

· 综述 ·

## 齐墩果酸抗糖尿病的研究进展与展望

徐立\*, 王冲

(陕西中医药大学 医学科研实验中心, 陕西 咸阳 712046)

**[摘要]** 糖尿病是由于糖代谢失调而导致的慢性疾病,现在全球糖尿病的发病人数已经占到成人总数的9%。糖尿病病程长且没有特效的治疗药物使其成为严重危害公众健康的疾病之一。开发安全有效的降糖药物是解决这一世界顽疾的关键。中药及其提取物在治疗糖尿病的过程中有降糖效率高和无毒副作用的优势。近年来对多种治疗糖尿病及其并发症的中药研究后发现,齐墩果酸是其发挥降糖效应的重要单体。为阐明齐墩果酸抗糖尿病的作用机制,近年来有大量关于齐墩果酸抗糖尿病的研究发表。本文首先对齐墩果酸治疗糖尿病及其并发症的药理作用进行总结。随后,对齐墩果酸治疗糖尿病时如何调控糖原的合成与分解、促进胰岛素的产生和增强胰岛素效应的分子机制进行分析,并对齐墩果酸通过降低细胞内炎症因子和过氧自由基来改善糖尿病并发症的可能细胞通路进行探讨。最后,对应用齐墩果酸作为抗糖尿病药物中所存在的问题进行讨论,结合现在的研究结果提出了解决方法,并对如何进一步开发、生产和推广齐墩果酸作为治疗糖尿病临床用药提出了展望。

**[关键词]** 齐墩果酸; 糖尿病; 三萜类化合物; 临床用药

**[中图分类号]** R285.5;R22;R24 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)08-0228-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20180739

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180110.1620.004.html>

**[网络出版时间]** 2018-01-11 15:59

### Research Progress and Prospect of Oleanolic Acid in Treatment of Diabetes

XU Li\*, WANG Chong

(Medical Experiment Center, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 712046, China)

**[Abstract]** Diabetes is a chronic disease caused by disorder of glucose metabolism, and it has affected 9% of the total number of adults in the world. Long course and lack of efficient drugs make diabetes one of the severest diseases that bother the public health system. Developing a safe and effective hypoglycemic drug is the key to solve this problem. Traditional Chinese medicines (TCMs) and their extracts have unique advantages in treatment of diabetes, highly effective and with little side-effects. Clinical and experimental studies unveiled that oleanolic acid from TCM played the major role in its hypoglycemic effects. More and more researches have been published in these years to reveal the mechanism of oleanolic acid in diabetic treatment. At first, the pharmacological functions of oleanolic acid in treatment of diabetes and its complications were summarized in this paper. Subsequently, possible molecular mechanism of how oleanolic acid could modulate glycogenesis and glycogenolysis, promote insulin production, and enhance insulin effects were discussed, while the possible cellular pathways of oleanolic acid to improve the complications of diabetes by reducing the intracellular inflammatory factors and peroxy free radicals were investigated in this paper. Finally, the existing problems of oleanolic acid as an antidiabetic drug were discussed, and by considering the current research results, solutions were put forward, and prospects were given in terms of how to further develop, produce and promote oleanolic acid as a clinical drug for diabetes.

**[收稿日期]** 20170904(027)

**[基金项目]** 陕西中医药大学自然科学培育基金项目(2015PY17);陕西省教育厅科学研究计划项目(15JK1207)

**[通信作者]** \*徐立,博士,讲师,从事中医药对慢性病防治的研究, Tel:029-38183455, E-mail: maolixu@163.com

[Key words] oleanolic acid; diabetes; triterpenoid; clinical drug

糖尿病是一种以血糖升高为主要特征的慢性代谢疾病,持续的高血糖会损害机体的多个器官,严重时还会致人死亡。世界卫生组织的统计显示 2012 年有 370 万人直接或间接死于糖尿病,2014 年全球约有 9% 的成年人患有糖尿病<sup>[1]</sup>。然而,目前所有治疗糖尿病的方法都存在缺陷,单纯控制饮食无法治愈糖尿病;长期服用西药不仅存在耐药性的问题,还会产生消化道不适、严重低血糖、肝肾功能损害等毒副作用<sup>[2]</sup>。现在急需安全高效的药物来防治糖尿病。中医药在防治糖尿病方面积累了大量宝贵的经验,现代研究发现中药材中有大量的天然产物,不仅能降低血糖还能有效控制糖尿病并发症<sup>[3]</sup>。对多种治疗糖尿病的中药材如女贞子<sup>[4]</sup>和黄毛榉木<sup>[5]</sup>等的研究发现,其中所含的齐墩果酸在防治糖尿病的过程中起到了主导作用。齐墩果酸在中草药和各种植物中的分布广泛并有降糖效率高、药效持续时间长和无毒副作用的优点<sup>[6]</sup>。本文对齐墩果酸抗糖尿病的机制进行综述,为进一步开发齐墩果酸做为抗糖尿病的临床药物提供参考。

### 1 齐墩果酸是抗糖尿病中药的重要有效成分

中草药在我国的使用已经有几千年的历史,中药方剂在治疗糖尿病及其并发症中显示出了疗效好和副作用小的优势<sup>[7]</sup>。随着研究的深入陆续筛选出了多种具有不同降糖活性的单味中药<sup>[8]</sup>。现在发现中药降血糖活性主要成分为皂苷、多糖、黄酮、生物碱和萜类<sup>[9]</sup>等。五环三萜类物质具有保肝、促伤口愈合的作用,近年来由于发现其降血糖效果明显而引起了广泛的关注<sup>[10]</sup>。

齐墩果酸(oleanolic acid)属于五环三萜类化合物,不溶于水,可溶于乙醇等有机溶剂,在自然界分布于 1 620 多种植物体中<sup>[11]</sup>。齐墩果酸在木犀科植物中的含量尤为丰富,因首次在油橄榄中被发现而得名,现在油橄榄也是商品齐墩果酸的主要来源<sup>[12]</sup>。Wainstein 等<sup>[13]</sup>发现富含齐墩果酸的植物提取物对糖尿并有良好的治疗效果,糖尿病患者服用油橄榄树叶的酒精提取物后高血糖症状得到明显的改善。女贞子中提取的齐墩果酸对由链脲霉素(streptozotocin, STZ)所致的糖尿病大鼠进行治疗后,大鼠的血糖有明显的降低、糖耐量显著提高<sup>[4]</sup>。丁香中提取的齐墩果酸通过增加肌肉和肝脏中的糖原降低糖尿病大鼠的血糖含量<sup>[14]</sup>。多种药用植物提取的齐墩果酸在不同动物模型中都有明显改善糖

糖尿病的作用<sup>[15]</sup>,说明齐墩果酸在抗糖尿病的中药中起到了关键作用。

### 2 齐墩果酸抗糖尿病的药理作用概述

齐墩果酸对糖尿病发生和发展的抑制作用是通过调节机体多种代谢途径来实现的。首先,齐墩果酸能通过减弱机体对葡萄糖的吸收和转运、减少内源性葡萄糖的产生、增加受体细胞的胰岛素敏感性等<sup>[15-16]</sup>方式直接降低血糖含量。其次,齐墩果酸还可以通过调节体内的脂代谢来发挥其抗糖尿病效应。用女贞子中提取的齐墩果酸对糖尿病模型大鼠灌胃 40 d 后,伴随着血糖水平的降低,大鼠血清中甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白都有明显的降低<sup>[4]</sup>。此外,有研究表明齐墩果酸能增加糖尿病模型小鼠胰岛细胞的数量,提高血清中的胰岛素浓度,降低糖尿病小鼠的空腹血糖<sup>[17]</sup>。抗炎症和抗细胞内氧化因子现在被证明是齐墩果酸发挥抑制糖尿病所导致组织损伤疾病如糖尿病肾病和糖尿肝病的重要原因。

### 3 齐墩果酸抗糖尿病分子机制研究

**3.1 齐墩果酸调节外源葡萄糖的吸收** 离体实验显示植物中提取的齐墩果酸可以降低细胞内  $\alpha$ -胰腺淀粉酶和  $\alpha$ -葡萄糖苷酶的活性<sup>[18-19]</sup>。齐墩果酸能抑制糖尿病大鼠小肠内  $\alpha$ -胰腺淀粉酶和  $\alpha$ -葡萄糖苷酶的活性并减少葡萄糖转运体-2 (glucose transporter-2, GLUT-2) 的表达,减轻餐后高血糖的症状<sup>[20]</sup>。在人体中齐墩果酸也可以有效的抑制  $\alpha$ -胰腺淀粉酶的活性<sup>[21]</sup>。由此可见,抑制水解碳水化合物酶类的活性<sup>[22]</sup>并降低肠道内葡萄糖转运体的表达<sup>[23]</sup>是齐墩果酸降低葡萄糖消化吸收速率的主要途径,从而起到抑制糖尿病发生和发展进程的作用。

**3.2 齐墩果酸调控内源性葡萄糖的产生** 糖尿病的发生会导致机体内糖原的分解作用增强,加速内源性葡萄糖的生成。齐墩果酸能抑制糖原分解限速酶-糖原磷酸化酶的活性,限制糖原的分解,减少内源性葡萄糖的生成<sup>[24]</sup>。磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 通路在胰岛素应激下的葡萄糖吸收和糖原合成中发挥了至关重要的作用。齐墩果酸首先上调血管平滑肌细胞内 Akt<sup>[25]</sup> 的表达,随后 Akt 通过降低葡萄糖-6 磷酸酶的表达降低血糖释放量<sup>[26]</sup>。糖原合成酶激酶-3 (glycogen synthase kinase-3, GSK-3) 在体内抑制糖原合成,齐墩果酸可以激活腺苷酸激活性蛋白激酶 (AMPK) 通过增加 GSK-3 $\beta$

的磷酸化水平来促进糖原的合成<sup>[27]</sup>。不仅如此,体内 AMPK 的激活还能通过调节糖异升通路中磷酸烯醇丙酮酸羧激酶和葡萄糖-6 磷酸酶的活性来降低内源葡萄糖的生成<sup>[28]</sup>。对糖尿病模型小鼠用 20 mg·kg<sup>-1</sup> 的齐墩果酸进行灌胃治疗后,小鼠体内的葡萄糖-6 磷酸酶和磷酸烯醇化丙酮酸羧激酶的蛋白表达量都会降低,最终导致体内血糖水平的下降<sup>[29]</sup>。糖尿病模型小鼠在齐墩果酸灌胃 4 周后,小鼠肝内的 Akt 的磷酸化水平升高,肝内糖原合成加强葡萄糖-6 磷酸酶的活性来降低,血糖的水平降低<sup>[30]</sup>。齐墩果酸正是通过限制内源性葡萄糖的生成并加速体内糖原的合成来缓解高血糖症状的。

**3.3 齐墩果酸改善胰岛 B 细胞的功能** 研究表明胰岛 B 细胞分泌功能异常会导致糖尿病的发生<sup>[31]</sup>。胰岛 B 细胞分泌功能异常通常是由于胰岛 B 细胞的凋亡或数量不足造成的<sup>[32-33]</sup>。一方面齐墩果酸可以通过提高胰岛细胞的存活率<sup>[34]</sup>来改善胰岛的功能,另一方面可通过增加胰岛素的分泌量<sup>[35]</sup>来缓解糖尿病的症状。体内的细胞因子和氧化因子可以加速胰岛 B 细胞的坏死。齐墩果酸可以抑制细胞因子的分泌从而增强胰岛 B 细胞的生存和增殖能力达到改善糖尿病大鼠胰岛功能<sup>[36]</sup>的目的;同时提高胰腺中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的含量进而加强胰腺的抗氧化功能<sup>[17]</sup>,发挥对胰岛细胞的保护作用。齐墩果酸对胰岛素分泌的影响通常发生在转录水平上,胰岛 B 细胞内胰岛素 mRNA 的表达量在齐墩果酸的作用下可提高 2 倍<sup>[35]</sup>。也有研究表明,齐墩果酸能直接激活胰岛 B 细胞上的 M3 受体提高胰岛素的分泌从而降低血糖<sup>[37-38]</sup>。由此可见,通过保护甚至修复胰岛 B 细胞的胰岛素分泌功能是预防和治疗糖尿病的一个有效途径<sup>[39]</sup>。

**3.4 齐墩果酸改善胰岛素抵抗效应** 胰岛素抵抗是诱发二型糖尿病的一个重要原因。降低组织和细胞的胰岛素抵抗效应是齐墩果酸发挥抗糖尿病的作用机制之一。低剂量的齐墩果酸通过降低糖尿病小鼠肝中胰岛素抵抗效应<sup>[29]</sup>缓解糖尿病的症状。在组织细胞中齐墩果酸使胰岛素受体  $\beta$  亚基磷酸化并激活 PI3K/Akt 通路,随后介导葡萄糖转运蛋白-4 (GLUT4)易位到质膜促进葡萄糖进入脂肪和肌肉组织<sup>[40-41]</sup>降低胰岛素抵抗。也有研究表明,络氨酸磷酸化酶-1B (PTP-1B)抑制 PI3K/Akt 信号通路导致了胰岛素抵抗,齐墩果酸直接抑制 PTP-1B 的表达改善胰岛素抵抗的作用<sup>[42-43]</sup>。还有一种理论认

为齐墩果酸能增加胰岛脂肪组织中胰岛素受体或胰岛素受体底物-1 (IRS-1) mRNA 和蛋白的表达量,进一步激活由 IRS-1 介导的 PI3K/Akt 通路改善胰岛素抵抗<sup>[44]</sup>。

除调节细胞内信号通路外,齐墩果酸能直接作用于胰岛素受体或其他膜受体发挥调节胰岛素抵抗的作用。胆汁酸受体 TGR5 是第一个发现和能量内稳态有关的 G 蛋白偶联的膜蛋白受体。TGR5 会被胆汁酸激活并缓解胰岛素的抵抗效应<sup>[45]</sup>。齐墩果酸也被证明能激活肠内分泌细胞的 TGR5 并促进胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 释放<sup>[46]</sup>, GLP-1 能促进胰岛 B 细胞的增殖和胰岛素基因的表达<sup>[47]</sup>减轻胰岛素抵抗的症状。于此同时,齐墩果酸还能直接作用于胰岛 B 细胞膜上的 TGR5 促使胰岛素释放<sup>[48]</sup>改善胰岛素抵抗的效应。

**3.5 齐墩果酸改善糖尿病并发症的机制** 高血糖促进细胞内的炎症反应并导致糖尿病肾病和糖尿病肝病等多种并发症。齐墩果酸在体内主要通过抑制细胞炎症因子和降低体内过氧自由基等多种途径改善糖尿病并发症。

核转录因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 能调节白细胞介素 (interleukin, IL) 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等炎症相关因子的表达。抑制 NF- $\kappa$ B 的表达有利于减轻糖尿病导致的炎症对肝组织造成的损伤。有研究结果证实齐墩果酸能直接抑制细胞内 NF- $\kappa$ B 信号通路<sup>[49]</sup>下调细胞内 NF- $\kappa$ B 的表达水平从而导致 TNF- $\alpha$  和白细胞介素-6 (IL-6) 等炎症因子的减少<sup>[50]</sup>,保护肝细胞不受炎症因子的侵袭。类似的结果也证明齐墩果酸通过增加糖尿病模型动物 I $\kappa$ B 的表达量从而抑制细胞内 NF- $\kappa$ B 的活性减少自由基如活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生<sup>[16,51]</sup>。不同的观点认为,齐墩果酸通过抑制脂多糖诱导的磷酸化信号通路,降低 NF- $\kappa$ B 的移位效应<sup>[52]</sup>达到阻止其促炎反应的作用。经齐墩果酸治疗后糖尿病小鼠肝中的 SOD 和过氧化氢酶的蛋白表达量都会升高<sup>[29]</sup>,减轻了由糖尿病产生过氧化物对肝脏的损害。

齐墩果酸可提高糖尿病模型大鼠肾脏的抗氧化功能并显著抑制肾小球的增生、间质纤维化和坏死等肾组织病变,从而改善糖尿病肾病<sup>[53]</sup>。高血糖促进细胞内 ROS 的增多,而 ROS 可扩散到细胞核内损害 DNA,导致细胞功能障碍。正常状态下 NF- $\kappa$ B 被细胞质中核因子 I $\kappa$ B 抑制时处于失活状态,当 NF- $\kappa$ B 被激活后能促进细胞内 ROS 的产生<sup>[51]</sup>。转

录因子 Nrf2 可促进许多抗氧化基因的表达,它与抗氧化反应元件(AREs)结合后刺激抗氧化基因的转录。糖尿病大鼠经齐墩果酸治疗后其肾内 Nrf2 的表达增高并显著减少肾内 ROS 水平<sup>[54]</sup>,Nrf2 的激活改善了肾小球和肾小管的损伤降低了尿素氮水平<sup>[53]</sup>。齐墩果酸很可能是通过激活转录因子 Nrf2 的表达<sup>[55]</sup>增加细胞内的抗氧化酶 SOD 和过氧化物还原酶等的数量,减少了氧化应激对肾、肝等组织的损害。

#### 4 齐墩果酸类似物和衍生物的降糖作用

齐墩果酸的同分异构体和类似物也发挥了重要的降糖作用。乌索酸属于五环三萜类化合物是齐墩果酸的同分异构体,它的降血糖作用机制同齐墩果酸类似<sup>[15]</sup>。乌索酸可以通过激活小鼠肝内葡萄糖激酶的活性提高糖原的合成,抑制肝内的葡萄糖-6 磷酸酶活性,减少内源糖的生成,最终达到降低血糖的作用<sup>[56-57]</sup>。现已发现有多种乌索酸衍生物可以降低糖尿病大鼠的空腹血糖,增加胰岛素水平,调节脂代谢,减少肝脏和肾脏的氧化应激<sup>[58]</sup>。乌索酸衍生物可能是通过抑制细胞中的葡萄糖共转运载体(Sodium-dependent glucose cotransporters, SGLT-1)和 GLUT-2 的蛋白表达来实现降低血糖作用的<sup>[58]</sup>。对齐墩果酸 C-3 位, A 环, C 环和 C-28 位进行修饰后获得了数个抑制  $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性的化合物<sup>[59]</sup>,表明经过修饰的齐墩果酸类似物也有一定的降血糖潜能。

#### 5 齐墩果酸的应用现状和展望

齐墩果酸的抗糖尿病效应是对机体代谢综合调控结果,确切的机制还未被阐明。经过数 10 年的研究,齐墩果酸对糖尿病治疗作用的机制被逐步的发现(图 1),其抗糖尿病效果已经得到广泛的认可。虽然齐墩果酸在我国已经做为保肝的药物在临床上使用,但是由于墩果酸在治疗糖尿病中的药理作用不明确,所以还未被批准作为治疗糖尿病的药物。

齐墩果酸溶解性差、吸收率低使其生物利用率和药物代谢动力学指标未达到临床标准,影响了其在临床上的推广和应用。齐墩果酸的吸收机制为被动扩散,肠动力学研究表明其在大鼠小肠各段的吸收无明显差异,不同浓度齐墩果酸在大鼠整个肠道内吸收率也无明显差异<sup>[60]</sup>。所以可以通过多次小剂量服用齐墩果酸的方式提高其生物利用率。对高脂饲料饲喂的小鼠同时给予低剂量的齐墩果酸治疗 15 周后其血糖下降 37%<sup>[61]</sup>,这一结果显示了开发低剂量齐墩果酸作为降糖药物的可能。此外,通过

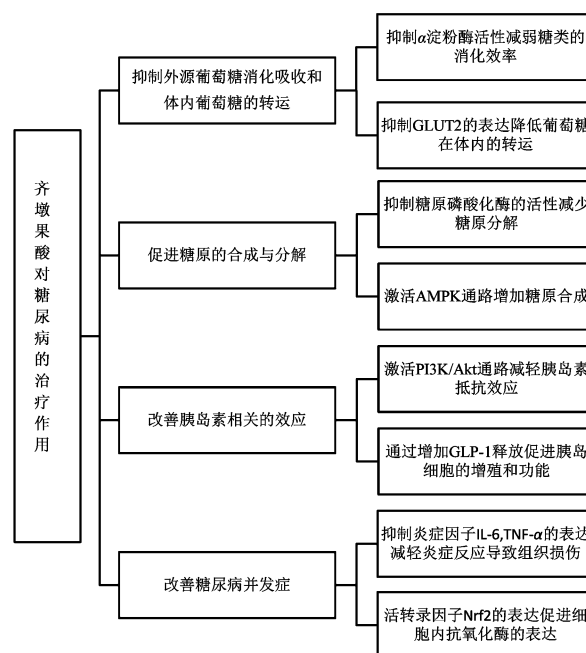


图 1 齐墩果酸对糖尿病的治疗作用

Fig. 1 Anti-diabetic effects of oleanolic acid

应用化学修饰的方式可以提高齐墩果酸的抗糖尿病活性,改善其药代动力学性质。于此同时,对齐墩果酸进行结构修饰后存在着新产生的化合物对人体的影响不明确和潜在毒副作用等问题。为了降低齐墩果酸修饰物所带来的风险,重结晶技术、固体分散技术、环糊精包合技术、微粉化技术等现在也应用于齐墩果酸药物制备中。

天然的齐墩果酸主要存在于木犀科植物中,我国在不同地区有大量木犀科植物女贞的种植,这为齐墩果酸提供了丰富的资源储备。利用生物半合成技术和转基因技术在体外合成齐墩果酸和其类似物也是未来持续产生价格低廉齐墩果酸的研究方向<sup>[11]</sup>。齐墩果酸的提取工艺简单、提取成本低廉,若能结合缓释技术<sup>[62]</sup>和纳米技术<sup>[63]</sup>等现代制药技术进一步提高齐墩果酸的药效,并阐明其在降糖作用中的确切机制,将发挥齐墩果酸作物抗糖尿病临床用药的巨大优势并显示出极高的经济价值。

#### [参考文献]

- [1] WHO. Global report on diabetes [R]. Geneva: Switzerland, 2016;20-33.
- [2] 叶会玲, 江丽萍, 罗艳. 二甲双胍治疗 2 型糖尿病引起胃肠道反应的干预现状及中医护理对策展望[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(35): 5591-5596.
- [3] 宋佰慧, 金政. 中药的降血糖作用机制研究进展[J]. 延边大学医学学报, 2006, 29(3): 218-220.

- [ 4 ] GAO D, LI Q, LI Y, et al. Antidiabetic potential of oleanolic acid from *Ligustrum lucidum* Ait [ J ]. Can J Physiol Pharmacol, 2007, 85(11): 1076-1083.
- [ 5 ] 林耕, 许旭东, 刘东, 等. 黄毛楸木化学成分的研究 I [ J ]. 中国药理学杂志, 2000, 35 ( 5 ): 12-14.
- [ 6 ] Jager S, Trojan H, Kopp T, et al. Pentacyclic triterpene distribution in various plants - rich sources for a new group of multi-potent plant extracts [ J ]. Molecules, 2009, 14(6): 2016-2031.
- [ 7 ] 赵进喜, 王世东, 黄为钧. 中医药防治糖尿病及其并发症研究述评 [ J ]. 世界中医药, 2017, 12 ( 1 ): 10-15.
- [ 8 ] 吕景娣, 苗艳艳, 苗明三. 单味中药降血糖作用特点分析 [ J ]. 中医学报, 2012, 27(10): 1314-1318.
- [ 9 ] 梁雷, 边宝林, 王宏洁. 中药降血糖活性成分研究近况 [ J ]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16 ( 7 ): 227-230.
- [ 10 ] SHENG H, SUN H. Synthesis, biology and clinical significance of pentacyclic triterpenes: a multi-target approach to prevention and treatment of metabolic and vascular diseases [ J ]. Nat Prod Rep, 2011, 28 ( 3 ): 543-593.
- [ 11 ] Pollier J, Goossens A. Oleanolic acid [ J ]. Phytochemistry, 2012, 77 ( 5 ): 10-15.
- [ 12 ] Sporn M B, Liby K T, Yore M M, et al. New synthetic triterpenoids: potent agents for prevention and treatment of tissue injury caused by inflammatory and oxidative stress [ J ]. J Nat Prod, 2011, 74(3): 537-545.
- [ 13 ] Wainstein J, Ganz T, Boaz M, et al. Olive leaf extract as a hypoglycemic agent in both human diabetic subjects and in rats [ J ]. J Med Food, 2012, 15(7): 605-610.
- [ 14 ] Ngubane P S, Masola B, Musabayane C T. The effects of syzygium aromaticum-derived oleanolic acid on glycogenic enzymes in streptozotocin-induced diabetic rats [ J ]. Ren Fail, 2011, 33(4): 434-439.
- [ 15 ] Alqahtani A, Hamid K, Kam A, et al. The pentacyclic triterpenoids in herbal medicines and their pharmacological activities in diabetes and diabetic complications [ J ]. Curr Med Chem, 2013, 20 ( 7 ): 908-931.
- [ 16 ] Castellano J M, Guinda A, Delgado T, et al. Biochemical basis of the antidiabetic activity of oleanolic acid and related pentacyclic triterpenes [ J ]. Diabetes, 2013, 62(6): 1791-1799.
- [ 17 ] 顾锦华, 黄华, 薛华, 等. 齐墩果酸对糖尿病小鼠胰岛损伤的保护作用 [ J ]. 中草药, 2010, 41 ( 11 ): 1866-1870.
- [ 18 ] Ali H, Houghton P J, Soumyanath A. alpha-Amylase inhibitory activity of some Malaysian plants used to treat diabetes; with particular reference to *Phyllanthus amarus* [ J ]. J Ethnopharmacol, 2006, 107 ( 3 ): 449-455.
- [ 19 ] Jabeen B, Riaz N, Saleem M, et al. Isolation of natural compounds from *Phlomis stewartii* showing alpha-glucosidase inhibitory activity [ J ]. Phytochemistry, 2013, 96: 443-448.
- [ 20 ] Khathi A, Serumula M R, Myburg R B, et al. Effects of Syzygium aromaticum-derived triterpenes on postprandial blood glucose in streptozotocin-induced diabetic rats following carbohydrate challenge [ J ]. PLoS One, 2013, 8(11): e81632.
- [ 21 ] Komaki E, Yamaguchi S, Maru I, et al. Identification of anti-. alpha. -amylase components from olive leaf extracts [ J ]. Food Sci Technol Res, 2003, 9(1): 35-39.
- [ 22 ] Kumar S, Narwal S, Kumar V, et al. alpha-Glucosidase inhibitors from plants: a natural approach to treat diabetes [ J ]. Pharmacogn Rev, 2011, 5(9): 19-29.
- [ 23 ] Kellett G L, Brot-Laroche E. Apical GLUT2: a major pathway of intestinal sugar absorption [ J ]. Diabetes, 2005, 54(10): 3056-3062.
- [ 24 ] WEN X, SUN H, LIU J, et al. Naturally occurring pentacyclic triterpenes as inhibitors of glycogen phosphorylase: synthesis, structure-activity relationships, and X-ray crystallographic studies [ J ]. J Med Chem, 2008, 51(12): 3540-3554.
- [ 25 ] FENG J, ZHANG P, CHEN X, et al. PI3K and ERK/ Nrf2 pathways are involved in oleanolic acid-induced heme oxygenase-1 expression in rat vascular smooth muscle cells [ J ]. J Cell Biochem, 2011, 112 ( 6 ): 1524-1531.
- [ 26 ] Sangeetha K N, Sujatha S, Muthusamy V S, et al. 3beta-Taraxerol of mangifera indica, a PI3K dependent dual activator of glucose transport and glycogen synthesis in 3T3-L1 adipocytes [ J ]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1800(3): 3593-3606.
- [ 27 ] Ha D T, Tuan D T, Thu N B, et al. Palbinone and triterpenes from Moutan Cortex (*Paeonia suffruticosa*, Paeoniaceae) stimulate glucose uptake and glycogen synthesis via activation of AMPK in insulin-resistant human HepG2 Cells [ J ]. Bioorg Med Chem Lett, 2009, 19(19): 5556-5559.
- [ 28 ] Viollet B, Foretz M, Guigas B, et al. Activation of AMP-activated protein kinase in the liver: a new strategy for the management of metabolic hepatic disorders [ J ]. J Physiol, 2006, 574(Pt 1): 41-53.
- [ 29 ] WANG X, LIU R, ZHANG W, et al. Oleanolic acid

- improves hepatic insulin resistance *via* antioxidant, hypolipidemic and anti-inflammatory effects [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 376(1/2): 70-80.
- [30] ZENG X Y, WANG Y P, Cantley J, et al. Oleanolic acid reduces hyperglycemia beyond treatment period with Akt/FoxO1-induced suppression of hepatic gluconeogenesis in type-2 diabetic mice [J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e42115.
- [31] Kim J Y, Park K J, Kim G H, et al. *In vivo* activating transcription factor 3 silencing ameliorates the AMPK compensatory effects for ER stress-mediated beta-cell dysfunction during the progression of type-2 diabetes [J]. *Cell Signal*, 2013, 25(12): 2348-2361.
- [32] Halban P A, Polonsky K S, Bowden D W, et al. beta-Cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(6): 1751-1758.
- [33] Weir G C, Bonner-Weir S. Islet beta cell mass in diabetes and how it relates to function, birth, and death [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, 1281: 92-105.
- [34] Nataraju A, Saini D, Ramachandran S, et al. Oleanolic acid, a plant triterpenoid, significantly improves survival and function of islet allograft [J]. *Transplantation*, 2009, 88(8): 987-994.
- [35] Teodoro T, ZHANG L, Alexander T, et al. Oleanolic acid enhances insulin secretion in pancreatic beta-cells [J]. *FEBS Lett*, 2008, 582(9): 1375-1380.
- [36] LIU J, HE T, LU Q, et al. Asiatic acid preserves beta cell mass and mitigates hyperglycemia in streptozocin-induced diabetic rats [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2010, 26(6): 448-454.
- [37] Gilon P, Henquin J C. Mechanisms and physiological significance of the cholinergic control of pancreatic beta-cell function [J]. *Endocr Rev*, 2001, 22(5): 565-604.
- [38] Hsu J H, WU Y C, LIU I M, et al. Release of acetylcholine to raise insulin secretion in Wistar rats by oleanolic acid, one of the active principles contained in *Cornus officinalis* [J]. *Neurosci Lett*, 2006, 404(1/2): 112-116.
- [39] Puddu A, Sanguineti R, Mach F, et al. Update on the protective molecular pathways improving pancreatic beta-cell dysfunction [J]. *Mediators Inflamm*, 2013(2): 750540-750553.
- [40] WANG Q, Somwar R, Bilan P J, et al. Protein kinase B/Akt participates in GLUT4 translocation by insulin in L6 myoblasts [J]. *Mol Cell Biol*, 1999, 19(6): 4008-4018.
- [41] Smith U, Carvalho E, Mosialou E, et al. PKB inhibition prevents the stimulatory effect of insulin on glucose transport and protein translocation but not the antilipolytic effect in rat adipocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 268(2): 315-320.
- [42] ZHANG Y N, ZHANG W, HONG D, et al. Oleanolic acid and its derivatives: new inhibitor of protein tyrosine phosphatase 1B with cellular activities [J]. *Bioorg Med Chem*, 2008, 16(18): 8697-8705.
- [43] Galic S, Hauser C, Kahn B B, et al. Coordinated regulation of insulin signaling by the protein tyrosine phosphatases PTP1B and TCPTP [J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(2): 819-829.
- [44] LI Y, WANG J, GU T, et al. Oleanolic acid supplement attenuates liquid fructose-induced adipose tissue insulin resistance through the insulin receptor substrate-1/phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway in rats [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, 277(2): 155-163.
- [45] Trauner M, Claudel T, Fickert P, et al. Bile acids as regulators of hepatic lipid and glucose metabolism [J]. *Dig Dis*, 2010, 28(1): 220-224.
- [46] Bala V, Rajagopal S, Kumar D P, et al. Release of GLP-1 and PYY in response to the activation of G protein-coupled bile acid receptor TGR5 is mediated by epac/PLC-epsilon pathway and modulated by endogenous H2S [J]. *Front Physiol*, 2014, doi: 10.3389/fphys.2014.00420.
- [47] Buteau J, Foisy S, Joly E, et al. Glucagon-like peptide 1 induces pancreatic beta-cell proliferation *via* transactivation of the epidermal growth factor receptor [J]. *Diabetes*, 2003, 52(1): 124-132.
- [48] Kumar D P, Rajagopal S, Mahavadi S, et al. Activation of transmembrane bile acid receptor TGR5 stimulates insulin secretion in pancreatic beta cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 427(3): 600-605.
- [49] Lee W, YANG E J, Ku S K, et al. Anti-inflammatory effects of oleanolic acid on LPS-induced inflammation *in vitro* and *in vivo* [J]. *Inflammation*, 2013, 36(1): 94-102.
- [50] LI M, HAN Z, BEI W, et al. Oleanolic acid attenuates insulin resistance *via* NF- $\kappa$ B to regulate the IRS1-GLUT4 pathway in HepG2 cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, doi: 10.1155/2015/643102.
- [51] GAO X, Belmadani S, Picchi A, et al. Tumor necrosis factor-alpha induces endothelial dysfunction in Lepr (db) mice [J]. *Circulation*, 2007, 115(2): 245-254.

- [52] Suh S J, Jin U H, Kim K W, et al. Triterpenoid saponin, oleanolic acid 3-*O*- $\beta$ -d-glucopyranosyl (1->3)- $\alpha$ -l-rhamnopyranosyl(1->2)- $\alpha$ -l-arabinopyranoside (OA) from *Aralia elata* inhibits LPS-induced nitric oxide production by down-regulated NF- $\kappa$ B in RAW 264.7 cells[J]. Arch Biochem Biophys, 2007, 467(2): 227-233.
- [53] Lee E S, Kim H M, Kang J S, et al. Oleanolic acid and *N*-acetylcysteine ameliorate diabetic nephropathy through reduction of oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in a type 2 diabetic rat model[J]. Nephrol Dial Transplant, 2016, 31(3): 391-400.
- [54] Wu Q Q, Wang Y, Senitko M, et al. Bardoxolone methyl (BARD) ameliorates ischemic AKI and increases expression of protective genes Nrf2, PPAR $\gamma$ , and HO-1 [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2011, 300(5): F1180-F1192.
- [55] Cheng K, Liu J, Sun H, et al. Synthesis of oleanolic acid dimers as inhibitors of glycogen phosphorylase[J]. Chem Biodivers, 2010, 7(3): 690-697.
- [56] Lee J, Lee H I, Seo K I, et al. Effects of ursolic acid on glucose metabolism, the polyol pathway and dyslipidemia in non-obese type 2 diabetic mice [J]. Indian J Exp Biol, 2014, 52(7): 683-691.
- [57] Jang S M, Kim M J, Choi M S, et al. Inhibitory effects of ursolic acid on hepatic polyol pathway and glucose production in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. Metabolism, 2010, 59(4): 512-519.
- [58] 洪晓华, 于魏林, 李艳荣, 等. 女贞子提取物总三萜酸降血糖作用的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(6): 121-123.
- [59] 唐初, 陈玉, 柏舜, 等. 齐墩果酸的结构修饰与生物活性研究进展[J]. 有机化学, 2013, 33(1): 46-65.
- [60] 郭歆, 曹伟, 程泽能, 等. 齐墩果酸大鼠肠吸收动力学[J]. 中南药学, 2007, 5(3): 216-219.
- [61] de Melo C L, Queiroz M G, Fonseca S G, et al. Oleanolic acid, a natural triterpenoid improves blood glucose tolerance in normal mice and ameliorates visceral obesity in mice fed a high-fat diet[J]. Chem Biol Interact, 2010, 185(1): 59-65.
- [62] 刘亚妮, 易以木, 陈华庭, 等. 齐墩果酸缓释片的研制及体外释放度考察[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(5): 345-347.
- [63] 许伯慧, 李晓霞, 柴劲, 等. 齐墩果酸纳米脂质体的制备及其大鼠体内药动学[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(21): 170-174.

[责任编辑 邹晓翠]