

中药皂苷类成分的降糖作用及机制研究进展

彭川^{1,2}, 胡学芳¹, 陈正涛¹, 窦晨瑜³, 杨鹏³, 毕境新⁴, 丁雷⁴,
吴丽丽², 秦灵灵⁵, 刘铜华^{2,5*}

(1. 成都中医药大学临床医学院, 成都 610036; 2. 北京中医药大学中医养生研究所, 北京 100029;
3. 陕西中医药大学第一临床医学院, 西安 711301; 4. 北京中医药大学第二临床医学院, 北京
100078; 5. 北京中医药大学, 北京 100029)

[摘要] 2型糖尿病(T2DM)是一种以胰岛素抵抗、高胰岛素血症、糖脂代谢紊乱为特征,临床以血糖升高为主要表现的慢性代谢性系统疾病。其病因及发病机制复杂,目前尚无完全治愈的手段,严重威胁着人类的健康,给社会和家庭带来了沉重的负担。皂苷是一类结构比较复杂的苷类化合物,具有来源广、安全性高、不良反应低等优点。中药皂苷作为中药重要的活性成分,具有降血糖、降血脂、抗炎、抗氧化、抗肿瘤、调节免疫等多种生物活性。近年来,众多研究表明中药皂苷类成分可有效地防治糖尿病。虽然中药皂苷类成分降糖作用及机制研究众多,但目前尚缺乏对中药皂苷类成分治疗T2DM作用及机制研究的系统综述。故该文围绕中药皂苷类成分改善胰岛 β 细胞功能、改善胰岛素抵抗、抑制糖苷酶活性、降低炎症反应、抗氧化应激、调节肠道菌群等降糖机制进行系统归纳,并分析目前研究存在的问题及发展趋势,以期为深入研究中药皂苷类成分的降糖作用提供理论基础,为药物的开发与临床应用提供科学依据。

[关键词] 中药皂苷类成分; 2型糖尿病; 作用机制; 研究进展

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)11-0266-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20222102

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20221116.1939.003.html>

[网络出版日期] 2022-11-17 18:21:29

Hypoglycemic Effect and Mechanism of Chinese Medicine Saponins: A Review

PENG Chuan^{1,2}, HU Xuefang¹, CHEN Zhengtao¹, DOU Chenyu³, YANG Peng³, BI Jingxin⁴,
DING Lei⁴, WU Lili², QIN Lingling⁵, LIU Tonghua^{2,5*}

(1. School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610036, China; 2. Institute of Chinese Medicine Health Preservation, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 3. The First School of Clinical Medicine, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xi'an 711301, China; 4. Second Clinical College of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China; 5. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic metabolic disease characterized by insulin resistance, hyperinsulinemia, and disturbance of glucose and lipid metabolism, with elevated blood glucose as the main clinical manifestation. Due to its complex etiology and pathogenesis, there is no effective treatment, which critically threatens human health and places a heavy burden on society and families. Saponins are a class of glycosides with complex structures that have the advantage of a wide range of sources, elevated safety, and low adverse effects. As an essential active ingredient in Chinese medicine, Chinese medicine saponins have a variety

[收稿日期] 2022-08-19

[基金项目] 教育部中医药防治糖尿病及其并发症创新引智基地项目(B20055);北京中医药大学校级科研纵向发展基金项目(2020-ZXFZJJ-005)

[第一作者] 彭川,在读博士,从事中医药防治内分泌代谢疾病的临床与基础研究,E-mail:1129392694@qq.com

[通信作者] *刘铜华,博士,教授,主任医师,博士生导师,从事中医药防治内分泌代谢疾病的临床与基础研究,E-mail:thliu@vip.163.com

of biological activities such as hypoglycemia, hypoglycaemia, anti-inflammation, antioxidation, anti-tumor, and immune modulation. In recent years, numerous studies have shown that Chinese medicine saponins are effective in preventing and treating T2DM. Although there have been numerous studies on the hypoglycemic effects and mechanisms of Chinese medicine saponins, there has been no systematic review of the mechanisms of Chinese medicine saponins in the treatment of T2DM. Therefore, to provide a theoretical basis for an in-depth study of the hypoglycemic effects of Chinese medicine saponins and a scientific basis for the development and clinical application of drugs, this paper systematically summarized the hypoglycemic mechanisms of Chinese medicine saponins, such as improving islet β -cell function, improving insulin resistance, inhibiting glycosidase activity, reducing the inflammatory response, anti-oxidative stress, and regulating intestinal flora, and analyzed the current research problems and development trends.

[Keywords] Chinese medicine saponins; type 2 diabetes mellitus; mechanism; research progress

2型糖尿病(T2DM)是由于胰岛素分泌不足和(或)胰岛素作用缺陷,以糖脂代谢紊乱和慢性低度炎症为特征的慢性代谢性疾病^[1]。随着社会经济的发展、人们生活水平的提高及饮食结构的改变,导致全球糖尿病的发生率逐年升高,糖尿病已成为全球第三大严重危害人类健康的慢性疾病。根据国际糖尿病联合会发布第10版《全球糖尿病地图》^[2]数据显示,2021年在全球范围内约有5.4亿糖尿病患者,预计到2030年,全球糖尿病患者人数可能达到6.43亿。而我国糖尿病患者约有1.409亿人,其中绝大部分被确诊为T2DM。中医认为,糖尿病归属于“消渴症”,其基本病机为阴虚燥热,以阴虚为本,燥热为标,两者相互影响,互为因果,故治疗以清热润燥,益气生津为主^[3]。糖尿病病因及发病机制及其复杂,目前糖尿病的治疗以药物控制血糖为主,但长期使用会出现不同程度的耐药性及不良反应,主要包括低血糖、胃肠道反应、体质量增加、乳酸中毒、水肿、心力衰竭等^[4]。因此,寻找一种安全高效、不良反应低的降糖药物已迫在眉睫。

皂苷,主要由皂苷元与糖、糖醛酸或其他有机酸组成,广泛存在于人参、三七、黄芪、绞股蓝、山药、黄精、知母等多种中药材中^[5]。皂苷元主要是三萜或螺旋癸烷类化合物。糖的组成主要包括葡萄糖、半乳糖、鼠李糖、阿拉伯糖及其他戊糖,而常见的糖醛酸主要是葡萄糖醛酸和半乳糖醛酸。根据其化学结构,皂苷可分为三萜皂苷和甾体皂苷2大类。现代药理研究表明,中药皂苷类成分具有降血糖^[6]、降血脂^[7]等多种药用功效。中药皂苷作为天然活性物质,具有多途径、多靶点、不良反应小的药理特点,通过多种机制、多环节防治糖尿病。本文通过对近几年中药皂苷类成分防治T2DM的作用及作用机制的研究进行系统归纳,以期对中药皂苷

类降糖药物的开发和临床应用提供方向和思路。

1 中药皂苷类成分降糖机制研究

1.1 改善胰岛 β 细胞功能

胰岛 β 细胞可以分泌胰岛素,在调节机体血糖稳态中起着重要作用。胰岛 β 细胞功能障碍是T2DM发生发展的关键因素。随着糖尿病的不断进展,胰岛 β 细胞功能逐渐衰退,导致胰岛素分泌减少。因此,保护胰岛 β 细胞,改善其功能是治疗T2DM的有效手段。而改善胰岛 β 细胞功能的关键在于 β 细胞数量及正常分泌胰岛素的能力^[8]。

胰岛 β 细胞数量减少是导致胰岛素分泌不足的主要原因,而胰岛 β 细胞过度凋亡则是胰岛细胞数量减少的根源。因此,抑制细胞凋亡对维持 β 细胞数量和胰岛素分泌至关重要。KIM等^[9]研究显示人参皂苷Rg₃可显著改善细胞因子诱导的胰岛细胞凋亡,从而增加胰岛的总胰岛素含量和胰岛素分泌。此外,人参皂苷Rg₁通过衰老小鼠胰腺结构和功能损伤,从而增加胰岛细胞体积和面积,其机制与人参皂苷Rg₁减轻氧化损伤有关^[10]。YU等^[11]研究证实黄芪甲苷能显著促进 β 细胞分化基因的表达,同时上调胰腺导管类器官中 β 细胞分泌特异性C肽,进而诱导胰管祖细胞分化产生胰岛素的细胞。研究证实,薯蓣皂苷元^[12]、知母总皂苷^[13]可抑制 β 细胞氧化损伤,促进胰岛 β 细胞增殖,改善细胞胰岛素分泌。KELLER等^[14]通过乙醇提取苦瓜中富含皂苷成分,并在体外实验证实苦瓜皂苷可以刺激胰岛素分泌。CHEN等^[15]研究证实三七皂苷R₁通过上调miR-29a缓解胰岛 β 细胞凋亡和损伤,改善胰岛素分泌。崔佳等^[16]研究表明竹节参皂苷IV_a不仅可以降低高糖诱导的大鼠胰岛细胞瘤细胞(INS-1)胱天蛋白酶-3(Caspase-3)、细胞色素C、B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)表达,还可以增加Bcl-2蛋

白表达,起到抑制胰岛 β 细胞凋亡,促进胰岛素分泌的作用,其作用机制可能与激活蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Akt/mTOR)信号通路有关。此外,张翕宇等^[17]研究证实人参皂苷Rb₁可能通过抑制核苷酸结合域样受体蛋白3/消皮素D(NLRP3/GSDMD)信号通路减轻高糖诱导胰岛 β 细胞焦亡,改善胰岛 β 细胞功能,抑制炎症反应,从而发挥保护胰岛的作用。以上研究说明,中药皂苷类成分可通过抑制胰岛细胞凋亡,改善胰岛 β 细胞功能,从而发挥治疗T2DM的作用。

1.2 改善胰岛素抵抗 胰岛素抵抗是由于机体外周组织(肝脏、脂肪和骨骼肌)对胰岛素敏感性及反应性降低,导致机体对葡萄糖利用能力降低。胰岛素抵抗是T2DM的主要病理基础,贯穿于T2DM发生发展的始终^[18]。中药皂苷可通过调控与糖代谢有关的信号通路,增加胰岛素靶器官对胰岛素的敏感性和反应性,改善胰岛素抵抗,从而降低血糖水平^[19-20]。徐杰等^[21]研究证明人参皂苷Rg₃可能通过增加机体胰岛素敏感性及胰岛细胞分泌胰岛素能力,缓解糖尿病高血糖水平。此外,人参皂苷Rg₃还可通过增加葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)mRNA水平表达,促进机体对葡萄糖的消化和吸收^[22]。而人参皂苷Rb₂可通过抑制脂肪细胞中胰岛素受体底物-1(IRS-1)丝氨酸(Ser)307位点的异常磷酸化,促进酪氨酸位点的正常磷酸化,从而改善脂肪细胞的胰岛素抵抗^[23]。魏桂梅等^[24]研究表明薯蓣皂苷通过调控沉默信息调节因子1(SIRT1)/叉头框蛋白O1(FoxO1)/自噬通路减轻糖尿病大鼠胰岛素抵抗,进而调节糖尿病大鼠糖脂代谢水平。蛋白酪氨酸磷酸酶-1B(PTP-1B)是胰岛素信号转导关键的负调控因子,能够使胰岛素信号通路中关键的酪氨酸磷酸化蛋白去磷酸化,抑制胰岛素信号正常转导,降低组织对胰岛素的敏感性^[25]。ZHOU等^[26]研究证实黄芪甲苷可以抑制胰岛素抵抗性HepG2细胞中PTP-1B的活性,同时增加了磷酸化胰岛素受体(p-IR)和磷酸化胰岛素受体底物-1(p-IRS-1)的水平,从而增加细胞对葡萄糖的摄取,并改善胰岛素抵抗。KLOMANN等^[27]研究表明苦瓜皂苷可抑制骨骼肌细胞基质中PTP-1B活性,增加胰岛素敏感性,从而改善胰岛素抵抗。

磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/Akt信号通路作为胰岛素发挥生理作用的重要信号通路,在调控葡萄糖转运、糖异生及糖原合成等方面发挥着重要作用。胰岛素与细胞表面的胰岛素受体相结合,进而

激活胰岛素受体底物(IRS),使胰岛素信号由细胞外传递到细胞内,激活后的PI3K分解为磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸肌醇(PIP3)和磷脂酰肌醇4,5-二磷酸(PIP2),PIP3与细胞内含有PH结构域的信号蛋白Akt和磷酸肌醇依赖性蛋白激酶1(PDK1)结合,促使PDK1磷酸化Akt蛋白的Ser308导致Akt活化^[28]。一方面,PI3K可激活下游分子Akt,磷酸化Akt(p-Akt)促进GLUT4向细胞内转运,增加细胞对葡萄糖的摄取^[29]。另一方面,p-Akt可通过抑制糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)的磷酸化,提高GSK-3 β 下游底物糖原合成酶(GS)活性,从而促进糖原合成,抑制糖原分解,提高机体对葡萄糖的代谢^[30]。此外,p-Akt还可以抑制FoxO1的活性,降低FoxO1调控靶基因磷酸烯醇丙酮酸羧基酶(PEPECK)和葡萄糖六磷酸酶(G6Pase)的表达,抑制肝脏糖异生,减少肝糖输出,降低血糖水平^[31]。研究表明,木瓜总皂苷^[32]、人参皂苷^[33]可显著上调IRS-1/PI3K/Akt信号通路中p-IRS1、p-PI3K、p-Akt蛋白表达,使细胞膜上的GLUT4增加,进而促进组织细胞摄取葡萄糖;知母皂苷^[34]、人参皂苷Rg₅^[35]通过调控IRS-1/PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路,促进糖原合成,抑制糖原分解,提高机体对葡萄糖代谢,降低血糖浓度;黄芪甲苷^[36]可通过调控PI3K/Akt/FoxO1介导的磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)和G6Pase的表达,抑制肝脏糖异生,调节糖尿病大鼠糖脂代谢水平。上述研究表明,中药皂苷类成分通过改善胰岛素抵抗、提高胰岛素敏感性是治疗T2DM的重要机制。

1.3 抑制糖苷酶活性 食物消化和吸收主要场所小肠,小肠上皮中的消化酶可将食物中的碳水化合物水解成单糖,葡萄糖吸收进入血循环,为血糖的主要来源。其主要过程为 α -淀粉酶将食物中的碳水化合物分解为低聚糖,然后 α -葡萄糖苷酶进一步将低聚糖转化为单糖^[37]。因此,抑制糖苷酶的活性,可以降低葡萄糖生成速度,延缓葡萄糖在肠道内吸收,从而有效降低餐后血糖,调整机体血糖的水平^[38]。LUO等^[39]对黄精皂苷进行体外评估降血糖能力实验结果表明,黄精皂苷可显著抑制 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶的活性。SRINUANCHAI等^[40]证实匙羹藤三萜皂苷乙醇提取物能显著延缓葡萄糖吸收,其机制与抑制 α -葡萄糖苷酶和钠/葡萄糖协同转运蛋白-1(SGLT-1)活性有关。研究证实,青钱柳达玛烷型皂苷^[41]、葫芦巴甾体皂苷和皂苷元^[42]、白扁豆总皂苷^[43]和桔梗皂苷^[44]可以有效抑制 α -葡萄糖苷酶活性,从而起到降低血糖水平的作用。此

外,白扁豆总皂苷和桔梗皂苷抑制 α -葡萄糖苷酶活性优于阳性对照药阿卡波糖。黄盼玲等^[45]证实罗汉果皂苷不仅可以抑制糖尿病小鼠肠道 α -葡萄糖苷酶活性,还能促进肠道生成胰高糖素样肽-1(GLP-1),增加胰岛素分泌,从而改善糖尿病机体餐后血糖和基础血糖的代谢。GHOSH等^[46]通过不同方式提取薯蓣皂苷元,结果表明乙酸乙酯提取物对 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶抑制作用最高,其抑制率分别为(72.06±0.51)%和(82.64±2.32)%。综上所述,中药皂苷可作为糖苷酶抑制剂,进而发挥降低血糖水平的作用。

1.4 抑制炎症反应 T2DM是一种慢性、非特异性的炎症疾病,炎症反应在其发病过程中发挥着重要作用。炎症反应通过各种转录因子介导的分子途径、氧化应激反应、免疫炎症反应等激活各种促炎因子,如巨噬细胞、细胞因子、脂肪因子和趋化因子等。促炎因子通过干扰外周组织正常胰岛素信号传导,或诱导胰岛 β 细胞功能障碍,以致胰岛素分泌减少^[47]。因此,通过抑制炎症反应,能够改善胰岛 β 细胞功能或胰岛素抵抗,从而改善T2DM。细胞实验研究表明,知母皂苷 B_{II} 可通过抑制巨噬细胞中的NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎性体减少白细胞介素-1 β (IL-1 β)的产生,起到保护胰腺 β 细胞的作用^[48]。研究发现,山茱萸总皂苷^[49]、黄芪甲苷^[50]能显著降低糖尿病动物模型肝脏组织或血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)水平,抑制炎症反应,改善糖尿病动物模型血糖水平。此外,绞股蓝总皂苷^[51]和人参皂苷 Rg_1 ^[52]可显著降低T2DM大鼠空腹血糖水平,增加胰岛素分泌,改善胰岛素抵抗和葡萄糖耐量异常,其机制可能与绞股蓝皂苷、人参皂苷 Rg_1 通过调控核转录因子- κ B(NF- κ B)表达,抑制炎症反应,以促进胰岛素信号正常转导有关。

丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路包括细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)、c-Jun氨基末端激酶(JNK)、p38丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)等三条途径。其中JNK信号通路在胰岛 β 细胞功能障碍和胰岛素抵抗中起着关键作用,胰岛组织中JNK过表达可增加胰岛细胞凋亡,导致胰岛素合成或分泌减少,阻碍胰岛素信号转导,最终产生胰岛素抵抗,影响机体组织对葡萄糖的吸收利用^[53];p38 MAPK信号通路可促进炎症和纤维化反应,并参与葡萄糖摄取、细胞分化、增殖和凋亡等细胞功能^[54-55]。SHI等^[56]研究证实人参皂苷 Re 可改善各类

糖尿病大鼠糖脂代谢水平,逆转胰岛功能,其机制可能与人参皂苷 Re 通过抑制p38 MAPK、JNK和ERK1/2信号有关。此外,人参皂苷 Re 还能降低IL-6、内皮素(ET)和血管内皮生长因子(VEGF)水平,增加一氧化氮(NO)水平预防糖尿病血管病变。KIM等^[57]研究显示人参皂苷 Rg_3 可防止间歇性高糖导致的INS-1细胞死亡,同时增加INS-1细胞胰岛素分泌,其机制可能与人参皂苷 Rg_3 激活ERK和p38 MAPK磷酸化减少细胞凋亡和促进增殖有关。JIANG等^[58]研究表明黄芪甲苷能显著抑制TNF- α 诱导的3T3-L1脂肪细胞脂肪分解和胰岛素抵抗,其机制可能与黄芪甲苷抑制MAPK家族中ERK1/2蛋白磷酸化,并逆转围脂素下调相关。此外,曹萌^[59]实验发现人参皂苷 Rb_1 通过抑制JNK1和c-Jun蛋白的表达来降低T2DM大鼠血清炎症因子水平,减轻糖尿病大鼠肝脏损伤,从而调节机体糖脂代谢。上述研究表明,中药皂苷可通过抑制炎症反应,改善胰岛 β 细胞功能或者胰岛素抵抗,进而降低血糖水平。

1.5 抗氧化应激 氧化应激是指机体受到有害刺激时产生过多的自由基,超过自身清除能力,导致氧化和抗氧化失衡的状态。目前学界普遍认为,T2DM状态下高糖脂毒性是诱发机体发生氧化应激的重要因素^[60]。氧化应激不仅会损伤胰岛 β 细胞功能,造成胰岛素合成或分泌障碍;还会影响正常胰岛素信号转导,引起胰岛素抵抗,最终导致血糖升高^[61]。因此,抑制氧化应激反应在糖尿病的治疗中发挥着重要作用。丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽(GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等重要标志物常用来评价机体内氧化应激水平。SHI等^[48]研究证实知母皂苷 B_{II} 通过降低胰岛 β 细胞MDA水平、增加GSH含量,减轻胰岛细胞氧化应激损伤,从而恢复胰岛细胞活性和分泌胰岛素的能力。程静等^[62]证实南苜蓿总皂苷不仅可以抑制氧化应激,减轻胰岛细胞氧化损伤,促进胰岛素分泌,还可以抑制 α 细胞胰分泌高血糖素,修复受损的胰岛细胞,改善T2DM大鼠糖脂代谢水平。研究表明,人参皂苷 Rb_1 ^[63]、苦瓜总皂苷^[64]、罗汉果总皂苷^[65]、黄芪甲苷^[66]能显著降低T2DM动物中氧化应激标志物MDA含量,增加GSH-Px、SOD、CAT等水平,增强机体抗氧化能力,缓解氧化应激带来的损伤,改善胰岛素抵抗,从而调节糖尿病大鼠糖脂代谢紊乱。

核因子 E_2 相关因子2/抗氧化反应元件(Nrf2/

ARE)信号通路是细胞氧化应激反应中的关键通路。其中Nrf2是氧化应激的重要调节因子。在正常生理情况下,Nrf2主要与Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(Keap1)结合,以非活化状态存在细胞质内。当机体处于氧化应激,Nrf2与Keap1迅速解离,活化的Nrf2转运进入细胞核与ARE结合,促进下游抗氧化基因血红素加氧酶-1(HO-1)、醌氧化还原酶1(NQO1)、谷胱氨酸连接酶催化亚基(GCLC)等表达,从而发挥抗氧化应激效应^[67-68]。研究证实绞股蓝皂苷^[69]可通过激活Nrf2信号通路,抑制糖尿病大鼠体内MDA水平,升高SOD、GSH-Px活性,减轻氧化应激损伤,从而降低糖尿病大鼠血糖水平;知母皂苷^[70]可激活Nrf2/ARE信号通路中Nrf2、HO-1、NQO-1表达,降低血清、肝脏、骨骼肌组织中ROS、MDA含量,增加肝脏、骨骼肌组织中GSH-Px含量,降低机体氧化应激状态,改善胰岛素抵抗,同时提高IRS-1/PI3K/Akt信号通路的活性,抑制肝脏糖异生,增加骨骼肌胰岛素敏感性,提高骨骼肌对葡萄糖的利用。此外,LIU等^[71]研究发现人参皂苷Rh₄可通过激活Nrf2/ARE信号通路中Nrf2、HO-1、NQO-1、GCLC等表达,上调胰腺组织中SOD、CAT、GSH-Px水平,从而保护胰腺β细胞免受损伤,促进胰岛素分泌增加,改善T2DM小鼠血糖水平。综上所述,中药皂苷可通过抑制氧化应激反应,减轻氧化应激损伤,从而降低T2DM发生风险。

1.6 调节肠道菌群 肠道菌群是存在于人体内“微生态器官”,参与宿主物质代谢和能量代谢。众多研究证实,肠道微生态失衡与糖尿病、肥胖等慢性代谢疾病密切相关^[72-73]。而肠道菌群失调可通过影响宿主能量代谢、肠道通透性、炎症反应等多种机制参与T2DM的发生发展^[74]。因此,调节肠道菌群失调是治疗T2DM的重要靶点。

CHAI等^[75]研究发现高脂(HFD)联合STZ诱导的T2DM小鼠给予黄精皂苷可显著降低小鼠血糖、血脂水平,改善胰岛素抵抗和增加葡萄糖耐受,其机制主要与黄精皂苷降低肠道厚壁菌门丰度,增加拟杆菌门丰度,调节肠道菌群结构,增加益生菌数量,减少有害菌数量有关。此外,黄精皂苷还可促进肠道微生物群产生短链脂肪酸(SCFAs)来缓解糖尿病大鼠血糖水平^[76]。YANG等^[77]应用高脂诱导C57BL/6J代谢综合征小鼠给予150 mg·kg⁻¹木通皂苷D干预14周发现可降低小鼠血脂,改善胰岛素抵抗,其机制与木通皂苷D通过下调过氧化物酶体增殖物激活受体γ/脂肪酸结合蛋白4(PPARγ/FABP4)

途径修复肠道屏障功能,重塑肠道微生物群相关。LIU等^[78]证实绞股蓝皂苷通过调节HFD诱导的C57BL/6J小鼠肠道厚壁菌门/拟杆菌门的比例,增加嗜黏蛋白阿克曼菌丰度,从而改善胰岛素抵抗和降低空腹血糖水平;NIU等^[79]研究显示山茱萸皂苷通过调节肠道微生物群丰富度和多样性,维持肠道菌群稳态,提高短链脂肪酸的产生来改善胰岛素敏感性,起到降低血糖水平的作用。人参皂苷Rg₅^[80]和人参皂苷T₁₉^[81]的降血糖作用均与降低T2DM小鼠肠道中厚壁菌门/拟杆菌门的比例有关,其中人参皂苷Rg₅还能修复肠道屏障功能,缓解代谢内毒素血症相关炎症水平。另有研究表明,人参皂苷Rb₁联合人参多糖治疗T2DM大鼠肠道菌群结果显示厚壁菌/拟杆菌的比例增加^[82]。肠道厚壁菌门/拟杆菌门的比例降低,这种肠道微生物群变化可减少机体能量摄入,提高糖脂代谢水平;而人参皂苷Rb₁联合人参多糖干预糖尿病大鼠肠道厚壁菌门/拟杆菌门比例增加,可能与糖尿病动物模型、老鼠所处的状态、参考基因等有关。以上研究表明,中药皂苷可通过增加肠道有益菌、降低有害菌丰度,调节肠道菌群紊乱,从而降低T2DM血糖水平。中药皂苷类成分降糖的机制研究总结见表1。

2 结语与展望

糖尿病已成为严重危害人类健康的主要疾病,目前糖尿病特别是T2DM药物治疗存在缺陷。中医药防治糖尿病已有数千年的历史,积累了大量宝贵经验。中药皂苷类成分具有多途径、多靶点、多环节的特点,在预防和治疗糖尿病等方面独具优势,已成为糖尿病药物研发领域的研究热点。本文通过对现有文献整理归纳,中药皂苷类成分降糖可能机制主要是通过改善胰岛β细胞功能、改善胰岛素抵抗、抑制糖苷酶活性、抑制炎症反应和抗氧化应激及调节肠道菌群。

然而,中药皂苷的研究和开发面临着严峻的挑战。首先,目前对中药皂苷的研究主要集中在药效学及降糖机制等方面,而关于中药皂苷的构效关系、量效关系、药物毒理学、药代动力学等研究相对较少,在后续研究中应加大中药皂苷防治糖尿病的研究深度和广度,同时进行药物毒理学、药代动力学等相关研究。其次,中药皂苷类成分通过多靶点、多信号通路、多种分子机制等干预糖尿病,如何筛选中药皂苷类成分调控的关键信号通路、核心靶点等,这又是中药皂苷类成分防治糖尿病研究的难题。可通过应用现代技术手段,应用网络药理学

表1 中药皂苷类成分降糖的机制研究

Table 1 Summary of mechanism of reducing blood sugar in Chinese medicinal saponins

中药皂苷	药理作用	结果	模型	给药方式/剂量/周期
人参皂苷 Rg ₃	改善胰岛β细胞功能	减少胰岛细胞凋亡,增加胰岛素含量和分泌	细胞因子诱导 Balb/c 小鼠胰岛	4 mmol·L ⁻¹ , 24, 48, 72 h
人参皂苷 Rg ₁	功能	提高胰岛细胞面积和体积,增加抗氧化活性	D-半乳糖诱导衰 C57BL/6J 小鼠	ip, 40 mg·kg ⁻¹ , 3周
薯蓣皂苷元		提高β细胞数量和胰岛素分泌和抗氧化活性	提高β细胞数量、胰岛素分泌,增强抗氧化活性	ig, 5, 10 mg·kg ⁻¹ , 30 d
苦瓜皂苷		促进胰岛素分泌	MIN6β细胞	5, 10, 25 mg·L ⁻¹ , 60 min
三七皂苷 R ₁		减轻β细胞凋亡,促进胰岛素分泌	MIN6β细胞、大鼠原代β细胞	50 μmol·L ⁻¹ , 24 h
知母总皂苷		抑制β细胞氧化损伤,促进胰岛素分泌	INS-1 胰岛β细胞	0.3, 3, 30 mg·L ⁻¹ , 48 h
竹节参皂苷 IV _a		激活 Akt/mTOR 信号通路,抑制β细胞凋亡	高糖诱导 INS-1 胰岛β细胞	25, 50, 100 μmol·L ⁻¹ , 24 h
人参皂苷 Rb ₁		抑制 NLRP3/GSDMD 信号通路,减轻炎症反应,改善β细胞焦亡	高糖诱导 INS-1 胰岛β细胞	5, 10, 20 μmol·L ⁻¹
人参皂苷 Rg ₃	改善胰岛素抵抗	上调 IRS-1、PI3K、GLUT4 表达,改善胰岛素抵抗	成熟 3T3-L1 脂肪细胞	0.1, 1, 10, 20 μmol·L ⁻¹ , 24 h
人参皂苷 Rb ₂		抑制 IRS-1 (Ser307) 磷酸化、促进酪氨酸正常磷酸化,增加胰岛素敏感性	成熟 3T3-L1 脂肪细胞	1, 5, 10, 25 μmol·L ⁻¹ , 24 h
知母皂苷		p-PI3K、p-Akt ↑、GSK-3β ↓、PEPCK ↓、G6Pase mRNA ↓	高脂联合 STZ 诱导 SD 大鼠	ig, 0.1, 0.2, 0.4 g·kg ⁻¹ , 11周
薯蓣皂苷		SIRT ↑、FoxO1 ↓、LC3 II/LC3 I ↓	高脂联合 STZ 诱导 SD 大鼠	ig, 5, 10, 20 mg·kg ⁻¹ , 4周
黄芪甲苷		p-IR ↑、p-IRS-1 ↑、PTP1B ↓	HepG2 胰岛素抵抗模型	25.6, 51.2, 102.4 μmol·L ⁻¹ , 24 h
苦瓜皂苷		抑制 PTP1B 活性,增加胰岛素敏感性	T2DM db/db 小鼠	ig, 150 mg·kg ⁻¹ , 5周
黄精皂苷	抑制糖苷酶活性	抑制 α-淀粉酶和 α-葡萄糖苷酶活性	猪胰 α-淀粉酶、酵母 α-葡萄糖苷酶	-
匙羹藤皂苷		抑制 α-葡萄糖苷酶和 SGLT-1 活性,减少肠道葡萄糖吸收	酵母 α-葡萄糖苷酶	-
青钱柳达玛烷型皂苷		抑制 α-葡萄糖苷酶活性	酵母 α-葡萄糖苷酶	-
罗汉果皂苷		抑制 α-葡萄糖苷酶活性,促进肠道 GLP-1 生成,增加胰岛素分泌	猪胰 α-淀粉酶、酵母 α-葡萄糖苷酶	ig, 100, 200 mg·kg ⁻¹ , 6周
薯蓣皂苷元		抑制 α-淀粉酶和 α-葡萄糖苷酶活性	猪胰 α-淀粉酶、酵母 α-葡萄糖苷酶	-
白扁豆总皂苷		抑制 α-葡萄糖苷酶活性	酵母源和 人源 α-葡萄糖苷酶	-
桔梗皂苷		抑制 α-葡萄糖苷酶活性	db/db 小鼠、酵母 α-葡萄糖苷酶	ig, 0.5, 1 g·kg ⁻¹ , 6周
知母皂苷	抑制炎症反应	NLRP3 ↓、MAOA ↓、IL-1β ↓	LPS 刺激 RAW264.7 巨噬细胞	5, 10, 25, 50 mg·L ⁻¹ , 24 h
山茱萸总皂苷		IL-6 ↓、TNF-α ↓、CRP ↓	高糖高脂联合 STZ 诱导昆明种小鼠	ig, 50, 100, 200 mg·kg ⁻¹ , 4周
黄芪甲苷		IL-6 ↓、TNF-α ↓	高脂联合 STZ 诱导 SD 大鼠	ig, 80 mg·kg ⁻¹ , 8周
绞股蓝总皂苷		IL-6 ↓、CRP ↓、IL-1β ↓、NF-κB ↓	高糖高脂联合 STZ 诱导 SD 大鼠	ig, 100, 200 mg·kg ⁻¹ , 6周
人参皂苷 Rg ₁		IL-6 ↓、IL-1β ↓、TNF-α ↓、NF-κB ↓	高糖高脂诱导 SD 大鼠	ig, 10, 25, 50 mg·kg ⁻¹ , 4周
人参皂苷 Rb ₁		JNK1 ↓、c-JUN ↓、IL-6 ↓、TNF-α ↓	STZ 诱导 SD 大鼠	ig, 10 mg·kg ⁻¹
知母皂苷 B II	抗氧化应激	MDA ↓、GSH ↑	高糖高脂诱导 INS-1 细胞	5, 10, 20 mg·L ⁻¹ , 24 h
南苜蓿总皂苷		SOD ↑、MDA ↓、FINS ↓、HbA1c ↓	高糖高脂 STZ 诱导 SD 大鼠	ig, 0.7, 1.4, 2.8 g·kg ⁻¹ , 8周
人参皂苷 Rb ₁		MDA ↓、SOD ↑、CAT ↑、GSH-Px ↑	高糖高脂联合 STZ 诱导 SD 大鼠	ig, 15, 30, 45 mg·kg ⁻¹ , 8周
苦瓜总皂苷		SOD ↑、CAT ↑、MDA ↓	高脂联合 STZ 诱导 Wistar 大鼠	ig, 100, 200, 400mg·kg ⁻¹ , 4周
罗汉果总皂苷		SOD ↑、CAT ↑、MDA ↓	高脂高糖联合 STZ 诱导 SD 大鼠	ig, 100, 200, 400mg·kg ⁻¹ , 4周
黄芪甲苷		MDA ↓、CAT ↑、SOD ↑、GSH-Px ↑	高脂高糖联合 STZ 诱导 SD 大鼠	ig, 30, 60, 120 mg·kg ⁻¹ , 4周

续表 1

中药皂苷	药理作用	结果	模型	给药方式/剂量/周期
绞股蓝皂苷		MDA ↓、SOD ↑、GSH-Px ↑、Nrf2 ↑	高脂联合 STZ 诱导 Wistar 大鼠	ig, 200、400 mg·kg ⁻¹ , 40 d
人参皂苷 Rh ₄		上调 Nrf2、HO-1、NQO-1、PDX-1、GCLC、p-Akt 表达, 改善胰岛 β 细胞功能障碍	高脂联合 STZ 诱导 C57BL/6J 高糖诱导 INS-1 胰岛 β 细胞	ig, 20、40 mg·kg ⁻¹ , 4 周, 2.5、5 μmol·L ⁻¹ , 36 h
黄精皂苷	调节肠道菌群	增加有益菌数量、降低有害菌数量、调节肠道菌群紊乱	高脂联合 STZ 诱导 ICR 小鼠	ig, 1、1.5、2 g·kg ⁻¹ , 4 周
黄精皂苷		降低拟杆菌门丰度、变形菌门、增加厚壁菌门丰度、促进短链脂肪酸生成	高脂联合 STZ 诱导 SD 大鼠	ig, 0.025、0.1 g·kg ⁻¹ , 8 周
木通皂苷 D		通过下调 PPAR _γ /FABP4 通路来修复肠道屏障功能, 重塑肠道菌群组成	高脂诱导 C57BL/6J	ig, 150 mg·kg ⁻¹ , 14 周
绞股蓝皂苷		降低厚壁菌门/拟杆菌门的比例, 提高嗜黏蛋白阿克曼菌的丰度	高脂诱导 C57BL/6J	ig, 100、300 mg·kg ⁻¹ , 12 周
山茱萸皂苷		增加短链脂肪酸生成、调节肠道微生物群组成	高脂联合 STZ 诱导 ICR 小鼠	ig, 400 mg·kg ⁻¹ , 4 周
人参皂苷 Rg ₅		修复肠道黏膜屏障, 缓解炎症水平, 降低厚壁菌门/拟杆菌门比例	T2DM db/db 小鼠	ig, 90 mg·kg ⁻¹ , 4 周
人参皂苷 T ₁₀		降低厚壁菌门/拟杆菌门比例, 增加毛螺菌科相对丰度	高脂联合 STZ 诱导 C57BL/6J	ig, 30、60 mg·kg ⁻¹ , 6 周

注: ↑. 上升/上调/促进; ↓. 下降/下调/抑制; ip. 腹腔注射; ig. 灌胃

方法预测中药皂苷类成分可能发生作用的核心靶点, 及核心靶点显著富集的分子功能、信号通路等作为研究方向, 然后结合基础实验进行验证。再次, 中药皂苷类成分在肠道内难以吸收, 生物利用度较低, 难以直接入血发挥药效作用, 而是被肠道菌群酶解为苷元而发挥疗效^[83]。因此, 为了能够提高中药皂苷类成分的生物利用度, 可研发既能保持中药皂苷类成分原有结构, 又能提高其生物利用度的新型给药系统或制剂。此外, 还可从肠道生理状态的肠道菌群的生物活性入手, 鉴别出具有生物转化中药皂苷类活性的特异性肠道菌群, 如乳酸杆菌、双歧杆菌等, 同时摄入中药皂苷类成分和特异性肠道菌群, 有助于提高皂苷类成分的生物利用度, 从而增加皂苷类成分药效^[84]。最后, 中药皂苷类成分的降糖机制研究大多局限于动物和细胞实验研究, 缺乏临床实验研究, 基础实验研究的目的是为了能够更好地服务于临床, 将来需要开展更加科学、规范的临床实验研究, 为临床药物开发与应用提供科学的理论基础。综上, 中药皂苷类成分降糖机制研究虽然目前存在一定的问题, 但相信随着现代化学和分子生物等技术的不断发展, 中药皂苷类成分降糖机制研究有望为糖尿病的治疗提供新的思路和方向。

[参考文献]

[1] SAJAN M P, LEE M C, FOUFELLE F, et al. Coordinated regulation of hepatic FoxO1, PGC-1α and

SREBP-1c facilitates insulin action and resistance[J]. Cell Signal, 2018, 43: 62-70.

[2] OGURTSOVA K, GUARIGUATA L, BARENGO N, et al. IDF diabetes atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021[J]. Diabetes Res and Clin Pract, 183(6): 109118-109140.

[3] 姜广坤, 牛雯颖, 张文妮, 等. 连梅汤对糖尿病模型小鼠血糖和肠道菌群的影响[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2022, 5: 1953-1961.

[4] KHEIRANDISH M, MAHBOOBI H, YAZDANPARAST M, et al. Challenges related to glycemic control in type 2 diabetes mellitus patients [J]. Curr Drug Metab, 2017, 18(2): 157-162.

[5] SUN H X, XIE Y, YE Y P. Advances in saponin-based adjuvants[J]. Vaccine, 2009, 27(12): 1787-1796.

[6] ZHOU P, XIE W, HE S, et al. Ginsenoside Rb₁ as an anti-diabetic agent and its underlying mechanism analysis[J]. Cells, 2019, 8(3): 204.

[7] YIN M, ZHANG J, WANG L, et al. Ten new dammarane-type saponins with hypolipidemia activity from a functional herbal tea-gynostemma pentaphyllum [J]. Molecules, 2020, 25(16): 3737.

[8] KRENTZ N A J, GLOYN A L. Insights into pancreatic islet cell dysfunction from type 2 diabetes mellitus genetics [J]. Nat Rev Endocrinol, 2020, 16(4): 202-212.

[9] KIM S S, JANG H J, OH M Y, et al. Ginsenoside Rg₅ enhances islet cell function and attenuates apoptosis in mouse islets[J]. Transplant Proc, 2014, 46(4): 1150-1155.

- [10] DONG Z, XU M, HUANG J, et al. The protective effect of Ginsenoside R_{g1} on aging mouse pancreas damage induced by *D*-galactose [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(1):616-622.
- [11] YU W, WANG Y, JIANG D, et al. A saponin from astragalus promotes pancreatic ductal organoids differentiation into insulin-producing cells [J]. *Phytomedicine*, 2022, 102(7):154-162.
- [12] KALAILINGAM P, KANNAIAN B, TAMILMANI E, et al. Efficacy of natural diosgenin on cardiovascular risk, insulin secretion, and beta cells in streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(10):1154-1161.
- [13] 钟艳梅, 陈坚平, 钟静君, 等. 知母总皂苷对INS-1胰岛β细胞功能的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(6):2631-2633.
- [14] KELLER A C, MA J, KAVALIER A, et al. Saponins from the traditional medicinal plant *Momordica charantia* stimulate insulin secretion *in vitro* [J]. *Phytomedicine*, 2011, 19(1):32-37.
- [15] CHEN X, WEI R, JIN T, et al. Notoginsenoside R₁ alleviates TNF-α-induced pancreatic β-cell Min6 apoptosis and dysfunction through up-regulation of miR-29a [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1):2379-2388.
- [16] 崔佳, 段佳林, 王磊, 等. 竹节参皂苷IV_a通过Akt/mTOR通路保护胰岛β细胞损伤 [J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(17):3224-3229.
- [17] 张翕宇, 邢亦谦, 何雨池, 等. 基于NLRP3/GSDMD信号通路研究人参皂苷Rb₁对高糖诱导的胰岛β细胞焦亡的影响 [J]. *中国医院药学杂志*, 2022, 42(17):1766-1770.
- [18] PETERSEN M C, SHULMAN G I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance [J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(4):2133-2223.
- [19] LI H, YU L, ZHAO C, et al. Dioscin attenuates high-fat diet-induced insulin resistance of adipose tissue through the IRS-1/PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(2):1230-1237.
- [20] WANG Q, WU X, SHI F, et al. Comparison of antidiabetic effects of saponins and polysaccharides from *Momordica charantia* L. in STZ-induced type 2 diabetic mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109:744-750.
- [21] 徐杰, 董金香, 王蓓, 等. 人参皂苷R_{g3}治疗肥胖诱导的2型糖尿病研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(7):102-106.
- [22] LEE O H, LEE H H, KIM J H, et al. Effect of ginsenosides R_{g3} and R_e on glucose transport in mature 3T3-L1 adipocytes [J]. *Phytother Res*, 2011, 25(5):768-773.
- [23] DAI S, HONG Y, XU J, et al. Ginsenoside R_{b2} promotes glucose metabolism and attenuates fat accumulation via Akt-dependent mechanisms [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 100(4):93-100.
- [24] 魏桂梅, 任锐, 赵璐, 等. 薯蓣皂苷通过调控SIRT1-FoxO1-自噬通路减轻糖尿病大鼠胰岛素抵抗 [J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(2):303-310.
- [25] BEHL T, GUPTA A, SEHGAL A, et al. Exploring protein tyrosine phosphatases (PTP) and PTP-1B inhibitors in management of diabetes mellitus [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153(2):113405-113452.
- [26] ZHOU X, WANG L L, TANG W J, et al. Astragaloside IV inhibits protein tyrosine phosphatase 1B and improves insulin resistance in insulin-resistant HepG2 cells and triglyceride accumulation in oleic acid (OA)-treated HepG2 cells [J]. *Ethnopharmacol*, 2021, 268(7):113556-113562.
- [27] KLOMANN S D, MUELLER A S, PALLAUF J, et al. Antidiabetic effects of bitter melon extracts in insulin-resistant db/db mice [J]. *Br J Nutr*, 2010, 104(11):1613-20.
- [28] HUANG X, LIU G, GUO J, et al. The PI3K/Akt pathway in obesity and type 2 diabetes [J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(11):1483-1496.
- [29] LETO D, SALTIEL A R. Regulation of glucose transport by insulin: Traffic control of GLUT4 [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(6):383-396.
- [30] SEO Y H, JUNG H J, SHIN H T, et al. Enhanced glycogenesis is involved in cellular senescence via GSK3/GS modulation [J]. *Aging Cell*, 2008, 7(6):894-907.
- [31] WU F, SHAO Q, XIA Q, et al. A bioinformatics and transcriptomics based investigation reveals an inhibitory role of Huanglian-Renshen-Decoction on hepatic glucose production of T2DM mice via PI3K/Akt/FoxO1 signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2021, 83(9):153487-153495.
- [32] XU J, WANG S, FENG T, et al. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of total saponins from *Stauntonia chinensis* in diabetic db/db mice [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(12):6026-6038.
- [33] LIU Z, QU C Y, LI J X, et al. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of malonyl ginsenosides from american ginseng (*Panax quinquefolius* L.) on type 2 diabetic mice [J]. *ACS Omega*, 2021, 6(49):33652-33664.
- [34] FENG M, LIU F, XING J, et al. Anemarrhena saponins

- attenuate insulin resistance in rats with high-fat diet-induced obesity via the IRS-1/PI3K/Akt pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 277(2): 114251-114263.
- [35] WEI Y, YANG H, ZHU C, et al. Ginsenoside Rg₃ relieves type 2 diabetes by improving hepatic insulin resistance in db/db mice[J]. *J Funct Foods*, 2020, 71(6): 104014-104026.
- [36] 季天娇,王中元,朱云峰,等. 黄芪甲苷调节 PI3K/Akt/FoxO1 通路抑制糖尿病大鼠肝糖异生[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(1): 78-86.
- [37] 李梦洋,常远,冯国军,等. α -淀粉酶抑制剂构效关系及应用研究进展[J]. *食品工业科技*, 2022, 43(12): 475-485.
- [38] TAN K, TESAR C, WILTON R, et al. Interaction of antidiabetic α -glucosidase inhibitors and gut bacteria α -glucosidase. [J]. *Protein Sci*, 2018, 27(8): 1498-1508.
- [39] LUO J, CHAI Y, ZHAO M, et al. Hypoglycemic effects and modulation of gut microbiota of diabetic mice by saponin from *Polygonatum sibiricum* [J]. *Food Funct*, 2020, 11(5): 4327-4338.
- [40] SRINUANCHAI W, NOOIN R, PITCHAKARN P, et al. Inhibitory effects of *Gymnema inodorum* (Lour.) Decne leaf extracts and its triterpene saponin on carbohydrate digestion and intestinal glucose absorption [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266(10): 1133-1145.
- [41] LI C, DENG S, LIU W, et al. α -Glucosidase inhibitory and anti-inflammatory activities of dammarane triterpenoids from the leaves of *Cyclocarya paliurus* [J]. *Bioorg Chem*, 2021, 111(5): 104847-104857.
- [42] ZHANG H, XU J, WANG M, et al. Steroidal saponins and sapogenins from fenugreek and their inhibitory activity against α -glucosidase [J]. *Steroids*, 2020, 161(10): 108690-108702.
- [43] 韩君,郑钦方,方良子,等. 白扁豆总皂苷降糖活性组分筛选及其功能评价[J]. *数字中医药: 英文版*, 2021, 4(3): 229-240.
- [44] LEE J S, CHOI M S, SEO K I, et al. Platycodi radix saponin inhibits α -glucosidase *in vitro* and modulates hepatic glucose-regulating enzyme activities in C57BL/KsJ-db/db mice [J]. *Arch Pharm Res*, 2014, 37(6): 773-782.
- [45] 黄盼玲,肖颖梅,李泊村,等. 罗汉果皂苷改善糖尿病小鼠血糖的作用研究[J]. *食品研究与开发*, 2022, 43(5): 8-13.
- [46] GHOSH S, MORE P, DERLE A, et al. Diosgenin from *Dioscorea bulbifera*: Novel hit for treatment of type II diabetes mellitus with inhibitory activity against α -amylase and α -glucosidase [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e106039.
- [47] DONATH M Y, SHOELSON S E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(2): 98-107.
- [48] SHI K, ZHU J, CHEN D, et al. Lipidomics analysis of timosaponin B_n in INS-1 cells induced by glycolipid toxicity and its relationship with inflammation [J]. *Chem Biodivers*, 2020, 17(4): e1900684-e1900695.
- [49] 王红菊. 山茱萸总皂苷提取工艺及改善糖尿病相关机制研究[D]. 西安: 陕西师范大学, 2015.
- [50] ZHU Y, SU Y, ZHANG J, et al. Astragaloside IV alleviates liver injury in type 2 diabetes due to promotion of AMPK/mTOR-mediated autophagy [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(6): 437.
- [51] ZHU K N, TIAN S S, WANG H, et al. Study on effect of gypenosides on insulin sensitivity of rats with diabetes mellitus via regulating NF- κ B signaling pathway [J]. *Chin J Chin Mat Med*, 2021, 46(17): 4488-4496.
- [52] FAN X, ZHANG C, NIU S, et al. Ginsenoside Rg₃ attenuates hepatic insulin resistance induced by high-fat and high-sugar by inhibiting inflammation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 854(4): 247-255.
- [53] YUNG J H M, GIACCA A. Role of c-Jun N-terminal kinase (JNK) in obesity and type 2 diabetes [J]. *Cells*, 2020, 9(3): 706.
- [54] LIM A K, NIKOLIC-PATERSON D J, MA F Y, et al. Role of MKK3-p38 MAPK signalling in the development of type 2 diabetes and renal injury in obese db/db mice [J]. *Diabetologia*, 2009, 52(2): 347-58.
- [55] XU H, WANG Q, SUN Q, et al. In type 2 diabetes induced by cigarette smoking, activation of p38 MAPK is involved in pancreatic β -cell apoptosis [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2018, 25(10): 9817-9827.
- [56] SHI Y, WAN X, SHAO N, et al. Protective and anti-angiopathy effects of ginsenoside Re against diabetes mellitus via the activation of p38 MAPK, ERK1/2 and JNK signaling [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(5): 4849-4856.
- [57] KIM Y J, PARK S M, JUNG H S, et al. Ginsenoside Rg₃ prevents INS-1 cell death from intermittent high glucose stress [J]. *Islets*, 2016, 8(3): 57-64.
- [58] JIANG B, YANG Y, JIN H, et al. Astragaloside IV attenuates lipolysis and improves insulin resistance induced by TNF α in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Phytother Res*, 2008, 22(11): 1434-1439.
- [59] 曹萌. 人参皂苷 Rb₁ 通过抑制 JNK 信号通路改善糖

- 尿病大鼠肝脏糖脂代谢异常[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(4): 531-536, 548.
- [60] YARIBEYGI H, SATHYAPALAN T, ATKIN S L, et al. Molecular mechanisms linking oxidative stress and diabetes mellitus [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, doi:10.1155/2020/8609213.
- [61] ZHANG P, LI T, WU X, et al. Oxidative stress and diabetes: Antioxidative strategies [J]. *Front Med*, 2020, 14(5): 583-600.
- [62] 程静, 向明, 吴涛, 等. 南苜蓿总皂苷对2型糖尿病大鼠糖脂代谢及胰岛细胞的作用[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(19): 1625-1628.
- [63] 朱谋, 巩晓晨, 刘冬阳, 等. 人参皂苷Rb₁对改善2型糖尿病大鼠糖脂代谢紊乱的作用[J]. 食品工业科技, 2022, 43(3): 367-373.
- [64] JIANG S, XU L, XU Y, et al. Antidiabetic effect of *Momordica charantia* saponins in rats induced by high-fat diet combined with STZ[J]. *Electron J Biotechnol*, 2020, 43(8): 41-47.
- [65] 李宝铜, 夏星, 钟斯然, 等. 罗汉果总皂苷对高糖高脂饲料联合链脲佐菌素致2型糖尿病大鼠的作用[J]. 中国畜牧兽医, 2020, 47(12): 4148-4155.
- [66] 韩冬. 黄芪甲苷对实验性糖尿病大鼠降糖、调脂和抗氧化作用的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(4): 360-364.
- [67] WANG X Y, WANG Z Y, ZHU Y S, et al. Alleviation of cadmium-induced oxidative stress by trehalose via inhibiting the Nrf2-Keap1 signaling pathway in primary rat proximal tubular cells[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2018, 32(1): e22011-e22035.
- [68] BELLEZZA I, GIAMBANCO I, MINELLI A, et al. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2018, 1865(5): 721-733.
- [69] GAO D, ZHAO M, QI X, et al. Hypoglycemic effect of *Gynostemma pentaphyllum* saponins by enhancing the Nrf2 signaling pathway in STZ-inducing diabetic rats [J]. *Arch Pharm Res*, 2016, 39(2): 221-230.
- [70] 刘芬. 知母皂苷通过Nrf2信号通路改善大鼠胰岛素抵抗的机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- [71] LIU Y, DENG J, FAN D. G-Rh4 improves pancreatic β -cells dysfunction *in vivo* and *in vitro* by increased expression of Nrf2 and its target genes[J]. *Food Chem Toxicol*, 2021, 148(5): 111925-111942.
- [72] YANG G, WEI J, LIU P, et al. Role of the gut microbiota in type 2 diabetes and related diseases[J]. *Metabolism*, 2021, 117(9): 154712-154748.
- [73] GURUNG M, LI Z, YOU H, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology [J]. *EBioMedicine*, 2020, 51(4): 102590-102623.
- [74] KARLSSON F, TREMAROLI V, NIELSEN J, et al. Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases[J]. *Diabetes*, 2013, 62(10): 3341-3349.
- [75] CHAI Y, LUO J, BAO Y. Effects of *Polygonatum sibiricum* saponin on hyperglycemia, gut microbiota composition and metabolic profiles in type 2 diabetes mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143(6): 112155-112171.
- [76] YAN H, LU J, WANG Y, GU W, et al. Intake of total saponins and polysaccharides from *Polygonatum kingianum* affects the gut microbiota in diabetic rats [J]. *Phytomedicine*, 2017, 26(2): 45-54.
- [77] YANG S, HU T, LIU H, et al. Akebia saponin D ameliorates metabolic syndrome (MetS) via remodeling gut microbiota and attenuating intestinal barrier injury [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 138(5): 111441-111452.
- [78] LIU J, LI Y, YANG P, et al. Gypenosides reduced the risk of overweight and insulin resistance in C57BL/6J mice through modulating adipose thermogenesis and gut microbiota [J]. *Agric Food Chem*, 2017, 65(42): 9237-9246.
- [79] NIU D, AN S, CHEN X, et al. *Corni fructus* as a natural resource can treat type 2 diabetes by regulating gut microbiota [J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48(6): 1385-1407.
- [80] WEI Y, YANG H, ZHU C, et al. Hypoglycemic effect of ginsenoside Rg₃ mediated partly by modulating gut microbiota dysbiosis in diabetic db/db mice [J]. *Agric Food Chem*, 2020, 68(18): 5107-5117.
- [81] XU J, LI T, XIA X, et al. Dietary ginsenoside T19 supplementation regulates glucose and lipid metabolism via AMPK and PI3K pathways and its effect on intestinal microbiota [J]. *Agric Food Chem*, 2020, 68(49): 14452-14462.
- [82] LI J, LI R, LI N, et al. Mechanism of antidiabetic and synergistic effects of ginseng polysaccharide and ginsenoside Rb₁ on diabetic rat model [J]. *Pharm Biomed Anal*, 2018, 158(3): 451-460.
- [83] 王新红, 张迟, 刘琳, 等. 皂苷类成分与肠道菌群相互作用研究进展[J]. 中成药, 2021, 43(7): 1834-1839.
- [84] 张圣洁, 郭锦瑞, 康安, 等. 肠道菌群对中药糖苷类成分脱糖基代谢的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(10): 1459-1466.

[责任编辑 周冰冰]