

DOI: 10.13376/j.cblls/2021070

文章编号: 1004-0374(2021)05-0667-10

天然产物对2型糖尿病的降血糖作用机制分析

张蒙¹, 寇现娟^{2*}

(1 武汉体育学院研究生院, 武汉 430079; 2 武汉体育学院健康科学学院, 运动训练监控湖北省重点实验室, 武汉 430079)

摘要: 2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种以持续性高血糖、胰岛素绝对缺乏或相对缺乏为特征的常见慢性代谢性疾病, 其发病机制尚不完全明确。传统的降糖药物虽有一定的治疗效果, 但 T2DM 患者长期服用会对机体产生一定的不良反应。近年来发现, 天然产物不仅来源广泛, 且具有降血糖、改善胰岛素抵抗等特点, 作用温和并无毒无害, 具有一定的抗 T2DM 特性。现对 T2DM 的主要发病机制及具有不同降血糖作用的天然产物进行分类综述, 阐述天然产物在 T2DM 的防治及其潜在作用机制方面的研究进展, 以期为 T2DM 的治疗提供新思路, 为新型相关降糖药物的研发提供参考。

关键词: 2型糖尿病; 胰岛素抵抗; 降血糖; 天然产物; 作用机制

中图分类号: R284; R285; R587.1 **文献标志码:** A

Analysis of the mechanism of natural products on lowering blood glucose of type 2 diabetes mellitus

ZHANG Meng¹, KOU Xian-Juan^{2*}

(1 Graduate School, Wuhan Sports University, Wuhan 430079, China; 2 Hubei Key Laboratory of Sport Training and Monitoring, College of Health Science, Wuhan Sports University, Wuhan 430079, China)

Abstract: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a common chronic metabolic disease characterized by persistent hyperglycemia, absolute or relative lack of insulin, and its pathogenesis is not fully clear. Although traditional hypoglycemic drugs have a certain therapeutic effect on T2DM patients, its long-term use will produce certain adverse effects to the body. In recent years, it has been discovered that the source of natural products is extensive. Natural products, which are mild and harmless, can lower blood glucose, improve insulin resistance, and have some anti-T2DM properties. In order to provide new ideas for the treatment of T2DM and provide guidance for diabetes drugs development, this paper classify and summarize the main pathogenesis of T2DM and the natural products with different hypoglycemic effects, systematically review the research progress of natural products in the prevention and treatment of T2DM and its potential mechanism.

Key words: type 2 diabetes mellitus; insulin resistance; hypoglycemic; natural product; mechanism

糖尿病是一种由于胰岛素分泌缺陷或胰岛素作用障碍所致的以高血糖为特征的慢性代谢性疾病, 近年来一直威胁着人们的健康安全^[1]。尤其是 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM), 约占糖尿病总数的 90%^[2]。据国际糖尿病联盟 (international diabetes federation, IFD) 最新统计, 2019 年, 全球约 4.63 亿成年人患有糖尿病, 约 420 万人死于糖尿病或其并发症; 预计到 2030 年, 糖尿病患者会达到 5.784 亿; 到 2045 年, 将有可能突破 7 亿^[3]。长

期高血糖会引发多种脏器的并发症, 如心血管疾病、糖尿病周围神经病、糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病等^[4]。目前临床上仍以单独或联合用药为主, 且长期使用对患者有大的毒副作用。从前期学者提出的糖尿病治疗原则的三驾马车, 到目前世界上公认

收稿日期: 2020-12-11; 修回日期: 2021-01-04

基金项目: 国家自然科学基金项目(81601228)

*通信作者: E-mail: kouxianjuan@126.com

的五驾马车原则,两者均强调了饮食干预在糖尿病治疗中的重要地位。天然产物因具有降低血糖、延缓糖尿病并发症,且无毒副作用的优势,已成为预防和治疗糖尿病的研究热点^[5-6]。常见的包括桑叶多糖、原花青素、小檗碱、石斛等天然产物在降血糖、改善胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)方面均具有理想的效果。本文将从T2DM的发病机制出发,以不同降血糖作用途径为中心,将天然产物的功能分门别类加以阐述,以期对糖尿病药物的研发提供思路。

1 T2DM发病机制(图1)

糖尿病的诱发因素较多,且发病机制复杂,包括酗酒、缺乏锻炼、遗传等均可成为糖尿病的危险因素^[7],但主要的机制可以归纳为以下几个方面:(1) IR。IR是T2DM发病的始动因素,因为胰岛素是体内唯一可降低血糖的激素,在维持血糖平衡中发挥了重要的作用。正常情况下,体内血糖升高,会促进胰岛素与细胞表面的胰岛素受体相结合,使葡萄糖进入细胞加速糖原合成,降低血糖水平。当机体组织对胰岛素反应敏感性降低,正常量的胰岛素不足以使靶细胞产生正常的胰岛素应答,导致胰岛素受体后信号转导障碍,使葡萄糖利用率下降,产生了典型症状高血糖^[8]。(2) 氧化应激(oxidative stress,

OS)。胰岛素可抑制脂肪分解,当机体存在IR,该作用减弱致使脂肪分解增强,游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)增多,FFA的脂毒性损伤靶器官,进而会引发糖脂代谢紊乱。在高浓度FFA和高血糖状态下,机体会产生大量的自由基,增加活性氧(reactive oxygen species, ROS)及活性氮(reactive nitrogen species, RNS)的含量,使胰岛 β 细胞的抗氧化能力失衡,产生OS损伤。(3)胰岛 β 细胞功能障碍。ROS的升高会促使蛋白质变性,损伤胰岛 β 细胞,降低其生物功能,出现功能障碍^[9]。胰岛 β 细胞的数量减少或胰岛素的数量或质量出现异常,均可直接导致胰岛素缺乏。(4)炎症反应。在糖脂代谢紊乱及OS的刺激下,胰岛 β 细胞极易受到损伤,继而出现炎症反应。已有研究发现,炎症因子的升高可以预测T2DM的发生^[10]。(5)细胞凋亡。高血脂可以促进神经酰胺的合成,产生大量的一氧化氮,加上胰岛 β 细胞的内源性抗氧化能力较差,胰岛 β 细胞极易凋亡^[11-12]。除此之外,诸如自噬^[13]、DNA甲基化^[14]、microRNAs等^[15]均是T2DM的发病因素,它们往往相互作用,互相影响,最终导致T2DM的发生。

2 不同天然产物的降血糖作用机制分析(图2)

2.1 以胰岛 β 细胞为靶点,促进胰岛素分泌的天然产物

2.1.1 改善胰岛 β 细胞的分泌功能

当有胰岛素刺激时,机体会通过胰岛素信号转导途径,引起相关激酶活化以及葡萄糖转运体易位等过程,促进靶细胞摄取葡萄糖。高糖及高脂是导致胰岛 β 细胞分泌功能障碍的主要因素。持续高血糖会增加ROS的产生,ROS可通过下调转录因子胰岛素促进因子-1(pancreatic duodenal homeobox-1, PDX-1)和肌腱膜纤维肉瘤癌基因同系物A(v-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog A, MaFA)的表达或抑制它们与胰岛素启动子结合,减少胰岛素的合成和分泌^[16-17]。长期的高糖刺激条件下,胰岛 β 细胞对葡萄糖的敏感性下降,使得胰岛素的合成与分泌效率降低。体外实验表明,25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的富含单体儿茶素的可可黄烷醇可提高葡萄糖刺激下原代大鼠胰岛 β 细胞胰岛素的分泌效率,改善胰岛 β 细胞氧化还原状态,诱导核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid-2 related factor 2, Nrf2)核转移,改善胰岛素的分泌量^[18]。另有体外实验表明,在20 mmol/L葡萄糖刺激下,用荷叶甲醇提取物的活性成分儿茶素(25~150 $\mu\text{g}/\text{mL}$)处理HIT-T15

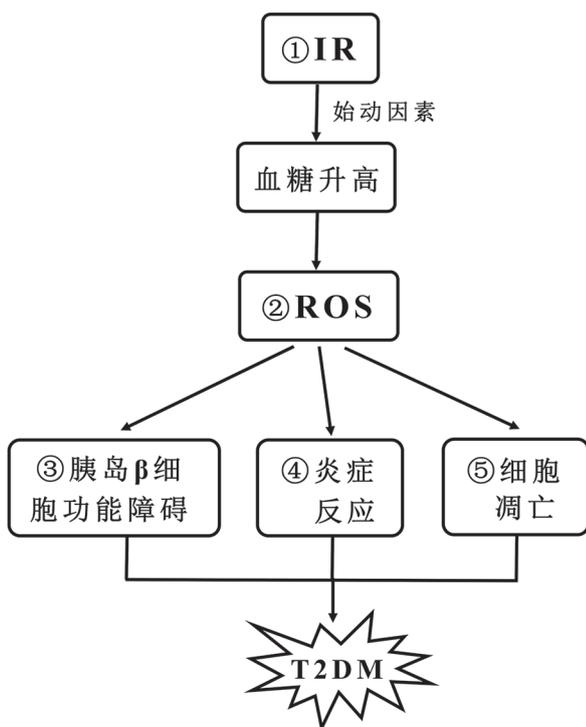


图1 T2DM的主要发病机制

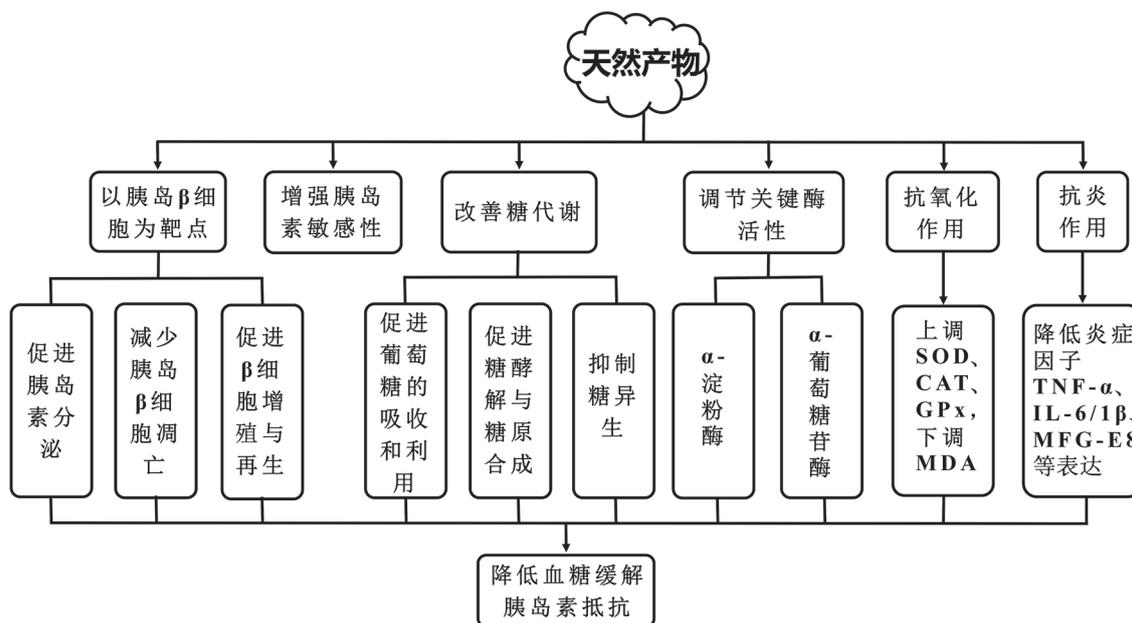


图2 不同天然产物的降血糖作用途径

细胞或人胰岛 β 细胞4 h, 能呈剂量依赖性地增强胰岛素的分泌量^[19]。中草药罗勒叶的提取物具有促进胰岛素分泌的功效^[20]。中药姜黄的多酚提取物姜黄素治疗8周能够显著降低T2DM大鼠的空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)和餐后2 h血糖水平, 明显改善糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平和血脂异常, 并通过调节血清中7种miRNAs的表达, 改善胰岛素的代谢分泌过程, 调节糖脂代谢^[21]。另有研究表明, 将霍山石斛多糖以50、100和200 mg/kg的剂量对四氧嘧啶致糖尿病小鼠连续灌胃12 d, 小鼠的空腹血糖水平降低, 抗氧化能力明显提高, 有助于减轻胰岛的病理损伤^[22]。长期高剂量的甜叶菊叶子提取物甜菊糖苷可呈剂量依赖性地调节高脂联合STZ诱导T2DM大鼠的高血糖及高脂血症, 促进胰岛素分泌, 增加糖耐量, 增强抗氧化能力^[23]。海带多糖具有降血糖作用, 其机制可能是通过减轻糖尿病小鼠胰岛 β 细胞的损伤程度来刺激胰岛素的再分泌^[24]。另有实验表明, 肉桂提取物中的三聚体原花青素(12.5~50 $\mu\text{g}/\text{mL}$)可呈剂量依赖性地增加棕榈酸或 H_2O_2 处理的胰岛 β 细胞的细胞活力, 减少胰岛 β 细胞中ROS的积累, 促进胰岛 β 细胞合成与分泌胰岛素^[25]。仙人掌果多糖^[26]则可通过增加STZ诱导糖尿病大鼠的胰岛 β 细胞数量, 改善胰岛素分泌, 调节血脂代谢。研究表明, 从中药黄连中分离提取出的生物碱类黄连碱和小檗碱(100 mg/kg, 治疗14 d), 可通过调节高脂联合

STZ诱导T2DM小鼠结肠组织和胰岛 β 细胞中色氨酸羟化酶1(tryptophan hydroxylase 1, TPH1)的表达发挥降糖作用^[27]。以上研究表明, 天然产物可通过改善胰岛 β 细胞的分泌功能, 提高机体消耗葡萄糖的能力, 降低血糖。

2.1.2 降低胰岛 β 细胞凋亡

细胞凋亡是由基因严格控制的自主有序的死亡过程, 涉及一系列基因的激活、表达以及调控等。B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)主要是通过调节线粒体内外膜的通透性来抑制细胞凋亡, 相反, 促细胞凋亡蛋白caspase-3是细胞凋亡过程中最终的执行者, 两者在细胞凋亡过程中起关键作用^[28]。高浓度FFA可以增加胰岛 β 细胞内神经酰胺的浓度, 激活NF- κB , 促进合成诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS), 增加NO含量, 最终促进胰岛 β 细胞的凋亡^[29]。当胰岛 β 细胞的凋亡达到一定水平, 就会影响其正常的生理功能。研究表明, 植物多糖可通过抑制胰岛 β 细胞凋亡来促进胰岛素分泌^[30]。桑叶多糖^[31-32]能通过上调STZ糖尿病大鼠Bcl-2 mRNA的表达, 抑制caspase-3的表达, 来减少胰岛 β 细胞的凋亡, 改善胰岛素分泌。石斛多糖具有降低糖尿病患者血糖和血脂水平, 抑制细胞凋亡的作用^[33]。黄精多糖^[34]可通过抑制STZ糖尿病大鼠caspase-3的表达, 增加血清胰岛素含量, 降低空腹血糖水平。鲍姆桑黄孔菌大米发酵菌丝体中提取出的化合物原儿茶醛和黄芩素可降

低 HepG2 细胞中肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的表达水平, 避免因一氧化氮生成过多而造成胰岛 β 细胞的凋亡^[35]。此外, 用葡萄籽原花青素 (125、250、500 mg/kg) 灌胃处理 16 周可降低 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和 caspase-12 的活性来缓解糖尿病大鼠胰腺的细胞凋亡^[36]。因此, 天然产物可减少胰岛 β 细胞凋亡, 提高机体胰岛素的分泌率, 改善 IR, 有效降低血糖。

2.1.3 促进胰岛 β 细胞的保护和修复、增殖及再生

不单是胰岛 β 细胞数量减少会影响胰岛素分泌, 当胰岛 β 细胞的结构和功能受损时, 胰岛素的分泌量同样会受到影响。正常情况下, 健康成人体内的胰岛 β 细胞数量处于动态平衡之中, 胰岛 β 细胞的再生可从细胞水平解决胰岛素不足的问题。目前, 体内胰岛 β 细胞增殖主要是通过残留胰岛 β 细胞的自我再生、 α 细胞转分化为胰岛 β 细胞、干细胞分化为胰岛 β 细胞等方式来维持胰岛 β 细胞群的动态平衡^[37]。桦褐孔菌多糖能通过修复胰岛 β 细胞, 促进胰岛素分泌, 降低糖尿病小鼠的血糖水平^[38]。甜玉米芯多糖可以有效调节糖尿病大鼠的血糖水平, 改善葡萄糖耐受程度, 修复损伤的胰岛组织^[39]。天然黄酮类化合物槲皮素具有良好的抗氧化作用, 能抑制 OS 和内质网应激的发生, 减少 ROS 对胰岛 β 细胞的损伤^[40]。小刺猴头菌多糖具有改善糖代谢和修复胰岛 β 细胞的作用, 可改善四氧嘧啶小鼠的高血糖症状^[41]。卫矛科药用植物五层龙其根茎提取物芒果苷^[42] 的抗氧化能力对胰岛 β 细胞有一定的保护作用。此外, 芒果苷还可显著提高成年和老年 C57BL/6J 雄性小鼠 (均切除其 70% 的胰腺) 细胞周期相关调节因子 CD1、CD2 和细胞周期蛋白依赖性激酶 4 (cyclin-dependent kinase 4, CDK4) 的表达, 促进胰岛 β 细胞增殖, 改善小鼠的血糖、糖耐量以及胰岛素分泌水平^[43-44]。番石榴叶总黄酮可上调神经元素 3 转录因子相关基因的表达, 促进胰岛 β 细胞再生, 增加胰岛 β 细胞的数量^[45]。苦竹叶黄酮可提高四氧嘧啶致 T2DM 小鼠的抗氧化能力, 对胰岛 β 细胞起到保护作用^[46]。故天然产物可通过促进胰岛 β 细胞的保护和修复、增殖及再生, 从细胞水平上解决分泌胰岛素细胞数量不足的问题, 满足身体对胰岛素的需求, 达到控制血糖水平的目的。

2.2 增强胰岛素敏感性的天然产物

进餐后血液中葡萄糖浓度升高会刺激机体分泌胰岛素, 当机体长期摄入过量的碳水化合物, 会导致体内的胰岛素受体 (insulin receptor, InsR) 对胰岛

素的敏感度降低, 即胰岛素敏感度下降。当胰岛素无法与靶细胞表面的特异性 InsR 结合, 胰岛素的生理功能就会大幅度降低甚至完全失效, 故 InsR 的数量以及与靶细胞特异性结合的能力均影响机体的降血糖效率。当机体仍感知高血糖状态, 便会促使胰岛 β 细胞分泌更多的胰岛素, 最终形成高胰岛素血症。已有研究表明, 黄连提取物小檗碱可通过上调 InsR 的表达, 增加外周组织胰岛素的敏感性, 降低 T2DM 患者的 FBG、HbA1c 水平^[47]。巴氏蘑菇多糖能通过增加胰岛素敏感性, 促进胰岛素分泌, 来缓解机体糖脂紊乱, 改善糖尿病的高血糖症状^[48]。白术多糖能够有效降低 db/db T2DM 小鼠的 FBG, 降低血浆胰岛素水平, 增加胰岛素敏感性指数^[49]。南瓜多糖可增加胰岛素受体的敏感性, 降低对胰岛素的要求, 从而降低血糖水平^[50]。肉桂提取物可呈剂量依赖性地增强靶细胞对胰岛素的敏感性, 显著降低 T2DM 大鼠的血糖水平^[51]。大白栓菌乙酸乙酯的降糖活性显著, 其机制可能与提高胰岛素敏感性, 加速糖代谢有关^[52]。此外, 葡萄籽原花青素提取物能够降低高脂诱导大鼠血浆和白色脂肪组织中促炎因子 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、TNF- α 和白细胞介素 -6 (IL-6) mRNA 表达, 上调抗炎因子脂联素, 增加胰岛素敏感性^[53]。以上研究提示, 天然产物可通过提高胰岛素敏感性来增加机体的降血糖效率, 维持血糖稳定, 改善 IR。

2.3 改善糖代谢的天然产物

2.3.1 促进靶细胞对葡萄糖的吸收和利用

葡萄糖的跨膜转运主要依靠细胞膜上的葡萄糖转运载体 (glucose transporter, GLUT) 进行异化扩散进入细胞, 其中 GLUT2 主要存在于肝脏细胞和胰岛 β 细胞, GLUT4 主要存在于骨骼肌和脂肪细胞。激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 信号通路, 可抑制葡萄糖合成, 促进葡萄糖分解, 改善 IR。磷酸化的 AMPK 和蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 可以促进葡萄糖转运体从细胞质向细胞膜移位, 加速细胞对葡萄糖的吸收。研究表明, 与二甲双胍相比, 芒果苷及其芒果苷元 norathyriol 能刺激肌管细胞 L6 中 AMPK 磷酸化, 促使 GLUT4 易位, 增加细胞对葡萄糖的消耗^[54]。桑叶多糖可通过上调高糖高脂联用 STZ 糖尿病大鼠 GLUT4 的表达, 增加葡萄糖的利用率来降低血糖^[55]。黑豆种皮原花青素提取物的三聚体和四聚体不仅能够激活 ICR 小鼠 AMPK 信号通路, 增加比目鱼肌中 GLUT4 的表达^[56], 还可以提高 KK-Ay 小鼠骨骼

肌细胞中 AMPK α 和 GLUT4 的表达, 促进葡萄糖吸收^[57]。临床研究表明, 轻度 T2DM 患者和中度 T2DM 患者连续口服中药黄连的主要活性成分黄连素 3 个月(每日 3 次, 每次 0.5 g)可明显降低其 FBG、餐后血糖以及 HbA1c 水平^[58]。此外, 荔枝果皮 A 型(A-type oligomeric procyanidins, A-OPC)和莲籽 B 型原花青素低聚体(B-type oligomeric procyanidins, B-OPC)均可增加高脂联用 STZ 糖尿病小鼠肝脏中 GLUT2、肌肉中 GLUT4 以及胰岛素受体 α 的表达, 增加肝脏和骨骼肌中 AMPK 的磷酸化, 维持血糖的稳定^[59]。灵芝多糖可通过抑制蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (protein tyrosine phosphatase-1B, PTP-1B)改善糖尿病小鼠和 HepG2 细胞的 IR, 从而达到降血糖的作用^[60]。黑洋葱多糖可降低四氧嘧啶诱导 T2DM 大鼠的血糖水平, 改善 T2DM 大鼠的糖脂代谢功能, 降低糖尿病并发症出现的风险^[61]。因此, 天然产物可通过促进 GLUT 的移位, 增加组织对葡萄糖的摄取和利用, 进而改善糖代谢, 降低血糖水平。

2.3.2 促进糖酵解与糖原合成

进餐后, 食物经消化系统最终分解为葡萄糖, 体内血糖水平升高, 当血液流经各组织时, 一部分葡萄糖直接被氧化利用, 而另一部分则以糖原的形式储存在体内, 其中肝脏和骨骼肌是合成糖原的两大主要场所。由于 IR 患者体内细胞对葡萄糖的摄取能力下降, 糖原合成水平显著降低, 若促进其体内糖原合成则有助于降低机体的血糖水平。此外, 糖酵解是葡萄糖或糖原在无氧或缺氧条件下, 分解为乳酸同时产生少量 ATP 的无氧氧化过程, 是生物体内取得能量的主要方式之一。糖酵解水平的增加同样可达到降低机体血糖水平的目的。催化糖酵解反应的一系列酶存在于细胞质中, 其中己糖激酶 (glucokinase, GK)、丙酮酸激酶 (pyruvate kinase, PK) 和磷酸果糖激酶 (phosphofructokinase, PFK) 是糖酵解过程中的三大关键酶, 其酶的活性直接影响着整个代谢途径的速度和方向。A-OPC/B-OPC 均可增加高脂联用 STZ 诱导的糖尿病小鼠肝脏和骨骼肌中 PFK 和 PK mRNA 的表达水平, 提高葡萄糖的消耗水平^[59]。桑叶多糖不但能改善 STZ 诱导糖尿病大鼠的口服葡萄糖耐量, 恢复糖原合成酶 (glycogen synthase, GS) 活性, 而且能够通过促进 T2DM 大鼠糖原的合成, 改善 IR^[62]。临床实验表明, 富含原花青素的可可提取物可以非胰岛素依赖性地促进人骨骼肌细胞对葡萄糖的吸收, 提高糖原合成代谢^[63]。小檗碱可通过刺激糖酵解的进程, 提高葡萄糖的利

用和转化, 增加外周组织对葡萄糖的利用^[64]。亚麻籽经提炼所获取的油类产物亚麻籽油能显著降低 STZ 诱导的糖尿病肾病大鼠的 FBG, 改善 HbA1c, 升高血清中 GLUT4、胰岛素和肝脏中 PK、GK 的表达, 改善糖代谢紊乱, 调节糖酵解反应^[65]。黑豆种皮原花青素提取物能够上调脂肪组织中线粒体解耦联蛋白 (uncoupling protein, UCP) 及其 mRNA 的表达, 增加能量消耗, 促进葡萄糖分解代谢, 降低血糖水平^[66]。莲子皮低聚原花青素不仅能够上调白色脂肪组织的 UCP1 表达, 还能够增加高脂联用 STZ 诱导的糖尿病小鼠骨骼肌中 GK、PK 和 PFK 糖酵解相关酶的含量, 促进糖酵解过程^[67]。此外, 副干酪链球菌能下调糖原合成酶激酶-3 (glycogen synthase kinase 3, GSK-3 β) 的表达, 增加糖原合成和胰岛素敏感性来改善 T2DM^[68]。以上研究表明, 天然产物可通过增强糖酵解相关酶活性, 促进糖酵解进而加速葡萄糖的消耗。

2.3.3 抑制糖异生

在肝脏中, IR 会促进肝脏糖异生, 增加葡萄糖的产生。肝糖异生过程受一系列转录因子的调控, 是肝糖代谢的重要组成部分。机体内重要器官的能量供应以及葡萄糖消耗量的一半都依赖于糖异生作用。葡萄糖-6-磷酸酶 (glucose-6-phosphatase, G6Pase) 和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK) 是糖异生过程中调节血糖稳态最重要的两个限速酶, 上调 PEPCK 和 G6Pase 基因的表达可促进糖异生, 故在糖尿病患者的肝脏中 G6Pase 和 PEPCK 的 RNA 表达较高^[69]。肝糖异生代谢紊乱导致的肝糖输出增多是机体肝脏 IR 发生的重要诱因。研究表明, 狭叶青蒿的乙醇提取物对 KK-Ay 糖尿病鼠和 STZ 糖尿病大鼠均有降血糖作用, 还可下调 STZ 糖尿病大鼠 PEPCK mRNA 的表达, 抑制糖异生, 降低血糖浓度^[70]。A-OPC/B-OPC 能够降低糖尿病小鼠肝脏 PEPCK 和 G6Pase 的 mRNA 表达水平, 抑制肝糖异生, 改善机体的 IR^[59]。桑树提取物中生物碱类主要代表物质 DNJ 也可通过下调肝糖代谢过程中 PEPCK 和 G6Pase 等限速酶基因的表达, 上调 PDX-1、胰岛素 1 和胰岛素 2 基因的表达, 综合控制血糖水平^[71]。莲子皮低聚原花青素能够降低高脂联用 STZ 诱导的糖尿病小鼠肝脏 PEPCK 和 G6Pase 的表达, 下调糖异生过程^[67]。从黄芩干燥根茎中提取分离出来的黄酮类化合物黄芩苷 (10^{-6} 和 10^{-5} mol/L) 不但可增加 IR 的 HepG2 细胞 PK、GK 的活性以及葡萄糖消耗, 而且可上调 GLUT2

的表达,下调 *G6Pase* 和 *PEPCK* mRNA 的表达,促进糖酵解,抑制肝糖异生,改善糖代谢^[72]。魔芋低聚糖可通过促进糖原合成和抑制糖异生作用调节高糖大鼠的血糖浓度,抑制糖尿病的氧化应激损伤^[73]。故天然产物可通过下调糖异生相关酶活性,抑制糖酵解,改善机体 IR。

2.4 调节关键酶活性的天然产物

葡萄糖的消化与吸收、利用与代谢以及胰岛素与受体结合的过程均需要在一定关键酶的催化作用下完成,关键酶活性的强弱会影响体内葡萄糖的代谢速率。 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶是碳水化合物消化吸收最关键的两种酶,它们直接参与了淀粉和糖原代谢。 α -淀粉酶可分解长链碳水化合物,而 α -葡萄糖苷酶可水解葡萄糖苷键,两者均可释放葡萄糖。因此,抑制 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶的活性就可以抑制碳水化合物水解释放葡萄糖的过程,进而延缓或抑制小肠对葡萄糖的吸收,可为糖尿病及患者的饮食管理提供科学依据^[74]。研究表明,小檗碱可降低肠道对葡萄糖的吸收,同时能抑制 α -葡萄糖苷酶,降低餐后血糖水平^[64]。山茶花多糖^[75]和马尾藻多糖^[76]均可通过抑制 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶活性缓解 IR,降低血糖水平。此外,通过酶抑制、荧光猝灭以及分子对接等方法发现,食源性 α -葡萄糖苷酶抑制剂甘草素能以竞争性与非竞争性抑制相混合的方式与 α -葡萄糖苷酶结合生成复合物,且在疏水作用力驱动下维持该复合物的结构,其效果明显优于降糖药物阿卡波糖^[77]。虎杖乙酸乙酯粗提物原花青素双没食子酸酯和表儿茶素没食子酸酯能够显著抑制 α -葡萄糖苷酶,控制血糖水平^[78]。打瓜干皮多糖^[79]可抑制 α -葡萄糖苷酶,显著降低淀粉和蔗糖负荷小鼠的血糖水平。通过酶动力学和分子对接实验表明,天然黄酮山奈酚具有潜在的 α -葡萄糖苷酶抑制活性,可呈浓度依赖性 [IC_{50} : $(91.11 \pm 1.12) \mu\text{mol/L}$] 以非竞争性可逆性的方式抑制 α -葡萄糖苷酶^[80]。临床实验数据表明,石榴花的甲醇提取物能够抑制 α -葡萄糖苷酶活性 (IC_{50} : 1.8 mg/mL),降低 T2DM 患者的餐后血糖水平^[81]。Chen 等^[82]证实辣木叶多糖可通过抑制 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶的活性,达到降血糖的作用。刘杰等^[83]研究发现,青钱柳总黄酮可显著改善小鼠糖耐量,降低餐后血糖浓度,其 α -葡萄糖苷酶抑制活性优于阿卡波糖。黑豆皮表皮中含有多种具有抗氧化及降糖活性的酚酸类化合物,可清除自由基并抑制 α -葡萄糖苷酶活性,其中粗提取物槲皮素抑制 α -葡萄糖苷酶的

活性优于阿卡波糖^[84]。这表明天然产物可通过调节与葡萄糖吸收、利用、代谢关键酶的活性调节血糖含量,改善糖代谢紊乱,减轻 IR。

2.5 具有抗氧化作用的天然产物

研究表明,OS 与 IR 有关,抗氧化疗法能够改善胰岛素敏感性^[85]。因胰岛 β 细胞内超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPx) 等抗氧化酶含量较低,故在 ROS 和 RNS 条件下,胰岛组织的耐受性较差^[74]。过量的 ROS、RNS 自由基可直接氧化和损伤 DNA、蛋白质、脂类等大分子物质,引起 OS,损伤胰岛 β 细胞,促进 β 细胞凋亡。苦瓜多糖^[86]可上调 STZ 诱导糖尿病大鼠肾脏组织中 GPx、SOD 和 CAT 的活性,下调丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 含量,提高其总抗氧化能力,减轻 OS 导致的肾脏损伤。粉防己提取物粉防己碱可下调四氧嘧啶致 DM 大鼠胰岛组织和血清标本中 microRNA-155 的表达,降低胰岛组织中 TNF- α mRNA 及蛋白质水平,调节 NF- κ B 信号通路,清除自由基,减少胰腺组织的损伤^[87]。另有研究发现,沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 是 miR-106b 的靶基因,小檗碱通过下调 miR-106b、上调 SIRT1 可降低 MDA 水平,增加 SOD1 的表达,减轻糖尿病小鼠的 OS^[88]。此外,小檗碱可通过调控 PI3K/Akt/GSK3 β 信号通路,增加 SOD 活性,降低 MDA 水平,改善 OS,对糖尿病大鼠起到神经保护作用^[89]。在体外试验中,肉桂提取物原花青素三聚体能够剂量依赖性地增强 H_2O_2 诱导的胰岛 β 细胞损伤模型的细胞活力,降低 ROS 并增加胰岛素的分泌^[25]。仙人掌多糖^[90]同样可增强 CAT、SOD 和 GPx 的活性,降低 STZ 诱导糖尿病大鼠血清、肝脏、肾脏和胰腺中 MDA 的水平,发挥抗氧化和降血糖作用。魔芋低聚糖可降低 STZ 糖尿病大鼠血糖水平,抑制 OS 损伤,增强机体的抗氧化能力^[73]。此外,黑灵芝多糖^[91]、梭柄松苞菇多糖^[92]均可显著降低 T2DM 小鼠的血糖、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG) 和 MDA 水平,起到抗氧化、清除体内自由基,改善脂代谢紊乱的作用。因此,天然产物可降低 ROS,提高机体抗氧化能力,进而减轻自由基对胰岛 β 细胞的损伤。

2.6 具有抗炎作用的天然产物

T2DM 是一种慢性低炎性疾病,与炎症反应关系密切。体内 IL-1、TNF- α 、IL-6 和 IL-8 等炎症细

胞因子的增加会加重肝脏、脂肪、胰岛等靶器官的IR, 引发炎症级联反应, 干扰外周组织, 从而影响胰岛 β 细胞功能^[74]。研究发现, 原花青素二聚体B2可以通过降低膜相关糖蛋白乳脂球表皮生长因子-8 (milk fat globule epidermal growth factor-8, MFG-E8)、IL-1 β 和炎症小体NOD样受体热蛋白结构域包含蛋白3 (NOD-like receptor pyrin domain containing 3, NLRP3)的表达, 减轻炎症反应, 对db/db小鼠胰腺组织起到保护作用^[93]。在高脂联用STZ糖尿病小鼠的实验中, 当归多糖^[94]则可以通过抑制脂肪细胞释放IL-6和TNF- α 等炎症因子, 表现出抗炎、保护胰岛 β 细胞的作用。在研究小檗碱对STZ诱导糖尿病大鼠胰腺OS和炎症反应的实验中发现, 小檗碱可通过抑制促炎因子及脂质过氧化物的表达, 上调抗炎介质以及抗氧化酶活性, 进而发挥抗炎、抗氧化作用^[95]。柚皮苷可通过保护抗氧化防御系统、抑制促炎细胞因子的产生来发挥抗糖尿病作用^[96]。苹果多酚的主要成分原花青素不仅能够降低ob/ob肥胖小鼠肝脏中TNF- α 、IL-6 mRNA水平, 还可降低JNK的磷酸化水平^[97]。太子参多糖^[98]可通过降低TNF- α 、提高IL-10的水平保护胰岛 β 细胞, 减轻IR。天然多酚化合物姜黄素可抑制NF- κ B、TNF- α 、环氧合酶-2等炎症相关基因的表达, 改善高脂饮食大鼠的脂肪肝及IR^[99]。黑大豆种皮提取物能够通过降低高脂诱导的C57BL/6小鼠白色脂肪组织中TNF- α 、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)和IL-6的mRNA表达来抑制机体的炎症反应^[66]。此外, 研究表明藤茶黄酮提取物可能会通过抗炎、调节糖脂异常及肠道菌群等途径对糖尿病前期小鼠产生明显的干预效果, 可有效地延缓或阻止其进一步发展成糖尿病^[100]。以上研究表明, 天然产物可降低炎症因子的表达, 保护胰岛 β 细胞免受炎症反应的损伤。

3 展望

IR和胰岛 β 细胞障碍是糖尿病最主要的发病因素。一般情况下, 从正常人发展成糖尿病患者, 将经过胰岛素敏感性下降-IR-胰岛素代偿性增多-胰高血糖素症-胰岛 β 细胞功能衰竭等这几个过程。与IR随之而来的便是OS所致的细胞炎症损伤, 进而影响靶器官的功能, 进一步发展为糖尿病并发症。因此, 从减轻OS及细胞炎症的天然产物入手改善IR, 不失为治疗糖尿病的一个方向。而慢性高血糖作为T2DM及其并发症的主要“元凶”, 控制血糖

水平对T2DM有重要的治疗意义。但仅着眼于纠正高血糖的治疗方式, 并不能改善T2DM胰岛 β 细胞功能缺陷的病理改变。若能保护和修复受损胰岛 β 细胞, 改善胰岛 β 细胞的功能障碍, 则有望延缓或逆转T2DM的进程。在本文提到的天然产物中, 有许多均能够通过提高胰岛素信号转导通路中相关蛋白质的表达来改善T2DM, 若能对这些天然产物的作用通路及靶点进行深入研究, 会有助于更加全面地了解抗糖尿病的作用机理。但是, 当前大多数实验的研究对象多限于实验动物模型或细胞模型, 涉及到的临床实验较少, 致使临床治疗效果以及天然产物在人体实验中的药效差异尚不明确, 若能将一些药食两用的天然产物或不同功能的天然产物之间配伍联用的疗效及机制进行临床研究, 就能更深入地了解天然产物活性成分的抗糖尿病作用机理, 对开发具有辅助治疗作用的保健食品具有重要的意义。此外, 天然产物在糖尿病方面的研究主要集中于不同类别或同种类别的天然产物的降血糖作用及机制, 而对糖尿病的并发症的研究较少, 若能进一步了解天然产物对糖尿病并发症的抑制作用及机制将会大大降低糖尿病的危害性。

4 小结

综上所述, 糖尿病及其并发症严重威胁全人类的健康, 找到可有效治疗或控制糖尿病的方法迫在眉睫。来源广泛的天然产物药性平缓, 保健功能卓越, 对糖尿病发病机制的重要环节均有不同程度的改善作用, 在抗糖尿病方面具有广阔的研究前景, 深入研究天然产物活性成分的抗糖尿病功能机制及作用机理, 仍有许多问题亟待解决。

[参 考 文 献]

- [1] 钱虹. 糖尿病的研究现状及进展. 医学综述, 2015, 21: 2418-20
- [2] 汪会琴, 胡如英, 武海滨, 等. 2型糖尿病报告发病率研究进展. 浙江预防医学, 2016, 28: 37-9, 57
- [3] International diabetes federation. IDF diabetes atlas (9th ed) [EB/OL]. [2020-12-10]. <https://www.diabetesatlas.org/en/>
- [4] 杨文英. 中国糖尿病的流行特点及变化趋势. 中国科学: 生命科学, 2018, 48: 812-9
- [5] 肖瑞希, 陈华国, 周欣. 植物多糖降血糖作用及机制研究进展. 食品科学, 2019, 40: 254-60
- [6] 郭明鑫, 吴霞, 冯毅凡. 天然产物对2型糖尿病模型治疗作用相关机制研究进展. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26: 212-8
- [7] Kokil GR, Veedu RN, Ramm GA, et al. Type 2 diabetes

- mellitus: limitations of conventional therapies and intervention with nucleic acid-based therapeutics. *Chem Rev*, 2015, 115: 4719-43
- [8] Schulze MB, Hu FB. Primary prevention of diabetes: what can be done and how much can be prevented? *Annu Rev Public Health*, 2005, 26: 445-67
- [9] Maiese K. New insights for oxidative stress and diabetes mellitus. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 875961
- [10] Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11: 98-107
- [11] Erukainure OL, Ijomone OM, Oyebo OA, et al. Hyperglycemia-induced oxidative brain injury: therapeutic effects of cola nitida infusion against redox imbalance, cerebellar neuronal insults, and upregulated Nrf2 expression in type 2 diabetic rats. *Food Chem Toxicol*, 2019, 127: 206-17
- [12] Wang J, Wang H. Oxidative stress in pancreatic β cell regeneration. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 1930261
- [13] Goldman S, Zhang Y, Jin S. Autophagy and adipogenesis: implications in obesity and type II diabetes. *Autophagy*, 2010, 6: 179-81
- [14] Elliott HR, Shihab HA, Lockett GA, et al. Role of DNA methylation in type 2 diabetes etiology: using genotype as a causal anchor. *Diabetes*, 2017, 66: 1713-22
- [15] Ferland-McCollough D, Ozanne SE, Siddle K, et al. The involvement of microRNAs in type 2 diabetes. *Biochem Soc Trans*, 2010, 38: 1565-70
- [16] Tanaka Y, Gleason CE, Tran PO, et al. Prevention of glucose toxicity in HIT-T15 cells and Zucker diabetic fatty rats by antioxidants. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96: 10857-62
- [17] Robertson RP, Harmon JS. Diabetes, glucose toxicity, and oxidative stress: a case of double jeopardy for the pancreatic islet β cell. *Free Radic Biol Med*, 2006, 41: 177-84
- [18] Rowley TJ, Bitner BF, Ray JD, et al. Monomeric cocoa catechins enhance β -cell function by increasing mitochondrial respiration. *J Nutr Biochem*, 2017, 49: 30-41
- [19] Huang CF, Chen YW, Yang CY, et al. Extract of lotus leaf (*Nelumbo nucifera*) and its active constituent catechin with insulin secretagogue activity. *J Agric Food Chem*, 2011, 59: 1087-94
- [20] Hannan JM, Marenah L, Ali L, et al. Ocimum sanctum leaf extracts stimulate insulin secretion from perfused pancreas, isolated islets and clonal pancreatic β -cells. *J Endocrinol*, 2006, 189: 127-36
- [21] 张永州, 刘瑜新, 宋晓勇, 等. 姜黄素对2型糖尿病大鼠糖脂代谢及血清microRNA的影响. *中国医院药学杂志*, 2017, 37: 502-5
- [22] Pan LH, Li XF, Wang MN, et al. Comparison of hypoglycemic and antioxidative effects of polysaccharides from four different *Dendrobium* species. *Int J Biol Macromol*, 2014, 64: 420-7
- [23] 童红梅, 王保平, 宋巧, 等. 甜菊糖苷干预对高脂血T2DM大鼠生化指标的影响. *中国食品添加剂*, 2020, 31: 15-20
- [24] 谭雯文, 秦宇. 海带多糖生物活性的研究进展. *轻工科技*, 2009, 25: 5-7
- [25] Sun P, Wang T, Chen L, et al. Trimer procyanidin oligomers contribute to the protective effects of cinnamon extracts on pancreatic β -cells *in vitro*. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37: 1083-90
- [26] 梁秋云, 蒙华琳, 刘华钢, 等. 仙人掌果多糖降血糖作用及其机制. *中国新药杂志*, 2010, 19: 1252-4, 1259
- [27] 黄运芳, 单贺珍, 张婷, 等. 小檗碱和黄连碱对T2DM小鼠结肠和胰岛 β 细胞色氨酸羟化酶1的影响. *中草药*, 2020, 18: 761-4
- [28] 李敏, 林俊. 细胞凋亡途径及其机制. *国际妇产科学杂志*, 2014, 41: 103-7
- [29] 杨文英. 从脂毒性到糖尿病再到血脂异常. *国外医学内分泌学分册*, 2004, 24: 287-8
- [30] 廖冬冬, 林文庭. 植物多糖降血糖作用机制的研究进展. *海峡预防医学杂志*, 2012, 18: 26-8
- [31] Zhang Y, Ren C, Lu G, et al. Purification, characterization and anti-diabetic activity of a polysaccharide from mulberry leaf. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2014, 70: 687-95
- [32] Zhang Y, Ren C, Lu G, et al. Anti-diabetic effect of mulberry leaf polysaccharide by inhibiting pancreatic islet cell apoptosis and ameliorating insulin secretory capacity in diabetic rats. *Int Immunopharmacol*, 2014, 22: 248-57
- [33] Zhang Z, Zhang D, Dou M, et al. *Dendrobium officinale* Kimura et Migo attenuates diabetic cardiomyopathy through inhibiting oxidative stress, inflammation and fibrosis in streptozotocin-induced mice. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84: 1350-8
- [34] 王艺, 彭国庆, 江新泉, 等. 黄精多糖对糖尿病大鼠模型的保护机制研究. *中医药导报*, 2017, 23: 8-16
- [35] 张超, 汪雯翰, 杨焱, 等. 鲍姆桑黄孔菌化合物对HepG2细胞葡萄糖消耗的影响及其作用机制的研究. *菌物学报*, 2016, 35: 857-64
- [36] Ding Y, Zhang Z, Dai X, et al. Grape seed proanthocyanidins ameliorate pancreatic β -cell dysfunction and death in low-dose streptozotocin- and high-carbohydrate/high-fat diet-induced diabetic rats partially by regulating endoplasmic reticulum stress. *Nutr Metab (Lond)*, 2013, 10: 1-12
- [37] 李欣颖, 关海东, 王巍. MicroRNA与胰岛 β 细胞的再生与分化及中药的靶向治疗. *世界科学技术-中医药现代化*, 2016, 18: 1188-94
- [38] Diao BZ, Jin WR, Yu XJ. Protective effect of polysaccharides from *Inonotus obliquus* on streptozotocin-induced diabetic symptoms and their potential mechanisms in rats. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 841496
- [39] 马永强, 张凯, 王鑫, 等. 甜玉米芯多糖对糖尿病大鼠的降血糖作用. *食品科学*, 2020, 41: 169-73
- [40] Gaballah HH, Zakaria SS, Mwafy SE, et al. Mechanistic insights into the effects of quercetin and/or GLP-1 analogue liraglutide on high-fat diet/streptozotocin-induced type 2 diabetes in rats. *Biomed Pharmacother*, 2017, 92: 331-9
- [41] 唐炜, 王英军, 孙英莲. 小刺猴头菌子实体多糖对不同糖尿病模型动物血糖的影响. *中国实用医药*, 2014, 9:

- 262-3
- [42] Sellamuthu PS, Arulselvan P, Muniappan BP, et al. Mangiferin from salacia chinensis prevents oxidative stress and protects pancreatic β -cells in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Med Food*, 2013, 16: 719-27
- [43] Wang HL, Li CY, Zhang B, et al. Mangiferin facilitates islet regeneration and β -cell proliferation through up-regulation of cell cycle and β -cell regeneration regulators. *Int J Mol Sci*, 2014, 15: 9016-35
- [44] Wang H, He X, Lei T, et al. Mangiferin induces islet regeneration in aged mice through regulating p16INK4a. *Int J Mol Med*, 2018, 41: 3231-42
- [45] 李杰, 李东华, 涂正伟, 等. 番石榴叶总黄酮促进糖尿病模型小鼠胰岛再生机制. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23: 116-21
- [46] 潘静, 黄铀新, 严金玲, 等. 苦竹叶黄酮提取物降血糖作用研究. *今日药学*, 2018, 28: 11-3
- [47] Zhang H, Wei J, Xue R, et al. Berberine lowers blood glucose in type 2 diabetes mellitus patients through increasing insulin receptor expression. *Metabolism*, 2010, 59: 285-92
- [48] 欧阳玉倩. 巴氏蘑菇多糖降血糖机制的研究[D]. 晋中: 山西农业大学, 2014
- [49] 李毓扬, 吕承豪, 吴广, 等. 铁皮石斛干预代谢综合征的作用分子机制研究进展. *中国中药杂志*, 2019, 44: 92-8
- [50] 张拥军, 孟祥河, 李佳, 等. 南瓜多糖对糖尿病小鼠降血糖作用的实验研究. *食品与生物技术学报*, 2009, 28: 492-5
- [51] Kim SH, Hyun SH, Choung SY. Anti-diabetic effect of cinnamon extract on blood glucose in db/db mice. *J Ethnopharmacol*, 2006, 104: 119-23
- [52] 蒋刚, 胡友旭, 丁明若, 等. 大白栓菌降糖活性部位筛选. *食品科技*, 2012, 37: 27-30
- [53] Terra X, Montagut G, Bustos M, et al. Grape-seed procyanidins prevent low-grade inflammation by modulating cytokine expression in rats fed a high-fat diet. *J Nutr Biochem*, 2009, 20: 210-8
- [54] Wang F, Yan J, Niu Y, et al. Mangiferin and its aglycone, norathyriol, improve glucose metabolism by activation of AMP-activated protein kinase. *Pharm Biol*, 2014, 52: 68-73
- [55] 刘洪凤, 韩智学, 赵正林, 等. 桑叶多糖对2型糖尿病大鼠 GLUT4 mRNA 表达的影响. *中国食物与营养*, 2012, 18: 68-9
- [56] Yamashita Y, Wang L, Nanba F, et al. Procyanidin promotes translocation of glucose transporter 4 in muscle of mice through activation of insulin and AMPK signaling pathways. *PLoS One*, 2016, 11: e0161704
- [57] Kurimoto Y, Shibayama Y, Inoue S, et al. Black soybean seed coat extract ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity via the activation of AMP-activated protein kinase in diabetic mice. *J Agric Food Chem*, 2013, 61: 5558-64
- [58] Yin J, Xing H, Ye J. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 2008, 57: 712-7
- [59] Li X, Sui Y, Li S, et al. A-type procyanidins from litchi pericarp ameliorate hyperglycaemia by regulating hepatic and muscle glucose metabolism in streptozotocin (STZ)-induced diabetic mice fed with high fat diet. *J Funct Foods*, 2016, 27: 711-22
- [60] Yang Z, Chen C, Zhao J, et al. Hypoglycemic mechanism of a novel proteoglycan, extracted from *Ganoderma lucidum*, in hepatocytes. *Eur J Pharmacol*, 2017, 820: 77-85
- [61] 周宁. 黑洋葱多糖对T2DM大鼠的降血糖活性及机理研究[D]. 包头: 内蒙古科技大学, 2020
- [62] Ren C, Zhang Y, Cui W, et al. A polysaccharide extract of mulberry leaf ameliorates hepatic glucose metabolism and insulin signaling in rats with type 2 diabetes induced by high fat-diet and streptozotocin. *Int J Biol Macromol*, 2015, 72: 951-9
- [63] Bowser SM, Moore WT, Mcmillan RP, et al. High-molecular-weight cocoa procyanidins possess enhanced insulin-enhancing and insulin mimetic activities in human primary skeletal muscle cells compared to smaller procyanidins. *J Nutr Biochem*, 2017, 39: 48-58
- [64] Li ZQ, Zuo DY, Qie XD, et al. Berberine acutely inhibits the digestion of maltose in the intestine. *J Ethnopharmacol*, 2012, 142: 474-80
- [65] 牛佳卉, 付梦琪, 周茜, 等. 亚麻籽油对链脉佐菌素诱导大鼠糖尿病肾病的保护作用. *食品科学*, 2020, 41: 120-6
- [66] Kanamoto Y, Yamashita Y, Nanba F, et al. A black soybean seed coat extract prevents obesity and glucose intolerance by up-regulating uncoupling proteins and down-regulating inflammatory cytokines in high-fat diet-fed mice. *J Agric Food Chem*, 2011, 59: 8985-93
- [67] Li X, Sui Y, Wu Q, et al. Attenuated mTOR signaling and enhanced glucose homeostasis by dietary supplementation with lotus seedpod oligomeric procyanidins in streptozotocin (STZ)-induced diabetic mice. *J Agric Food Chem*, 2017, 65: 3801-10
- [68] Rayasam GV, Tulasi VK, Sodhi R, et al. Glycogen synthase kinase 3: more than a namesake. *Br J Pharmacol*, 2009, 156: 885-98
- [69] Yadav R, Dey DK, Vij R, et al. Evaluation of anti-diabetic attributes of *Lactobacillus rhamnosus* MTCC: 5957, *Lactobacillus rhamnosus* MTCC: 5897 and *Lactobacillus fermentum* MTCC: 5898 in streptozotocin induced diabetic rats. *Microb Pathog*, 2018, 125: 454-62
- [70] Ribnicky DM, Poulev A, Watford M, et al. Antihyperglycemic activity of Tarralin, an ethanolic extract of *Artemisia dracuncululus* L. *Phytomedicine*, 2006, 13: 550-7
- [71] Li YG, Ji DF, Zhong S, et al. Hybrid of 1-deoxyojirimycin and polysaccharide from mulberry leaves treat diabetes mellitus by activating PDX-1/insulin-1 signaling pathway and regulating the expression of glucokinase, phosphoenolpyruvate carboxykinase and glucose-6-phosphatase in alloxan-induced diabetic mice. *J Ethnopharmacol*, 2011, 134: 961-70
- [72] Yang Z, Huang W, Xie W, et al. Baicalein improves glucose metabolism in insulin resistant HepG2 cells. *Eur J Pharmacol*, 2019, 854: 187-93
- [73] 焦丹, 李浩霞, 吴丹丹, 等. 魔芋低聚糖缓解高糖水平诱发的大鼠代谢综合征及相关机制. *食品科学*, 2019, 40:

- 137-42
- [74] Wu J, Shi S, Wang H, et al. Mechanisms underlying the effect of polysaccharides in the treatment of type 2 diabetes: a review. *Carbohydr Polym*, 2016, 144: 474-94
- [75] Han Q, Yu Q, Shi J, et al. Molecular characterization and hypoglycemic activity of a novel water-soluble polysaccharide from tea (*Camellia sinensis*) flower. *Carbohydr Polym*, 2011, 86: 797-805
- [76] Cao C, Huang Q, Zhang B, et al. Physicochemical characterization and *in vitro* hypoglycemic activities of polysaccharides from *Sargassum pallidum* by microwave-assisted aqueous two-phase extraction. *Int J Biol Macromol*, 2018, 109: 357-68
- [77] 韩芬霞, 范新景, 耿升, 等. 异甘草素抑制 α -葡萄糖苷酶的分子机制. *食品科学*, 2019, 40: 37-42
- [78] Zhao Y, Chen MX, Kongstad KT, et al. Potential of polygonum cuspidatum root as an antidiabetic food: dual high-resolution α -glucosidase and PTP1B inhibition profiling combined with HPLC-HRMS and NMR for identification of antidiabetic constituents. *J Agric Food Chem*, 2017, 65: 4421-27
- [79] 张义晖, 田丽萍, 薛琳, 等. 打瓜干皮中多糖的含量测定及降血糖作用机制. *医药导报*, 2017, 36: 477-80
- [80] 汪大伟, 赵杰, 唐红进. 天然黄酮山奈酚(kaempferol)与 α -葡萄糖苷酶的相互作用机制分析. *安徽工程大学学报*, 2020, 35: 20-5
- [81] Li Y, Wen S, Kota BP, et al. Punica granatum flower extract, a potent α -glucosidase inhibitor, improves postprandial hyperglycemia in Zucker diabetic fatty rats. *J Ethnopharmacol*, 2005, 99: 239-44
- [82] Chen C, Zhang B, Huang Q, et al. Microwave-assisted extraction of polysaccharides from *Moringa oleifera* Lam. leaves: characterization and hypoglycemic activity. *Ind Crop Prod*, 2017, 100: 1-11
- [83] 刘杰, 向燕茹, 丁嘉瑜, 等. 青钱柳抑制 α -葡萄糖苷酶有效成分筛选及其对II型糖尿病小鼠血糖的影响. *食品工业科技*, 2015, 36: 363-5
- [84] 李勇, 芦冬涛, 董川, 等. 黑豆皮中天然产物抗氧化及降糖活性筛选. *山西大学学报(自然科学版)*, 2020, doi: 10.13451/j.sxu.ns.2020101
- [85] Hurrle S, Hsu WH. The etiology of oxidative stress in insulin resistance. *Biomed J*, 2017, 40: 257-62
- [86] Raish M, Ahmad A, Jan BL, et al. *Momordica charantia* polysaccharides mitigate the progression of STZ induced diabetic nephropathy in rats. *Int J Biol Macromol*, 2016, 91: 394-9
- [87] Song C, Ji Y, Zou G, et al. Tetrandrine down-regulates expression of miRNA-155 to inhibit signal-induced NF- κ B activation in a rat model of diabetes mellitus. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 8: 4024-30
- [88] Chen DL, Yang KY. Berberine alleviates oxidative stress in islets of diabetic mice by inhibiting miR-106b expression and up-regulating SIRT1. *J Cell Biochem*, 2017, 118: 4349-57
- [89] Shanshan W, Benhong H, Weijian H, et al. Berberine alleviates Tau hyperphosphorylation and axonopathy-associated with diabetic encephalopathy via restoring PI3K/Akt/GSK3 β pathway. *J Alzheimers Dis*, 2018, 65: 1385-400
- [90] Gao J, Han YL, Jin ZY, et al. Protective effect of polysaccharides from *Opuntia dillenii* Haw. fruits on streptozotocin-induced diabetic rats. *Carbohydr Polym*, 2015, 124: 25-34
- [91] 朱科学, 聂少平, 宋丹, 等. 黑灵芝多糖对II型糖尿病大鼠血糖, 血脂及肠系膜上动脉病变改善作用. *食品科学*, 2013, 34: 300-4
- [92] Liu Y, Sun J, Rao S, et al. Antihyperglycemic, antihyperlipidemic and antioxidant activities of polysaccharides from *Catathelasma ventricosum* in streptozotocin-induced diabetic mice. *Food Chem Toxicol*, 2013, 57: 39-45
- [93] Yin W, Li B, Li X, et al. Anti-inflammatory effects of grape seed procyanidin B2 on a diabetic pancreas. *Food Funct*, 2015, 6: 3065-71
- [94] 杨秋香. 当归多糖对2型糖尿病预防及治疗作用的初步研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2013: 1-99
- [95] Chandirasegaran G, Elanchezhyan C, Ghosh K, et al. Berberine chloride ameliorates oxidative stress, inflammation and apoptosis in the pancreas of streptozotocin induced diabetic rats. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 175-85
- [96] Wang J, Zhao Q. Kaempferitrin inhibits proliferation, induces apoptosis, and ameliorates inflammation in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Phytother Res*, 2019, 33: 1726-35
- [97] Ogura K, Ogura M, Shoji T, et al. Oral administration of apple procyanidins ameliorates insulin resistance via suppression of pro-inflammatory cytokines expression in liver of diabetic ob/ob mice. *J Agric Food Chem*, 2016, 64: 8857-65
- [98] Kanagasabapathy G, Kuppusamy UR, Abd Malek SN, et al. Glucan-rich polysaccharides from *Pleurotus sajor-caju* (Fr.) Singer prevents glucose intolerance, insulin resistance and inflammation in C57BL/6J mice fed a high-fat diet. *BMC Complement Altern Med*, 2012, 12: 261
- [99] Ren L, Zhan P, Wang Q, et al. Curcumin upregulates the Nrf2 system by repressing inflammatory signaling-mediated Keap1 expression in insulin-resistant conditions. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 514: 691-8
- [100] 陈选, 陈旭, 汪少芸. 藤茶总黄酮提取物对糖尿病前期小鼠的干预作用. *食品科学*, 2019, 40: 145-50