

基于 PI3K/Akt/FoxO1 信号通路探索白虎加人参汤对 2 型糖尿病大鼠胰腺组织的保护作用

王芳¹, 姚敏娜², 张雅², 王四旺^{2*}

(1. 陕西能源职业技术学院医学院, 陕西 咸阳 712000; 2. 空军军医大学药学院, 陕西 西安 710032)

摘要: 目的 基于 PI3K/Akt/FoxO1 信号通路观察白虎加人参汤对 2 型糖尿病大鼠胰腺组织的保护作用。方法 大鼠随机分为正常组、模型组、阳性药组及白虎加人参汤高、低剂量组, 每组 8 只, 采用高脂高糖饲料联合腹腔注射链脲佐菌素的方法制备 2 型糖尿病大鼠模型, 连续给药 8 周。分别检测生化指标 HbA1c、FBG、INS、TG、TCH、HDL、LDL 水平, HE 染色观察胰腺组织病理变化, RT-qPCR 法检测胰腺组织中 caspase 3、Bax、Bcl-2 mRNA 表达, Western blot 法检测胰腺组织中 p-Akt、Akt、Pdx1、FoxO1、GCK 蛋白表达, 免疫组化法检测 FoxO1 蛋白表达。结果 与模型组比较, 白虎加人参汤各剂量组大鼠血清 FBG、HbA1c、TG、TCH、HDL、ISI 水平, 胰腺组织 caspase 3、Bax、Bcl-2 mRNA 表达, FoxO1 蛋白表达均降低 ($P < 0.05$), 胰腺指数, 血清 INS 水平, 胰腺组织 p-Akt/Akt、Pdx1、GCK 蛋白表达均升高 ($P < 0.05$), 胰腺组织病理损伤均有改善。结论 白虎加人参汤对 2 型糖尿病大鼠胰腺组织的保护作用, 可能与激活 PI3K/Akt/FoxO1 信号通路有关。

关键词: 白虎加人参汤; 2 型糖尿病; 胰腺组织; PI3K/Akt/FoxO1 信号通路

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2022)10-3315-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.10.047

据国际糖尿病联盟 2017 年报道, 全球 2 型糖尿病患者约有 4.51 亿, 在 2045 年预计达到 6.93 亿, 预测到 2035 年我国 2 型糖尿病人数将达到 1.43 亿^[1-2]。2 型糖尿病发病机制复杂, 目前认为胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能缺陷是其发病的主要机制^[3], 胰岛素抵抗伴随其发生、发展; 胰岛 β 细胞功能缺陷是 2 型糖尿病发生的必要条件^[4], 而氧化应激可以直接或间接加重胰岛素抵抗以及胰岛 β 细胞的损伤^[5-7]。因此, 保护胰岛 β 细胞功能, 抑制胰岛 β 细胞凋亡对治疗 2 型糖尿病有着重大意义。通过研究表明, 磷脂酸肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/磷酸化插头转录因子 1 (PI3K/Akt/FoxO1) 信号通路对于胰岛 β 细胞生长、发育、增殖、凋亡、分化和胰岛素分泌等方面具有重要作用^[8]。

白虎加人参汤始见于《伤寒杂病论》, 由知母、石膏、甘草、粳米、人参组成, 具有养阴清热, 益气生津的功效, 大量研究表明, 白虎加人参汤可以有效改善糖尿病患者临床症状, 降低血糖, 改善胰岛素抵抗、保护胰岛 β 细胞、抗氧化应激作用^[9-13], 在临幊上已被应用于 2 型糖尿病治疗, 并且取得了很好的疗效^[14-19], 但是其作用机制尚不明

确。因此, 本研究通过探索白虎加人参汤对 2 型糖尿病大鼠胰腺组织的保护作用及其作用机制, 以期为白虎加人参汤临床合理应用提供理论依据。

1 材料

1.1 动物 SPF 级雄性 SD 大鼠, 体质量 (200 ± 20) g, 由空军军医大学实验动物研究中心提供, 实验动物生产许可证号 SCXK (军) 2021-001。饲养条件为温度 (23 ± 2) °C, 相对湿度 $(50 \pm 5)\%$, 12 h/12 h 自控照明, 大鼠均有专业人员负责饲养, 日常自由进食和饮水, 适应性喂养 1 周后开始实验。

1.2 药物 白虎加人参汤按组方比例取知母 18 g、石膏 50 g、炙甘草 6 g、粳米 9 g、人参 10 g, 以 8 倍量蒸馏水浸泡 30 min, 煎煮 2 次, 合并煎液, 滤过后浓缩至生药量 2 g/mL, 置于 4 °C 冰箱中保存备用。二甲双胍 (批号 20190304) 为阳性药, 购自中美上海施贵宝制药有限公司。

1.3 试剂与仪器 链脲佐菌素 (STZ) (美国 Sigma 公司, 批号 S0130); 高脂高糖饲料 (上海普路腾生物科技有限公司, 批号 20210621-074); 大鼠胰岛素 ELISA 试剂盒 (瑞典 Mercodia 公司, 批号 10-1250-10); 糖化血红蛋白 (HbA1c)

收稿日期: 2021-12-03

基金项目: 陕西省科技厅自然科学基础研究计划项目 (2021JQ-888); 陕西省教育厅科研计划项目 (21JK0578); 陕西能源职业技术学校校级自然科学研究重点课题 (2021KYZ01)

作者简介: 王芳 (1982—), 女, 博士, 副教授, 从事中药防治 2 型糖尿病的现代药理学研究。Tel: 18629008273, E-mail: wangfang3463704@163.com

* 通信作者: 王四旺 (1958—), 男, 硕士, 教授, 从事分子中药学及药理研究。Tel: (029) 84773491, E-mail: wangsiw@fmmu.edu.cn

试剂盒（瑞士 ALEXIS 公司，批号 YB-R0298c）；甘油三酯（TG）试剂盒、总胆固醇（TCH）试剂盒、高密度脂蛋白（HDL）试剂盒、低密度脂蛋白（LDL）试剂盒（南京建成生物工程研究所有限公司，批号分别为 A110-1-1、A111-1-1、A112-1-1、A113-1-1）；细胞核蛋白/浆蛋白抽提试剂盒、BCA 蛋白定量检测试剂盒、抗 Akt 抗体、HRP 标记山羊抗兔（武汉赛维尔生物科技有限公司，批号分别为 G2026、G2002、GB111114、GB23303）；抗 p-Akt 抗体、抗 FoxO1 抗体、抗葡萄糖激酶（GCK）抗体、抗胰十二指肠同源盒因子-1（Pdx1）抗体、GAPDH 抗体（美国 Cell Signaling Technology 公司，批号分别为 4060、2880、3782、5679、5174）；FastStart Universal SYBR Green Master (Rox) [宝生物工程（大连）有限公司，批号 AIG2018A]。血糖仪及血糖试纸（美国 Abbott 公司）；Nanodrop 2000 超微量核酸蛋白检测仪（美国 Thermo Fisher 公司）；荧光定量 PCR 仪（美国 ABI 公司）；电泳仪（美国 Bio-Rad 公司）。

2 方法

2.1 2型糖尿病大鼠模型的建立 大鼠按照体质量随机分为正常组（8只）和造模组（50只），正常组继续给予正常饲料喂养，造模组给予高脂高糖饲料喂养，4周后禁食不禁水12 h，造模组腹腔注射 STZ（40 mg/kg），正常组注射等体积的柠檬酸-柠檬酸钠缓冲溶液（pH 4.2），72 h 后禁食不禁水12 h，检测血糖。1周后再次复查，2次空腹血糖（FBG）均大于16.7 mmol/L者为造模成功。

2.2 分组及给药 挑选造模成功的大鼠，按照体质量随机分为模型组，二甲双胍组（200 mg/kg），白虎加人参汤高、低剂量组（37.8、9.45 g/kg），每组8只，给药8周，模型组和给药组每天均给予高脂高糖饲料，正常组每天继续

给予正常饲料。观察记录给药期间大鼠体质量、FBG 及行为状态。

2.3 标本处理与采集 分别在给药第0、2、4、6、8周时，禁食不禁水12 h后，尾静脉取血，检测FBG。腹腔给予10%水合氯醛麻醉，待大鼠完全麻醉，经腹主动脉取血，一部分装于抗凝离心管中，用于检测 HbA1c；剩余血装于普通离心管中，3500 r/min 离心15 min，分离上层血清，用于检测其他生化指标。取血后，迅速分离出胰腺组织，称定质量，分离出一部分放入4%多聚甲醛溶液中，用于石蜡切片制备及后续形态学观察；剩余胰腺组织于-80℃冻存，用于 PI3K/Akt/FoxO1 信号通路相关蛋白检测。

2.4 生化指标检测 按照相关试剂盒说明书检测 HbA1c、胰岛素（insulin, INS）、TG、TCH、HDL、LDL 水平，并计算胰岛素敏感指数（ISI）。

2.5 石蜡切片制备及病理学观察 取固定于4%多聚甲醛溶液中的各组大鼠胰腺组织，用各体积分数乙醇梯度脱水，每级1.5 h，使用二甲苯透明标本，将透明化组织块完全浸没于60~65℃石蜡液体中恒温过夜，用熔化的蜡液包埋组织，待冷却成型后，在石蜡切片机上以5 μm 厚度连续切片，脱蜡，苏木精-伊红染色，封片。于光学显微镜下观察胰腺组织病理变化。

2.6 RT-qPCR 法检测胰腺组织中 caspase 3、Bax、Bcl-2 mRNA 表达 取大鼠胰腺组织100 mg，采用实时荧光定量 PCR 法检测 caspase 3、Bax、Bcl-2 mRNA 表达，引物由武汉赛维尔生物科技有限公司合成，以 GAPDH 为内参，引物序列见表1。反应条件为预变性 95℃ 10 min；扩增 95℃ 15 s，60℃ 60 s，共40个循环；熔解曲线反应条件为60℃升至95℃，0.3℃/15 s。使用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算基因相对表达。

表1 引物序列

基因	正向序列	反向序列
caspase 3	5'-GAAAGCCGAAACTCTTCATCAT-3'	5'-ATGCCATATCATCGTCAGTTCC-3'
Bax	5'-GGCGATGAACCTGGACAAAC-3'	5'-CCCACTTGAAGTTGCCCTCT-3'
Bcl-2	5'-GTGCCCTCTTGAGTTCGCT-3'	5'-CATCCCAGCCTCCGTTATCC-3'
GAPDH	5'-CTGGAGAACCTGCCAAGTATG-3'	5'-CGTGGAAGAATGGGACTTGCT-3'

2.7 Western Blot 法检测胰腺组织 Akt、p-Akt、FoxO1、Pdx1、GCK 蛋白表达 取大鼠胰腺组织100 mg 提取总蛋白和核蛋白，经 BCA 法定量和蛋白变性后，进行 SDS-PAGE 电泳，蛋白转移至 PVDF 转膜后进行封闭，用一抗稀释液分别稀释一抗 p-Akt（1:5000）、Akt（1:5000）、FoxO1（1:5000）、Pdx1（1:5000）、GCK（1:5000）、GAPDH（1:5000），充分覆盖 PVDF 膜，4℃孵育过夜，次日使用 TBST 洗5次，每次5 min，放入二抗（1:2000）溶液中，室温孵育1 h，TBST 洗5次，每次5 min，避光现配 ECL 化学发光液，于暗室中加至 PVDF 膜的蛋白面，充分接触，1~2 min 后去尽残液，放入暗匣中曝光，曝光后的胶片用显影、定影试剂进行显影和定影。将胶片进行扫描，以 Photoshop 软件整理去色，Alpha 软件处理系统分析目标带的光密度值。

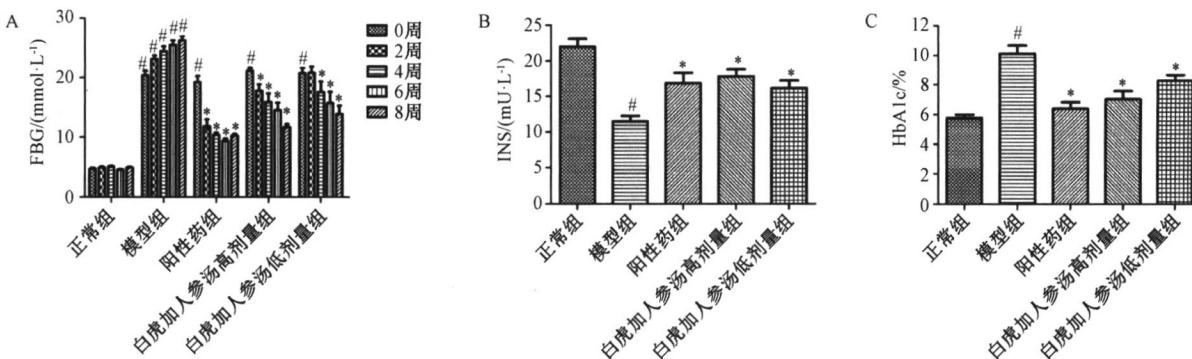
2.8 免疫组织化学染色观察 FoxO1 蛋白表达 胰腺组织切片脱蜡至水，置 EDTA 缓冲液中微波修复，滴加5% BSA 室温封闭30 min，加入一抗 FoxO1（1:400）充分覆盖切片，4℃孵育过夜，PBS 洗4次，每次5 min，甩干，滴加二抗（1:400），甩干，滴加试剂 SABC，室温1.5 h，滴加3,3-二氨基联苯胺显色，苏木素复染，水洗3次，每次5 min，乙醇梯度脱水，二甲苯透明，中性树胶封片。可见黄色或棕色沉积即为 FoxO1 蛋白阳性表达。

2.9 统计学分析 通过 GraphPad Prism 5.0 软件进行处理，数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，组间两两比较采用 t 检验，多组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 白虎加人参汤对 2型糖尿病大鼠 FBG、INS、HbA1c 水平的影响 正常组大鼠精神状态良好，皮毛有光泽，空腹

血糖正常。如图1A所示,与正常组比较,模型组大鼠FBG升高($P<0.05$);与模型组比较,2周后,阳性药组和白虎加人参汤高剂量组FBG水平降低($P<0.05$),而白虎加人参汤低剂量组在给药4周后,FBG水平降低($P<0.05$),提示白虎加人参汤能够降低2型糖尿病大鼠的FBG。如图



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

图1 白虎加人参汤对2型糖尿病大鼠FBG、INS、HAb1c水平的影响($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

3.2 白虎加人参汤对2型糖尿病大鼠ISI的影响 如表2所示,与正常组比较,模型组ISI降低($P<0.05$);8周后,与模型组比较,各给药组ISI均升高($P<0.05$)。

表2 白虎加人参汤对2型糖尿病大鼠ISI的影响($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

组别	ISI
正常组	-4.67 ± 0.18
模型组	$-5.69\pm0.22^*$
阳性药组	$-5.11\pm0.27^*$
白虎加人参汤高剂量组	$-5.32\pm0.16^*$
白虎加人参汤低剂量组	$-5.36\pm0.26^*$

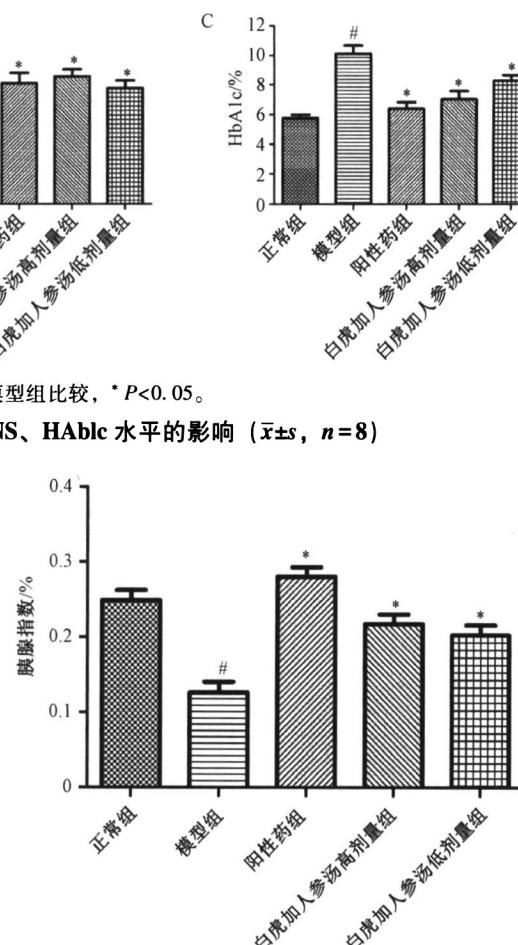
注:与正常组比较, $*P<0.05$;与模型组比较, $*P<0.05$ 。

3.3 白虎加人参汤对2型糖尿病大鼠胰腺指数的影响 采用STZ造模时,会损伤大鼠的胰腺组织,如图2所示,模型组大鼠胰腺指数低于正常组($P<0.05$);白虎加人参汤干预8周后,大鼠胰腺指数与模型组比较均升高($P<0.05$),提示白虎加人参汤可改善2型糖尿病大鼠的胰腺萎缩。

3.4 白虎加人参汤对2型糖尿病大鼠血脂代谢的影响 如图3所示,与正常组比较,模型组大鼠血清TG、TCH、LDL水平均升高($P<0.05$),HDL水平降低($P<0.05$);与模型组比较,各给药组大鼠血清TG、TCH、LDL水平均降低($P<0.05$),白虎加人参汤高剂量组大鼠血清HDL水平升高($P<0.05$),提示白虎加人参汤对2型糖尿病大鼠的血脂具有改善作用。

3.5 白虎加人参汤对2型糖尿病大鼠胰岛病理组织形态学的影响 正常组大鼠胰岛呈椭圆形,结构规整,胞团大小不一,结构完整、规则、边缘清晰,散布于胰腺泡之间,胰岛内 β 细胞丰富、大小均匀、形态饱满,排列紧密,未发现病理变化;模型组大鼠胰岛形态不规则,边界模糊,结构紊乱,胰岛内 β 细胞肿胀、变形,细胞质染色变浅;与模型组比较,各给药组大鼠胰岛内 β 细胞数目明显增加,

1B~1C所示,与正常组比较,模型组大鼠INS水平降低($P<0.05$),HAb1c水平升高($P<0.05$);与模型组比较,8周后,各给药组大鼠INS水平升高($P<0.05$),HAb1c水平降低($P<0.05$)。



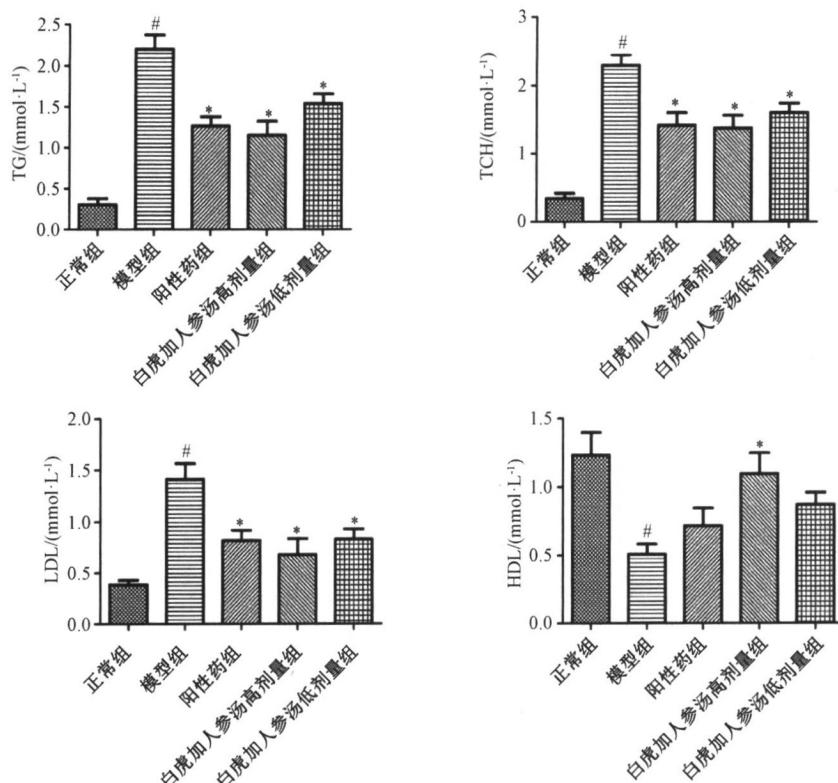
注:与正常组比较, $*P<0.05$;与模型组比较, $*P<0.05$ 。

图2 白虎加人参汤对2型糖尿病大鼠胰腺指数的影响($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

结构较规整,无明显坏死,胰岛边界清晰,形态结构有所改善,见图4。

3.6 白虎加人参汤对2型糖尿病大鼠胰腺组织凋亡相关基因表达的影响 如图5所示,与正常组比较,模型组大鼠胰腺组织caspase 3、Bax/Bcl-2 mRNA表达升高($P<0.05$);与模型组比较,各给药组大鼠胰腺组织caspase 3、Bax/Bcl-2 mRNA表达均降低($P<0.05$),提示白虎加人参汤具有抗2型糖尿病大鼠胰腺组织凋亡的作用。

3.7 白虎加人参汤对2型糖尿病大鼠胰腺组织p-Akt、Akt、Pdx1、FoxO1、GCK蛋白表达的影响 如图6A~6E所示,与正常组比较,模型组大鼠胰腺组织PI3K/Akt/FoxO1信号通路受到抑制,p-Akt/Akt、Pdx1、GCK蛋白表达降低($P<0.05$),而FoxO1的核输出减少,细胞核中FoxO1增多($P<0.05$),活性下降;与模型组比较,8周后,各给药组大鼠胰腺组织p-Akt/Akt、Pdx1、GCK蛋白表达均升高



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

图3 白虎加人参汤对2型糖尿病大鼠血脂代谢的影响 ($\bar{x}\pm s$, n=8)

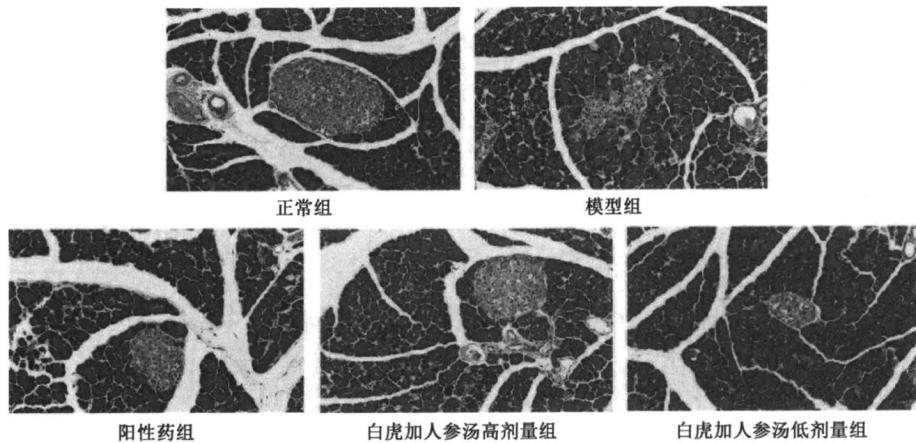


图4 各组大鼠胰岛病理组织形态 (HE, $\times 400$)

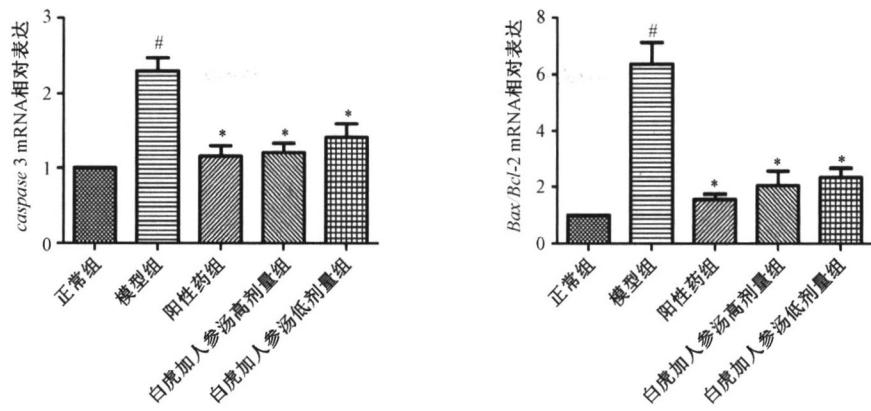
($P<0.05$)，FoxO1蛋白表达减少($P<0.05$)，促进了FoxO1的核输出。如图6F所示，免疫组化实验同Western blot实验结果一致，提示白虎加人参汤可能是通过影响PI3K/Akt/FoxO1信号通路中的相关蛋白表达来发挥保护胰腺组织的作用。

4 讨论

白虎加人参汤始见于《伤寒杂病论》，由知母、石膏、甘草、粳米、人参组成。生石膏辛甘大寒为君药，专清肺胃之热邪，既可清阳明之内热，又能滋养肺阴，与少阴肾经之知母相配，既可泻无根之肾火，宣气分之郁热，又可养阴生津；知母之辛苦寒凉，下则润肾燥以滋阴，上则清肺金而泻火，石膏知母相须为用，加强清热生津的作用；人参为

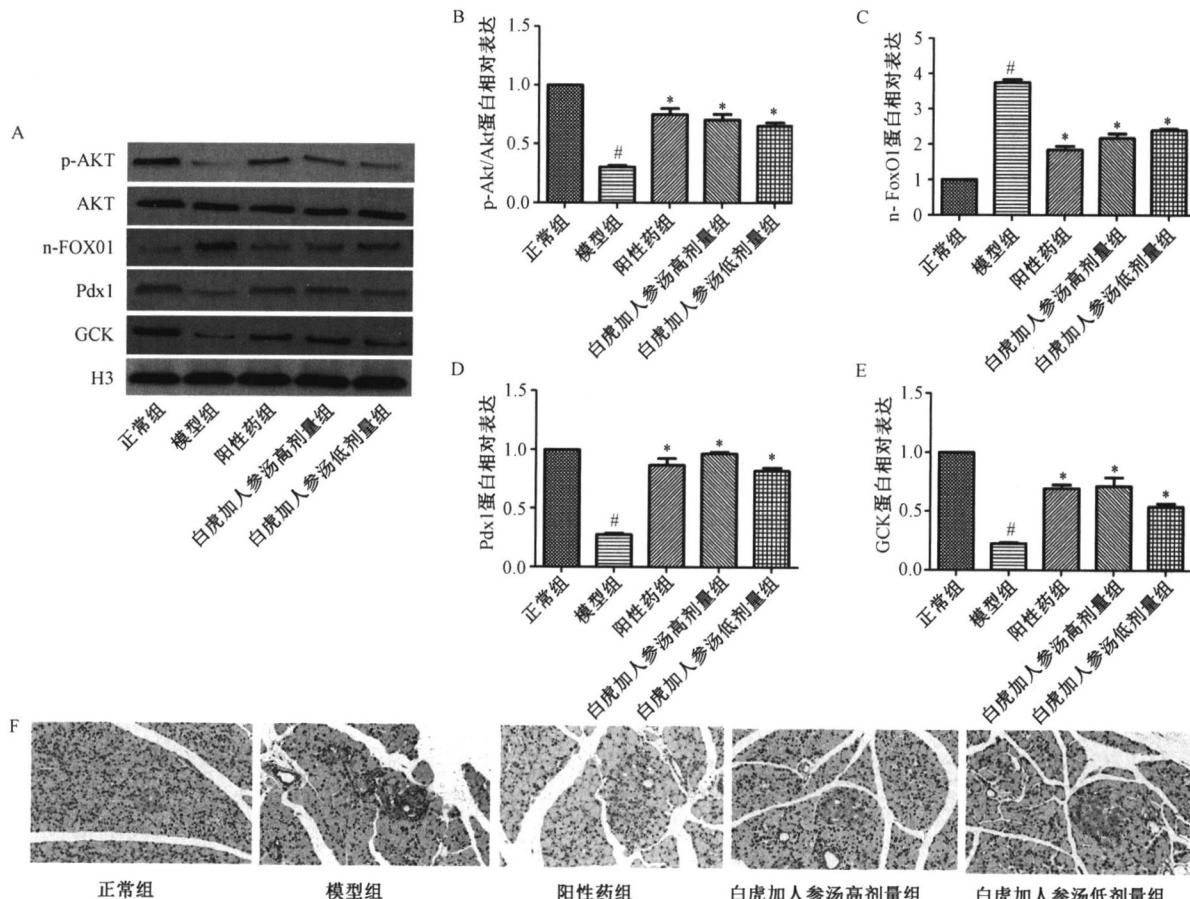
佐，一可升脾气，助运化，资生化之源，二可补元气，人参与石膏相配，石膏得人参能清热补虚，且不伤气阴，人参与石膏可补而不燥，二者相得益彰；粳米生胃津益胃气；甘草和胃养阴，共奏清热止渴、益气生津之效，为治疗消渴病的有效方药。

目前，胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能缺陷被认为是2型糖尿病发病的重要病理生理机制^[20]。因此，预防与治疗2型糖尿病的关键是保护胰岛 β 细胞、减少胰岛 β 细胞凋亡及增加INS分泌。本实验发现，给予白虎加人参汤8周后，2型糖尿病大鼠血清INS分泌增多，FBG和HAb1c水平均下降，ISI升高，并且可改善2型糖尿病大鼠的血脂代谢。为了探究其INS分泌增多的原因，本研究发现，白虎



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

图5 白虎加人参汤对2型糖尿病大鼠胰腺组织caspase 3、Bax/Bcl-2 mRNA表达的影响 ($\bar{x}\pm s$, n=8)



注：A为胰腺组织中p-Akt、Akt、Pdx1、FoxO1、GCK蛋白表达条带图，B-E为p-Akt/Akt、FoxO1、Pdx1、GCK蛋白表达统计图，F为胰腺组织中FoxO1免疫组化染色图（ $\times 400$ ）。与正常组比较， ${}^{*}P<0.05$ ；与模型组比较， ${}^{\#}P<0.05$ 。

图6 白虎加人参汤对2型糖尿病大鼠胰腺组织p-Akt、Akt、Pdx1、FoxO1、GCK蛋白表达的影响 ($\bar{x}\pm s$, n=8)

加入参汤可以改善2型糖尿病大鼠的胰岛组织病理变化，其还可以降低凋亡相关因子caspase 3和Bax/Bcl-2的mRNA表达，增加胰腺指数，从而保护胰岛β细胞，延缓胰岛β细胞凋亡的进程。

PI3K/Akt信号通路作为一条经典信号通路，对调控胰岛β细胞的凋亡、增殖，调节INS敏感性，缓解胰岛素抵抗^[21]及促进INS分泌^[22]等方面具有重要作用。PI3K通过影响Akt磷酸化，来介导胰岛素和多种生长因子对糖代谢

的调节及细胞生长、增殖和细胞周期调节等。FoxO1使Akt失去转录活性，抑制胰岛β细胞凋亡^[8]，增加胰岛β细胞数目，保护胰岛β细胞。FoxO1调控胰岛β细胞增殖的过程，是Pdx1的负性调节剂，在胰岛β细胞生长和发挥功能中起到关键作用。而Pdx1也是葡萄糖转运子2(GLUT-2)和GCK等与胰岛素释放有关的一组基因转录调控因子。由此可见，PI3K/Akt/FoxO1信号通路对于胰岛β细胞的生长、发育、增殖、凋亡和胰岛素分泌等方面具有重要作用。本

研究发现，白虎加人参汤可以提高胰腺组织中的 p-Akt/Akt、Pdx1、GCK 蛋白表达升高，减少 FoxO1 蛋白表达，促进了 FoxO1 的核输出。

综上所述，白虎加人参汤可以降低 2 型糖尿病大鼠 FBG、HbA_{1c} 水平，促进血清 INS 分泌及 ISI 升高，并且可改善 2 型糖尿病大鼠的血脂代谢，还可降低凋亡相关因子 caspase 3 和 Bax/Bcl-2 的 mRNA 表达，增加胰腺指数，改善 2 型糖尿病大鼠的胰岛组织病理变化，其机制可能是通过调控 PI3K/Akt/FoxO1 信号通路发挥作用。

参考文献：

- [1] Mahapatra D K, Asati V, Bharti S K. Chalcones and their therapeutic targets for the management of diabetes: structural and pharmacological perspectives[J]. *Eur J Med Chem*, 2015, 92: 839-865.
- [2] Lv M, Chen Z, Hu G Y, et al. Therapeutic strategies of diabetic nephropathy: recent progress and future perspectives[J]. *Drug Discov Today*, 2015, 20(3): 332-346.
- [3] 李鑫, 傅继华. 2型糖尿病的病理机制及治疗措施的相关研究[J]. 药学研究, 2016, 35(3): 168-171.
- [4] Butler A E, Janson J, Bonner-Weir S, et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2003, 52(1): 102-110.
- [5] Cai L, Li W, Wang G W, et al. Hyperglycemia-induced apoptosis in mouse myocardium: mitochondrial cytochrome C-mediated caspase-3 activation pathway[J]. *Diabetes*, 2002, 51(6): 1938-1948.
- [6] Wei W, Liu Q J, Tan Y, et al. Oxidative stress, diabetes, and diabetic complications[J]. *Hemoglobin*, 2009, 33(5): 370-377.
- [7] Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications[J]. *Circ Res*, 2010, 107(9): 1058-1070.
- [8] Zhao Y, Wang Y C, Zhu W G. Applications of post-translational modifications of FoxO family proteins in biological functions[J]. *J Mol Cell Biol*, 2011, 3(5): 276-282.
- [9] 商亚珍. 白虎加人参汤对四氧嘧啶所致及遗传性糖尿病 KK-CA^y 小鼠的复合降糖作用[J]. 国外医学(中医中药分册), 2001, 23(1): 24-25.
- [10] 王春晓. 白虎加人参汤对糖尿病大鼠氧化应激水平及背根神经节 TRPV1 mRNA 表达的影响[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2017.
- [11] 徐铁岩. 白虎加人参汤加减对 2 型糖尿病大鼠氧化应激水平的影响[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2016.
- [12] 向琴, 蒋宛瑾, 喻嵘, 等. 白虎加人参汤对 2 型糖尿病小鼠肠道 UCP2、AMPK 表达及 GLP-1 分泌的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(12): 1444-1448.
- [13] 杨金伟, 马志辉, 赵灿, 等. 白虎加人参汤含药血浆对高糖环境下 SD 大鼠胰岛细胞增殖、凋亡及氧化应激水平的影响[J]. 中医杂志, 2019, 60(22): 1951-1956.
- [14] 姜维娜, 马尧. 白虎加人参汤加减联合西药治疗对气阴两虚型糖尿病患者生活质量与心理健康的影响[J]. 世界中医药, 2018, 13(2): 374-377.
- [15] 许慧英. 白虎加人参汤联合降糖西药治疗 2 型糖尿病临床疗效的系统评价[D]. 大连: 大连医科大学, 2016.
- [16] 武翠凡, 辛建勋. 白虎加人参汤联合西药治疗 2 型糖尿病 51 例[J]. 中国社区医师, 2006, 22(3): 37.
- [17] 陈益山. 白虎加人参汤治疗初发 2 型糖尿病的疗效观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2014, 24(5): 142-144.
- [18] 彭少林, 汪栋材, 张文妍, 等. 白虎加人参汤治疗气阴两虚、燥热偏盛型初发 2 型糖尿病疗效观察[J]. 新中医, 2015, 47(1): 84-86.
- [19] 游龙, 白会玲, 谷艳丽. 白虎加人参汤联合降糖药治疗 2 型糖尿病疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(19): 2286-2287.
- [20] 王帮众. 益气养阴化痰祛瘀方对 2 型糖尿病大鼠胰岛 β 细胞的保护作用及机制[D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [21] 李斌, 范源, 李鑫. 基于 PI3K/Akt 信号通路的中药治疗 2 型糖尿病胰岛素抵抗研究进展[J]. 中成药, 2017, 39(1): 151-154.
- [22] Li L R, Dong H, Song E Q, et al. Nrf2/ARE pathway activation, HO-1 and NQO1 induction by polychlorinated biphenyl quinone is associated with reactive oxygen species and PI3K/AKT signaling[J]. *Chem Biol Interact*, 2014, 209: 56-67.