

基于 SIRT1/PGC-1 α /PPAR α 通路探讨参七糖络丸调控对 2 型糖尿病 db/db 小鼠肝脏脂质沉积的改善作用

贾旭彤¹, 白 敏^{1*}, 朱向东^{1*}, 梁永林², 段永强¹, 宋 冰^{2,3}, 裴晓丽^{2,4}, 赵云慧^{2,4}, 刘斐斐¹

(1. 宁夏医科大学中医学院, 宁夏 银川 750004; 2. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000; 3. 甘肃省实验动物行业技术中心, 甘肃 兰州 730000; 4. 甘肃省中医方药挖掘与创新转化重点实验室, 甘肃 兰州 730000)

摘要: **目的** 探讨参七糖络丸改善 2 型糖尿病 (T2DM) db/db 小鼠肝脏脂质沉积的作用及机制。**方法** 选取 12 只 7 周龄 db/m 小鼠作为空白组, 60 只同龄 db/db 小鼠随机分为模型组、二甲双胍组 (0.26 g/kg) 和参七糖络丸低、中、高剂量组 (19、38、76 g/kg), 每组 12 只。连续灌胃给药干预 8 周, 观察小鼠体质量、空腹血糖 (FBG); 计算肝脏指数; HE 染色和油红 O 染色分别观察肝组织病理学改变、脂质沉积情况; 采用生化试剂盒检测肝组织 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平; RT-qPCR 和免疫荧光法检测肝组织 CPT1A、ACOX1、FAS mRNA 和蛋白表达; Western blot 法检测肝组织 SIRT1、PGC-1 α 、PPAR α 蛋白表达。**结果** 与空白组比较, 模型组小鼠体质量、FBG 和肝脏指数升高 ($P < 0.05$); 肝组织病理结构紊乱, 脂滴含量增加 ($P < 0.05$); 肝组织 LDL-C、TG、TC 水平升高 ($P < 0.05$), HDL-C 水平降低 ($P < 0.05$); 肝组织 CPT1A、ACOX1 mRNA 和蛋白表达降低 ($P < 0.05$), FAS mRNA 和蛋白表达升高 ($P < 0.05$), SIRT1、PGC-1 α 、PPAR α 蛋白表达降低 ($P < 0.05$)。与模型组比较, 参七糖络丸高、中剂量组及二甲双胍组小鼠体质量、FBG 和肝脏指数均降低 ($P < 0.05$); 肝组织病理结构损伤程度改善, 脂滴含量减少 ($P < 0.05$); 肝组织 LDL-C、TG、TC 水平降低 ($P < 0.05$), HDL-C 水平升高 ($P < 0.05$); 肝组织 CPT1A、ACOX1 mRNA 和蛋白表达均升高 ($P < 0.05$), FAS mRNA 和蛋白表达降低 ($P < 0.05$), SIRT1、PGC-1 α 、PPAR α 蛋白表达升高 ($P < 0.05$)。**结论** 参七糖络丸能够改善 T2DM 小鼠血糖和肝脏脂质沉积, 其机制可能与激活 SIRT1/PGC-1 α /PPAR α 通路促进肝脏脂肪酸氧化有关。

关键词: 参七糖络丸; 2 型糖尿病; SIRT1/PGC-1 α /PPAR α 通路; 脂质沉积; 脂肪酸氧化

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2026)07-2197-08

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.07.010

Ameliorative effects of Shenqi Tangluo Pills on hepatic lipid deposition in type 2 diabetic db/db mice based on the SIRT1/PGC-1 α /PPAR α pathway

JIA Xu-tong¹, BAI Min^{1*}, ZHU Xiang-dong^{1*}, LIANG Yong-lin², DUAN Yong-qiang¹, SONG Bing^{2,3}, PEI Xiao-li^{2,4}, ZHAO Yun-hui^{2,4}, LIU Fei-fei¹

(1. School of traditional Chinese Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China; 2. Gansu University of traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 3. Gansu Experimental Animal Industry Technology Center, Lanzhou 730000, China; 4. Key Laboratory of Mining and Innovation and Transformation of traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT: **AIM** To investigate the effect and underlying mechanism of Shenqi Tangluo Pills (SQTL) in improving hepatic lipid deposition in type 2 diabetic mellitus (T2DM) db/db mice. **METHODS** Twelve 7-week-

收稿日期: 2025-07-30

基金项目: 宁夏回族自治区 2 型糖尿病中医药态靶辨治基础与临床研究创新团队 (2022BSB03113); 宁夏回族自治区重点研发计划 (2022BEG02034); 宁夏自然科学基金项目计划任务书 (2025AAC030679)

作者简介: 贾旭彤 (2001—), 女, 硕士在读, 从事中医藏象理论及其应用研究。E-mail: 2540539048@qq.com

* **通信作者:** 白 敏 (1994—), 男, 博士, 从事中医药防治 2 型糖尿病治则治法及其临床应用研究。E-mail: 1115487589@qq.com
朱向东 (1973—), 男 (回族), 教授, 从事中医药防治 2 型糖尿病治则治法及其临床应用研究。E-mail: zhuxiangdong33@163.com

old db/m mice were selected as the blank group. Sixty age-matched db/db mice were randomly divided into a model group, a metformin group (0.26 g/kg), and low-, medium- and high-dose SQTL groups (19, 38 and 76 g/kg), with 12 mice in each group. The mice were administered drugs *via* continuous gavage for 8 weeks. Body weight and fasting blood glucose (FBG) were monitored, and the liver index was calculated. Pathological changes and lipid deposition in liver tissues were observed using HE staining and oil red O staining. Biochemical assay kits were used to detect the levels of TC, TG, LDL-C, and HDL-C in liver tissues. The mRNA and protein expressions of CPT1A, ACOX1 and FAS in liver tissues were detected by RT-qPCR and immunofluorescence, respectively. The protein expressions of SIRT1, PGC-1 α and PPAR α in liver tissues were determined by Western blot.

RESULTS Compared with the blank group, the model group showed significantly increased body weight, FBG and liver index ($P<0.05$); disordered hepatic pathological structure and increased lipid droplet content ($P<0.05$); elevated levels of LDL-C, TG and TC ($P<0.05$) and decreased HDL-C level ($P<0.05$) in liver tissues; downregulated mRNA and protein expressions of CPT1A and ACOX1 ($P<0.05$) and upregulated mRNA and protein expression of FAS ($P<0.05$); and downregulated protein expressions of SIRT1, PGC-1 α , and PPAR α ($P<0.05$). Compared with the model group, the high- and medium-dose SQTL groups and the metformin group exhibited significantly decreased body weight, FBG and liver index ($P<0.05$); alleviated hepatic pathological damage and reduced lipid droplet content ($P<0.05$); decreased levels of LDL-C, TG and TC ($P<0.05$) and increased HDL-C level ($P<0.05$) in liver tissues; upregulated mRNA and protein expressions of CPT1A and ACOX1 ($P<0.05$) and downregulated mRNA and protein expression of FAS ($P<0.05$); and upregulated protein expressions of SIRT1, PGC-1 α and PPAR α ($P<0.05$).

CONCLUSION Shenqi Tangluo Pills can improve blood glucose and hepatic lipid deposition in T2DM mice. The mechanism may be related to the promotion of hepatic fatty acid oxidation *via* the activation of the SIRT1/PGC-1 α /PPAR α pathway.

KEY WORDS: Shenqi Tangluo Pills; type 2 diabetes mellitus; SIRT1/PGC-1 α /PPAR α pathway; lipid deposition; fatty acid oxidation

糖尿病已成为我国增长较为迅速的公共卫生问题之一^[1]。临床上以慢性高血糖为特征的 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 最为常见, 占所有糖尿病病例的 90% ~ 95%^[2]。到 2045 年, 全球糖尿病患者人数预计增加到 7.832 亿^[3]。现代医学治疗 T2DM 的方式主要包括对饮食的调控及靶向降糖药物的服用, 而中医药治疗 T2DM 具有独特的优势^[4]。参七糖络丸是在葛根芩连汤的基础上加干姜、苦瓜、知母、西洋参、僵蚕、三七组成。课题组前期临床研究已证实, 参七糖络丸能安全有效地改善肥胖型 T2DM 糖尿病患者的血糖、肥胖水平及肝功能^[5]; 同时基础研究发现, 参七糖络丸能改善糖尿病小鼠的血糖异常及肝脏脂质沉积, 但其具体机制尚不清晰^[6]。

研究发现, 沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (silent information regulator factor 2 related enzyme 1, SIRT1) 可通过调控过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 去乙酰化, 以活化过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome

proliferator-activated receptor- α , PPAR α) 参与脂肪酸和葡萄糖的合成、代谢及输出过程, 在调节 T2DM 肝脏脂质异常沉积方面发挥着重要作用^[7-8]。此外, Jeon 等^[9]已经证实, 激活 SIRT1/PGC-1 α /PPAR1 α 通路能够改善糖尿病小鼠肝脏脂质沉积。本研究从 SIRT1/PGC-1 α /PPAR α 通路调控肝脏脂质沉积的生物学基础入手, 探讨参七糖络丸改善 T2DM 肝脏脂质沉积的具体机制, 以期为该方治疗 T2DM 提供实验数据支撑。

1 材料

1.1 动物 12 只 7 周龄 SPF 级雄性 db/m 小鼠及 60 只同龄雄性 db/db 小鼠, 购自斯贝福 (北京) 生物技术有限公司 [实验动物生产许可证号 SCXK (京) 2019-0010, 动物质量合格证号 110324220105147712], 于甘肃中医药大学实验动物中心 SPF 级屏障环境中进行 1 周的适应性饲养后开展实验。本实验获得甘肃中医药大学实验动物伦理委员会审核批准 (伦理批号为 2022-555)。

1.2 药物 参七糖络丸 (西洋参 9 g、僵蚕 15 g、三七 3 g、葛根 60 g、黄连 45 g、黄芩 45 g、干姜

15 g、苦瓜 45 g、知母 60 g) 组方饮片均购自甘肃中医药大学附属医院, 经甘肃中医药大学中药生药学教研室杨扶德教授鉴定为正品。饮片先加水浸泡 1 h, 武火煮沸后文火煎煮 40 min, 过滤后再加入适量纯水煎煮 40 min, 合并滤液, 浓缩至 1 g/mL, 备用。盐酸二甲双胍片 (批号 ABZ4625), 购自中美上海施贵宝制药有限公司。

1.3 试剂 SIRT1、PGC-1 α 、PPAR α 、肉毒碱棕榈酰基转移酶 1A (carnitine palmitoyltransferase 1A, CPT1A)、脂酰辅酶 A 氧化酶 1 (acyl-CoA oxidase1, ACOX1)、脂肪酸合酶 (fatty acid synthase, FAS) 抗体 (美国 Signalway Antibody 公司, 货号 27523、27583、41359、32761、55418、48282); β -actin、山羊抗兔二抗、山羊抗小鼠二抗 (成都正能生物技术有限责任公司, 批号 200068-8F10、511203、511103); Molpure[®] 细胞/组织总 RNA 试剂盒、Hiaff III 1st Strand cDNA Synthesis SuperMix for Qpcr (gDNA digester plus)、Hieff UNICON[®] Universal Blue qPCR SYBR Green Master Mix [翌圣生物科技 (上海) 股份有限公司, 批号 19221ES50、H9405020、H6412070]; TC、TG、HDL-C、LDL-C 试剂盒 (南京建成生物工程研究所有限公司, 批号 20220615、20220617、20220615、20220615)。

1.4 仪器 低温冷冻离心机 (湖南湘仪实验室仪器开发有限公司); SpectraMax i3X 酶标仪 (美国 Molecular Devices 公司); 垂直电泳槽、转印槽、电泳仪、梯度 PCR 仪 (美国 Bio-Rad 公司); 化学发光仪 (北京六一生物科技有限公司); 全自动电子血糖仪 (三诺生物传感股份有限公司); 超微量分光光度计 (美国 Pultton 公司); 96 通道实时荧光定量 PCR 仪 (杭州晶格科学仪器有限公司)。

2 方法

2.1 分组及给药 以 12 只 db/m 小鼠作为空白组, 采用完全随机设计原则将 db/db 小鼠^[10] 随机分为模型组、二甲双胍组及参七糖络丸高、中、低剂量组, 每组 12 只。参照人与小鼠体质量换算^[11], 参七糖络丸高、中、低剂量组分别灌胃给予 76、38、19 g/kg 药液, 二甲双胍组灌胃给予 0.26 g/kg 二甲双胍溶液, 空白组和模型组灌胃给予等体积蒸馏水, 每天 1 次, 连续 8 周。

2.2 小鼠体质量、空腹血糖 (FBG) 及肝脏指数检测 末次给药后, 小鼠禁食不禁水 12 h, 称定小鼠体质量, 并经尾静脉采血测定空腹血糖 (fasting

blood glucose, FBG)。麻醉处死后取肝脏, 称定质量, 计算肝脏指数, 公式为肝脏指数 = 肝脏质量/体质量 $\times 100\%$ 。

2.3 HE 染色观察肝组织病理学改变 将小鼠肝组织放入 4% 多聚甲醛中固定, 经梯度乙醇脱水、包埋、切片、脱蜡、苏木精和伊红染色后, 脱水, 封片, 于光学显微镜下观察肝组织病理学改变。

2.4 油红 O 染色观察肝组织脂质沉积情况 肝组织置于通用型组织固定液中固定 24 h, 进行脱水处理后, 用 OCT 包埋剂包埋, 置于冰冻切片机中, 切成厚度为 8~10 μm 的切片。对切片进行固定、染色、甘油明胶封片, 最后置于光学显微镜下进行观察。

2.5 生化试剂盒检测肝组织 TG、TC、HDL-C、LDL-C 水平 严格按照 TG、TC、HDL-C、LDL-C 生化试剂盒说明书, 测定肝组织 TG、TC、HDL-C、LDL-C 水平。

2.6 免疫荧光法检测肝组织 CPT1A、ACOX1、FAS 蛋白表达 取肝组织石蜡切片, PBS 冲洗后加 CPT1A (1:200)、ACOX1 (1:200)、FAS (1:200) 一抗, 37 $^{\circ}\text{C}$ 避光孵育 30 min, PBS 冲洗后加二抗室温孵育 1 h, PBS 冲洗后使用 DAPI 溶液室温避光孵育 10 min。封片后于荧光显微镜下观察、拍照, 并使用 Image J 软件对目的蛋白的荧光面积百分比进行分析。

2.7 RT-qPCR 法检测肝组织 CPT1A、ACOX1、FAS mRNA 表达 采用离心柱法提取组织总 RNA, 经分光光度计检测合格后, 加入 5 $\times$ gRNA、4 $\times$ Hifair 和 ddH₂O 于 8 联管中混匀后, 放于反转录仪中, 设置温度梯度为 25、55、85 $^{\circ}\text{C}$ 。反转录完成后进行扩增, 反应条件为 95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 5 min; 95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 10 s, 60 $^{\circ}\text{C}$ 退火 30 s, 循环 40 次。采用 2^{- $\Delta\Delta\text{CT}$} 法计算目的基因表达量。引物由上海百赛生物技术股份有限公司合成, 序列见表 1。

表 1 引物序列
Tab. 1 Primer sequences

基因	引物序列	产物长度/bp
CPT1A	正向 5'-GAAGCCTTTGGGTGGATATGTGA-3'	147
	反向 5'-ATGGAACGTGGTGCCAATGAG-3'	
ACOX1	正向 5'-AGCTGCTTTGTGGTAAGCTG-3'	87
	反向 5'-AGAATGATTGTAGAGCTGCTCTG-3'	
FAS	正向 5'-AGCATCTCCGAGAGTTAAAGCTG-3'	158
	反向 5'-TCCAACGGGCTGAATTTCTG-3'	
GAPDH	正向 5'-AAATGGTGAAGGTCGGTGTGAAC-3'	90
	反向 5'-CAACAATCTCCACTTTGCCACTG-3'	

2.8 Western blot 法检测肝组织 SIRT1、PGC-1 α 、PPAR α 蛋白表达 取 0.1 g 肝组织剪碎,加入 RIPA 裂解液进行匀浆,提取蛋白,采用 BCA 法测定蛋白浓度后进行电泳,转至 PVDF 膜,封闭后用 TBST 洗膜。加入 1 : 1 000 稀释的 SIRT1、PGC-1 α 、PPAR α 一抗和 1 : 5 000 稀释的 β -actin 一抗,于 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,再次用 TBST 洗膜,加 1 : 5 000 稀释的二抗,室温孵育 1 h, TBST 洗膜后, ECL 化学发光显影,通过凝胶成像仪曝光。最后使用 Image J 软件对蛋白条带的灰度值进行分析。

2.9 统计学分析 通过 GraphPad Prism 9.0.0 软件进行处理,计量资料以平均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x}\pm s$)

表 2 各组小鼠体质量、FBG 和肝脏指数比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Tab. 2 Comparison of body weight, FBG and liver index of mice in each group ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	体质量/g	肝脏指数/%	FBG/(mmol·L ⁻¹)
空白组	30.50 $\pm$ 2.04	2.77 $\pm$ 0.23	6.97 $\pm$ 0.74
模型组	50.81 $\pm$ 3.29 [*]	4.33 $\pm$ 0.36 [*]	28.12 $\pm$ 4.61 [*]
参七糖络丸高剂量组	45.20 $\pm$ 2.66 [#]	3.01 $\pm$ 0.27 [#]	18.23 $\pm$ 2.73 [#]
参七糖络丸中剂量组	47.30 $\pm$ 4.46 [#]	3.29 $\pm$ 0.66 [#]	21.18 $\pm$ 3.41 [#]
参七糖络丸低剂量组	49.67 $\pm$ 3.44	3.84 $\pm$ 0.68	23.88 $\pm$ 2.25
二甲双胍组	47.75 $\pm$ 2.89 [#]	3.34 $\pm$ 0.45 [#]	18.73 $\pm$ 1.51 [#]

注:与空白组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,[#] $P<0.05$ 。

3.2 参七糖络丸对 T2DM 小鼠肝组织病理学变化的影响 如图 1 所示,空白组小鼠肝组织结构清晰,肝细胞形态正常,核质分布均匀,未见异常;模型组小鼠肝组织结构模糊,胞核固缩,出现大小不一的脂肪空泡,局部可见炎性细胞的浸润;与模型组比较,各给药组小鼠肝组织结构损伤程度减轻,炎性浸润范围缩小,脂肪空泡较少。

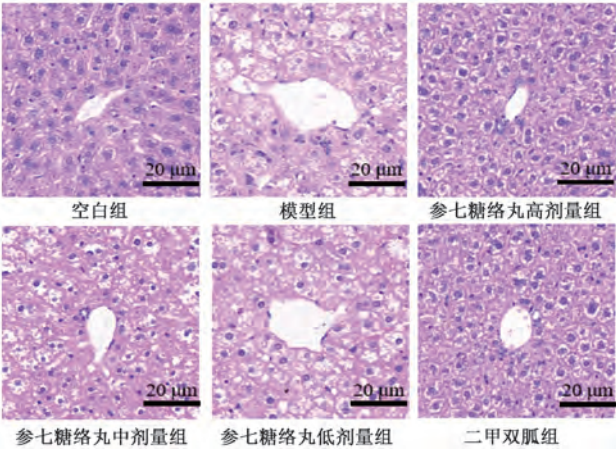


图 1 各组小鼠肝组织 HE 染色 ($\times 400$)

Fig. 1 HE staining of liver tissue of mice in each group ($\times 400$)

3.3 参七糖络丸对 T2DM 小鼠肝组织脂质沉积的影响 如图 2、表 3 所示,空白组小鼠肝组织中基

表示,若实验数据符合正态分布,组间比较采用单因素方差分析,方差齐时两两比较采用 LSD 法,方差不齐时两两比较采用塔姆黑尼 T2 法。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 参七糖络丸对 T2DM 小鼠体质量、FBG 和肝脏指数的影响 如表 2 所示,与空白组比较,模型组小鼠体质量、FBG 和肝脏指数均升高 ($P<0.05$);与模型组比较,参七糖络丸高、中剂量组和二甲双胍组小鼠体质量、FBG 和肝脏指数降低 ($P<0.05$)。

本未见红色脂滴;模型组小鼠肝组织脂滴含量增加 ($P<0.05$),部分连接成片,细胞核不清晰;与模型组比较,参七糖络丸高、中剂量组和二甲双胍组小鼠肝组织脂滴含量减少 ($P<0.05$),细胞核相对清晰。

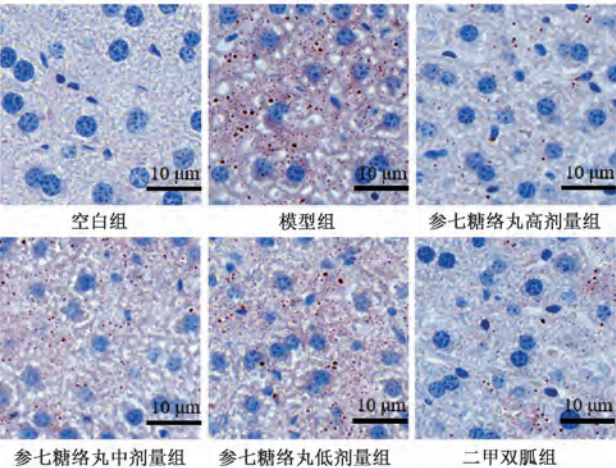


图 2 各组小鼠肝组织油红 O 染色 ($\times 800$)

Fig. 2 Oil red O staining in liver tissue of mice in each group ($\times 800$)

3.4 参七糖络丸对 T2DM 小鼠肝组织 TG、TC、HDL-C、LDL-C 水平的影响 如表 4 所示,与空白组比较,模型组小鼠肝组织 TC、TG、LDL-C 水平均升高 ($P<0.05$),HDL-C 水平降低 ($P<0.05$);

表 3 各组小鼠脂滴含量比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

Tab.3 Comparison of lipid drop content in mice of each group ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

组别	脂滴相对含量(OD/ μm^2)
空白组	1.00±1.12
模型组	2.93±0.48 *
参七糖络丸高剂量组	1.12±0.20 [#]
参七糖络丸中剂量组	1.25±0.21 [#]
参七糖络丸低剂量组	2.81±0.77
二甲双胍组	1.21±0.14 [#]

注：与空白组比较,* $P<0.05$ ；与模型组比较,[#] $P<0.05$ 。

与模型组比较,参七糖络丸高、中剂量组和二甲双胍组小鼠肝组织 TC、TG、LDL-C 水平均降低

表 4 各组小鼠肝组织 TG、TC、HDL-C、LDL-C 水平比较 (mmol/L, $\bar{x}\pm s$, $n=10$)

Tab.4 Comparison of TG, TC, HDL-C and LDL-C levels in liver tissue of mice in each group (mmol/L, $\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	TC	TG	HDL-C	LDL-C
空白组	2.39±0.34	0.82±0.04	1.21±0.13	0.33±0.02
模型组	4.26±0.28 *	1.90±0.24 *	0.74±0.04 *	0.66±0.09 *
参七糖络丸高剂量组	3.00±0.31 [#]	1.08±0.15 [#]	1.15±0.04 [#]	0.36±0.04 [#]
参七糖络丸中剂量组	3.61±0.33 [#]	1.52±0.17 [#]	0.92±0.03 [#]	0.58±0.04 [#]
参七糖络丸低剂量组	3.91±0.45 [#]	1.70±0.21	0.86±0.03 [#]	0.60±0.06 [#]
二甲双胍组	3.18±0.38 [#]	1.29±0.20 [#]	1.14±0.04 [#]	0.42±0.06 [#]

注：与空白组比较,* $P<0.05$ ；与模型组比较,[#] $P<0.05$ 。

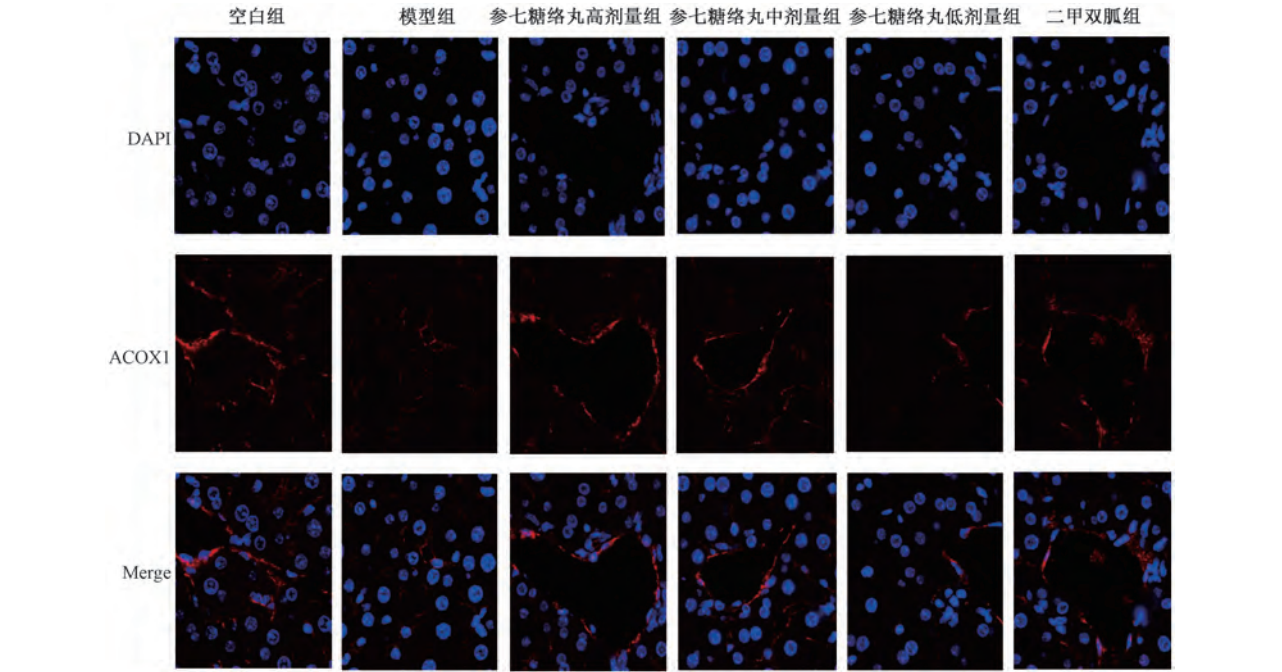


图 3 各组小鼠肝组织 ACOX1 蛋白免疫荧光染色 ($\times 800$)

Fig.3 Immunofluorescence staining of ACOX1 protein in liver tissue of mice in each group ($\times 800$)

3.6 参七糖络丸对 T2DM 小鼠肝组织 SIRT1、PGC-1 α 、PPAR α 蛋白表达的影响 如图 6、表 6 所示,与空白组比较,模型组小鼠肝组织 SIRT1、PGC-1 α 、

($P<0.05$), HDL-C 水平升高 ($P<0.05$), 参七糖络丸低剂量组小鼠肝组织 TC、LDL-C 水平降低 ($P<0.05$), HDL-C 水平升高 ($P<0.05$)。

3.5 参七糖络丸对 T2DM 小鼠肝组织 ACOX1、CPT1A、FAS 蛋白和 mRNA 表达的影响 如图 3~5、表 5 所示,与空白组比较,模型组小鼠肝组织 ACOX1、CPT1A 蛋白和 mRNA 表达降低 ($P<0.05$), FAS 蛋白和 mRNA 表达升高 ($P<0.05$);与模型组比较,参七糖络丸高、中剂量组和二甲双胍组小鼠肝组织 ACOX1、CPT1A 蛋白和 mRNA 表达均升高 ($P<0.05$), FAS 蛋白和 mRNA 表达降低 ($P<0.05$)。

PPAR α 蛋白表达均降低 ($P<0.05$);与模型组比较,参七糖络丸高、中剂量组和二甲双胍组小鼠肝组织 SIRT1、PGC-1 α 、PPAR α 蛋白表达均升高($P<0.05$)。

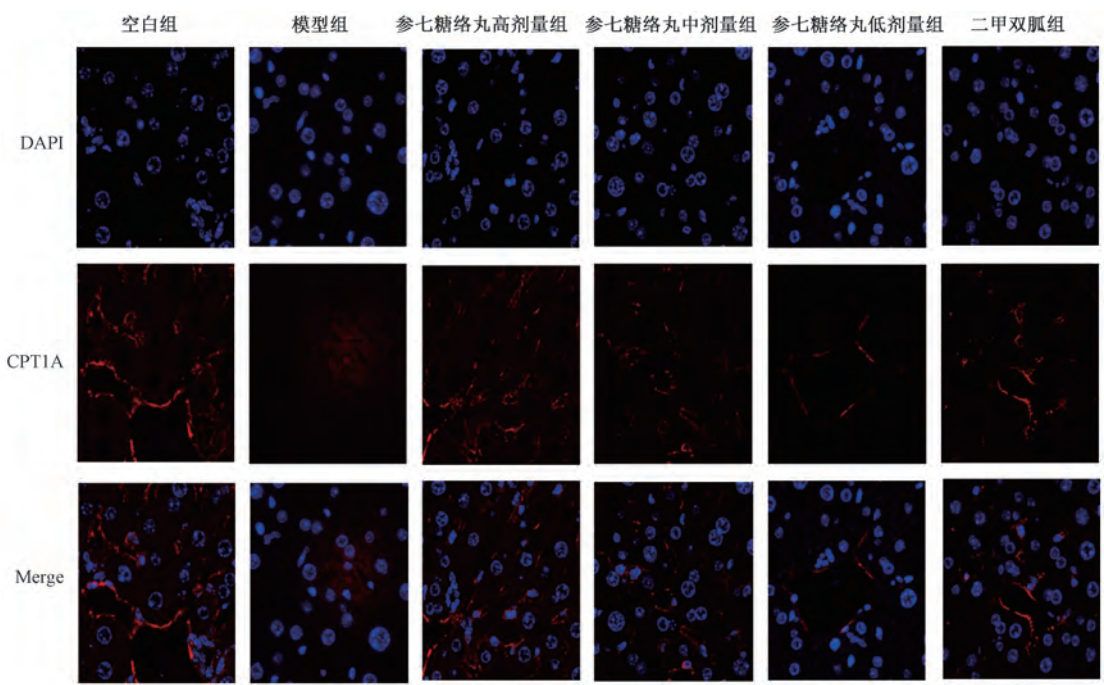


图 4 各组小鼠肝组织 CPT1A 蛋白免疫荧光染色 (×800)

Fig. 4 Immunofluorescence staining of CPT1A protein in liver tissue of mice in each group (×800)

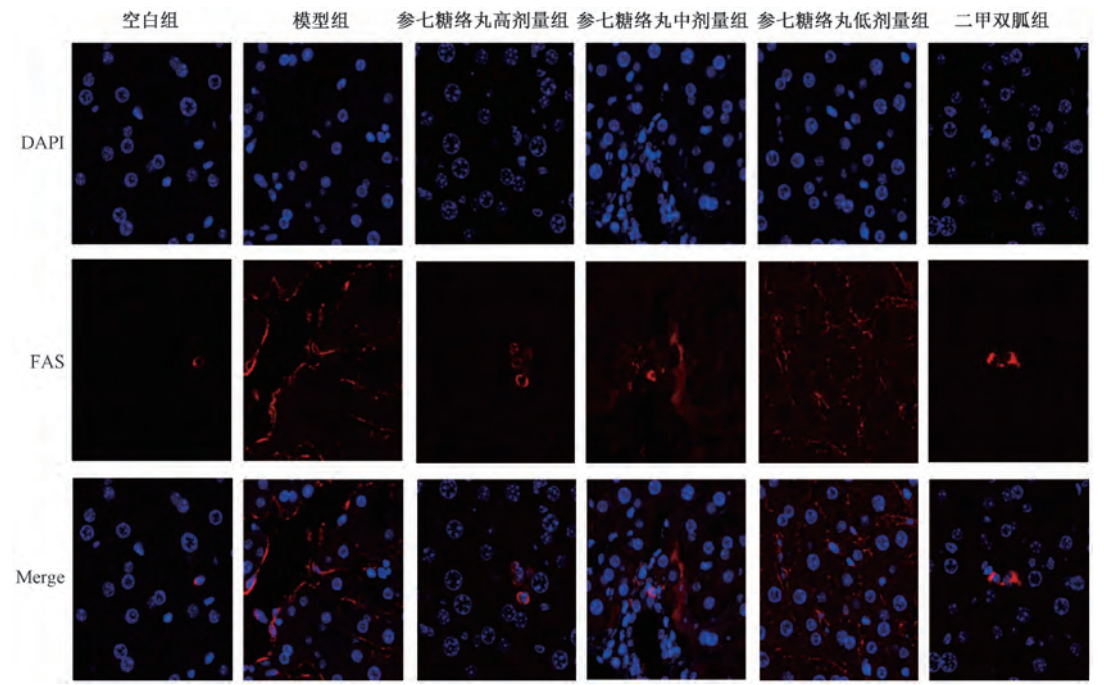


图 5 各组小鼠肝组织 FAS 蛋白免疫荧光染色 (×800)

Fig. 5 Immunofluorescence staining of FAS protein in liver tissue of mice in each group (×800)

4 讨论

T2DM 的主要特征之一是胰岛素抵抗，可引发糖脂代谢紊乱，肝脏是胰岛素抵抗的关键靶器官及糖脂代谢紊乱的主要场所^[12]。db/db 小鼠是以瘦素受体基因缺陷为特征的常用 T2DM 模型，与人类 T2DM 症状相似^[13]。本实验选用 db/db 小鼠作为

实验对象，发现模型组小鼠在 16 周龄时出现体质量、FBG 及肝脏指数升高；肝脏病理学改变显示肝脏结构紊乱，肝脏脂质沉积加剧；TC、TG、LDL-C 水平升高，HDL-C 水平降低，提示小鼠出现脂质代谢紊乱。全小林院士认为 T2DM 当属“脾瘴”，其病机为“中满内热”^[14]。饮食失节导

表 5 各组小鼠肝组织 ACOX1、CPT1A、FAS 蛋白和 mRNA 表达比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

Tab.5 Comparison of protein and mRNA expressions of ACOX1, CPT1A and FAS proteins in liver tissue of mice in each group ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

组别	蛋白免疫荧光阳性表达			mRNA 表达		
	ACOX1	CPT1A	FAS	ACOX1	CPT1A	FAS
空白组	120.76±17.94	98.71±15.21	67.61±12.79	1.03±0.33	1.01±0.19	1.00±0.07
模型组	55.43±12.63 [*]	43.61±10.98 [*]	139.25±22.27 [*]	0.21±0.09 [*]	0.37±0.07 [*]	2.52±0.73 [*]
参七糖络丸高剂量组	112.58±18.68 [#]	88.09±10.82 [#]	76.62±13.47 [#]	0.97±0.30 [#]	0.99±0.15 [#]	1.19±0.34 [#]
参七糖络丸中剂量组	100.50±17.68 [#]	77.01±11.80 [#]	90.74±12.15 [#]	0.90±0.16 [#]	0.77±0.13 [#]	1.38±0.28 [#]
参七糖络丸低剂量组	64.30±14.95	52.33±11.38	123.87±21.34	0.46±0.09	0.48±0.10	1.79±0.39
二甲双胍组	105.75±15.50 [#]	82.36±10.58 [#]	83.93±12.08 [#]	0.96±0.13 [#]	0.89±0.14 [#]	1.10±0.10 [#]

注：与空白组比较, ^{*} $P<0.05$; 与模型组比较, [#] $P<0.05$ 。

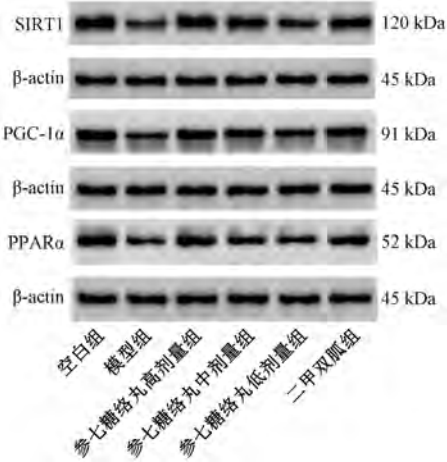


图 6 各组小鼠 SIRT1、PGC-1α、PPARα 蛋白条带图

Fig.6 Protein bands of SIRT1, PGC-1α and PPARα in mice of each group

表 6 各组小鼠肝组织 SIRT1、PGC-1α、PPARα 蛋白表达比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

Tab.6 Comparison of protein expressions of SIRT1, PGC-1α and PPARα in liver tissue of mice in each group ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

组别	SIRT1	PGC-1α	PPARα
空白组	1.20±0.21	1.07±0.19	1.11±0.14
模型组	0.53±0.12 [*]	0.51±0.11 [*]	0.57±0.11 [*]
参七糖络丸高剂量组	1.18±0.21 [#]	1.03±0.18 [#]	1.09±0.14 [#]
参七糖络丸中剂量组	1.09±0.17 [#]	0.94±0.16 [#]	1.02±0.14 [#]
参七糖络丸低剂量组	0.94±0.19	0.81±0.12	0.89±0.21
二甲双胍组	1.09±0.16 [#]	0.98±0.16 [#]	1.05±0.13 [#]

注：与空白组比较, ^{*} $P<0.05$; 与模型组比较, [#] $P<0.05$ 。

致水谷精微代谢失常，影响肝主疏泄，不能正常地将精微物质布散全身，导致其在肝脏堆积，进而引发肝脏脂质沉积。参七糖络丸是在葛根芩连汤的基础上，配伍西洋参、三七、僵蚕，发挥清热生津、养阴通络之效，契合其中满内热之病机。本实验发现，与模型组比较，参七糖络丸给药后可降低小鼠体质量、FBG 及肝脏指数，还可减轻肝脏病理结构损伤程度及降低脂滴含量，改善脂质代谢的相关

指标，提示参七糖络丸能够改善肝脏脂质沉积。

CPT1A 是一种脂氧化限速酶，使长链脂肪酸进入线粒体发生脂肪酸氧化^[15-16]。ACOX1 作为过氧化物酶体脂肪酸 β 氧化限速酶，是调节脂肪酸氧化的关键因素^[17]。FAS 是一种脂肪酸合成的关键酶，在脂肪生成和调节脂质代谢中发挥关键作用^[18]。李亚楠等^[19]研究发现，上调 ACOX1、CPT1A 表达，下调 FAS 表达，可以促进脂肪酸氧化，改善 HepG2 细胞脂肪性变。本实验发现，与空白组比较，模型组小鼠肝组织 ACOX1、CPT1A 表达降低，FAS 表达升高；与模型组比较，参七糖络丸给药后可升高小鼠肝组织 ACOX1、CPT1A 表达增多，降低 FAS 表达，说明参七糖络丸可促进脂肪酸氧化，改善肝脏脂质沉积。

SIRT1 是一种烟酰胺腺苷二核苷酸（NAD⁺）依赖性脱乙酰酶，是脂类和葡萄糖代谢的关键调节因子，缓解肝脏脂肪变性^[20]。SIRT1 过表达可减轻肝脏脂肪变性，改善胰岛素抵抗，恢复葡萄糖稳态^[21-22]，且增强 SIRT1 的活性可恢复脂质代谢标志物的异常表达，调节脂质代谢^[23]。PGC-1α 是一种转录因子，SIRT1 可调控 PGC-1α 活性使其去乙酰化，进而活化 PPARα^[24]。PPARα 是参与脂肪酸氧化的关键调节因子，可通过上调 CPT1A 和 ACOX1 表达，加速脂肪酸氧化，抑制脂肪酸合成，进而改善肝脏脂质沉积^[25-26]。杨洛等^[27]研究发现，上调 SIRT1、PGC-1α 和 PPARα 表达，调节肝脏脂质代谢，可改善糖尿病小鼠肝脏损伤。Xia 等^[28]研究发现，上调 SIRT1 表达，增加脂肪酸氧化相关基因（PGC-1α、PPARα、CPT1A）在肥胖大鼠肝脏中的表达，可减少肝脏脂质沉积。本实验发现，与空白组比较，模型组小鼠肝组织 SIRT1、PGC-1α、PPARα 蛋白表达降低；与模型组比较，参七糖络丸给药后可升高小鼠肝组织 SIRT1、PGC-1α、PPARα 蛋白表达，表明参七糖络丸能够通过激活

SIRT1/PGC-1 α /PPAR α 通路调节 T2DM 小鼠肝脏脂质沉积。

综上所述，参七糖络丸能够改善 T2DM 小鼠血糖和肝脏脂质沉积，其作用机制可能与激活 SIRT1/PGC-1 α /PPAR α 通路促进肝脏脂肪酸氧化，调节 T2DM 小鼠肝脏脂质沉积有关。

参考文献：

[1] Tian E, Wang F, Zhao L, *et al.* The pathogenic role of intestinal flora metabolites in diabetic nephropathy[J]. *Front Physiol*, 2023, 14: 1231621.

[2] Fan C, Zhang J, Qiu D. Causal relationship between genetically predicted type 2 diabetes mellitus and male infertility[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1357279.

[3] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, *et al.* IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119.

[4] 周得喜. Clostridium butyricum-pMTL007-GLP-1 工程菌株对 II 型糖尿病小鼠的改善效果及作用机制研究[D]. 南昌：南昌大学，2023.

[5] 赵 博. 参七糖络丸治疗肥胖 T2DM 患者（肠道湿热证）的临床疗效及粪便代谢组学研究[D]. 银川：宁夏医科大学，2025.

[6] 赵芸慧，梁永林，朱向东，等. 参七糖络丸调控 PI3K/Akt 通路改善肥胖型糖尿病小鼠肝细胞凋亡的机制研究[J]. 中国现代应用药学，2025, 42(6): 905-912.

[7] Huang T Y, Zheng D, Houmard J A, *et al.* Overexpression of PGC-1 α increases peroxisomal activity and mitochondrial fatty acid oxidation in human primary myotubes[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2017, 312(4): E253.

[8] Rodgers J T, Puigserver P. Fasting-dependent glucose and lipid metabolic response through hepatic sirtuin1[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(31): 12861-12866.

[9] Jeon S, Lee H, Kim S Y, *et al.* Effects of metabolites derived from guava (*Psidium guajava* L.) leaf extract fermented by *Limosilactobacillus fermentum* on hepatic energy metabolism via SIRT1-PGC1 α signaling in diabetic mice[J]. *Nutrients*, 2024, 17(1): 7.

[10] 彭 川，胡学芳，陈正涛，等. 基于 16S rRNA 技术研究萎连丸对 2 型糖尿病 db/db 小鼠肠道菌群的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2023, 29(12): 63-70.

[11] 白 敏，梁永林，段永强，等. 基于生信技术从 ACE/RAGE 通路探讨参七糖络丸“清中通络”改善 2 型糖尿病认知功能障碍的分子机制[J]. 中华中医药杂志，2023, 38(5): 2430-2436.

[12] Arora A, Behl T, Sehgal A, *et al.* Unravelling the involvement of gut microbiota in type 2 diabetes mellitus[J]. *Life Sci*, 2021, 273: 119311.

[13] 全小林. 糖络杂病论[M]. 3 版. 北京：科学出版社，2020.

[14] Suriano F, Vieira-Silva S, Falony G, *et al.* Novel insights into the genetically obese (ob/ob) and diabetic (db/db) mice: two sides of the same coin[J]. *Microbiome*, 2021, 9(1): 147.

[15] Schlaepfer I R, Joshi M. CPT1A-mediated fat oxidation, mechanisms, and therapeutic potential[J]. *Endocrinology*, 2020, 161(2): bqz046.

[16] Joshi P R, Zierz S. Muscle carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) deficiency: a conceptual approach[J]. *Molecules*, 2020, 25(8): 1784.

[17] Kharitononkov A, Dimarchi R. FGF21 revolutions: recent advances illuminating FGF21 biology and medicinal properties[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26(11): 608-617.

[18] Liu J, Wang Y, Lin L. Small molecules for fat combustion: targeting obesity[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9(2): 220-236.

[19] 李亚楠，冯馨瑶，徐睿怡，等. 左归降糖清肝方含药血清调控线粒体功能改善 HepG2 细胞脂肪性变的机制研究[J]. 时珍国医国药，2025, 36(6): 1014-1022.

[20] Ao R, Wang Y, Tong J, *et al.* Altered microRNA-9 expression level is directly correlated with pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease by targeting oncut2 and SIRT1[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 3804-3819.

[21] Li Y, Xu S, Giles A, *et al.* Hepatic overexpression of SIRT1 in mice attenuates endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in the liver[J]. *FASEB J*, 2011, 25(5): 1664-1679.

[22] Duan X, Sun W, Sun H, *et al.* Perfluorooctane sulfonate continual exposure impairs glucose-stimulated insulin secretion via SIRT1-induced upregulation of UCP2 expression[J]. *Environ Pollut*, 2021, 278: 116840.

[23] Nguyen L T, Saad S, Chen H, *et al.* Parental SIRT1 overexpression attenuate metabolic disorders due to maternal high-fat feeding[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7342.

[24] Cheng C F, Ku H C, Lin H. PGC-1 α as a pivotal factor in lipid and metabolic regulation[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3447.

[25] Kersten S, Stienstra R. The role and regulation of the peroxisome proliferator activated receptor alpha in human liver[J]. *Biochimie*, 2017, 136: 75-84.

[26] Huang T Y, Zheng D, Houmard J A, *et al.* Overexpression of PGC-1 α increases peroxisomal activity and mitochondrial fatty acid oxidation in human primary myotubes[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2017, 312(4): E253.

[27] 杨 洛，唐凤娟，张 祥，等. 松果菊苷通过调控 SIRT1/PGC-1 α 信号通路改善肥胖糖尿病小鼠肝损伤[J]. 医学研究杂志，2020, 49(3): 85-89; 60.

[28] Xia J, Yu P, Zeng Z, *et al.* Lauric triglyceride ameliorates high-fat-diet-induced obesity in rats by reducing lipogenesis and increasing lipolysis and β -oxidation[J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(32): 9157-9166.