

补肾益气方药对心衰大鼠胰岛素抵抗及PKB、脂联素蛋白表达的影响*

王瑶瑶^{1,2}, 陈昱江², 杨 茂², 陈云志^{3**}

(1. 广州中医药大学第二临床医学院 广州 510403; 2. 贵州中医药大学第一附属医院 贵阳 550001; 3. 贵州中医药大学基础医学院 贵阳 550025)

摘要:目的 探讨补肾益气方药对充血性心力衰竭大鼠胰岛素抵抗及PKB、脂联素蛋白表达的影响。方法 选用健康雄性Wistar大鼠60只,对照组10只,其余50只均用阿霉素腹腔注射,建立充血性心力衰竭大鼠模型。造模成功后将Wistar雄性大鼠随机分为模型组、卡托普利组(25 mg/kg·d)、补肾益气方药低剂量组(4 g/kg·d)、中剂量组(6 g/kg·d)、高剂量组(8 g/kg·d)。葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖(Fasting Blood-Glucose, FBG);放射性免疫法测定空腹胰岛素(Fasting insulin, FIS),计算胰岛素敏感性指数(Insulin Sensitivity Index, ISI);Western Blot 技术检测PKB、脂联素蛋白表达,RT-PCR 方法检测PKB、脂联素的mRNA表达。结果 与空白对照组相比,模型组FBG、FIS显著增加($P < 0.01$),ISI显著降低($P < 0.01$);与模型组比较,补肾益气方药高剂量组FBG显著降低($P < 0.05$),卡托普利组及补肾益气方药各剂量组FIS明显降低($P < 0.05$),卡托普利组及补肾益气方药中高剂量组ISI显著升高($P < 0.05$)。与空白对照组相比,模型组心脏、肝脏与骨骼肌组织PKB、脂联素mRNA与蛋白表达均显著下降($P < 0.01$);与模型组比较,卡托普利组及补肾益气方药各组可呈剂量依赖性显著增加PKB、脂联素mRNA与蛋白表达($P < 0.05$)。结论 补肾益气方药可能通过增加PKB、脂联素基因转录及其蛋白表达,改善充血性心衰大鼠胰岛素抵抗,保护心肌细胞,改善心功能。

关键词: 补肾益气方药 充血性心力衰竭 胰岛素抵抗 PKB 脂联素

doi: 10.11842/wst.20181217003 中图分类号: R2-031 文献标识码: A

心力衰竭(Heart Failure, HF)是一种复杂的临床综合征,主要表现为心脏泵血不能满足机体组织器官的需要^[1]。心力衰竭已成为我国心血管领域的重要公共卫生问题,随着年龄增长,老年患者心力衰竭的发病率及死亡率也随之增高^[2]。近年来研究发现,胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)与心力衰竭的风险增加密切相关^[3],因此改善心力衰竭胰岛素抵抗的治疗是目前医学研究的重点。

中医认为HF的病位虽然在心,但人体是一个统一的有机整体,心脏受损可累及五脏,如心阳虚损,穷

必极肾。陈可冀^[4]认为,慢性心衰最根本的病机为内虚,早期主要为心气心阳亏虚,瘀血内停;中期脾阳受损,水湿内停;后期肾阳虚衰,水饮泛滥。心肾阴阳之间存在着密切的关系,心之阳气有赖肾阳资助,心阳虚日久及肾,肾阳不足致心失温养,故心衰治疗常要补肾益气。前期基础研究^[5]发现益气活血方药能一定程度逆转心衰大鼠的IR并改善心室重构,但补肾益气方药对心衰胰岛素抵抗的研究未见报道,故本研究进一步探讨补肾益气方药对心衰大鼠胰岛素抵抗的影响作用及分子机制,为中医药治疗心力衰竭具有多靶

收稿日期:2019-09-11

修回日期:2019-10-12

* 贵州省科技厅基金项目(黔科合LH[2014]7338):补肾益气方药对心衰大鼠胰岛素抵抗的影响作用研究,负责人:王瑶瑶。

** 通讯作者:陈云志,博士研究生导师,教授,主要研究方向:中西医结合基础。

点作用提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验用药

补肾益气方药由淫羊藿 20 g、黄芪 20 g、党参 15 g、麦冬 10 g、五味子 10 g 组成,药材混合后加 700 mL 水浸泡半小时,滤出煎液,再加 300 mL 水煎煮,煮沸后半小时滤出,将两次滤液悬蒸浓缩成 1:2 煎液,每毫升含生药 2 g,储存于玻璃瓶,4℃ 保存备用,以上中药均购于贵阳同济堂药店。盐酸阿霉素(购于上海伊卡生物技术有限公司,产地:美国,规格:25 mg/瓶,CAS 号:25316-40-9,MDL 号:MFCD00077757);卡托普利(生产企业:常州制药厂有限公司,规格:25 mg*100 片/盒,国药准字 H32023731)。

1.1.2 实验试剂及主要仪器

胰岛素试剂盒(产地:瑞典,购于北京优尼康生物科技有限公司,规格:96 wells);实时荧光定量聚合酶链反应(Real-time PCR)试剂购自宝生物工程(北京)有限公司,TRNzol 总 RNA 提取试剂购自天根生化科技(北京)有限公司,引物设计由赛默飞世尔科技完成;蛋白激酶 B(PKB/AKT)和脂联素蛋白抗体购自康为世纪有限公司。电泳仪、蛋白电泳槽、蛋白转印系统(BIO-RAD 公司),酶标仪(北京新风机电);凝胶成像系统(仪器型号:Tanon 1600,上海天能科技有限公司)、荧光定量 PCR 仪(仪器型号:ABI7500,Applied Biosystems)。

1.1.3 实验动物造模及分组

清洁级 10 周龄 Wistar 雄性大鼠 60 只,体重 200-250 g(长沙市天勤生物技术有限公司,动物合格证号:43006700008480),将其随机分为空白对照组、模型组、心力衰竭模型+卡托普利组、心力衰竭模型+补肾益气方药低剂量组、心力衰竭模型+补肾益气方药中剂量组、心力衰竭模型+补肾益气方药高剂量组。心力衰竭模型组及药物组分别予阿霉素腹腔注射,阿霉素剂量按每次 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 溶于注射用水 0.5 mL 中,腹腔注射,隔天 1 次,共 6 次,总剂量为 $120 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 于 2 周内注射,给药期间大鼠出现精神萎靡,懒动,饮食量降低,竖毛,气喘,吐粉红色泡沫等体征^[6]。造模成功后(心脏超声检测射血分数,以 $\text{EF} < 45\%$ 为模型成功),药物组分别给予灌胃。卡托普利组:将卡托普利充分溶解于蒸馏水中,按照 $25 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 比例配置,2 mL/只

灌胃;补肾益气方高剂量组给予 $8 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 、补肾益气方中剂量组给予 $6 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 、补肾益气方低剂量组给予 $4 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,2 mL/只灌胃,连续给药 2 周;正常组和模型组给予同体积蒸馏水灌胃。

1.2 方法

1.2.1 空腹血糖、空腹胰岛素测定与胰岛素敏感指数计算

给药结束后,禁食 12 h,内眦静脉窦取血 3 mL, $3000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 15 min,收集上清,低温冰箱保存备用。空腹血糖(FBG)测定用葡萄糖氧化酶法测定,空腹胰岛素(FINS)用放射免疫法测定。胰岛素抵抗(IR)的指标用由美国 NIH 肺、心脏血压研究所的 Katz 于 2000 年提出的胰岛素敏感指数(ISI)表示: $\text{ISI} = \ln [1/(\text{FBG} \cdot \text{FINS})]$ 。

1.2.2 Western blot 方法检测 PKB/AKT、脂联素蛋白表达

从 -80℃ 冰箱中取各组大鼠的心脏、骨骼肌和肝脏组织,尽可能剪碎,进行蛋白裂解、匀浆,4℃ 离心机 3000 r,15 min,提取上清,用 BCA 法及酶标仪测定各样本吸光值,计算各样本蛋白含量;根据检测的目的蛋白分子量大小,选择不同的分离胶浓度,SDS-PAGE 分离胶的浓度进行 SDS-PAGE 灌胶,然后将样本及预染标准品蛋白加入及电泳系统、裁剪合适大小的 PVDF 膜,并包含目的蛋白分子量条带的凝胶,置于滤纸之上;将 PVDF 膜与凝胶对齐并去除气泡,再盖上滤纸和海绵垫,合上夹子;将夹子放入转移槽中,冰水浴,加入电转液,220MA 恒流,低温转膜 2 h。转膜结束后,用一步法快速 WB 试剂盒进行免疫反应,ECL 化学发光和曝光显影,最后用凝胶图像处理系统分析目的蛋白分子量和净光密度值。

1.2.3 RT-PCR 实验检测 PKB(AKT1)mRNA、脂联素(Adipoq)mRNA

各组样本加入 RNAiso Plus,室温放置 5 min;加 1/5 RNAiso Plus 体积量氯仿混匀,冰上放置 5 min; $12000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 4℃ 离心 15 min,取上清于另一离心管中;加入等体积异丙醇,冰上放置 10 min; $12000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 4℃ 离心 10 min,弃上清;向沉淀加入 75% 乙醇 1 mL 洗涤, $12000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$,4℃ 离心 5 min,弃上清,干燥沉淀;加入适量 RNase-free 水溶解沉淀,按照 M-MLV RTase cDNA Synthesis 试剂盒说明书配制反应体系,反应条件为 37℃ 15 min,85℃ 5 s,逆转录合成 cDNA。按照 SYBR Master Mixture 试剂盒说明书配制 PCR 反应液及

设置反应条件,进行实时定量PCR检测,β-actin作为内参,同时设RT质控和PCR扩增两个空白对照。根据目的基因与内参基因的Ct差值得出各组相应指标mRNA的相对表达量(表1)。

1.2.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件 (IBM, Armonk, NY, USA)。先用 Kolmogorov-Smirnov test 检验是否符合正态分布,符合正态分布实验数据用均数 ± 标准差 (M ± SD) 表示,两两间比较运用 pos-thoc Student-Newman-Keuls test 检验。以 P < 0.05 为差异有统计学意义, P < 0.01 为差异有显著统计学意义。

2 结果

2.1 补肾益气方药对FBG、FIS与ISI的影响

与空白对照组比较,模型组空腹血糖(FBG)、空腹血清胰岛素(FIS)显著升高(P < 0.01),胰岛素敏感指数(ISI)显著降低,统计学具有显著差异(P < 0.01);经药物治疗后,与模型组相比,补肾益气方药各剂量组与卡托普利组空腹血糖(FBG)变化不明显、空腹血清胰岛素(FIS)均明显降低(P < 0.05),胰岛素敏感指数(ISI)均明显升高,其中卡托普利组及补肾益气方药高剂量组空腹血清胰岛素(FIS)显著降低(P < 0.01),卡托普利组胰岛素敏感指数(ISI)升高,统计学有显著性差异(P < 0.01)(表2)。

2.2 补肾益气方药对心脏、肝脏和骨骼肌PKB/AKT1、脂联素蛋白表达的影响

模型组大鼠心脏、肝脏和骨骼肌中PKB/AKT1、脂联素蛋白的表达的灰度值较对照组明显降低(P < 0.001),卡托普利组心脏、肝脏和骨骼肌中PKB/AKT1、脂联素蛋白的表达的灰度值较模型组明显升高,各中药组心脏、肝脏和骨骼肌中PKB/AKT1、脂联素蛋白的

表1 各基因引物系列

基因	引物系列	引物长度
Adipop	上游引物 GAATCATTATGACGGCAGCACT	162bp
	下游引物 ACATTCTTTTCCTGATACTGGTCC	
AKT1	上游引物 TTTGGGAAGGTGATTCTGGTG	153bp
	下游引物 CGTAAGGAAGGGATGCTAGAGTT	
ACTIN	上游引物 CGTTGACATCCGTAAGACCTC	159bp
	下游引物 ACAGAGTACTTGGCTCAGGAG	

表2 补肾益气方药对FBG、FIS与ISI的影响(响气方药)

组别	n	FBG	FIS	ISI
空白对照组	10	4.84 ± 0.56	21.53 ± 2.21	-4.25 ± 0.32
模型组	10	7.20 ± 0.21**	45.23 ± 1.31**	-5.96 ± 0.15**
卡托普利组	10	6.82 ± 0.83	26.15 ± 1.03**	-4.21 ± 0.02**
补肾益气方药低剂量组	10	6.94 ± 0.32	35.53 ± 1.08*	-5.22 ± 0.14
补肾益气方药中剂量组	10	6.61 ± 0.41	32.15 ± 1.06*	-4.98 ± 0.33 [▲]
补肾益气方药高剂量组	10	5.98 ± 0.75*	24.32 ± 1.14 ^{▲▲}	-4.61 ± 0.13 [▲]

注:与空白对照组比较,▲P < 0.05,▲▲P < 0.01;与模型组比*P < 0.05,**P < 0.01。

表达的灰度值逐渐升高,以补肾益气方药高剂量组灰度值升高较为明显(图1,图2,图3)。统计学分析:与空白对照组比较,模型组PKB、脂联素蛋白表达水平显著下降(P < 0.01),与模型组比较,补肾益气方药各剂量组及卡托普利组蛋白表达水平明显升高(P < 0.01, P < 0.05)(表3)。

2.3 补肾益气方药对心脏、肝脏和骨骼肌PKBmRNA、脂联素mRNA的影响

与空白对照组比较,模型组PKB、脂联素蛋白表达水平显著下降(P < 0.01),与模型组比较,补肾益气方药各剂量组及卡托普利组蛋白表达水平明显升高(P < 0.05, P < 0.01),高剂量组及卡托普利组PKB、脂联素蛋白表达明显升高(P < 0.01)(表4)。

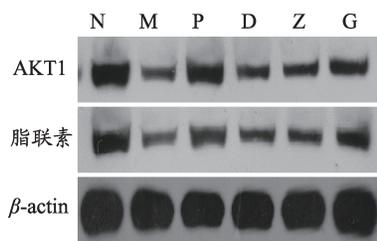


图1 心脏PKB/AKT1、脂联素蛋白的蛋白表达

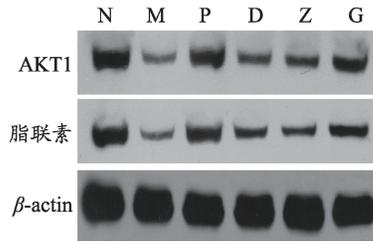


图2 肝脏PKB/AKT1、脂联素蛋白的蛋白表达

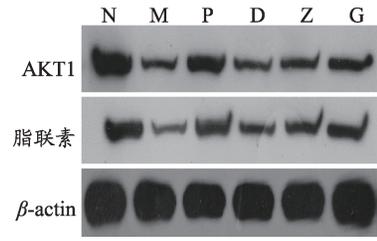


图3 骨骼肌PKB/AKT1、脂联素蛋白的蛋白表达

注:N为空白对照组,M为模型组,P为卡托普利组,D为补肾益气方药低剂量组,Z为补肾益气方药中剂量组,G为补肾益气方药高剂量组,β-actin为内参。

表3 心脏、肝脏、骨骼肌中脂联素、AKT1蛋白表达($\bar{x} \pm s$)

组别	n	心脏		肝脏		骨骼肌	
		脂联素	AKT1	脂联素	AKT1	脂联素	AKT1
空白对照组	10	1.359 ± 0.027	1.256 ± 0.026	1.337 ± 0.017	1.353 ± 0.030	0.836 ± 0.024	0.0939 ± 0.023
模型组	10	0.341 ± 0.027**	0.324 ± 0.023**	0.312 ± 0.011**	0.334 ± 0.024**	0.200 ± 0.018**	0.415 ± 0.019**
卡托普利组	10	1.085 ± 0.042	1.099 ± 0.042	1.087 ± 0.053	1.246 ± 0.024	0.699 ± 0.031	0.850 ± 0.030
补肾益气方药低剂量组	10	0.578 ± 0.027▲▲	0.493 ± 0.044▲▲	0.644 ± 0.030▲▲	0.651 ± 0.025▲▲	0.338 ± 0.024▲▲	0.441 ± 0.026▲
补肾益气方药中剂量组	10	0.633 ± 0.040▲▲	0.532 ± 0.029▲▲	0.672 ± 0.016▲▲	0.686 ± 0.042▲▲	0.420 ± 0.024▲▲	0.508 ± 0.039▲▲
补肾益气方药高剂量组	10	1.061 ± 0.031▲▲△△	0.859 ± 0.026▲▲△△	0.750 ± 0.028▲▲△△	0.850 ± 0.024▲▲△△	0.553 ± 0.026▲▲△△	0.747 ± 0.032▲▲△△

注:与N组比较,**P < 0.01;与M组比较,▲▲P < 0.01,▲P < 0.05。

表4 心脏、肝脏、骨骼肌中脂联素mRNA、AKT1 mRNA表达($\bar{x} \pm s$)

组别	n	脂联素mRNA			AKT1mRNA		
		心脏	肝脏	骨骼肌	心脏	肝脏	骨骼肌
空白对照组	10	6.70 ± 1.11	6.86 ± 1.12	5.47 ± 0.73	6.87 ± 1.65	6.33 ± 1.41	5.53 ± 1.32
模型组	10	1.05 ± 0.56**	0.80 ± 0.28**	0.68 ± 0.24**	0.82 ± 0.37**	0.90 ± 0.28**	0.88 ± 0.20**
卡托普利组	10	5.65 ± 0.71▲▲	5.33 ± 0.38▲▲	4.59 ± 0.66▲▲	5.30 ± 1.25▲▲	5.45 ± 0.79▲▲	4.66 ± 0.47▲▲
补肾益气方药低剂量组	10	1.71 ± 0.23▲▲	1.87 ± 0.45▲▲	1.75 ± 0.42▲▲	1.97 ± 0.47▲▲	1.93 ± 0.33▲▲	1.44 ± 0.35▲▲
补肾益气方药中剂量组	10	3.69 ± 0.72▲▲	3.49 ± 0.80▲▲	2.52 ± 0.57▲▲	3.58 ± 0.92▲▲	3.50 ± 0.70▲▲	3.73 ± 0.97▲▲
补肾益气方药高剂量组	10	4.20 ± 0.55△△	4.34 ± 0.59△△	3.55 ± 0.68△△	4.16 ± 0.88△	4.52 ± 0.63△	3.97 ± 0.62△

注:与N组比较,**P < 0.01;与M组比较,▲▲P < 0.01,▲P < 0.05;与P组比较,△△P < 0.01,△P < 0.05。

3 讨论

充血性心力衰竭在中医属“心痹”、“心悸”、“喘证”、“痰饮”、“水肿”等范畴,其病机主要为本虚标实,以心肾阳虚为本,血脉瘀滞、水饮内停、痰浊不化为标。心阳与肾阳之间有着密切的关系,心之阳气有赖肾阳资助,心阳虚日久可累及肾阳,肾阳不足致心失温养,故中医治疗本病常从补肾益气着手^[7]。胰岛素抵抗是心力衰竭发生发展的危险因素。心衰时胰岛素抵抗发生的分子机制主要有胰岛素信号通路障碍及相关脂肪细胞因子的表达异常等原因。本研究发现补肾益气方药可能通过改变磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(PKB)信号通路及脂肪细胞因子的表达,有效改善心衰时的胰岛素抵抗。

心肌细胞内胰岛素信号传导通路的激活是心力衰竭发生胰岛素抵抗的重要机制^[8]。胰岛素抵抗(IR)是由于胰岛素靶器官对内源性或外源性胰岛素的敏感性和反应性降低,导致靶器官细胞内的糖、脂质及蛋白质代谢障碍而出现的一系列综合征。心血管系统也是胰岛素作用的靶器官,胰岛素抵抗可引起微血管病变、外周动脉功能障碍、血流受阻、高血压、心肌细胞和内皮细胞功能障碍,从而增加冠状动脉阻塞、

卒中和心力衰竭的危险因素,IR与心血管疾病密切相关。磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(PKB)信号通路是胰岛素信号转导最主要的途径^[9]。胰岛素与心肌细胞膜上的胰岛素受体(InsR)结合后,可以激活胰岛素受体底物-1(IRS-1),活化的IRS-1继续激活PI3K,使其下游的信号分子PKB磷酸化,完成心肌细胞内胰岛素的信号传导^[10]。当磷脂酰肌醇-3-羟激酶/蛋白激酶B(PI3K-PKB)信号通路受阻时,可诱导心肌细胞线粒体内的氧化应激及心肌细胞凋亡,导致心衰的发生。脂肪因子失调也是胰岛素抵抗的一个重要特征。脂联素是脂肪细胞分泌的一种细胞因子,具有增强胰岛素敏感性,降低胰岛素抵抗,减少心肌损害,改善心衰发展过程中心脏结构和功能的作用^[11]。脂联素能有效调节血清脂质水平,降低血糖,保护心血管,抑制动脉粥样硬化。脂联素还可以抑制血管内皮细胞黏附分子的表达和分泌,如肿瘤坏死因子,从而降低胰岛素抵抗^[12]。前期实验研究发现心衰大鼠存在胰岛素抵抗(IR),因此选择心衰大鼠的心脏、肝脏和骨骼肌作为目标组织,以PI3K-PKB信号传导通路及脂肪因子分泌改变作为切入点观察补肾益气方药对心衰IR的作用机制。胰岛素抵抗是心衰发生发展的重

要危险因素,高胰岛素抵抗状态可能通过胰岛素的促生长作用导致心脏重塑和心室功能障碍加重心衰,且与PI3K-PKB信号传导通路障碍及脂联素的分泌有关^[13]。这与本研究的模型建立及研究思路相符合。

胰岛素抵抗(IR)属中医的“消渴”,肾气虚是其发病之本,津涸液燥为发病之标。目前临床针对心衰时胰岛素抵抗的治疗,现代医学并没有统一的治疗原则,多用常规抗心衰药物联合胰岛素增敏剂,但两类药物合用时常相互拮抗,临床应用存在一定的局限性,而中医药较西医治疗心衰时胰岛素抵抗具有全方位、多途径的优势且成效显著^[14]。因此本研究选用补肾益气方改善充血性心力衰竭胰岛素抵抗。补肾益气方药由淫羊藿、黄芪、人参、麦冬、五味子组成。方中黄芪、人参益气养心,淫羊藿温阳补肾,为君药,麦冬、五味子养阴生津,为臣药,诸药合用共奏补肾益气、滋阴生津的功效。研究发现黄芪多糖小檗碱(APBBR)可能通过下调IR-INS-1细胞miR-126-3p的表达从而增加IRS1 mRNA水平及其蛋白的表达,改

善胰岛素抵抗^[15];人参皂苷可激活胰岛素信号通路,上调PI3K表达,有效促进PI3K信号转导下游的葡萄糖摄取和转运,逆转胰岛素抵抗^[16];淫羊藿总黄酮(TFE)能增加胰岛素敏感性,明显改善胰岛素抵抗相关因子的表达^[17];麦冬提取物可通过下调miRNA-29a,上调FOXO3表达明显改善胰岛素抵抗^[18];五味子油对2型糖尿病大鼠有降低血糖,调节血脂代谢紊乱,改善胰岛素抵抗的作用^[19]

综上所述,补肾益气方可有效改善充血性心力衰竭大鼠的胰岛素抵抗,增加胰岛素抵抗过程中PKB、脂联素蛋白表达,保护心肌细胞,改善心功能。磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(PKB)信号转导通路出现障碍及细胞因子分泌失衡可能是心衰时胰岛素抵抗的重要分子机制,中医药在改善心力衰竭胰岛素抵抗的分子机制中具有多途径的作用,但本研究的中药复方成分复杂,研究存在一定的局限性,因此中医药改善心衰时胰岛素抵抗的分子机制仍需进一步研究。

参考文献

- Gedela M, Khan M, Jonsson O. Heart Failure. *S D Med*, 2015, 68(9): 403-405, 407-409.
- 邱伯雍,王霞.慢性心力衰竭流行病学及防治研究进展.中华实用诊断与治疗杂志, 2017, 31(6):619-621.
- Adeva-Andany M M, Ameneiros-Rodríguez W, Fernández-Fernández R, et al. Insulin resistance is associated with subclinical vascular disease in humans. *World J Diabetes*, 2019, 10(2): 63-77.
- 李立志,陈可冀治疗充血性心力衰竭经验.中西医结合心脑血管病杂志, 2006, 2:136-138.
- 王瑶瑶,陈云志.益气温阳、活血利水方药对充血性心力衰竭大鼠模型IR及心肌组织病理学改变的研究.世界科学技术-中医药现代化, 2014, 10:2157-2161.
- 曾召平.雄激素对慢性心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡及心肌IR、IRS-1影响的研究.昆明医科大学硕士研究生学位论文, 2015.
- 陈珏,高想,於悦.虫类药物在治疗慢性心衰中的应用.亚太传统医药, 2017, 5:93-94.
- Kenny H C, Abel E D. Heart failure in type 2 diabetes mellitus: impact of glucose-lowering agents, heart failure therapies, and novel therapeutic strategies. *Circ Res*, 2019, 124(1):121-141.
- Li H, Yu L, Zhao C. Dioscin attenuates high fat diet-induced insulin resistance of adipose tissue through the IRS1/PI3K/Akt signaling pathway. *Mol Med Rep*, 2019, 19(2): 1230-1237.
- Bi Y M, Wu Y T, Chen L, et al. 3,5-Dicaffeoylquinic acid protects H9C2 cells against oxidative stress-induced apoptosis via activation of the PI3K/Akt signaling pathway. *Food Nutr Res*, 2018, 62: 1-8.
- Alpert M A, Karthikeyan K, Abdullah O, et al. Obesity and cardiac remodeling in adults: mechanisms and clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis*, 2018, 61(2): 114-123.
- Xu W, Tian M, Zhou Y. The relationship between insulin resistance, adiponectin and C-reactive protein and vascular endothelial injury in diabetic patients with coronary heart disease. *Exp Ther Med*, 2018, 16(3): 2022-2026.
- Han L, Liu J, Zhu L, et al. Free fatty acid can induce cardiac dysfunction and alter insulin signaling pathways in the heart. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 185.
- 姜月蓬,刘莉,赵小萱,等.心力衰竭伴胰岛素抵抗状态中西医研究进展.辽宁中医药大学报, 2018, 20(1): 93-96.
- 毛竹君,寿旦,柴可夫.黄芪多糖小檗碱下调IR-INS-1细胞miR-126-3p改善胰岛素抵抗.中华中医药杂志, 2017, 7: 2961-2965.
- 王雨祜,孙佳琦,刘毓敏.人参皂苷对胰岛素抵抗大鼠模型中GLUT4和PI3K表达的影响.辽宁中医药大学学报, 2009, 6:234-237.
- 卢启振,张静,王悦云,等.黔产粗毛淫羊藿与黔岭淫羊藿总黄酮对2型糖尿病小鼠IR相关因子的影响.中国实验方剂学杂

志, 2015, 3:96-99.

18 王磊, 秦玖刚, 王川. 麦冬提取物对胰岛素抵抗大鼠肝组织 miRNA-29a 及 FOXO3 表达的影响. 中国实验方剂学杂志,

2018, 1:124-129.

19 刘馨, 刘学政, 李香华. 五味子油对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响. 中国生化药物杂志, 2012, 5: 612-614.

Effect of *Bushen Yiqi Recipe* on Insulin Resistance and Expression of PKB and Adiponectin in Rats with Heart Failure

Wang Yaoyao^{1,2}, Chen Yujiang², Yang Mao², Chen Yunzhi³

(1. The Second Clinical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510403, China;

2. The First Affiliated Hospital of Guizhou University of Chinese Medicine, Guiyang 550001, China;

3. The Basic Medical School of Guizhou University of Chinese Medicine, Guiyang 550025, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of *Bushen Yiqi Recipe* on insulin resistance and expression of PKB and adiponectin in rats with congestive heart failure. Methods Sixty healthy male Wistar rats were used 10 in the control group and 50 in the other group, which be injected intraperitoneally with doxorubicin to establish the model of congestive heart failure. After successful modeling, Wistar male rats were randomly divided into model group, captopril group (25 mg/kg·d), *Bushen Yiqi Recipe* low-dose group (4 g/kg·d), middle-dose group (6 g/kg·d), high-dose group (8g/kg·d). Fasting blood-Glucose (FBG) was detected by glucose oxidase method and fasting insulin (FIS) was detected by radioimmunoassay method, finally Insulin Sensitivity Index (ISI) was calculated through FBG and FIS; Western Blot and real-time quantitative PCR were used to detected PKB and adiponectin protein expression. *Results* Compared with the blank control group, FBG and FIS in the model group increased significantly ($P < 0.01$) and ISI decreased significantly ($P < 0.01$); compared with the model group, FBG in the high dose group of *Bushen Yiqi Recipe* decreased significantly ($P < 0.05$), FIS in the captopril group and each dose group of *Bushen Yiqi Recipe* decreased obviously ($P < 0.05$), ISI in the captopril group and the medium and high dose group of *Bushen Yiqi Recipe* increased significantly ($P < 0.05$). Compared with the blank control group, the expression of PKB and adiponectin in the heart, liver and skeletal muscle tissue of the model group decreased significantly ($P < 0.01$); compared with the model group, the expression of PKB and adiponectin in the captopril group and the *Bushen Yiqi Recipe* groups increased significantly in a dose-dependent manner ($P < 0.05$). *Conclusion* *Bushen Yiqi Recipe* effectively decrease insulin resistance, protect cardiomyocytes and improve cardiac function in rats with congestive heart failure by increasing the genes transcription and expression of PKB and adiponectin.

Keywords: *Bushen Yiqi Recipe*, Congestive heart failure, Insulin resistance, PKB, Adiponectin

(责任编辑: 周阿剑, 责任译审: 邹建华)