

基于经典胰岛素传导及炎症信号通路的相互作用中药改善胰岛素抵抗作用研究进展*

魏颖¹, 张嘉诚¹, 李晓娟², 苏秀兰^{1**}, 徐瞰海²

(1. 内蒙古医科大学附属医院临床医学研究中心/医学细胞生物学重点实验室/工程实验室 呼和浩特 010050;

2. 内蒙古医科大学附属医院 呼和浩特 010050; 3. 北京中医药大学中药学院 北京 100029)

摘要:胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)是2型糖尿病(Type 2 diabetes, T2DM)最主要的发病机制之一。治疗T2DM的关键就是改善机体IR的状态。中医药在改善IR方面有其得天独厚的优势,近年来越来越多的医学工作者开始关注中医药在T2DM改善IR方面的作用,对其分子机制方面的研究也越来越深入。鉴于IR与慢性低度炎症之间错综复杂的关系,本文基于经典胰岛素传导及炎症信号两大类通路,从中药活性成分、提取物以及中药复方三个方面综述了近十年中药在改善IR的相关研究,旨在为中药治疗T2DM、改善IR的研究与治疗提供借鉴并为进一步的深入研究打下坚实的基础。

关键词:胰岛素传导信号通路 炎症信号通路 IR

doi: 10.11842/wst.20210715002 中图分类号: R2-03 文献标识码: A

糖尿病就是一种高发的代谢性疾病。高血糖是它的主要特征,胰岛素分泌不足,胰岛素生物利用度低是其主要的致病因素。机体长时间处于高浓度血糖将导致各种器官组织的病变与衰竭。2020年版本的《中国2型糖尿病防治指南》提出,截止到目前中国成人糖尿病患病率为11.2%。糖尿病尤其是T2DM已经严重影响我国人民身体健康。因此糖尿病尤其是T2DM的防治迫在眉睫,是急需解决的社会公共健康问题之一^[1]。IR是T2DM的最主要的发病机制之一。治疗T2DM的关键就是要改善机体IR的状态。中医药在改善IR方面有其得天独厚的优势,近年来越来越多的医学工作者开始关注中医药在T2DM改善IR方面的作用,对其的研究也是越来越深入。

IR是指胰岛素敏感组织,例如肝脏、骨骼肌、脂肪等对胰岛素促进的葡萄糖摄取和利用这一功能的生物利用度降低的一种病理状态,这种状态是源于一系

列复杂的生理机能互相作用,如胰岛素信号通路传导障碍、脂肪组织的炎症等。以下本文就基于经典胰岛素传导及炎症信号通路的相互作用,对国内外关于中药改善IR从经典胰岛素传导通路及炎症信号通路研究两方面进行综述,旨在为中医药改善IR研究奠定基础。

1 经典胰岛素传导通路与炎症通路的相互作用

胰岛素是人体内调节糖代谢的重要激素之一,是体内唯一的降血糖的激素。它参与脂肪和蛋白质代谢调节。是一种重要的促进合成代谢的激素。在糖代谢的过程中,胰岛素可以促进葡萄糖通过GLUT转移进入细胞,促进葡萄糖在体内的利用以及糖原合成,抑制糖原分解和糖异生,促进葡萄糖向其他物质转变。在脂肪代谢的过程中,胰岛素可以促进脂肪的

收稿日期:2021-07-15

修回日期:2022-04-22

* 内蒙古自治区自然科学基金委员会青年基金(2021BS08003):蒙药“阿古特-其其格”改善肥胖缺氧引起的胰岛素抵抗作用及其机制研究,负责人:魏颖;内蒙古医科大学百万工程联合项目(YKD2020KJBW(LH)032):基于RAGE/NF- κ B通路蒙药“阿如拉”改善缺氧3T3-L1细胞胰岛素抵抗作用研究,负责人:魏颖;内蒙古医科大学“三位一体”大学生创新创业培育项目(SWYT2020006),负责人:张嘉诚。

** 通讯作者:苏秀兰,博士研究生导师,主要研究方向:调节代谢蒙药筛选及机制研究。

合成,抑制脂肪动员进而降低血脂。胰岛素在整个代谢活动中至关重要,因此药物对机体内胰岛素信号传导的影响会直接干预整个机体IR的程度。其发挥作用主要是通过与其受体结合,引起下游的信号通路级联反应,最主要的就IRS-1/PI3K/AKT通路。与此同时,胰岛素与其受体结合后,炎性条件下,多种炎症因子,引起IRS-1丝氨酸磷酸化表达明显升高,抑制了IRS-1酪氨酸磷酸化,使IRS-1/PI3K/AKT信号通路受阻,IR发生。NF- κ B的是炎症应答的主要调节者^[2-4],控制着许多促炎因子的转录,如:TNF- α 、IL-6、CRP^[5]。机体在炎症状态下,炎性因子分泌增加,刺激NF- κ B激活,进而导致胰岛素信号传导通路上的关键蛋白与因子活性下降,IRS-1/PI3K/AKT/GLUT4通路受阻, GLUT4由胞内向胞外易位受阻,脂肪组织摄取葡萄糖障碍,机体氧化供能受损,加重IR。而IR的加重又会反向加重机体的炎症反应,使得机体陷入一个恶性循环。因此改善IR不仅仅要改善胰岛素信号传导的途径,还要抑制炎症途径。炎症与IR分子机制见图1。

2 经典胰岛素传导通路

根据以上分析可知IRS-1/PI3K/AKT/GLUT4是胰岛素信号传导通路中的“主干道”。以下我们就沿着PI3K/AKT通路的上下游,从中药活性成分、提取物以及中药复方三个方面逐一综述。

2.1 中药活性成分干预经典胰岛素传导通路

近年来的大量的实验研究证明,中药活性成分生物碱、黄酮、皂苷、多糖、萜类、多不饱和脂肪酸等都具有防治糖尿病的作用,且药效持久,副作用小,相关作

用机制也在不断地深入研究中。在生物碱的降糖研究中,小檗碱的研究是比较深入的,小檗碱可以通过激活PI3K/AKT1/GLUT1信号传导通路^[6],调节PI3K/AKT/GSK-3 β 信号传导途径从而改善IR^[7]。而吴茱萸次碱改善IR的除调节肝脏中的IRS-1/PI3K/AKT信号通路外还能激活骨骼肌中AMPK/ACC2信号通路^[8]。南丁宁碱是小檗碱的衍生物,研究发现它与也是通过增加IRS-1的酪氨酸磷酸化,激活PI3K/AKT途径,来促进葡萄糖摄取的^[9]。

另外一大类降糖活性成分是黄酮类化合物,研究发现:葛根素改善IR-HepG2细胞IR的作用是通过增强PI3K/AKT/GSK-3 β 信号转导,增加肝细胞内糖原含量而实现的^[10]。水飞蓟素是一种从水飞蓟种子中提取的黄酮木脂素类化合物,其通过恢复IRS-1/PI3K/AKT通路的抑制,从而改善了棕榈酸诱导的C2C12肌管IR^[11]。穗花杉双黄酮也是通过激活PI3K/AKT信号传导改善HepG2细胞IR^[12]。黄芩是一种传统的中草药,是治疗糖尿病的重要中药。黄芩苷是黄芩的主要生物活性成分,具有抗糖尿病作用。Wang T发现黄芩苷及其代谢产物明显增加葡萄糖消耗,这可能与抑制关键糖异生基因的表达有关,包括G-6-Pase, PEPCK和GLUT2。进一步研究发现,其活性可能是通过激活AMPK途径,以及激活PI3K/AKT信号通路抑制肝脏糖异生^[13]。此外,明日查尔酮、鬼针草黄酮,也均是通过调控PI3K/AKT1/GLUT4信号通路中转录因子的蛋白以及基因的表达改善细胞IR^[14-15]。伞形酮干预慢性轻度应激诱导的大鼠的IR后InsR, IR-1, GSK-3 β , PI3K和AKT的磷酸化增加^[16]。蓝刺头黄酮可显著增强IR-

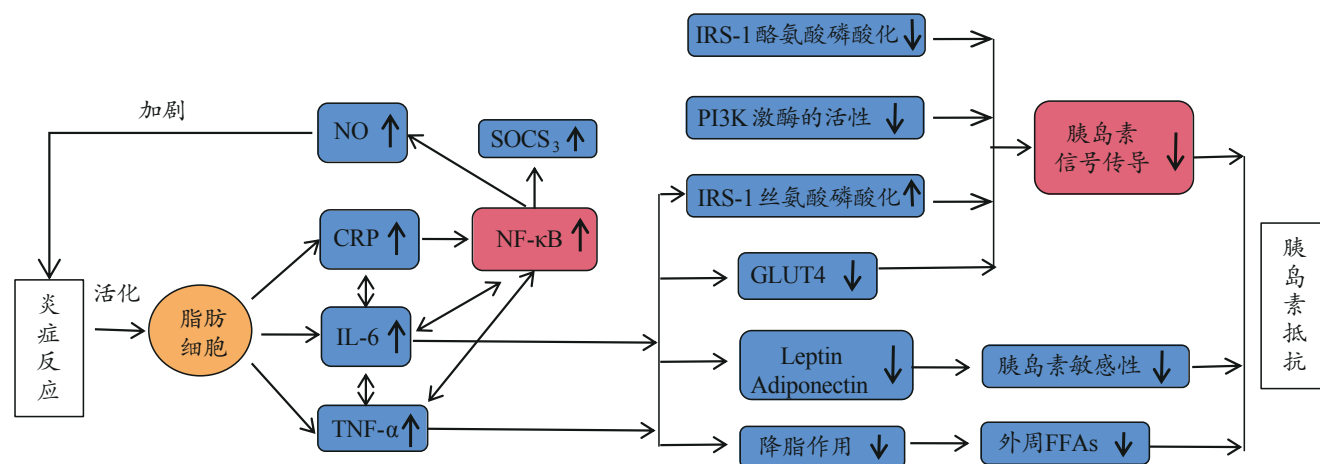


图1 炎症与胰岛素抵抗分子机制

C2C12耗糖量,并可改善T2DM模型小鼠血脂情况,降低血糖,有效改善IR。这是通过调控AMPK信号通路相关基因及蛋白实现的^[17]。

皂甙又称皂素,是广泛存在于植物界的一类特殊的甙类,它的水溶液振摇后可生产持久的肥皂样的泡沫,因而得名。皂苷中包含大量降糖活性化合物,如著名的人参皂苷等。Chen W研究人参皂苷Rb1和人参二醇人参皂苷的最终代谢产物-Compound K(CK),结果发现:Rb1和CK抑制炎症因子分泌,从而改善脂肪组织中的胰岛素IRS-1/PI3K/AKT信号传导途径^[18-19]。红景天苷显著降低db/db小鼠血液中葡萄糖和Fins水平,改善小鼠IR,同时降血脂和改善肝脂肪变性是通过激活线粒体相关的AMPK/PI3K/AKT/GSK3 β 途径改善细胞代谢通量,从而发挥抗糖尿病作用^[20]。知母皂苷B-II(TB-II)对IR-HepG2细胞IR和炎症反应的研究发现:其显著改善细胞IR和炎症,TNF- α 、IL-6水平。这可能是通过调节IR/IRS-1/PI3K/AKT和抑制IKK/NF- κ B途径^[21]。薯蓣皂苷对高脂饮食诱导的脂肪组织IR的调节作用的结果显示,药物处理后,IRS-和AKT的磷酸化显著增加,激活IRS-1/PI3K/AKT显著减轻脂肪组织中的IR^[22]。观察匙羹藤总皂苷部位对糖尿病KKay小鼠脂肪组织的IR作用发现:匙羹藤总皂苷可以通过调节PI3K/AKT信号通路的信号传导,改善KKay小鼠的IR^[23]。

中药多糖类化合物在降糖方面展现了优越的活性。在对麦冬中水溶性 β -d-果聚糖(MDG-1)对T2DM的影响的研究时发现:MDG-1降低了KKay小鼠的高血糖、高胰岛素血症和高脂血症,是通过InsR/IRS-1/PI3K/AKT/GSK-3/GLUT4信号传导途径而实现的^[24]。黄连多糖通过抑制JNK的表达,使IRS-1丝氨酸磷酸化减少,激活PI3K通路,增加GLUT4的表达,发挥其抗糖尿病和改善IR的作用^[25]。黄芪多糖改善3T3-L1脂肪细胞IR的作用机制是通过miR-721-过氧化物酶体增殖物激活PPAR γ -PI3K/AKT-GLUT4信号传导途径^[26]。对研究枸杞多糖的研究发现:该成分是通过激活PI3K/AKT/Nrf2途径抗高脂诱导的IR的新型抗氧化剂^[27]。

除以上成分中药有些其他成分也是通过干预经典胰岛素传导通路,从而改善IR的。梓醇是一种从地黄的根中分离出来的天然产物,有抗糖尿病的作用,研究发现:梓醇通过作用于AMPK/NOX4/PI3K/AKT途

径改善了T2DM患者的肝IR^[28]。从松科和豆科植物中分离的化合物D-松醇具有胰岛素样特性,对降血糖活性具有积极作用,其促进PI3K/AKT的表达,抑制GSK-3 β ,调节GS蛋白的表达,加速糖原合成^[29]。白藜芦醇是一种多酚植物抗毒素,可调节葡萄糖代谢,从而降低IR。白藜芦醇可预防CIH诱导的大鼠IR可能涉及Sirt1的上调和PI3K/AKT信号传导的激活^[30]。对白术中分离出的两种倍半萜的活性,白术内酯I(AT-I)和白术内酯II(AT-II)的研究结果发现:二者显著增加GLUT4的表达,并促进GLUT4易位至质膜。促进AMPK和PI3K/AKT途径的活化,从而改善IR^[31]。

2.2 中药提取物干预经典胰岛素传导通路

中药提取物也是一类非常有前景的降糖类成分,多数也是通过干预经典胰岛素传导通路起作用IRS-1/PI3K/AKT信号通路而发挥其活性的。青钱柳叶水提物可以提高大鼠骨骼肌中InsR/IRS-1/PI3K/GLUT4通路蛋白的表达,增加抗氧化酶的含量,降低炎症和氧化应激反应,从而改善IR^[32]。除此之外,石斛合剂、黄葵胶囊、云芝提取物、桑树的花青素提取物、昆仑雪菊提取物均是通过促进经典胰岛素传导通路PI3K/AKT上下游的传导而发挥其作用的^[33-37]。

2.3 中药组方干预经典胰岛素传导通路

中药复方是指由两味或两味以上药味组成,有相对规定性的加工方法和使用方法,针对相对确定的病证而设的方剂,是中医方剂的主体组成部分。目前已有多种经典名方用于治疗T2DM。葛根芩连汤对L6细胞IR的改善研究发现:PI3K、AKT以及AMPK的蛋白磷酸化均有所升高,GLUT4的蛋白表达也有明显的升高,故推测葛根芩连汤抗IR作用可能与影响以上蛋白有关^[38]。另有研究显示:葛根芩连汤加味方尽管对血糖无影响,但是可改善其肾组织IR,并不同程度地上调其肾组织IRS1/PI3K/AKT信号通路关键信号分子蛋白表达水平^[39]。桑瓜饮可以降低T2DM大鼠的血糖,改善其IR,并对其作用机制进行研究发现,该药物可以激活T2DM大鼠肝脏组织PI3K/AKT/GLUT4信号通路^[40]。黄地安消胶囊对糖尿病大鼠血糖、IR有改善作用这可能是由于其可以调节IRS-1/PI3K/AKT/GSK-3 β 信号通路蛋白的活性,降低血糖,促进糖原合成的机制^[41]。另外,六味地黄汤、由桑叶、苦瓜、葛根和山药组成的桑瓜饮、临床常用的消渴清颗粒、降糖消渴颗粒^[42-45]以及加味水陆二仙丹^[46]、健脾化湿方^[47]、十子代

平方^[48]都是通过调节组织中PI3K/AKT信号通路的传导而成为T2DM治疗的有效药物的。辛开苦降方增加了KKay小鼠的胰岛素的敏感性是通过调整肝脏的IRS2/PI3K通路相关的蛋白表达实现的^[49]。同样通过肝糖异方汤IRS2/PI3K通路减轻肝硬化大鼠的肝脏损害,改善其IR的^[50]。

半夏泻心汤具有显著改善DM小鼠糖脂代谢、胰岛功能、胰腺组织结构损害的作用,可明显抑制胰岛细胞凋亡、促进胰岛素分泌,作用可能是通过抑制氧化应激、增强机体抗氧化能力;激活PI3K/AKT/FOX1信号通路,并产生级联反应,影响下游蛋白的表达有关^[51]。黄连解毒汤能够促进T2DM模型大鼠骨骼肌中的GLUT4的膜转位且增加了骨骼肌内GLUT4含量,从而改善IR^[52]。黄金胶囊亦可以上调T2DM大鼠骨骼肌的PI3K与GLUT4表达,从而改善其IR^[53]。复方贞术调脂方有防治T2DM、改善IR、抗非酒精性脂肪肝的药效,其作用机制与调节脂肪组织巨噬细胞极化、促进机体适应性产热相关^[54]。当归六黄汤对IR和脂肪肝有改善作用,这可能是通过PI3K/AKT与PPAR γ 途径调节了代谢平衡和免疫通路^[55]。苓桂术甘汤是一种经典的中药配方,已被用于治疗非酒精性脂肪性肝病(NAFLD),该复方可能通过影响PI3K/AKT, AMPK来减弱NAFLD^[56]。对传统藏药糖康复散治疗自发性糖尿病db/db小鼠抗糖尿病作用及其分子机制的结果表明,糖康复散可逆转p-AKT和p-AMPK的下调,并增加db/db小鼠骨骼肌中GLUT4的转运,从而降低血糖改善IR^[57]。

3 炎症信号通路

炎症因子会通过直接和间接的方式参与胰岛素信号的传递,从而改变IR的程度,而这种联系大多是通过NF- κ B建立的。IKK/NF- κ B是炎症通路中一条重要的通路,且与经典胰岛素信号传导通路之间存在着许多的关联影响。IR活化NF- κ B通路,受到胞外刺激激活后,IKK激活NF- κ B易位进入细胞核启动下游靶基因转录,其中包括TNF- α 、IL-6等炎症。这些炎症因子的升高使得胰岛素信号通路转导受阻,加重IR,形成恶性循环。下面本文就基于IKK/NF- κ B这条通路,综述研究人员在改善IR方面此通路上的研究成果。

3.1 中药成分促进IR相关炎症信号通路

从上文可知TB-II可以通过刺激IRS-1/PI3K/AKT通路改善IR,而我们知道,中药通常是多靶点多通路调控的,TB-II还通过抑制IKK/NF- κ B途径,改善其炎症反应从而协同改善其IR的症状^[58]。齐墩果酸可以减弱IR并降低TNF- α 和IL-6的水平,证实其机制是通过抑制NF- κ B调节IRS-1/GLUT4途径^[59]。一种新型穿心莲内酯衍生物AL-1,其具有明显的降糖、降脂、改善IR的作用,亦是下调NF- κ B信号通路保护胰岛免受高葡萄糖诱导的氧化损伤而实现的^[60]。

脂肪组织缺氧已被认为是IR综合征的起始。芒果苷抑制了缺氧引起的HIF-1 α 的表达,同时炎症细胞因子的表达显著降低,受损的胰岛素信号通路恢复到适当的功能水平,表明芒果苷不仅可以改善缺氧脂肪细胞受损的胰岛素信号通路,还可以改善缺氧引起的炎症反应和IR^[61]。槲皮素已被证明在糖尿病的IR治疗中具有实用性,其潜在机制可能涉及抑制Toll样受体/NF- κ B信号通路^[62]。Wei Ying研究丹参酮I对T2DM的潜在影响及其机制,发现:丹参酮I的治疗降低了IL-6和TNF- α 的水平,降低了NF- κ B的核转位IRS-1中Ser307的磷酸化从而缓解IR^[63]。葛根素除可以增强胰岛素信号转导外,还抑制IKK β /NF- κ B活化,降低TNF- α 和IL-6的产生,以IKK β /IRS-1依赖性方式抑制炎症并减弱内皮胰岛素抗性^[64]。穿心莲内酯是穿心莲的主要生物活性成分,具有抗糖尿病作用。在Jin L研究中,证明穿心莲内酯以时间和剂量依赖性方式增加3T3-L1细胞中的葡萄糖摄取。药物干预细胞后抑制了TNF- α 诱导的NF- κ B信号通路激活及其下游炎症因子的表达,从而改善了IR^[65]。

染料木黄酮是一种异黄酮植物雌激素,其抑制IKK β 和NF- κ B激活,同时下调TNF- α 和IL-6,抑制炎症刺激的IRS-1丝氨酸磷酸化并恢复胰岛素介导的酪氨酸磷酸化,恢复胰岛素介导的AKT和eNOS磷酸化,证明其在IR条件下对胰岛素作用的正调节^[66]。丹参中除丹参酮外,高车前苷也就有改善IR的活性。高车前苷干预人脐静脉内皮细胞,显著抑制棕榈酸诱导的细胞模型的TNF- α 和IL-6 mRNA表达,抑制IKK和NF- κ Bp65磷酸化,显著调节IRS-1的Ser/Thr磷酸化,改善AKT和eNOS的磷酸化。总之,高车前苷通过抑制炎症和通过IKK β /IRS-1/pAKT/peNOS途径调节细胞信号传导改善内皮IR^[67]。Ren B研究了芹菜素和柚

皮素的改善 T2DM 的作用,并探讨其作用机制,发现:芹菜素和柚皮素可显著降低血糖,血脂,MDA,ICAM-1 和 IR 指数,提高 SOD 活性,改善糖耐量异常。在体外,芹菜素和柚皮素抑制棕榈酸处理的内皮细胞中的 NF- κ B 活化和 ICAM-1 mRNA 表达,并在胰岛素存在下改善 NO 的产生。总之,芹菜素和柚皮素均可通过下调氧化应激和炎症来改善 T2DM 大鼠的葡萄糖和脂质代谢以及内皮功能障碍^[68]。

另研究结果表明小檗碱可以通过抑制胆碱能抗炎途径和 AChE 活性增强葡萄糖摄取,并减轻 HepG2 细胞中的 IR 和炎症^[69]。TNF- α 在脂肪细胞功能障碍中起重要作用,包括脂肪加速,IR 和脂肪因子的变化。芍药甙减弱脂肪细胞脂肪分解并抑制 TNF- α 刺激的细胞外 ERK, JNK, IKK 的磷酸化,以防止 TNF- α 诱导的 IR 和炎性脂肪因子释放^[70]。在 HepG2 细胞中,水飞蓟宾抑制 NF- κ B 信号传导,其通过 Farnesyl X receptor (FXR) 活化而增强,表明水飞蓟宾可以通过刺激 FXR 信号来治疗代谢综合征^[71]。脂肪组织中的巨噬细胞浸润以及促炎细胞因子的异常产生与代谢紊乱之间存在联系。Hoo RL 研究黄芪中毛蕊花素-7- β -D-葡萄糖苷、刺芒柄花苷、毛蕊花素和芒柄花素,发现这些活性成分可以显著减少促炎细胞因子 TNF- α , IL-6 和 MCP-1 在人巨噬细胞的分泌,同时还可以抑制脂多糖 (LPS) 诱导的小鼠巨噬细胞中 NF- κ B 的活化。在 db/db 小鼠中以上活性成分显著降低了小鼠进食和空腹葡萄糖的水平,降低了 TG,并且还减轻了胰岛素抗性和葡萄糖耐受不良。而在附睾脂肪组织中炎症细胞标志物 CD68 和 F4/80 以及细胞因子 MCP-1, TNF- α 和 IL-6 的 mRNA 表达水平也显著降低^[72]。

3.2 中药提取物促进 IR 相关炎症信号通路

荷叶是一种药食两用的中草药,具有调脂功效。荷叶提取物可显著降低血清 ALT、AST、IL-6 水平和 NF- κ B、TGF- β 1 水平,同时升高血清中 Adiponectin 含量和 AdipoR2 蛋白的表达,减轻肝细胞脂质变性。这些结果表明荷叶提取通过促进 AdipoR2 表达,改善 IR 和抑制炎症反应,对高脂肪和高糖饮食诱导的 NAFLD 具有保护作用^[73]。同样药食同源的还有苦瓜,富含多种生物活性成分,已广泛用于治疗 T2DM 和肥胖症。Bai J 对苦瓜粉影响肥胖相关的炎症反应以改善高脂诱导的 IR 进行研究,结果显示:苦瓜粉可显著改善促炎细胞因子 TNF- α , IL-6 和 IL-10,同时通过抑制 NF-

κ B 抑制剂 I κ B α 的降解和 JNK/p38MAPKs 的磷酸化来抑制 NF- κ B 的激活^[74]。

对青钱柳氯仿提取物对 3T3-L1 脂肪细胞的潜在机制的功效进行研究,发现青钱柳氯仿提取物改善了 IR 模型细胞的葡萄糖消耗并增加了 AMPK 磷酸化。此外,还通过减少 IKK β 的激活和调节 IRS-1 来恢复胰岛素介导的 AKT 磷酸化。AMPK 抑制剂减弱了这些有益作用,暗示该作用可能与 AMPK 活化有关。青钱柳氯仿提取物在没有胰岛素的情况下促进葡萄糖摄取,并通过抑制 IKK β 的激活改善 IRS-1/PI3K/AKT 途径^[75]。镰形棘豆总黄酮提取物可显著改善由 IR 引起的低血糖症状。Yang L 研究其抗高血糖作用及其机制结果发现:镰形棘豆总黄酮显著降低了 T2DM 大鼠的血糖,可能通过下调炎症通路中 NF- κ B 的表达来减少炎性细胞因子的产生,并调节 IRS-1/PI3K/AKT 胰岛素通路,增加 GLUT4 的表达来缓解 IR^[76]。JQ-R 是一种精制提取物,由黄连,黄芪和金银花三种主要药材组成,在 KKAy 小鼠和 IR-L6 细胞中研究 JQ-R 调节葡萄糖代谢和改善胰岛素敏感性的机制。JQ-R 在正常小鼠血糖实验中显示出对葡萄糖稳态和 IR 的有益作用,并且降低了 KKAy 小鼠的空腹胰岛素水平。JQ-R 直接增加 IR-L6 细胞中 SOD 活性和 MDA 以及 iNOS 水平,并提高胰岛素刺激的葡萄糖摄取,同时上调 AKT 磷酸化。调节了 NF- κ Bp65, NF- κ B, I κ B α , JNK1/2 和 ERK1/2 的磷酸化水平。这些发现共同表明 JQ-R 改善了 KKAy 小鼠的糖脂代谢。JQ-R 在 IR 的肌管中直接增强胰岛素刺激的葡萄糖摄取,具有改善的胰岛素信号传导和炎症反应以及氧化应激^[77]的作用。

3.3 中药组方促进 IR 相关炎症信号通路

当归六黄汤已被证明可有效治疗炎症,肝脏脂肪变性和 IR。在研究中结果发现:当归六黄汤缓解的炎症和细胞外机制 (ECM) 积累与 NF- κ B 抑制和 PPAR γ 活化相关,其通过改善异常炎症和 ECM 沉积来实现多目标并阻碍肝纤维化的进展^[78]。对苦酸通调方对糖尿病大鼠腹部脂肪中 NF- κ B 以及 IKK β 进行研究发现:苦酸通调方可以抑制糖尿病大鼠腹部脂肪组织中 NF- κ B、IKK β 蛋白的表达,抑制炎症信号通路,从而改善其 IR 的症状^[79]。健脾化痰组可以促进葡萄糖消耗量和 Adiponectin 的含量,降低抵抗素含量,下调 NF- κ B 的表达,从而改善 IR^[80]。疏肝健脾方可以降低大鼠部分炎症因子的含量,抑制 IKK β 的磷酸化表达及基

因表达,从而调节其代谢功能^[81]。传统中药黄连解毒汤已被证明可以改善炎症引起的IR。Li CB的研究表明,炎症引起的IRS-1的丝氨酸磷酸化部分地由NF- κ B, JNK和SOCS3介导。而黄连解毒汤可以通过抑制NF- κ B的活化并降低IRS-1的丝氨酸磷酸化^[82]。

口服四妙散可改善小鼠的OGTT增强小鼠的胰岛素敏感性,其抑制IKK β /NF κ B(p65)依赖性炎症反应,有效调节脂肪组织中脂肪因子的表达,阻断IKK β /IRS-1之间的炎症相互作用来抑制炎症并改善胰岛素敏感性。同样的,与此同时,Liu K用PA刺激HepG2细胞,观察四妙散对胰岛素介导的糖原合成和TG分泌的影响。结果表明,四妙散通过IKK β /IRS-1/AKT依赖性途径抑制肝细胞的炎症反应进而改善胰岛素敏感性^[83]。研究表明,糖耐量减低的发生发展与炎症反应及骨骼肌细胞焦亡经典途径NLRP3/caspase-1/IL-1 β , IL-18轴密切相关,而黄连温胆汤改善IR的机制则就是通过NLRP3炎症小体通路以调节胰岛素受体信号通路异常,改善IR,从而逆转糖耐量减低病程^[84]。

4 结语

通过以上综述我们发现,中药的活性成分中黄酮类成分降糖大多是通过直接刺激胰岛素转导通路PI3K/AKT而实现的,而皂苷与生物碱类化合物则多是通过抑制炎症通路IKK/NF- κ B而间接改善胰岛素转导通路而实现的。而多糖则通常是通过改善氧化应激,改善炎症和胰岛素信号传导的。越来越多的研究表明,慢性低度炎症与IR关系密切,它直接或间接阻碍胰岛素信号的正常传导,降低胰岛素的生物利用度,从而造成机体IR,加重T2DM的病程。但这一机制并没有得到足够的重视,中药中不乏有很多可以清热解毒的药物,都可能具有非常好的抗炎效果,对于中药治疗IR作用机制的研究,我们不仅应该关注其对经典的胰岛素传导通路的影响更应该关注药物对炎症通路的影响,探究经典胰岛素信号传导与通路及相关炎症通路之间的互相作用,多方面多靶点讨论研究中药对IR疗效的作用机制,全面为中药改善IR新药的研究做好基础研究。

参考文献

- 1 Diabetes Atlas E E C. *IDF Diabetes Atlas Ninth Edition*, 2019.
- 2 Wu H, Liu H, Zhao X, *et al.* IKIP Negatively Regulates NF- κ B Activation and Inflammation through Inhibition of IKK α / β Phosphorylation. *J Immunol*, 2020, 204(2):418-427.
- 3 Kauppinen A, Suuronen T, Ojala J, *et al.* Antagonistic crosstalk between NF- κ B and SIRT1 in the regulation of inflammation and metabolic disorders. *Cell Signal*, 2013, 25(10):1939-1948.
- 4 Taniguchi K, Karin M. NF- κ B, inflammation, immunity and cancer: coming of age. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(5):309-324.
- 5 Halberg N, Khan T, Trujillo M E, *et al.* Hypoxia inducible factor 1 α induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(16):4467-4483.
- 6 龚又明, 郑显辉, 谢鸣坤, 等. 小檗碱对HepG2胰岛素抵抗细胞PI3K/AKT1/ GLUT1信号通路的调控作用. *新中医*, 2017, 49(8):1-4.
- 7 Wang S, He B, Hang W, *et al.* Berberine alleviates tau hyperphosphorylation and axonopathy-associated with diabetic encephalopathy via restoring PI3K/Akt/GSK3 beta pathway. *J Alzheimers Dis*, 2018, 65(4):1385-1400.
- 8 Nie X Q, Chen H H, Hang J Y, *et al.* Rutaecarpine ameliorates hyperlipidemia and hyperglycemia in fat-fed, streptozotocin-treated rats via regulating the IRS-1/PI3K/ Akt and AMPK/ACC2 signaling pathways. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(4):483-496.
- 9 Zhao W, Ge H, Liu K, *et al.* Nandinine, a derivative of berberine, inhibits inflammation and reduces insulin resistance in adipocytes via regulation of AMP-Kinase activity. *Planta Med*, 2017, 83(3-4): 203-209.
- 10 代紫阳, 董玉山, 丁培杰, 等. 葛根素通过PI3K/Akt/GSK-3 β 信号转导通路减轻HepG2细胞胰岛素抵抗. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(12):77-82.
- 11 Li H B, Yang Y R, Mo Z J, *et al.* Silibinin improves palmitate-induced insulin resistance in C2C12 myotubes by attenuating IRS-1/PI3K/Akt pathway inhibition. *Braz J Med Biol Res*, 2015, 48(5):440-446.
- 12 Zheng X, Ke Y, Feng A, *et al.* The mechanism by which amentoflavone improves insulin resistance in hepG2 cells. *Molecules*, 2016, 21(5):624.
- 13 Wang T, Jiang H, Cao S, *et al.* Baicalin and its metabolites suppresses gluconeogenesis through activation of AMPK or AKT in insulin resistant HepG-2 cells. *Eur J Med Chem*, 2017, 141:92-100.
- 14 李蕾, 苏妍文, 李宇晴, 等. 明日叶查尔酮对胰岛素抵抗细胞PI3K-Akt- GLUT4信号通路的影响. *卫生研究*, 2017, 46(4):669-671, 674.
- 15 黄桂红, 刘天旭, 朱钊铭, 等. 鬼针草黄酮对HepG2胰岛素抵抗细胞PI3K/ AKT1/GLUT4信号通路的调控作用. *实用医学杂志*, 2016, 32(24):3994-3998.
- 16 Su Q, Tao W, Wang H, *et al.* Umbelliferone attenuates unpredictable chronic mild stress induced-insulin resistance in rats. *IUBMB Life*, 2016, 68(5):403-409.
- 17 郝光. 蓝刺头黄酮对C2C12骨骼肌细胞和II型糖尿病模型小鼠胰

胰岛素抵抗作用及机制研究. 呼和浩特: 内蒙古农业大学博士研究生学位论文, 2020.

- 18 Chen W, Wang J, Luo Y, *et al.* Ginsenoside Rb1 and compound K improve insulin signaling and inhibit ER stress-associated NLRP3 inflammasome activation in adipose tissue. *J Ginseng Res*, 2016, 40(4): 351–358.
- 19 Jiang S, Ren D, Li J, *et al.* Effects of compound K on hyperglycemia and insulin resistance in rats with type 2 diabetes mellitus. *Fitoterapia*, 2014, 95:58–64.
- 20 Zheng T, Yang X, Wu D, *et al.* Salidroside ameliorates insulin resistance through activation of a mitochondria-associated AMPK/PI3K/Akt/GSK3 β pathway. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(13): 3284–3301.
- 21 Yuan Y L, Lin B Q, Zhang C F, *et al.* Timosaponin B-II ameliorates palmitate-induced insulin resistance and inflammation via IRS-1/PI3K/Akt and IKK/ NF- κ B pathways. *Am J Chin Med*, 2016, 44(4): 755–769.
- 22 Li H, Yu L, Zhao C, *et al.* Dioscin attenuates highfat diet-induced insulin resistance of adipose tissue through the IRS1/PI3K/Akt signaling pathway. *Mol Med Rep*, 2019, 19(2):1230–1237.
- 23 秦灵灵, 穆晓红, 徐敬海, 等. 匙羹藤总皂苷通过调控脂肪组织PI3K/AKT信号通路改善胰岛素抵抗的作用机制研究. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(12):1998–2005.
- 24 Wang L Y, Wang Y, Xu D S, *et al.* MDG-1, a polysaccharide from *Ophiopogon japonicus* exerts hypoglycemic effects through the PI3K/Akt pathway in a diabetic KKAY mouse model. *J Ethnopharmacol*, 2012, 143(1):347–354.
- 25 姜爽. 黄连多糖的提取、分离及抗大鼠2型糖尿病作用的实验研究. 长春: 吉林大学博士研究生学位论文, 2013.
- 26 Ke B, Ke X, Wan X, *et al.* Astragalus polysaccharides attenuates TNF- α -induced insulin resistance via suppression of miR-721 and activation of PPAR- γ and PI3K/AKT in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Transl Res*, 2017, 9(5):2195–2206.
- 27 Yang Y, Li W, Li Y, *et al.* Dietary Lycium barbarum polysaccharide induces Nrf2/ARE pathway and ameliorates insulin resistance induced by high-fat via activation of PI3K/AKT signaling. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014:145641.
- 28 Yan J, Wang C, Jin Y, *et al.* Catalpol ameliorates hepatic insulin resistance in type 2 diabetes through acting on AMPK/NOX4/PI3K/AKT pathway. *Pharmacol Res*, 2018, 130:466–480.
- 29 Li H, Yu L, Zhao C. Effects of D-pinitol on insulin resistance through the PI3K/Akt signaling pathway in Type 2 diabetes mellitus rats. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(26):6019–6026.
- 30 Wang Q, Sun X, Li X, *et al.* Resveratrol attenuates intermittent hypoxia-induced insulin resistance in rats: involvement of Sirtuin 1 and the phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate 3-kinase/AKT pathway. *Mol Med Rep*, 2015, 11(1):151–158.
- 31 Chao C L, Huang H C, Lin H C, *et al.* Sesquiterpenes from *Baizhu* stimulate glucose uptake by activating AMPK and PI3K. *Am J Chin Med*, 2016, 44(5):963–979.
- 32 姚骏凯, 高学敏, 李伟, 等. 青钱柳叶对2型糖尿病胰岛素抵抗大鼠骨骼肌INSR/IRS1/PI3K/GLUT4通路的影响. 中华中医药杂志, 2019, 34(1):86–90.
- 33 林心君. 基于PI3K/Akt和GCCR/PKA通路探讨石斛合剂抑制糖异生的机制. 福州: 福建中医药大学博士研究生学位论文, 2018.
- 34 杨晶晶. 基于胰岛素抵抗IRS1/PI3K/Akt信号途径探讨黄葵胶囊改善糖尿病肾病足细胞损伤的作用和机制. 南京: 南京中医药大学硕士研究生学位论文, 2017.
- 35 Xian H M, Che H, Qin Y, *et al.* Coriolus versicolor aqueous extract ameliorates insulin resistance with PI3K/Akt and p38 MAPK signaling pathways involved in diabetic skeletal muscle. *Phytother Res*, 2018, 32(3):551–560.
- 36 Yan F, Dai G, Zheng X. Mulberry anthocyanin extract ameliorates insulin resistance by regulating PI3K/AKT pathway in HepG2 cells and db/db mice. *J Nutr Biochem*, 2016, 36:68–80.
- 37 舒畅, 范强, 杨丽霞, 等. 昆仑雪菊提取物对糖尿病大鼠胰岛素抵抗IRS-1/PI3K/GLUT4信号通路的影响. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(11):122–127.
- 38 章常华, 孙军, 肖琴, 等. 盛军庆. 葛根芩连汤含药血清对L6肌细胞胰岛素抵抗模型中PI3K、Akt、GLUT4、AMPK蛋白的影响. 时珍国医国药, 2018, 29(7):1537–1540.
- 39 王美子, 岳丽军, 万毅刚, 等. 葛根芩连汤加味方改善糖尿病肾病模型鼠足细胞焦亡和胰岛素抵抗的作用和机制. 中国中药杂志, 2021, 46(17):4471–4479.
- 40 蔡羽. 桑瓜饮干预2型糖尿病大鼠的作用及其PI3K/Akt信号通路机制研究. 武汉: 湖北中医药大学博士研究生学位论文, 2018.
- 41 郭明飞. 黄地安消胶囊调控IRS-1/PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路改善2型糖尿病胰岛素抵抗作用及机制研究. 合肥: 安徽中医药大学硕士研究生学位论文, 2018.
- 42 Dai B, Wu Q, Zeng C, *et al.* The effect of Liuwei Dihuang decoction on PI3K/Akt signaling pathway in liver of type 2 diabetes mellitus (T2DM) rats with insulin resistance. *J Ethnopharmacol*, 2016, 192:382–389.
- 43 Cai Y, Wang Y, Zhi F, *et al.* The effect of sanggwa drink extract on insulin resistance through the PI3K/AKT signaling pathway. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018:9407945.
- 44 Wang N, Li T, Han P. The effect of Tianmai Xiaoke Pian on insulin resistance through PI3-K/AKT signal pathway. *J Diabetes Res*, 2016, 2016:9261259.
- 45 Yu N, Fang X, Zhao D, *et al.* Anti-diabetic effects of Jiang Tang Xiao Ke Granule via PI3K/Akt signalling pathway in type 2 diabetes KKAY mice. *PLoS One*, 2016, 12(1):e0168980.
- 46 蔡晨宇. 基于IRS-1/PI3K/GLUT4通路观察加味水陆二仙丹对2型糖尿病胰岛 α 2素抵抗的影响. 北京: 北京中医药大学博士研究生学位论文, 2016.
- 47 师林, 杨玉彬, 黄颖娟, 等. 健脾化湿方对脾虚痰湿型肥胖2型糖尿病胰岛素抵抗大鼠骨骼肌PI3K/Akt通路的影响. 中华中医药杂志, 2018, 33(2):530–534.
- 48 张碧微. 十子代平方对2型糖尿病大鼠IR及骨骼肌PI3K、GLUT4表

- 达的影响. 唐山: 华北理工大学硕士研究生学位论文, 2017.
- 49 张先慧, 胡照娟, 张艳红, 等. 辛开苦降方对初发2型糖尿病K_Kay小鼠肝脏胰岛素抵抗及IRS-2/PI3K通路的影响(英文). 中华中医药杂志, 2015, 30(5):1774-1779.
 - 50 陈冻伢, 熊静芳, 徐燕芳, 等. 肝糖异方通过上调肝脏IRS2/PI3K信号通路改善肝硬化大鼠的胰岛素抵抗. 中华中医药学刊, 2018, 36(4):883-886.
 - 51 杜立娟. 半夏泻心汤对糖尿病胰岛细胞的保护作用与机制研究. 北京: 中国中医科学院博士研究生学位论文, 2020.
 - 52 陈广, 陆付耳, 徐丽君. 黄连解毒汤对2型糖尿病大鼠靶组织葡萄糖转运子4的影响. 中西医结合学报, 2007, 2007(4):412-415.
 - 53 张瀚文. 黄金胶囊改善糖尿病大鼠胰岛素抵抗与PI-3K、GLUT-4蛋白表达的研究. 兰州: 甘肃中医药大学硕士研究生学位论文, 2015.
 - 54 王露莎. 复方贞术调脂方调节巨噬细胞极化改善脂肪萎缩状态胰岛素抵抗的研究. 广州: 广东药科大学硕士研究生学位论文, 2018.
 - 55 Cao H, Tuo L, Tuo Y, et al. Immune and metabolic regulation mechanism of Dangguiluhuang Decoction against insulin resistance and hepatic steatosis. *Front Pharmacol*, 2017, 8:445.
 - 56 Zhu M, Hao S, Liu T, et al. Lingguizhugan decoction improves non-alcoholic fatty liver disease by altering insulin resistance and lipid metabolism related genes: a whole transcriptome study by RNA-Seq. *Oncotarget*, 2017, 8(47):82621-82631.
 - 57 Duan B, Zhao Z, Liao W, et al. Antidiabetic effect of tibetan medicine Tang-Kang-Fu-San in db/db mice via activation of PI3K/Akt and AMPK pathways. *Front Pharmacol*, 2017, 8:535.
 - 58 Yuan Y L, Lin B Q, Zhang C F, et al. Timosaponin B-II ameliorates palmitate-induced insulin resistance and inflammation via IRS-1/PI3K/Akt and IKK/NF- κ B pathways. *Am J Chin Med*, 2016, 44(4):755-769.
 - 59 Li M, Han Z, Bei W, et al. Oleanolic acid attenuates insulin resistance via NF- κ B to regulate the IRS1-GLUT4 pathway in HepG2 cells. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015:643102.
 - 60 Li Y, Yan H, Zhang Z, et al. Andrographolide derivative AL-1 improves insulin resistance through down-regulation of NF- κ B signalling pathway. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(12):3151-3158.
 - 61 Yang C Q, Xu J H, Yan D D, et al. Mangiferin ameliorates insulin resistance by inhibiting inflammation and regulating adipokine expression in adipocytes under hypoxic condition. *Chin J Nat Med*, 2017, 15(9):664-673.
 - 62 Wang Z, Zhai D, Zhang D, et al. Quercetin decreases insulin resistance in a polycystic ovary syndrome rat model by improving inflammatory microenvironment. *Reprod Sci*, 2017, 24(5):682-690.
 - 63 Wei Y, Gao J, Qin L, et al. Tanshinone I alleviates insulin resistance in type 2 diabetes mellitus rats through IRS-1 pathway. *Biomed Pharmacother*, 2017, 93:352-358.
 - 64 Huang F, Liu K, Du H, et al. Puerarin attenuates endothelial insulin resistance through inhibition of inflammatory response in an IKK β /IRS-1-dependent manner. *Biochimie*, 2012, 94(5):1143-1150.
 - 65 Jin L, Shi G, Ning G, et al. Andrographolide attenuates tumor necrosis factor- α -induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 332(1-2):134-139.
 - 66 Gao X, Liu K, Huang F, et al. Positive and negative regulation of insulin action by genistein in the endothelium. *J Nutr Biochem*, 2013, 24(1):222-230.
 - 67 Wu F, Wang H, Li J, et al. Homoplantagin modulates insulin sensitivity in endothelial cells by inhibiting inflammation. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35(7):1171-1177.
 - 68 Ren B, Qin W, Wu F, et al. Apigenin and naringenin regulate glucose and lipid metabolism, and ameliorate vascular dysfunction in type 2 diabetic rats. *Eur J Pharmacol*, 2016, 773:13-23.
 - 69 Li F, Zhao Y B, Wang D K, et al. Berberine relieves insulin resistance via the cholinergic anti-inflammatory pathway in HepG2 cells. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2016, 36(1):64-69.
 - 70 Kong P, Chi R, Zhang L, et al. Effects of paeoniflorin on tumor necrosis factor- α -induced insulin resistance and changes of adipokines in 3T3-L1 adipocytes. *Fitoterapia*, 2013, 91:44-50.
 - 71 Gu M, Zhao P, Huang J, et al. Silymarin ameliorates metabolic dysfunction associated with diet-induced obesity via activation of farnesyl X receptor. *Front Pharmacol*, 2016, 7:345.
 - 72 Hoo R L, Wong J Y, Qiao C, et al. The effective fraction isolated from Radix Astragali alleviates glucose intolerance, insulin resistance and hypertriglyceridemia in db/db diabetic mice through its anti-inflammatory activity. *Nutr Metab (Lond)*, 2010, 7:67.
 - 73 Yang D H, Lou Z H, Cheng B, et al. Effects of lotus leaf on inflammatory factors and liver AdipoR2 expressions in rats with NAFLD induced by high fat diet and high glucose. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2016, 41(18):3406-3411.
 - 74 Bai J, Zhu Y, Dong Y. Response of gut microbiota and inflammatory status to bitter melon (*Momordica charantia* L.) in high fat diet induced obese rats. *J Ethnopharmacol*, 2016, 194:717-726.
 - 75 Zhu K N, Jiang C H, Tian Y S, et al. Two triterpenoids from *Cyclocarya paliurus* (Batal) Iljinsk (Juglandaceae) promote glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes: The relationship to AMPK activation. *Phytomedicine*, 2015, 22(9):837-846.
 - 76 Yang L, Wang Z, Jiang L, et al. Total flavonoids extracted from *Oxytropis falcata* bunge improve insulin resistance through regulation on the IKK β /NF- κ B inflammatory pathway. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017:2405124.
 - 77 Liu Q, Liu S, Gao L, et al. Anti-diabetic effects and mechanisms of action of a Chinese herbal medicine preparation JQ-R in vitro and in diabetic KK(Ay) mice. *Acta Pharm Sin B*, 2017, 7(4):461-469.
 - 78 Cao H, Li S, Xie R, et al. Exploring the mechanism of dangguiluhuang decoction against hepatic fibrosis by network pharmacology and experimental validation. *Front Pharmacol*, 2018, 9:187.
 - 79 米佳, 朴春丽, 陈曦, 等. 苦酸通调方对自发性糖尿病大鼠腹部脂肪组织中NF- κ B及IKK β 蛋白表达的影响. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(3):420-423.

- 80 李保良, 张琪, 林冠凯, 等. 健脾化痰方对胰岛素抵抗 3T3-L1 脂肪细胞 NF- κ B、脂联素和抵抗素的影响. 中成药, 2015, 37(5):1083-1087.
- 81 魏波, 杨钦河, 王文晶, 等. 疏肝健脾方对 NASH 大鼠肝组织 IKK β mRNA 和蛋白表达的影响. 中国病理生理杂志, 2012, 28(8):1448-1454.
- 82 Li C B, Li X X, Chen Y G, *et al.* Huang-lian-jie-du-tang protects rats from cardiac damages induced by metabolic disorder by improving inflammation-mediated insulin resistance. *PLoS One*, 2013, 8(6): e67530.
- 83 Liu K, Luo T, Zhang Z, *et al.* Modified Si-Miao-San extract inhibits inflammatory response and modulates insulin sensitivity in hepatocytes through an IKK β /IRS-1/Akt-dependent pathway. *J Ethnopharmacol*, 2011, 136(3):473-479.
- 84 董婉茹, 李寒, 李云凤, 等. 基于骨骼肌 NLRP3/caspase-1/IL-1 β 、IL-18 通路的黄连温胆汤改善 IGT 机制研究. 中国中药杂志, 2021, 46(17):4480-4487.

Research Progress of Traditional Chinese Medicine on Alleviating Insulin Resistance Based on Classical Insulin Conduction and Inflammatory Signal Pathway

Wei Ying¹, Zhang Jiacheng¹, Li Xiaojuan², Su Xiulan¹, Xu Tunhai²

(1. Key Laboratory / Engineering Laboratory of Medical Cell Biology, Research Center of Clinical Medicine, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China; 2. Inner Mongolia Medical University Hospital, Hohhot 010050, China; 3. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract: Insulin Resistance (IR) is one of the main pathogeneses of Type 2 diabetes (T2DM). The key to treating T2DM is to improve the body's IR state. Traditional Chinese medicine has unique advantages in alleviating IR. In recent years, more and more researchers have begun to pay attention to the role of Chinese medicine in alleviating IR in T2DM, and the research on its molecular mechanism has become more and more in-depth. In view of the intricate relationship between IR and chronic low-grade inflammation, based on two major types of pathways, classical insulin conduction and inflammatory signaling, this article summarized the effectiveness of traditional Chinese medicine in alleviating IR in the past ten years from three aspects: active ingredients, extracts, and Chinese herbal compound. It aims to provide reference for the research and treatment of T2DM and IR with traditional Chinese medicine, and to lay a solid foundation for further in-depth research.

Keywords: Insulin conduction signaling pathway, Inflammation signaling pathway, IR

(责任编辑: 周阿剑、李青, 责任译审: 周阿剑, 审稿人: 王瑀、张志华)