

类物质代谢能力、细胞内活性氧簇水平及异常的炎症因子表达水平的异常现象都有所缓解,并且这种变化与小檗碱终浓度的变化及 AMPK 信号通路的活化程度密切相关。

综上所述,本研究中体外培养 HEPG2 细胞经过高浓度葡萄糖诱导,在脂类物质代谢、细胞氧化应激水平及炎症因子分泌水平等方面都出现了类似非酒精性肝损伤的病理表现。小檗碱通过剂量依赖的方式,激活 AMPK 信号通路缓解了由于体外培养的 HEPG2 细胞高浓度葡萄糖诱导造成的功能异常。基于 AMPK 信号通路对细胞氧化应激水平及脂代谢功能的调节作用,推测 AMPK 信号通路很可能是小檗碱缓解非酒精性肝损伤临床表征的药理作用机制,而对小檗碱治疗非酒精性肝损伤药理机制的深入研究,对拓展中医药治疗肝脏疾病方面的应用具有积极的意义。

参考文献

- 1 Hackett RA, Steptoe A. Type 2 diabetes mellitus and psychological stress - a modifiable risk factor[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(9):547 - 560
- 2 Zhou Y, Ding YL, Zhang JL, et al. Alpinetin improved high fat diet - induced non - alcoholic fatty liver disease (NAFLD) through improving oxidative stress, inflammatory response and lipid metabolism[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 12(97):1397 - 1408
- 3 Hilscher MB, Kamath PS. The liver in circulatory disturbances[J]. *Clin Liver Dis*, 2019, 23(2):209 - 220
- 4 刘舟,李月碧,张卫华,等. 黄连温胆汤对 2 型糖尿病大鼠肝损伤的保护作用[J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 6(2):119 - 121
- 5 刘颖,韩宪忠,徐美玲,等. 黄连解毒汤联合水飞蓟宾胶囊对湿热蕴结型非酒精性脂肪性肝炎患者的治疗效果观察[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2018, 6(9):1258 - 1261

- 6 Zhang Q, Yuan H, Zhang C, et al. Epigallocatechin gallate improves insulin resistance in HepG2 cells through alleviating inflammation and lipotoxicity[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 142(2):363 - 373
- 7 Zhou Y, Lai C, Peng C, et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a predictor of atrial fibrillation: a systematic review and Meta - analysis[J]. *Postepy Kardiol Interwencyjne*, 2017, 13(3):250 - 257
- 8 Almani SA, Memon IA, Shaikh TZ, et al. Berberine protects against metformin - associated lactic acidosis in induced diabetes mellitus[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2017, 20(5):511 - 515
- 9 Farzanegi P, Dana A, Ebrahimipour Z, et al. Mechanisms of beneficial effects of exercise training on non - alcoholic fatty liver disease (NAFLD): roles of oxidative stress and inflammation[J]. *Eur J Sport Sci*, 2019, 6(8):1 - 10
- 10 Gaens KH, Niessen PM, Rensen SS, et al. Endogenous formation of Nε - (carboxymethyl) lysine is increased in fatty livers and induces inflammatory markers in an in vitro model of hepatic steatosis[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(3):647 - 655
- 11 Eissa LA, Kenawy HI, El - Karefa A, et al. Antioxidant and anti - inflammatory activities of berberine attenuate hepatic fibrosis induced by thioacetamide injection in rats[J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 294:91 - 100
- 12 Chandirasegaran G, Elanchezhyan C, Ghosh K. Effects of Berberine chloride on the liver of streptozotocin - induced diabetes in albino Wistar rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99(7):227 - 236
- 13 Lee JH, Jung JY, Jang EJ, et al. Combination of honokiol and magnolol inhibits hepatic steatosis through AMPK - SREBP - 1 c pathway[J]. *Exp Biol Med*: Maywood, 2015, 240(4):508 - 518
- 14 Chen X, Li X, Zhang W, et al. Activation of AMPK inhibits inflammatory response during hypoxia and reoxygenation through modulating JNK - mediated NF - κB pathway[J]. *Metabolism*, 2018, 83(5):256 - 270

(收稿日期:2019 - 04 - 17)

(修回日期:2019 - 04 - 26)

## 复方降脂颗粒对 2 型糖尿病大鼠的降血糖作用及其作用机制的研究

王洪霞 王贤娴

**摘要 目的** 研究复方降脂颗粒对 2 型糖尿病(T2DM)大鼠的降血糖作用及其可能的作用机制。**方法** 高糖高脂饲料喂养联合腹腔注射小剂量链脲佐菌素(STZ)诱导 T2DM 模型。造模成功的 20 只大鼠随机分成两组,分别是模型组和复方降脂颗粒组。复方降脂颗粒组灌胃 600mg/kg 复方降脂颗粒溶液,正常组和模型组分别给予等量 0.9% NaCl 注射液。连续给药 8 周后,用试剂盒检测各组大鼠血清空腹血糖(FBG)和空腹胰岛素(FINS)水平,计算胰岛素敏感指数(ISI),并对各组大鼠胰腺组织进行苏

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2017D01C329);新疆医科大学附属中医医院院级基金资助项目(ZYY201611)

作者单位:830000 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区中医医院老年病科

通讯作者:王洪霞,电子邮箱:muzih7@163.com

木精 - 伊红 (HE) 染色以观察病理形态的改变。qRT - PCR 和 Western blot 法检测大鼠胰腺组织中磷脂酰肌醇 - 3 激酶 (PI<sub>3</sub>K)、磷酸肌醇依赖性激酶 - 1 (PDK - 1)、磷酸化蛋白激酶 B (pAKT) mRNA 和蛋白表达水平的变化。**结果** 复方降脂颗粒干预可显著降低 T2DM 大鼠血清中 FBG、FINS 的水平,同时上调 ISI 值 ( $P < 0.05$ )。复方降脂颗粒组的大鼠胰腺组织损伤程度明显减轻,胰岛数目增多的同时伴随水肿变形程度减轻。复方降脂颗粒干预后,大鼠胰腺组中的 PI<sub>3</sub>K、PDK - 1、pAKT mRNA 和蛋白的表达均上调,显著高于模型组。**结论** 复方降脂颗粒能明显降低 2 型糖尿病大鼠血糖水平,改善胰岛素抵抗和胰腺损伤的情况,其机制可能与 PI<sub>3</sub>K/AKT 通路的激活有关。

**关键词** 复方降脂颗粒 2 型糖尿病 血糖 胰岛素 胰腺

**中图分类号** R285.5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.02.023

**Hypoglycemic Effect and Mechanism of Fufang Jiangzhi Granule on Type 2 Diabetic Rats.** Wang Hongxia, Wang Xianxian. Department of Geriatrics, Traditional Chinese Medicine Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Xinjiang 830000, China

**Abstract Objective** To investigate the hypoglycemic effect and mechanism of Fufang Jiangzhi Granule on type 2 diabetic rats. **Methods** Type 2 diabetes mellitus (T2DM) rat model was induced by high - sugar and high - fat diet combined with low - dose streptozotocin (STZ). The rats were divided into the normal group, model group and Fufang Jiangzhi Granule group, 10 rats in each group. The Fufang Jiangzhi Granule group was treated with 600 mg/kg Fufang Jiangzhi Granule. The normal group and the model group were treated with saline at equivalent volume. After treatment 8 weeks, the fasting blood glucose (FBG) and fasting insulin (FINS) were measured by kits and the insulin sensitivity index (ISI). The pancreas were removed to assess the pathological by HE staining. The mRNA and protein expression level of phosphatidylinositol - 3 - kinase (PI<sub>3</sub>K), phosphoinositide dependent kinase - 1 (PDK - 1) and phosphorylated protein kinase B (pAKT) in pancreas were detected by qRT - PCR and Western blot. **Results** Compared with those in normal group, Fufang Jiangzhi Granule could effectively reduced the FBG, FINS levels, increased ISI levels ( $P < 0.05$ ). Fufang Jiangzhi Granule could significantly decrease the severities of pancreas tissue injury in test groups, while the numbers of islet increased, and the edema and deformation of cells were relieved. The mRNA and protein expression of PI<sub>3</sub>K, PDK - 1 and pAKT increased obviously, which were significant higher than those in model groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Fufang Jiangzhi Granule has significant hypoglycemic effect on T2DM rats with the insulin resistance improved. Its mechanism may be associated with the activation of the PI<sub>3</sub>K/AKT signaling pathway.

**Key words** Fufang Jiangzhi Granule; Type 2 diabetes mellitus; Blood glucose; Insulin; Pancreas

迄今为止世界范围内糖尿病患者已经超过 3.5 亿,其中我国糖尿病的发生率为 9.7%,占全球糖尿病患者的 30%<sup>[1]</sup>。2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是糖尿病中最为常见的一种类型,是由胰岛素分泌量相对不足或敏感度降低引起的内分泌代谢疾病。糖尿病患者常伴随着高血脂症,高血糖合并高血脂可明显加速大、中动脉血管粥样硬化的进展,严重危害患者的健康<sup>[2]</sup>。临床上对糖尿病合并高血脂症的药物治疗多采用化学合成的西药,虽然短期内效果显著,但同时会有一定的毒性不良反应<sup>[3-6]</sup>。因此,寻找一种能有效降糖和降脂且不良反应小的药物对于糖尿病合并高血脂症的治疗具有重要意义。

前期研究表明复方降脂颗粒能降低血脂水平,但其是否具有降糖作用尚未见研究。本研究通过建立 T2DM 大鼠模型,观察复方降脂颗粒对造模大鼠血糖、胰岛素的影响,分析其对胰岛和胰岛细胞的保护作用,最后检测各组大鼠胰腺组织中 PI<sub>3</sub>K、PDK - 1、pAKT 蛋白的表达,以探讨复方降脂颗粒对 T2DM 的降糖作用及其作用机制,为临床治疗糖尿病合并高血

脂症提供参考。

## 材料与方 法

1. 材料:(1) 试剂:复方降脂颗粒由新疆医科大学附属中医医院制剂室生产 (新药制字 Z20030013)。链脲佐霉素 (STZ) 购自美国 Sigma 公司。高糖高脂饲料购自北京鸿润宝顺科技有限公司。兔抗大鼠 GAPDH、PI<sub>3</sub>K、PDK - 1 以及 pAKT 单克隆抗体均购自美国 Cell Signaling Technology 公司,辣根过氧化物酶 (HRP) 标记的山羊抗兔 IgG 二抗体购自武汉谷歌生物科技有限公司。BCA 定量试剂盒,葡萄糖氧化酶试剂盒和胰岛素放射免疫试剂盒均购自南京建成生物工程有限公司。目的基因引物由金斯瑞生物技术有限公司合成。反转录试剂盒和实时荧光定量 PCR 试剂盒均购自日本 TaKaRa 公司。(2) 实验动物:SPF 级雄性 SD 大鼠 40 只,体质量 130 ± 10g,由新疆医科大学动物实验中心提供,实验动物生产合格证号:65000700000045。动物饲养环境 SPF 级,动物房 12h/12h 昼夜规律,分笼饲养,可自由摄食水,饲养温度为 22 ± 2℃。

2. 分组与造模:大鼠适应性喂养1周后,随机分为正常组10只,造模组30只,分别给予普通饲料和高糖高脂饲料(猪油:蔗糖:奶粉:鸡蛋:常规饲料=10:20:4:3:64)喂养6周后,均禁食不禁水12h,造模组腹腔注射35mg/kg STZ(用0.1mol/L的无菌柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液溶解,调节pH值至4.4,现配现用)两周后,尾静脉采血,血糖仪检测空腹血糖 $\geq 7.8$  mmol/L为T2DM大鼠造模成功。造模成功率为90%,有27只大鼠造模成功,随机选取20只用来进行干预实验。

3. 干预方法:随机将造模成功的20只大鼠分成两组,分别是模型组和复方降脂颗粒组,每组10只,以未造模并以普通饲料喂养的10只大鼠为正常对照组。复方降脂颗粒组以灌胃的方法给予600mg/kg复方降脂颗粒[临床上患者每次服用1袋(8g),每天3次],正常组和模型组分别给予等量0.9% NaCl注射液,每天1次,持续给药8周。药物干预期间用普通饲料喂养大鼠。

4. 复方降脂颗粒对糖尿病大鼠血清中血糖、胰岛素水平的影响:干预周期完成后,所有动物禁食不禁水12h,尾静脉末梢采血0.2ml,5000r/min离心10min后取上清,-20℃冻存备用。分别采用葡萄糖氧化酶试剂盒和胰岛素放射免疫试剂盒检测各组大鼠空腹血糖水平(FBG)以及空腹胰岛素水平(FINS)。胰岛素敏感指数(ISI) =  $\ln[1/(FBG/FINS)]$ 。

5. 复方降脂颗粒对糖尿病大鼠胰腺组织病理学的影响:取血后大鼠处死,在无菌条件下解剖并快速取出胰腺,各组分别称取100mg用于检测组织中蛋白表达。剩余的组织用10%甲醛溶液固定,进行包埋、切片、苏木精-伊红(HE)染色、封片处理。光学显微镜下采集胰腺组织胰岛区域的图片,分析组织病理学改变。

6. qRT-PCR检测PI<sub>3</sub>K、PDK-1、pAKT的表达:用Trizol一步法提取胰腺组织中总RNA,紫外分光光度计测定其A<sub>260</sub>/A<sub>280</sub>的比值为1.8~2.0可认为纯度合格,用反转录试剂盒将其反转录成cDNA,通过qRT-PCR对各组胰腺组织中mRNA相对表达量进行比较和分析。引物序列如表1所示,PCR的参数设置为:95℃预变性4min后,以95℃运行20s,60℃退火并延伸30s的方法循环35周期扩增,至少重复3次。实验结束后收集荧光信号,记录每个反应管中荧光信号达到阈值时经历的循环次数用Ct值表示,以内参β-actin为对照,用 $2^{-\Delta Ct}$ 计算相对含量。

表1 用于RT-PCR检测的基因引物序列

基因	引物名称	引物序列(5'→3')
PI <sub>3</sub> K	正向引物	AAGCCATTGAGAAGAAAGGACTG
	反向引物	ATTTGGTAAGTCGGCGAGATAG
PDK-1	正向引物	CTGGCCGAGGAGGATCTG
	反向引物	CACAGCACGGGACGTTTC
pAKT	正向引物	TGTCTGCCCTGGACTACTTGC
	反向引物	GGCGTTCGGCAGAATGTC
β-actin	正向引物	TAGAGATTGGAGTTGTTCCT
	反向引物	TCCACCAACTAAGAACGGCC

7. 胰腺组织中PI<sub>3</sub>K、PDK-1、pAKT蛋白表达水平的检测:取各组大鼠100mg的胰腺组织,加入RIPA细胞裂解液,低温匀浆裂解后提取组织总蛋白。BCA定量试剂盒定量各组织样本的总蛋白浓度,用Loading buffer调节各样本浓度使其一致。配置12%的SDS-PAGE胶,各样本上样50μg,以高分子marker鉴别条带位置。Bio-Rad电泳仪恒压70V跑120min后,取出胶块,放置到转膜槽中,300mA恒流跑100min从而将蛋白条带转移到PVDF膜上。用5%BSA孵育PVDF膜2h来封闭非特异性位点,TBST洗膜,重复3次,每次15min。加入PI<sub>3</sub>K、PDK-1以及pAKT的单克隆抗体,4℃条件下孵育过夜,TBST洗膜,重复3次。加入HRP-IgG二抗,室温下孵育2h,TBST洗膜,重复3次。将PVDF膜转移至凝胶成像仪中,滴加显影液后曝光并采集图片,用Image J图像分析软件对蛋白条带灰度值进行定量分析。

8. 统计学方法:通过SPSS 22.0统计学软件对数据进行统计分析,计量数据中符合正态分布的资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用t检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

结 果

1. 复方降脂颗粒对糖尿病大鼠血清中血糖、胰岛素水平的影响:检测各组大鼠血清中FBG、FINS水平,并计算ISI值。结果显示,与正常组比较,模型组大鼠的血清FBG、FINS水平显著升高,ISI值显著降低(P<0.05)。与模型组比较,复方降脂颗粒组大鼠的血清FBG、FINS水平显著降低(P<0.05),同时ISI值显著升高(P<0.05),详见表2。

表2 各组大鼠FBG、FINS、ISI的水平检测结果( $\bar{x} \pm s$ )

组别	FBG(mmol/L)	FINS(U/L)	ISI
正常组	5.03 ± 0.42	22.51 ± 3.29	-4.71 ± 0.23
模型组	17.18 ± 1.39*	47.29 ± 5.12*	-6.74 ± 0.59*
复方降脂颗粒组	10.88 ± 1.62 <sup>△</sup>	31.27 ± 2.49 <sup>#</sup>	-5.83 ± 0.21 <sup>#</sup>

与正常组比较,\*P<0.05;与模型组比较,<sup>#</sup>P<0.05;胰岛素敏感指数(ISI) =  $\ln[1/(FBG/FINS)]$

2. 复方降脂颗粒对糖尿病大鼠胰腺组织病理学的影响:HE 结果显色,正常组的胰腺组织结构完整且形态规则,胰岛细胞紧密且大小均一,胞质丰富无空泡化;模型组的胰腺组织损伤严重,胰岛和胰腺细胞均出现退行性萎缩,仅有少数水肿变性的胰岛细胞

稀疏分布,细胞间隙出现大量出血点;与模型组比较,复方降脂颗粒组的胰腺组织损伤程度明显减轻,胰岛细胞数目增多伴随水肿变形程度改善,细胞间隙偶有炎性细胞浸润现象,详见图 1。

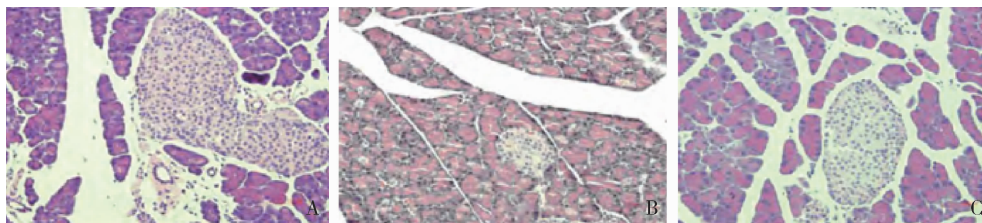


图 1 复方降脂颗粒对糖尿病大鼠胰腺组织病理学的影响 (HE, ×200)

A. 正常组;B. 模型组;C. 复方降脂颗粒组

3. 胰腺组织中  $PI_3K$ 、 $PDK-1$ 、 $pAKT$  mRNA 水平的检测:模型组  $PI_3K$ 、 $PDK-1$  和  $pAKT$  mRNA 表达水平显著低于正常组 ( $P < 0.05$ )。复方降脂颗粒组  $PI_3K$ 、 $PDK-1$  和  $pAKT$  mRNA 水平显著高于模型组 ( $P < 0.05$ ),详见图 2。

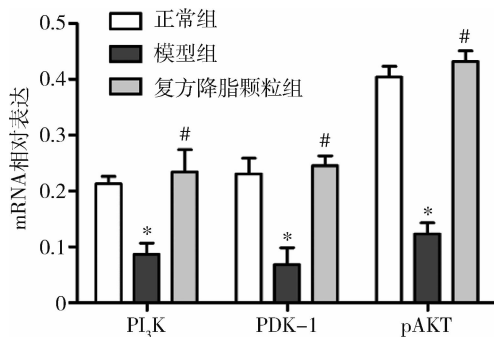


图 2 各组大鼠胰腺中  $PI_3K$ 、 $PDK-1$ 、 $pAKT$  mRNA 水平

与正常组比较, \*  $P < 0.05$ ;与模型组比较, #  $P < 0.05$

4. 胰腺组织中  $PI_3K$ 、 $PDK-1$ 、 $pAKT$  蛋白表达水平的检测:与正常组比较,模型组胰腺组织中的  $PI_3K$ 、 $PDK-1$  和  $pAKT$  的表达水平显著降低 ( $P < 0.05$ )。复方降脂颗粒组中  $PI_3K$ 、 $PDK-1$  和  $pAKT$  的蛋白表达显著高于模型组 ( $P < 0.05$ ),详见图 3。

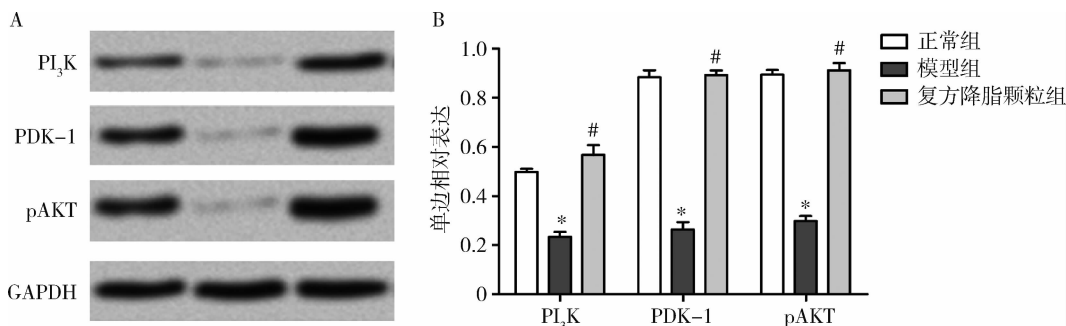


图 3 各组大鼠胰腺中  $PI_3K$ 、 $PDK-1$ 、 $pAKT$  蛋白的表达情况

A. 蛋白免疫印迹;B. 蛋白相对表达结果;与正常组比较, \*  $P < 0.05$ ;与模型组比较, #  $P < 0.05$

### 讨 论

糖尿病是目前危害人类健康的第 3 大慢性疾病,其发生率呈持续上升趋势,目前尚无根治的方法<sup>[8,9]</sup>。糖尿病患者并发血脂异常的比例较高,糖尿病合并高血脂症会进一步增加大血管和微血管并发症的风险<sup>[10]</sup>。目前治疗糖尿病合并高血脂症的药物虽然短期内效果显著,但是易耐药且会引发多种不良

反应,使其临床应用受到限制<sup>[11]</sup>。因此,寻找高效且不良反应小的临床治疗药物意义重大。前期研究证实复方降脂颗粒具有利湿降浊、化痰消积等功效,在临床上多用于治疗高脂血症,能有效降低患者的血脂水平<sup>[12]</sup>。但目前关于其在糖尿病治疗方面的研究报道尚无,本实验主要研究复方降脂颗粒对糖尿病模型大鼠血糖、胰岛素水平以及胰岛细胞形态的影响,并

初步探究其降糖机制。

通过检测正常组、模型组以及复方降脂颗粒组的FBG、FINS的水平,计算ISI指数来评价复方降脂颗粒的降糖和改善胰岛素抵抗的作用。与模型组比较,复方降脂颗粒组有效降低T2DM大鼠的血糖和胰岛素水平。同时通过计算ISI可知,复方降脂颗粒组的T2DM大鼠的胰岛素抵抗情况得到显著改善。说明复方降脂颗粒能发挥降糖和改善胰岛素抵抗作用。本研究进一步探究了复方降脂颗粒对胰腺组织病理学的影响,HE染色发现,复方降脂颗粒组的胰腺组织受损程度得到明显减轻,胰岛细胞的数目增多的同时,细胞水肿变形程度也得到明显改善,说明复方降脂颗粒能对T2DM大鼠的胰腺起保护作用。以上结果说明,复方降脂颗粒在降低T2DM大鼠的血糖和胰岛素水平的同时,能有效地保护大鼠的胰岛和胰岛细胞,但其作用机制尚未明确,所以本研究就复方降脂颗粒的成分探讨了其可能的作用机制。

改善胰岛素信号转导是治疗T2DM的一个重要途径,其中PI<sub>3</sub>K/AKT信号通路是胰岛素下游的重要信号通路,与糖尿病的发展密切相关<sup>[13]</sup>。PI<sub>3</sub>K在细胞外生长因子的作用下激活,产生二磷酸磷脂酰肌醇和三磷酸磷脂酰肌醇,AKT在二磷酸磷脂酰肌醇的作用下产生同源二聚体并部分激活,进而在三磷酸磷脂酰肌醇以及磷酸肌醇脂依赖性蛋白激酶(PDK)的作用下锚定在细胞膜上,活化的AKT实现磷酸化并激活下游一系列信号通路,从而影响胰岛素对机体的降血糖功能,发挥保护胰岛细胞和调节胰岛素分泌的作用<sup>[14,15]</sup>。复方降脂颗粒由泽泻、五谷虫、蒲黄、三七、黄芪、淫羊藿等组成。复方降糖脂颗粒能够有效降低T2DM大鼠中的血糖含量可能是因为其含有泽泻、三七等成分。有研究报道,三七皂苷以及泽泻提取物均能上调pAKT的表达,从而促进下游的葡萄糖摄取和转运<sup>[16,17]</sup>。本研究先后采用qRT-PCR和Western blot法检测胰腺组织中PI<sub>3</sub>K、PDK-1以及pAKT的表达,来初步探究复方降脂颗粒发挥降糖作用的相关机制。检测结果发现,与正常对照组比较,模型组PI<sub>3</sub>K、PDK-1和pAKT mRNA和蛋白表达明显下调,复方降脂颗粒组呈显著上升趋势,说明复方降脂颗粒的作用机制与PI<sub>3</sub>K/AKT信号通路的激活有关,但是否是其中的三七、泽泻抑或是其他成分起作用还需后面的实验进一步证实。

综上所述,复方降脂颗粒能有效地降低T2DM大鼠的血糖和胰岛素含量,改善胰岛素抵抗情况,其机

制可能与PI<sub>3</sub>K/AKT信号通路的激活有关,是临床治疗糖尿病合并高脂血症的重要候选药物。

#### 参考文献

- Albarrak AI, Mohammed R, Assery B, *et al.* Evaluation of diabetes care management in primary clinics based on the guidelines of American Diabetes Association[J]. *Int J Health Sci*, 2018, 12(1):40-44
- 杨燕芬,曹亚英,孙可欣,等. 糖尿病合并高血压患者血糖、血压水平与动脉硬化相关性研究[J]. *医学研究杂志*, 2017, 46(9):25-30
- Xu Y, Wang L, He J, *et al.* Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. *JAMA*, 2013, 310(9):948-958
- Sanchezrangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(9):1586-1593
- 薛梅萍,郑茹萍,林惠娥,等. 西格列汀联合预混胰岛素治疗脆性糖尿病伴高脂血症疗效和安全性的回顾性研究[J]. *药学实践杂志*, 2018, 36(5):468-470
- Jani RH, Pai V, Jha P, *et al.* A multicenter, prospective, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of Saroglitazar 2 and 4mg compared with placebo in type 2 diabetes mellitus patients having hypertriglyceridemia not controlled with atorvastatin therapy (PRESS VI)[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2014, 16(2):63-71
- 李娟,杨晓龙,卢军,等. 中药复方降脂颗粒对高脂血症大鼠NO、VEGF的干预作用[J]. *新疆中医药*, 2017, 35(4):7-8
- 周侠,安秀敏,潘明麟,等. 2型糖尿病及其并发症与自主神经功能的关系探讨[J]. *医学研究杂志*, 2017, 46(11):106-110,120
- Rodriguez-Gutierrez R, Lipska KJ, McCoy RG. Intensive glycemic control in type 2 diabetes mellitus—a balancing act of latent benefit and avoidable harm: a teachable moment[J]. *JAMA Intern Med*, 2016, 176(3):300-301
- Narindrarangkura P, Bosl W, Rangsin R, *et al.* Prevalence of dyslipidemia associated with complications in diabetic patients: a nationwide study in Thailand[J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1):90
- Kusturica J, Kulo Česi Ć A, Gušić E, *et al.* Metformin use associated with lower risk of cancer in patients with diabetes mellitus type 2[J]. *Med Glas (Zenica)*, 2017, 14(2):176-181
- Zhou RL, Chen YX, Zeng XH, *et al.* Experimental study on the anti-hyperlipidemia effect of fufang Jiangzhiling[J]. *Chinese J Exp Tradit Med Formulae*, 2006, 12(6):43-45
- Ostrovskaya RU, Ivanov SV, Gudasheva TA, *et al.* A Novel dipeptide NGF mimetic GK-2 selectively activating the PI<sub>3</sub>K/AKT signaling pathway promotes the survival of pancreatic β-cells in a rat model of diabetes[J]. *Acta Nat*, 2019, 11(1):48-57
- Kobayashi M, Matsuda Y, Iwai H, *et al.* Coffee improves insulin-stimulated akt phosphorylation in liver and skeletal muscle in diabetic KK-Ay mice[J]. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2012, 58(6):408-414
- Yu JS, Cui W. Proliferation, survival and metabolism: the role of PI<sub>3</sub>K/AKT/mTOR signalling in pluripotency and cell fate determination[J]. *Development*, 2016, 143(17):3050-3060
- Yu L, Xie J, Xin N, *et al.* Panax notoginseng saponins promote wound repair of anterior cruciate ligament through phosphorylation of PI<sub>3</sub>K, AKT and ERK[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(1):441-449
- 操兰洁, 诸夔姐, 蒋翠花, 等. 泽泻提取物对STZ糖尿病大鼠的干预作用[J]. *中国药科大学学报*, 2017, 48(5):601-608

(收稿日期:2019-05-13)

(修回日期:2019-06-13)