腹主动脉取血。血样于室温下静置 30 min,再于 4℃条件下以 3 000 r/min 离心 10 min,取上层血清备用。取血完成后,处死各组大鼠,取出肝脏和胰腺组织;取部分肝脏和胰腺组织用 4% 多聚甲醛固定,用于苏木精-伊红(HE)染色和免疫组化法检测;剩余肝脏和胰腺组织置于一 80℃低温冰箱保存,用于相关蛋白及 mRNA 的表达检测。

2.3 大鼠胰岛功能和血脂指标以及肝糖原含量的检测

取“2.2”项下注射/灌胃相应药液后不同时间点的血样适量,测定 FBG,然后绘制 IPITT 曲线和 OGTT 曲线,并计算曲线下面积(area under curve, AUC)^[14]。取“2.2”项下血清样品适量,采用 ELISA 法检测大鼠空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)水平,并计算稳态模型评估胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)、胰岛素敏感指数(insulin sensitivity index, ISI)^[15]。取“2.2”项下血清样品/肝组织样品适量,根据试剂盒说明书方法操作,检测大鼠血清中 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平和肝脏组织中肝糖原含量。

2.4 大鼠肝脏和胰腺组织病理学形态观察

取“2.2”项下经 4% 多聚甲醛固定的肝脏和胰腺组织适量,经脱水、浸蜡、包埋与切片(厚 3 μ m)后,采用 HE 染色法进行染色,封片后,采用显微镜观察大鼠肝脏和胰腺组织的病理学形态变化。

2.5 大鼠肝脏组织中 PI3K/Akt 信号通路相关 mRNA 表达水平检测

取“2.2”项下冻存的肝脏组织 50 mg,将其与 1 mL Trizol 混合,通过反转录技术合成 cDNA,再以 cDNA 为

模板进行PCR反应。PCR扩增条件为95℃预变性3 min;95℃变性5 s,56~60℃退火10 s,72℃延伸25 s,共40次循环。以GAPDH为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算PI3K、IRS-1、PTEN、Akt、FoxO1、GSK-3 β mRNA的表达水平。本研究所用引物序列由武汉天一华煜基因科技有限公司设计并合成,具体信息见表1。

表1 引物序列及扩增产物长度

基因	引物序列(5'→3')	扩增产物长度/bp
PI3K	正向:AGGTCACTGGGAGAGTGGAG	208
	反向:TTTGGTGGTAAAGGGAGAGG	
IRS-1	正向:GGCAGGAGAGTGGTGGAGTT	263
	反向:AGAGGCTGTGGAGGATGGAG	
PTEN	正向:TAGCATTTGTAGTATAGAGCGTGC	114
	反向:GGAGAGAAGTATCGGTTGGC	
Akt	正向:GTGTGGCAAGATGTGTATGAG	190
	反向:AGTAGGAGAAGTGGGAAAG	
FoxO1	正向:AGGATAAGGGCGACAGCAAC	160
	反向:CGGGGTGATTTCCTCACTCTT	
GSK-3 β	正向:TCACATTCCTCGCACTTACC	260
	反向:AGCAGCCATATCCACATAG	
GAPDH	正向:CAAGTTCAACGGCACAG	138
	反向:CCAGTAGACTCCACGACAT	

2.6 大鼠肝脏组织中PI3K/Akt信号通路相关蛋白表达水平检测

(1) Western blot法检测。取“2.2”项下各组(CDL中、低剂量组除外;每组取3只,下同)冻存的肝脏组织50 mg,以RIPA裂解液裂解,再用匀浆器匀浆直至完全裂解,离心,取上清液采用BCA法进行蛋白定量分析;将蛋白变性处理后,进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳、转膜;封闭后,分别加入PI3K、IRS-1、PTEN、Akt、p-Akt、FoxO1、GSK-3 β 、GAPDH一抗(稀释度均为1:1 000)于4℃条件下孵育过夜;以TBST洗膜后,加入二抗(稀释度为1:20 000)孵育1 h;以TBST洗膜后,采用化学发光试剂处理,经曝光显影后,采用Tanon Gis软件分析蛋白条带灰度值。以目的蛋白与内参蛋白的条带灰度值比值表示目的蛋白的表达水平。

(2)免疫组化法检测。取“2.2”项下各组经4%多聚甲醛固定的肝脏组织适量,制成石蜡切片后,进行脱蜡、水化、抗原修复以及血清封闭,加入PI3K、IRS-1、PTEN、Akt、p-Akt、FoxO1、GSK-3 β 一抗(稀释度均为1:1 000)于4℃条件下孵育过夜;以磷酸盐缓冲液洗涤后,加入二抗孵育1 h;以苏木精复染3 min,再用水冲洗10 min,经脱水处理后,采用中性树胶封片,再置于显微镜下观察。随机选取1个视野,以棕褐色为阳性染色,并采用ImageJ软件计算光密度值。以光密度值表示相应蛋白表达水平,其值越大,蛋白表达水平越高。

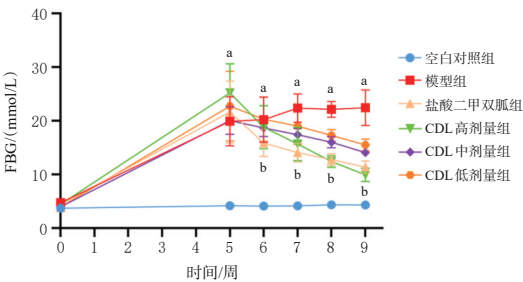
2.7 统计学方法

采用SPSS 21.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,方差齐时组间两两比较采用LSD-*t*检验,方差不齐时则采用Tamhane's *T*₂检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 CDL对大鼠FBG的影响

由图1可知,所有大鼠在造模前的FBG差异无统计学意义。造模成功后,与空白对照组比较,模型组大鼠FBG显著升高($P<0.05$)。药物干预后,与模型组比较,盐酸二甲双胍组和CDL高、中、低剂量组大鼠FBG均显著降低($P<0.05$)。



a:模型组与空白对照组比较, $P<0.05$;b:4个给药组分别与模型组比较, $P<0.05$ 。

图1 各组大鼠给药前后FBG比较($\bar{x}\pm s,n=10$)

3.2 CDL对大鼠胰岛功能和血脂指标以及肝糖原含量的影响

与空白对照组比较,模型组大鼠IPITT曲线AUC、OGTT曲线AUC、HOMA-IR和FINS、TC、TG、LDL-C水平均显著增加/升高($P<0.05$),ISI、HDL-C水平和肝糖原含量均显著降低($P<0.05$)。与模型组比较,盐酸二甲双胍组和CDL高、中剂量组大鼠上述指标水平均显著逆转($P<0.05$)。结果见表2、表3。

表2 各组大鼠胰岛功能相关指标检测结果比较($\bar{x}\pm s,n=10$)

组别	IPITT曲线AUC/ [mmol/(L·h)]	OGTT曲线AUC/ [mmol/(L·h)]	FINS/(mU/L)	HOMA-IR	ISI
空白对照组	5.22±0.40	9.10±0.40	8.75±0.90	1.67±0.21	1.97±0.19
模型组	26.07±8.22 ^a	50.48±2.60 ^a	14.81±1.02 ^a	14.75±2.18 ^a	-5.78±0.28 ^a
盐酸二甲双胍组	9.04±1.72 ^b	26.92±4.42 ^b	9.99±0.91 ^b	5.06±0.82 ^b	-4.04±0.26 ^b
CDL高剂量组	17.58±6.87 ^b	28.47±5.77 ^b	11.44±0.97 ^b	5.06±0.75 ^b	-3.90±0.27 ^b
CDL中剂量组	18.15±3.05 ^b	33.71±3.08 ^b	12.67±1.15 ^b	7.92±0.63 ^b	-4.71±0.09 ^b
CDL低剂量组	19.97±6.37	36.85±3.45 ^b	14.17±0.78	9.77±0.73 ^b	-5.02±0.14 ^b

a:与空白对照组比较, $P<0.05$;b:与模型组比较, $P<0.05$ 。

3.3 CDL对大鼠肝脏组织病理学形态的影响

空白对照组大鼠肝组织结构正常,肝小叶结构清晰,肝索自中央静脉向四周呈放射状分布。模型组大鼠肝细胞排列不规则、边界模糊,脂滴大小不一,出现大量

表3 各组大鼠血脂相关指标和肝糖原含量检测结果比较($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	HDL-C/ (mmol/L)	TC/ (mmol/L)	TG/ (mmol/L)	LDL-C/ (mmol/L)	肝糖原/ (mg/g)
空白对照组	1.00±0.03	1.74±0.17	1.06±0.18	0.27±0.04	15.78±0.71
模型组	0.78±0.03 ^a	3.26±0.43 ^a	1.67±0.05 ^a	1.62±0.23 ^a	7.67±0.74 ^a
盐酸二甲双胍组	1.14±0.02 ^b	1.74±0.20 ^b	1.14±0.02 ^b	0.19±0.03 ^b	14.10±0.31 ^b
CDL高剂量组	0.97±0.06 ^b	1.77±0.28 ^b	1.11±0.02 ^b	0.20±0.03 ^b	13.02±0.18 ^b
CDL中剂量组	0.94±0.02 ^b	2.02±0.11 ^b	1.17±0.07 ^b	0.23±0.05 ^b	11.58±0.52 ^b
CDL低剂量组	0.79±0.02	2.76±0.16 ^b	1.21±0.03 ^b	0.41±0.02 ^b	10.15±0.30 ^b

a:与空白对照组比较, $P<0.05$;b:与模型组比较, $P<0.05$ 。

炎症细胞浸润。与模型组比较,盐酸二甲双胍组和CDL各剂量组大鼠炎症细胞浸润减少,肝脏病变程度明显减轻。结果见图2。

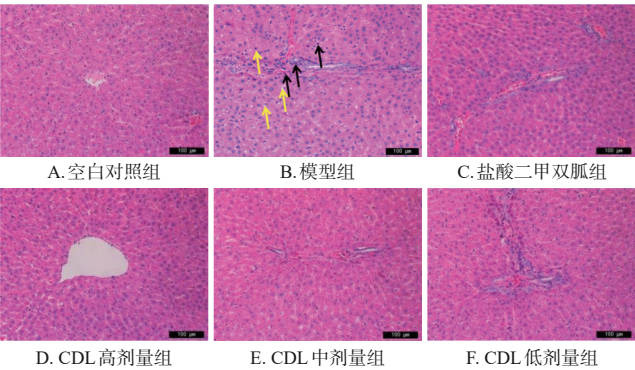


图2 各组大鼠肝脏组织病理学形态观察显微图(HE染色,标尺:100 μm)

3.4 CDL对大鼠胰腺组织病理学形态的影响

空白对照组大鼠胰腺小叶整体结构较为完整,胰腺腺泡排列紧凑,胰岛形态良好,富含胰岛β细胞。与空白对照组比较,模型组大鼠胰腺小叶整体结构紊乱,胰岛区组织减少且分布不均匀,中性粒细胞积聚,胰岛周围出现大量炎症细胞浸润。与模型组比较,盐酸二甲双胍组和CDL各剂量组大鼠胰腺病变程度均明显减轻。结果见图3。

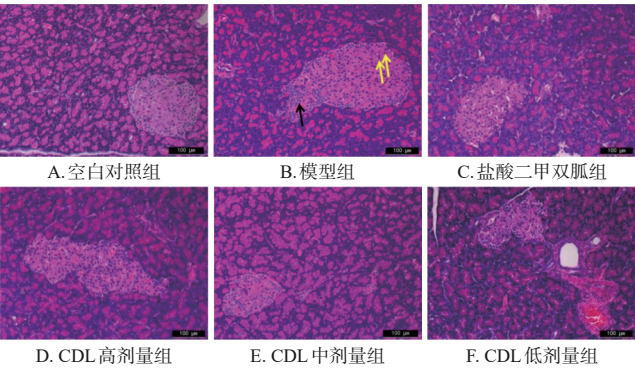


图3 各组大鼠胰腺组织病理学形态观察显微图(HE染色,标尺:100 μm)

3.5 CDL对大鼠肝脏组织中PI3K/Akt信号通路相关mRNA表达的影响

与空白对照组比较,模型组大鼠肝脏组织中PI3K、IRS-1、Akt mRNA表达水平均显著降低($P<0.05$),PTEN、FoxO1、GSK-3β mRNA表达水平均显著升高($P<0.05$)。与模型组比较,盐酸二甲双胍组和CDL高剂量组大鼠肝脏组织中上述大部分mRNA表达水平均显著逆转($P<0.05$)。结果见表4。

表4 各组大鼠肝脏组织中PI3K/Akt信号通路相关mRNA表达水平比较($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	PI3K mRNA	IRS-1 mRNA	Akt mRNA	PTEN mRNA	FoxO1 mRNA	GSK-3β mRNA
空白对照组	0.941±0.058	0.949±0.050	1.002±0.052	1.034±0.050	0.935±0.060	1.112±0.108
模型组	0.708±0.020 ^a	0.477±0.034 ^a	0.704±0.058 ^a	1.671±0.090 ^a	2.197±0.107 ^a	2.007±0.077 ^a
盐酸二甲双胍组	0.854±0.085	0.670±0.042 ^b	0.829±0.052	0.724±0.029 ^b	1.404±0.166 ^b	1.438±0.097 ^b
CDL高剂量组	0.868±0.039 ^b	0.764±0.048 ^b	0.842±0.066	0.835±0.065 ^b	1.221±0.070 ^b	0.692±0.043 ^b

a:与空白对照组比较, $P<0.05$;b:与模型组比较, $P<0.05$ 。

3.6 CDL对大鼠肝脏组织中PI3K/Akt信号通路相关蛋白表达的影响

与空白对照组比较,模型组大鼠肝脏组织中PI3K、IRS-1、Akt、p-Akt蛋白表达水平均显著降低($P<0.05$),PTEN、FoxO1、GSK-3β蛋白表达水平均显著升高($P<0.05$)。与模型组比较,盐酸二甲双胍组和CDL高剂量组大鼠上述大部分蛋白表达水平均显著逆转($P<0.05$)。结果见表5、表6、图4、图5。

表5 各组大鼠肝脏组织中PI3K/Akt信号通路相关蛋白表达水平比较($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	PI3K/ GAPDH	IRS-1/ GAPDH	Akt/ GAPDH	p-Akt/ GAPDH	PTEN/ GAPDH	FoxO1/ GAPDH	GSK-3β/ GAPDH
空白对照组	0.63±0.03	0.54±0.09	0.73±0.04	0.76±0.06	0.23±0.03	0.37±0.03	0.09±0.01
模型组	0.28±0.03 ^a	0.10±0.02 ^a	0.60±0.01 ^a	0.15±0.03 ^a	0.66±0.03 ^a	0.52±0.03 ^a	0.75±0.04 ^a
盐酸二甲双胍组	0.44±0.02 ^b	0.30±0.04 ^b	0.88±0.09 ^b	0.45±0.02 ^b	0.53±0.07 ^b	0.37±0.06 ^b	0.49±0.02 ^b
CDL高剂量组	0.44±0.02 ^b	0.38±0.06 ^b	0.63±0.03	0.41±0.03 ^b	0.41±0.03 ^b	0.25±0.02 ^b	0.47±0.04 ^b

a:与空白对照组比较, $P<0.05$;b:与模型组比较, $P<0.05$ 。

表6 各组大鼠肝脏组织中PI3K/Akt信号通路相关蛋白光密度值比较($\bar{x} \pm s, n=3$)

组别	PI3K	IRS-1	Akt	p-Akt	PTEN	FoxO1	GSK-3β
空白对照组	0.279±0.008	0.192±0.013	0.240±0.005	0.173±0.001	0.190±0.002	0.142±0.009	0.130±0.002
模型组	0.147±0.012 ^a	0.147±0.016 ^a	0.128±0.013 ^a	0.092±0.003 ^a	0.256±0.010 ^a	0.180±0.002 ^a	0.192±0.006 ^a
盐酸二甲双胍组	0.259±0.002 ^b	0.175±0.008	0.211±0.030 ^b	0.156±0.002 ^b	0.251±0.002	0.152±0.014 ^b	0.157±0.022 ^b
CDL高剂量组	0.155±0.005	0.180±0.008 ^b	0.143±0.010	0.098±0.002 ^b	0.203±0.022 ^b	0.174±0.006	0.155±0.005 ^b

a:与空白对照组比较, $P<0.05$;b:与模型组比较, $P<0.05$ 。

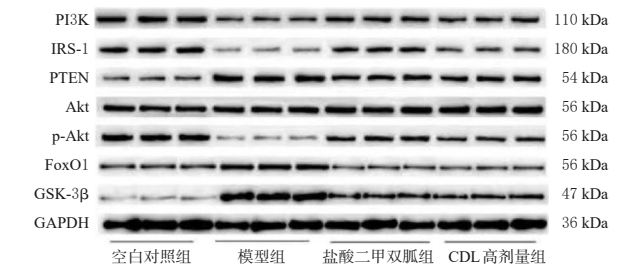


图4 各组大鼠肝脏组织中PI3K/Akt信号通路相关蛋白表达的电泳图

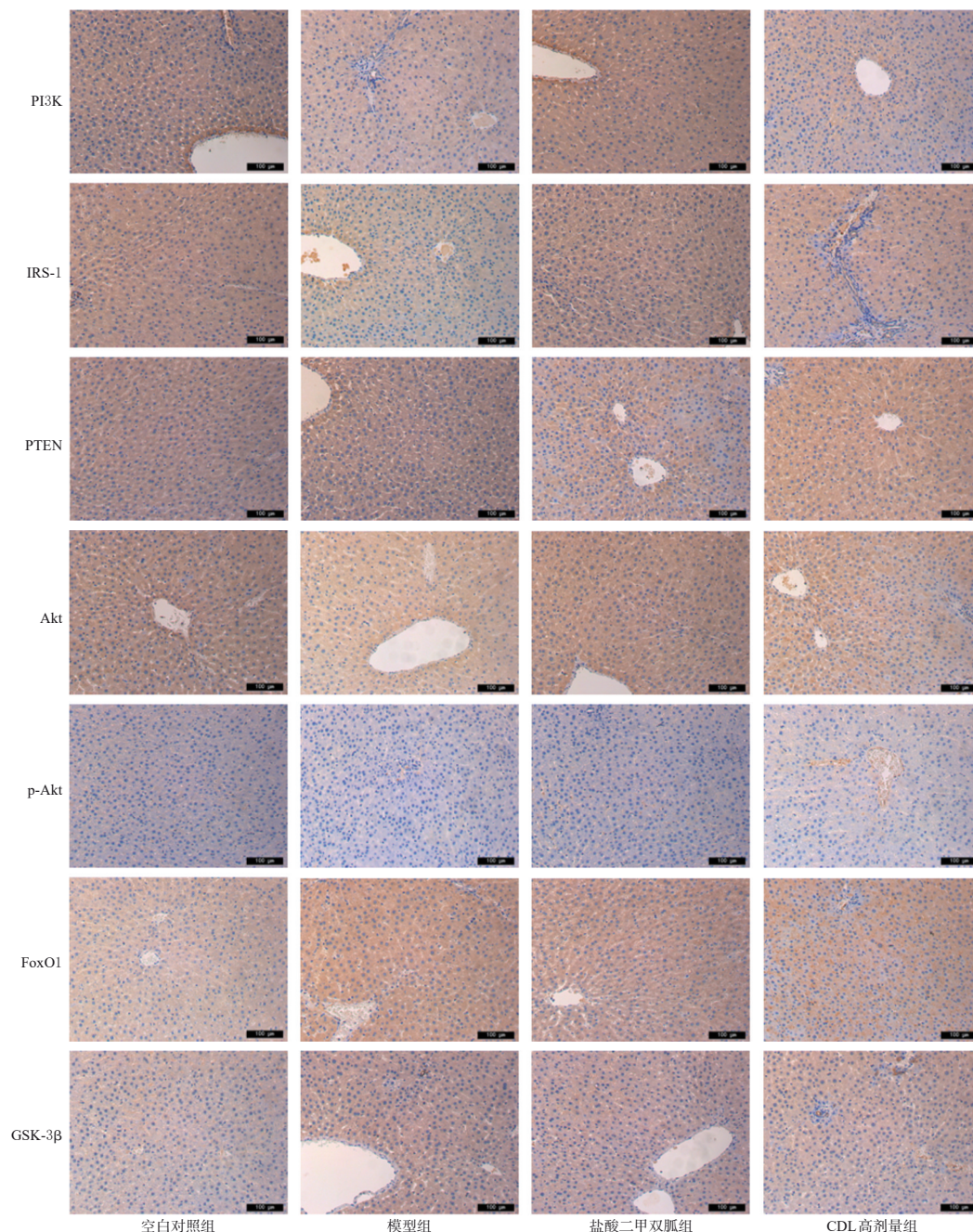


图5 各组大鼠肝脏组织中PI3K/Akt信号通路相关蛋白表达的免疫组化图(标尺:100 μm)

4 讨论

血糖升高是T2DM的主要症状,OGTT是评价患者葡萄糖耐量的一种有效手段^[15]。本研究结果显示,与空白对照组比较,模型组大鼠FBG和OGTT曲线AUC均升高/增加,表明大鼠造模成功。经CDL干预4周后,大鼠FBG和OGTT曲线AUC均降低/减小;这表明CDL可改善T2DM大鼠血糖异常情况。

当胰岛素利用葡萄糖的效能下降时,可导致患者身体产生过多的代偿性胰岛素,进一步触发高胰岛素血症和胰岛素抵抗^[16-17]。胰岛素抵抗是T2DM的主要发病机制,HOMA-IR是评价胰岛素敏感性、胰岛素抵抗水平的

常用指标^[14]。本研究结果显示,经CDL干预4周后,大鼠FINS水平、HOMA-IR、IPITT曲线AUC均降低/减小,ISI升高,胰腺病变程度明显减轻。这表明CDL可修复T2DM大鼠受损胰腺,提高胰岛素敏感性。

脂质代谢失衡被认为是T2DM的关键病理改变,可引发肝脏脂质沉积和病理性损伤,主要表现为TG、TC以及相关脂蛋白胆固醇水平升高;其中,TG水平升高可进一步降低身体对葡萄糖的吸收效率,最终导致血糖升高^[18]。HDL-C与胰岛素分泌以及血糖水平密切相关,当HDL-C水平升高时,有助于降低血糖;当LDL-C水平升高时,可引发代谢失调,导致血糖升高^[14]。本研究结果

显示,经CDL干预4周后,大鼠TC、TG、LDL-C水平均降低,HDL-C水平升高,肝脏组织炎症细胞浸润减少,病变程度明显减轻,这表明CDL可改善T2DM大鼠脂质代谢失衡。

PI3K/Akt信号通路是调控糖脂代谢的核心途径,可参与蛋白质合成、细胞增殖等过程^[19]。PI3K被胞外信号活化后,可促使Akt磷酸化,进而激活下游FoxO1和GSK-3 β 等分子,影响糖原合成、糖异生及葡萄糖摄取^[20]。其中,FoxO1是胰岛素抵抗的关键因子,其表达上调可导致血糖升高和血脂紊乱^[21]。此外,PTEN作为该通路的负调控因子,可以脱去磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸的磷酸基团,抑制PI3K/Akt信号通路转导;且抑制PTEN可促进Akt、GSK-3 β 的磷酸化,增加葡萄糖的摄取^[22]。肝糖原合成减少或分解增加均可引起高血糖,而胰岛素敏感性下降或IRS-1表达下调会影响肝脏对葡萄糖的利用,导致T2DM发生^[23]。本研究结果显示,经CDL干预4周后,大鼠肝脏组织中PI3K、IRS-1蛋白和mRNA表达水平以及p-Akt蛋白表达水平均上调,PTEN、FoxO1、GSK-3 β 蛋白和mRNA表达水平均下调。这表明CDL可能通过激活PI3K/Akt信号通路,改善T2DM大鼠肝脏胰岛素抵抗。

综上所述,CDL可调节T2DM大鼠的糖脂代谢紊乱,提高胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗,其作用机制可能与激活PI3K/Akt信号通路有关。

参考文献

[1] 彭育旋,陈素虹.二甲双胍联合阿卡波糖治疗肥胖2型糖尿病的疗效及对胰岛功能和糖脂代谢的影响[J].临床合理用药,2023,16(33):79-82.

[2] 励丽.扒一扒降糖药的副作用[J].大众健康,2021(4):58-59.

[3] 国家中医药管理局《中华本草》编委会.中华本草[M].上海:上海科学技术出版社,1999:495.

[4] 梁洁,金青青,黄团心,等.龙眼叶乙酸乙酯提取物对2型糖尿病大鼠降血糖作用机制的研究[J].中华中医药杂志,2019,34(2):563-568.

[5] 陈慧慧,姚银辉,李晓岚.龙眼叶总黄酮对大鼠动脉粥样硬化的保护作用[J].中医学报,2020,35(9):1957-1961.

[6] 黄春燕,梁洁,麦嘉妮,等.龙眼叶的化学成分研究[J].中药材,2017,40(10):2344-2346.

[7] 梁洁,韦金玉,黄冬芳,等.基于UPLC-Q-TOF-MS/MS技术的龙眼叶入血成分分析[J].中药材,2021,44(3):615-621.

[8] 胡珏,梁洁,李萍,等.基于UHPLC-Q-Orbitrap MS技术的龙眼叶乙酸乙酯部位体内代谢研究[J].中华中医药学刊,2023,41(7):173-180.

[9] 徐少华,许晚霞,刘月涛,等.中药相态与药效:“一物多效”中药质量标志物研究策略[J].药科学报,2026,61

(4):1072-1084.

[10] 梁晶春,胡珏,安施佳,等.龙眼叶黄酮类有效组分配伍体外降糖作用的研究[J].广西科学院学报,2024,40(2):135-144.

[11] Feng Y H, Ren Y, Zhang X, et al. Metabolites of traditional Chinese medicine targeting PI3K/AKT signaling pathway for hypoglycemic effect in type 2 diabetes[J]. Front Pharmacol, 2024, 15:1373711.

[12] 郭杨志,杜娟,姜敏.白虎汤调节IRS-1/PI3K/Akt信号通路对2型糖尿病大鼠血糖、血脂代谢及血管重构的影响[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(1):23-30.

[13] 邹雅倩,陈靓,慕佳,等.青钱柳对2型糖尿病大鼠血糖及肠道GLP-1分泌的影响[J].食品工业科技,2025,46(7):337-345.

[14] 薛春龙,杜雪珊,杨少博,等.四君子汤干预2型糖尿病大鼠脂肪胰岛素抵抗的作用及基于PI3K/AKT通路的机制研究[J].中国现代应用药学,2026,43(10):1657-1669.

[15] 刘芳,文杰艺,蔡小玲,等.壮药红鱼眼叶醇提物通过AMPK/SREBP-1c/FASN信号通路缓解2型糖尿病[J].中药药理与临床,2026,42(4):75-81.

[16] 张明丽,陈吉全,周新强.泽泻多糖对2型糖尿病大鼠胰岛素抵抗及脂代谢紊乱的改善作用及机制研究[J].中国药房,2018,29(1):42-45.

[17] 吴俊伟,张越,黄宝怡,等.基于PI3K/Akt/AS160/GLUT4通路探讨芪丹颗粒改善2型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的作用机制[J].广州中医药大学学报,2023,40(12):3123-3130.

[18] 姜立娟.经典名方玉液汤通过PI3K/AKT信号途径改善2型糖尿病胰岛素抵抗的作用及机制研究[D].长春:长春中医药大学,2021:61.

[19] Ellis H, Ma C X. PI3K inhibitors in breast cancer therapy [J]. Curr Oncol Rep, 2019, 21(12):110.

[20] Manning B D, Toker A. AKT/PKB signaling: navigating the network[J]. Cell, 2017, 169(3):381-405.

[21] Benchoula K, Arya A, Parhar I S, et al. FoxO1 signaling as a therapeutic target for type 2 diabetes and obesity[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 891:173758.

[22] Alobaid S M, Alshahrani R M, Alonazi A S, et al. Liraglutide attenuates diabetic cardiomyopathy via the ILK/PI3K/AKT/PTEN signaling pathway in rats with streptozotocin-induced type 2 diabetes mellitus[J]. Pharmaceuticals, 2024, 17(3):374.

[23] 孔桂兴,邓任堂,王杜娟,等.妊娠糖尿病患者血清IRS-1表达及其与胰岛素抵抗相关性分析[J].糖尿病新世界, 2021, 24(7):29-31, 35.

(收稿日期:2026-02-13 修回日期:2026-06-16)

(本文责编:唐晓莲)