

桑叶黄酮对糖尿病大鼠血糖水平的影响及机制探讨

黄链莎^{1*}, 刘铜华², 孙文², 许光远³, 郭璇², 李迎真¹, 陈淑惠¹, 周鹏¹

(1. 深圳市宝安区中医院, 广东深圳 518133; 2. 北京中医药大学教育部中医养生学重点实验室, 北京 100029; 3. 首都医科大学附属复兴医院, 北京 100045)

[摘要] 目的:通过观察桑叶黄酮降血糖作用,探讨其作用机制。方法:8周龄雄性SD大鼠24只,链脲佐菌素(STZ)腹腔注射造模成功后,按血糖、体质量随机分为模型组、吡格列酮组、桑叶黄酮组,每组8只,另设同周龄正常SD大鼠8只为正常组。治疗6周后,检测大鼠的空腹血糖(fasting blood glucose, FBG),总胆固醇(cholesterd, CHO),甘油三酯(total triglyceride, TG),游离脂肪酸(free fatty acids, FFA),天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST),血清胰岛素水平(fasting insulin, Fins),计算胰岛素抵抗指数(homa insulin-resistance, HOMA-IR);采用实时荧光定量PCR,蛋白免疫印迹法(Western blot)检测肝脏相关mRNA和蛋白表达。结果:与正常组比较,模型组大鼠FBG, Fins, HOMA-IR,体质量, CHO, TG, FFA明显升高($P < 0.05$, $P < 0.01$);肝脏蛋白激酶C(protein kinase C, PKC) mRNA和蛋白表达明显升高($P < 0.05$, $P < 0.01$),腺苷酸激酶2(adenylate kinase2, AK2),过氧化物酶增殖物激活受体 γ 辅助激活因子1 α (peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC1 α) mRNA表达明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与模型组比较,桑叶黄酮组FBG, Fins, HOMA-IR,体质量, CHO, TG, FFA明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);肝脏PKC mRNA和蛋白表达明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$), AK2, PGC-1 α mRNA表达明显升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论:桑叶黄酮具有降低血糖, FFA的作用,机制可能是通过抑制FFA诱导的PKC途径以及改善基于AK2, PGC1 α 表达的能量稳态发挥抗糖尿病效果。

[关键词] 桑叶黄酮; 2型糖尿病; 游离脂肪酸; 蛋白激酶C; 腺苷酸激酶2; 过氧化物酶增殖物激活受体 γ 辅助激活因子1 α

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)16-0152-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.20181522

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180516.1028.028.html>

[网络出版时间] 2018-05-16 14:22

Effect and Mechanism of Flavonoids from Mori Folium on Blood Glucose Level in Diabetic Rats

HUANG Lian-sha^{1*}, LIU Tong-hua², SUN Wen², XU Guang-yuan³, GUO Xuan²,
LI Ying-zhen¹, CHEN Shu-hui¹, ZHOU Peng¹

(1. Baoan District Traditional Chinese Medicine Hospital, Shenzhen 518133, China;
2. Key Laboratory of Health Cultivation of the Ministry of Education, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 3. Fuxing Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China)

[Abstract] **Objective:** To elucidate the effect and mechanism of flavonoids from Mori Folium (FM) on improving blood glucose in diabetic rats. **Method:** After successful modeling by intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ), twenty-four 8-week-old male SD rats were randomly divided into model group, Pioglitazone group, FM group with 8 rats in each group according to their levels of blood glucose and body weight, and another 8 normal SD rats with the same age were also used as a normal group. After treatment for 6 weeks, their fasting blood glucose (FBG), cholesterol (CHO), total triglyceride (TG), free fatty acids (FFA), aspartate aminotransferase (AST), fasting insulin (Fins), and homa insulin-resistance (HOMA-IR) were measured. Real-

[收稿日期] 20171210(008)

[基金项目] 广东省自然科学基金项目(2015A030310222)

[通信作者] *黄链莎, 博士, 主治医师, 从事中医治未病研究, Tel:0755-27806231, E-mail: lianshahuang@qq.com

time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (Real-time PCR) and Western blot were used to quantify the mRNA and protein expressions of certain targets in the liver. **Result:** As compared with the normal group, the body weight, FBG, Fins, HOMA-IR, CHO, TG, FFA were significantly increased in model group ($P < 0.05$, $P < 0.01$); the mRNA and protein expressions of protein kinase C (PKC) were increased significantly in model group ($P < 0.05$, $P < 0.01$), but the mRNA expressions of adenylate kinase2 (AK2), and peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1-alpha (PGC-1 α) were decreased significantly ($P < 0.05$, $P < 0.01$). As compared with the model group, body weight, FBG, Fins, HOMA-IR, CHO, TG, and FFA were significantly decreased in FM group ($P < 0.05$, $P < 0.01$); the mRNA and protein expressions of PKC in liver tissues were decreased significantly ($P < 0.05$, $P < 0.01$), but the mRNA expressions of AK2, and PGC-1 α were increased significantly in FM group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** It was demonstrated that FM may play an anti-diabetic effect by inhibiting the PKC pathway induced by FFA and improving the energy homeostasis based on the expression of AK2 and PGC-1 α .

[**Key words**] flavonoids from Mori Folium; type 2 diabetes; free fatty acid; protein kinase C; adenylate kinase 2; peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1-alpha

近年,随着糖尿病(DM)发病率的不断升高,糖尿病的防治已越来越引起人们的关注。据国际糖尿病联盟统计,2015年世界糖尿病患者人数达4.15亿,预计2040年将达到6.42亿人^[1]。高血糖是糖尿病的主要症状,也是导致心脏疾病、脑卒中、肾损伤等并发症的主要原因^[2-3]。传统的胰岛素或口服药物治疗,容易引起低血糖并且给患者带来沉重的经济负担,因此,新型治疗药物的发现迫切需要。桑叶是桑科植物桑的干燥叶子,其性寒味甘,具有滋阴清热功效,古籍记载“桑叶汁煎代茗,止消渴”,是预防和治疗糖尿病的常用药物^[4]。现代实验研究发现,桑叶中含有酚类、黄酮类、萜类和多糖等多种降糖化合物^[5-7],均有动物实验证明其降糖、改善胰岛功能的作用^[8-9],尤其是桑叶黄酮降糖作用突出^[10-11],但其潜在的作用机制尚不明确。本文通过观察桑叶黄酮对链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病大鼠降糖作用,检测大鼠肝脏蛋白激酶C(PKC),腺苷酸激酶2(AK2),过氧化物酶增殖物激活受体 γ 辅助激活因子1 α (PGC1 α)等表达,探讨桑叶黄酮的降糖作用机制。

1 材料

1.1 动物 8周龄SPF级雄性SD大鼠32只,体重(200 \pm 20)g,由北京维通利华动物实验中心,动物许可证号SCXK(京)2006-0009。大鼠自由摄食饮水,于温度21~25℃,湿度45%~65%,12h/12h光照-黑暗循环适应性喂养1周。本研究伦理参照中国中医科学院中医基础理论研究所动物实验伦理要求。

1.2 药物与试剂 桑叶黄酮(成都普瑞法科技

有限公司,批号15013104);胰岛素(Fins)试剂盒(北京华英生物技术研究所,批号20162400316);葡萄糖测定试剂盒,甘油三酯(TG)试剂盒,总胆固醇(CHO)试剂盒,游离脂肪酸(FFA)试剂盒,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)试剂盒(中生北控生物科技股份有限公司,批号分别为YZB/京0111-2013, YZB/京146961, YZB/京0698-2010, YZB/京06997-2010, YZB/国2080-2003);PCR反转录试剂盒(美国Promega公司,货号0000076581);PKC, AK2, PGC1 α mRNA引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成;I抗PKC Antibody, PGC-1 α Rabbit mAb, β -肌动蛋白(β -actin)抗体,羊抗兔II抗(美国CST公司,批号分别为2056, 2178, 4970, 14708);ECL发光液(美国Bio-Rad公司,批号170-5060);STZ(美国Sigma公司,批号S0130);trizol(美国Life Technologies公司,批号98903)。

1.3 仪器 7160型全自动生化仪(日本日立公司);r-911型全自动放免计数仪(中国科技大学实业总公司);E9032型酶标仪(美国Promega公司);7500型实时荧光定量PCR(Real-time PCR)仪(美国ABI公司);Mini-P3型垂直电泳仪及湿转电转移仪, Gel Doc 1000型凝胶成像系统(美国Bio-Rad公司)。

2 方法

2.1 动物分组与给药 SD大鼠适应性喂养1周,据体重随机选取8只为正常组,普通饲料喂养;其余高脂饲料喂养8周后禁食过夜,晨起腹腔注射STZ造模(45 mg \cdot kg⁻¹)。72 h后用检测尾尖血糖,随机血糖 \geq 11.1 mmol \cdot L⁻¹且稳定3 d者为造模

成功^[12]。将成模大鼠按血糖、体质量随机分层分为模型组、吡格列酮组、桑叶黄酮组,每组 8 只。给药剂量根据人体给药剂量按照体表面积法折算为小鼠剂量,吡格列酮组 0.005 g·kg⁻¹[13];桑叶黄酮组 8 g·kg⁻¹[14]。所有药物由生理盐水配制,给药量按 0.01 mL·g⁻¹体质量灌胃给药,其余组给以等体积生理盐水,1 次/日,连续 6 周。

2.2 观察指标及检测方法

2.2.1 标本采集与处理 连续给药 6 周后,禁食过夜,腹腔注射 1% 戊巴比妥麻醉,腹主动脉取血,离心并抽取血清,冻存待用;迅速剖取大鼠肝脏,液氮冻存,用于后序实验。

2.2.2 一般情况观察 观察各组大鼠一般状态(精神状态、活动情况、毛色等),每周检测体质量,空腹血糖。

2.2.3 血液生化指标检测 葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖(FBG),放免法检测血清 CHO, TG, FFA, AST, Fins, 计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = FBG × Fins/22.5。

2.2.4 采用 Real-time PCR 检测相关 mRNA 表达 冻存的大鼠肝组织, trizol 法提取总 RNA; 根据 GoScript™ Reverse Transcription System 试剂盒反转录,退火 25 °C, 5 min, 延伸 42 °C, 1 h, 灭活 70 °C, 15 min, 得到 cDNA; qPCR Master Mix 20 μL 反应体系扩增,反应条件:95 °C 10 min, 95 °C 15 s, 60 °C 1 min(共 40 次循环);95 °C 15 s, 60 °C 15 s 溶解。采用 2^{-ΔΔC_t} 相对定量法计算各组目标基因表达量。引物见表 1。

表 1 引物序列

Table 1 Primer sequence

引物	序列	长度/bp
PKC	上游 5'-GAAGAGAAGCTGGCAGGCACT-3'	23
	下游 5'-GAGAAGAAGAGGCTCATAGGC-3'	23
AK2	上游 5'-ACTCAAGCCCATCCTCTGTG-3'	22
	下游 5'-TGAGCTTGTGTTTCATCTCGC-3'	19
PGC-1α	上游 5'-GGGTGGAAGTCTTTGGTCTC-3'	20
	下游 5'-TTGTGTTTGAATCTGCTAGC-3'	22
GAPDH	上游 5'-TGGAGCAGGAAGCASTGA-3'	21
	下游 5'-GACGATGAGAGTGAGAAGCT-3'	23

2.2.5 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测相关蛋白表达 大鼠肝组织以 RIPA 蛋白裂解液提取总蛋白;100 °C, 5 min 蛋白变性;100 V 1 h 凝胶电泳;15 V 1 h 半干法转膜,脱脂奶粉封闭 30 min,一抗(1:1 000)4 °C 孵育过夜;TBST 洗膜,二抗(1:1 万)

室温孵育 1 h;发光液显影,凝胶成像;蛋白条带用 Image J 7.0 图像分析,目的蛋白与内参蛋白 β-actin 灰度比值来表示蛋白表达水平。

2.3 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件处理数据,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较,满足方差齐性时用 LSD 检验,不满足方差齐性时用非参数检验; $P < 0.05$ 表示有显性差异。

3 结果

3.1 桑叶黄酮对大鼠一般情况的影响 与正常组大鼠比较,模型组大鼠体质量明显增高($P < 0.05$) (表 2),并出现多饮、多尿、多食、皮毛无光泽等现象。与模型组比较,桑叶黄酮组以上症状明显改善。

3.2 桑叶黄酮对大鼠 FBG 的影响 与正常组比较,模型组大鼠 FBG 随着饲养周期延长明显升高($P < 0.05$);与模型组比较,桑叶黄酮组大鼠血清 FBG 显著降低($P < 0.01$),并随着治疗时间的延长,明显改善,见表 2。

表 2 桑叶黄酮对糖尿病大鼠体质量和 FBG 的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)
Table 2 Effect of flavonoids of Mori Folium on body weight and FBG in diabetic rats($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	体质量 /g	FBG/ mmol·L ⁻¹		
			干预前	干预 3 周	干预 6 周
正常	-	298.72 ± 10.25	4.13 ± 0.62	4.40 ± 0.32	4.68 ± 1.04
模型	-	398.90 ± 15.32 ²⁾	11.25 ± 1.18 ¹⁾	15.36 ± 2.13 ¹⁾	18.57 ± 1.29 ¹⁾
吡格列酮	0.005	371.56 ± 17.24 ³⁾	10.89 ± 1.07	7.83 ± 0.64 ⁴⁾	7.16 ± 0.29 ⁴⁾
桑叶黄酮	8.00	352.53 ± 14.86 ³⁾	11.42 ± 1.14	9.12 ± 0.47 ³⁾	7.07 ± 0.36 ⁴⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ (表 3~6 同)。

3.3 桑叶黄酮对大鼠胰岛素抵抗(IR)的影响 与正常组比较,模型组大鼠 Fins, HOMA-IR 水平显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,吡格列酮组、桑叶黄酮组大鼠 Fins, HOMA-IR 水平降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),见表 3。

表 3 桑叶黄酮对大鼠胰岛素抵抗的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 3 Effect of flavonoids of Mori Folium on IR in diabetic rats($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	Fins/mU·L ⁻¹	HOMA-IR
正常	-	8.12 ± 0.64	1.45 ± 0.57
模型	-	16.12 ± 1.33 ²⁾	14.37 ± 1.17 ²⁾
吡格列酮	0.005	10.53 ± 1.25 ³⁾	3.26 ± 0.64 ⁴⁾
桑叶黄酮	8.00	12.13 ± 1.15 ⁴⁾	4.32 ± 1.03 ⁴⁾

3.4 桑叶黄酮对大鼠血脂、肝功能的影响 与正常组比较,模型组大鼠 CHO, TG, FFA 水平明显升高($P < 0.05$, $P < 0.01$);与模型组比较,吡格列酮组、

桑叶黄酮组大鼠 CHO, TG, FFA 水平降低 ($P < 0.05, P < 0.01$), 见表 4。

表 4 桑叶黄酮对大鼠血脂、肝功能的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 4 Effect of flavonoids of Mori Folium on serum lipid, AST in diabetic rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	CHO /mmol·L ⁻¹	TG /mmol·L ⁻¹	FFA /mmol·L ⁻¹	AST /U·L ⁻¹
正常	-	1.02 ± 0.15	0.32 ± 0.16	0.50 ± 0.03	64.12 ± 2.17
模型	-	2.13 ± 0.06 ²⁾	2.86 ± 0.08 ²⁾	0.89 ± 0.02 ²⁾	63.36 ± 3.34
吡格列酮	0.005	1.11 ± 0.03 ³⁾	0.87 ± 0.09 ⁴⁾	0.56 ± 0.07 ³⁾	61.85 ± 4.45
桑叶黄酮	8.00	0.97 ± 0.06 ⁴⁾	0.45 ± 0.04 ⁴⁾	0.40 ± 0.02 ⁴⁾	65.02 ± 1.87

3.5 桑叶黄酮对大鼠肝脏 PKC, AK2, PGC-1 α mRNA 表达的影响 与正常组比较, 模型组大鼠肝脏 PKC mRNA 表达量显著升高 ($P < 0.01$), AK2, PGC-1 α mRNA 表达量显著降低 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 桑叶黄酮组大鼠肝脏 PKC mRNA 表达量显著降低 ($P < 0.01$), AK2, PGC-1 α mRNA 表达量显著升高 ($P < 0.01$), 见表 5。

表 5 桑叶黄酮对大鼠肝脏 PKC, AK2, PGC-1 α mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

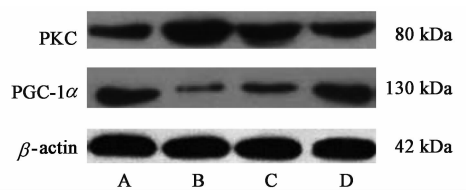
Table 5 Effect of flavonoids of Mori Folium on PKC, AK2, PGC-1 α mRNA expression in liver of rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	PKC	AK2	PGC-1 α
正常	-	0.98 ± 0.06	1.06 ± 0.02	1.12 ± 0.07
模型	-	1.87 ± 0.05 ²⁾	0.67 ± 0.05 ²⁾	0.57 ± 0.03 ²⁾
吡格列酮	0.005	1.13 ± 0.04 ⁴⁾	0.74 ± 0.04	1.28 ± 0.14 ⁴⁾
桑叶黄酮	8.00	0.81 ± 0.09 ⁴⁾	1.46 ± 0.07 ⁴⁾	1.76 ± 0.15 ⁴⁾

3.6 桑叶黄酮对大鼠肝脏 PKC, PGC-1 α 蛋白表达的影响 与正常组比较, 模型组大鼠肝脏 PKC 蛋白表达量显著升高 ($P < 0.01$), PGC-1 α 蛋白表达量显著降低 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 吡格列酮组、桑叶黄酮组大鼠肝脏 PKC 蛋白表达量显著降低 ($P < 0.01$), PGC-1 α 蛋白表达量明显升高 ($P < 0.05, P < 0.01$), 见图 1, 表 6。

4 讨论

IR 和 (或) 胰岛 β 细胞功能紊乱是糖尿病的发生发展的主要原因。研究发现, 游离脂肪酸 (FFA) 是调节胰岛素敏感性的重要的独立因素, 在肥胖和 2 型糖尿病患者人群中发现血清 FFA 水平明显升高^[15-16]; 另一项实验发现, 血清 FFA 水平急剧升高会在几小时内诱发 IR^[17], 相反, 降脂治疗后随着 FFA 水平的降低, 胰岛素依赖的葡萄糖摄取和糖耐



A. 正常组; B. 模型组; C. 吡格列酮组; D. 桑叶黄酮组

图 1 小鼠肝脏 PKC, PGC-1 α 蛋白表达电泳

Fig. 1 Electrophoresis of PKC, PGC-1 α protein expression in liver of mice

表 6 桑叶黄酮对大鼠肝脏 PKC, PGC-1 α 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 6 Effect of flavonoids of Mori Folium on PKC, PGC-1 α protein expression in liver of rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	PKC/ β -actin	PGC-1 α / β -actin
正常	-	1.13 ± 0.11	1.42 ± 0.12
模型	-	2.14 ± 0.07 ²⁾	0.72 ± 0.02 ²⁾
吡格列酮	0.005	1.53 ± 0.05 ⁴⁾	1.08 ± 0.17 ³⁾
桑叶黄酮	8.00	1.21 ± 0.03 ⁴⁾	1.53 ± 0.05 ⁴⁾

量均得到改善^[18]。因此, FFA 对糖尿病发生发展至关重要。桑叶是中医用于治疗消渴病常用药。现代药理研究中表明, 桑叶中生物碱类、黄酮类、多糖等活性物质具有调节血糖预防并发症的作用, 其中桑叶黄酮作为主要降糖物质, 能够促进胰岛素分泌、降低糖化血红蛋白水平、增加糖原合成、降低血脂以及抗氧化等^[19-20]。本研究发现, 桑叶黄酮能够明显降低糖尿病大鼠的空腹血糖水平、血脂、胰岛素水平, 与既往研究相一致。

PKC 一种细胞内的同工酶, 是第二信使的组成部分, 第二信使 DAG 通过 PKC 介导的磷酸化促进胰岛素释放^[21-22]; 磷酸化糖原合成酶, 促进糖原分解。FFA 参与胰岛素分泌的调节, 其通过促进酯酰辅酶 A 激活 PKC 途径来发挥胰岛素释放的作用^[23-24]。AK2 是细胞内维持能量平衡的单体酶, 广泛表达于细胞线粒体内膜, 通过调节 AMP 向 ADP 的转化影响 ADP, ATP, dATP 的生成^[14]。PGC1 α 是调节肝脏能量代谢的重要因子, 能够促进脂肪酸的氧化、减少沉积^[25-26]。血清 FFA 水平升高影响着能量稳态, 抑制糖的摄取, 推动糖异生。本研究发现, 模型组大鼠血清高 FFA 水平下, PKC mRNA 和蛋白水平明显升高, 而 AK2, PGC1 α 转录水平受到抑制; 相反, 桑叶黄酮能够恢复大鼠 AK2, PGC1 α 转录表达, 抑制 PKC 表达。

总之, 桑叶黄酮作为桑叶的主要活性成分之一, 有明确的降糖作用, 其通过降低血清 FFA 水平, 抑制 FFA 诱导的 PKC 途径以及改善基于 AK2, PGC1 α

表达的能量稳态发挥抗糖尿病效果。这些为桑叶黄酮在糖尿病的治疗中提供实验支持。

[参考文献]

[1] Federation I D. *International diabetes federation diabetes atlas seventh edition 2015* [M]. International Diabetes Federation; Seventh Edition, 2016:9-12.

[2] 黄链莎,刘铜华,孙文,等. 桂皮醛对糖尿病小鼠血糖水平的影响及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(10):95-100.

[3] ZHENG Y, Ley S H, HU F B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, doi: 10.1038/nrendo.

[4] 田思敏,柳辰昕,马双双,等. 桑叶对糖尿病小鼠肝脏 Toll 样受体基因表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(6):137-142.

[5] Riche D M, Riche K D, East H E, et al. Impact of mulberry leaf extract on type 2 diabetes (Mul-DM): a randomized, placebo-controlled pilot study [J]. *Complement Ther Med*, 2017, 32:105-108.

[6] HONG C T, LIU Z H, HUANG Y T, et al. Extract from Mulberry (*Morus australis*) leaf decelerate acetaminophen induced hepatic inflammation involving downregulation of myeloid differentiation factor 88 (MyD88) signals[J]. *J Food Drug Anal*, 2017, 25(4): 862-871.

[7] 季涛,宿树兰,郭盛,等. 桑叶防治糖尿病的效应成分群及其作用机制研究进展[J]. 中草药, 2015, 46(5): 778-784.

[8] 孟庆海,殷秋忆,郭静,等. 4种不同桑叶提取物降血糖作用的筛选[J]. 中成药, 2014, 36(6):1288-1291.

[9] 王文文,张赛,朱晓卉,等. 桑叶总黄酮对1型糖尿病小鼠肾间质纤维化的防治作用及机制[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(9):1278-1285.

[10] 张立雯,季涛,宿树兰,等. 桑叶黄酮类和生物碱类成分在正常和糖尿病大鼠体内的药代动力学研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(21):4218-4225.

[11] CAI S, SUN W, FAN Y, et al. Effect of mulberry leaf (*Folium Mori*) on insulin resistance via IRS-1/PI3K/Glut-4 signalling pathway in type 2 diabetes mellitus rats [J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(11):2685-2691.

[12] 范愈燕,吕翠岩,朱斌,等. 黄芪甲苷对链脲佐菌素诱导糖尿病大鼠肾脏保护机制探讨[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(1):294-298.

[13] 葛争艳,金龙,杨斌,等. 降糖消脂片对 KK-A \sim y 转基因小鼠胰岛素抵抗的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(3):331-337.

[14] SHENG Y, ZHENG S, MA T, et al. Mulberry leaf alleviates streptozotocin-induced diabetic rats by attenuating NEFA signaling and modulating intestinal microflora[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):12041.

[15] Tillander V, Alexson S E H, Cohen D E. Deactivating

fatty acids: acyl-CoA thioesterase-mediated control of lipid metabolism[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28(7):473-484.

[16] Błachnio-Zabielska A, Zabielski P, Baranowski M, et al. Effects of streptozotocin-induced diabetes and elevation of plasma FFA on ceramide metabolism in rat skeletal muscle [J]. *Horm Metab Res*, 2010, 42(1): 1-7.

[17] Santomauro A T, Boden G, Silva M E, et al. Overnight lowering of free fatty acids with Acipimox improves insulin resistance and glucose tolerance in obese diabetic and nondiabetic subjects [J]. *Diabetes*, 1999, 48(9): 1836-1841.

[18] Sharma D, Garg S, Mehndiratta M, et al. Relationship of serum apolipoprotein A-V levels, oxidative stress and inflammatory biomarkers with hypertriglyceridemia in type 2 diabetes mellitus [J]. *Int J Endocrinol Metab*, 2017, 15(2):e44805.

[19] 孙文佳,杜方岭,刘玮,等. 对高糖损伤 HBZY-1 细胞具有保护作用的天然植物提取物的筛选及其抗炎活性研究[J]. 现代食品科技, 2017, 33(5):33-38, 76.

[20] 黄立佳,杜月光,孙桂均,等. 桑叶黄酮和多糖对糖尿病大鼠血清肿瘤坏死因子- α 、C 反应蛋白含量及肾功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(19): 4703-4705.

[21] XIONG M, HUANG Y, LIU Y, et al. Antidiabetic activity of Eergosterol from *pleurotus ostreatus* in KK-Ay mice with spontaneous type 2 diabetes mellitus [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, doi: 10.1002/mnfr.201700444.

[22] Sajan M P, Hansen B C, Higgs M G, et al. Atypical PKC, PKC λ/ι , activates β -secretase and increases A β _{1-40/42} and phospho-tau in mouse brain and isolated neuronal cells, and may link hyperinsulinemia and other aPKC activators to development of pathological and memory abnormalities in Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2018, 61:225-237.

[23] Prentki M, Joly E, El-Assaad W, et al. Malonyl-CoA signaling, lipid partitioning, and glucolipotoxicity: role in beta-cell adaptation and failure in the etiology of diabetes [J]. *Diabetes*, 2002, 51 (Suppl 3):S405-S413.

[24] Pereira S, Park E, Mori Y, et al. FFA-induced hepatic insulin resistance *in vivo* is mediated by PKC δ , NADPH oxidase, and oxidative stress [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 307(1):E34-E46.

[25] Crunkhorn S. Metabolic disease: PGC1 α inhibition ameliorates diabetes [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(6):386.

[26] Moreno-Santos I, Pérez-Belmonte L M, Macías-González M, et al. Type 2 diabetes is associated with decreased PGC1 α expression in epicardial adipose tissue of patients with coronary artery disease [J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1):243.

[责任编辑 张丰丰]