

黄精多糖对糖尿病小鼠的降血糖作用及机制

曾 立¹, 向 荣², 张运良¹, 傅春燕¹, 李庚喜¹, 李成舰¹

(1. 邵阳学院, 湘西南中药开发利用湖南省工程研究中心, 湖南 邵阳 422000; 2. 邵阳学院图书馆, 湖南 邵阳 422000)

摘要: **目的** 探讨黄精多糖对糖尿病模型小鼠的降血糖作用及机制。**方法** 昆明小鼠随机分为正常组、模型组、二甲双胍组及黄精多糖低、中、高剂量组, 链脲佐菌素诱导建立糖尿病小鼠模型, 给药 28 d 后记录小鼠体质量、进食量和饮水量, 试剂盒检测血糖, 血清 TC、TG、INS 水平, 肝组织肝糖原 (HG)、MDA 水平和 SOD、GSH-Px 活性, RT-qPCR 法和 Western blot 法检测肝组织蛋白激酶 B (Akt)、磷酸肌醇-3-激酶 (PI3K)、磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1 (PDK1)、胰岛素受体底物 1 (IRS1)、糖原合成酶激酶 3 β (GSK-3 β)、葡萄糖转运蛋白-2 (GLUT2)、磷脂酰肌醇 1, 2, 3, 4, 5, -五磷酸 (PIP5K)、糖原合酶 (GSY) mRNA 和蛋白表达。**结果** 与模型组比较, 黄精多糖各剂量组在第 7~28 天血糖均降低 ($P<0.05$, $P<0.01$), 给药 28 d 后血清 TC、TG 和肝组织 MDA 水平均降低 ($P<0.05$, $P<0.01$), 血清 INS 和肝组织 HG 水平, SOD、GSH-Px 活性均升高 ($P<0.05$, $P<0.01$); 黄精多糖各剂量组均能上调小鼠肝组织中 Akt、PI3K、IRS1、PDK1、GLUT2、PIP5K、GSY mRNA 和蛋白表达 ($P<0.05$, $P<0.01$), 下调 GSK-3 β mRNA 和蛋白表达 ($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论** 黄精多糖能通过降低肝脏中 SOD、GSH-Px 活性和 MDA 水平缓解机体氧化应激造成的糖代谢紊乱, 能通过激活肝脏中 IRS1-PI3K-PDK1-Akt、PI3K-Akt-GSK-3 β -GSY、PI3K-Akt-PIP5K-GLUT2 信号通路改善机体血糖水平, 具有预防糖尿病的作用。

关键词: 黄精多糖; 糖尿病; 药食同源中药; 降血糖

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2022)09-2989-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2022.09.045

随着生活方式和饮食结构的改变,我国糖尿病患者数已达 1.14 亿,糖尿病逐渐成为亟待解决的严重公共卫生问题^[1-2]。糖尿病显著特征之一是空腹血糖值高于 6.1 mmol/L 或餐后 2 h 血糖值高于 7.8 mmol/L, 同时伴随饮水增多、排尿增多、进食增多且体重消瘦的“三高一低”特征^[3-5]。现有的双胍类、格列奈类等六大类降血糖药物虽已在临床实验中表现出了较好的降糖效果,但依然出现了诸如增加心血管疾病风险、胃肠道毒性等不良副反应^[6]。因此,开发天然低毒性且具有良好抵御血糖升高的中药对于防治糖尿病具有重要意义。已有研究表明,罗汉果苷可降低空腹血糖水平,同时改善血清中总胆固醇 (TC) 和甘油三酯 (TG) 水平,其降糖机制可能与恢复血脂水平有关^[7]。黄芪甲苷提高了超氧化物歧化酶 (SOD) 的活性,同时抑制脂质氧化增加谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性,从而发挥降血糖作用^[8]。人参皂苷可能通过上调肝脏 GSY 等蛋白表达促进糖原合成,维持机体葡萄糖代谢稳态^[9]。

黄精是常用的药食同源中药,具有多种生物活性物质,而黄精多糖是其主要活性成分之一。现有研究探讨了黄精多糖提取物的降血糖效果^[10-11],但缺乏其对糖尿病动物模

型肝组织糖代谢的影响。本研究以链脲佐菌素 (STZ) 诱导糖尿病小鼠模型,探究黄精多糖的降血糖效果及机制,为黄精多糖的深加工利用以及药食同源中药的开发利用提供参考。

1 材料与方法

1.1 动物 SPF 级昆明小鼠,体质量 (20 ± 2) g,共 70 只,购于湖南斯莱克景达实验动物有限公司,实验动物生产许可证号 SCXK (湘) 2020-0002,所有小鼠均按照邵阳学院学术委员会啮齿类动物饲养标准进行处理。

1.2 试剂与药物 黄精多糖 (纯度 86.4%,批号 J001982) 购于上海将来实业股份有限公司。盐酸二甲双胍片、STZ (批号 AAW1402、S0130) 购于美国 Sigma 公司;TC、TG、SOD、GSH-Px、MDA 和肝糖原 (HG) 试剂盒购于南京建成生物工程研究所;E. Z. N. A Total RNA Kit 试剂盒 (批号 R6688-01) 购于美国 Omega 公司;FastKing gDNA Dispelling RT SuperMix 试剂盒、SYBR Green 试剂盒 (批号 KR118、FP209) 购于天根生化科技 (北京) 有限公司; β -actin、葡萄糖转运蛋白-2 抗体 (GLUT2)、糖原合成酶激酶 3 β 抗体 (GSK-3 β);磷酸化糖原合成酶激酶 3 β 多抗体 (p-GSK-3 β)、磷脂酰肌醇 1, 2, 3, 4, 5, -五磷酸抗体 (PIP5K)、

收稿日期: 2021-08-12

基金项目: 湖南省教育厅科学研究项目 (21C0587);邵阳学院科研项目 (2020HX122)

作者简介: 曾 立 (1978—),男,博士,副教授,从事药用植物功能成分的健康功效研究。Tel: (0739) 5308282, E-mail: zanan1230@

蛋白激酶 B 抗体 (Akt)、磷酸肌醇-3-激酶 (PI3K)、辣根过氧化物酶 (HRP) 标记山羊抗鼠抗体、辣根过氧化物酶 (HRP) 标记山羊抗兔抗体 (批号 66009-1-Ig、66846-1-Ig、22104-1-AP、14850-1-AP、55028-1-AP、16754-1-AP、22371-1-AP、SA00001-1、SA00001-2) 均购于美国 Proteintech 公司。

1.3 仪器 多功能酶标仪、荧光定量 RCP 仪和高速匀浆机 (美国 Thermo 公司); 5810 型台式冷冻离心机 (德国 Eppendorf 公司); 电子天平 (瑞士 Mettler Toledo 公司); HH 型数显恒温水浴锅 (上海精宏实验设备有限公司); 立式压力蒸汽灭菌锅 (上海医用分析仪器厂); UV-2550 型紫外分光光度计 (日本岛津公司); QuantStudio6 型 RCP 仪 (美国 Lifetech 公司); 电泳槽 (北京六一生物科技有限公司)。

1.4 造模 小鼠适应性饲养 7 d, 禁食 16 h 后测量空腹血糖值和体质量, 根据体质量连续 5 d 腹腔注射 50 mg/kg STZ 溶液, 每天 1 次, 最后 1 次注射 STZ 后, 禁食 16 h 并再次测定血糖值。同时, 记录造模期间小鼠的血糖值、饮水量、进食量和体质量。

1.5 分组及给药 小鼠随机分为 6 组, 即正常组 (生理盐水)、模型组 (生理盐水)、二甲双胍组 (250 mg/kg) 及黄精多糖高、中、低剂量组 (400、200、100 mg/kg), 除正常组外, 其余各组均按“1.4”项下方法进行造模, 各组灌胃给予相应剂量药物, 给药容量为 10 mL/kg, 连续 28 d, 每 7 d 测定 1 次各组小鼠体质量和血糖值。第 29 天, 所有小鼠麻醉处死后摘眼球取血, 并收集肝脏组织。

1.6 血清脂质水平、肝组织 HG、MDA 水平及 SOD、GSH-Px 活性检测 全血于 4 ℃ 下 3 000 r/min 离心 10 min, 取血清; 肝组织匀浆后离心取上清, 按试剂盒说明书检测血清 TC、TG、INS 水平, 肝组织中 HG、MDA 水平及 SOD、GSH-Px 活性。

1.7 RT-qPCR 法检测 *Akt*、*PI3K*、*IRS1*、*PDK1*、*GLUT2*、*PIP5K*、*GSY*、*GSK-3β* mRNA 表达 按照 Omega 试剂盒说明书提取肝脏组织总 RNA, 按照 FastKing gDNA Dispelling RT SuperMix 试剂盒说明书将提取所得 RNA 样品逆转录为 cDNA (反应条件为 42 ℃ 15 min, 95 ℃ 3 min), 分装后于 -20 ℃ 保存, 用于后续实验。以 cDNA 为模板, 使用委托北京擎科科技有限公司合成的引物 (表 1) 进行实时荧光定量 PCR 扩增反应, 观察并分析溶解曲线。每个样品设置 3 个复孔, 以 β -actin 为内参, $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算目的基因 mRNA 相对表达量。

1.8 Western blot 法检测 Akt、PI3K、IRS1、PDK1、GLUT2、PIP5K、GSY、GSK-3β 蛋白表达 提取小鼠肝组织总蛋白, 参考朱琪等^[12]方法进行 Western blot 检测。

1.9 统计学分析 通过 SPSS 21.0 软件进行处理, 实验数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 各组间比较采用最小显著性差异法和邓肯检测。P<0.05 表示差异具有统计学意义。

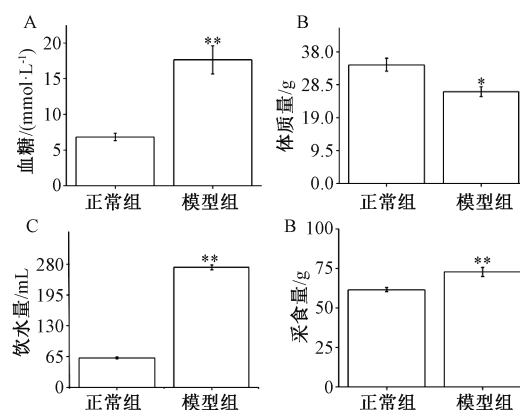
2 结果

2.1 糖尿病小鼠模型的建立 观察发现, 模型组饲养箱内

表 1 引物序列

基因	引物序列
β -actin	正向 CTTCGCGGGCGACGAT 反向 ATAGGAATCCTTCTGACCCATGC
<i>Akt</i>	正向 GGACAAGGACGGGCACATTA 反向 CGACCGCACATCATCTCGTA
<i>PI3K</i>	正向 CGTGTGTGTCAGACGAAAAA 反向 CTCAGTCCAACTCGCTGTT
<i>PDK1</i>	正向 TGCTGTATGGCCTGCAAGAT 反向 ACATTCTGGCTGGTGACAGG
<i>IRS1</i>	正向 TGTITTTTCGGAGCCTCCCTC 反向 AGCGTTTGTGTCATGCTCTTG
<i>GLUT2</i>	正向 TTGTTGGAGCTGCTGTCGAG 反向 CTATCACCTTCTGTGGCGCA
<i>GSK-3β</i>	正向 CGAGACACACCTGCACTCTT 反向 TTAGCATCTGACGCTGCTGT
<i>GSY</i>	正向 CTGCAAGTTCCTGGCAGAGA 反向 TTGTAGAAGTCCACGGCACC
<i>PIP5K</i>	正向 GCATACGAGGTTGGGATGA 反向 TTGGACGGAAGTCAACCAGC

垫料潮湿, 是排尿增多的表现。如图 1 所示, 与正常组比较, 模型组小鼠空腹血糖值升高 ($P<0.01$), 出现进食、饮水量增多 ($P<0.01$), 但体质量却减轻 ($P<0.05$) 的生理反应, 表明造模成功。



注: 与正常组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

图 1 糖尿病小鼠血糖 (A)、体质量 (B)、饮水量 (C) 和进食量 (D) 比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=5$)

2.2 黄精多糖对糖尿病小鼠血糖的影响 由表 2 可知, 与正常组比较, 模型组小鼠血糖水平升高 ($P<0.01$); 与模型组比较, 黄精多糖各剂量组第 7~28 天血糖水平均降低 ($P<0.05$, $P<0.01$), 其中黄精多糖高剂量组效果较优。

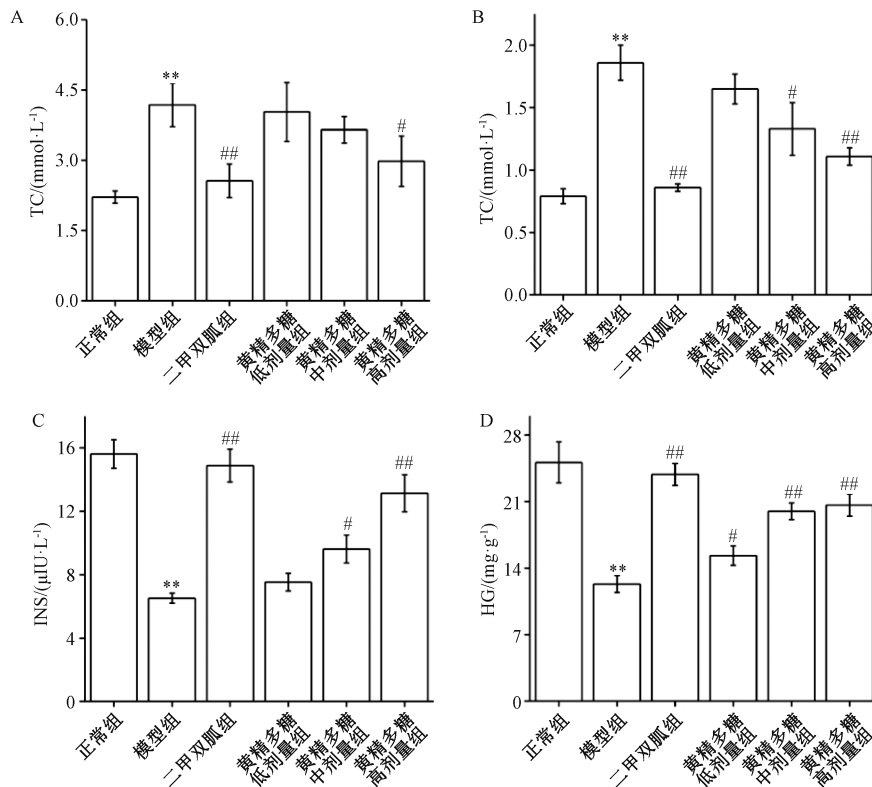
2.3 黄精多糖对糖尿病小鼠血清 TC、TG、INS 及肝组织 HG 水平的影响 如图 2 所示, 与正常组比较, 模型组小鼠血清 TC、TG 水平均升高 ($P<0.01$), 血清 INS 和肝组织 HG 水平均降低 ($P<0.01$); 与模型组比较, 黄精多糖各剂量组小鼠血清 TC、TG 水平均降低 ($P<0.05$, $P<0.01$), 血清 INS 和肝组织 HG 水平均升高 ($P<0.05$, $P<0.01$), 其中黄精多糖高剂量组效果较优。

2.4 黄精多糖对糖尿病小鼠肝组织 SOD、GSH-Px 活性和

表 2 黄精多糖对小鼠血糖的影响 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	第 0 天	第 7 天	第 14 天	第 21 天	第 28 天
正常组	6.31±0.42	6.63±0.81	6.84±0.32	6.56±0.29	6.55±0.36
模型组	17.63±1.98**	23.75±2.38**	24.54±2.39**	23.45±1.26**	22.89±1.63**
二甲双胍组	19.30±2.15	18.43±0.26 [#]	16.23±0.97 ^{##}	14.45±0.87 ^{##}	12.50±1.36 ^{##}
黄精多糖低剂量组	19.03±1.02	20.83±2.60 [#]	19.81±1.30 [#]	18.03±2.10 [#]	17.89±1.63 [#]
黄精多糖中剂量组	18.88±1.50	19.15±1.87 [#]	18.34±1.31 [#]	17.99±0.97 [#]	16.34±1.33 ^{##}
黄精多糖高剂量组	19.04±1.06	19.56±1.74 [#]	17.35±2.01 [#]	16.38±1.33 ^{##}	15.09±1.96 ^{##}

注:与正常组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$ 。



注:与正常组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$ 。

图 2 黄精多糖对小鼠血清 TC (A)、TG (B)、INS (C) 及肝组织 HG (D) 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

MDA 水平的影响 如图 3 所示,与正常组比较,模型组小鼠肝组织 SOD、GSH-Px 活性降低 ($P<0.01$),MDA 水平升高 ($P<0.01$);与模型组比较,黄精多糖各剂量组小鼠肝组织 SOD、GSH-Px 活性升高 ($P<0.05$, $P<0.01$),MDA 水平降低 ($P<0.05$, $P<0.01$),说明黄精多糖可能通过缓解氧化应激以及因氧化应激造成的糖代谢异常,调节葡萄糖的氧化分解,达到调节血糖的作用。

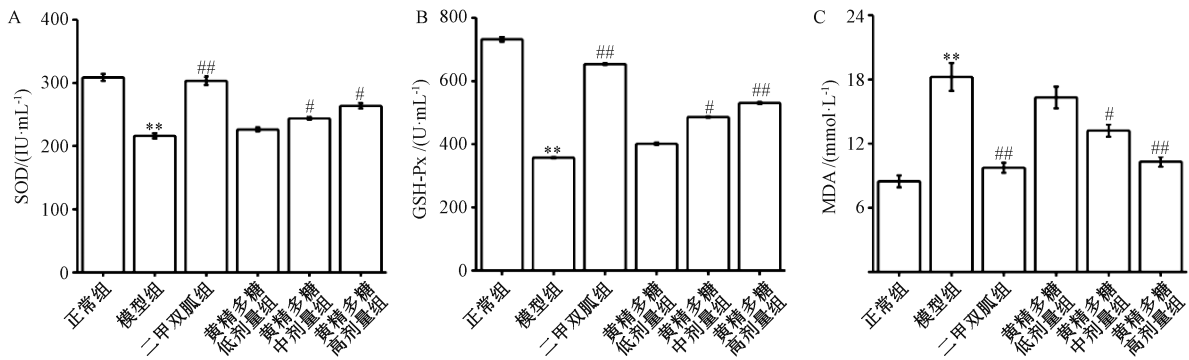
2.5 黄精多糖对糖尿病小鼠肝组织中参与糖代谢关键基因表达的影响 由图 4 可知,与正常组比较,模型组小鼠肝组织 Akt、PI3K、IRS1、PDK1、GLUT2、PIP5K、GSY mRNA 表达均降低 ($P<0.01$),GSK-3 β mRNA 表达升高 ($P<0.01$),说明糖尿病小鼠胰岛素受体信号转导障碍,葡萄糖利用率和转运能力降低,葡萄糖合成糖原的能力减弱;与模型组比较,黄精多糖中、高剂量组均能上调 Akt、PI3K、IRS1、PDK1、GLUT2、PIP5K、GSY mRNA 表达 ($P<0.05$, $P<0.01$),下调 GSK-3 β mRNA 表达升高 ($P<0.05$, $P<$

0.01),说明黄精多糖可能通过上调 PI3K 提高胰岛素与 IRS1 结合能力并激活 Akt,改善机体胰岛素信号的转导,且对葡萄糖转运能力和糖原合成能力均有改善作用。

2.6 黄精多糖对糖尿病小鼠肝组织中参与糖代谢关键蛋白表达的影响 如图 5 所示,与正常组比较,模型组小鼠肝组织中 Akt、PI3K、IRS1、PDK1、GLUT2、PIP5K、GSY 蛋白表达均降低 ($P<0.01$),GSK-3 β 蛋白表达升高 ($P<0.01$);与模型组比较,黄精多糖各剂量组均能上调 Akt、PI3K、IRS1、PDK1、GLUT2、PIP5K、GSY 蛋白表达 ($P<0.05$, $P<0.01$),下调 GSK-3 β 蛋白表达 ($P<0.05$, $P<0.01$),说明黄精多糖提高胰岛素与胰岛素受体结合能力的同时,促进糖原合成和葡萄糖的转运,改善机体血糖水平。

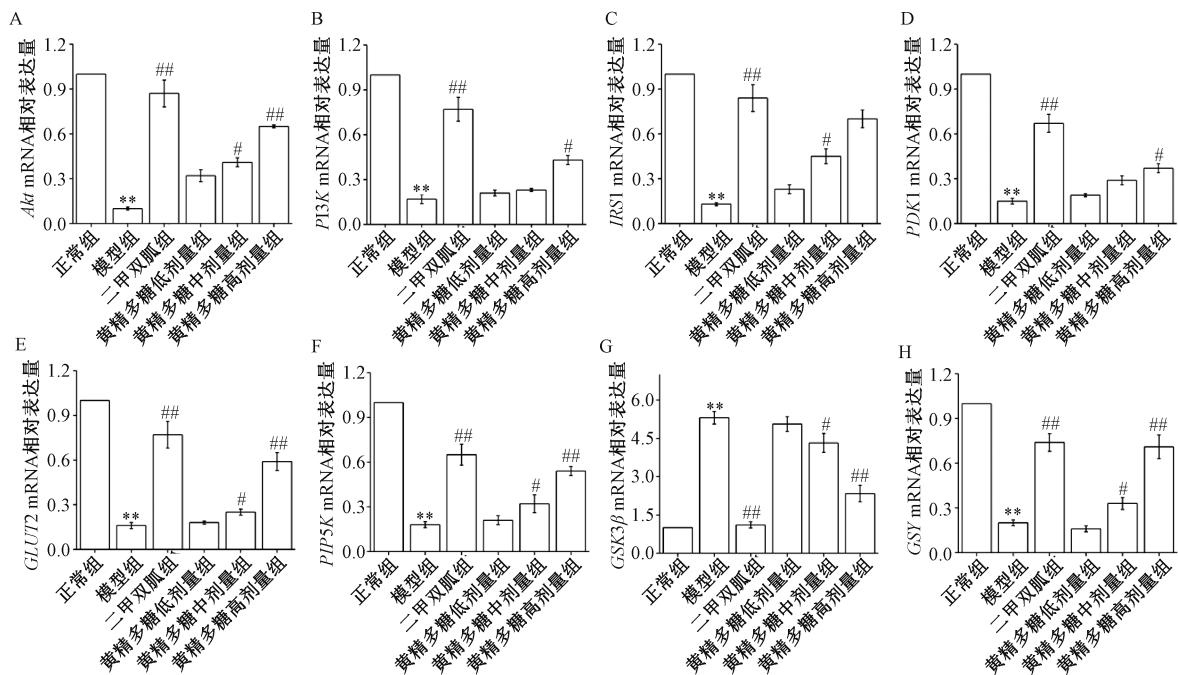
3 讨论

糖尿病的病因和发病机制复杂,已被证实的病因包括有胰岛素分泌不足以及胰岛素缺陷作用等,从而诱发肝脏胰岛素抵抗、肝糖原合成降低^[13-15]。现代西药包括促胰岛



注：与正常组比较，** $P<0.01$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ ，## $P<0.01$ 。

图3 黄精多糖对小鼠肝组织SOD (A)、GSH-Px (B) 活性和MDA (C) 水平的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

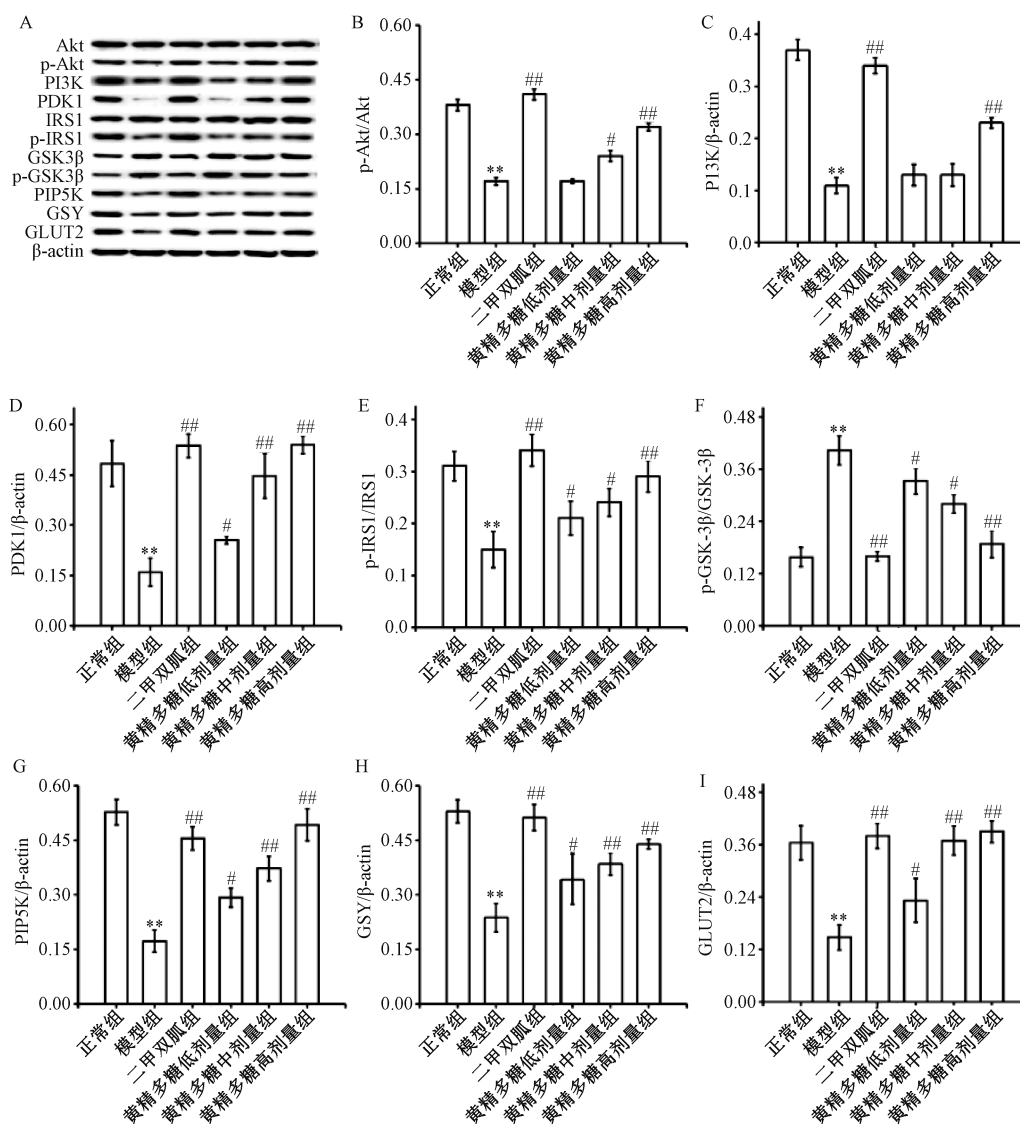


注：与正常组比较，** $P<0.01$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ ，## $P<0.01$ 。

图4 黄精多糖对小鼠肝组织中参与糖代谢关键基因表达的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

素分泌剂类、胰岛素增敏剂、磺脲类药物、双胍类等均被应用于治疗糖尿病。临床实验已证明这些药具有显著的降血糖效果，但存在增加心血管疾病风险、肝肾功能减退、过敏反应、胃肠道毒性等一系列不良反应或并发症^[6]，如何有效防治糖尿病并且降低糖尿病并发症，从而减轻患者的痛苦，已成为全世界关注重点^[16]。部分中药具有降血糖的作用，在降低患者血糖水平的同时，还可防治糖尿病的并发症，在现有的中药资源基础上，开发更高效、更安全、更廉价的防治糖尿病的中药活性成分成为热点^[17-19]。本实验结果表明，各剂量黄精多糖均能起到降血糖的效果。高TC、TG水平是糖尿病患者特点之一，同时也能提示心血管疾病的发生^[20]。各剂量黄精多糖均能改善糖尿病模型小鼠血清TC、TG水平，同时，还能改善血糖，血清中INS，肝脏中SOD、GSH-Px活性和MDA、HG水平，说明黄精多糖可在一定程度上通过改善糖脂代谢和缓解氧化应激等途径

调节糖脂代谢、降低血糖。肝脏是葡萄糖代谢和调节血糖浓度的主要器官之一，通过磷酸戊糖途径、糖异生途径等维持机体内血糖浓度稳定^[21]。胰岛素在维持血糖平衡的过程中具有关键性作用，其中Akt/PI3K信号通路被认为是胰岛素发挥调控血糖作用的关键靶点，许多研究表明，通过干预PI3K-Akt等通路可达到降血糖作用^[22-23]。本研究结果显示，黄精多糖能上调PI3K、Akt、IRS1、PDK1、GLUT2、PIP5K、GSY mRNA表达，说明黄精多糖能通过激活IRS1-PI3K-PDK1-Akt信号通路，提高胰岛素分泌并促进胰岛素与胰岛素受体相结合，提高机体消耗葡萄糖的能力^[24-25]。而文献研究表明，肝脏内Akt和GSK-3β磷酸化后可激活GSY，促进糖原合成^[26-28]。本研究证明，黄精多糖通过激活PI3K-Akt-GSK-3β-GSY信号通路促进肝脏内消耗葡萄糖合成糖原。此外，活化的Akt也能作用于PIP5K和GLUT2，调控机体对葡萄糖的转运与吸收^[29-30]。黄精多糖通过激活



注: A 为蛋白条带图, B~I 为 Akt、PI3K、PDK1、IRS1、GSK-3 β 、PIP5K、GSY、GLUT2 蛋白表达统计图。
与正常组比较, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。

图 5 黄精多糖对小鼠肝组织中参与糖代谢关键蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

PI3K-Akt-PIP5K-GLUT2 促进葡萄糖的转运, 提高葡萄糖的利用和转化, 增加外周组织对葡萄糖的利用。

综上所述, 黄精多糖能通过降低肝脏中 SOD、GSH-Px 活性和 MDA 水平缓解机体氧化应激造成的糖代谢紊乱, 能通过激活肝脏中 IRS1-PI3K-PDK1-Akt、PI3K-Akt-GSK-3 β -GYS、PI3K-Akt-PIP5K-GLUT2 信号通路改善机体血糖水平, 具有预防糖尿病的作用。

参考文献:

- [1] 周 阳, 肖文军, 林 玲, 等. 红茶及其发花红砖茶对高血糖模型小鼠的降血糖作用[J]. 茶叶科学, 2019, 39(4): 415-424.
- [2] 贾伟平. 中国糖尿病防治的战略思考及体系建设的创新实践[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(1): 1-4.
- [3] 高 明. 对比多次胰岛素皮下注射与胰岛素泵治疗 2 型糖

尿病的疗效及对胰岛 β 细胞功能的影响[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(6): 193-195.

- [4] 李文雯, 钟大鹏, 张 卫, 等. 槲皮素对糖尿病大鼠胰岛 β 细胞损伤的保护作用及机制研究[J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(2): 298-303.
- [5] Lastre G, Syed S, Kurukulasuriya L R, et al. Type 2 diabetes mellitus and hypertension: an update[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2014, 43(1): 103-122.
- [6] 张玄娥, 周尊海. 从心血管结局看降糖药物治疗的新进展[J]. 中国全科医学, 2021, 24(18): 2251-2259.
- [7] 彭成海, 陈盛芳, 施昊卿, 等. 罗汉果花醇提物的抗氧化降血糖研究[J]. 食品科技, 2019, 44(10): 246-250.
- [8] 韩 冬. 黄芩甲苷对实验性糖尿病大鼠降糖、调脂和抗氧化作用的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(4): 360-364.
- [9] 方 伟. 人参皂苷干预糖尿病及其并发症研究进展[J].

- 实用中医药杂志, 2019, 35(5): 630-632.
- [10] 胡康棣, 李昌林, 李昌素, 等. 黄精功能成分的研究进展[J]. 安徽农业科学, 2021, 49(12): 16-18.
- [11] 周忠光, 宫铭海, 李东辉, 等. 黄精多糖药理作用及机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(12): 1-4.
- [12] 朱 琪, 曾 立, 李庚喜, 等. 金银花水提取总黄酮对高血脂小鼠的降血脂机制研究[J]. 中国预防医学杂志, 2020, 21(7): 737-743.
- [13] 郭俊龙. 胰腺炎后胰岛功能损伤与胰源性性糖尿病的关系[J]. 医学信息, 2021, 34(10): 59-61.
- [14] 辛有英, 宋海燕. 胰岛素信号传导异常在糖尿病性心脏病发病中的作用[J]. 心血管康复医学杂志, 2021, 30(3): 350-353.
- [15] 刘 妍, 常丽萍, 高怀林. 胰岛素抵抗的发病机制研究进展[J]. 世界中医药, 2021, 16(11): 1671-1674.
- [16] 杨文英. 中国糖尿病的流行特点及变化趋势[J]. 中国科学: 生命科学, 2018, 48(8): 812-819.
- [17] 陈秀兰. 降血糖中药方剂的药理学研究[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(4): 593.
- [18] 范冰舵, 魏 颖, 李沧海, 等. 青钱柳化学成分及降血糖活性研究概况[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(13): 239-242.
- [19] 孔晓妮, 崔海燕, 周洪雷. 翻白草总黄酮对 2 型糖尿病 db/db 小鼠降血糖的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(3): 78-84.
- [20] 成 明, 李 慧. 高血压高脂血症患者血清 TC、TG 水平及 WBC 的相关性及其对预后评估的价值[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(6): 798-801.
- [21] 舒祥兵, 操 颖, 顾 晔, 等. 强肝胶囊促进肝糖原合成降低大鼠高血糖的机制研究[J]. 上海中医药大学学报, 2021, 35(3): 45-51.
- [22] 戴悦萱, 李月春, 梁芙茹. PI3K/Akt/GSK-3 β 通路影响糖代谢与认知过程的研究进展[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(6): 28-29.
- [23] 迟毓婧, 李 晶, 管又飞, 等. PI3K-Akt 信号传导通路对糖代谢的调控作用[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2010, 26(10): 879-885.
- [24] Bamodu O A, Chang H L, Ong J R, *et al.* Elevated PDK1 expression drives PI3K/Akt/MTOR signaling promotes radiation-resistant and dedifferentiated phenotype of hepatocellular carcinoma[J]. *Cells*, 2020, 9(3): 746.
- [25] Ren L Y, Zhou X, Huang X Q, *et al.* The IRS/PI3K/Akt signaling pathway mediates olanzapine-induced hepatic insulin resistance in male rats[J]. *Life Sci*, 2019, 217: 229-236.
- [26] Li Q Q, Qiu Z G, Lu Y, *et al.* Edaravone protects primary-cultured rat cortical neurons from ketamine-induced apoptosis *via* reducing oxidative stress and activating PI3K/Akt signal pathway[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2019, 100: 103399.
- [27] Lozinskaya N A, Babkov D A, Zaryanova E V, *et al.* Synthesis and biological evaluation of 3-substituted 2-oxindole derivatives as new glycogen synthase kinase 3N2 inhibitors[J]. *Bioorg Med Chem*, 2019, 27(9): 1804-1817.
- [28] Curtis D, Bakaya K, Sharma L, *et al.* Weighted burden analysis of exome-sequenced late-onset Alzheimer's cases and controls provides further evidence for a role for PSEN1 and suggests involvement of the PI3K/Akt/GSK-3N2 and WNT signalling pathways[J]. *Ann Hum Genet*, 2020, 84(3): 291-302.
- [29] Chung J O, Yoo S H, Lee Y E, *et al.* Hypoglycemic potential of whole green tea: water-soluble green tea polysaccharides combined with green tea extract delays digestibility and intestinal glucose transport of rice starch[J]. *Food Funct*, 2019, 10(2): 746-753.
- [30] Mi Y S, Qi G Y, Gao Y Q, *et al.* (-)-Epigallocatechin-3-gallate ameliorates insulin resistance and mitochondrial dysfunction in HepG2 cells: involvement of Bmal1[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61(12): 1-46.