·生命科学与新药探索·

交泰丸调控胰腺5-羟色胺系统改善胰岛β细胞功能的机制研究

曹雯[1#]，赵一璟[1,2#]，陈煜[2]，杨昱[1]，王苏[1]，陈堃[1]，王昆[1*]

（1. 南京医科大学附属江宁医院内分泌科，江苏 南京 211100；2. 南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌实验室，江苏 南京 210028）

[摘要] 背景 胰岛β细胞功能损伤是2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）的主要病理机制之一。胰岛β细胞自身分泌的血清素[5-羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）]在葡萄糖刺激下能够增加胰岛β细胞数量并促进胰岛素分泌。交泰丸（Jiao-Tai-Wan，JTW）是一种具有降糖功效的传统中药方剂。然而，JTW是否通过调控胰腺5-HT系统改善胰岛β细胞功能损伤，目前尚不明确。**目的** 探究JTW在*db*/*db*小鼠中的降糖作用及其具体分子机制。**方法** 制备JTW溶液，采用高效液相色谱法鉴定其主要活性成分。将所有*db*/*db*小鼠随机分为5组，每组8只，分别为：糖尿病模型组（Mod组，灌胃等体积蒸馏水）、二甲双胍组（Met组，灌胃剂量0.25 g·kg^{-1}·d^{-1}）、交泰丸低剂量组（JTWL组，灌胃剂量2.1 g·kg^{-1}·d^{-1}）、交泰丸中剂量组（JTWM组，灌胃剂量4.2 g·kg^{-1}·d^{-1}）和交泰丸高剂量组（JTWH组，灌胃剂量8.4 g·kg^{-1}·d^{-1}）。实验周期为6周，每周测量小鼠体重和空腹血糖（fasting plasma glucose，FPG），6周后内眦取血后脱颈处死小鼠。通过苏木素-伊红染色评估胰腺组织形态，采用酶联免疫吸附分析（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）检测各组小鼠血清胰岛素表达水平，采用定量逆转录聚合酶链反应（quantitative reverse transcription polymerase chain reaction，qRT-PCR）检测胰腺组织中*Ins1*和*Ins2*的信使核糖核酸（messenger RNA，mRNA）表达水平。采用ELISA、qRT-PCR、免疫荧光或免疫组化方法，评估胰腺5-HT系统相关指标的表达情况，包括5-HT、5-羟色胺受体2B（5-hydroxytryptamine receptor 2B，5-HTR$_{2B}$）和瞬时受体电位锚蛋白1（transient receptor potential ankyrin 1，TRPA1）。**结果** JTW可降低*db*/*db*小鼠的FPG水平，但对其体重无显著影响。同时，JTW可改善*db*/*db*小鼠的胰岛细胞形态结构，升高血清胰岛素浓度，上调胰腺组织中*Ins1*和*Ins2*的mRNA表达水平。此外，JTW还可上调*db*/*db*小鼠胰腺组织中5-HT、5-HTR$_{2B}$和TRPA1的表达。**结论** JTW可通过调控胰腺5-HT系统改善胰岛β细胞功能，为阐明JTW治疗T2DM的具体分子机制提供了新的研究思路。

[关键词] 交泰丸；2型糖尿病；5-羟色胺；胰岛β细胞；空腹血糖；胰岛素

[中图分类号] R285.5；R587.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094（2026）01-0035-07

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202507220568

Mechanistic Study of Jiao-Tai-Wan on Improving Pancreatic Islet β Cell Function by Regulating Pancreatic 5-Hydroxytryptamine System

CAO Wen[1], ZHAO Yijing[1,2], CHEN Yu[2], YANG Yu[1], WANG Su[1], CHEN Kun[1], WANG Kun[1]

(1. Department of Endocrinology, The Affiliated Jiangning Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 211100, China; 2. Laboratory of Endocrinology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China)

[Abstract] Background Impairment of pancreatic islet β cell function is one of the main pathological mechanisms of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) secreted by pancreatic islet β cells themselves can increase the number of pancreatic islet β cells and promote insulin secretion under glucose stimulation. Jiao-Tai-Wan (JTW) is a traditional Chinese medicine formula with hypoglycemic effect. However, it is currently unclear whether JTW improves impaired pancreatic islet β cell function by regulating the pancreatic 5-HT system. **Objective** To explore the hypoglycemic effect of JTW in *db*/*db* mice and its specific molecular mechanism. **Methods** JTW solution was prepared, and its main active ingredients were identified by high-performance liquid chromatography. All *db*/*db* mice were randomly divided into 5 groups with 8 mice in each, namely: diabetic model group (Mod group, intragastric administration of equal volume of distilled water), metformin group (Met group, intragastric administration at 0.25 g · kg^{-1} · d^{-1}), low-dose JTW group (JTWL group, intragastric administration at 2.1 g · kg^{-1} · d^{-1}), medium dose JTW group (JTWM group, intragastric administration at 4.2 g · kg^{-1} · d^{-1}), and high-dose JTW group (JTWH group, intragastric administration at 8.4 g · kg^{-1} · d^{-1}). The experiment lasted for 6 weeks. The body weight and fasting plasma glucose (FPG) of mice were measured weekly. After 6 weeks, blood was collected from the canthus, and the mice were sacrificed by cervical dislocation. Pancreatic tissue morphology was evaluated by hematoxylin-eosin staining. The serum insulin level was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The messenger RNA (mRNA) expression levels of *Ins1* and *Ins2* in pancreatic tissue were detected by quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR). The expression of indicators related to the pancreatic 5-HT system, including 5-HT, 5-hydroxytryptamine receptor 2B (5-HTR$_{2B}$), and transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) was evaluated by ELISA, qRT-PCR, immunofluorescence, or immunohistochemistry. **Results** JTW reduced the FPG levels of *db*/*db* mice, but had no significant effect on their body weight. Meanwhile, JTW improved the morphological structure of pancreatic islet cells, increased the serum insulin concentration, and up-regulated the mRNA expression levels of *Ins1* and *Ins2* in pancreatic tissue. In addition, JTW also up-regulated the expression of 5-HT, 5-HTR$_{2B}$, and TRPA1 in the pancreatic tissue of *db*/*db* mice. **Conclusion** JTW can improve pancreatic islet β cell function by regulating the pancreatic 5-HT system,

#贡献等同

接受日期：2025-09-29 基金项目：江苏省卫生健康委医学科研项目（No. M2021111）

*通信作者：王昆，主任医师 研究方向：内分泌 E-mail：doc_kunwang@163.com

which provides a new research idea for clarifying the specific molecular mechanism of JTW in the treatment of T2DM.

[Key words] Jiao-Tai-Wan; type 2 diabetes mellitus; 5-hydroxytryptamine; pancreatic islet β cell; fasting plasma glucose; insulin

2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）是一种慢性代谢性疾病，发病机制复杂，胰岛 β 细胞功能障碍是其主要病理机制之一。胰岛 β 细胞功能障碍可导致胰岛素分泌不足，进而引发血糖升高，但其具体调控机制目前尚不完全明确。5-羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）作为一种单胺类物质，具有多种生物学活性，需通过与不同亚型的 5-羟色胺受体（5-hydroxytryptamine receptors，5-HTRs）结合发挥生物学作用[1]。传统研究中，5-HT 主要作为神经递质，在中枢神经系统疾病领域被广泛探讨。最近研究表明[2]，5-HT 可诱导 α 细胞向 β 细胞转化。在葡萄糖刺激条件下，胰岛 β 细胞也可自主合成并分泌 5-HT[3]，且该过程可进一步促进胰岛 β 细胞增殖和胰岛素分泌。基于上述研究推测，促进胰岛 β 细胞分泌 5-HT 并上调胰岛 β 细胞表面 5-HTRs 表达，可能是促进胰岛 β 细胞增殖、增加胰岛素分泌和改善血糖代谢的重要途径。

交泰丸（Jiao-Tai-Wan，JTW）是一味经典中药方剂，由黄连和肉桂配伍组成，首载于中医典籍《韩氏医通》。其传统治则为交通心肾，临床常用于治疗心火亢盛证和心肾不交证。传统应用中，JTW 多用于治疗失眠、认知障碍和抑郁[4−5]；近期研究发现，JTW 可通过上调中枢神经系统内 5-HT 水平发挥镇静催眠作用，从而改善失眠症状[6]。与此同时，大量临床研究证实，JTW 具有显著降糖效应，其作用机制与改善胰岛 β 细胞功能和降低胰岛素抵抗密切相关[7−8]。然而，JTW 是否通过调控胰腺 5-HT 系统，进而改善胰岛 β 细胞功能，目前尚未明确。本研究采用 *db*/*db* 小鼠进行体内实验，探究 JTW 是否通过促进胰岛 β 细胞产生 5-HT、上调胰岛 β 细胞 5-HTRs 表达来改善胰岛 β 细胞功能，为阐明 JTW 治疗 T2DM 的具体分子机制提供实验依据与理论支撑。

1 材料和方法

1.1 药材与试剂

黄连（亳州市万珍中药饮片厂，产地：重庆石柱，规格：统货）和肉桂（贵州同德药业股份有限公司，产地：广西，规格：选丝）均购自江苏省中西医结合医院。所有药材均依据《中华人民共和国药典》（2020 版）进行形态学鉴定。中药单体对照品包括表小檗碱、盐酸黄连碱、盐酸小檗碱、盐酸药根碱、4-羟基-3-甲氧基肉桂醛、松柏醛、肉桂醛和肉桂醇，购自拓普科学有限公司（中国）。二甲双胍片（中美上海施贵宝制药有限公司，国药准字 H20023370，规格：500 mg/片）购自江苏省中西医结合医院。胰岛素、5-HT、5-羟色胺受体 2B（5-hydroxytryptamine receptor 2B，5-HTR_{2B}）和瞬时受体电位锚蛋白 1（transient receptor potential ankyrin 1，TRPA1）相关抗体均购自 CST 公司（德国）。5-HT 和胰岛素酶联免疫吸附分析（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）试剂盒均购自 R&D 系统公司（美国）。cDNA 逆转录试剂盒和 SYBR Green Master Mix 试剂购自应用生物系统公司（美国）。TRIzol 试剂购自 Invitrogen 公司（美国）。

1.2 JTW 制备

取黄连 30 g、肉桂 3 g，溶于 80 mL 双蒸馏水中，制成质量浓度为 0.42 g·mL^{-1} 的药液，置于 4 ℃冰箱冷藏保存，备用。

1.3 JTW 化合物检测

采用高效液相色谱法（high performance liquid chromatography，HPLC）对 JTW 溶液进行成分分析，明确方剂中的主要化学成分。使用的对照品包括：盐酸黄连碱、表小檗碱、盐酸小檗碱、盐酸药根碱、4-羟基-3-甲氧基肉桂醛、松柏醛、肉桂醛和肉桂醇。HPLC 分析采用 UPLC BEH C_{18} 柱（2.1 mm × 100 mm，1.7 μm，Waters 公司，美国）；流动相由 0.1% 甲酸水溶液（A）和 0.1% 甲酸乙腈溶液（B）组成。洗脱梯度采用多级线性洗脱程序，具体如下：0~11 min，85%~25% A；11~12 min，25%~2% A；12~14 min，2% A；14~14.1 min，2%~85% A；14.1~16 min，85% A。样品进样量设定为 5 μL，流速设定为 0.5 mL·min^{-1}。

1.4 动物喂养和分组

5 周龄雄性 *db*/*db* 小鼠 40 只（体重 26~30 g）购自江苏集萃药康生物科技有限公司（中国），饲养于江苏省中西医结合医院实验动物中心，研究时间为 2023 年 6 月至 12 月。小鼠分笼饲养，研究期间所有小鼠均不限制饮水和食物，室温（25 ± 2）℃，相对湿度为 50%~70%，通风性良好，12 h 交替照明。动物实验方案经江苏省中西医结合医院实验动物伦理委员会审查批准（伦理编号：AEWC-20230608-313），并遵循实验动物相关管理与保护准则。

所有 *db*/*db* 小鼠均喂养普通饲料（脂肪提供 10% 热量），喂养 3 周后，采用随机数字表法分为 5 组（每组 8 只），分别为糖尿病模型组（Mod 组）、二甲双胍组（Met 组）、交泰丸低剂量组（JTWL 组）、交泰丸中剂量组（JTWM 组）和交泰丸高剂量组（JTWH 组）。各组小鼠每日灌胃干预 1 次，

Mod 组给予同体积蒸馏水，Met 组给予二甲双胍（0.25 g·kg^{-1}·d^{-1}），JTWL 组、JTWM 组、JTWH 组分别给予低、中、高剂量 JTW（剂量分别为 2.1、4.2、8.4 g·kg^{-1}·d^{-1}），灌胃干预持续 6 周。

1.5 体重和空腹血糖（fasting plasma glucose，FPG）的测定

实验期间每 2 周测量 1 次体重，同时通过尾静脉采血检测 FPG 水平。

1.6 血液及组织标本的留取

灌胃干预 6 周后，对所有小鼠采用内眦取血法采血，采血完毕后脱颈处死。所取血液于 4 ℃条件下以 3 000 r·min^{-1} 转速离心 10 min，收集血清上清，置于−80 ℃冰箱保存待测。小鼠处死后，迅速剖开腹腔，摘取胰腺组织，用 4 ℃生理盐水润洗。取部分胰腺组织置于标本冻存管中，−80 ℃冰箱保存待用；剩余胰腺组织用 4% 多聚甲醛溶液固定，用于病理形态学检测。

1.7 血清学指标检测

血清胰岛素和 5-HT 水平均采用 ELISA 法测定。

1.8 胰腺组织苏木素-伊红（hematoxylin-eosin，HE）染色

胰腺组织用 4% 多聚甲醛溶液固定，石蜡包埋后切成 4 μm 厚切片；二甲苯脱蜡，梯度乙醇脱水，HE 染色；染色完成后，梯度乙醇脱水，封片，于显微镜下观察胰腺组织形态并拍照留存。

1.9 免疫组化和免疫荧光检测

取石蜡包埋的胰腺组织，连续切成 4 μm 厚切片，分别用于免疫荧光和免疫组化染色。免疫荧光染色使用 5-HT 抗体（大鼠来源，ImmunoStar 公司，稀释比例 1∶500）和胰岛素抗体（兔来源，Dako 公司，稀释比例 1∶500）。免疫组化染色使用 5-HTR$_{2B}$ 抗体（兔来源，Alomone 公司，稀释比例 1∶1 000）和 TRPA1 抗体（豚鼠来源，Abcam 公司，稀释比例 1∶500）。

1.10 胰腺组织相关基因表达检测

使用 TRIzol 试剂提取胰腺组织总 RNA，测定 RNA 浓度和纯度并进行逆转录反应。定量逆转录聚合酶链反应（quantitative reverse transcription polymerase chain reaction，qRT-PCR）的反应程序设置如下：95 ℃预变性 10 min；随后进行 40 个循环的扩增反应（95 ℃变性 10 s，60 ℃退火与延伸 60 s）；循环结束后进行熔解曲线分析（95 ℃保温 15 s，60 ℃缓慢升温至 95 ℃）。使用相对定量 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算各目标基因信使核糖核酸（messenger RNA，mRNA）的相对表达水平。使用的基因引物序列如表 1 所示。

表 1 基因引物序列

基因	引物序列（5′-3′）		尺寸/bp
	正向引物	反向引物	
Ins1	AATGGGCCAAACAGCAAAGTC	AAACAATGACCTGCTTGCTGA	132
Ins2	GCAAGCAGGAAGGTTATTGTT	ACACACCAGGTAGAGAGCCT	155
Trpa1	ACCACCCTGTGTGTAGGGAG	GGAAGTAATTCCTTTTCAGAGTGTC	219
Htr2b	CTCAGAGCAAGTCAGTGGGG	TGTGTACACGTCTGTCCGTG	170
Gapdh	CATCAAGAAGGTGGTGAAGC	CATCGAAGGTGGAAGAGTGGG	119

1.11 统计分析

所有实验数据均以均值±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示。2 组比较采用 *t* 检验；多组比较采用单因素方差分析；多组组间比较时，方差齐性采用 LSD 检验，方差不齐采用 Tamhane's 检验；小鼠 FPG 水平及体重同时采用重复测量方差分析进行比较。分析使用 GraphPad Prism 7 软件完成。$P<0.05$ 被视为差异具有统计学意义，分别用$^{*}P<0.05$ 和$^{**}P<0.01$ 表示。

2 结果

2.1 HPLC 法鉴定 JTW 中的化合物

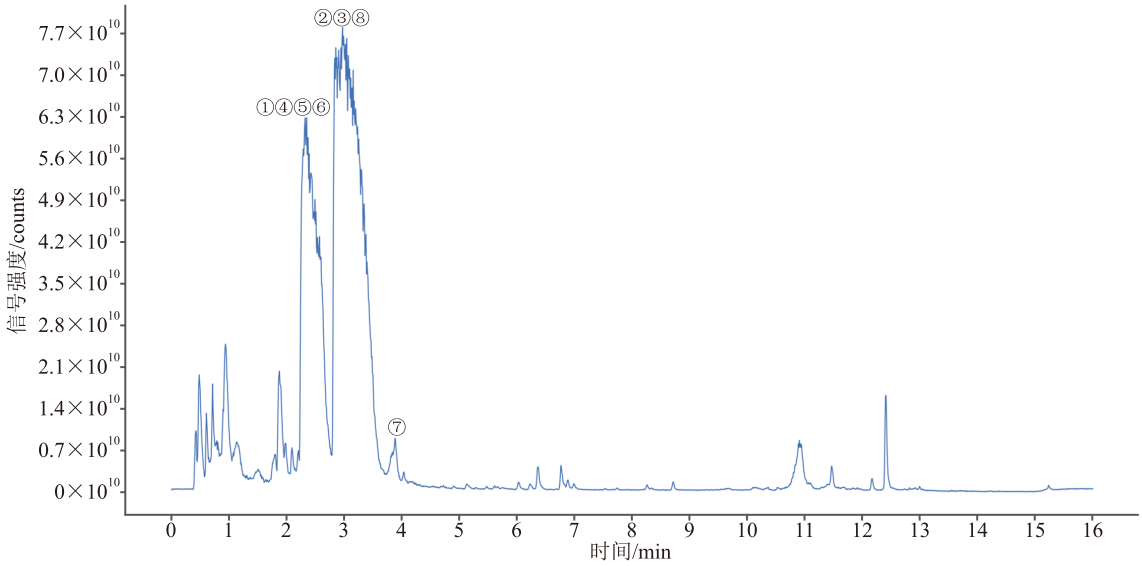
《中华人民共和国药典》（2020 年版）中界定 JTW 组成的对照品包括以下化合物：盐酸黄连碱、盐酸小檗碱、表小檗碱、盐酸药根碱、4-羟基-3-甲氧基肉桂醛、松柏醛、肉桂醛和肉桂醇。采用 HPLC 法对 JTW 药液进行成分鉴定，通过与对照品比较，鉴定出 JTW 溶液中含有的上述 8 种化合物（见图 1），该结果与既往相关研究结果基本一致[9]。

2.2 JTW 对 *db*/*db* 小鼠体重和 FPG 水平的影响

本研究观察了 JTW 对 *db*/*db* 小鼠体重的影响，结果显示，JTW 各剂量组对 *db*/*db* 小鼠体重无显著影响（见图 2A）。对 4 个时间点的小鼠体重数据进行重复测量方差分析，结果显示：时间主效应显著（F=12.295，P=0.001），提示不同测量时间点小鼠体重的总体均值存在统计学差异；时间与分组的交互作用不显著（F=0.816，P=0.535），表明各组小鼠体重随时间的变化趋势一致。此外，主体间效应检验显示，不同分组间小鼠体重的平均值无显著差异（F=0.545，P=0.704）。

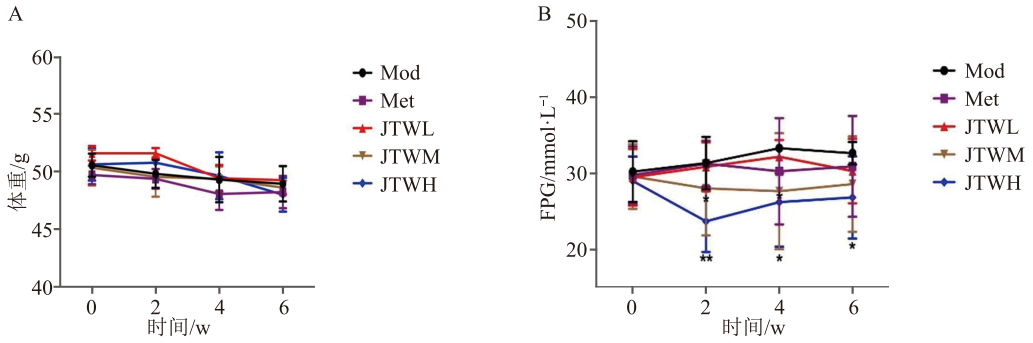
与体重变化不同，JTW 能够显著降低 *db*/*db* 小

鼠的 FPG 水平，且该降糖作用呈剂量依赖性，其中 JTWH 组的降糖效果最为显著（见图 2B）。对 4 个时间点的小鼠 FPG 数据进行重复测量方差分析，结果显示：时间主效应不显著（F=0.605，P=0.574），提示不同时间点小鼠 FPG 测量值无统计学差异；时间与分组的交互作用不显著（F=1.142，P=0.352）。此外，主体间效应检验显示，不同分组间小鼠 FPG 的平均值存在显著差异（F=2.957，P=0.043）。



①盐酸黄连碱；②表小檗碱；③盐酸小檗碱；④盐酸药根碱；⑤4-羟基-3-甲氧基肉桂醛；⑥松柏醛；⑦肉桂醛；⑧肉桂醇

图 1 采用 HPLC 法鉴定 JTW 中的化合物



A：研究期间各组 *db*/*db* 小鼠体重的变化（每 2 周测量 1 次）；B：研究期间各组 *db*/*db* 小鼠 FPG 水平的变化（每 2 周测量 1 次）；Mod：糖尿病模型组；Met：二甲双胍组；JTWL：交泰丸低剂量组；JTWM：交泰丸中剂量组；JTWH：交泰丸高剂量组

图 2 JTW 对 *db*/*db* 小鼠体重和 FPG 水平的影响

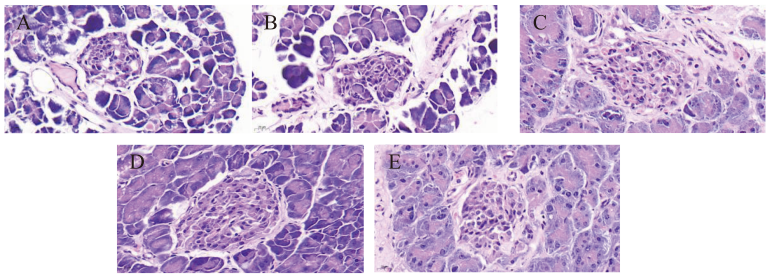
2.3 JTW 对 *db*/*db* 小鼠胰腺组织病理学及胰岛素分泌的影响

胰腺组织 HE 染色结果显示，Mod 组 *db*/*db* 小鼠胰腺组织中，胰岛体积缩小、边界模糊、形状不规则，胰岛内细胞数量显著减少，细胞形态异常且排列稀疏。与 Mod 组相比，JTW 各剂量组和 Met 组小鼠的胰岛数量增多、体积增大，且胰岛内细胞排列更规整，胞质含量更丰富，胰腺组织病理损伤得到明显改善（见图 3）。

血清学检测结果显示，与 Mod 组相比，JTWL 组、JTWM 组、JTWH 组 *db*/*db* 小鼠的血清胰岛素水平显著升高（均 P<0.05），而 Met 组对血清胰岛素水平的影响较小，差异无统计学意义（P>0.05），具体数据见表 2。同时，JTWL 组、JTWM 组、JTWH 组胰腺组织中 *Ins1* 和 *Ins2* 的 mRNA 相对表达水平均显著高于 Mod 组（P<0.05 或 P<0.01），具体数据见表 2。

2.4 血清 5-HT 质量浓度的变化

血清 ELISA 检测结果显示，JTWM 组、JTWH 组 *db*/*db* 小鼠血清 5-HT 质量浓度显著高于 Mod 组（P<0.05 或 P<0.01），而 Met 组和 JTWL 组小鼠血清 5-HT 质量浓度与 Mod 组相比，差异无统计学意义（P>0.05），具体数据见表 2。



A：Mod组；B：Met组；C：JTWL组；D：JTWM组；E：JTWH组

图3 JTW对*db/db*小鼠胰腺形态的影响

2.5 胰腺组织中5-HT表达的变化

免疫荧光染色结果显示，与Mod组和Met组相比，JTW各剂量组胰腺组织中5-HT阳性染色面积占比增加（见图4）。该结果表提示，JTW可上调胰腺组织中5-HT的表达水平。

2.6 胰腺组织中5-HTR$_{2B}$表达的变化

免疫组化染色结果显示，与Mod组和Met组相比，JTW各剂量组胰腺组织中5-HTR$_{2B}$阳性染色面积占比明显增加（见图5）。qRT-PCR检测结果进一步证实，JTWL组、JTWM组、JTWH组胰腺组织中*Htr2b*的mRNA相对表达水平显著高于Mod组（均$P<0.05$），具体数据见表2。

2.7 胰腺组织中TRPA1表达的变化

免疫组化染色结果显示，与Mod组和Met组相比，JTW各剂量组胰腺组织中TRPA1阳性染色面积占比增加（见图6）。qRT-PCR检测结果与之相符，JTWL组、JTWM组、JTWH组胰腺组织中*Trpa1*的mRNA相对表达水平显著高于Mod组（均$P<0.05$），具体数据见表2。

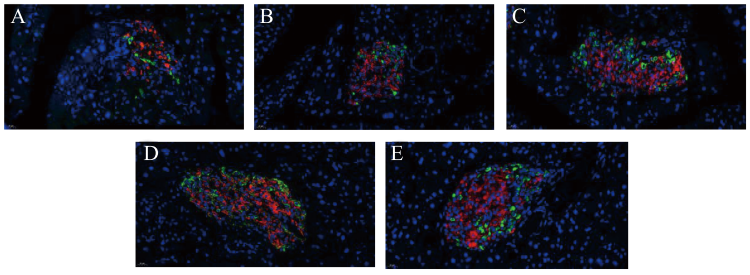


图4 干预6周后胰腺组织中5-HT表达的变化

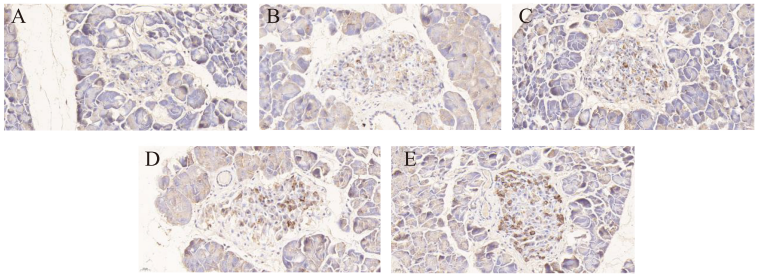


图5 干预6周后胰腺组织中5-HTR$_{2B}$表达的变化

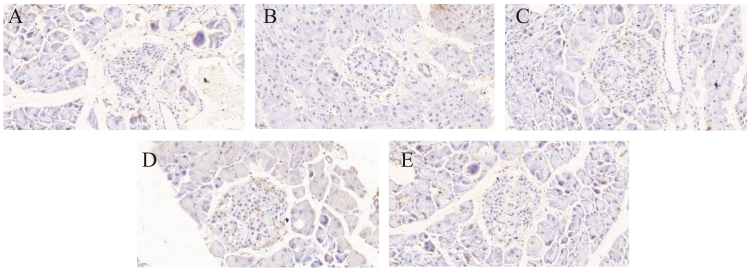


图6 干预6周后胰腺组织中TRPA1表达的变化

表2 干预6周后各组*db*/*db*小鼠血清胰岛素水平、5-HT质量浓度及胰腺组织中*Ins1*、*Ins2*、*Htr2b*、*Trpa1*的mRNA表达情况（$\bar{x} \pm s$）

组别	*n*	血清胰岛素水平/ng·mL^{-1}	血清5-HT质量浓度/ng·mL^{-1}	mRNA表达			
				Ins1	*Ins2*	*Htr2b*	*Trpa1*
Mod组	8	32.65±4.01	191.04±21.38	1.00±0.10	1.00±0.05	1.00±0.10	1.00±0.02
Met组	8	28.91±9.05	180.28±23.18	1.07±0.16	1.00±0.26	1.10±0.20	0.97±0.21
JTWL组	8	45.66±5.62*	226.56±33.05	1.73±0.21**	1.78±0.55*	1.90±0.36*	1.28±0.08*
JTWM组	8	45.16±7.45*	242.56±26.25**	1.77±0.21**	1.83±0.61*	1.83±0.61*	1.36±0.15*
JTWH组	8	46.58±4.73*	233.13±35.63*	1.60±0.26**	1.73±1.15*	1.83±0.42*	1.33±0.21*
F		7.314	4.586	11.330	3.622	4.116	4.741
P		0.001	0.009	＜0.001	0.045	0.032	0.021

*与Mod组相比，P＜0.05；**与Mod组相比，P＜0.01

3 讨论

目前，T2DM的主要治疗手段是口服降糖药物和胰岛素注射治疗，但此类治疗方案仍存在肝功能异常、低血糖和胃肠道不适等潜在不良反应，临床应用存在一定局限性。传统中医药在T2DM的预防和治疗中展现出独特的潜在优势。近年来临床和动物实验研究均证实，JTW具有显著降糖作用[7−8]，与本研究结果一致。本研究中JTW以剂量依赖方式降低*db*/*db*小鼠FPG水平，并能明显改善糖尿病小鼠胰岛细胞的形态结构。而二甲双胍仅有降糖效果，不能促进胰岛素分泌及改善胰岛形态，这是由二甲双胍作用机制决定的，其通过改善胰岛素敏感性、减少肝糖输出来降低血糖，并抑制胰岛素分泌。此外，本研究未发现JTW和二甲双胍对*db*/*db*小鼠体重产生显著影响，提示2种药物具有较好的用药安全性。已有研究报道，JTW可改善胰岛β细胞功能并降低胰岛素抵抗[7]，其组方中的黄连、肉桂及从中提取的中药单体均具有促进胰岛β细胞功能完善和增殖的作用[10−11]，本研究结果进一步佐证了这一结论：经JTW治疗后，糖尿病小鼠血清胰岛素浓度显著升高，胰腺组织中*Ins1*和*Ins2*的mRNA相对表达水平明显上调，提示JTW可通过促进胰岛素合成与分泌，改善胰岛β细胞功能。

既往研究证实，胰岛β细胞在葡萄糖刺激下可合成并分泌5-HT，而5-HT通过与5-HTRs结合后能够促进胰岛素分泌，这也为进一步探究中医药通过调控胰腺5-HT系统治疗T2DM提供了重要研究思路。已有报道显示，JTW可调节中枢神经系统中的5-HT水平[6]，但该方剂是否能调控胰腺组织中5-HT的产生与分泌，目前尚未明确。本研究发现，JTW干预可显著改善糖尿病小鼠的胰岛素分泌功能，同时能促进胰腺组织中5-HT的表达，并提高血清5-HT质量浓度，提示JTW改善胰岛β细胞功能的作用，可能与上调胰腺5-HT的产生及分泌密切相关。

5-HTRs多属于G蛋白偶联受体家族，5-HT通过与不同亚型的5-HTRs结合发挥不同作用[12]。在5-HTRs中，5-HTR_{2B}被证实与5-HT介导的胰岛β细胞增殖和胰岛素分泌改善相关。一项研究表明，哺乳期间，胰岛β细胞中*Htr2b*的表达水平显著升高，且与胰岛β细胞数量增加、功能改善呈正相关[3]。黄连作为JTW的主要组方药材，已被证实可促进胰岛β细胞产生胰岛素，但其具体机制尚未完全明确[13]。另有研究显示，黄连提取物中的小檗碱能够激活神经元突触前5-HTR_{1A}并抑制突触后5-HTR_{1A}和5-HTR_{2}的表达，提示小檗碱能够特异性调控不同细胞中5-HTRs的表达[14]。然而，目前尚未有研究探讨黄连对胰岛β细胞中5-HTRs的调控作用。本研究发现，JTW干预能够上调胰腺组织中5-HTR_{2B}的蛋白及mRNA表达水平，并同步促进胰岛素分泌，提示*Htr2b*可能参与JTW改善胰岛β细胞功能的调控过程，但具体机制尚不清楚。

TRPA1是一种非选择性阳离子通道，可通过介导钙离子内流促进细胞内相关物质的释放。TRPA1广泛分布于胃肠道组织，同时也在胰岛β细胞中表达[15]。已有研究证实，TRPA1通道的激活剂可导致胰岛β细胞膜去极化并产生动作电位，从而促进胰岛素分泌，且该效应可被选择性TRPA1抑制剂阻断[16]。此外，肉桂醛作为一种特异性TRPA1激动剂，可通过激活TRPA1通道，以剂量依赖方式促进细胞释放5-HT[17]。另有研究发现，低剂量肉桂醛可上调血清胰岛素水平[18]。肉桂作为JTW的另一重要组方药材，其主要有效成分肉桂醛可能通过调控TRPA1通道发挥作用。本研究结果显示，JTW干预后，胰腺组织中TRPA1的蛋白及mRNA表达水平显著升高，初步证实JTW可通过激活胰腺组织中的TRPA1，促进5-HT产生，进而介导胰岛素释放，这为阐明JTW调控胰腺5-HT系统的具体通路提供了重要线索。然而，5-HT如何进一步促进胰岛β细胞增殖和胰岛素分泌，其详细分子机制仍需后续研

究深入探究。

本研究初步证实，JTW 可通过激活胰腺组织 TRPA1 促进 5-HT 的产生与分泌，并上调胰腺组织中 5-HTR_{2B} 的表达，进而促进胰岛素合成与分泌，最终改善胰岛 β 细胞功能。但本研究仍存在一定局限性：首先，本研究仅开展了体内动物实验，上述调控机制的具体细节仍需通过体外细胞实验进一步验证；其次，胰腺细胞中还表达其他亚型的 5-HTRs，这些受体是否参与 JTW 介导的胰岛 β 细胞功能改善，其作用及调控关系仍需进一步探究。

4 结论

本研究初步证实，JTW 可通过调控胰腺 5-HT 系统改善 *db*/*db* 小鼠胰岛 β 细胞功能、促进胰岛素分泌、降低 FPG 水平，为阐明 JTW 治疗 T2DM 的具体分子机制提供了新的见解。

[参考文献]

[1] Wang H, Gu Y, Khalid R, *et al*. Herbal medicines for insomnia through regulating 5-hydroxytryptamine receptors: a systematic review[J]. *Chin J Nat Med*, 2023, 21(7): 483−498.

[2] Liu N, Liu T, Alim N, *et al*. 5-HT promotes pancreatic α-to-β cell transdifferentiation[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2025, 1872(5): 119958.

[3] Goyvaerts L, Schraenen A, Lemaire K, *et al*. Normal pregnancy-induced islet beta cell proliferation in mouse models that are deficient in serotonin-signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 15816.

[4] Xia N, Jiang C, Zhou Y, *et al*. A double-blind, randomized, placebo-controlled, single-center clinical trial of jiaotaiwan for the treatment of insomnia symptoms caused by disharmony of the heart and kidney[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1011003.

[5] 王妍, 阮毓卿, 崔璨, 等. 交泰丸通过激活 PI3K/AKT 信号通路改善阿尔茨海默病模型小鼠大脑的葡萄糖代谢[J]. 南方医科大学学报, 2024, 44(5): 894−903.

[6] 石晓雨, 陈丽萍, 李文斌, 等. 经典名方防治失眠的研究进展[J]. 中南大学学报(医学版), 2023, 48(10): 1494−1505.

[7] Chen X, Yang Z, Du L, *et al*. Study on the active ingredients and mechanism of action of Jiaotai Pill in the treatment of type 2 diabetes based on network pharmacology: a review[J]. *Medicine*, 2023, 102(13): e33317.

[8] Tang Y, Su H, Wang H, *et al*. The effect and mechanism of Jiao-Tai-Wan in the treatment of diabetes mellitus with depression based on network pharmacology and experimental analysis[J]. *Mol Med*, 2021, 27(1): 154.

[9] 陈佩瑶, 戴国梁, 王艳军, 等. 交泰丸入脑成分通过 PTEN/AKT/NF-κB 通路抑制 LPS 诱导 BV2 细胞炎症的机制研究[J]. 中国医院药学杂志, 2025, 45(6): 614−621.

[10] Yu C, Qiu Y, Yan D, *et al*. Berberine treatment inhibits ferroptosis in NIT-1 murine pancreatic cell line *via* inhibiting OGT expression levels[J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 18504.

[11] Li W, Qiao J, Lin K, *et al*. Ethyl-acetate fraction from a cinnamon-cortex extract protects pancreatic β-cells from oxidative stress damage[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1111860.

[12] Cummins B R, Billac G B, Nichols D E, *et al*. 5-HT_{2A} receptors: pharmacology and functional selectivity[J]. *Pharmacol Rev*, 2025, 77(4): 100059.

[13] 陈可, 张效科. 中药黄连治疗2型糖尿病药理机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2025, 27(2): 94−98.

[14] Vaishnav V A D, Patel R, Maturkar V, *et al*. Berberine-induced behavioral effects on tail suspension test, BDNF, and CREB levels in the prefrontal cortex, hippocampus, and amygdala: modulation by central serotonergic transmission[J]. *Synapse*, 2025, 79(5): e70028.

[15] Kudsi S Q, Piccoli B C, Ardisson-Araújo D, *et al*. Transcriptional landscape of TRPV1, TRPA1, TRPV4, and TRPM8 channels throughout human tissues[J]. *Life Sci*, 2022, 308: 120977.

[16] Islam M S. Molecular regulations and functions of the transient receptor potential channels of the islets of Langerhans and insulinoma cells[J]. *Cells*, 2020, 9(3): 685.

[17] Lieder B, Hoi J, Burian N, *et al*. Structure-dependent effects of cinnamaldehyde derivatives on TRPA1-induced serotonin release in human intestinal cell models[J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(13): 3924−3932.

[18] 褚鹿鹿, 郭智慧, 侯婧悦, 等. 肉桂醛防治糖尿病的药理作用研究进展[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(2): 483−487.

（责任编辑：邢爱敏）