

## 中药对胰岛 $\beta$ 细胞的保护机制研究概述

孙颖<sup>1</sup>, 刘红利<sup>1,2</sup>, 崔雯雯<sup>2,3</sup>, 金鑫<sup>3</sup>, 郎艳松<sup>2,3</sup>, 魏聪<sup>2,5,6\*</sup>

(1. 南京中医药大学, 南京 210046; 2. 河北以岭医药研究院, 石家庄 050035;

3. 黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150000; 4. 河北医科大学, 石家庄 050017;

5. 国家中医药管理局重点研究室, 石家庄 050035; 6. 河北省络病重点实验室, 石家庄 050035)

**[摘要]** 胰岛  $\beta$  细胞功能障碍及数量减少在 2 型糖尿病 (T2DM) 的发生发展过程中起着重要作用, 目前, 中药保护胰岛  $\beta$  细胞的疗效已经逐渐被认可, 并在 2 型糖尿病防治中占有重要地位。通过对近几年中药提取成分, 中药单体及复方对胰岛  $\beta$  细胞的保护机制进行总结发现, 一些中药提取成分 (如接骨木多糖、桑叶总黄酮等)、中药单体 (如三丫苦、水蛭等) 及中药复方 (如清热降浊汤、津力达颗粒等) 具有保护胰岛  $\beta$  细胞及治疗 T2DM 的作用。中药可促进胰岛  $\beta$  细胞增殖、减少胰岛  $\beta$  细胞凋亡, 并且可间接通过改善血清及胰腺组织氧化应激、改善胰岛细胞胰岛素抵抗、提高血清、肝脏及肠道组织胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 水平、改善胰岛微循环、调节胰岛  $\beta$  细胞自噬水平等途径保护胰岛  $\beta$  细胞。中药因其成分的复杂性而对胰岛  $\beta$  细胞的保护作用涉及多种靶点及机制, 并具有良好效果, 而且基于中医整体观念的指导, 中药在 T2DM 的治疗方面具有较高的安全性。因此, 中药作为胰岛  $\beta$  细胞保护类药物具有广阔的前景, 随着生物技术的发展, 从中药及中药复方中筛选新型糖尿病治疗药物成为可能。

**[关键词]** 胰岛  $\beta$  细胞; 增殖; 凋亡; 氧化应激; 胰岛细胞胰岛素抵抗; 胰高血糖素样肽-1; 胰岛微循环; 自噬

**[中图分类号]** R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)18-0215-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015180215

**Protective Effect of Traditional Chinese Medicine on Islet Beta Cells** SUN Ying<sup>1</sup>, LIU Hong-li<sup>1,2</sup>, CUI Wen-wen<sup>2,3</sup>, JIN Xin<sup>3</sup>, LANG Yan-song<sup>2,3</sup>, WEI Cong<sup>2,5,6\*</sup> (1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China; 2. Hebei Yiling Medical Research Institute, Shijiazhuang 050035, China; 3. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Haerbin 150000, China; 4. Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China; 5. Key Research Centre of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050035, China; 6. Key Laboratory of Collateral Disease of Hebei Province, Shijiazhuang 050035, China)

**[Abstract]** Islet beta cell dysfunction and decrease play an important role in the occurrence and development of type 2 diabetes mellitus (T2DM). The effect of traditional Chinese medicine (TCM) on the protection of islet beta cells was recognized and plays a crucial role in the prevention and control of type 2 diabetes. The protective mechanism of TCMs' extracts, monomer and compounds to islet beta cells were summarized to define their effect in protecting islet beta cells and treating T2DM. Some TCMs can promote islet beta cell proliferation, reduce islet beta cells apoptosis, and protect islet beta cells indirectly by promoting islet beta cell proliferation, reducing islet beta cell apoptosis, improving serum and pancreatic tissue oxidative stress, improving islet cell insulin resistance, improving the level of glucagon like peptide-1 (GLP-1), improving pancreas microcirculation, regulating autophagy level. Because of the complexity of the traditional Chinese medicine ingredients and compound formula, their protective effect on islet beta cells involves a variety of targets and mechanisms. Besides, under the guidance of general concept of TCMs, TCMs have a higher safety in treating T2DM. Therefore, TCMs have a broad prospect to protect islet beta cells. With the development of biotechnology, it is possible to screen out new diabetes drugs from TCMs.

**[收稿日期]** 20150413(002)

**[基金项目]** 国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目(2012CB518606);河北省自然科学基金项目(H2013106139)

**[第一作者]** 孙颖, 博士, 从事络病学说指导 2 型糖尿病治疗研究, Tel:13730106261, E-mail:suny2006@126.com

**[通讯作者]** \* 魏聪, 博士, 主任医师, 从事络病学研究, Tel:13503205213, E-mail:weitem@163.com

[Key words] islet beta cells; proliferation; apoptosis; oxidative stress; islet cell insulin resistance; glucagon like peptide-1; pancreatic microcirculation; autophagy

2型糖尿病(T2DM)的发病率日益上升,胰岛 $\beta$ 细胞的损伤是T2DM发病的重要因素,维持胰岛 $\beta$ 细胞的活性、功能及数量对2型糖尿病的防治至关重要。目前保护胰岛 $\beta$ 细胞的药物存在相应的禁忌症及胃肠功能紊乱、水肿等不良反应<sup>[1]</sup>,而中药对机体的整体调节作用决定了其对胰岛 $\beta$ 细胞的保护作用具有多途径、高安全性等优势,得到广泛关注。通过对近几年来中药提取成分、中药单体及中药复方对胰岛 $\beta$ 细胞的保护机制进行总结后发现:番石榴酸、接骨木多糖可促进胰岛 $\beta$ 细胞增殖;桑叶总黄酮、黄精多糖可减少胰岛 $\beta$ 细胞凋亡;虫草菌丝提取物、葛根素、齐墩果酸、桑叶总黄酮及中药复方糖脂平可改善血清、胰腺组织氧化应激;中药复方开胃清郁方、降糖消脂片可改善胰岛细胞胰岛素抵抗;桑叶可减少胰岛细胞胰岛素抵抗的诱导因素的表达;中药提取物(刺五加叶皂苷、大黄素、小檗碱、人参皂苷),中药单体(三丫苦、水蛭、密蒙花)及中药复方清热降浊汤均可提高机体胰高血糖素样肽-1(GLP-1)水平;中药复方津力达颗粒联合通心络胶囊可改善胰岛微循环;中药提取物小檗碱及中药复方津力达颗粒可调节胰岛细胞自噬水平。提示中药可多靶点途径调节保护胰岛 $\beta$ 细胞及胰岛功能(表1),为中医理论指导下运用中药单体及中药复方治疗T2DM提供了参考。

### 1 促进胰岛 $\beta$ 细胞增殖

在基因水平,多种转录因子可结合于胰岛素基因转录起始区域,参与胰岛素的形成,其中胰腺十二指肠同源盒1(PDX-1)是主要启动子之一。PDX-1能调控胰岛素基因的转录,也可调节胰腺发育、胰岛分化与增殖、维持胰岛 $\beta$ 细胞功能<sup>[2]</sup>。鸟类MafA蛋白的哺乳动物同系物(MafA)是特异定位于胰岛素表达的细胞的细胞核上的转录因子,可与PDX-1协同激活胰岛素基因启动因子<sup>[3]</sup>。

研究认为番石榴酸是番石榴叶降低T2DM大鼠血糖、升高胰岛素水平的有效成分。体外研究显示,于3,30 nmol·L<sup>-1</sup>浓度的高糖培养基干预下,番石榴酸(0.3, 1, 3, 10, 30 nmol·L<sup>-1</sup>)可以促进INS-1细胞的增殖水平,通过对INS-1细胞PDX-1, MafA含量检测发现,番石榴酸调节高糖损伤INS-1细胞增殖水平的机制与上调PDX-1, MafA基因表达有关<sup>[2]</sup>。

体外实验中,通过对四氧嘧啶损伤INS-1细胞细胞活性的检测发现,接骨木多糖在50~800 mg·L<sup>-1</sup>可以促进INS-1细胞增殖,其中100 mg·L<sup>-1</sup>接骨木多糖对INS-1细胞增殖的促进作用最为显著<sup>[4]</sup>。

### 2 减少胰岛 $\beta$ 细胞凋亡

在链脲佐菌素(STZ)诱导大鼠T2DM模型中,TUNEL染色加免疫组化法检测胰岛 $\beta$ 细胞凋亡率,结果显示桑叶总黄酮(50, 100, 150 mg·kg<sup>-1</sup>)具有减少胰岛 $\beta$ 细胞凋亡的作用,进一步通过免疫组化检测胰岛 $\beta$ 细胞抗凋亡蛋白Bcl-2,促凋亡蛋白Bax发现,其机制与上调胰岛 $\beta$ 细胞Bcl-2/Bax

有关<sup>[5]</sup>。

在STZ诱导的糖尿病大鼠模型中,HE染色及TUNEL染色胰腺组织结果显示,黄精多糖(50, 100, 150 mg·kg<sup>-1</sup>)可以有效保护2型糖尿病大鼠的细胞结构,减少其凋亡,机制可能与减少大鼠胰岛细胞半胱天冬氨酸蛋白酶3(Caspase3)蛋白表达有关<sup>[6]</sup>。

### 3 改善血清及胰腺组织氧化应激

糖尿病体内存在氧化应激损伤,氧化应激是指机体在遭受有害刺激时氧自由基的产生和抗氧化防御间的失衡<sup>[7]</sup>。氧自由基是损伤胰岛细胞的因素之一,可通过丙二醛(MDA)类导致细胞膜通透性增加、线粒体肿胀。超氧化物歧化酶(SOD),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)属于抗氧化酶,对机体的氧化及抗氧化平衡起着关键作用,可保护细胞结构功能的完整性<sup>[8]</sup>。

体外研究显示,虫草菌丝提取物对白介素1 $\beta$ 损伤的乳鼠胰岛细胞具有保护作用,进一步研究发现,提取物(1.25, 5, 20 mmol·L<sup>-1</sup>)可提高IL-1 $\beta$ 作用后细胞培养上清液中SOD及GSH-Px的活性,表明其对胰岛细胞的保护机制与增加胰岛细胞抗氧化能力有关<sup>[9]</sup>。

长期糖代谢异常造成糖基化终末产物(AGEs)增加,进一步加重氧化应激水平。葛根素(30 mg·kg<sup>-1</sup>),齐墩果酸(10 mg·kg<sup>-1</sup>)可改善STZ诱导的T2DM大鼠糖脂代谢,并可提高T2DM大鼠血清中SOD水平,减少MDA, AGEs水平,并且两药联合应用效果优于单用<sup>[8]</sup>。

李步满等<sup>[10]</sup>实验证实,糖脂平(桑白皮、丹参、大黄、黄连)(20 g·kg<sup>-1</sup>)及桑叶总黄酮(150 mg·kg<sup>-1</sup>)<sup>[5]</sup>均可以升高T2DM大鼠胰腺组织SOD, GSH-Px,降低胰腺组织MDA表达,可显著降低胰腺组织氧化应激水平。

### 4 改善胰岛细胞胰岛素抵抗

有学者提出胰岛细胞自身胰岛素抵抗的概念,认为<sup>[11]</sup>发生胰岛素抵抗的部位除了肌肉、肝脏组织以外,也存在于胰岛细胞,胰岛 $\beta$ 细胞的胰岛素抵抗可以导致糖耐量降低及胰岛素分泌缺陷。这种学说的依据主要有:①胰岛 $\beta$ 细胞内存在胰岛素受体(Ins-R)和胰岛素受体底物(IRS)以及胰岛素信号转导途径中相关通路如:磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)通路、丝裂原活化蛋白(MAPK)通路中重要组分<sup>[12-13]</sup>;②高脂喂养大鼠、自发性T2DM小鼠、环境诱导的T2DM大鼠,其胰岛 $\beta$ 细胞均存在Ins-R, IRS及胰岛素(INS)mRNA表达降低<sup>[14]</sup>;③胰岛 $\beta$ 细胞Ins-R基因敲除( $\beta$ IRKO)小鼠出现糖耐量进行性恶化,提示胰岛 $\beta$ 细胞发生的胰岛素抵抗可以导致胰岛素分泌缺陷<sup>[13]</sup>。

开胃清郁方由柴胡、黄芩、清半夏、大黄、枳实组成,实验证实STZ诱导的T2DM大鼠模型中,开郁清胃方(15.54 g·kg<sup>-1</sup>)可以降低胰岛细胞Ins-R及IRS-1表达,其机制可能与改善糖脂毒性引起的对胰岛细胞内胰岛素信号转导通路

表 1 中药对胰岛  $\beta$  细胞的保护作用

Table 1 Protective effects of traditional Chinese medicine on islet  $\beta$  cells

No.	药物	模型/药物剂量	机制
1	番石榴叶总三萜	高糖诱导 INS-1 细胞损伤/0.3, 1, 3, 10, 30 nmol·L <sup>-1</sup>	PDX-1, MafA ↑
2	接骨木多糖	四氧嘧啶诱导 INS-1 细胞损伤/50 ~ 800 mg·L <sup>-1</sup>	生存活性 ↑
3	桑叶总黄酮	链脲佐菌素诱导大鼠 T2DM/50, 100, 150 mg·kg <sup>-1</sup>	Bcl-2/Bax ↑, SOD ↑, MDA ↓, GSH-Px ↑
4	黄精多糖	链脲佐菌素诱导大鼠 T2DM/50, 100, 150 mg·kg <sup>-1</sup>	Caspase-3 ↑
5	虫草菌丝提取物	白介素 1 $\beta$ 诱导乳鼠胰岛细胞/1.25, 5, 20 mmol·L <sup>-1</sup>	SOD ↑, GSH-Px ↑
6	齐墩果酸、葛根素	链脲佐菌素诱导大鼠 T2DM/葛根素 30 mg·kg <sup>-1</sup> , 齐墩果酸 10 mg·kg <sup>-1</sup> 及联用	SOD ↑, MDA ↓, AGEs ↓
7	糖脂平(桑白皮、丹参、大黄、黄连)	链脲佐菌素诱导大鼠 T2DM/20 g·kg <sup>-1</sup>	SOD ↑, MDA ↓, GSH-Px ↑
8	开胃清郁方(柴胡、黄芩、清半夏、大黄、枳实)	链脲佐菌素诱导大鼠 T2DM/15.54 g·kg <sup>-1</sup>	胰岛细胞 Ins-R ↓, IRS-1 ↓
9	降糖消脂片(女贞子、黄芪、黄连、姜黄、荔枝核)	KK-A <sup>y</sup> 糖尿病小鼠/2.5, 5, 10 g·kg <sup>-1</sup>	胰岛细胞 Ins-R ↓, IRS-1 ↓
10	桑叶	KK-A <sup>y</sup> 糖尿病小鼠/0.75, 1.5, 3.0 g·kg <sup>-1</sup>	TLR2 ↓, TLR4 ↓
11	刺五加皂苷	链脲佐菌素诱导大鼠 T2DM/200 mg·kg <sup>-1</sup>	血清 GLP-1 ↑
12	大黄素	C57BL/6J 小鼠/0.1 nmol·kg <sup>-1</sup> ~ 100 $\mu$ mol·kg <sup>-1</sup>	血清 GLP-1 ↑
13	小檗碱	正常小鼠/60, 120 mg·kg <sup>-1</sup> ; 高脂高糖诱导的 NIT-1 细胞/3, 10, 30 $\mu$ mol·L <sup>-1</sup>	血清 GLP-1 ↑, LC3II ↑
14	人参皂苷 Re	链脲佐菌素诱导大鼠 T2DM/50, 100 mg·kg <sup>-1</sup>	血浆及肠道 GLP-1 ↑
15	三丫苦	高脂饮食诱导大鼠胰岛素抵抗/8.6 g·kg <sup>-1</sup>	肝脏组织 GLP-1 mRNA ↑
16	水蛭、密蒙花	二肽基肽酶 IV 抑制剂体外筛选/两药均为 100, 200, 300 mg·L <sup>-1</sup>	血清 GLP-1 ↑
17	清热降浊汤(大黄、黄连、红曲等)	OETF 大鼠/0.39 g·kg <sup>-1</sup>	血清 GLP-1 ↑
18	津力达颗粒联合通心络胶囊(人参、水蛭、降香等)	链脲佐菌素诱导大鼠 T2DM/津力达 1.5 g·kg <sup>-1</sup> , 通心络 0.4 g·kg <sup>-1</sup>	增加糖尿病大鼠胰岛血流灌注, 改善胰岛微循环
19	津力达颗粒(人参、黄精、丹参、黄连等)	软脂酸诱导 NIT-1 细胞/津力达含药血清 0.75, 1.5, 3.0 g·kg <sup>-1</sup>	减少脂质沉积, LC3II ↑

的抑制作用有关<sup>[15-16]</sup>。

降糖消脂片(女贞子、黄芪、黄连、姜黄、荔枝核)(2.5, 5, 10 g·kg<sup>-1</sup>) 在 KK-A<sup>y</sup> 糖尿病小鼠模型中可以改善胰岛细胞胰岛素抵抗, 机制与增加胰岛细胞 Ins-R $\beta$  和 IRS-1 表达增加有关<sup>[17]</sup>。

Toll 样受体家族(TLRs) 介导的炎症是胰岛素抵抗的激活因素之一, Toll 样受体 2(TLR2), Toll 样受体 4(TLR4) 过表达可以启动炎症信号通路, 促进胰岛素抵抗的形成, 桑叶(0.75, 1.5, 3.0 g·kg<sup>-1</sup>) 在 KK-A<sup>y</sup> 糖尿病小鼠模型中可降低模型小鼠胰岛素抵抗指数, 进一步通过小鼠胰岛细胞 TLR2, TLR4 基因表达检测发现, 桑叶可降低模型小鼠 TLR2, TLR4 基因表达, 提示桑叶可减少胰岛细胞胰岛素抵抗的诱导因素表达<sup>[18]</sup>。

## 5 提高 GLP-1 水平

GLP-1 是由末端空肠、回肠和结肠的 L 细胞分泌的葡萄糖依赖性的多肽, 其受体广泛分布于小肠黏膜、胰岛  $\beta$  细胞、心等部位, GLP-1 与其受体结合后, 主要通过腺苷酸环化酶(cAMP) 相关信号通路发挥降血糖、保护胰岛  $\beta$  细胞、抑制食欲等作用。GLP-1 在体内易被二肽基肽酶 IV(DPP-IV) 降解, 半衰期仅有几分钟, 故目前药物研发重点多集中于寻找 GLP-1 类似物, GLP-1 受体激动或 DPP-IV 抑制类药物<sup>[19]</sup>。

多种中药提取成分对 GLP-1 具有显著调节作用<sup>[20]</sup>; 刺五加叶皂苷(200 mg·kg<sup>-1</sup>) 可改善 STZ 诱导的 T2DM 大鼠模型血清 GLP-1 水平, 其机制可能与调节中枢神经及调节垂体-肾上腺皮质系统分泌有关<sup>[21]</sup>; 大黄素(0.1 nmol·kg<sup>-1</sup> ~ 100  $\mu$ mol·kg<sup>-1</sup>) 可升高 C57BL/6J 小鼠糖负荷血清 GLP-1 水平,

可能通过激活 PPAR $\delta$  影响 GLP-1 分泌<sup>[22]</sup>;小檗碱(60,120 mg·kg<sup>-1</sup>)可上调正常大鼠血清 GLP-1 水平,其机制可能与调节大鼠肠道胰高血糖素原的表达有关;并可通过 PKC 通路增强人结肠癌细胞株 NCI-H716GLP-1 分泌<sup>[23]</sup>;人参皂苷 Re(50,100 mg·kg<sup>-1</sup>)促进 GLP-1 上游基因水平及促进食糜通过肠黏膜 L 细胞以上调高脂饮食联合 STZ 诱导的 T2DM 大鼠肠道及血浆 GLP-1 水平<sup>[24]</sup>。单体中药中,三丫苦(8.6 g·kg<sup>-1</sup>)可以增加胰岛素抵抗大鼠肝脏组织 GLP-1 mRNA 的表达<sup>[25]</sup>;DPPIV 抑制剂的筛选实验证实,水蛭、密蒙花(100, 200, 300 mg·L<sup>-1</sup>)均可增加血清 GLP-1 浓度,具有 DPPIV 抑制作用<sup>[26]</sup>。清热降浊汤(大黄、黄连、红曲等)(0.39 g·kg<sup>-1</sup>)可升高自发性 T2DM(OLETF)大鼠空腹血清 GLP-1 水平,机制与改善 GLP-1 与其受体的结合有关<sup>[27]</sup>。

## 6 改善胰岛微循环

有学者认为,胰岛微循环与胰岛  $\beta$  细胞功能关系密切。每个胰岛由数个动脉供应血液,动脉分支的毛细血管形成血管球框架,微血管血液循环与胰岛细胞功能密切相关,参与 T2DM 胰岛功能障碍的发生过程<sup>[28]</sup>。虽然哺乳动物间的胰岛细胞构筑差异较大,但可肯定的是,胰岛微循环参与胰岛功能障碍的发生过程:肥胖或糖尿病前期,胰岛微循环处于高灌注状态以代偿胰岛的功能负荷,而随之导致的胰岛微血管内高压及内皮细胞的损伤,最终导致胰岛微循环灌注不足,加剧了胰岛功能障碍<sup>[29]</sup>。

对 T2DM 大鼠胰腺组织 D-PAS 染色及激光共聚焦显微镜结果显示,胰岛微血管在数量、分布、走行及空间关系上与正常大鼠存在差异,T2DM 大鼠中心部血管减少,微血管明显破裂及消失,非放射性微球检测胰腺及胰岛血流量结果显示,胰腺及胰岛血流速度减慢,通透性增高。津力达颗粒(人参、麦冬等)(1.5 g·kg<sup>-1</sup>)联合通心络胶囊(人参、水蛭、全蝎等)(0.4 g·kg<sup>-1</sup>)可增加糖尿病大鼠胰岛血流灌注,保护胰岛微血管及血管内皮形态结构,其作用可能是通过改善糖脂代谢紊乱及抗脂质过氧化损伤等途径实现的<sup>[30]</sup>。

## 7 调节自噬水平

自噬是一种细胞内降解受损的蛋白质或细胞器的代谢过程,在维持细胞活性及数量中具有重要作用。自噬保护胰岛  $\beta$  机制主要有:控制 T2DM 氧化损伤造成的胰岛细胞炎症,缓解氧化应激压力;减少胰岛淀粉样多肽引起的胰岛细胞损伤;调控胰腺内分泌环境及胰岛  $\beta$  细胞的分泌功能等。LC3-II 定位于前自噬体膜和自噬体膜,其特异性表达被公认为自噬的标志蛋白,被用于评估自噬程度。AMPK 是哺乳动物细胞内 ATP 的感受器,是自噬的关键调节因子,其激活后,可通过抑制 mTOR 通路而促进自噬<sup>[31]</sup>。

小檗碱(3,10,30  $\mu$ mol·L<sup>-1</sup>)可促进高糖高脂诱导的 NIT-1 细胞自噬小体的产生及 LC3 II 的蛋白表达,同时 AMPK 激活剂组自噬小体及 LC3 II 增加,而 AMPK 抑制剂组反之,提示小檗碱可能通过 AMPK 相关通路促进高脂高糖条件下细胞的自噬<sup>[32]</sup>。

减少软脂酸诱导的 NIT-1 细胞脂质沉积,电镜观察下显示津力达处理后的自噬小体的数量明显增加,Western blot 结果显示其 AMPK 磷酸化,LC3 II 增加,津力达调节 NIT-1 细胞自噬水平的机制可能与激活 AMPK 有关<sup>[33]</sup>。

## 8 讨论

综上所述,中药对胰岛  $\beta$  细胞的保护机制涉及促进增殖、减少凋亡、改善氧化应激、减轻胰岛细胞胰岛素抵抗、增加 GLP-1 水平、改善胰岛微循环及促进自噬等途径。中药治疗 T2DM 疗效显著,运用中医理论指导 T2DM 临床及实验研究具有广阔前景。从分子生物学水平探讨中药对胰岛  $\beta$  细胞的保护机制对寻找治疗新途径、提取新的药物成分以及更好的利用中药、方剂资源具有重要意义。

### [参考文献]

- [1] 李桂荣,李琳琳,王建华. 治疗 2 型糖尿病药物的研究进展[J]. 中国药房, 2008, 19(5):383-385.
- [2] 叶开和,王婧茹,马锦锦,等. 番石榴酸对 INS-1 胰岛  $\beta$  细胞增殖、胰岛素合成与分泌的促进作用及其机制分析[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(12):1681-1687.
- [3] Zhang C, Moriguchi T, Kajihara M, et al. MafA is a key regulator of glucose-stimulated insulin secretion[J]. Mol Cell Biol, 2005, 25(12):4969-4976.
- [4] 宋琳亮,傅江南. 接骨木多糖对大鼠胰岛细胞增殖及胰岛素分泌的影响[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(11):1593-1596.
- [5] 穆晓燕,李先佳. 桑叶总黄酮对 2 型糖尿病大鼠胰岛  $\beta$  细胞的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(11):213-216.
- [6] 公惠玲,李卫平,尹艳艳,等. 黄精多糖对链脲菌素糖尿病大鼠降血糖作用及其机制探讨[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(9):1149-1154.
- [7] 温航远,陈红艳,杨新波,等. 连芪消渴胶囊对 2 型糖尿病大鼠治疗作用的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(4):131-134.
- [8] 王会敏,田炜,喇孝瑾,等. 葛根素、齐墩果酸及其配伍对 T2DM 大鼠氧化应激和炎症反应的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(15):174-177.
- [9] 郑倩,刘红,曹弟勇,等. 虫草菌丝提取物对白介素 1 $\beta$  损伤的胰岛细胞损伤保护作用的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2008, 14(10):765-767.
- [10] 李步满,高彦彬,吴丽丽,等. 糖脂平对 2 型糖尿病大鼠糖、脂毒性及胰腺组织氧化应激的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(14):139-143.
- [11] 赵家伟,李秀钧. 胰岛细胞胰岛素抵抗:2 型糖尿病发病机制的主角? [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2004, 20(3):183-184.
- [12] Assmann A, Ueki K, Winnay J N, et al. Glucose

- effects on beta-cell growth and survival require activation of insulin receptors and insulin receptor substrate 2[J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(11):3219-3228.
- [13] Ar S, Cr K. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism[J]. *Nature*, 2001, 414(6865):799-806.
- [14] 赵家伟, 马风海, 李秀钧, 等. 胰岛  $\beta$  细胞胰岛素抵抗的证据[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2005, 21(4):404-405.
- [15] 段军. 从胰岛细胞胰岛素抵抗研究开郁清胃方对 T2DM 模型大鼠糖代谢的影响[D]. 北京:北京中医药大学, 2006.
- [16] 段军, 仝小林, 潘琳, 等. 开郁清胃方对 2 型糖尿病模型大鼠胰岛细胞胰岛素受体及胰岛素受体底物-1 表达的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2006, 13(11):45-47.
- [17] 郑咏秋, 葛争艳, 金龙, 等. 降糖消脂片对 KK-Ay 糖尿病肥胖小鼠胰岛素受体及底物表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(3):175-179.
- [18] 赵保胜, 高晓燕, 刘洋, 等. 桑叶治疗 2 型糖尿病药效及其机制研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(20):263-266.
- [19] 周映红, 黄文龙, 张惠彬, 等. GLP-1 受体激动剂及 DPP-IV 抑制剂的研究进展[J]. *中国药科大学学报*, 2008, 39(5):385-391.
- [20] 王亭, 王斌. 中医药对胰高血糖素样肽-1 的干预研究进展[J]. *山东中医杂志*, 2014, 33(3):246-248.
- [21] 李艳君, 欧叶涛, 李晓涛, 等. 刺五加叶皂苷对 II 型糖尿病大鼠 GLP-1 和血糖分泌的影响[J]. *解剖科学进展*, 2003, 9(3):238-239.
- [22] 周丽嫦, 徐艳燕, 陈伟标, 等. 大黄素通过激活 PPAR $\delta$  促进胰高血糖素样肽 1 分泌的研究[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2011, 9(21):142-144.
- [23] 俞蕴莉, 刘晓东. 小檗碱促进胰高血糖素样肽 1 分泌及机制研究[C]. 武汉:第九届全国药物和化学异物代谢学术会, 2009.
- [24] 高钧, 卢守四, 张蕾, 等. 人参皂苷 Re 促进胰高血糖素样肽-1 分泌的研究[J]. *中国药物与临床*, 2011, 11(12):1383-1385.
- [25] 胡向阳, 杨璇, 李安. 三丫苦对高脂饮食性胰岛素抵抗模型大鼠 GLP-1mRNA 的影响[J]. *实用中医药杂志*, 2012, 28(9):730-731.
- [26] 苗雷, 许泓瑜, 许正宏. 二肽基肽酶 IV 抑制剂体外筛选模型的建立及应用[J]. *中国药理学通报*, 2009, 25(3):411-414.
- [27] 袁名泽. 从 GLP-1 探讨清热降浊方有效部位提取物对自发糖尿病大鼠的降糖机制[D]. 北京:北京中医药大学, 2012.
- [28] Zanone M, Favaro E, Doublier S, et al. Expression of nephrin by human pancreatic islet endothelial cells[J]. *Diabetologia*, 2005, 48(9):1789-1797.
- [29] 李新, 袁莉. 胰岛微循环与胰岛功能[J]. *国际内科学杂志*, 2008, 35(12):709-712.
- [30] 庞洁. “运脾津、通脾络”治疗消渴(2 型糖尿病)理论与实验研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2014.
- [31] Shibata M, Yoshimura K, Furuya N, et al. The MAP1-LC3 conjugation system is involved in lipid droplet formation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 382(2):419-423.
- [32] 胡亚耘. 小檗碱对高糖高脂诱导的 NIT-1 胰岛  $\beta$  细胞胰岛素分泌和自噬的影响[D]. 武汉:华中科技大学, 2012.
- [33] Zhao L, Jiang S J, LU F E, et al. Effects of berberine and cinnamic acid on palmitic acid-induced intracellular triglyceride accumulation in NIT-1 pancreatic  $\beta$  cells[J]. *Chin J Integr Med*, 2014, 14(9):1-9.

[责任编辑 邹晓翠]