

熊果酸对胰岛素抵抗大鼠糖代谢及肝脏葡萄糖激酶的影响*

吴淑艳, 张杰, 朱德增

(第二军医大学长海医院, 上海 200433)

〔摘要〕目的: 观察熊果酸对大鼠胰岛素抵抗糖代谢的改善及可能作用机制。方法: 采用高脂饲料喂养的方法诱导胰岛素抵抗模型。检测大鼠空腹血糖、空腹胰岛素、口服葡萄糖耐量、肝脏葡萄糖激酶含量, 葡萄糖激酶 mRNA 表达水平, 葡萄糖激酶蛋白表达。计算胰岛素抵抗指数和胰岛素敏感指数。结果: 熊果酸 300mg/(kg·d) 组和熊果酸 150mg/(kg·d) 组空腹胰岛素和胰岛素抵抗指数降低, 胰岛素敏感指数升高, 葡萄糖耐量明显改善, 肝脏葡萄糖激酶含量、mRNA 及蛋白表达增加。结论: 熊果酸对大鼠胰岛素抵抗的改善可能与肝脏葡萄糖激酶表达升高有关。

〔关键词〕熊果酸; 胰岛素抵抗; 肝脏; 葡萄糖激酶

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1000—2723(2011)01—0020—05

胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是指机体组织或靶细胞对胰岛素作用的敏感性和/或反应性降低的病理生理状态。IR 及其继发的代谢紊乱是 2 型糖尿病、脂肪肝、高尿酸血症、高血压及冠心病的共同发病基础^[1-3]。在 IR 早期进行干预和治疗, 是 2 型糖尿病的治疗模式之一。熊果酸 (ursolic acid, UA), 是一类五环三萜类化合物, 在酸味中药山茱萸、山楂、乌梅、五味子中含量丰富, 具有抗肿瘤、降血糖、抗氧化、降血脂、抗动脉粥样硬化等多种药理活性^[4], 也有研究发现小剂量 UA 具有胰岛素增敏的作用^[5]。本实验拟建立高脂饲料诱导的 IR 大鼠模型, 通过比较各用药组与模型对照组肝脏葡萄糖激酶 (glucokinase, GCK) 含量及 GCK mRNA 表达的变化, 探讨 UA 改善 IR 的可能机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物及饲料

SPF 级雄性健康 Wistar 大鼠 60 只, 约 8 周龄, 180~200g, 购于上海斯莱克实验动物有限责任公司, 动物合格证号: SCXK (沪) 2007-0003。基础饲料购于第二军医大学实验动物中心, 高脂饲料按配方 (每 100g 含基础饲料 78.9g, 猪油 10g, 胆固醇 1g, 蛋黄粉 10g, 胆盐 0.1g) 加工, 购于上海斯莱克实验动物有限责任公司。

1.2 药物及试剂

UA 购于上海宏湖贸易有限公司 (批号: HK20090310), 使用前以含 5g/L 羧甲基纤维素钠的 PBS 溶液 (pH 7.4) 分别配制成含 UA 50g/L、25g/L 的混悬液; 盐酸二甲双胍片 (Metformin), 上海信谊制药总厂产品 (批号: 090113A), 使用前采用水磨法, 以含 5g/L 羧甲基纤维素钠的 PBS 溶液 (pH 7.4) 配制成含盐酸二甲双胍 33g/L 的混悬液; 葡萄糖为上海福亿葡萄糖乳品有限公司产品 (批号: 080101); BIO-RAD CareSens 血糖仪、试纸均购于韩国 i-SENS 公司 (型号: GM505B); 胰岛素 ELISA 试剂盒、GCK ELISA 试剂盒、SYBR Green PCR 试剂盒、PCR 引物均为上海达为生物科技有限公司产品 (批号: 200905, 200910, 200908); Trizol Reagent, 美国 Invitrogen 公司产品; Real-time PCR 检测仪, 美国 ABI 公司产品。

1.3 动物分组及处理

动物适应性喂养 7d 后, 60 只 Wistar 大鼠随机分为喂以基础饲料的正常对照组 12 只和喂以高脂饲料的高脂饮食组 48 只。高脂饲料喂养 9 周后, 采用 BIO-RAD CareSens 血糖仪及试纸检测检测各组大鼠空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG), 酶联免疫吸附检测法 (enzyme-linked immunosorbent

* 收稿日期: 2010-05-18 修回日期: 2010-09-28

作者简介: 吴淑艳 (1982~), 女, 山东莱阳人, 主要研究方向: 糖尿病的中西医结合防治。

assay, ELISA)测定空腹血清胰岛素(fasting serum insulin, FINS),并计算胰岛素敏感指数(insulin sensitive index, ISI)和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)评估大鼠IR造模情况。将造模成功的IR大鼠按体质量随机分为4组,每组12只。UA 300mg/(kg·d)组:按300mg/(kg·d)给大鼠灌服浓度为50g/L的UA混悬液,每日7:00~8:00灌胃1次(以下各组灌胃时间与此相同);UA 150 mg/(kg·d)组:按150 mg/(kg·d)灌服浓度为25g/L的UA混悬液;盐酸二甲双胍组:按200mg/(kg·d)灌服盐酸二甲双胍混悬液;模型对照组:等体积灌服含5g/L羧甲基纤维素钠的PBS溶液。以上4组在治疗期间继续喂以高脂饲料,正常对照组12只大鼠继续喂以普通饲料且不进行任何干预,所有大鼠全程自由饮水。

1.4 口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)

用药4周后,各组随机选取6只大鼠,末次给药后禁食6h(7:00-13:00)行OGTT。大鼠称重后将预先配制的50%葡萄糖溶液按2.5g/kg给予大鼠灌胃,剪尾法于灌胃前及后第30, 60, 120min尾静脉采血,检测血糖值,记录并参照文献计算葡萄糖曲线下面积(glucose area under the curve, GAUC), $GAUC = (\text{空腹血糖值} + \text{餐后2 h 血糖值})/2 + \text{餐后0.5 h 血糖值} + \text{餐后1 h 血糖值}$ ^[6]。将已作OGTT的大鼠断颈处死,取同一叶肝脏迅速冻存于液氮中,24h后置于-80℃冰箱保存,待测GCK含量及GCK mRNA表达水平。用药第5周二甲双胍组1只大鼠因灌胃操作不当死亡。用药8周后,将各组剩余大鼠行OGTT,方法同前,留取肝脏组织待测项目同前。

1.5 GCK含量测定

采用ELISA法测定肝脏GCK含量,具体操作参照说明书进行。

1.6 GCKmRNA表达测定

细胞总RNA的提取参照Trizol Reagent说明书,每只大鼠取100mg肝脏组织,1mL Trizol试剂裂解后依次加入氯仿、异丙醇提取总RNA。

逆转录反应根据逆转录反应试剂盒要求进行。取总RNA 4 μL,以Olig(dT)为引物合成cDNA,反应总体积为10 μL。GCK上游引物5'-GGC TTC ACC TTC TCC TTC CC-3';下游引物5'-CAC

ATT GGC GGT CTT CAT AG-3';扩增cDNA产物长度为275 bp。GAPDH上游引物5'-AGA ACA TCA TCC CTG CAT CC-3';下游引物5'-TGG ATA CAT TGG GGG TAG GA-3';扩增cDNA产物长度为309 bp。

PCR所需的酶及缓冲液系统为SYBR Green试剂,按照下列热循环参数进行PCR,55℃ 5min、95℃ 5min、95℃ 15s、60℃ 35s, 40cycles, 60℃延伸1min,做55~95℃的熔解曲线分析。根据绘制的标准曲线得到GCK及GAPDH表达的相对浓度,以GCK与GAPDH相对浓度的比值来反映GCK表达量。mRNA相对表达量 = $2^{-\Delta CT} \times 100\%$, $\Delta CT = \text{目标基因CT值} - \text{内参(GAPDH)CT值}$ 。

1.7 GCK蛋白表达测定

各样本组织在裂解液(20mmol/L Tris-HCL, 150mmol/L NaCl, 1mmol/L EDTA, 1mmol/L EGTA, 1% Triton, 1 μg/mL leupeptin 和 1mmol/L PMSF, pH7.5)中匀浆,离心取上清。BCA法蛋白质定量。浆蛋白的每孔上样量为40 μg总蛋白,12%聚丙烯酰胺凝胶电泳。电压60V, 15min; 100V恒压, 90min。半干转状态下转膜90min(电转液为1L溶液含3.0g Tris, 14.4g甘氨酸, 200mL甲醇)。TBS, 洗涤5min。稀释液为含5%脱脂奶粉的PBST,按比例稀释1:400。4℃,一抗室温孵育2h。PBST洗涤3次,每次5min。抗鼠HRP二抗,稀释液为含5%脱脂奶粉的PBST,稀释1:5000,室温摇晃2h。PBST洗涤3次,每次5min。发光剂,X光胶片曝光,压片约30s,显影,检测目的蛋白浓度。

1.8 统计学方法

所有数据分析采用SPSS13.0统计软件处理,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多组样本均数统计采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义, $P < 0.01$ 表示差异显著。

2 结果

2.1 造模过程中大鼠FBG、FINS、HOMA-IR和ISI变化

与正常对照组比较,高脂饮食组FBG与其差异无统计学意义($P > 0.05$),同时该组FINS、HOMA-IR升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),ISI下降($P < 0.05$),提示高脂饮食组IR抵抗的存在,IR模型建立成功。见表1。

表 1 造模过程中各组大鼠 FBG、FINS、HOMA-IR 和 ISI 变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数/n	FBG (mmol/L)	FINS (mu/L)	HOMA-IR	ISI
正常对照组	12	7.1 ± 0.9	2.07 ± 0.29	0.65 ± 0.11	-2.67 ± 0.16
高脂饮食组	48	6.5 ± 0.9	2.79 ± 0.53 * *	0.82 ± 0.22 *	-2.88 ± 0.27 *

注：与正常对照组比较，* $P < 0.05$ ，* * $P < 0.01$ 。

2.2 OGTT 中大鼠血糖及 GAUC 变化

同期各组间 FBG 差异无显著性意义 ($P > 0.05$)，模型对照组糖负荷血糖值明显偏高，表明对葡萄糖的耐受量明显降低，是葡萄糖耐量减低状态。与同期模型对照组比较，各用药组糖负荷后血糖值及 GAUC 均不同程度降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与同期二甲双胍组相比，UA300mg/ (kg

· d) 组和 UA 150mg/ (kg · d) 组血糖值无显著性差异 ($P > 0.05$)，用药 8 周后，UA300mg/ (kg · d) 组 GAUC 高于二甲双胍组 ($P < 0.05$)。UA300mg/ (kg · d) 组和 UA 150mg/ (kg · d) 组间比较差异无显著性意义 ($P > 0.05$)，提示熊果酸可改善胰岛素抵抗大鼠的 IGT 状态。见表 2。

表 2 用药后各组大鼠 OGTT 中血糖及 GAUC 变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n	FBG/ (mmol/L)	30min/ (mmol/L)	60min/ (mmol/L)	120min/ (mmol/L)	GAUC/ mmol/ (L · h)
正常对照组	4w	6	6.35 ± 0.48	7.40 ± 0.70	8.42 ± 0.90	7.77 ± 0.72	22.73 ± 2.10
	8w	6	7.10 ± 0.90	8.80 ± 0.66	8.68 ± 0.59	7.73 ± 0.82	24.58 ± 0.82
模型对照组	4w	6	6.45 ± 0.45	8.10 ± 0.53	9.55 ± 0.79	8.65 ± 0.38	25.29 ± 1.41
	8w	6	6.87 ± 0.85	10.82 ± 1.59	9.83 ± 0.78	9.07 ± 0.76	28.34 ± 2.76
二甲双胍组	4w	6	6.03 ± 0.67	7.12 ± 1.05 ^Δ	8.25 ± 0.92 ^Δ	7.53 ± 0.95 ^{ΔΔ}	21.82 ± 3.39 ^{ΔΔ}
	8w	5	6.18 ± 0.44	7.60 ± 0.93 ^{ΔΔ}	7.22 ± 0.63 ^{ΔΔ}	7.84 ± 0.40 ^{ΔΔ}	21.66 ± 1.61 ^{ΔΔ}
UA300mg/ (kg · d) 组	4w	6	6.05 ± 0.82	7.28 ± 0.91	8.42 ± 0.99 ^Δ	7.55 ± 0.80 ^Δ	22.49 ± 2.22 ^Δ
	8w	6	6.78 ± 0.74	8.67 ± 1.09 ^{ΔΔ}	8.80 ± 1.52	7.73 ± 0.40 ^{ΔΔ}	24.38 ± 2.57 ^{ΔΔ▲}
UA150mg/ (kg · d) 组	4w	6	6.10 ± 0.38	7.23 ± 0.79	8.25 ± 0.72 ^Δ	7.52 ± 0.34 ^{ΔΔ}	22.12 ± 1.6 ^Δ
	8w	6	6.52 ± 0.66	7.92 ± 0.59 ^{ΔΔ}	7.65 ± 0.57 ^{ΔΔ}	7.93 ± 0.93 ^Δ	22.50 ± 1.04 ^{ΔΔ}

注：与模型对照组比较， $\Delta P < 0.05$ ， $\Delta\Delta P < 0.01$ ；与二甲双胍组比较， $\blacktriangle P < 0.05$ ， $\blacktriangle\blacktriangle P < 0.01$ 。

2.3 GCK 含量

UA300mg/ (kg · d) 组和 UA 150mg/ (kg · d) 组及用药 8 周后二甲双胍组 GCK 含量高于同期模型对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。UA300mg/ (kg · d) 组 GCK 含量明显高于二甲双胍组 ($P <$

0.01)。见表 3。提示 UA 能够增加 GCK 含量。

2.4 GCK mRNA 表达

与模型对照组比较，各用药组 GCK mRNA 表达增强，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示 UA 能够增加 GCKmRNA 的表达。

表 3 用药后各组大鼠 GCK 含量和 GCK mRNA 表达变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n	GCK/(pg/mg)	GCK mRNA
正常对照组	4w	6	68.76 ± 4.84	1.35 ± 0.56
	8w	6	69.56 ± 7.99	1.29 ± 0.55
模型对照组	4w	6	40.06 ± 2.28	0.39 ± 0.13
	8w	6	39.08 ± 3.92	0.51 ± 0.36
二甲双胍组	4w	6	47.63 ± 3.38	0.99 ± 0.43 ^Δ
	8w	5	42.55 ± 4.65 ^{ΔΔ}	1.12 ± 0.36 ^Δ
UA300mg/(kg·d)组	4w	6	53.59 ± 1.70 ^{ΔΔ▲▲}	1.13 ± 0.30 ^Δ
	8w	6	54.26 ± 7.00 ^{ΔΔ▲▲}	1.09 ± 0.26 ^Δ
UA150mg/(kg·d)组	4w	6	49.97 ± 3.31 ^{ΔΔ}	0.98 ± 0.38 ^Δ
	8w	6	46.02 ± 8.35 ^Δ	1.00 ± 0.27 ^Δ

注：与模型对照组比较， $\Delta P < 0.05$ ， $\Delta\Delta P < 0.01$ ；与二甲双胍组比较， $\Delta P < 0.05$ ， $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

2.5 GCK 蛋白表达

Western blot 结果显示，模型对照组肝组织 GCK 蛋白表达低于各用药组，经 UA 干预后，GCK 蛋白表达升高。见图 1，图 2。

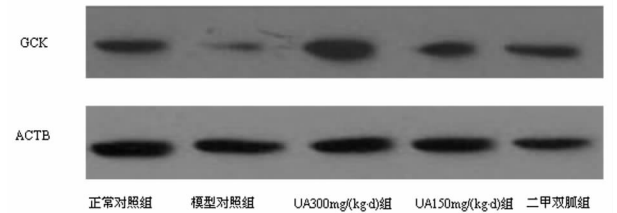


图 1 用药 4 周后各组大鼠肝脏 GCK 蛋白表达

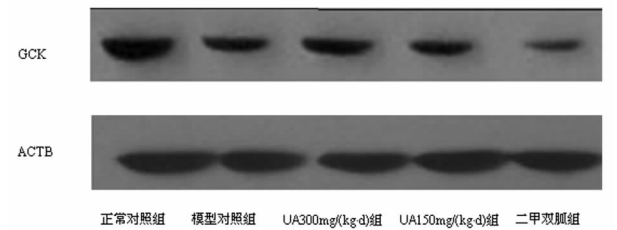


图 2 用药 8 周后各组大鼠肝脏 GCK 蛋白表达

3 讨论

IR 主要表现为外周组织对胰岛素敏感性下降及葡萄糖利用障碍。IR 及其继发的糖、脂代谢紊乱可先于糖尿病存在，如能在早期进行干预和治疗 IR 则可有效降低或延缓糖尿病、心血管疾病等多

种代谢性疾病的发生与发展。近年来，中医学者对中医药防治 IR 进行了探索，为中西医结合防治 IR 奠定了基础^[8]。我们在酸味中药复方治疗 2 型糖尿病实验研究中发现，该方能够有效改善 IR，调节糖、脂代谢^[9-10]，其组成药物山茱萸、山楂、乌梅、五味子中含有大量 UA。在研究治疗糖尿病院内制剂“酸克糖颗粒”时也发现其中的主要活性成分为熊果酸，并以熊果酸作为质控标准^[11]。因此，我们开展了熊果酸改善 IR 的进一步研究。

目前，大多数学者认为，高脂饮食诱导的 IR 模型较为可靠、稳定，而且价格低廉，比较适于 IR 的研究^[12]。高脂饮食诱导模型中脂肪提供的热量最高可达 60%，模型主要表现为高体重、血脂异常、高胰岛素血症、糖耐量减低^[13]。有研究显示高脂饮食诱导模型完全符合 IR 的主要病理生理特征^[14]。由于饮食因素在 IR 的发病中具有非常重要的地位，因此模拟人类 IR 的饮食因素造模是合理的。该模型和人类肥胖时出现的 IR 病因学相似^[15]，在人类 IR 研究中发挥了重要作用。

GCK 是己糖激酶的同工酶，主要在成熟肝细胞及胰岛 β 细胞中表达，它是糖代谢和胰岛素分泌调节的关键酶，也是糖酵解途径的第一个限速酶。肝细胞内的 GCK 活性及含量改变导致的细胞内葡萄糖代谢改变，可间接调节胰岛素分泌，因而该酶也有葡萄糖感受器之称^[16]。此外，肝脏 GCK 受胰岛素调节，胰岛素分泌增多，GCK 活性增强，促进肝糖原合成，抑制肝脏糖异生，维持血糖稳态^[17]。由此可见，GCK 是通过调节胰岛素释放和促进肝脏葡萄糖代谢的双重作用机制降低血糖，在维持血糖稳态过程中发挥重要作用^[18-19]。如果能找到一种可以提高 GCK 含量的药物，将对 IR 及糖尿病的治疗产生积极影响。

中医通过整体调节改善人体的病理状态，在治疗 IR 方面有其优势和前景^[20]。从本实验结果可以看出，对于高脂饮食所致 IR 大鼠，经 UA 治疗后大鼠糖耐量减低状态改善，胰岛素敏感性增加，葡萄糖代谢紊乱得到改善；经 UA 干预大鼠 GCK 含量升高，GCK 蛋白及 GCK mRNA 的表达增强可能是其改善 IR 糖代谢紊乱的分子机制之一。

本实验初步阐明了 UA 通过调节胰岛素释放和促进肝脏葡萄糖的代谢而改善 IR 的作用机制，为临床应用 UA 改善 IR 提供了一定的实验依据。

[参考文献]

- [1] Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real - time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta C_T$ method [J]. *Methods*, 2001, 25 (4): 402 - 408.
- [2] Mendez - Sanchez N, Chavez - Tapia NC, Motola - Kuba D, *et al.* Metabolic syndrome as a risk factor for gallstone disease [J]. *World Gastroenterol*, 2005, 11 (11): 1653 - 1657.
- [3] 窦爱霞, 陆伦根. 胰岛素抵抗和非酒精性脂肪性肝病研究进展 [J]. *世界华人消化杂志*, 2006, 14 (12): 1197 - 1202.
- [4] 孟艳秋, 陈瑜, 王赓, 等. 熊果酸的研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2007, 1 (16): 25 - 28.
- [5] Jung SH, Ha YJ, Shim EK, *et al.* Insulin - mimetic and insulin - sensitizing activities of a pentacyclic triterpenoid insulin receptor activator [J]. *Biochem J*. 2007; 403 (Pt2): 243 - 250.
- [6] 李光伟, 潘孝仁, Stephen Lillioja, 等. 检测人群胰岛素敏感性的一项新指数 [J]. *中华内科杂志*, 1993, 32 (10): 656 - 660.
- [7] Tian Z, Lin G, Zheng RX, *et al.* Anti - hepatoma activity and mechanism of ursolic acid and its derivatives isolated from *Aralia decaisneana* [J]. *World J Gastroenterol*. 2006, 12 (6): 874 - 879.
- [8] 王树海, 王文健. 胰岛素抵抗的发病机制及中西医结合防治策略 [J]. *中西医结合学报*, 2004, 2 (1): 14 - 16.
- [9] 周亚兵, 罗若茵, 赵莉, 等. 酸味中药复方对实验性 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2005, 25 (5): 441 - 444.
- [10] 周亚兵, 朱德增, 罗若茵, 等. 酸味中药复方对 2 型糖尿病大鼠糖代谢的调节作用 [J]. *成都中医药大学学报*, 2004, 27 (1): 13 - 16.
- [11] 全山丛, 郭旻, 朱德增, 等. 酸克糖颗粒的质量标准研究 [J]. *药学服务与研究*, 2004, 4 (11): 36 - 38.
- [12] Storlen LH, Pan DA, Kusunoki M, Cooney GJ. Effects of Benfluorex on in vivo patterns of insulin resistance induced by diet rich in fat or fructose [J]. *Diabetes Metab Rev*, 1993, 9 (Suppl 1): 65S - 72S.
- [13] De Fronzo RA, Tobin JD, Anadres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance [J]. *Am J Physiol*, 1979, 237: E214 - E332.
- [14] Storlen LH, James DE, Burleighy KM, Chisholm DJ, Kraegen EW. Fat feeding causes widespread in vivo insulin resistance, decreased energy expenditure, and obesity in rats [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 1986, 251: E576 - E583.
- [15] Oakes ND, Kennedy CJ, Jeninks AB, Laybutt DR, Chisholm J, Kraegen EW. A new antidiabetic agent, BRL49653, reduces lipid availability and improves insulin action and glucoregulation in the rats [J]. *Diabetes*, 1994, 43 (10): 1203 - 1210.
- [16] 王春波, 陆付耳, 冷三华, 等. 小檗碱对 HepG2 细胞葡萄糖激酶活性及其 mRNA 表达的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2007, 23 (9): 1145 - 1147.
- [17] Tappy L, Gleichmann H. GLUT2 in pancreatic islets: crucial target molecule in diabetes induced with multiple low doses of streptozotocin in mice [J]. *Diabetes*, 1998, 47 (1): 50 - 56.
- [18] Catherine A, Andrew H, Simone B, *et al.* Glucokinase is an integral component of insulin granules in glucose - responsive insulin secretory cells and does not translocate during glucose stimulation [J]. *Diabetes*, 2004, 53: 2346 - 2352.
- [19] An - chu Chang, Yuka Fujimoto, Kayano Igawa, *et al.* Rapid translocation of hepatic glucokinase in response to intraduodenal glucose infusion and changes in plasma glucose and insulin in conscious rats [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004, 286: G627 - G634.
- [20] 王文健. 代谢综合征的中西医防治 [J]. *中西医结合学报*, 2004, 2 (5): 390 - 395.

(编辑: 迟 越)

Effects of Ursolic Acid on Glucose Metabolism and Expression of Glucokinase in the Liver of Insulin Resistance Rats

WU Shu - yan, ZHANG Jie, ZHU De - zeng

(Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[**ABSTRACT**] Objective: To observe the effect of ursolic acid on insulin resistance and possible mechanisms. Methods: The insulin resistance model were made by high fat diet. Detect the fasting blood glucose (FBG), fasting serum insulin (FIN), the oral glucose tolerance test (OGTT), the content of the liver glucokinase, the expression of mRNA and protein of glucokinase. Calculate insulin sensitivity index (ISI) and insulin resistance index (HOMA - IR). Results: In ursolic acid 300mg/ (kg · d) group and ursolic acid 150mg/ (kg · d) group, the results of FINS, HOMA - IR were decreased, ISI was incresed, and OGTT was improved. The levels of glucokinase content, mRNA and protein expression in the liver were elevated obviously. Conclusion: It is suggested that the therapeutic effects of ursolic acid on insulin resistance might be related to the glucokinase expression in the liver of insulin resistance rats.

[**KEY WORDS**] ursolic acid; insulin resistance; liver; glucokinase