

天然产物对2型糖尿病模型治疗作用相关机制研究进展

郭明鑫, 吴霞, 冯毅凡*

(广东药科大学 新药研发中心, 广州 510006)

[摘要] 近年来,随着经济的快速发展,生活方式的改变,导致糖尿病的患病率逐年升高,其已经成为威胁全人类健康的世界性难题。根据流行病学研究,大多数糖尿病患者主要为2型糖尿病(T2DM),并伴有胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足。炎症、肥胖、氧化应激以及细胞凋亡等诸多因素相互作用导致了胰岛素抵抗的发生。目前,临床常用的降糖药物主要包括,胰岛素及相关制剂,双胍类,磺酰脲类, α -糖苷酶抑制剂,格列奈类,噻唑烷二酮类,二肽基肽酶-IV抑制剂等。虽然适当的运动、生活方式的改变和口服降糖药物对治疗轻度T2DM是有效的。但对于严重糖尿病患者或合并相关并发症者需要长期、联合用药,这就提高药物副作用和不良反应的发生风险。中药治疗糖尿病在我国已经使用已有几千年历史,如黄连解毒汤、养阴健脾汤常用于治疗T2DM。同样,许多单味中药在治疗T2DM方面也发挥着自身优势,如麦冬、人参、苦瓜、吴茱萸、泽泻、黄芪、三七、知母、山药等中药在降血糖、改善胰岛素抵抗等方面具有理想的效果。然而,相当一部分方剂或单味药中的药效物质及作用靶点还不明确。最近,越来越多的天然产物被证明具有抗T2DM特性,并且其可能的治疗机制已经被探索。本文旨在全面综述目前天然活性物质黄酮类、多酚类、生物碱、萜类、多糖及醌类物质对T2DM的作用及相关靶点,为更好的研发治疗糖尿病及其并发症药物提供理论支持。

[关键词] 天然产物; 2型糖尿病(T2DM); T2DM治疗; 胰岛素抵抗; 发病机制

[中图分类号] R2-0;R289;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)17-0212-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20201640

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200611.1531.003.html>

[网络出版日期] 2020-6-12 10:15

Research Progress on Therapeutic Mechanism of Natural Products on Model of Type 2 Diabetes Mellitus

GUO Ming-xin, WU Xia, FENG Yi-fan*

(New Drug Research and Development Center of Guangdong Pharmaceutical University,
Guangzhou 510006, China)

[Abstract] In recent years, with the rapid development of economy and the change of life style, the prevalence rate of diabetes has increased year by year, which has become a worldwide problem threatening the health of all mankind. According to epidemiological studies, most patients with diabetes are mainly type 2 diabetes mellitus(T2DM), accompanied by insulin resistance and insufficient insulin secretion. The interaction of many factors such as inflammation, obesity, oxidative stress and apoptosis leads to the occurrence of insulin resistance. At present, the commonly used hypoglycemic drugs include insulin and related preparations, biguanides, sulfonylureas, α -glycosidase inhibitors, glinids, thiazolidinediones, dipeptidyl peptidase-IV inhibitors and so on. Although appropriate exercise, lifestyle changes and oral hypoglycemic drugs are effective in the treatment of mild T2DM. However, long-term and combined medication is needed for patients with severe diabetes or with related complications, which increases the risk of drug side effects and adverse reactions.

[收稿日期] 20200215(008)

[基金项目] 广东省自然科学基金项目(2018A030313907)

[第一作者] 郭明鑫,在读硕士,从事中药药理研究,E-mail:guomingxin94@126.com

[通信作者] *冯毅凡,教授,从事新药研发工作,E-mail:yffeng@163.com

Chinese herbal medicine has been used in China for thousands of years, such as Huanglian jiedutang and Yangyin Jianpitang. Similarly, many single traditional Chinese medicines also have their own advantages in the treatment of T2DM, such as *Ophiopogonis Radix*, *Ginseng Radix et Rhizoma*, *Momordica Charantia*, *Euodia Fructus*, *Alismatis Rhizoma*, *Astragali Radix*, *Notoginseng Radix et Rhizoma*, *Anemarrhenae Rhizoma*, *Dioscoreae Rhizoma* and other traditional Chinese medicines have ideal effects in reducing blood sugar and improving insulin resistance. However, the active substances and targets in a considerable number of prescriptions or single medicines are not clear. Recently, more and more natural products have been proved to have anti-T2DM properties, and their possible therapeutic mechanisms have been explored. The purpose of this paper is to comprehensively review the effects and related targets of natural active substances such as flavonoids, polyphenols, alkaloids, terpenoids, polysaccharides and quinones on T2DM, and to provide theoretical support for better research and development of drugs for the treatment of diabetes and its complications.

[Key words] natural products; type 2 diabetes mellitus; treatment of type 2 diabetes mellitus; insulin resistance; pathogenesis

糖尿病是一种慢性全身代谢紊乱性疾病,通常伴有多饮、多尿、多食、体质量减轻和疲劳等症状^[1]。其中,糖尿病主要分为1型糖尿病(T1DM)和2型糖尿病(T2DM),在这其中,糖尿病患者大多为T2DM,占患者总数的90%~95%,男性高于女性,经济发达地区高于欠发达地区^[2]。近年来,全球糖尿病患病率和成人糖耐量异常逐年增加,根据国际糖尿病联合会的最新流行病学调查,全球糖尿病患者人数为4.51亿,并在逐年增加,到2045年将达到6.93亿^[3]。长期高血糖会对靶器官造成损伤,从而导致非酒精性脂肪肝、酮症酸中毒、糖尿病肾病、视网膜病变和糖尿病足等严重并发症^[4]。某些急性并发症主要与糖尿病患者的高死亡率有关,而慢性并发症是最具破坏性的,严重威胁着患者的生命健康并带来沉重的经济压力。

目前普遍认为,胰岛素抵抗(IR)和细胞功能障碍是T2DM的重要诱因,此外,葡萄糖和脂肪酸过载、氧化应激、炎症、脂肪因子等因素,均与T2DM都有着千丝万缕的关系,其彼此相互作用最终导致T2DM^[5]。随着人们生活水平的提高和生活方式的改变,食物中的卡路里总量,尤其是脂肪摄入量增加并导致肥胖。肥胖促进脂肪细胞增加和分泌大量脂肪酸和炎症因子,如肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素-6(IL-6)等^[6]。TNF- α 刺激脂肪细胞产生的瘦素(LEP),LEP进一步激活酪氨酸激酶-2(JAK-2)和信号传导及转录激活蛋白(STAT)通路参与胰岛素抵抗;再者TNF- α 通过促进c-Jun-N末端激酶(JNK),p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)等激酶的磷酸化,增强了胰岛素受体(IRS)丝氨酸的磷酸化,使酪氨酸自身受体磷酸化程度降低;当存在

高浓度的脂肪酸时,游离脂肪酸会进入胰岛 β 细胞,在酰基辅酶A的作用下产生过量的神经酰胺,抑制胰岛素受体下游的信号通路,如INS-1,葡萄糖转运蛋白(GLUT)和磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K),导致胰岛 β 细胞凋亡^[7]。体内持续高血糖可抑制胰岛 β 细胞转录因子胰腺十二指肠同源盒(PDX-1)和胰岛素激活元件3b结合蛋白(RIPE3bBP)的活性,并抑制胰岛素基因的表达,形成恶性循环。此外,高血糖症可引起氧化应激反应,产生大量活性氧(ROS),导致DNA链受损,细胞器损伤和细胞功能障碍,形成糖基化终末产物(AGEs),导致胰岛 β 细胞功能丧失和细胞凋亡^[8]。然而,各致病因素之间仍有许多可能的联系,尚未阐明需要进一步探索。

目前,临床多采用口服降糖药物来治疗T2DM,但部分患者仅单纯口服降糖药物难以达到良好的治疗效果,多药联合治疗又会使药物不良反应发生率大幅升高,如低血糖、体液潴留、骨质疏松、心力衰竭、皮疹及消化不良等不良反应^[9]。胰岛素是治疗口服药物效果不理想、糖尿病并发症者常用药物,但胰岛素及相关制剂费用较高,且常常引起低血糖、变态反应、脂肪萎缩或坏死等的不良反应^[10]。

包括草药配方及其提取物在内的天然活性产物,以其独特的理论体系、作用温和、毒性小而被用于治疗T2DM。临床常用的方剂,如黄连温胆汤、大柴胡汤合白虎汤综合汤、消渴方及参芪地黄汤等,可明显降低血糖,改善胰岛素抵抗,同时可双向调节炎症因子水平,与西药降糖药或胰岛素联用效果较对照组更佳^[11]。方剂中出现频率较高的单味药,如黄芪、山药、人参片、苦瓜、桑叶、三七粉、知母、五味子、姜黄等,其所含有的生物碱、皂苷、黄酮及多

糖等在降血糖、改善胰岛素抵抗方面具有理想的效果^[12]。但由于天然产物对T2DM的治疗具有靶点不明、机制不清等特点,使得天然产物的作用机制研究越来越受到重视。因此,本文旨在全面综述目前天然活性物质对T2DM的作用机制,为更好的治疗糖尿病及新药的研发提供理论支持。

1 天然活性产物研究

1.1 黄酮类化合物 黄酮类化合物是广泛存在于自然界的天然产物,许多黄酮类化合物具有抗癌、保肝、抗炎和抗病毒的作用,一些黄酮类化合物的抗糖尿病作用已被报道^[13]。黄芩苷可以通过改善糖尿病小鼠的胰岛细胞存活率来改善高血糖症状、葡萄糖耐量和血液胰岛素水平。另有研究发现,黄芩苷对在动物和慢性疾病的细胞培养模型中表现出对p38 MAPK信号通路、胞质炎症反应等方面产生抑制效应^[14],并通过激活IRS-1/PI3K的磷酸化来发挥抑制胰岛素抵抗的作用。黄芩苷也通过促进葡萄糖的转运蛋白2(GLUT2)的表达,增加葡萄糖的摄取和糖酵解,抑制肝脏的糖异生^[15]。

槲皮素作为自然界中广泛存在的天然黄酮醇类化合物,已被深入研究,发现具有抗氧化、抗病毒和抗炎等多种生物活性。槲皮素能改善由链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病大鼠的高血糖、高甘油三酯血症和高胆固醇酯血症并且减少十二指肠神经胶质的损失,并通过刺激GLUT4易位和抑制肝细胞葡萄糖-6-磷酸酶(G-6-Pase)来影响葡萄糖稳态^[16]。槲皮素具有良好的抗氧化作用,能抑制氧化应激和内质网应激的发生,减少活性氧对胰岛 β 细胞的损伤^[17]。此外,槲皮素对糖脂代谢紊乱的有益作用还可能与上调沉默调节蛋白1抗原(SIRT1)活性和蛋白水平及对蛋白激酶B(Akt)信号通路的影响有关^[18]。

山柰酚与山柰苷是存在于日常食用的水果及蔬菜中的黄酮类化合物,具有降血压、抗炎、抗凋亡、抗肿瘤以及抗氧化等多种生物学活性。山柰苷已被证明可以刺激脂肪细胞中的GLUT4易位和合成,这种作用至少在一定程度上涉及经典的胰岛素信号通路和脂联素分泌^[19]。然而,山柰酚至少通过两种不同的机制抑制GLUT4介导的葡萄糖摄取,一种是通过干扰胰岛素信号通路,增加脂联素分泌,另一种是在转运过程中可能与葡萄糖竞争^[20]。此外,山柰酚有效的抑制IRS-1磷酸化,并显著的抑制炎症因子的产生和ROS的释放,促进骨骼肌糖代谢的同时抑制肝脏糖异生。对于糖尿病并发的心脏

病的治疗作用可能通过抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)的核易位,激活核因子E2相关因子2(Nrf2)来实现的^[21]。

芦丁一种多酚类生物黄酮在自然界中分布广泛,是黄酮类化合物的主要代表。目前的研究已经证实了芦丁治疗T2DM的药理作用。在T2DM动物模型中,芦丁可以降低空腹血糖和非空腹血糖水平。芦丁可下调胰岛素通路的负调控因子-蛋白酪氨酸磷酸酶1B(PTP1B)的表达水平,减缓下游胰岛素信号转导,导致葡萄糖摄取和糖原合成受到抑制^[22]。同时,许多研究发现芦丁可以降低糖尿病模型中血清甘油三酯、低密度脂蛋白、极低密度脂蛋白的水平,并增加高密度脂蛋白的水平^[23]。还有部分研究表明,芦丁能显著增加离体大鼠胰岛的胰岛素分泌,并在高葡萄糖条件下保持葡萄糖传感能力^[24]。

柚皮苷和柚皮素是存在于芸香科柚子中的天然的二氢黄酮类化合物,具有抗氧化、抗炎和抗糖尿病等药理作用。柚皮素通过多种机制发挥其对T2DM的治疗作用,包括通过清除自由基、诱导抗氧化酶,抑制NF- κ B, MAPK信号通路,激活HMG-CoA还原酶、过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)等方式,同时也减少肾脏对葡萄糖的再吸收,增加肌肉和脂肪组织对葡萄糖的摄取和利用^[25]。柚皮苷是一种有效的抗糖尿病药物,通过上调PDX-1基因和蛋白的表达来增加胰岛素基因的表达和胰岛素分泌。有学者认为柚皮苷的抗糖尿病作用是通过保护抗氧化防御系统、抑制促炎细胞因子的产生和逆转器官损伤来实现的^[26]。此外,通过分子对接技术研究发现柚皮苷可能与趋化因子CX3CL发生相互作用,通过下调CX3CL1的表达,改善线粒体功能,保护血管内皮免受高糖诱导的损伤^[27]。诸如,橙皮苷、芹菜素、木犀草素、染料木素、补骨脂二氢黄酮以及桔皮素等化合物均通过不同的机制,作用相关靶点对T2DM的治疗起着积极的作用^[28]。

1.2 多酚类化合物 多酚广泛存在于茶、咖啡、谷类和蔬菜中,具有抗氧化、抗炎和代谢调节功能,现有植物中的多酚对糖尿病及其并发症具有预防作用。其中,白藜芦醇抑制I κ B激酶(IKK β)/NF- κ B磷酸化及TNF- α 和IL-6的产生,恢复内皮细胞IRS-1/Akt/eNOS信号通路。同时,白藜芦醇通过减少内皮素-1(ET-1)和纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)的分泌,有效促进胰岛素的有丝分裂作用^[29]。此外,其还积极调节磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)和

SIRT1的激活,这有助于调节脂质和碳水化合物代谢,显示出抗胰岛素抵抗的益处^[30]。再者,白藜芦醇通过减少cAMP的积累和防止PKA/HSL激活,抑制脂肪分解,减少游离脂肪酸流入和二酰基甘油(DAG)积累^[30]。

在动物模型中,姜黄素提取物可以有效延缓糖尿病的发展,改善 β 细胞功能,防止 β 细胞死亡,并降低胰岛素抵抗。主要表现在以下几方面,姜黄素通过抑制炎症信号介导的谷胱甘肽上调促进Nrf2激活,而其表现出对胰岛素敏感性有益影响;炎症相关基因,包括NF- κ B, TNF- α 和环氧合酶-2(COX-2)的表达受到姜黄素抑制,改善高脂饮食大鼠的脂肪肝和胰岛素抵抗^[31];姜黄素通过降低大鼠骨骼肌IRS-1丝氨酸磷酸化及酪氨酸磷酸化,并上调过氧化物酶体增生物激活受体(PPAR γ)基因表达和脂联素分泌,从而减轻胰岛素抵抗,减轻高胰岛素血症,葡萄糖不耐受,改善胰岛素介导的脂质积累^[32]。

具有抗氧化活性的花青素可以防止STZ诱导的糖尿病大鼠胰腺细胞凋亡,降低血糖水平,激活胰岛素受体磷酸化并增加GLUT4表达。在T2DM小鼠中,花青素还可以激活AMPK信号通路,抑制葡萄糖产生并灭活乙酰辅酶A羧化酶。花青素可以增强离体大鼠脂肪细胞中脂肪细胞因子脂联素和瘦素的分泌,并增加PPAR的mRNA水平^[33]。丁香酚通过激活GLUT4/AMPK信号通路促进胰岛素敏感性和刺激骨骼肌葡萄糖摄取。牡丹酚可抑制IL-1 β 诱导的NO和前列腺素-2的产生,NF- κ B系统激活及PI3K和Akt磷酸化^[34]。其他的多酚类化合物,如羟基酪醇减少肥胖,改善受损的葡萄糖和胰岛素耐量。虎杖苷下调鞘氨醇激酶1抗体(SphK1-S1P)信号通路,并通过下调前蛋白转换酶枯草杆菌/PCSK9改善血脂和葡萄糖代谢。再者,香豆酸可以改善糖耐量和抗氧化状态,降低炎症和抑制细胞凋亡。降低血糖水平和葡萄糖异生酶,并通过GLUT2激活调节糖脂代谢。阿魏酸改善胰岛素敏感性和肝糖生成,抑制糖异生和抑制胰岛素信号。没食子酸又可改善脂肪组织胰岛素敏感性,调节脂肪生成,增加脂肪葡萄糖摄取和保护胰岛细胞^[35]。

1.3 萜类化合物 植物萜类化合物在治疗糖尿病及其并发症中发挥着重要作用。穿心莲内酯使糖尿病模型血清中血管内皮生长因子(VEGF)增加,同时抑制NF- κ B/p65磷酸化和早期生长反应-1(EGR-1)的核易位。同时,穿心莲内酯还能降低血

清中TNF- α , IL-6, IL-1 β , sERPINE1和组织因子(TF)的表达^[36]。脱落酸可以刺激胰腺细胞释放胰岛素,调节GLUT4介导的体外葡萄糖摄取。此外,低剂量脱落酸可改善大鼠及胰岛素抵抗或缺乏的糖尿病患者的糖耐量^[37]。由栀子苷经 β -葡萄糖苷酶水解后得到的京尼平可降低肝脏胰岛素抵抗的发生,降低高胰岛素血症、高甘油血症和肝脂肪变性,减轻肝脏氧化应激和线粒体功能障碍^[38]。松醇具有调节胰岛素的作用,一方面可以有效提高血清中脂联素水平,另一方面通过调节T2DM大鼠PI3K/Akt通路调节胰岛素介导的葡萄糖摄取^[39]。芳樟醇,一种芳香单萜,可使总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平显著降低,这主要是通过抑制 β -羟- β -甲戊二酸单酰辅酶a(HMG-CoA)还原酶转录下调所需的SREBP-2的核转位,并通过泛素依赖性蛋白水解诱导HMG-CoA还原酶蛋白降解。另外。芳樟醇降低转化生长因子(TGF)- β_1 和NF- κ B的表达将肾脏从氧化应激和炎症中拯救出来,进而减轻糖尿病大鼠肾脏的病理改变^[40]。香叶醇是一种天然的单萜化合物,在治疗糖尿病模型大鼠时可以提高肝糖原含量,维持糖尿病大鼠肝细胞和胰腺B细胞的正常组织学外观^[41]。

五环三萜类化合物,如熊果酸、齐墩果酸、甘草次酸、桦木酸和积雪草酸等通过调节脂肪细胞中的转录因子和蛋白激酶参与脂肪分解和脂肪酸氧化。其中,桦木酸通过调控AMPK信号通路,抑制肝脏糖异生,有效改善高血糖。积雪草酸对db/db小鼠具有抗糖尿病活性,PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路可能介导这种保护作用。再者,积雪草酸通过调节PPARc及其靶基因和调节脂质代谢来减轻高脂饮食(HFD)诱导的肥胖^[42]。最后还有其他的萜类化合物,如科罗素酸通过抑制p38 MAPK和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)介导的细胞外信号调节激酶(ERK1/2)失活而产生的抗增殖作用对糖尿病肾病发挥保护作用。再如,山楂酸通过增强胰岛素信号通路和抑制糖原磷酸化酶来调节糖原代谢^[43]。

1.4 生物碱类化合物 生物碱具有抗疟、降血糖、抗哮喘和抗癌作用。小檗碱是一种具有代表性的异喹啉生物碱,可以降低血糖水平,增加胰岛素分泌,减轻体质量和血脂水平,并通过激活AMPK途径,提高胰高血糖素样肽-1(GLP-1)水平,减少ROS产生,逆转线粒体功能障碍,减少内皮细胞微粒介导的氧化应激,抑制炎症产生。小檗碱通过调节肠

道微生物区系并抑制肝脏中的内毒素/TLR4/TNF- α 的信号转导也同样能减轻胰岛素抵抗^[44]。药根碱干预了经典的胰岛素信号通路 IRS-2/PI3K/p-Akt/GLUT4,增加了 AMPK 蛋白磷酸化水平,有效调节血糖,起到降血糖的作用^[45]。粉防己碱可降低 microRNA-155 水平,并调节 NF- κ B 信号通路以防止大鼠胰腺损伤^[46]。我国具有丰富的桑资源,从桑树分离得到一种哌啶生物碱 1-脱氧野尻霉素(DNJ)能抑制多种 α -葡萄糖苷酶活性,还可降低肥胖小鼠炎症程度,改善成纤维生长因子(FGF21)与脂联素水平对改善 IR 具有一定意义^[47]。最后,石杉碱甲、可可碱、秋水仙碱及胡椒素等生物碱通过调节氧化应激、炎症和凋亡等方式对 T2DM 的治疗表现出积极作用^[35]。

1.5 多糖 中药植物多糖由多个单糖以 α -或 β -糖苷所形成的化合物,普遍存在于植物体中。已有大量研究表明,中药多糖在治疗上表现出优异的药理活性,如研究比较成熟的黄芪多糖、山药多糖、五味子多糖、枸杞多糖以及当归多糖等^[48]。此外,铁皮石斛多糖能够上调 T2DM 小鼠肝 p-Akt 及 p-FoxO1 蛋白的表达量,下调肝糖异生酶和 G-6-Pase 的表达,缓解 T2DM 小鼠高血糖症^[49]。白术多糖能够有效降低 db/db T2DM 小鼠的空腹血糖,降低血浆胰岛素水平,增加胰岛素敏感性指数,改善糖耐量^[50]。灵芝蛋白多糖通过影响内质网应激 JNK 信号通路呈剂量依赖性的抑制胰岛淀粉样多肽(IAPP)诱导 INS-1 胰岛细胞凋亡^[51]。中药多糖对改善 T2DM 胰岛素抵抗具有良好的疗效,且具有安全、疗效好、价格适当的优势。

1.6 醌类化合物 大黄中含有多种醌类成分,其中某些成分对 T2DM 有明显的抑制作用。大黄素通过 IRS/PI3K/Akt/FoxO1 途径提高肝脏葡萄糖利用,肌肉和脂肪的葡萄糖摄取,是改善胰岛素敏感性的重要靶点。研究者发现大黄素降低了糖尿病小鼠的血糖水平和血清胰岛素浓度,接受大黄素治疗的 KKAy 糖尿病小鼠血清 IL-6 和 TNF- α 水平降低,磷酸化 PI3K 和 Akt 的表达上调^[52]。在 T2DM 小鼠中,大黄酸降低血糖,增加胰岛素水平,减轻氧化应激,并减少肝脏脂肪变性。另外,大黄酸可通过改善胰岛素抵抗和血脂异常,增加 SIRT1 表达,减轻糖尿病大鼠肾脏损害^[53]。丹参酮降低 T2DM 大鼠的血糖,TC 和 TG 水平,并通过调节 IRS-1 途径减轻 IR^[54]。紫草素可以通过增加 HFD 诱导的小鼠胰岛素受体酪氨酸磷酸化来减少肥胖并增强葡萄糖耐量^[55]。

1.7 皂苷类化合物 人参皂苷是一种广泛存在于人参属植物中的三萜皂苷,在我国已被用作糖尿病治疗的佐剂。越来越多的证据表明人参皂苷具有抗糖尿病的作用。研究表明人参皂苷 Rg₁, Rg₃, Rb₁, 化合物 K 和 Re 等,对各种类型的糖尿病及其并发症有很好的治疗效果^[56]。主要作用包括减少糖异生、改善胰岛素抵抗和参与脂质调节。这也涉及 STAT/PPAR γ 途径, PI3K/Akt 途径, AMPK/JNK 途径, NF- κ B 途径和内质网应激。此外,黄芪甲苷可以减轻 3T3-L1 脂肪细胞的脂解和胰岛素抵抗,显著降低血糖、胰岛素和甘油三酯水平,并通过调节 SREBP-1c 在 Ser372 位点的磷酸化来减弱 HepG2 细胞的 IR 和脂质积累^[57]。桔梗皂苷可通过控制脂质和葡萄糖代谢,保护机体免受胰岛素抵抗和肝脂肪变性的影响^[58]。

2 小结与讨论

中药疗法在中国已经使用已有几千年历史,但是只有一小部分被用来治疗 T2DM 病。因此,寻找中草药治疗 T2DM 是合理和必要的。在这篇文章中,笔者总结了相关天然产物作用的靶点,这可能有助于预防或改善这种疾病。通过对现有文献整理归纳,具有抗 T2DM 作用的天然产物的可能机制主要是通过改善细胞功能,减轻胰岛素抵抗,抑制炎症因子释放等,并通过调节 PI3K, Akt, PPAR, AMPK, PKC, NF- κ B 等信号通路中某些关键蛋白的表达。诸多相关激酶与通路间相互联系、相互作用,交织成网协同发挥抗 T2DM 活性,这也体现了中药的多效应成分、多靶点的特点。然而,在中药治疗 T2DM 取得良好效果的同时仍存在些的问题。本文虽然列举了许多在 T2DM 发挥重要作用的天然产物,但这些天然化合物的潜在毒性以及药物配伍间的相互作用仍不清楚。因此,有必要进一步研究这些天然产物的长期毒副作用。采用中医方证代谢组学技术可以建立方剂药效生物评价体系,进而发现与临床疗效直接相关的药效物质基础,并阐明相关作用机制。同时值得注意,某些天然产物在体外细胞模型及动物模型研究中具有积极作用,但其体内活性并没有在研究中得到验证,其潜在机制仍不清楚。还存在某些天然产物对 T2DM 治疗作用较弱且特异性不强。综上所述,该综述为进一步研究和应用天然产物治疗 T2DM 提供了有用的研究基础,提供了科学的参考依据。

[参考文献]

- [1] 孟祥云,郭树明,杨丽霞.中药植物多糖对2型糖尿病胰岛素抵抗的作用机制研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(8):220-225.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J].中国实用内科杂志,2018,38(4):34-86.
- [3] CHO N H, SHAW J E, KARURANGA S, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pr*, 2018, 138:271-281.
- [4] 肖金华.个性化护理对肺癌合并糖尿病并发症干预的影响研究[J].糖尿病新世界,2019,22(8):100-101.
- [5] 李勇.根据2型糖尿病发病机制分析糖尿病治疗的新策略[J].糖尿病新世界,2019,22(14):3-5.
- [6] 魏伊秋,李满,余佳.慢性炎症与胰岛素抵抗机制关系的研究进展[J].临床与病理杂志,2019,39(3):640-645.
- [7] 王淑娥,孔正桥,姜迎,等.糖尿病与反式脂肪酸研究进展[J].中国公共卫生,2019,35(7):926-928.
- [8] 练淑平,张耀,王振花.氧化应激在糖尿病性心血管疾病中的研究进展[J].医学综述,2019,25(10):2029-2033.
- [9] JEREMY N, SARAH G, YEN V, et al. Solvent-free synthesis of cyanoformamides from carbamoyl imidazoles[J].*Eur J Org Chem*, 2017, 34:5110-5118.
- [10] 周秀丽.对2016年至2018年我院使用胰岛素制剂及其引起不良反应情况的分析[J].当代医药论丛,2019,17(21):80-81.
- [11] 王丹玮,柏力荷,赵静,等.中医药治疗新诊断2型糖尿病研究进展[J].世界科学技术—中医药现代化,2019,21(1):98-102.
- [12] 韩肖梅.用单味中药及其提取物治疗2型糖尿病作用机制的实验性研究进展[J].当代医药论丛,2019,17(8):9-11.
- [13] 陈永钧,龙晓英,潘素静,等.黄酮类化合物的药效机制及构效关系研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(11):337-344.
- [14] 王慧,周红潮,张旭,等.黄芩苷药理作用研究进展[J].时珍国医国药,2019,30(4):955-958.
- [15] YANG Z C, HUSNG W, ZHANG J S, et al. Baicalein improves glucose metabolism in insulin resistant HepG2 cells[J].*Eur J Pharmacol*, 2019, 854:187-193.
- [16] 王建礼,杨作成,王聪,等.槲皮素对糖尿病大鼠的降糖作用及机制研究[J].济宁医学院学报,2018,41(2):135-138.
- [17] HANAA H G, SOHA S Z, SHOROUK E M, 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 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 92:331-339.
- [18] PENG J, LI Q D, LI K Y, et al. Quercetin improves glucose and lipid metabolism of diabetic rats: involvement of Akt signaling and SIRT1 [J]. *J Diabetes Res*, 2017, doi:10.1155/2017/3417306.
- [19] LUISA H C, DANIELLE F P, VIRGINIA D K, et al. Insulin signaling: a potential signaling pathway for the stimulatory effect of kaempferitrin on glucose uptake in skeletal muscle [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 712(1/3):1-7.
- [20] 吴巧敏,卢笑,倪海祥.山奈酚防治2型糖尿病研究进展[J].浙江中西医结合杂志,2017,27(4):344-349.
- [21] CHEN X M, QIAN J C, WANG L T, et al. Kaempferol attenuates hyperglycemia-induced cardiac injuries by inhibiting inflammatory responses and oxidative stress [J].*Endocrine*, 2018, 60(1):83-94.
- [22] 苗建红,白静,李响,等.芦丁对2型糖尿病大鼠糖脂代谢及肾功能的影响[J].中药药理与临床,2014,30(6):48-51.
- [23] HSU C Y, SHIH H Y, CHIA Y C, et al. Rutin potentiates insulin receptor kinase to enhance insulin-dependent glucose transporter 4 translocation [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2014, 58(6):1168-1176.
- [24] CAI E P, LIN J K. Epigallocatechin gallate (EGCG) and rutin suppress the glucotoxicity through activating IRS2 and AMPK signaling in rat pancreatic beta cells [J]. *J Agr Food Chem*, 2009, 57:9817-9827.
- [25] ZHOU C Y, LAI Y L, HUANG P, et al. Naringin attenuates alcoholic liver injury by reducing lipid accumulation and oxidative stress [J]. *Life Sci*, 2019, 216:305-312.
- [26] WANG J, ZHAO Q. Kaempferitrin inhibits proliferation, induces apoptosis, and ameliorates inflammation in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(6):1726-1735.
- [27] KANNO S, SHOUJI A, ASOU K, et al. Effects of naringin on hydrogen peroxide-induced cytotoxicity and apoptosis in P388 cells. [J]. *J Pharmacol Sci*, 2003, 75(3):353-365.
- [28] LI G, XU Y, SHENG X, et al. Naringin protects against high glucose-induced human endothelial cell injury via antioxidation and CX3CL1 downregulation [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(6):2540-2551.
- [29] CAO M M, LU X, LIU G D, et al. Resveratrol attenuates type 2 diabetes mellitus by mediating

- mitochondrial biogenesis and lipid metabolism via sirtuin type 1[J].*Exp Ther Med*, 2018, 15(1):576-584.
- [30] EBRAHIM A O, MOHARMMAD T G, VICTORIA H, et al. Role of resveratrol in the management of insulin resistance and related conditions: mechanism of action [J].*Crit Rev Clin Lab Sci*, 2017, 54(4):267-293.
- [31] REN L W, ZHAN P, WANG Q, et al. Curcumin upregulates the Nrf2 system by repressing inflammatory signaling-mediated Keap1 expression in insulin-resistant conditions[J].*Biochem Bioph Res Co*, 2019, 514(3):691-698.
- [32] ZHAO N J, LIAO M J, WU J J, et al. Curcumin suppresses Notch-1 signaling: improvements in fatty liver and insulin resistance in rats[J].*Mol Med Rep*, 2017, 17(1):819-826.
- [33] 刘丹, 邓建军, 张超, 等. 原花青素防治Ⅱ型糖尿病的研究进展[J].*食品科学*, 2019, 40(9):310-316.
- [34] BAHAA A T, ALKHATEEB H, ALSMADI W, et al. Eugenol ameliorates insulin resistance, oxidative stress and inflammation in high fat-diet/streptozotocin-induced diabetic rat[J].*Life Sci*, 2019, 216:183-188.
- [35] 王晨, 龙晓珊, 邹宇晓, 等. 膳食多酚的糖稳态调节作用[J].*食品与机械*, 2019, 35(11):11-16, 51.
- [36] YU Z Y, LU B, SHENG Y C, et al. Andrographolide ameliorates diabetic retinopathy by inhibiting retinal angiogenesis and inflammation [J].*Bbagen Subjects*, 2015, doi:10.1016/j.bbagen.2015.01.014.
- [37] 诸夔姝, 吴正凤, 蒋翠花, 等. 三萜类化合物降血糖活性及其作用机制研究进展[J].*中国药科大学学报*, 2015, 46(6):764-770.
- [38] 蒲梦如, 申甚莉, 张永兰, 等. 京尼平苷对链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠糖脂代谢的影响[J].*中国药理学杂志*, 2019, 54(9):699-702.
- [39] GAO Y F, ZHANG M N, WU T C, et al. Effects of D-pinitol on insulin resistance through the PI3K/Akt signaling pathway in type 2 diabetes mellitus rats[J].*J Agr Food Chem*, 2015, 63(26):6019-6026.
- [40] LEE S J, JIA Y Y. The effect of bioactive compounds in tea on lipid metabolism and obesity through regulation of peroxisome proliferator-activated receptors [J].*Curr Opin Lipidol*, 2015, 26(1):3-9.
- [41] 江金垚, 徐西子. 香叶醇对大鼠颈动脉球囊损伤后血管内膜增生的抑制作用[J].*天津医药*, 2016, 44(10):1221-1224.
- [42] 刘蒲, 王国权. 五环三萜类化合物的药理作用研究进展[J].*海峡药理学*, 2018, 30(10):1-6.
- [43] 李爱云, 杨京, 张昕宇, 等. 小檗碱治疗2型糖尿病降血糖机制的研究进展[J].*中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(22):219-226.
- [44] 吴昊. 药根碱对HepG2细胞和金黄地鼠的降血脂活性及机制研究[D]. 重庆: 西南大学, 2014.
- [45] 郭敏, 张如意, 蔡飞. 粉防己碱的药理作用研究进展[J].*中国当代医药*, 2018, 25(18):30-33.
- [46] 王玉, 杨雪, 夏鹏飞, 等. 大黄化学成分、药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J].*中草药*, 2019, 50(19):4821-4837.
- [47] 吴昊. 微生物源1-脱氧野尻霉素生物合成调控及其抑制 α -葡萄糖苷酶机理研究[D]. 南宁: 广西大学, 2019.
- [48] 朱晓丹, 江冰洁, 刘新元, 等. 天然产物中黄酮、多酚及生物碱类化合物治疗2型糖尿病研究进展[J].*中国现代中药*, 2019, 21(11):1592-1598.
- [49] 孟祥云, 郭树明, 杨丽霞. 中药植物多糖对2型糖尿病胰岛素抵抗的作用机制研究进展[J].*中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(8):220-225.
- [50] 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[J].*中国中药杂志*, 2019, 44(23):5102-5108.
- [51] 李燕, 陈素红, 吉星, 等. 白术多糖对自发性2型糖尿病小鼠血糖及相关指标的影响[J].*中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(10):162-165.
- [52] 应茵, 张强, 杨宏杰. 灵芝蛋白多糖抗人胰淀素诱导 β 细胞凋亡的实验研究[J].*吉林中医药*, 2019, 39(11):1498-1500.
- [53] 段晓星, 常永丽, 张国光, 等. 基于Notch1-RBP-Jk/Msx2信号通路探讨大黄酸对糖尿病肾病主动脉钙化的作用及机制研究[J].*临床肾脏病杂志*, 2020, 20(1):51-56.
- [54] WEI Y, GAO J Q, QIN L L, et al. Tanshinone I alleviates insulin resistance in type 2 diabetes mellitus rats through IRS-1 pathway[J].*Biomed Pharmacother*, 2017, 93:352-358.
- [55] BETTAIEB A, HOSEIN E, CHAHED S, et al. Decreased adiposity and enhanced glucose tolerance in shikonin treated mice[J].*Obesity*, 2016, 24(5):1192-1193.
- [56] 起荣林, 柯瑾, 李静平. 人参皂苷Rg3对糖尿病皮肤损伤的AGEs表达及氧化应激反应的影响[J].*云南中医中药杂志*, 2019, 40(12):51-54.
- [57] BAI L T, GAO J L, WEI F, et al. Therapeutic potential of ginsenosides as an adjuvant treatment for diabetes [J].*Frront Pharmacol*, 2018, 9:423-449.
- [58] 廖文云, 梁赞. 桔梗总皂苷对2型糖尿病大鼠肝脏SREBP1c和ACC α 表达的影响[J].*云南医药*, 2017, 38(6):575-577.

[责任编辑 孙丛丛]