

中药调控 PI3K/Akt 信号通路干预 2 型糖尿病作用机制研究进展

周莹, 刘军彤, 王庆峰, 杨若菝, 杨宇峰*, 石岩*
(辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847)

摘要: 2 型糖尿病以慢性高血糖为主要临床表现, 随病情进展可出现多种并发症, 发病机制复杂, 涉及多种信号通路的异常调控。PI3K/Akt 信号通路作为关键信号传导通路, 与 2 型糖尿病的发生发展密切相关, 其信号通路相关蛋白被视为干预 2 型糖尿病的关键靶标。目前西医用用于治疗 2 型糖尿病的药物仍存在一定局限。研究表明, 中药在干预 2 型糖尿病方面独具优势, 可通过多靶点、多途径发挥作用。单味中药及其活性成分, 如番石榴叶、根皮苷、黄芩苷等; 中药复方, 如三黄泻心汤、滋肾丸、生脉散等, 均能通过调控 PI3K/Akt 信号通路, 调节糖异生、糖原合成、葡萄糖摄取及转运过程, 改善糖代谢。本文对近年来关于中药调控 PI3K/Akt 信号通路的研究进行归纳总结, 以期对 2 型糖尿病的治疗提供理论依据和新的方向指引。

关键词: 中药; 活性成分; 复方; 2 型糖尿病; PI3K/Akt 信号通路

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)04-1231-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.04.023

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是以高血糖为临床表现, 以胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能障碍为主要特征的慢性代谢性疾病^[1]。2024 年全球范围内 20~79 岁的糖尿病患者数量为 5.887 亿, 其中 T2DM 病例占全球糖尿病病例的 90% 以上^[2]。伴随病情进展, 长期高血糖刺激, 可引发糖尿病肾病、糖尿病神经病变等多种并发症^[3-4]。T2DM 发病机制复杂, 与遗传、环境因素及炎症、代谢缺陷等密切相关^[5]。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) 信号通路在 T2DM 的发病过程中发挥重要作用^[6]。

目前, 治疗 T2DM 的药物以二甲双胍、磺脲类、 α -糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶 IV 抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂、胰高糖素样肽-1 受体激动剂及胰岛素等为主, 但在应用过程中一些禁忌症和不良反应无法避免^[1,7]。而中药凭借其整体调节、多靶点、多通路等特点在治疗 T2DM 方面优势显著。有证据证实, 中药能通过调控 PI3K/Akt 信号通路, 激活下游因子表达, 发挥抑制糖异

生, 增加糖原合成, 影响葡萄糖转运等作用^[8-11], 改善胰岛素抵抗, 从而达到干预及延缓病情进展的作用。因此, 本文综述 PI3K/Akt 信号通路在 T2DM 发病机制中的作用, 归纳总结中药在调控该信号通路干预 T2DM 中的研究进展, 以期对中药防治 T2DM 提供新方向与新思路。

1 PI3K/Akt 信号通路概述

PI3K/Akt 信号通路作为细胞内关键的信号传导通路, 可对胞外信号刺激产生应答, 通过下游分子的级联反应, 调控细胞代谢、存活状态、生长进程, 同时参与一系列细胞和分子生理活动, 为细胞功能的稳定发挥提供关键信号支持^[12]。PI3K/Akt 信号通路主要由 PI3K 和 Akt 组成。PI3K 作为该信号通路的关键组成部分, 由调节亚基 p85 和催化亚基 p110 组成。Akt 是 PI3K 的下游靶蛋白, 在 PI3K/Akt 信号通路中处于核心位置, 由保守的 N 末端普列克底物蛋白同源结构域、中心催化结构域、C 端调控结构域构成^[13]。因其与蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 和蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 具有高度同源性, 因此又被称为

收稿日期: 2026-01-22

基金项目: 国家中医药管理局青年岐黄学者项目 (国中医药人教函 [2022] 256 号); 辽宁省应用基础研究计划项目 (2025JH2/101330106); 辽宁省科学技术计划项目 (2025-MS-263); 辽宁省教育厅高校基本科研项目 (LJ222510162008, LJ232410162026)

作者简介: 周莹 (1997—), 女, 博士在读, 从事糖尿病及代谢综合征的基础与临床研究。E-mail: 3239077918@qq.com

* **通信作者:** 杨宇峰 (1979—), 男 (回族), 博士, 教授, 从事糖尿病及代谢综合征中西医结合临床与研究。E-mail: Yangyufeng5698@163.com

石岩 (1963—), 男, 博士, 教授, 从事糖尿病及代谢综合征的基础与临床研究。E-mail: shi_yan0705@163.com

蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB), 被 PI3K 激活^[14], 存在 Akt1、Akt2、Akt3 共 3 种亚型, 在不同细胞类型中具有不同的生物学作用, 与调节细胞生长、增殖, 调控葡萄糖代谢, 以及控制细胞体积、数量等相关^[15-17]。

PI3K 经酪氨酸激酶激动后, p110 催化磷脂酰肌醇-4, 5-二钠双磷酸酯 (phosphatidylinositol 4, 5-bisphosphate, PIP2) 生成磷脂酰肌醇-3, 4, 5-三磷酸酯 (phosphatidylinositol 3, 4, 5-trisphosphate, PIP3), 进一步募集含有 N 末端普列克底物蛋白同源结构域的下流效应蛋白 Akt 至细胞膜, 并与磷脂酰肌醇依赖性激酶 1 (phosphoinositiddependent kinase 1, PDK1)、PDK2 相互作用, 通过苏氨酸磷酸化位点 (Thr308) 和丝氨酸磷酸化位点 (Ser473) 磷酸化, 使 Akt 激活, 进而磷酸化葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter, GLUT)、糖原合酶激酶 3 (glycogen synthase kinase, GSK3)、叉头盒 O1 转录因子 (forkhead box transcription factor O1, FoxO1) 等多个下流效应因子, 参与多种细胞和生理过程, 调节糖原合成、葡萄糖摄取、蛋白质合成等过程^[14, 18-20]。此外, 磷酸酶与张力蛋白同源物 (phosphatase and tensin homolog, PTEN) 是 PI3K/Akt 信号通路的负向调节因子, 将 PIP3 去磷酸化, 从而抑制 Akt 的激活, 维持细胞内环境稳态^[21]。详见图 1。

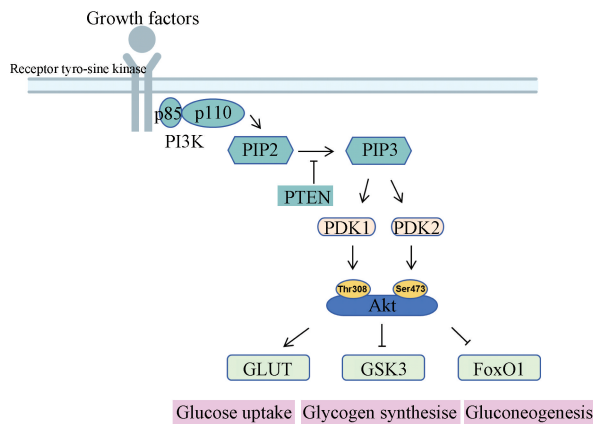


图 1 PI3K/Akt 信号通路机制示意图

2 PI3K/Akt 信号通路与 T2DM 葡萄糖代谢的关系

PI3K/Akt 信号通路的失调与多种疾病的发生发展联系紧密, 在维持机体正常代谢方面发挥关键作用^[22]。其可通过调控 GLUT4、GSK3 β 、FoxO1 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, 进而影响葡萄糖代谢^[23], 参与

T2DM 的发生进展过程。因此, 以 PI3K/Akt 信号通路作为关键调控靶点, 归纳阐述其在 T2DM 中的分子生物学机制, 可为 T2DM 的临床治疗提供新的思路与方向。

2.1 影响葡萄糖的摄取及转运 细胞对葡萄糖的摄取是葡萄糖由细胞外向细胞浆转移的重要的生理过程, 与葡萄糖稳态相关, 这种跨生物膜的运动, 涉及专门的转运蛋白^[24]。GLUT4 是葡萄糖转运蛋白家族的一员, 由 12 个跨膜结构蛋白组成, 主要表达于脂肪、骨骼肌等胰岛素敏感的靶组织中, 是葡萄糖代谢的关键参与者。作为介导葡萄糖跨膜转运的关键蛋白, GLUT4 在维持机体葡萄糖摄取、转运及葡萄糖代谢平衡稳态方面具有重要意义^[25], 是影响糖代谢的主要限速步骤。PI3K/Akt/GLUT4 信号通路是胰岛素介导的调控糖代谢的重要通路。生理条件下, 胰岛素与细胞膜表面的胰岛素受体特异性结合, 激活胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate, IRS) 表达, 经过信号传导, 激活 PI3K 表达, 进一步激活下游靶点 Akt 使其磷酸化, 调控 GLUT4 转运过程, 从而增强细胞对葡萄糖的摄取能力, 促进葡萄糖由细胞外转移至细胞内, 降低血糖水平, 维持血糖稳态。GLUT4 功能异常, 可导致葡萄糖的摄取和利用效率降低, 该环节紊乱使血糖稳态被打破, 成为糖尿病发病的重要原因^[26]。相关研究发现, 杂合 GLUT4⁺ 小鼠的骨骼肌组织中 GLUT4 表达降低, 葡萄糖摄取减少, 并伴有全身葡萄糖利用受损, 存在胰岛素抵抗及糖尿病倾向。而通过标准基因杂交, 可使 GLUT4⁺ 小鼠骨骼肌组织 GLUT4 表达升高, 改善胰岛素抵抗及全身葡萄糖的利用率, 避免糖尿病的发生^[27]。研究也证实, 在高脂饮食诱导的 KK-Ay 小鼠 T2DM 模型中, GLUT4 表达降低, 影响葡萄糖的摄取和利用, 升高血糖水平^[28]。体外细胞实验表明, 激活 IRS1/PI3K/Akt/GLUT4 信号通路, 可增强棕榈酸诱导脂肪细胞形成的胰岛素抵抗模型中 GLUT4 易位和葡萄糖摄取, 改善胰岛素抵抗^[29]。另一体外细胞实验研究发现, 刺激 PI3K/Akt/GLUT4 信号通路可增加高糖诱导的 C2C12 细胞葡萄糖的摄取和利用, 发挥胰岛素增敏效应, 提高抗糖尿病的潜力^[30]。

2.2 影响糖原合成 糖原合成是指在骨骼肌和肝脏中, 多余的葡萄糖以糖原形式储存于细胞内的生物学过程, 在对葡萄糖代谢的调节方面具有关键作用^[31]。GSK3 β 是一种普遍表达的蛋白激酶家族中的丝氨酸/苏氨酸激酶, 在多种关键细胞生物学过

程中发挥调节作用^[32]。作为 PI3K/Akt 信号通路下游的重要效应分子，GSK3 β 的活性状态是调控糖原合成的核心环节之一，也是调节血糖水平的主要途径。糖原合成酶（glycogen synthase, GS）是糖原合成过程中的关键限速酶。胰岛素信号转导过程中，PI3K/Akt/GSK3 β 信号通路激活，可通过增加 GSK3 β 磷酸化，从而激活 GS，促进葡萄糖转化为糖原，维持葡萄糖代谢稳态^[33]。当机体处于糖尿病病理状态时，GSK3 β 常呈现过度激活状态，而这种异常激活会进一步作用于 GS，导致 GS 磷酸化，正常活性受到抑制，从而干扰糖原的正常合成过程^[34-35]，升高血糖水平。体内动物实验研究发现，在 db/db 小鼠肝组织中，p-GSK3 β 蛋白表达降低，而在青钱柳-杜仲叶联合干预后，p-GSK3 β 蛋白表达升高，其激酶活性被抑制。GS 通过去磷酸化过程被激活，有效促进肝糖原的积累，降低血糖水平^[36]。体外细胞实验表明，调控 PI3K/Akt/GSK3 β /GS 信号通路可增加氨基葡萄糖诱导的 AML 细胞胰岛素抵抗模型的糖原合成，降低血糖水平^[35]。

2.3 影响糖异生 糖异生是指机体将乳酸、甘油、生糖氨基酸等非糖类物质转化为葡萄糖的过程。肝脏糖异生增加是 T2DM 的重要标志^[37]。磷酸烯醇丙酮酸羧激酶（phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK）和葡萄糖-6-磷酸酶（glucose-6-phosphatase, G6Pase）是参与糖异生过程的关键限速酶，两者受 FoxO1 的调控。FoxO1 作为 PI3K/Akt 信号通路的下游因子，通过转录激活 PEPCK、G6Pase 调控糖异生途径，与 T2DM 的发生发展密切相关^[38]。激活的 Akt 通过磷酸化 FoxO1，使其由细胞核转移至细胞质中，阻碍其对靶基因的转录激活，抑制 PEPCK、G6Pase 合成，从而减少糖异生，调节血糖水平^[39]。体内动物实验发现，T2DM 大鼠模型体内肝组织 Akt、p-Akt、PI3K、p-PI3K 表达降低，FoxO1、G6Pase、PEPCK 蛋白表达升高。黄芪-葛根药对干预后，上述相关指标情况得到逆转，糖脂代谢水平得到改善^[40]，证实 PI3K/Akt/FoxO1 信号通路在 T2DM 中发挥的关键作用，提示激活 PI3K/Akt/FoxO1 信号通路，抑制糖异生，是治疗 T2DM 的重要途径。

3 中药调控 PI3K/Akt 信号通路干预 2 型糖尿病

3.1 中药及其活性成分

3.1.1 根皮苷 根皮苷从木姜叶柯中提取而得，能抑制糖重吸收，降糖效果稳定。努尔·艾力

等^[41]研究发现，根皮苷可改善糖脂代谢紊乱，减少胰岛受损，修复胰岛结构，保护胰岛 β 细胞功能，减轻肝脏病理损伤，其机制与激活 PI3K/Akt 信号通路，促进糖原合成，抑制糖异生过程有关。

3.1.2 番石榴叶 番石榴叶是番石榴的干燥叶及带叶嫩枝，具有燥湿健脾、清热解毒、涩肠止泻、收敛止血之功效和抗氧化、降血糖、抗菌等药理作用。苏通^[8]研究发现，番石榴叶提取物可改善糖脂代谢水平，升高小鼠肝脏组织 IRS2、p-Akt 表达，使下游糖异生蛋白表达发生变化，提示番石榴叶提取物可通过激活 PI3K/Akt/FoxO1 信号通路，抑制肝脏糖异生过程，从而改善糖脂代谢及胰岛素抵抗状态。

3.1.3 黄芩苷 黄芩苷是黄芩的重要活性成分，具有抗炎、抗氧化、抗菌、抗病毒、保肝等药理学作用^[42]。Miao 等^[43]通过体内外实验发现，黄芩苷可通过激活 PI3K/Akt 信号通路，升高 GLUT4 表达，抑制 GSK3 β 活性，发挥加速葡萄糖摄取利用和增加糖原合成的作用，从而减轻胰岛素抵抗，调节肝脏葡萄糖代谢水平。

3.1.4 葛根素 葛根素是葛根的重要药效成分，具有抗炎、保护肝脏等作用^[44]。Liu 等^[45]研究表明，葛根素可激活 PI3K/Akt 信号通路，促进 FoxO1 磷酸化，降低糖异生相关酶 G6Pase、PEPCK 活性，从而抑制肝糖异生途径，改善胰岛素抵抗。

3.1.5 王不留行黄酮苷 王不留行黄酮苷是王不留行的活性成分，具有抗氧化、抗炎、提高免疫力等作用^[46]。Jia 等^[47]研究发现，王不留行黄酮苷可激活 PI3K/Akt/GLUT4 信号通路，增加胰岛素敏感性，促进葡萄糖摄取过程，改善葡萄糖代谢平衡。

3.1.6 绞股蓝 绞股蓝是一种药食同源性植物，含有皂苷、多糖等活性成分，具有益气健脾、化痰止咳、清热解毒之功效。Yang 等^[48]通过网络药理学及分子对接综合实验验证表明，绞股蓝可通过激活 IRS1/PI3K/Akt 信号通路，促进葡萄糖摄取消耗和糖原合成，并抑制糖异生途径，发挥改善胰岛素抵抗作用，从而干预 T2DM。

详见表 1。

3.2 中药复方

3.2.1 三黄泻心汤 三黄泻心汤出自张仲景的《金匱要略》，是治疗糖尿病的重要方剂，由黄连、黄芩、大黄等组成，具有清热解毒除湿、逐瘀通经活络之功^[49]。Chen 等^[50]研究表明，三黄泻心汤能

表1 中药及其活性成分调控 PI3K/Akt 信号通路干预 T2DM 作用机制

中药及活性成分	研究对象	给药剂量及时间	主要生物学效应表达	文献
根皮苷	SD 大鼠(高脂饲料+STZ)	100、25 mg/kg, 连续 6 周	p-PI3K、p-Akt 蛋白表达升高, p-GSK3β/GSK3β、p-FoxO1/FoxO1 比值降低	[41]
番石榴叶	db/db 小鼠	1 000、500、250 mg/kg, 连续 4 周	IRS2、p-Akt 蛋白表达升高, PEPCK、G6Pase 蛋白表达降低	[8]
黄芩苷	体内:C57BL/6J 小鼠(高脂饲料) 体外:HepG2 细胞(地塞米松+葡萄糖)	体内:50、100 mg/kg, 连续 4 周 体外:25、50 μmol/L, 培养 16 h	IRS-1、PI3K、IRS-2、p-Akt、p-GSK3β、GLUT4 蛋白表达升高	[43]
葛根素	体内:Wistar 大鼠(高脂饲料+STZ) 体外:HepG2 细胞(棕榈酸)	体内:300 mg/kg, 连续 4 周 体外:10、100、1 000 μmol/L, 培养 24 h	p-FoxO1/FoxO1、p-Akt、p-Akt/Akt 蛋白表达升高, PEPCK、G6Pase mRNA 和蛋白表达降低	[45]
王不留行黄酮苷	体内:C57BL/6J 小鼠(高脂饲料) 体外:3T3-L1 前脂肪细胞	体内:25 mg/kg, 连续 8 周 体外:50、100 μmol/L, 培养 24 h	IRS1、PI3K、p-Akt/Akt 蛋白表达和 GPR120 mRNA 和蛋白表达升高	[47]
绞股蓝	HepG2 细胞(氨基葡萄糖)	0.1、1、10 μg/L, 培养 24 h	IRS-1、PI3K、p-Akt、p-GSK3β、p-FoxO1 蛋白表达升高, p-GS、PEPCK、G6Pase 蛋白表达降低	[48]

靶向肝脏, 通过胰岛素/PI3K-Akt/FoxO 信号通路抑制肝脏糖异生, 缓解 T2DM。

3.2.2 滋肾丸 滋肾丸首见于金元四大家李东垣《兰室秘藏》, 由知母、黄柏、肉桂组成, 具有清热泻火、滋阴之功效^[51]。Wu 等^[52]研究发现, 滋肾丸能改善 db/db 小鼠糖尿病症状, 改善葡萄糖稳态, 发挥改善糖尿病作用, 其机制与激活 PI3K/Akt 信号通路, 加强糖原合成和糖酵解相关过程, 抑制糖异生过程有关。

3.2.3 生脉散 生脉散由人参、麦冬、五味子组成, 具有益气生津、敛阴止汗之功。Shang 等^[53]研究发现, 生脉散在改善胰岛组织损伤、减少氧化应激、缓解糖脂代谢方面效果显著, 其机制为激活 PI3K/Akt 信号通路, 促进 GSK3β 磷酸化, 升高糖原合成酶 2 (glycogen synthase 2, GYS2) 活性, 增强糖原的合成和葡萄糖的摄取, 从而发挥降低血糖的作用。

3.2.4 化浊颗粒 化浊颗粒由黄连、法半夏、陈皮、茯苓等组成, 具有清热燥湿、健脾化痰、行气化痰之功效。刘聪聪等^[54]研究表明, 化浊颗粒能改善糖脂代谢水平与肝损伤情况, 其机制为激活 PI3K/Akt/GSK3β 信号通路来促进糖原合成, 并通过激活 PI3K/Akt/FoxO1 信号通路来抑制糖异生, 从而达到抗 T2DM 作用。

3.2.5 黄连人参汤 黄连人参汤由黄连、人参组成, 具有益气养阴、清热之功。Wu 等^[55]研究发现, 黄连人参汤可通过激活 PI3K/Akt/FoxO1 信号通路, 抑制肝糖异生, 发挥抗 T2DM 的作用。

3.2.6 参七糖络方 参七糖络方由葛根、黄芩、黄连等组成, 具有清热燥湿、养阴通络之功。赵小

芳等^[56]研究发现, 参七糖络方通过调控 PI3K/Akt 信号通路, 抑制糖异生, 增加糖原合成, 从而发挥改善糖脂代谢及胰岛素抵抗的作用。

3.2.7 乌葛丹丸 乌葛丹丸由乌梅丸加减化裁而成, 由乌梅、葛根、丹参等组成, 具备辛开脾困、苦降胃热、酸化阴精之功。张萌等^[57]研究证实, 乌葛丹丸可改善胰腺及肝脏病理变化, 保护胰腺及肝脏生理功能, 升高 PI3K、Akt、GLUT4 蛋白表达, 增加葡萄糖的摄取和转运能力, 改善糖脂代谢, 从而减轻胰岛素抵抗。

3.2.8 白虎加人参汤 白虎加人参汤由生石膏、知母、甘草、人参等组成, 具有清热益气、泻火生津之功效。陈昱彤等^[58]研究发现, 白虎加人参汤可改善 T2DM 糖脂代谢紊乱, 其机制为调控 PI3K/Akt 信号通路, 调节葡萄糖摄取, 促进糖原合成, 抑制糖异生。

3.2.9 解毒通络调肝方 解毒通络调肝方由黄连、榛花、酒大黄等组成, 具有清热祛浊、化痰通络、解毒调肝、畅达气机、推陈致新之功效。吴萃等^[59]基于中医药整合网络药理学和体外实验研究证实, 解毒通络调肝方通过激活 PI3K/Akt 信号通路, 改善 T2DM-胰岛素抵抗细胞模型的形态, 缓解葡萄糖消耗减少, 提高胰岛素敏感性, 加速葡萄糖摄取和糖代谢过程。

详见表 2。

4 结语与展望

T2DM 的病理机制多样, 单一靶点和作用途径的药物难以达到良好疗效。中药凭借多靶点、多途径的协同作用优势及整体调节、不良反应少等特点, 在 T2DM 的治疗中发挥着不可替代的作用。本

表2 中药复方调控 PI3K/Akt 信号通路干预 T2DM 作用机制

中药复方	研究对象	给药剂量及时间	主要生物学效应表达	文献
三黄泻心汤	体内:KM 小鼠(高糖高脂饲料+STZ) 体外:HepG2 细胞(葡萄糖)	体内:2、4、8 g/kg,连续 8 周 体外:1、3、5 mg/mL,培养 24 h	GSK3β、FBP1、PEPCK、FoxO1 mRNA 和蛋白表达降低;GS、IGF1R、PIK3R1、Akt2 mRNA 和蛋白表达,p-GSK3β/GSK3β、p-PIK3R1/PIK3R1、p-Akt2/Akt2、p-FoxO1/FoxO1 比值升高	[50]
滋肾丸	C57BL/KsJ-db/db 小鼠	3.3 g/kg,连续 40 d	G6pase mRNA 表达降低,PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt 蛋白表达和 Csf1、Flt3 mRNA 表达升高	[52]
生脉散	SD 大鼠(高脂饲料+STZ)	2.16、4.32、8.64 g/kg,连续 4 周	GYS2 mRNA 和蛋白表达,PI3K、Akt mRNA 表达,p-PI3K、p-Akt 蛋白表达升高;GSK3β mRNA 和蛋白表达降低	[53]
化浊颗粒	SD 大鼠(高糖高脂饲料+STZ)	1.012、2.025、4.05 g/kg,连续 4 周	p-PI3K、p-Akt、p-FoxO1、p-GSK3β 蛋白表达和 PI3K、Akt mRNA 表达升高,G6Pase、PERCK、FoxO1、GSK3β mRNA 表达降低	[54]
黄连人参汤	db/db 小鼠	3.03、6.06 g/kg,连续 4 周	PEPCK、G6Pase mRNA 和蛋白表达,FoxO1 蛋白表达降低;p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、p-FoxO1/FoxO1 比值升高	[55]
参七糖络方	SD 大鼠(高脂饲料+STZ)	13.4、26.8、53.6 g/kg,连续 4 周	PI3K、Akt、p-GSK3β 蛋白表达和 p-GSK3β/GSK3β、p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、p-FoxO1/FoxO1 比值升高,FoxO1 蛋白表达降低	[56]
乌葛丹丸	SD 大鼠(高脂饲料+STZ)	2.85、0.95 g/kg,连续 5 周	PI3K、Akt、GLUT4 mRNA 及蛋白表达升高	[57]
白虎加人参汤	MKR 小鼠(高脂饲料+STZ)	12.09 g/kg,连续 4 周	PI3K、Akt、IRS-2、InsR mRNA 和蛋白表达,p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 比值升高;FoxO1 mRNA 和蛋白表达降低	[58]
解毒通络调肝方	HepG2 细胞(棕榈酸)	50、100、200 μg/mL,培养 24 h	p-PI3K、p-Akt、GLUT2、GLUT4 蛋白表达和 PI3K、Akt mRNA 表达升高,GSK3β mRNA 表达降低	[59]

文通过梳理近年来相关研究,发现中药能通过调控 PI3K/Akt 信号通路,发挥调节葡萄糖摄取和转运、糖原合成、糖异生过程的作用,进而改善 T2DM 糖代谢紊乱状态及相关症状。其中涉及的中药及其活性成分、中药复方以清热泻火、益气养阴等功效为主,为靶向 PI3K/Akt 信号通路干预 T2DM 提供了新的思路与方向。

中药调控 PI3K/Akt 信号通路干预 T2DM 已取得一定的进展,但是目前的研究仍存在着一定的局限与不足之处。首先,在机制深度方面,PI3K/Akt 信号通路调控着下游多个分子信号靶点,形成交错复杂的调节网络,其作用机制复杂多样,研究局限于 PI3K/Akt 信号通路本身,对其作用机制研究的深度和广度不足,目前仅从 mRNA 或蛋白层面验证通路相关分子表达情况,未对其通路上下游靶点进行探讨,因此需要更深入研究 PI3K/Akt 信号通路在 T2DM 中的特异分子机制,为 T2DM 的治疗提供更加可靠的理论支撑。其次,在证据等级方面,目前相关的作用机制研究均以动物实验和细胞实验为主,临床高质量的循证证据匮乏,未来应该进一步开展多中心、大样本量、前瞻性的临床试验,对中药疗效机制加以验证,为靶向 PI3K/Akt 信号通路治疗 T2DM 提供坚实临床数据支持。此外,在系统整合方面,未研究与其他相关通路的交

互作用,其复杂生物学效应仍然未知。未来可借助网络药理学对关键靶点进行筛选,同时应用多组学技术和基因编辑等方法明确中药多层次、多通路的协同作用机制。最后,在临床转化方面,中药复方成分较为复杂,中药配伍及不同中药间的相互作用也尚不明晰,未对药物的量效、时效关系进行评估。因此今后还需要深入的中药及其活性成分的药理学、毒理学、药动学等研究以探明药物对机体的调节作用,明确最佳药物剂量,从而为临床遣方用药提供依据。相信随着研究技术的持续创新与发展及研究体系的逐步完善,中药凭借其多成分协同、多靶点调控的独特优势,将在代谢性疾病的治疗领域具备更加广阔的应用前景,为 T2DM 的防治提供全新的研究方向及实践策略。

参考文献:

[1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南(2024版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2025, 17(1): 16-139.
 [2] Duncan B B, Magliano D J, Boyko E J. IDF diabetes atlas 11th edition 2025: global prevalence and projections for 2050[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2025, 41(1): 7-9.
 [3] Cole J B, Florez J C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(7): 377-390.
 [4] Yu M G, Gordin D, Fu J, et al. Protective factors and the pathogenesis of complications in diabetes[J]. *Endocr Rev*, 2024, 45(2): 227-252.

- [5] Song Z H, Yan A, Guo Z H, *et al.* Targeting metabolic pathways; a novel therapeutic direction for type 2 diabetes[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1218326.
- [6] 田 坦, 鲍善军. miRNA 调控 T2DM 糖代谢分子通路表达研究现状[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2025, 41(10): 1467-1477.
- [7] Magkos F, Hjorth M F, Astrup A. Diet and exercise in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(10): 545-555.
- [8] 苏 通. 番石榴叶对 2 型糖尿病 db/db 小鼠肝脏 PI3K/AKT 信号通路的影响探究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2023.
- [9] Yuan H S, Xu G Q, Liu J R, *et al.* *Astragalus mongholicus* polysaccharides alleviate insulin resistance through modulation of PI3K/AKT, TLR4/NF- κ B signaling pathway and microbiota in rats with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Tradit Complement Med*, 2025, 15(3): 274-285.
- [10] Abdou H M, Elmageed G, Hussein H K, *et al.* Antidiabetic effects of quercetin and silk sericin in attenuating dysregulation of hepatic gluconeogenesis in diabetic rats through potential modulation of PI3K/Akt/FOXO1 signaling: *in vivo* and *in silico* studies[J]. *J Xenobiot*, 2025, 15(1): 16.
- [11] 张月颖, 张 珊, 温志歌, 等. 肾气丸加减方对 2 型糖尿病小鼠胰岛 β 细胞 PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(11): 5875-5882.
- [12] Liu J L, Xu P G, Liu D K, *et al.* TCM regulates PI3K/Akt signal pathway to intervene atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 4854755.
- [13] Long H Z, Cheng Y, Zhou Z W, *et al.* PI3K/AKT signal pathway: A target of natural products in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 648636.
- [14] Xu W T, Yang Z, Lu N H. A new role for the PI3K/Akt signaling pathway in the epithelial-mesenchymal transition[J]. *Cell Adh Migr*, 2015, 9(4): 317-324.
- [15] Linnerth-Petrik N M, Santry L A, Moorehead R, *et al.* Akt isoform specific effects in ovarian cancer progression[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(46): 74820-74833.
- [16] Ghoneum A, Said N. PI3K-AKT-mTOR and NF κ B pathways in ovarian cancer: implications for targeted therapeutics[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(7): 949.
- [17] Fontana F, Giannitti G, Marchesi S, *et al.* The PI3K/Akt pathway and glucose metabolism: A dangerous liaison in cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(8): 3113-3125.
- [18] Guo N N, Wang X, Xu M R, *et al.* PI3K/AKT signaling pathway: Molecular mechanisms and therapeutic potential in depression[J]. *Pharmacol Res*, 2024, 206: 107300.
- [19] 徐明瑶, 黄 静, 沈智文, 等. 中药单体调控 PI3K/Akt 信号通路干预胰腺癌的研究进展[J]. 中国药房, 2023, 34(19): 2427-2432.
- [20] Ieronymaki E, Daskalaki M G, Lyroni K, *et al.* Insulin signaling and insulin resistance facilitate trained immunity in macrophages through metabolic and epigenetic changes[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1330.
- [21] Pankaew S, Potier D, Grosjean C, *et al.* Calcium signaling is impaired in PTEN-deficient T cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 797244.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] Yan N E. A glimpse of membrane transport through structures--advances in the structural biology of the GLUT glucose transporters[J]. *J Mol Biol*, 2017, 429(17): 2710-2725.
- [25] 楼巍敏, 林 坚, 李海龙, 等. 电针对 2 型糖尿病大鼠骨骼肌 GLUT4 表达影响的研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2024, 48(6): 649-654.
- [26] 信琪琪, 刘 玥, 杨 琳, 等. 中药银杏制剂与糖尿病治疗: 作用机制与临床应用[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(23): 4509-4515.
- [27] Tsao T S, Stenbit A E, Factor S M, *et al.* Prevention of insulin resistance and diabetes in mice heterozygous for GLUT4 ablation by transgenic complementation of GLUT4 in skeletal muscle[J]. *Diabetes*, 1999, 48(4): 775-782.
- [28] Yang X Z, Yang J, Xu C, *et al.* Antidiabetic effects of flavonoids from *Sophora flavescens* EtOAc extract in type 2 diabetic KK-ay mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 171: 161-170.
- [29] Yang Y Y, Qi J J, Jiang S Y, *et al.* Esculin ameliorates obesity-induced insulin resistance by improving adipose tissue remodeling and activating the IRS1/PI3K/AKT/GLUT4 pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(Pt 2): 117251.
- [30] Das D, Afzal N U, Wann S B, *et al.* A ~ 24 kDa protein isolated from protein isolates of Hawaijar, popular fermented soy food of North-East India exhibited promising antidiabetic potential *via* stimulating PI3K/AKT/GLUT4 signaling pathway of muscle glucose metabolism[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 224: 1025-1039.
- [31] Carnagarin R, Dharmarajan A M, Dass C R. Molecular aspects of glucose homeostasis in skeletal muscle--A focus on the molecular mechanisms of insulin resistance[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 417: 52-62.
- [32] Lauretti E, Dincer O, Praticò D. Glycogen synthase kinase-3 signaling in Alzheimer's disease[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2020, 1867(5): 118664.
- [33] Deng A H, Wang Y, Huang K R, *et al.* Artichoke (*Cynara scolymus* L.) water extract alleviates palmitate-induced insulin resistance in HepG2 hepatocytes *via* the activation of IRS1/PI3K/AKT/FoxO1 and GSK-3 β signaling pathway[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2023, 23(1): 460.
- [34] Wang W K, Shi B, Cong R T, *et al.* RING-finger E3 ligases

- regulatory network in PI3K/AKT-mediated glucose metabolism [J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 372.
- [35] He C X, Wang K, Xia J, *et al.* Natural exosomes-like nanoparticles in mung bean sprouts possesses anti-diabetic effects *via* activation of PI3K/Akt/GLUT4/GSK-3 β signaling pathway[J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 349.
- [36] 孙亚惠, 刘 玮, 朱怡霏, 等. 青钱柳-杜仲叶对 db/db 小鼠糖脂代谢及肝脏 PI3K/Akt/GSK3 β 信号通路的影响[J]. *中国现代中药*, 2025, 27(10): 1906-1916.
- [37] Liu Y, Deng J J, Fan D D. Ginsenoside Rk3 ameliorates high-fat-diet/streptozocin induced type 2 diabetes mellitus in mice *via* the AMPK/Akt signaling pathway[J]. *Food Funct*, 2019, 10(5): 2538-2551.
- [38] Marchelek-Mysliwiec M, Nalewajska M, Turoń-Skrzypińska A, *et al.* The role of forkhead box o in pathogenesis and therapy of diabetes mellitus[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11611.
- [39] 陈可欣, 雷自红, 郭叙喜, 等. 基于 PI3K/AKT/FoxO1 通路探讨芪丹方改善 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗作用机制[J]. *新中医*, 2025, 57(11): 220-228.
- [40] 魏 爽, 李 冀, 付 强, 等. 黄芪-葛根药对通过 PI3K/Akt/FoxO1 通路调控糖异生作用治疗糖尿病大鼠作用机制[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(8): 32-38; 260.
- [41] 努尔·艾力, 曹清雨, 刘 欢, 等. 根皮昔通过调节 IRS-1/PI3K/Akt 信号通路改善 T2DM 大鼠的糖脂代谢紊乱[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2026, 32(3): 139-148.
- [42] Wang Z L, Wang S, Kuang Y, *et al.* A comprehensive review on phytochemistry, pharmacology, and flavonoid biosynthesis of *Scutellaria baicalensis*[J]. *Pharm Biol*, 2018, 56(1): 465-484.
- [43] Miao L C, Zhang X T, Zhang H L, *et al.* Baicalin ameliorates insulin resistance and regulates hepatic glucose metabolism *via* activating insulin signaling pathway in obese pre-diabetic mice[J]. *Phytomedicine*, 2024, 124: 155296.
- [44] 孟晓伟, 郭风梅, 王倩倩, 等. 葛根素的药理作用研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2025, 50(11): 2954-2968.
- [45] Liu Y H, Qiu Y, Chen Q G, *et al.* Puerarin suppresses the hepatic gluconeogenesis *via* activation of PI3K/Akt signaling pathway in diabetic rats and HepG² cells[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137: 111325.
- [46] 汪晶晶, 任红立, 武洪志, 等. 中药王不留行的化学成分及药理作用研究进展[J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2017(7): 101-103.
- [47] Jia X, Liu W S. Vaccarin improves insulin sensitivity and glucose uptake in diet-induced obese mice *via* activation of GPR120-PI3K/AKT/GLUT4 pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 634: 189-195.
- [48] Yang S Q, Zhao M, Lu M X, *et al.* Network pharmacology analysis, molecular docking integrated experimental verification reveal the mechanism of *Gynostemma pentaphyllum* in the treatment of type II diabetes by regulating the IRS1/PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2024, 46(6): 5561-5581.
- [49] 陈 颖, 刘鹏举, 孙炜喆, 等. 基于 p38 MAPK/NF- κ B p65 信号通路探讨三黄泻心汤对糖尿病大鼠肾损伤的保护作用[J]. *中成药*, 2025, 47(5): 1688-1692.
- [50] Chen D, Chen X, He C, *et al.* Sanhuang xiexin decoction synergizes insulin/PI3K-Akt/FoxO signaling pathway to inhibit hepatic glucose production and alleviate T2DM[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 306: 116162.
- [51] 张春玲, 范顺明, 李 星, 等. 知母黄柏盐制前后组成滋肾丸对慢性前列腺炎及肠道菌群的对比研究[J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(1): 34-40.
- [52] Wu Y, Sun B J, Guo X Y, *et al.* Zishen Pill alleviates diabetes in Db/db mice *via* activation of PI3K/AKT pathway in the liver[J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 128.
- [53] Shang H C, Wang T Y, Pang D R, *et al.* The Shengmai San exerts therapeutic effects on type 2 diabetes by modulating the PI3K/AKT/GSK3B signaling pathway[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2025, 18: 985-1004.
- [54] 刘聪聪, 张朝宁, 陈 瑞, 等. 化浊颗粒调控 2 型糖尿病大鼠糖原合成及糖异生[J]. *中国病理生理杂志*, 2025, 41(5): 937-944.
- [55] Wu F, Shao Q Q, Xia Q S, *et al.* A bioinformatics and transcriptomics based investigation reveals an inhibitory role of Huanglian-Renshen-Decoction on hepatic glucose production of T2DM mice *via* PI3K/Akt/FoxO1 signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2021, 83: 153487.
- [56] 赵小芳, 崔泽方, 李 钦, 等. 参七糖络方调控 PI3K/AKT 信号通路缓解 2 型糖尿病[J]. *中药药理与临床*, 2025, 41(6): 35-39.
- [57] 张 萌, 黄 倩, 周长静, 等. 基于 PI3K/AKT/GLUT4 通路探讨乌葛丹丸改善 2 型糖尿病胰岛素抵抗作用机制[J]. *陕西中医*, 2025, 46(6): 734-740.
- [58] 陈昱彤, 喻 嵘, 吴玉琴, 等. 白虎加人参汤对 MKR 糖尿病鼠肝脏 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(5): 114-121.
- [59] 吴 萃, 张 琦, 李 培, 等. 基于中医药整合网络药理学和体外实验探究解毒通络调肝方通过 PI3K/AKT 信号通路改善 T2DM-IR 的分子机制[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2025, 27(4): 1150-1164.