

• 基础研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.08.003

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250508.1138.002\(2025-05-08\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250508.1138.002(2025-05-08))

糖尿病小鼠模型 DOK1 表达水平研究与血脂的相关性分析*

蔡小玲^{1,2}, 王海燕², 苏占海², 哈小琴^{3△}

(1. 青海省人民医院医学检验科, 西宁 810000; 2. 青海大学临床医学院, 西宁 810001;

3. 联勤保障部队第 940 医院医学检验科, 兰州 710050)

[摘要] **目的** 探讨糖尿病前期到 2 型糖尿病(T2DM)发展阶段中,DOK1 基因在小鼠多个组织里的表达差异,以及其与血脂水平间的相关性。**方法** 将小鼠分为 0 d 组(对照)、20 d 组、40 d 组、60 d 组、80 d 组及糖尿病组(T2DM)。0 d 组喂普通饲料,其余 4 组喂高脂饲料建立糖尿病前期模型,T2DM 组在此基础上以链脲佐菌素(STZ)低剂量多次腹腔注射建立 T2DM 模型。测定各组小鼠的空腹、腹腔注射葡萄糖耐量实验(IPGTT)和胰岛素耐量实验(IPITT)血糖,并使用 qPCR 技术检测 9 种组织(心脏、肝脏、肾脏、骨骼肌、胰腺、脂肪、脾脏、肺和结肠组织)中 DOK1 基因的表达情况。ELISA 方法测定血清中的 DOK1 水平,并利用全自动生化分析仪测定血清中的血脂水平。通过 Spearman 相关性分析 80 d 及 T2DM 组小鼠血清 DOK1 与 TG、TC、HDL-C、LDL-C、脂蛋白 A[LP(a)]和游离脂肪酸(FFA)的相关性。**结果** 成功建立了糖尿病前期和 T2DM 模型小鼠;与 0 d 组比较,80 d 组、T2DM 组的空腹、IPGTT、IPITT 血糖和血脂水平明显升高($P<0.001$);与 0 d 组比较,T2DM 组心脏、肝脏、肾脏、骨骼肌、胰腺和脂肪组织 DOK1 mRNA 表达水平均明显下降($P<0.05$);与 0 d 组比较,80 d 组心脏、肝脏、肾脏和骨骼肌 DOK1 mRNA 表达水平均明显下降($P<0.05$);与 0 d 组比较,40 d 组与 60 d 组肝脏组织 DOK1 mRNA 表达水平明显下降($P<0.05$);与 0 d 组比较,各组脾脏、肺及结肠组织中 DOK1 mRNA 表达水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。80 d 和 T2DM 组小鼠血清 DOK1 与 TG、TC、LDL-C、LP(a)、FFA 呈负相关关系($r=-0.787\ 8$ 、 $-0.727\ 2$ 、 $-0.763\ 7$ 、 $-0.764\ 2$ 、 $-0.892\ 5$, $P<0.001$),与 HDL-C 呈正相关关系($r=0.961\ 3$, $P<0.001$)。**结论** DOK1 的降低与胰岛素抵抗的机制有关,并有可能在与糖尿病有关的脂质代谢失调中起到关键作用。

[关键词] DOK1;糖尿病前期;2 型糖尿病;血脂;胰岛素抵抗**[中图分类号]** R587.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2025)08-1781-06

Study on the expression of DOK1 in diabetic mice models and correlation analysis with blood lipids*

CAI Xiaoling^{1,2}, WANG Haiyan², SU Zhanhai², HA Xiaojin^{3△}

(1. Department of Medical Laboratory, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining, Qinghai 810000, China; 2. College of Clinical Medicine, Qinghai University, Xining, Qinghai 810001, China; 3. Department of Medical Laboratory, the 940th Hospital of Joint Logistic Support Force of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou, Gansu 710050, China)

[Abstract] **Objective** To explore the expression differences of the docking protein 1 (DOK1) gene in multiple tissues of mice during the development stage from prediabetes to type 2 diabetes mellitus (T2DM), as well as its correlation with blood lipid levels. **Methods** The mice were divided into the 0 d group (control), the 20 d group, the 40 d group, the 60 d group, the 80 d group and the T2DM group. The 0 d group was fed with normal diet, while the other four groups were fed with high-fat diet to establish the prediabetes model. On this basis, the T2DM group was given low-dose multiple intraperitoneal injections of streptozotocin (STZ) to establish the T2DM model. The fasting and intraperitoneal glucose tolerance test (IPGTT) and insulin tol-

* 基金项目:青海省创新平台建设专项项目(2018-SF-L3)。△ 通信作者, E-mail: haxiaoqin2018@163.com。

erance test (IPITT) blood glucose of mice in each group were detected, and the expression of the DOK1 gene in nine tissues (heart, liver, kidney, skeletal muscle, pancreas, adipose, spleen, lung and colon tissues) was detected by qPCR. The level of DOK1 in serum was determined by ELISA, and the lipid level in serum was measured by an automatic biochemical analyzer. The correlations between serum DOK1 and TG, TC, HDL-C, LDL-C, lipoprotein A[LP(a)], and free fatty acids (FFA) were analyzed by Spearman correlation analysis. **Results** The prediabetic and T2DM model mice were successfully established. Compared with the 0 d group, the blood glucose and lipid levels in the 80 d group and the T2DM group were significantly increased ($P < 0.001$). Compared with the 0 d group, the expression level of DOK1 mRNA in the T2DM group was significantly decreased in heart, liver, kidney, skeletal muscle, pancreas and adipose tissue ($P < 0.05$). Compared with the 0 d group, the expression level of DOK1 mRNA in the 80 d group was significantly decreased in heart, liver, kidney and skeletal muscle tissue ($P < 0.05$). Compared with the 0 d group, the expression levels of DOK1 mRNA in the 40 d group and the 60 d group was significantly decreased in the liver tissues ($P < 0.05$). Compared with group 0 d, there was no statistically significant difference in the expression level of DOK1 mRNA in the spleen, lung and colon tissues among each group ($P > 0.05$). DOK1 in the 80 d group and the T2DM group was negatively correlated with TG, TC, LDL-C, LP(a), and FFA ($r = -0.787\ 8, -0.727\ 2, -0.763\ 7, -0.764\ 2, -0.892\ 5, P < 0.001$), while positively correlated with HDL-C ($r = 0.961\ 3, P < 0.001$). **Conclusion** The reduction of DOK is related to the mechanism of insulin resistance and may play a key role in lipid metabolism disorders associated with diabetes.

[Key words] DOK1; prediabetes; type 2 diabetes mellitus; lipids; insulin resistance

在全球范围内,糖尿病已经成为增长速度最快的公共健康难题之一^[1]。据预测,至 2025 年,糖尿病的发病率可能会进一步攀升至 12.2%,同时患病的人数也将达到 7.83 亿^[2]。同时,糖脂代谢紊乱也成为公共卫生领域的重大挑战,其核心特征为胰岛素抵抗、高血糖与血脂异常(高 TG、低 HDL-C、小而密 LDL-C 颗粒增加)共现。2025 年国际糖尿病联盟数据显示,全球 20~79 岁成人糖尿病患者达 5.89 亿,其中 70% 合并血脂异常,而未确诊率高达 43%^[3]。

DOK1 是一种多功能蛋白,亦称 p62dok,属于胰岛素受体激酶底物之一,具有调节脂肪代谢的功能^[4]。研究发现,DOK1 在脂肪组织中表达水平较高^[5],且在胰岛素抵抗过程中,可通过非受体酪氨酸激酶(non-receptor tyrosine kinase, Src)/DOK1/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)通路发挥调节作用^[6]。DOK1 蛋白家族成员广泛分布于多种组织细胞,包括肝脏、脂肪、肌肉、子宫、肺、造血系统、神经系统及免疫系统等^[7-8]。然而,目前国内外关于 DOK1 在胰岛素通路中表达的研究结果尚不一致,且相关研究数量较少。本研究拟通过构建小鼠糖尿病前期与 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)模型,观察糖尿病发病过程中 DOK1 在小鼠各组织中的表达情况及与血脂水平的关系,旨在为探寻糖脂代谢紊乱的发

病提供新分子靶点,为开发预防、延缓及治疗糖脂代谢紊乱的靶向药物提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

无特定病原体级雄性 6 周龄 C57BL/6J 小鼠 60 只,体重(22 ± 3)g,动物生产许可证号为 SCXK(2016-0011),由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,本研究通过青海省人民医院伦理委员会批准[审批号:科研伦审(2023)-215]。高脂饲料(HD001)购自北京博泰宏达生物技术有限公司,其热量配比为蛋白 19.8%、碳水化合物 35.2%、脂肪 45.0%。链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)购自美国 Sigma 公司;75%乙醇购自山东利尔康医疗科技有限公司;无菌注射器(1 mL、2 mL)购自江苏镇江康利医疗器械有限公司;ACCU-CHEK 血糖仪及血糖试纸购自瑞士 Roche 公司;真空促凝管购自菏泽华博医疗器械(山东)有限公司;PrimescriptTM RT reagent kit、SYBR Premix Ex TaqTM II、RNAiso 均购自日本 TaKaRa 公司;4%组织固定液购自北京索莱宝科技有限公司。DOK1 ELISA 试剂盒购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司。引物由日本 TaKaRa 公司设计合成。

1.2 方法

1.2.1 T2DM 模型的建立和鉴定

小鼠适应性饲养 1 周后分 6 组($n=10$):0 d 组(对照组)、20 d 组、40 d 组、60 d 组、80 d 组和 T2DM 组。0 d 组喂普通饲料,其余 5 组喂相应时间的高脂饲料建立糖尿病前期模型,T2DM 组在此基础上以 STZ 低剂量多次腹腔注射建立 T2DM 模型。模型建立成功后,禁食 12 h(不禁水)后,尾静脉采血测空腹血糖。腹腔注射葡萄糖耐量实验(intraperitoneal glucose tolerance test,IPGTT)和胰岛素耐量实验(intraperitoneal insulin tolerance test,IPITT)分别于腹腔注射 20%葡萄糖溶液 2 g/kg 和重组人胰岛素 0.75 U/kg,注射后 0、15、30、60、90、120 min 尾静脉采血测血糖。通过测定的空腹血糖、IPGTT 血糖和 IPITT 血糖结果鉴定模型是否构建成功。

1.2.2 血清血脂和 DOK1 水平检测

取 80 d 和 T2DM 组小鼠,禁食 12 h(不禁水)后,腹主动脉采血 1 mL 于促凝管,3 000 r/min 离心 10 min 分离血清。采用贝克曼 AU5800 全自动生化分析仪检测血脂,包括 TG、TC、HDL-C、LDL-C、脂蛋白 A[*lipoprotein(a)*,LP(a)]和游离脂肪酸(*free fatty acid*,FFA)。其中 TG、TC 和 FFA 采用酶比色法,HDL-C 采用选择性抑制法,LDL-C 采用选择性清除法,LP(a)采用免疫比浊法;DOK1 采用 ELISA 法检测。

1.2.3 qPCR 检测 DOK1 mRNA 表达水平

按 TRIzol 法提取小鼠各组织(心脏、肝脏、脾脏、肺脏、肾脏、骨骼肌、胰腺、脂肪、结肠)总 RNA,加入 TRIzol 试剂研磨后,用 DEPC 水溶解 RNA 沉淀,取部分测浓度,其余逆转录为 cDNA,以 cDNA 为模板进行 DOK1 基因 qPCR 检测,以 GAPDH 为内参。反应体系为 20 μ L:SYBR Premix Ex TaqTM II 12.5

μ L、正反向引物(10 μ mol/L)各 1 μ L、cDNA 2 μ L、ddH₂O 8.5 μ L;反应条件:预变性 95 $^{\circ}$ C 30 s;95 $^{\circ}$ C 5 s,60 $^{\circ}$ C 30 s,40 个循环。熔解曲线:60 $^{\circ}$ C 5 s,95 $^{\circ}$ C 30 s,重复 2 次;GAPDH 引物序列:正向 5'-TGT GTC CGT CGT GGA TCT GA-3',反向 5'-TTG CTG TTG AAG TCG CAG GAG-3',DOK1 引物序列:正向 5'-TTT CTG CAG AGT CAG CGC TTC-3',反向 5'-CGT GAG GAC TGG CTG GTA A-3'。

1.3 统计学处理

采用 GraphPad10.0 软件进行数据分析,其中计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),并使用 LSD 方法进行组间两两比较。采用 Pearson 相关性分析法分析 DOK1 与血脂水平的相关行。实验均重复 3 次,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组空腹、IPGTT 和 IPITT 血糖比较

与 0 d 组比较,80 d 组、T2DM 组空腹血糖水平明显升高($P<0.001$),20 d 组、40 d 组、60 d 组空腹血糖升高不明显($P>0.05$),见图 1A。IPGTT 和 IPITT 结果显示,与 0 d 组比较,80 d 组和 T2DM 组血糖水平明显升高($P<0.001$),见图 1B、C,说明糖耐量明显受损,胰岛素敏感性明显下降,综合分析可考虑 80 d 组为糖尿病前期模型。

2.2 各组血脂及 FFA 比较

与 0 d 组比较,80 d 组、T2DM 组 TG、TC、LDL-C、LP(a)和 FFA 水平明显升高($P<0.001$),HDL-C 水平明显降低($P<0.001$),与 80 d 组比较,T2DM 组 TC、TG、LDL-C 和 FFA 水平明显升高($P<0.001$),HDL-C 水平明显降低($P<0.001$),见表 1。

表 1 各组血脂及游离脂肪酸水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	0 d 组($n=10$)	20 d 组($n=10$)	40 d 组($n=10$)	60 d 组($n=10$)	80 d 组($n=10$)	T2DM 组($n=10$)
TC(mmol/L)	2.02 $\pm$ 0.22	2.04 $\pm$ 0.36	2.06 $\pm$ 0.64	2.11 $\pm$ 0.44	3.00 $\pm$ 0.80 ^{ab}	4.13 $\pm$ 0.23 ^{ac}
TG (mmol/L)	0.87 $\pm$ 0.12	0.88 $\pm$ 0.20	0.89 $\pm$ 0.13	0.90 $\pm$ 0.32	0.94 $\pm$ 0.14 ^{ab}	1.04 $\pm$ 0.23 ^{ac}
LDL-C(mmol/L)	0.22 $\pm$ 0.12	0.27 $\pm$ 0.29	0.26 $\pm$ 0.14	0.27 $\pm$ 0.74	0.54 $\pm$ 0.61 ^{ab}	0.68 $\pm$ 0.49 ^{ac}
FFA(mmol/L)	0.36 $\pm$ 0.22	0.32 $\pm$ 0.59	0.35 $\pm$ 0.33	0.38 $\pm$ 0.44	0.58 $\pm$ 0.45 ^{ab}	0.69 $\pm$ 0.28 ^{ac}
LP(a)(g/L)	2.45 $\pm$ 0.48	2.54 $\pm$ 0.26	2.67 $\pm$ 0.23	2.87 $\pm$ 0.41	3.95 $\pm$ 0.64 ^{ab}	4.02 $\pm$ 0.71 ^{ab}
HDL-C(mmol/L)	1.18 $\pm$ 0.23	1.19 $\pm$ 0.28	1.14 $\pm$ 0.23	1.11 $\pm$ 0.26	0.81 $\pm$ 0.28 ^{ab}	0.63 $\pm$ 0.28 ^{ac}

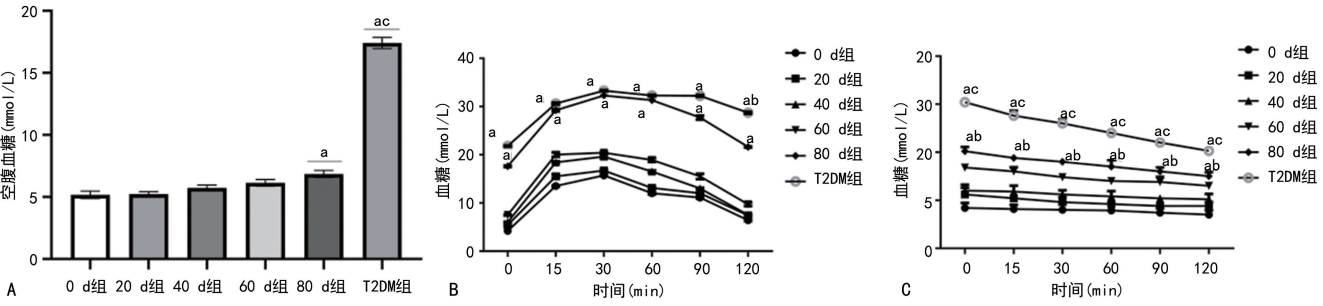
^a: $P<0.05$,与 0 d 组比较;^b: $P<0.05$,与 40 d 组比较;^c: $P<0.05$,与 80 d 组比较。

2.3 各组 DOK1 mRNA 在各组织中的表达水平 比较

与 0 d 组比较,80 d 组、T2DM 组心脏、肝脏、肾脏、骨骼肌组织中 DOK1 mRNA 表达水平明显下降(均 $P<0.05$),40 d 组、60 d 组肝脏组织中 DOK1 mRNA 表达水平明显下降($P<0.05$),T2DM 组胰腺、脂肪组织中 DOK1 mRNA 表达水平明显下降($P<0.05$);各组脾脏、肺和结肠组织中 DOK1 mRNA 表达水平与 0 d 组比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见图 2。

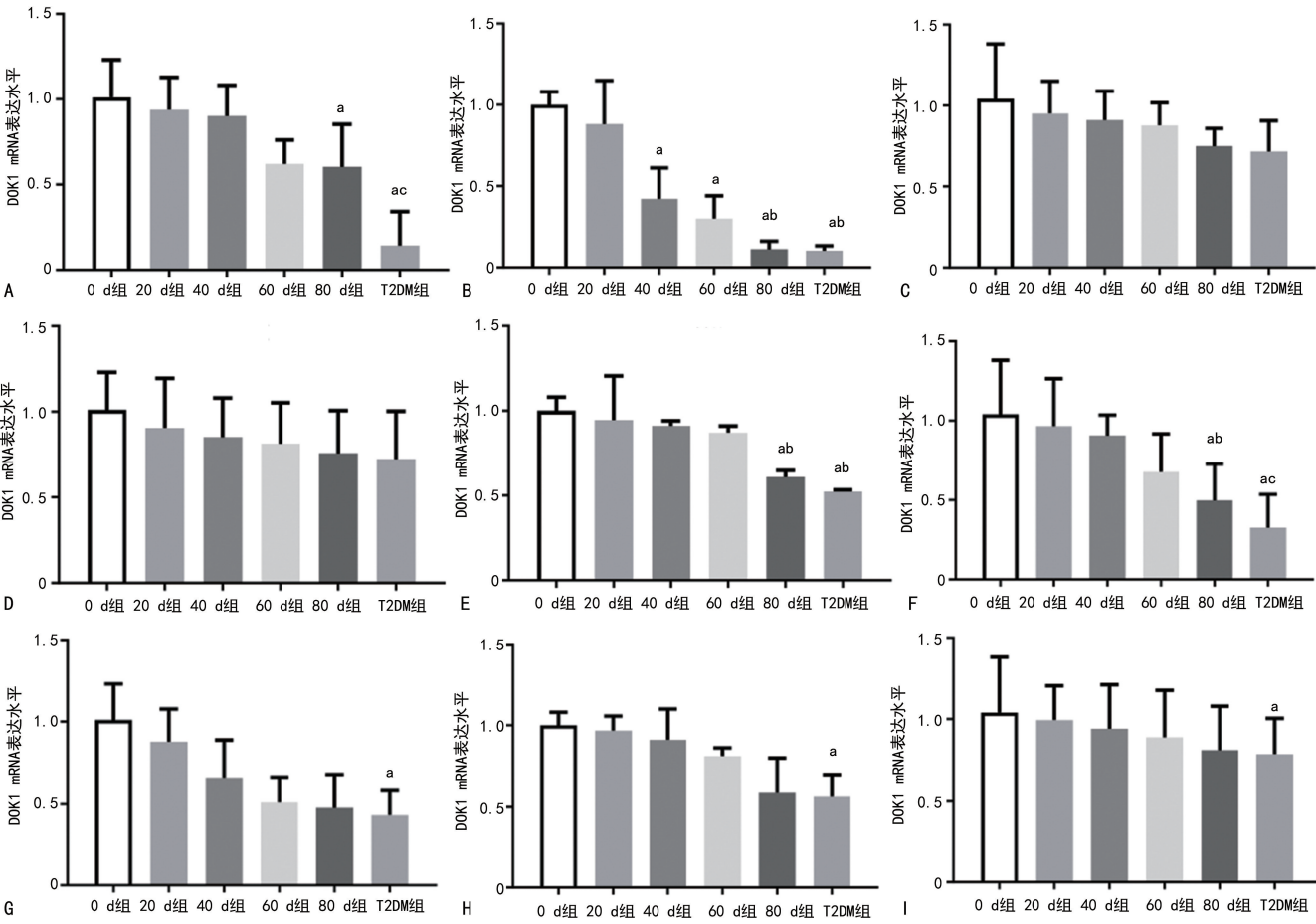
2.4 血清 DOK1 与 TG、TC、HDL-C、LDL-C、LP(a) 和 FFA 的相关性分析

Spearman 相关性分析显示,80 d 与 T2DM 组小鼠 DOK1 与 TG、TC、LDL-C、LP(a) 及 FFA 呈负相关($r=-0.7878,-0.7272,-0.7637,-0.7642,-0.8925,P<0.001$),与 HDL-C 呈正相关($r=0.9613,P<0.001$),见图 3。



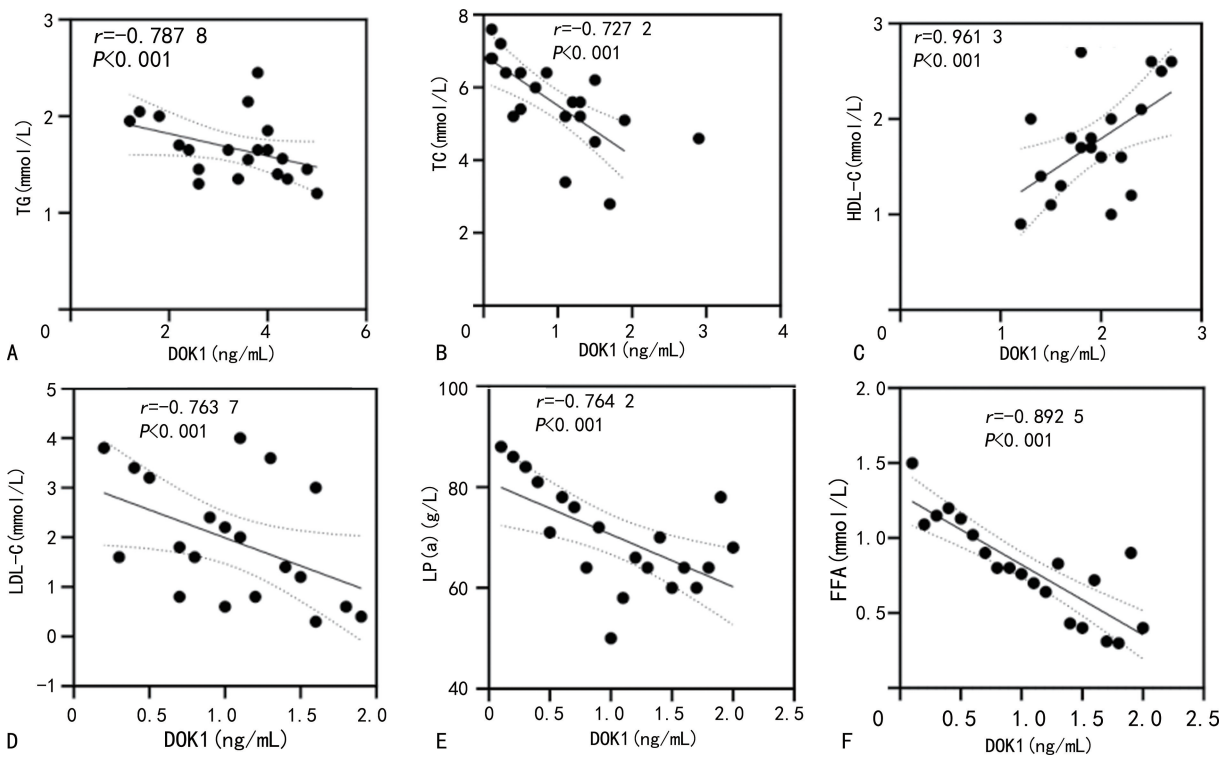
A:空腹血糖;B:IPGTT;C:IPITT;^a: $P<0.05$,与 0 d 组比较;^b: $P<0.05$,与 40 d 组比较;^c: $P<0.05$,与 80 d 组比较。

图 1 各组空腹、IPGTT、IPITT 血糖水平比较



A:心脏;B:肝脏;C:脾脏;D:肺;E:肾脏;F:骨骼肌;G:胰腺;H:脂肪;I:结肠;^a: $P<0.05$,与 0 d 组比较;^b: $P<0.05$,与 40 d 组比较;^c: $P<0.05$,与 80 d 组比较。

图 2 不同组织各组 DOK1 mRNA 表达水平比较



A:血清 DOK1 与 TG 的相关性分析;B:血清 DOK1 与 TC 的相关性分析;C:血清 DOK1 与 HDL-C 的相关性分析;D:血清 DOK1 与 LDL-C 的相关性分析;E:血清 DOK1 与 Lp(a)的相关性分析;F:血清 DOK1 与 FFA 的相关性分析。

图 3 80 d 与 T2DM 组小鼠血清 DOK1 与血脂的相关性分析

3 讨 论

T2DM 发病机制复杂,代谢紊乱贯穿发病始终,涉及脂肪、糖等多种代谢异常^[9]。糖尿病与脂肪代谢紊乱作为全球最常见的慢性代谢性疾病,二者存在深度病理关联与双向促进作用^[10-11]。本研究系统性探讨了 DOK1 在 T2DM 小鼠模型不同组织中的表达变化及其与血脂代谢紊乱的关系,揭示了 DOK1 在糖尿病进程中的组织特异性调控模式及其作为代谢紊乱潜在调控因子的作用。研究结果显示 DOK1 表达水平在糖尿病前期和 T2DM 组小鼠的肝脏、肾脏、骨骼肌、胰腺、脂肪多个代谢关键组织中明显下调,且与 TG、TC、LDL-C 等致动脉粥样硬化指标呈负相关,与 HDL-C 呈正相关。DOK1 mRNA 在 40 d 即出现明显下调,而此时外周血糖尚未明显升高,这一时间点提示,DOK1 降低早于糖耐量受损,可视为高脂负荷后脂质代谢紊乱的启动事件,这些发现为理解糖尿病脂质代谢紊乱的分子机制提供了新视角。

DOK1 可能作为“代谢刹车”分子,在糖脂代谢失衡早期即开始失效,其下调不仅促进肝脏脂质合成,也加速外周脂肪组织的脂解,从而形成“高 FFA-胰岛素抵抗”恶性循环^[12]。该结果与 DOK1 通过抑制细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase,ERK)介导的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ) 磷酸化调节脂肪细胞肥大从而导致高脂饮食

诱导的肥胖和胰岛素抵抗发生的研究结果相吻合^[13]。进一步结合文献报道^[14],推测 DOK1 可能通过 Akt/固醇调节元件结合蛋白 1c(sterol regulatory element-binding protein 1c,SREBP1c)通路调控脂质代谢。在生理状态下,DOK1 可激活 Akt 磷酸化,进而抑制 SREBP1c 介导的脂合成基因[如脂肪酸合成酶(fatty acid synthase,FAS)、长链酰基辅酶 A 合成酶(acyl-coA synthetase long-chain,ACSL)]表达;当 DOK1 水平下调时,Akt 活性降低,SREBP1c 核转位增加,导致肝脏脂质合成亢进和血清 TG 水平升高。同时多项相关研究证实,FFA 的增加与胰岛素的分泌及胰岛素抵抗有着紧密的联系^[15-19]。低功率激光照射能够通过激活 DOK1 来抑制 ERK 的磷酸化作用,进而降低脂肪细胞释放 FFA^[20]。

综上所述,在糖尿病前期至 T2DM 的进展过程中,DOK1 的下调可能削弱了其对脂类分解的抑制作用,导致 FFA 释放增加,从而进一步加剧胰岛素抵抗,加速糖尿病进程。这一发现为理解 DOK1 在糖脂代谢紊乱病理生理学中的多方面作用提供了新的视角,并强调了 DOK1 作为糖脂代谢紊乱治疗潜在靶点的重要性。未来的研究需要进一步探索 DOK1 在调节胰岛素敏感性和脂肪代谢中的具体机制,以及如何通过调节 DOK1 的表达来改善糖尿病相关的脂质代谢紊乱。因此,DOK1 基因可能作为一种新型生物标志物用于糖脂代谢紊乱的早期诊断和预后评估,有助

于监测糖尿病的发展和治疗效果。

参考文献

- [1] COLE J B, FLOREZ J C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(7): 377-390.
- [2] 郭立新. 2021 年糖尿病领域年度重大进展回顾 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2022, 14(1): 1-8.
- [3] OWENS D R, GURUDAS S, SIVARASAD S, et al. IDF diabetes Atlas: a worldwide review of studies utilizing retinal photography to screen for diabetic retinopathy from 2017 to 2024 inclusive [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2025, 226: 112346.
- [4] HOSOOKA T, NOGUCHI T, KOTANI K, et al. DOK1 mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and obesity through modulation of PPAR- γ phosphorylation [J]. *Nat Med*, 2008, 14(2): 188-193.
- [5] CHEHIN M B, FRAIETTA R, LORENZON A R, et al. The insulin signaling pathway is dysregulated in cumulus cells from obese, infertile women with polycystic ovarian syndrome with an absence of clinical insulin resistance [J]. *THER Adv Reprod Health*, 2020, 14: 145-156.
- [6] TIAN X, YE M, CAO Y, et al. Losartan improves palmitate-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes through upregulation of Src phosphorylation [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2017, 125(2): 136-140.
- [7] CHATTERJEE D, D'SOUZA A, ZHANG Y, et al. Interaction analyses of 14-3-3 ζ , DOK1, and phosphorylated integrin β cytoplasmic tails reveal a bi-molecular switch in integrin regulation [J]. *J Mol Biol*, 2018, 430(21): 4419-4430.
- [8] OHSUGI T, WAKAMIYA M, MORIKAWA S, et al. Expression of DOK1, 2, and 3 genes in HTLV-1-infected T cells [J]. *Acta Virol*, 2016, 60(2): 211-213.
- [9] 张娜, 赵美丽. 血清 adipsin 与冠心病合并糖尿病患者冠状动脉易损斑块的相关性 [J]. *重庆医学*, 2025, 54(1): 158-167.
- [10] 朱艳妮, 符畅, 兰连果, 等. 内脏脂肪异常堆积在糖尿病并发症发生发展中的作用研究进展 [J]. *山东医药*, 2024, 64(14): 105-108.
- [11] 和现静, 张琳. 2 型糖尿病合并血脂代谢紊乱患者应用依折麦布片、瑞舒伐他汀联合治疗的效果评价 [J/CD]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2023, 7(23): 35-37.
- [12] HA X, CAI X, CAO H, et al. Docking protein 1 and free fatty acids are associated with insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(11): 1-12.
- [13] 蔡小玲, 王春兰, 哈小琴. DOK1 重组腺病毒通过 DOK1/AKT/SREBP1c 信号通路增强 BRL-3A 细胞胰岛素敏感性 [J]. *川北医学院学报*, 2025, 40(6): 681-685.
- [14] ZHANG Q, KONG X, YUAN H, et al. Mangiferin improved palmitate-induced-insulin resistance by promoting free fatty acid metabolism in HepG2 and C2C12 cells via ppar α ; mangiferin improved insulin resistance [J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 2052675.
- [15] STEFANOVSKI D, PUNJABI N M, BOSTON R C, et al. Glucose homeostasis and free fatty acid metabolism: insights from a novel model [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 625701.
- [16] ALBARDAN L, PLATAT C, KALUPAHANA N S. Role of Omega-3 fatty acids in improving metabolic dysfunctions in polycystic ovary syndrome [J]. *Nutrients*, 2024, 16(17): 2961.
- [17] JIANG X, HUANG L, XING D. Photoactivation of DOK1/ERK/PPAR γ signaling axis inhibits excessive lipolysis in insulin-resistant adipocytes [J]. *Cell Signal*, 2015, 27(7): 1265-1275.
- [18] TIAN X, YE M, CAO Y, et al. Losartan improves palmitate-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes through upregulation of src phosphorylation [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2017, 125(2): 136-140.
- [19] CHUEIRE V B, MUSCELLI E. Effect of free fatty acids on insulin secretion, insulin sensitivity and incretin effect: a narrative review [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2021, 65(1): 24-31.
- [20] ZHOU Y C, LIU J M, ZHAO Z P, et al. The national and provincial prevalence and non-fatal burdens of diabetes in China from 2005 to 2023 with projections of prevalence to 2050 [J]. *Mil Med Res*, 2025, 12(1): 28.