

多糖降血糖作用及其机制研究进展

董文南¹, 李克招², 张文婷¹, 吴皓^{3*}

(1. 江西省药品检验检测研究院 江西省药品与医疗器械质量工程技术研究中心, 南昌 330029;
2. 江西省食品药品监督管理局, 南昌 330029; 3. 南京中医药大学, 南京 210023)

[摘要] 在中国糖尿病及相关并发症的发病率呈现出逐年提升的趋势, 现有的口服降糖药仅将血糖暂时控制在一个正常范围内, 同时会对机体多个系统产生严重的不良反应, 且对糖尿病并发症的治疗作用不明显。多糖作为活性多样的天然药物, 由于其安全、低毒的优势成为近几年关注的热点。随着多糖与糖尿病的关系研究逐渐深入, 越来越多的研究表明某些多糖类成分对糖尿病具有安全性好, 疗效确切, 副作用小的优势, 且一些种类的多糖对糖尿病并发症具有改善作用。该文概括了近几年国内外多糖的降血糖活性机制为通过保护胰岛 β 细胞, 增加胰岛细胞数量; 促进胰岛素分泌或释放; 增加胰岛素敏感性、改善胰岛素抵抗及改善糖代谢等。以及多糖对糖尿病并发症为糖尿病肾病, 糖尿病视网膜病变, 糖尿病病足的改善作用。提出了目前多糖用于糖尿病治疗的提取、活性研究、多靶点作用研究等的不足。对多糖应用于糖尿病及糖尿病并发症治疗的前景进行了展望, 为多糖降糖药物的研发提供了科学参考。

[关键词] 多糖; 糖尿病; 糖尿病并发症; 降血糖; 作用机制

[中图分类号] R2-0; R22; R285.5; R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)19-0219-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20191807

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20190603.1859.010.html>

[网络出版时间] 2019-06-05 8:56

Progress in Hypoglycemic Effect and Mechanism of Polysaccharides

DONG Wen-nan¹, LI Ke-zhao², ZHANG Wen-ting¹, WU Hao^{3*}

(1. Jiangxi Institute for Drug Control, Jiangxi Province Engineering Research Center of Drug and Medical Device Quality, Nanchang 330029, China;
2. Jiangxi Food and Drug Administration, Nanchang 330029, China;
3. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

[Abstract] Diabetes and its relevant complications have been increasing each year. Oral hypoglycemic agents can temporarily control blood sugar within a normal range, but with serious side effects on multiple systems and no significant efficacy on diabetic complications. Polysaccharide, as a natural drug with various activities, has become a hotspot in recent years, because of its safety, efficacy and low toxicity. More and more researches for the relations between polysaccharides and diabetes have demonstrated that polysaccharides have the advantages of a high safety and low toxicity in treating diabetes. In addition, some polysaccharides may show an effect in alleviating diabetic complications. This paper summarizes recent researches on the hypoglycemic mechanism of polysaccharides. Polysaccharides could protect islet β cell, increase the number of islet cells, promote insulin secretion or release, increase insulin sensitivity, improve insulin resistance and improve glucose metabolism. And polysaccharides can be used in alleviating diabetes-related kidney, eye and foot disease. This report proposes shortcomings for the extraction, activity research and multi-target effects of polysaccharides for diabetes treatment.

[收稿日期] 20190222(017)

[基金项目] 国家海洋公益性行业科研专项(201305007, 201405017)

[第一作者] 董文南, 硕士, 药师, 从事中药药理学研究, E-mail: 690729169@qq.com

[通信作者] * 吴皓, 博士, 教授, 从事中药学研究, E-mail: qianlicaoqunqun@163.com

In addition, this report reviews how polysaccharides affect diabetes and complications, so as provide a scientific reference for the hypoglycemic effect of polysaccharides.

[**Key words**] polysaccharide; diabetes; diabetic complications; hypoglycemic; mechanism

糖尿病是由遗传因素,饮食因素,环境因素等多重结果导致的胰岛功能减退,进而导致一系列的胰岛素敏感性降低,糖原利用降低,影响相关代谢酶活性,脂质代谢紊乱等问题。

国际糖尿病联盟公布的第八版糖尿病地图,结果显示,全球糖尿病成人患者从 2000 年的 1.51 亿,到 2017 年已达到 4.25 亿,增加近 2 倍。预计到 2035 年将增长至 5.92 亿^[1-2],大致分为 1 型和 2 型糖尿病^[3],表现为胰岛素绝对和相对不足^[4],其中 2 型糖尿病占糖尿病患者的 90% 以上^[5]。其发病率极高,并发症较多,目前已成为世界范围内日益严重的公共健康问题,严重影响人民的生活质量^[6]。

目前,治疗糖尿病的一线药物磺酰脲类、双胍类毒副作用大,患者往往产生不良反应,且有可能产生机体依赖性^[7],肝、肾功能受损的的糖尿病患者的使用受到限制。近年来,多糖类成分用于降血糖已经成为主流趋势,开发新型、高效、低毒降糖药物成为生物医药领域关注的热点^[8]。

1 多糖与糖尿病

多糖是由数量 10 个以上的相同或不同种类的单糖分子通过糖苷键聚合脱水形成的含酮基或醛基的多羟基衍生物,以纤维素、淀粉、果胶等的形式存在于植物体内^[9]。多糖作为生物体内重要的活性物质,在各项生命活动中都发挥着不可替代的作用^[10]。迄今为止已有 300 多种多糖得到分离和鉴定^[11],按照生长来源不同,多糖可分为陆地多糖、海洋多糖、细菌多糖等。

近年来,有关多糖降血糖的报道越来越多,研究较多的中药多糖有黄芪多糖^[12-13]、苦瓜多糖^[14]、茶多糖^[15-16]、桑叶多糖^[17-18]等。以多糖作为活性物质的天然药物,具有多途径、多靶点、多向性、毒副作用小的药理优点,能够通过多种机制、多环节作用于糖尿病^[19]。

2 多糖降血糖作用与机制研究

2.1 保护胰岛 β 细胞,增加胰岛细胞数量

2.1.1 减少自由基的产生,保护胰岛 β 细胞 糖尿病能够引起机体的自由基损伤,使组织的氧化应激能力增强^[20-21]。黄参多糖 2.5, 5, 10 g·L⁻¹ 能显著降低四氧嘧啶模型的 RIN5F 细胞胰岛 β 细胞一氧化氮合酶 (NOS) 活性和一氧化氮 (NO) 含量,升高超

氧化物歧化酶 (SOD) 活性,从而对胰岛 β 细胞起到修复作用^[22]。向阳等研究刺糖粗多糖的降血糖作用,发现刺糖粗多糖 400, 800 mg·kg⁻¹ 给药 4 周后,能够使链脲佐菌素 (STZ) 模型的糖尿病大鼠血清及肝脏中丙二醛 (MDA) 含量降低,其降血糖机制可能与氧化应激能力有关^[23]。佟双喜等^[24] 在探讨当归多糖对糖尿病大鼠抗氧化能力及 NOS, NO 水平的影响试验中发现,当归多糖 60, 120, 240 mg·kg⁻¹ 给药 28 d 能显著降低链脲佐菌素 STZ 模型糖尿病大鼠的 MDA 含量、升高 SOD 活性,显著降低 NOS, NO 水平。枸杞多糖^[25-26] 和四氧嘧啶培养液进行 NIT-LI 胰岛 β 细胞实验,结果表明枸杞多糖能降低胰岛 β 细胞中的 MDA, NO 含量,升高 SOD 活性,并提高细胞的存活率,且呈剂量依赖性关系。

2.1.2 修复胰岛细胞功能,促进胰岛素释放 一些多糖能够修复受损的胰岛 β 细胞,改善其形态并恢复其功能,促进胰岛素的释放从而降低血糖^[27-28]。红芪多糖 50, 100, 200 mg·kg⁻¹ 给予 STZ 联合高脂饲料糖尿病大鼠模型,给药 8 周后,通过观察大鼠的胰腺病理组织状态,发现红芪多糖能够在一定程度上改善胰腺的形态和结构,并且增加胰岛细胞的数量,减轻胰岛 β 细胞的受损伤程度,从而保护胰岛 β 细胞^[29]。唐志刚等^[30] 建立高脂饲料联合小剂量 STZ 糖尿病大鼠模型,灌胃给予灵芝多糖 200, 400, 800 mg·kg⁻¹ 10 周后,通过观察苏木素-伊红 (HE) 染色及形态学检测,显示能减轻大鼠胰岛萎缩,表明灵芝多糖能修复 2 型糖尿病大鼠的胰岛功能。

2.1.3 促进胰岛细胞基因 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 的表达,增加胰岛细胞数量 Bcl-2 是一个抑制凋亡的基因,其蛋白表达产物能抑制胰岛 β 细胞凋亡^[31]。杨宏莉等^[32] 研究山药多糖与胰岛细胞共培养,发现山药 800 mg·L⁻¹ 多糖不影响胰岛素分泌,但能够促进胰岛细胞的增殖分化,并且保护胰岛细胞的活性作用,其机制可能增强抗凋亡基因 Bcl-2 的表达有关。周海燕^[33] 用高脂饲料联合 STZ 研究黄芪多糖对 2 型糖尿病大鼠对蛋白 Bcl-2 表达的影响,发现黄芪多糖 400 mg·kg⁻¹ 能够使 Bcl-2 的表达增加。张文奎等^[34] 观察针刺联合黄芪多糖对基因敲除小鼠胰岛 β 细胞的表达,结果发现能够黄芪多糖 1 400 mg·L⁻¹ 提高胰岛 β 细胞 Bcl-2 蛋白的表达

水平,从而有效抑制胰岛 β 细胞的凋亡。

2.2 促进胰岛素分泌或释放 龙少华等^[35]用免疫电化学发光法,酶联免疫吸附法分别检测高脂饲料联合四氧嘧啶模型的糖尿病小鼠灌胃海带多糖后血清中的血清胰岛素和胰淀素水平,发现海带多糖 0.75,1.50,3.00 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 能提高血清胰岛素和胰淀素水平,发挥降糖作用。苦瓜多糖提取物 0.5,1,2 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 对链脲佐菌素导致的小鼠糖尿病模型进行试验^[36-37],结果表明连续给药 15 d 后,给药组小鼠胰岛素水平明显增加,表明苦瓜多糖对糖尿病小鼠有明显的降血糖作用,并且能影响胰岛素的分泌。用高糖高胰岛素建立肝癌细胞(HepG2)胰岛素抵抗模型,荧光定量检测胰岛素水平,发现桑叶多糖 75.26 $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ 可增加细胞胰岛素水平,改善 HepG2 细胞胰岛素抵抗^[38-39]。黄晓东等^[40]探讨了菊芋多糖对高脂饲料联合 STZ 糖尿病模型大鼠胰岛形态及功能的影响实验中,发现菊芋多糖 40,80 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 可升高血清胰岛素水平,减轻 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗。

2.3 增加胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗

2.3.1 增加葡萄糖转运蛋白(Glut)的表达 葡萄糖转运蛋白 Glut 为糖尿病大鼠磷酸化下游的信号传导分子,对糖尿病大鼠的胰岛素抵抗有重要的影响^[41]。海带和海参多糖 2.5,5.0 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ ^[42]对高脂饲料联合 STZ 糖尿病模型大鼠肝组织中胰岛素受体底物 2(IRS2) mRNA 表达水平,从而增加 Glut4 的表达,最终导致血糖降低及改善胰岛素抵抗的作用。刘印等^[43]通过研究 STZ 糖尿病模型大鼠灌胃给予知母多糖 50,100,200 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 28 d 后,发现能够增加肝脏中 Glut4 的表达从而发挥抗糖尿病作用。白藜中性均一多糖^[44]组分对 STZ 诱导的糖尿病小鼠试验中,白藜中性均一多糖 40,80 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 给药 4 周能够增加糖尿病小鼠肝糖原含量,使葡萄糖激酶(GK),Glut2 mRNA 表达显著增加,葡萄糖-6-磷酸酶(G-6-Pase) mRNA 表达降低。郑诗嘉等^[45]在研究白藜中性多糖 ATP-1 对 STZ 诱导的糖尿病小鼠糖代谢的影响中检测小鼠肝脏中 Glut1 的表达,发现白藜中性多糖 ATP-1 60 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组给药 4 周 Glut1 蛋白表达显著上升。张杰等^[46]研究羊栖菜多糖对 STZ 诱导的糖尿病模型大鼠胰岛 β 细胞 Glut-2 表达的影响,腹腔注射羊栖菜多糖 0.4,1.6 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 8 周发现可通过上调胰岛 β 细胞中 Glut2 mRNA 表达从而改善大鼠胰岛素抵抗。

2.3.2 上调胰岛素受体底物(IRS)数目 IRS 是胰岛素受体信号转导起始的一个重要信号分子,IRS 的表达会影响胰岛素信号的有效传递,进而导致胰岛素抵抗^[47]。贾璐等^[48]以高脂饲料喂养小鼠 50 周,造成糖尿病小鼠模型,灌胃给予 500 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量的黄精多糖,检测发现小鼠的胰岛素水平显著降低,同时胰岛素受体底物 IRS-2 的表达量明显增加。张雨薇等^[49]采用注射链脲佐菌素建立大鼠糖尿病模型,灌胃给予桑叶多糖 400 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 8 周发现,桑叶多糖能上调糖尿病大鼠肝组织 IRS-1 mRNA 表达,改善胰岛素抵抗。于竹芹等^[50]以高脂饲料联合四氧嘧啶建立小鼠糖尿病模型,灌胃海带多糖 3.0 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 2 周发现能提高小鼠肝脏和胰腺组织细胞的胰岛素受体表达,减轻胰岛素抵抗,改善 2 型糖尿病糖代谢,从而降低血糖。吴江涛^[51]用仓鼠 HIT-T15 胰岛 β 细胞检测与胰岛素相关信号转导通路的靶分子和蛋白质表达,结果显示用马齿苋多糖 0.1 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 处理后,可明显上调 IRS,IRS-2 的表达。

2.4 改善糖代谢

2.4.1 增加肝糖原的含量,抑制糖原分解 一些多糖能够抑制糖异生,促进外周组织和靶器官对糖的利用,使肝糖原合成增加,从而降低血糖浓度^[52]。桑叶多糖促使血糖进入肝细胞,促进肝糖原的合成,增加肝糖原含量,加快葡萄糖的氧化分解从而达到降低血糖,改善糖尿病症状的作用^[53]。张黎等^[54]研究茶叶多糖对链脲佐菌素诱导高血糖小鼠模型给药 28 d 后测定小鼠空腹血糖及肝糖原含量,结果表明灌胃茶叶多糖 400 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 能降低小鼠空腹血糖,提高小鼠的肝糖原含量。张众一等^[55]探讨玉米须多糖对四氧嘧啶糖尿病小鼠模型的降糖作用,50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量组肝糖原含量提高 321.5%;与阳性药二甲双胍组相比,给药组小鼠肝糖原含量均升高。因此可以得出结论,玉米须多糖可以促进糖尿病小鼠肝糖原的合成从而降低血糖。

2.4.2 调节 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶活性 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶是直接参与淀粉和糖原代谢的关键酶,抑制 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶活性可以抑制葡萄糖的释放,减少葡萄糖的吸收^[56]。打瓜干皮多糖 18 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 对体外 α -葡萄糖苷酶有明显的抑制作用^[57],马尾藻多糖^[58]及辣木叶多糖 0.1 $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[59]对 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶有抑制作用,达到降低血糖的作用。不同种类的多糖降血糖活性与机制研究,见表 1。

表 1 多糖降血糖活性与机制

Table 1 Hypoglycemic activity and mechanism of polysaccharides

作用	作用机制	多糖种类	参考文献	
保护胰岛 β 细胞, 增加胰岛细胞数量	减少自由基的产生, 保护胰岛 β 细胞	黄参多糖	[22]	
		刺糖粗多糖	[23]	
		当归多糖	[24]	
		枸杞多糖	[25-26]	
	修复胰岛细胞功能, 促进胰岛素释放	红芪多糖	[29]	
		灵芝多糖	[30]	
		增加胰岛细胞基因 Bcl-2 的表达, 增加胰岛细胞数量	山药多糖	[32]
			黄芪多糖	[33-34]
		促进胰岛素分泌或释放	海带多糖	[35]
			苦瓜多糖	[36-37]
桑叶多糖	[38-39]			
菊芋多糖	[40]			
增加胰岛素敏感性, 改善胰岛素抵抗	增加葡萄糖转运蛋白 Glut 的表达		海参多糖	[42]
			知母多糖	[43]
		白筋中性多糖	[44-45]	
	上调胰岛素受体底物 IRS 数目	羊栖菜多糖	[46]	
		黄精多糖	[48]	
		桑叶多糖	[49]	
改善糖代谢	增加肝糖原的含量, 抑制糖原分解	海带多糖	[50]	
		马齿苋多糖	[51]	
		桑叶多糖	[53]	
	调节 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶活性	茶叶多糖	[54]	
		玉米须多糖	[55]	
		打瓜干皮多糖	[57]	
		马尾藻多糖	[58]	
		辣木叶多糖	[59]	

3 多糖与糖尿病并发症

3.1 改善糖尿病肾病 糖尿病肾病的发生与高血糖密切相关, 血糖控制不佳可加速糖尿病肾病的发展^[60]。韩小娟^[61]利用高脂饲料联合 STZ 诱导动物糖尿病成模后, 随高血糖状态及病程的延长, 观察此过程中肾脏的病变, 模拟糖尿病肾病。观察虫草多糖对糖尿病肾损伤模型的肾脏代谢功能的影响, 结果表明灌胃虫草多糖 500 mg·kg⁻¹ 10 周后发现可明显减少大鼠尿微量白蛋白肌酐比值, 发挥早期的肾脏保护作用, 并一定程度上降低糖尿病大鼠的肾脏指数, 对大鼠血肌酐、血尿素氮无影响。刘波等^[62]以 STZ 诱导的大鼠糖尿病模型, 灌胃给予南瓜多糖 6 g·kg⁻¹ 6 周, 结果表明南瓜多糖能够使血糖降低, 尿微量白蛋白排出量减少, 肾脏 Na⁺, K⁺-ATP 酶活

性降低, 由此可见南瓜多糖对早期糖尿病肾脏病变有保护作用。转化生长因子(TGF)- β_1 信号通路的变化和糖尿病肾病有着密切的关系^[63], 李承德等^[64]发现, STZ 诱导的糖尿病大鼠灌胃给予黄芪多糖 200, 400 mg·kg⁻¹ 8 周后发现其可以抑制肾脏 TGF- β_1 信号通路的活性。

3.2 改善糖尿病视网膜病变 持续的高糖刺激, 会导致视网膜上相关细胞的凋亡, 进而引发视网膜病变^[65]。李玉红等^[66]采用高脂饲料联合 STZ 大鼠糖尿病模型发现黄芪多糖 700 mg·kg⁻¹ 8 周能够降低血糖, 且通过糖尿病大鼠早期视网膜 Muller 细胞上内向整流性钾通道 Kir2.1 蛋白表达下降来降低糖尿病视网膜膜的功能。魏燕华等^[67]用高脂饲高糖联合 STZ 糖尿病大鼠模型, 灌胃给予宁夏枸杞多糖

300,600 mg·kg⁻¹, 2 周,能显著降低视网膜屏障炎症因子肿瘤坏死因子(TNF)-α,白细胞介素(IL)-6, C 反应蛋白(CRP)的释放,延缓了糖尿病视网膜病变。

3.3 改善糖尿病病足 郑琪对糖尿病病足溃疡大鼠的组织形态学观察,发现其成纤维细胞及新生毛细血管瘤较少,组织附近有大量的中性粒细胞及淋巴细胞^[68]。周倩等^[69]研究黄芪多糖对糖尿病足病截肢患者溃疡成纤维细胞增殖和胶原蛋白合成的影响,结果表明黄芪多糖在质量浓度范围为 10 ~ 160 mg·L⁻¹时,能够增加糖尿病足成纤维细胞 Fb 增殖,增加胶原合成,且呈现一定的量效关系。不同种类的多糖对糖尿病并发症的影响,见表 2。

表 2 多糖与糖尿病并发症

Table 2 Polysaccharides and diabetic complications

糖尿病并发症	多糖种类	参考文献
糖尿病肾病	虫草多糖	[61]
	南瓜多糖	[62]
	黄芪多糖	[64]
糖尿病视网膜病变	黄芪多糖	[66]
	枸杞多糖	[67]
糖尿病病足	黄芪多糖	[69]

4 中药多糖研究存在的问题

由于糖尿病的病因较多、发病机制复杂,单一靶点的化学药物不易取得较为满意的治疗效果^[70]。多糖在糖尿病及其并发症的治疗中产生了积极的作用,因其不良反应小,成为了降糖药物和保健品开发的热点,具有很好的研究前景。植物多糖的生物活性受相对分子质量^[71]、分子主链组成^[72]、化学修饰^[73]等诸多因素的影响,探究多糖结构是研究多糖多种活性的前提^[74],但多糖的结构复杂且不规律给研究工作带来了一定的难度。加之多糖类成分分离、纯化工作比较繁琐,从而限制了多糖的开发和利用。目前多糖的实验仅停留在生物活性的研究层面,多靶点作用的系统研究尚不完善,量效关系不明确,基础研究方法较为落后,阻碍了多糖类药物的研究开发。

因此,需要进一步探索多糖的研究技术方法及降血糖机制,发现更多相互作用的靶点,为多糖的降血糖作用的研究及天然降糖药物的开发提供新思路。

[参考文献]

[1] 林俊,李萍,陈靠山. 近 5 年多糖抗肿瘤活性研究进展[J]. 中国中药杂志,2013,38(8):1116-1125.

[2] Guariguata L, Whiting D R, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 [J]. Diabetes Res Clin Pr, 2014, 103(2): 137-149.

[3] WANG S N, ZHU F. Antidiabetic dietary materials and animal models [J]. Food Res Int, 2016, 28(85): 315-331.

[4] 朱芳莹,董正伟,朱文渊,等. 糖尿病药物治疗药物及其合成进展[J]. 发酵科技通讯,2016,45(3): 175-181.

[5] 汪会琴,胡如英,武海斌,等. 2 型糖尿病报告发病率研究进展[J]. 浙江预防医学,2016,28(1):37-39.

[6] 刘培,王鹏飞,王科,等. 基于 PI3K/Akt 通路的中药治疗糖尿病研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(5):220-228.

[7] XU Y, WANG L, HE J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-958.

[8] 代荣,刘如明,肖建辉. 菌类中药多糖降血糖效应机制研究进展[J]. 中国中药杂志,2015,40(2): 174-179.

[9] 张晓寒,张程慧,于文睿,等. 药食同源类植物多糖降血糖功效的研究进展[J]. 食品安全质量检测学报,2018,9(14):3699-3705.

[10] 贾伟平,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):292-344.

[11] 李晓东. 中药植物多糖降血糖作用的研究进展[J]. 甘肃中医,2010,23(11):77-79.

[12] 石永芳. 黄芪多糖对 II-型糖尿病小鼠血糖的影响[J]. 安徽农业科学,2015,43(29):29-30,37.

[13] 运立媛,张民,朱振元. 不同产地黄芪多糖降血糖活性的比较研究[J]. 食品研究与开发,2018,39(19): 20-25.

[14] 杨税. 苦瓜多糖提取工艺的优化与降糖特性的初探[D]. 苏州:苏州大学,2013.

[15] 潘欣萍,刑自力,贾韦国,等. 茶多糖降糖活性中心 AN 蛋白组分的制备筛选及体内外降血糖实验研究[J]. 中国中药杂志,2018,43(4):736-742.

[16] 宋林珍,朱丽云,高永生,等. 茶多糖的结构特征与降血糖活性[J]. 食品科学,2018,39(19):162-168.

[17] 季涛,宿树兰,郭盛,等. 基于 α-葡萄糖苷酶抑制活性评价桑叶多组分药效相互作用研究[J]. 中国中药杂志,2016,41(11):1999-2006.

[18] 王婴. 桑叶活性部位对 2 型糖尿病 microRNA 调控效应研究[D]. 广州:广州中医药大学,2017.

- [19] 孟祥云,郭树明,杨丽霞,等. 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.
- [20] 吕娟,白甫,魏鹏飞,等. 姬松茸多糖对糖尿病大鼠氧自由基及炎症相关因子的影响[J]. 贵州医药,2017,41(2):139-140.
- [21] 李莎,杨梅,黄晓飞. 胰岛素短期强化对新诊断 2 型糖尿病患者氧化应激状态干预[J]. 现代医药卫生,2018,34(22):3476-3478.
- [22] 郭杰. 黄参多糖对四氧嘧啶损伤胰岛细胞的保护和修复作用[D]. 兰州:西北师范大学,2013.
- [23] 向阳,贺家勇,郑杰,等. 刺糖粗多糖对糖尿病大鼠降糖及抗氧化功能的实验研究[J]. 时珍国医国药,2017,28(6):1281-1284.
- [24] 佟双喜,郭蔚莹. 当归多糖对糖尿病大鼠肾组织抗氧化能力及 NOS、NO 水平的影响[J]. 中国老年学杂志,2015,12(35):7001-7002.
- [25] 李朝晖,马晓鹏,吴万征. 枸杞多糖降血糖作用的细胞实验研究[J]. 中药材,2012,35(1):124-127.
- [26] 杨荣敏. 枸杞多糖降血糖作用的细胞实验研究[J]. 世界最新医学信息文摘,2016,16(51):325-326.
- [27] 侯小涛,何耀涛,杜正彩,等. 降糖植物多糖来源及其降血糖活性研究[J]. 中华中医药学刊,2017,35(2):358-360.
- [28] 谢雨彤,罗依扎·瓦哈甫,杨杰. 红枣多糖对链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠的降血糖作用[J]. 现代医药卫生,2018,34(22):3476-3478.
- [29] 李晓东,封德梅,赵良功,等. 红芪多糖 HPS-3 对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢和胰腺组织病理改变的影响[J]. 中药药理与临床,2012,28(4):83-86.
- [30] 唐志刚,薛华,乔进,等. 灵芝多糖对 2 型糖尿病大鼠胰岛损伤的保护作用[J]. 苏州大学学报:医学版,2010,30(5):922-925.
- [31] 黄聪亮,郑佳刚,李凤林,等. 茯苓多糖对 2 型糖尿病小鼠肾组织抗氧化能力及 Bax、Bcl-2 蛋白表达影响[J]. 食品与生物技术学报,2016,35(1):82-88.
- [32] 杨宏莉,张宏馨,李兰会,等. 山药多糖对体外培养大鼠胰岛细胞活性及胰岛素分泌的影响[J]. 河北大学学报:自然科学版,2010,30(4):408-412.
- [33] 周海燕. 黄芪多糖对 2 型糖尿病大鼠胰岛内质网应激及 Bcl-2 和 Bax 表达影响的研究[D]. 合肥:安徽中医药大学,2015.
- [34] 张文奎,李茜,龚翠红,等. 针刺联合黄芪多糖对 db/db 小鼠胰岛 β 细胞 Bcl-2 表达的影响[J]. 上海针灸杂志,2016,35(6):738-741.
- [35] 龙少华,田嘉伟,李晓丹,等. 海带多糖对 2 型糖尿病小鼠血清胰岛素和胰淀素水平的影响[J]. 中华中医药杂志,2013,28(7):2145-2147.
- [36] 杨税. 苦瓜多糖提取工艺的优化与降血糖特性的初探[D]. 苏州:苏州大学,2013.
- [37] 宋金平. 苦瓜多糖对糖尿病小鼠的降血糖作用和胰岛素水平的影响[J]. 中国实用医药,2012,7(3):250-251.
- [38] 罗明珮. 桑叶有效部位降糖作用与 JNK 信号通路的关系[D]. 广州:广州中医药大学,2013.
- [39] 何羨霞,常化静,海洋,等. 桑叶生物碱、黄酮及多糖对 HepG2 细胞胰岛素抵抗的改善作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(2):192-195.
- [40] 黄晓东,王艳春,李晓光,等. 菊芋多糖对 2 型糖尿病大鼠胰岛细胞形态与功能影响[J]. 中国公共卫生,2018,34(3):365-368.
- [41] 张苗,孙问,刘铜华,等. 山柰酚对 2 型糖尿病小鼠骨骼肌 PI3K-AKT-GLUT4 信号通路的影响[J]. 世界科学技术,2016,18(7):1139-1143.
- [42] 范平龙,陈家艺,操红缨. 海带海参降糖口服液对 2 型糖尿病大鼠肝组织中 IRS-2 及 PTP-1BmRNA 表达的影响[J]. 中国海洋药物,2016,35(1):60-64.
- [43] 刘印,陈兆杰. 知母多糖治疗糖尿病大鼠[J]. 中成药,2017,39(9):1761-1765.
- [44] 周露,杨慧文,程轩轩,等. 白藜中性均一多糖对链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠降糖作用机制研究[J]. 食品工业科技,2017,38(17):288-291.
- [45] 郑诗嘉,杨慧文,程轩轩,等. 白藜中性多糖 ATP1-1 对 1 型糖尿病小鼠糖代谢的影响[J]. 中成药,2018,40(12):2618-2623.
- [46] 张杰,杨旭东,杨骄霞,等. 羊栖菜多糖对糖尿病大鼠胰岛 β 细胞葡萄糖转运蛋白-2 表达的影响[J]. 中国食品与营养,2014,20(9):76-78.
- [47] CHEN S Q, LI H, LIU Q. The influence of insulin receptor substrate1, 2 express of high-fat diet on rats with fatty liver[J]. Chin J Diab,2008,16(7):409-412.
- [48] 贾璐,石洁,段志倩,等. 黄精多糖对高脂饲料诱发糖尿病小鼠糖代谢功能的影响[J]. 中国医药导报,2017,14(8):24-28.
- [49] 张雨薇,薛继婷,李齐,等. 桑叶多糖对 DN 大鼠的保护作用及机制研究[J]. 中华中医药学刊,2016,34(6):1381-1383.
- [50] 于竹芹,帅莉,李晓丹,等. 海带多糖对糖尿病小鼠胰岛素受体表达的影响[J]. 青岛大学医学院学报,2015,51(2):141-145.
- [51] 吴江涛. 马齿苋多糖调控胰岛 β 细胞自身胰岛素抵抗的机制研究[D]. 南昌:江西科技师范大学,2014.
- [52] 苏现义. 植物多糖降血糖作用研究进展[J]. 食品与药品,2014,16(4):7-8.
- [53] 陈建国,步文磊,来伟旗,等. 桑叶多糖降血糖作用及其机制研究[J]. 中草药,2011,42(3):515-520.

- [54] 张黎,杨艳. 茶多糖对链脉佐菌素诱导高血糖小鼠血糖血脂的影响[J]. 中国现代药物应用,2013,7(11):5-6.
- [55] 张众一,张淇,揭毅,等. 玉米须多糖对糖尿病小鼠肝损伤及糖代谢的影响[J]. 山东大学学报:医学版,2018,56(5):52-57.
- [56] WU J J, SHI S S, WANG H J, et al. Mechanisms underlying the effect of polysaccharides in the treatment of type 2 diabetes: a review[J]. Carbohydr Polym, 2016, 40(144):474-494.
- [57] 张义晖,田丽萍,薛琳,等. 打瓜干皮多糖的含量测定及降血糖作用机制[J]. 医药导报,2017,35(5):477-480.
- [58] CAO C L, HUANG Q, ZHANG B, et al. Physicochemical characterization on and *in vitro* hypoglycemic activities of polysaccharides from *Sargassum pallidum* by microwave-assisted aqueous two-phase extraction[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 96(109):357-368.
- [59] CHEN C, ZHANG B, HUANG Q, et al. Microwave-assisted extraction of polysaccharides from *Moringaoleifera lam* leaves: characterization and hypoglycemic activity [J]. Ind Crops Prod, 2017, 42(100):1-11.
- [60] 马可可,鞠营辉,陈清青,等. 黄芪甲苷对 2 型糖尿病肾病大鼠肾组织 PI3K/Akt/FoxO1 信号调控的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(2):74-81.
- [61] 韩小娟. 虫草多糖对 2 型糖尿病大鼠早期肾脏损伤的保护效应及机制的研究[D]. 南京:南京中医药大学,2014.
- [62] 刘波,翟玉荣,罗建周,等. 南瓜多糖对糖尿病大鼠模型的影响[J]. 中国处方药,2017,15(10):35-36.
- [63] NIE Y, LI S, YI Y, et al. Effects of astragalus injection on the TGF β /Smad pathway in the kidney in type 2 diabetic mice[J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 14(1):148-155.
- [64] 李承德,王煜,曲敬蓉. 黄芪多糖对糖尿病大鼠肾脏 TGF- β_1 /Smads 信号通路的影响[J]. 中国药理学通报,2018,34(4):512-516.
- [65] 南娜,赵萍,张睿,等. 银杏提取物对高糖诱导的人视网膜色素上皮细胞凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(18):168-173.
- [66] 李玉红,柯敏,张分队. 黄芪多糖对 2 型糖尿病早期大鼠视网膜 Muller 细胞 Kir2.1 表达的影响[J]. 武汉大学学报:医学版,2008,29(2):177-180.
- [67] 魏燕华,成差群,徐建平. 枸杞多糖对 2 型糖尿病大鼠视网膜炎症因子表达的影响[J]. 中国药业,2014,23(9):12-14.
- [68] 郑琪,李友山. 四效散对糖尿病足溃疡大鼠创面愈合的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(22):114-118.
- [69] 周倩,王燕,肖正华,等. 黄芪多糖对糖尿病足溃疡成纤维细胞胶原合成的影响[J]. 解剖学研究,2011,33(2):135-137.
- [70] 刘亚萍,张泽生,李雨蒙,等. 灵芝多糖降血糖机制的研究进展[J]. 食品研究与开发,2018,39(2):215-218.
- [71] 候圆圆,杨延超,徐德平. 不同结构大麦多糖降血糖活性差异的研究[J]. 食品研究与开发,2016,37(2):44-47.
- [72] CHEN C, YOU L J, Arshad M A, et al. Characterization of polysaccharides fractions in mulberry fruit and assessment of their antioxidant and hypoglycemic activities *in vitro*[J]. Food Funct, 2015, 7(1):530-539.
- [73] CHEN C, ZHANG B, FU X, et al. A novel polysaccharide isolated from mulberry fruits (*Morus alba* L.) and its selenide derivative: structural characterization and biological activities [J]. Food Funct, 2016, 7(6):2886-2897.
- [74] 谭西,周欣,陈华国. 植物多糖构效关系研究进展[J]. 中国中药杂志,2017,42(21):4104-4109.

[责任编辑 周冰冰]