

· 论著 · 一次研究 ·

半夏泻心汤对糖尿病前期大鼠糖脂代谢及胰腺甜味受体信号通路的影响研究



周 梁¹, 宋秀道²

1. 南京中医药大学附属苏州市中医医院中心实验室 (江苏苏州 215009)
2. 南京中医药大学附属苏州市中医医院中医药科技转化中心 (江苏苏州 215009)

【摘要】目的 探讨半夏泻心汤对糖尿病前期大鼠糖脂代谢稳态失衡的影响以及其对胰腺甜味受体信号转导通路的调控作用。**方法** SD大鼠采用高脂高糖饮食建立糖尿病前期模型,并随机分为半夏泻心汤组($n=6$)和模型组($n=6$),另取6只大鼠设为正常对照组。半夏泻心汤组大鼠给予半夏泻心汤水煎液 $8\text{ g}\cdot(\text{kg}\cdot\text{d})^{-1}$ 灌胃4周,模型组和正常对照组大鼠给予等量蒸馏水灌胃4周。采用口服葡萄糖耐量试验(OGTT)评估葡萄糖处理能力,计算时间-血糖曲线下面积(AUC);酶联免疫吸附测定法(ELISA)测量血清胰岛素水平,通过胰岛素抵抗(IR)静态模型评估IR指数;自动生化分析仪分析血脂水平;免疫印迹法检测甜味受体信号转导通路相关分子的蛋白表达水平。**结果**与正常对照组比较,模型组大鼠胰岛体积明显增大,OGTT各时间点血糖、时间-血糖AUC、空腹胰岛素、IR指数、OGTT后60 min胰岛素、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)以及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平均明显升高,而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、OGTT后30 min胰岛素水平以及TAS1R3、PLC β 2和TRPM5表达水平均明显降低($P<0.05$)。与模型组比较,半夏泻心汤组大鼠胰岛体积明显减小,空腹血糖、OGTT后30与60 min血糖、时间-血糖AUC、空腹胰岛素、IR指数、OGTT后60 min胰岛素、TC、TG以及LDL-C水平均明显降低,而HDL-C、OGTT后30 min胰岛素水平以及TAS1R3、PLC β 2和TRPM5表达水平均明显升高($P<0.05$)。**结论**半夏泻心汤通过调控胰腺甜味受体信号通路改善糖尿病前期糖脂代谢稳态失衡,为其防治糖尿病前期提供了科学依据。

【关键词】半夏泻心汤;糖尿病前期;糖脂代谢;胰岛素分泌;甜味受体

【中图分类号】R 285.5 **【文献标识码】**A

Study of the effect of Banxia Xiexin decoction on glucose and lipid metabolism and modulation of pancreatic sweet taste receptor signaling pathway in pre-diabetic rats

ZHOU Liang¹, SONG Xiudao²

1. Central Laboratory, Suzhou Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Suzhou 215009, Jiangsu Province, China
2. Centre for Translation of Traditional Chinese Medicine Science and Technology, Suzhou Traditional

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202411058

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(82004315);江苏省中医药科技发展计划项目(MS2024079);江苏省卫生健康委医学科研项目(M2024049);苏州市姑苏卫生人才计划人才科研项目(GSWS2021048;GSWS2023062);苏州市科技发展计划(基础研究-医学应用基础研究)项目(SKY2023218)

通信作者:宋秀道,硕士,副主任药师,硕士研究生导师,Email:fsyy00530@njucm.edu.cn

Chinese Medicine Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Suzhou 215009, Jiangsu Province, China

Corresponding author: SONG Xiudao, Email: fsyy00530@njucm.edu.cn

【Abstract】Objective To investigate the ameliorative effect of Banxia Xiexin decoction (BXXXD) on the imbalance of glucose/lipid metabolism homeostasis in pre-diabetic rats as well as the modulation of pancreatic sweet taste receptor signaling pathway. **Methods** SD rats were fed a high-fat and high-sugar diet to establish a pre-diabetic model and randomly divided into BXXXD group ($n=6$) and the model group ($n=6$). An additional six SD rats were designated as the normal control group. Rats in the BXXXD group were administered BXXXD aqueous extract at $8\text{ g}\cdot(\text{kg}\cdot\text{d})^{-1}$ by gavage for 4 weeks, while the model and normal control groups received an equivalent volume of distilled water for the same duration. Oral glucose tolerance tests (OGTT) were performed to evaluate glucose-handling capacity, with the time-glucose area under the curve (AUC) calculated. Serum insulin levels were measured via enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) was used to determine the insulin resistance index. Blood lipid levels were analyzed using an automated biochemical analyzer. Protein expression levels of key molecules in the sweet taste receptor signaling pathway were detected by Western blotting. **Results** Compared with the normal control group, the model group exhibited significantly increased islet volume, elevated blood glucose levels at all time points during the OGTT, higher time-glucose AUC, elevated fasting insulin, HOMA-IR, 60-min post-OGTT insulin, total cholesterol (TC), triglycerides (TG), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels ($P<0.05$). In contrast, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), 30-min post-OGTT insulin levels, and protein expression of TAS1R3, PLC β 2, and TRPM5 were significantly reduced ($P<0.05$). Compared with the model group, the BXXXD group showed significantly reduced islet volume, lower fasting blood glucose, 30- and 60-min post-OGTT blood glucose, time-glucose AUC, fasting insulin, HOMA-IR, 60-min post-OGTT insulin, TC, TG, and LDL-C levels ($P<0.05$). Conversely, HDL-C, 30-min post-OGTT insulin levels, and protein expression of TAS1R3, PLC β 2, and TRPM5 were significantly elevated ($P<0.05$). **Conclusion** BXXXD may improve the homeostatic imbalance of glucose/lipid metabolism in prediabetes by modulating the pancreatic sweet taste receptor signaling pathway, which may provide a scientific basis to prevent and treat prediabetes by BXXXD.

【Keywords】 Banxia Xiexin decoction; Pre-diabetes; Insulin secretion; Sweet taste receptor

糖尿病日益成为全球性公共卫生问题，据国际糖尿病联合会预估，2021 年全球约有 5.37 亿成年人患有糖尿病，预计到 2045 年将增至 7.83 亿^[1]。糖尿病前期被认为是糖尿病的必经阶段，特征为血糖水平升高，但尚未达到糖尿病诊断标准的一种中间状态。2015—2017 年的全国流行病学调查显示，我国糖尿病前期的患病率高达 35.2%，这一群体面临 2 型糖尿病、心血管疾病和其他代谢性疾病风险的增加^[2]。尽管在药物治疗和生活方式干预方面有所进步，但对糖尿病前期的管理仍然不够理想。因此研究焦点依然是揭示糖尿病前期的发病机制并寻找有效的干预手段，以预防或延缓糖尿病的发生。

中医药广泛应用于代谢性疾病治疗中，包括糖尿病和糖尿病前期。《伤寒论》中的经典方剂——半夏泻心汤具有调节胃肠功能和维持糖脂代谢平衡的作用，已被《糖尿病前期中医药循证临床实践指南》^[3]收录。现代药理学研究证实，半夏泻心汤在改善糖尿病^[4]与糖尿病前期^[5]动物模型的血糖控制方面具有潜在效果。近年来，甜味受体作为 G 蛋白偶联受体的一种，不仅在味觉中起作用，在血糖调节中也显示了重要功能^[6]。基于此，本研究拟探讨半夏泻心汤对高脂高糖饮食诱导的糖尿病前期大鼠糖脂代谢稳态失衡的改善作用，及对胰腺甜味受体信号通路的调控作用，为临床应用半夏泻心汤防治糖尿病前期提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 主要仪器

Protean IEF 蛋白印迹电泳系统 (美国伯乐公司)、AlphaImager HP 全自动凝胶成像仪 (美国 ProteinSimple 公司); Z-320K 型高速冷冻离心机 (德国 Hermle 公司); ONETOUCH VeriO 稳悦血糖仪及配套血糖检测试纸 [强生 (中国) 医疗器械有限公司]; SpectraMax M2e 多功能酶标仪 (美国 Molecular Devices 公司)。

1.2 药品与试剂

半夏泻心汤处方: 半夏 12 g、黄连 3 g、黄芩 9 g、干姜 9 g、党参 9 g、炙甘草 9 g、大枣 4 枚, 所用药材购自苏州市中医医院中药房, 经全国中药特色技术传承人沈多荣主任中药师鉴定, 符合《中国药典》2020 年版标准。大鼠胰岛素 ELISA 试剂 (批号: A322020434, 购自盒联科生物), TAS1R3 抗体 (批号: NB100-98792, 购自 Novus Biologicals 公司), PLC β 2 抗体 (批号: 31449, 购自 SAB Signalway Antibody 公司), TRPM5 抗体 (批号: ab154788, 购自 Abcam 公司), β -actin 抗体 (批号: 420812NJ-I4202016, 购自 Engibody 公司), Goat Anti-Rabbit IgG 二抗 (货号: AT0097, 购自 Engibody 公司), Goat Anti-Mouse IgG 二抗 (货号: AT0098, 购自 Engibody 公司)。

1.3 实验动物

SPF 级 SD 雄性大鼠, 体重 180~220 g, 购自昭衍 (苏州) 新药研究中心有限公司, 实验动物生产许可证为 SCXK (苏) 2018-0006, 实验动物使用许可证为 SYXK (苏) 2017-0043。本研究已通过南京中医药大学附属苏州市中医医院的动物伦理审查 (2020 伦动批 027)。

1.4 药液的制备

称取适量药材, 参考文献^[7]中的半夏泻心汤制备方法进行操作。将药材加入 3 倍体积的冷水中, 浸泡 30 min 后, 加热并回流提取 60 min。趁热过滤上清液; 滤渣再用 3 倍水量重提取, 回流 30 min 后同样趁热过滤上清液。将两次提取的上清液合并, 减压浓缩至 1.0 g·mL⁻¹, 冷藏备用。

1.5 分组、造模与给药

参考文献^[8-9], SD 雄性大鼠适应性饲养 1 周后, 给予自由进食含高脂鼠粮 (Research Diets

公司, 60% 脂肪、20% 碳水化合物、20% 蛋白质) 12 周。根据空腹血糖 (7.0 mmol·L⁻¹ > 空腹血糖 \geq 6.1 mmol·L⁻¹) 和 / 或口服糖耐量后 2 h 血糖 (11.1 mmol·L⁻¹ > 餐后 2 h 血糖 \geq 7.8 mmol·L⁻¹), 筛选出糖尿病前期模型大鼠, 按体重分层随机分为模型组 (6 只) 和半夏泻心汤组 (6 只), 同时设置正常对照组 (6 只)。正常对照组和模型组大鼠灌胃等量蒸馏水, 半夏泻心汤组大鼠给予半夏泻心汤水煎液 8 g·(kg·d)⁻¹ 灌胃 [体表面积换算公式: 临床口服给药剂量 1.243 g·(kg·d)⁻¹ × 成人体重 70 kg × 体表面积折算系数 0.018 × (1/0.2 kg)^[10]], 实验动物均连续给药 4 周。

1.6 口服葡萄糖耐量试验

在 4 周干预后, 各组 SD 大鼠禁食 18 h 但保持饮水。随后, 以 2 g·kg⁻¹ 的剂量灌胃 50% 葡萄糖溶液进行口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT)。然后于 0、30、60 和 120 min 尾静脉采血, 使用血糖试纸测定血糖值。采用近似梯形法计算 OGTT 时间-血糖曲线下面积 (area under curve, AUC), 公式为: $AUC=0.25 \times (BG_{0\min}+BG_{30\min})+0.25 \times (BG_{30\min}+BG_{60\min})+0.5 \times (BG_{60\min}+BG_{120\min})$, 式中 BG 代表不同时间点的血糖值^[11]。

1.7 ELISA法检测血清胰岛素水平, 计算胰岛素抵抗指数

“1.6”项下进行 OGTT 的各组 SD 大鼠分别在 0、30、60 和 120 min 时, 眼眶取血, 于 4 °C 离心 (2 000 × g) 10 min, 分离血清, 按照大鼠胰岛素试剂盒的操作指南测定血清胰岛素浓度, 以 0 min 时的血清胰岛素值作为空腹血清胰岛素值。

参考文献^[12]的稳态模型方法, 计算大鼠胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 指数, 计算公式: $IR \text{ 指数}=[\text{空腹血糖}(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}) \times \text{空腹胰岛素}(\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1})]/22.5$ 。

1.8 全自动生化分析仪检测血脂水平

各组 SD 大鼠完成 OGTT 后, 腹主动脉采血, 4 °C 下离心 (2 000 × g) 10 min 分离血清, 使用全自动生化分析仪检测血脂水平, 测量指标包括总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglycerides, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)

和高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)。

1.9 免疫组织化学

各组 SD 大鼠 OGTT 后断髓解剖, 取胰腺组织, 经石蜡切片脱蜡、洗涤后, 在微波炉中进行抗原修复, 冷却至室温后, 置于 3% H₂O₂ 溶液中处理 30 min。磷酸盐缓冲盐水清洗后, 用 10% 山羊血清封片 1 h。加入一抗并在 4 °C 下孵育 14 h, 随后加入二抗并孵育 1 h。3,3'-二氨基联苯显色后, 苏木精进行核染色, 显微镜采集图像。

1.10 Western blotting 法检测甜味受体信号转导通路中相关分子的蛋白表达水平

各组 SD 大鼠 OGTT 后断髓解剖取胰腺组织, 剪碎称重, 置于放射免疫沉淀检测缓冲液中制成匀浆, 4 °C 冰箱中裂解 30 min 后离心 (10 000 × g) 10 min, 取上清测定总蛋白浓度。剩余上清按比例加入 5 × loading buffer 混合均匀, 加热 10 min 蛋白质变性后, 参照文献^[13]方法进行上样、电泳、转膜。用 5% 脱脂奶粉常温封闭 2 h, 4 °C 过夜孵育一抗, 室温孵育二抗 2 h。根据 ECL 试剂说明书进行显影并保存。使用 AlphaImager 2200 软件分析各蛋白条带的灰度值。

1.11 统计学分析

使用 GraphPad Prism 9.0 软件进行统计分析, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析和 Tukey's 多重比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 半夏泻心汤改善糖尿病前期大鼠胰岛细胞的形态

通过 HE 染色法观察大鼠胰腺组织胰岛形态, 结果见图 1, 与正常对照组 (图 1-A) 相比, 模型组小鼠胰岛体积显著增大 (图 1-B), 半夏泻心汤组小鼠胰岛形态和结构趋于规整 (图 1-C), 体积显著减小。

2.2 半夏泻心汤对糖尿病前期大鼠口服糖耐量的影响

与正常对照组比较, 模型组大鼠空腹血糖 ($P < 0.01$) 以及 OGTT 后 30 min ($P < 0.05$)、60 min ($P < 0.001$)、120 min ($P < 0.05$) 血糖均显著升高 (图 2-A)。与模型组相比, 半夏泻心汤组大鼠空腹血糖及 OGTT 后 30、60 min 的血糖均显著降低 ($P < 0.05$) (图 2-A)。模型组大鼠 OGTT 时间 - 血糖 AUC 显著高于正常对照组 ($P < 0.001$); 半夏泻心汤组大鼠时间 - 血糖 AUC 显著低于模型组 ($P < 0.001$) (图 2-B)。与正常对照组比较, 半夏泻心汤组大鼠的血糖 (图 2-A) 和 OGTT 时间 - 血糖 AUC (图 2-B) 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。表明半夏泻心汤能改善高脂高糖诱导的糖尿病前期模型大鼠受损的口服葡萄糖耐量。

2.3 半夏泻心汤对糖尿病前期大鼠血脂的影响

模型组大鼠血清 TC ($P < 0.01$) (图 3-A)、

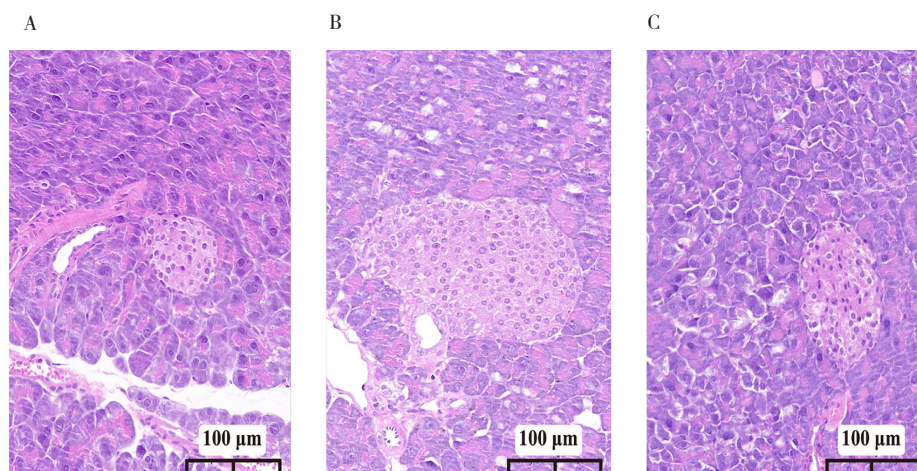


图 1 半夏泻心汤对糖尿病前期大鼠胰腺组织病理形态的影响 (HE 染色, 28 ×)

Figure 1. The effect of Banxia Xiexin decoction on the pancreatic tissue morphology in rats with pre-diabetes (HE staining, 28 ×)

注: A. 正常对照组; B. 模型组; C. 半夏泻心汤组。

TG ($P < 0.001$) (图 3-B) 和 LDL-C ($P < 0.01$) (图 3-D) 水平较正常对照组均有显著上升, 而 HDL-C 则有显著下降 ($P < 0.001$) (图 3-C)。与模型组比较, 半夏泻心汤组大鼠血清 TC ($P < 0.001$) (图 3-A)、TG ($P < 0.05$) (图 3-B) 和 LDL-C ($P < 0.001$) (图 3-D) 均显著下降, HDL-C 显著上升 ($P < 0.05$) (图 3-C)。与正常对照组比较, 半夏泻心汤组大鼠的 TC (图 3-A)、TG (图 3-B) 和 LDL-C (图 3-D) 差异均无统计

学意义 ($P > 0.05$), 但 HDL-C (图 3-C) 存在显著差异 ($P < 0.05$)。表明半夏泻心汤能改善高脂高糖诱导的糖尿病前期模型大鼠的脂代谢稳态失衡。

2.4 半夏泻心汤对糖尿病前期大鼠胰岛素抵抗指数与胰岛素水平的影响

与正常对照组相比, 模型组大鼠的空腹胰岛素水平 (图 4-B) 和 IR 指数 (图 4-A) 均显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 半夏泻心汤组大

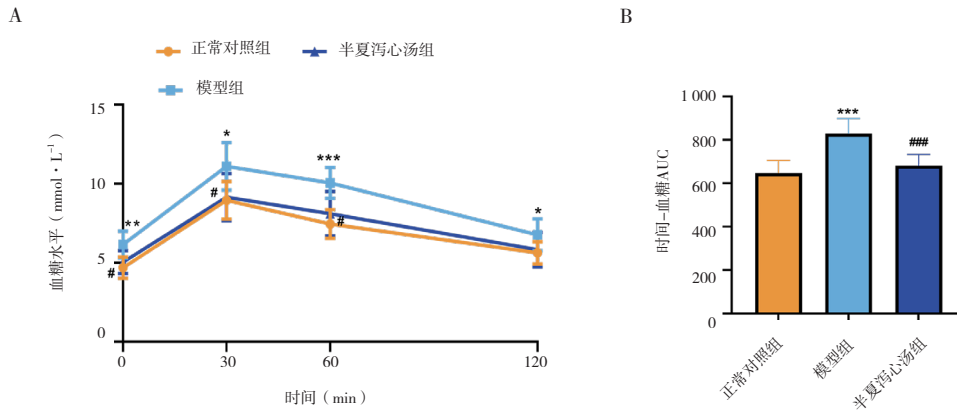


图2 半夏泻心汤对糖尿病前期模型大鼠口服葡萄糖耐量的影响

Figure 2. The effect of Banxia Xiexin decoction on oral glucose tolerance in rats with pre-diabetes

注: A. OGTT; B. OGTT血糖-时间AUC; 与正常对照组比较, *** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$; 与模型组比较, ### $P < 0.001$, # $P < 0.05$ 。

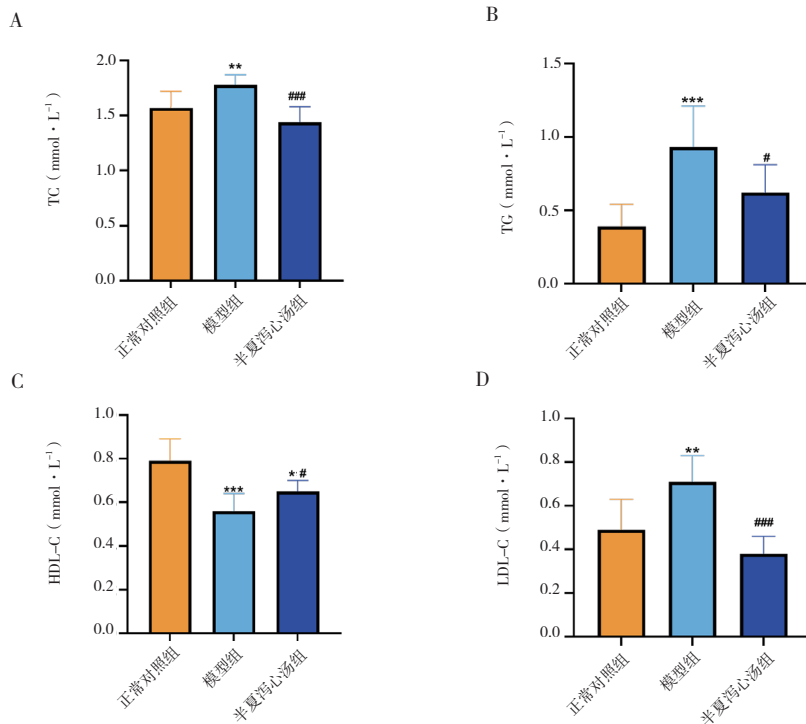


图3 半夏泻心汤对糖尿病前期大鼠血脂的影响

Figure 3. The effect of Banxia Xiexin decoction on blood lipids in rats with pre-diabetes

注: A. TC; B. TG; C. H-LDL; D. L-LDL; 与正常对照组比较, *** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$; 与模型组比较, ### $P < 0.001$, # $P < 0.05$ 。

鼠空腹胰岛素 (图 4-B) ($P < 0.05$) 和 IR 指数 ($P < 0.01$) (图 4-A) 均显著下降。模型组大鼠在 OGTT 后 30 min 时血清胰岛素水平较对照组显著降低 ($P < 0.01$), OGTT 后 60 min 血清胰岛素水平较正常对照组显著增加 ($P < 0.001$); 而半夏泻心汤组大鼠空腹胰岛素水平较模型组显著降低 ($P < 0.05$)、OGTT 后 30 min 血清胰岛素水平较模型组显著增加 ($P < 0.01$), OGTT 后 60 min 与 120 min 血清胰岛素水平较模型组均显著降低 ($P < 0.001$) (图 4-B)。与正常对照组比较, 半夏泻心汤组大鼠的 IR 指数 (图 4-A) 与糖负荷后各时间胰岛素水平 (图 4-B) 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。表明半夏泻心汤可改善高脂高糖诱导的糖尿病前期模型大鼠的 IR 和胰岛素分泌紊乱。

2.5 半夏泻心汤对糖尿病前期大鼠胰腺甜味受体信号通路相关分子的蛋白表达的影响

与正常对照组相比, 模型组大鼠胰腺中甜味受体亚基 TAS1R3 ($P < 0.01$) 及下游信号分子 PLC β 2 ($P < 0.05$) 和 TRPM5 ($P < 0.01$) 的蛋白表达均显著降低 (图 5-B)。半夏泻心汤干预后, TAS1R3 及下游信号分子 PLC β 2 和 TRPM5 蛋白水平较模型组均显著增加 ($P < 0.01$) (图 5-B)。与正常对照组比较, 半夏泻心汤组大鼠 TAS1R3、PLC β 2 和 TRPM5 的蛋白表达均无明显差异 ($P > 0.05$), 见图 5-B。结果表明, 半夏泻心汤能够上调高脂高糖诱导的糖尿病前期大鼠中被下调的甜味受体信号通路。

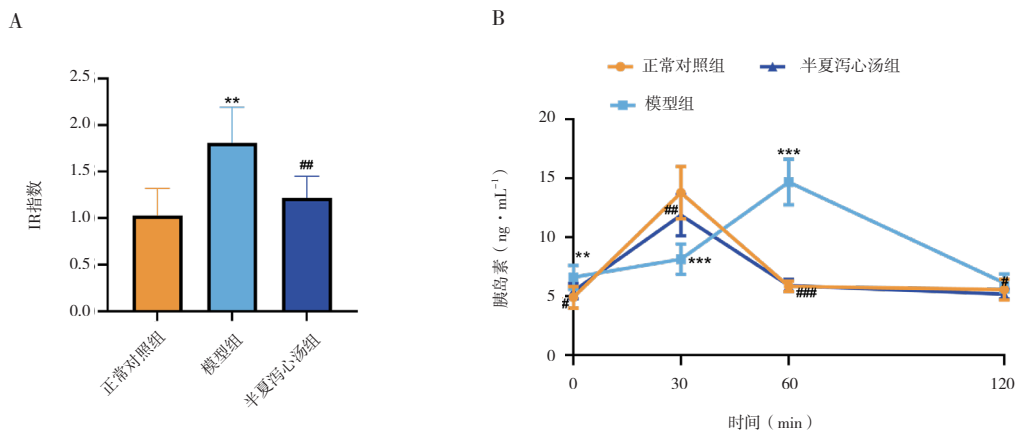


图4 半夏泻心汤对糖尿病前期大鼠IR指数与胰岛素水平的影响

Figure 4. The effect of Banxia Xiexin decoction on the IR index and insulin secretion in rats with pre-diabetes

注: A. 胰岛素抵抗指数; B. 胰岛素水平; 与正常对照组比较, *** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, ### $P < 0.001$, ## $P < 0.01$, # $P < 0.05$ 。

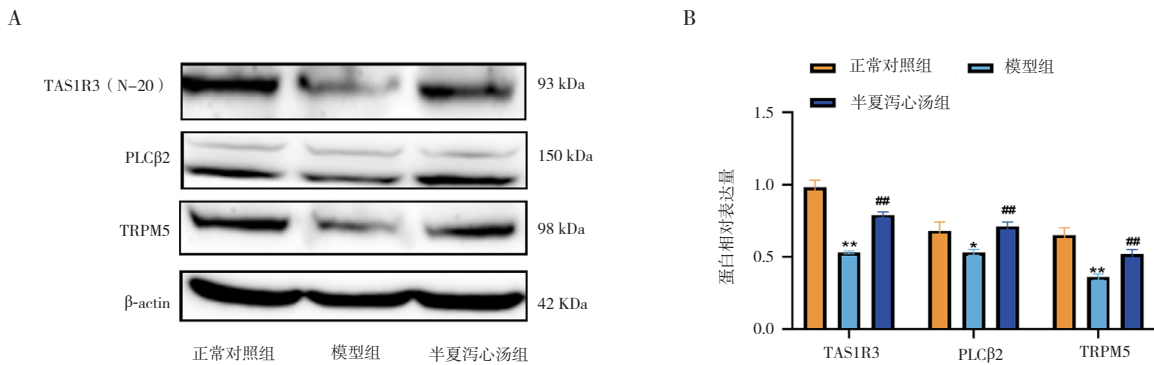


图5 半夏泻心汤对糖尿病前期大鼠胰腺甜味受体信号通路相关分子的蛋白表达的影响

Figure 5. The effect of Banxia Xiexin decoction on the protein expression of molecules related to the sweet taste receptor signaling pathway in the pancreas of rats with pre-diabetes

注: A. 蛋白质免疫印迹显示的TAS1R3、PLC β 2以及TRPM5蛋白条带; B. TAS1R3、PLC β 2以及TRPM5蛋白的相对表达量; 与正常对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, ## $P < 0.01$ 。

3 讨论

糖尿病以高死亡率、高并发症和低治愈率著称,糖尿病前期介于正常血糖与2型糖尿病之间,被视为2型糖尿病发生过程中的必经阶段,其特征包括空腹血糖受损和/或口服葡萄糖耐量受损,以及一定程度的IR和胰腺 β 细胞功能障碍。流行病学数据显示,5年内约有18%~50%的糖尿病前期患者会转化为2型糖尿病^[14],且每年有5%~10%的患者进展至2型糖尿病^[15]。鉴于糖尿病前期是糖尿病发生的高风险状态,也是实施预防措施的关键时期,因此在此阶段有效治疗可以降低糖尿病前期进展为糖尿病的风险。高热量、高脂肪饮食、久坐和压力等因素构成糖尿病前期的危险因素^[16],因此本研究以高脂高糖饮食构建糖尿病前期大鼠模型。结果显示,高脂高糖饮食可诱导SD大鼠空腹血糖升高,口服糖耐量受损、血脂异常、胰岛素敏感性降低以及胰岛素分泌紊乱。通过高脂高糖饮食建立的糖尿病前期大鼠模型,本研究旨在阐明半夏泻心汤对高脂高糖饮食诱导的糖尿病前期大鼠糖脂代谢稳态失衡的改善作用以及对胰腺甜味受体信号通路的调控作用。

在中医辨证中,糖尿病前期对应“脾瘕”“食郁”等病症,中医药防治此阶段具有特色与优势。半夏泻心汤由辛温之半夏、干姜,苦寒之黄连、黄芩为主构成,“辛以开之,苦以降之”,旨在升清降浊,调和中焦,疏泄三焦气机,具有寒热平衡、消痞解结、补泻并举的功效,恰好符合糖尿病前期脾运不畅、脾虚湿热、虚实并存的病理特点^[9]。本研究结果显示,半夏泻心汤可改善高脂高糖饮食诱导的糖尿病前期大鼠的空腹血糖受损与口服糖耐量受损,与这与前期研究^[5]中半夏泻心汤对3-脱氧葡萄糖醛酮诱导的糖尿病前期大鼠的血糖控制的改善效果相符。在糖尿病早期阶段,胰岛 β 细胞可通过增加胰岛素分泌来代偿胰岛素抵抗,但随着疾病进展, β 细胞功能逐渐减退,导致胰岛素分泌不足。本研究结果显示,高脂高糖饮食诱导的糖尿病前期大鼠空腹胰岛素水平与IR指数均明显增高,半夏泻心汤可使之有效降低,同时能改善受损的胰岛素分泌,与车名花等^[17]的临床研究结果一致。此外,半夏泻心汤可降低糖尿病前期模型大鼠TC、TG、LDL-C

水平,提高HDL-C水平,表明其在调节脂质代谢方面也具有较好的作用,这可能有助于其降低心血管风险和改善代谢综合征,这与半夏泻心汤改善糖尿病患者血脂的临床疗效^[18]相符。

甜味受体是属于GPCRC类(G蛋白偶联受体),主要分布在味蕾上,负责识别甜味物质。TAS1R2和TAS1R3是已知的主要组成亚基,形成异源二聚体。除了在味觉感知中的作用外,甜味受体也在血糖调节中发挥作用。新近研究^[19]发现,甜味受体不仅存在于口腔II型味蕾细胞,还在胰岛 β 细胞等多种组织中有表达。激活甜味受体时,G蛋白的G β 3/G γ 13异二聚体分离会促使磷脂酰肌醇特异性磷脂酶 β 2(phospholipase C beta 2, PLC β 2)水解磷脂酰肌醇,引发内质网钙离子释放,进而激活TRPM5通道^[20]。在胰岛 β 细胞中,甜味受体信号通路的激活能够促进高糖刺激的胰岛素分泌,从而参与餐后血糖水平的调节^[21]。亦有研究报道^[22] β 细胞甜味受体可调节基础胰岛素分泌并且有助于胰岛素代谢性高分泌,这进一步揭示了在糖尿病的发生发展过程中, β 细胞甜味受体起到关键的作用。课题组前期研究^[23]发现,3-脱氧葡萄糖醛酮可通过下调 β 细胞甜味受体信号通路致高糖刺激的胰岛素分泌受损。本研究结果表明,半夏泻心汤可致高脂高糖饮食诱导的糖尿病前期大鼠胰腺组织TAS1R3及其下游信号分子PLC β 2与TRPM5蛋白表达上调,提示其可通过上调甜味受体信号通路改善胰岛素分泌受损,进而改善糖代谢稳态失衡,这也可能部分解释了半夏泻心汤对糖尿病^[4]与糖尿病前期^[5]的血糖调控作用,但半夏泻心汤是通过何种作用机制调控胰腺甜味受体信号通路的,还有待深入研究。

综上所述,半夏泻心汤能够改善高脂高糖饮食诱导的糖尿病前期模型大鼠受损的胰岛素分泌,改善空腹血糖与口服葡萄糖耐量受损,其潜在机制可能与其上调胰岛 β 细胞甜味受体信号通路有关。本研究为半夏泻心汤防治糖尿病前期提供了实验依据,丰富了中医从脾论治糖尿病前期的理论,同时也为通过调控甜味受体防治糖尿病前期提供了新的研究方向。本研究虽然揭示了半夏泻心汤在改善糖尿病前期糖脂代谢失衡和调控胰腺甜味受体信号转导通路方面的作用,但仍存在一些局限性。本研究仅使用了糖尿病前期大鼠模型,尚未应用离体实验来直接验证半夏泻心汤

的作用。此外，未来的研究可采用甜味受体抑制剂或激动剂等干预手段，进一步揭示甜味受体在半夏泻心汤改善受损胰岛素分泌中的作用。

利益冲突声明：作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 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. DOI: [10.1016/j.diabres.2021.109119](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119).
- 2 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会糖尿病学分会, 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 中国成人糖尿病前期干预的专家共识(2023版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2023, 15(6): 484-494. [Chinese Society of Endocrinology, Chinese Society of Diabetes, Chinese Medical Doctor Association Endocrinology and Metabolism Physician Branch. Expert consensus on intervention for prediabetes in chinese adults (2023 edition) [J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2023, 15(6): 484-494.] DOI: [10.3760/cma.j.cn115791-20230509-00188](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115791-20230509-00188).
- 3 方朝晖, 仝小林, 段俊国, 等. 糖尿病前期中医药循证临床实践指南[J]. *中医杂志*, 2017, 58(3): 268-272. [Fang CH, Tong XL, Duan JG, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for traditional chinese medicine in the management of pre-diabetes[J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2017, 58(3): 268-272.] DOI: [10.13288/j.11-2166/r.2017.03.023](https://doi.org/10.13288/j.11-2166/r.2017.03.023).
- 4 许奇, 阮诺冰, 李金菊, 等. 半夏泻心汤对糖尿病性胃轻瘫模型大鼠肝脏组织 LXR α 表达及胃窦组织 JAK2/STAT3 信号通路的影响[J]. *中医杂志*, 2025, 66(2): 178-187. [Xu Q, Ruan NB, Li JJ, et al. The Effect of Banxia Xiexin decoction on the expression of LXR α in liver tissue and the JAK2/STAT3 signaling pathway in gastric antrum tissue of diabetic gastroparesis model rats[J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2025, 66(2): 178-187.] DOI: [10.13288/j.11-2166/r.2025.02.013](https://doi.org/10.13288/j.11-2166/r.2025.02.013).
- 5 顾祎雯, 宋秀道, 周梁, 等. 半夏泻心汤剂对 3-脱氧葡萄糖醛诱导的糖尿病前期大鼠的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(19): 2320-2323. [Gu YW, Song XD, Zhou L, et al. Effect of Banxia Xiexin decoction on prediabetic rats induced by 3-deoxyglucosone[J]. *The Chinese Journal of Clinical Pharmacology*, 2022, 38(19): 2320-2323.] DOI: [10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.19.016](https://doi.org/10.13699/j.cnki.1001-6821.2022.19.016).
- 6 Kyriazis GA, Soundarapandian MM, Tyrberg B. Sweet taste receptor signaling in beta cells mediates fructose-induced potentiation of glucose-stimulated insulin secretion[J]. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*, 2012, 109(8): e524-e532. DOI: [10.1073/pnas.1115183109](https://doi.org/10.1073/pnas.1115183109).
- 7 汪健, 朱阳, 许恒, 等. HPLC 同时测定半夏泻心汤中 8 种成分[J]. *安徽科技学院学报*, 2018, 32(5): 53-57. [Wang J, Zhu Y, Xu H, et al. Simultaneous determination of eight components in Banxia Xiexin decoction by HPLC[J]. *Journal of Anhui University of Science and Technology*, 2018, 32(5): 53-57.] DOI: [10.19608/j.cnki.1673-8772.2017.0587](https://doi.org/10.19608/j.cnki.1673-8772.2017.0587).
- 8 陆荣欣, 周梁, 宋秀道, 等. 半夏泻心汤对 3-脱氧葡萄糖醛诱导的糖尿病前期大鼠小肠葡萄糖吸收功能及胰岛素信号通路的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2024, 44(1): 23-28. [Lu RX, Zhou L, Song XD, et al. Effects of Banxia Xiexin decoction on small intestinal glucose absorption and insulin signal pathway in prediabetic rats induced by 3-deoxyglucosone[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2024, 44(1): 23-28.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2024.01.04](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2024.01.04).
- 9 王景霞, 姜斯佳, 刘双巧, 等. 糖尿病前期及其中医证候动物模型的构建策略[J]. *中草药*, 2024, 55(1): 297-306. [Wang JX, Jiang SJ, Liu SQ, et al. Prediabetes mellitus and construction strategy for its traditional Chinese medicine syndrome animal model[J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*, 2024, 55(1): 297-306.] DOI: [10.7501/j.issn.0253-2670.2024.01.030](https://doi.org/10.7501/j.issn.0253-2670.2024.01.030).
- 10 Huang L, Ning C, He J, et al. Evaluation of drug-drug interaction between rosuvastatin and tacrolimus and the risk of hepatic injury in rats[J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2025. DOI: [10.1007/s00210-024-03768-3](https://doi.org/10.1007/s00210-024-03768-3).
- 11 Leng YP, Qiu N, Fang WJ, et al. Involvement of increased endogenous asymmetric dimethylarginine in the hepatic endoplasmic reticulum stress of type 2 diabetic rats[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e97125. DOI: [10.1371/journal.pone.0097125](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097125).
- 12 崔维. 半夏泻心汤对糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响[J]. *中医学报*, 2016, 31(7): 1008-1011. [Cui W. Influence of Banxia Xiexin decoction on insulin resistance of diabetic rats[J]. *Acta Chinese Medicine*, 2016, 31(7): 1008-1011.] DOI: [10.16368/j.issn.1674-8999.2016.07.282](https://doi.org/10.16368/j.issn.1674-8999.2016.07.282).
- 13 Zhang L, Zhou L, Song X, et al. Involvement of exogenous 3-deoxyglucosone in β -cell dysfunction induces impaired glucose regulation[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3): 2976-2984. DOI: [10.3892/mmr.2017.6856](https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6856).
- 14 Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf MI, et al. Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 10(10): CD012661. DOI: [10.1002/14651858.CD012661.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012661.pub2).
- 15 Tabák AG, Herder C, Rathmann W, et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development[J]. *Lancet*, 2012, 379(9833): 2279-2290. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)60283-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60283-9).
- 16 Karpovets TP, Konopelnyuk VV, Galenova TI, et al. High-calorie diet as a factor of prediabetes development in rats[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2014, 156(5): 639-641. DOI: [10.1007/s10517-014-2414-3](https://doi.org/10.1007/s10517-014-2414-3).
- 17 车名花, 戴欣珏, 陈婧, 等. 半夏泻心汤联合常规西医治疗脾虚湿热型 2 型糖尿病的效果评价[J]. *辽宁中医杂志*, 2024, 51(9): 84-87. [Che MH, Dai XJ, Chen J, et al. Effect evaluation of Banxia Xiexin decoction combined with conventional western medicine in treatment of spleen deficiency damp-heat syndrome of type 2 diabetes mellitus with[J]. *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2024, 51(9): 84-87.] DOI: [10.13192/j.issn.1000-1719.2024.09.023](https://doi.org/10.13192/j.issn.1000-1719.2024.09.023).
- 18 谈钰濛, 胡骏, 赵晖, 等. 半夏泻心汤治疗 2 型糖尿病寒

- 热错杂证的随机对照临床研究[J]. 中医杂志, 2022, 63(14): 1343–1349. [Tan YM, Hu J, Zhao H, et al. Randomized controlled clinical study of Banxia Xiexin decoction in the treatment of cold-heat complex syndrome in type 2 diabetes[J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2022, 63(14): 1343–1349.] DOI: [10.13288/j.11-2166/r.2022.14.008](https://doi.org/10.13288/j.11-2166/r.2022.14.008).
- 19 Kojima I, Nakagawa Y. The role of the sweet taste receptor in enteroendocrine cells and pancreatic β -Cells[J]. Diabetes Metab J, 2011, 35(5): 451–457. DOI: [10.4093/dmj.2011.35.5.451](https://doi.org/10.4093/dmj.2011.35.5.451).
- 20 Zhao S, Zheng H, Lu Y, et al. Sweet taste receptors and associated sweet peptides: insights into structure and function[J]. J Agric Food Chem, 2023, 71(38): 13950–13964. DOI: [10.1021/acs.jafc.3c04479](https://doi.org/10.1021/acs.jafc.3c04479).
- 21 Nakagawa Y, Nagasawa M, Yamada S, et al. Sweet taste receptor expressed in pancreatic β -cells activates the calcium and cyclic AMP signaling systems and stimulates insulin secretion[J]. PLoS One, 2009, 4(4): e5106. DOI: [10.1371/journal.pone.0005106](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005106).
- 22 Kyriazis GA, Smith KR, Tyrberg B, et al. Sweet taste receptors regulate basal insulin secretion and contribute to compensatory insulin hypersecretion during the development of diabetes in male mice[J]. Endocrinology, 2014, 155(6): 2112–2121. DOI: [10.1210/en.2013-2015](https://doi.org/10.1210/en.2013-2015).
- 23 Song X, Liang G, Shi M, et al. Acute exposure to 3-deoxyglucosone at high glucose levels impairs insulin secretion from β -cells by downregulating the sweet taste receptor signaling pathway[J]. Mol Med Rep, 2019, 19(6): 5015–5022. DOI: [10.3892/mmr.2019.10163](https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10163).
- 收稿日期: 2024年11月20日 修回日期: 2025年01月26日
本文编辑: 周璐敏 洗静怡