

## 以 2 型糖尿病胰岛 $\beta$ 细胞为靶点的天然产物研究进展

王鹏程, 曹泽彧, 许治良, 曹 亮, 王振中, 肖 伟\*

江苏康缘药业股份有限公司 中药制药新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222002

**摘 要:** 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是以胰岛素抵抗和胰岛细胞功能衰竭为特征的慢性代谢性疾病。在 T2DM 的病情进展中, 胰岛  $\beta$  细胞功能衰竭程度持续加重, 且现有临床治疗药物均无法阻止 T2DM 患者胰岛  $\beta$  细胞功能衰退。如能针对  $\beta$  细胞功能受损进行干预, 则有望改变 T2DM 的进程甚至治愈 T2DM。对天然药物中通过作用于胰岛  $\beta$  细胞来发挥 T2DM 治疗作用的小分子化合物研究进展进行综述, 并阐释其具体的作用机制, 以期对相关药物研发提供参考。

**关键词:** 2 型糖尿病; 胰岛  $\beta$  细胞; 分泌; 凋亡; 增殖; 天然产物

**中图分类号:** R284, R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)18-4502-09

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.18.034

## Research advances in natural products targeting diabetic pancreas $\beta$ cells

WANG Peng-cheng, CAO Ze-yu, XU Ye-liang, CAO Liang, WANG Zhen-zhong, XIAO Wei

State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Jiangsu Kanion Pharmaceutical Ltd., Lianyungang 222002, China

**Abstract:** Type 2 diabetes mellitus is a chronic metabolic disease characterized by insulin resistance and dysfunctional pancreatic  $\beta$  cells. The degree of pancreatic  $\beta$  cells dysfunction is positive correlated with the progression of T2DM; Moreover, existing clinical therapeutic drugs for T2DM are unable to prevent  $\beta$  cell dysfunction. Thus, intervention against dysfunctional pancreatic  $\beta$  cells might be a useful therapeutic strategy to remit even cure T2DM. This article summarizes the research progress on natural products targeting pancreatic  $\beta$  cells for diabetic treatment, with view to providing the reference for the research and development of related drugs.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus; pancreatic  $\beta$  cells; secretion; apoptosis; proliferation; natural products

2 型糖尿病 (T2DM) 是以胰岛素抵抗和胰岛细胞功能衰竭为特征的慢性代谢性疾病。T2DM 发病率呈快速增长之势, 目前全球患病人数达 2.23 亿, 预计 2025 年将增至 3.33 亿, 增长率高达 72%, 其中亚洲的增长率达 91%。目前 T2DM 治疗药物主要以口服降糖药和胰岛素为主, 但常伴有严重的不良反应, 如低血糖、消化道反应等。此外, 长期高血糖会对全身脏器造成损害, 导致多种并发症发生, 包括糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病、糖尿病周围神经病变、心血管和脑血管并发症和下肢动脉病变等<sup>[1]</sup>。

胰岛细胞功能衰竭和胰岛素抵抗是 T2DM 发病的 2 个中心环节。其中, 胰岛素抵抗程度在 T2DM 病程中较为稳定, 而胰岛  $\beta$  细胞功能衰竭程度随着病程进展持续加重<sup>[2]</sup>。根据英国前瞻性糖尿病研究 (UKPDS) 显示, 患者被诊断为 T2DM 时,  $\beta$  细胞

功能只剩下正常人的 50%, 其后胰岛  $\beta$  细胞功能每年以 4%~5% 的速度下降。并且, 无论应用胰岛素、磺脲类药物或二甲双胍, 均无法阻止 T2DM 患者随病程延长而逐渐恶化的血糖控制和胰岛  $\beta$  细胞功能衰退<sup>[3]</sup>。这说明控制血糖对 T2DM 的治疗有意义, 然而仅着眼于纠正高血糖的治疗方式并不能改善 T2DM 的原发病理生理改变即  $\beta$  细胞功能缺陷; 但是, 如能针对  $\beta$  细胞功能受损进行干预, 则有望改变 T2DM 的进程甚至治愈 T2DM。

因此, 将胰岛  $\beta$  细胞为研究对象, 提升其受损的功能或者增加其活细胞数量, 将是在 T2DM 治疗领域有光明前景的治疗策略。本文总结了天然药物中通过作用于胰岛  $\beta$  细胞来发挥 T2DM 治疗作用的小分子化合物, 它们通常通过 3 个方面发挥作用: (1) 修复受损的胰岛  $\beta$  细胞功能; (2) 抑制胰岛  $\beta$

收稿日期: 2019-03-27

作者简介: 王鹏程, 博士, 研究方向为糖尿病药物发现。E-mail: wpcwal@163.com

\*通信作者 肖 伟, 研究员, 博士, 研究方向为中药新药研发与中药制药过程新技术研究。Tel: (0518)81152367 E-mail: kanionlunwen@163.com

细胞的凋亡; (3) 促进胰岛  $\beta$  细胞的增殖及再生。

### 1 改善胰岛 $\beta$ 细胞分泌功能

葡萄糖进入细胞内可产生 ATP, 导致胞内 ATP/ADP 升高, 进而关闭 ATP 敏感的钾通道, 细胞去极化, 继而激活瞬时受体电位通道, 诱发电压门控性钙通道开放, 通过易化扩散,  $\text{Ca}^{2+}$  进入细胞, 激活钙库上的尼丁受体, 释放其中的  $\text{Ca}^{2+}$ , 进一步增加胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度, 胞质中  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的急剧升高激活存储胰岛素分泌通路信号, 促进囊泡中胰岛素的分泌<sup>[4-5]</sup>。胰岛素分泌受多种因素调节, 如血糖水平、氨基酸、乙酰胆碱、磺酰脲类等。另外, 胰岛素分泌也受多种激素调节, 如肠促胰酶肽、肠促胰岛素、甲状腺素、去甲肾上腺素和儿茶酚胺等<sup>[6]</sup>。

目前认为高糖及高脂是导致胰岛  $\beta$  细胞分泌功能障碍的主要因素。持续高糖会增加活性氧 (ROS) 的产生, ROS 可通过下调转录因子胰岛素促进因子-1 (PDX-1) 和肌腱膜纤维肉瘤癌基因同系物 A (MafA) 的表达或者抑制它们与胰岛素启动子的结合, 减少胰岛素的合成和分泌<sup>[7-8]</sup>。高浓度游离脂肪酸 (FFA) 如棕榈酸可以抑制胰岛素基因的表达, 且其毒性作用在血糖持续处于高水平时更加明显<sup>[9-10]</sup>。胰岛细胞去分化是 T2DM 胰岛细胞功能障碍的另一项机制, T2DM 过程中胰岛细胞功能进行性恶化过程中, 伴随着细胞分化表型维持的特异性标志分子的不断下降, 如胰岛素、PDX-1 和 MafA 等。

#### 1.1 京尼平苷 (geniposide)

京尼平苷是一种环烯醚萜葡萄糖苷, 主要存在于梔子、杜仲和管花肉苁蓉等植物中。京尼平苷增强胰岛  $\beta$  细胞葡萄糖刺激胰岛素分泌 (GSIS) 作用存在多种机制。Hao 等<sup>[11]</sup>研究发现腺苷酸活化的蛋白激酶 (AMPK) 在京尼平苷促进大鼠胰岛素 INS-1 细胞的 GSIS 中起重要作用。Zhang 等<sup>[12]</sup>发现京尼平苷可激活胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体/环磷酸腺苷 (cAMP) 信号通路以及  $\text{Ca}^{2+}$  离子通路来加强胰岛  $\beta$  细胞的胰岛素分泌。Guo 等<sup>[13]</sup>的研究也证实这一发现。Liu 等<sup>[14]</sup>发现京尼平苷可增强丙酮酸羧化酶的表达, 调节糖代谢, 恢复高糖导致的 INS-1 细胞 GSIS 功能受损。

#### 1.2 京尼平 (genipin)

京尼平是京尼平苷经过  $\beta$ -葡萄糖苷酶水解后的产物。解偶联蛋白 2 (UCP2) 介导质子泄漏进而负性调节  $\beta$  细胞的分泌。而京尼平能够抑制 UCP-2 介导的质子泄漏进而增强胰岛  $\beta$  细胞线粒体的通透

性, 提高 ATP 水平, 关闭  $\text{K}_{\text{ATP}}$  通路, 来促进  $\beta$  细胞的胰岛素分泌<sup>[15]</sup>。

#### 1.3 木犀草素 (luteolin)

木犀草素是天然四羟基黄酮化合物, 广泛存在于蔬菜和水果中, 如芹菜、西兰花等。尿酸通过核因子- $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) /诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) /一氧化氮 (NO) 信号通路抑制胰岛 Min6 细胞及原代小鼠胰岛细胞的 GSIS。木犀草素能够抑制 iNOS 的表达来抑制 NO 形成及增强 MafA 表达, 从而增强尿酸损伤的 Min6 细胞及原代小鼠胰岛细胞的 GSIS<sup>[16]</sup>。

#### 1.4 黄芩素 (baicalein)

黄芩素是黄芩中含量最高的黄酮类化合物, 又名 5,6,7-三羟基黄酮。棕榈酸可通过诱导血红素氧合酶-1 (HO-1) 的表达增加胰岛细胞的内质网应激及炎症反应, 从而导致胰岛细胞的胰岛素分泌障碍。黄芩素可通过抑制细胞外信号调节激酶 (ERK) /HO-1 通路缓解棕榈酸造成的胰岛  $\beta$  细胞内质网应激和炎症状态, 增加胰岛素的分泌<sup>[17]</sup>。

#### 1.5 [6]-姜辣素 ([6]-gingerol)

[6]-姜辣素是一种单萜, 其是干姜中的主要辛辣成分。[6]-姜辣素可抑制二肽基肽酶 4 (DPP4) 的活性, 从而增加血浆中胰高血糖素 GLP-1 的浓度, 进而通过激活 GLP-1 介导的胰岛素分泌途径 [cAMP/激酶 A (PKA) /环磷酸腺苷效应元件结合蛋白 (CREB)] 以及调节胰岛素颗粒胞外分泌来增强胰岛细胞的 GSIS<sup>[18]</sup>。

#### 1.6 橄榄苦苷 (oleuropein)

橄榄苦苷是广泛存在于木樨科植物中的裂环环烯醚萜苷类化合物。橄榄苦苷能促进 INS-1 细胞的 GSIS, 并且此作用是依赖 ERK/丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路。构效关系研究发现其刺激 GSIS 的作用需要完整的结构参与<sup>[19]</sup>。

#### 1.7 迷迭香酸 (rosmarinic acid)

迷迭香酸是在自然界广泛分布的多酚羟基化合物, 是紫苏、丹参等中草药的有效活性成分。迷迭香酸能够有效逆转高脂饮食 (HFD) 合并链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导的 T2DM 大鼠的胰岛功能障碍。其通过激活核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2), 抑制 NF- $\kappa\text{B}$ 、c-Jun 氨基端激酶 (JNK) 及 MAPK 通路来缓解高糖导致的氧化应激损伤, 进而逆转  $\beta$  细胞的功能失常<sup>[20]</sup>。

#### 1.8 萝卜硫素 (sulforaphane)

萝卜硫素是一种天然的异硫氰酸酯, 其被证实

是 Nrf2 的诱导剂。萝卜硫素能提高线粒体呼吸的耦合效率,提高 ATP 转换及剩余产能,修复线粒体复合物 I、II 及 IV 损伤的电子流,进而缓解胆固醇导致的线粒体生物合成受损。此外,萝卜硫素可抑制 NF- $\kappa$ B 来抑制炎症因子的表达,来增强胰岛  $\beta$  细胞的 GSIS<sup>[21]</sup>。

### 1.9 红景天苷 (salidroside)

红景天苷是红景天中独有的活性成分,主要存在于其根及茎中。红景天苷可激活 AMPK-蛋白激酶 B (Akt) 信号通路抑制 T2DM 氧化应激导致的叉头框转录因子 O 亚族 1 (FoxO1) 激活,进而恢复 PDX1 的细胞核定位,从而逆转胰岛  $\beta$  细胞的胰岛素分泌功能障碍<sup>[22]</sup>。

### 1.10 $\alpha$ -倒捻子素 ( $\alpha$ -mangostin)

$\alpha$ -倒捻子素是从藤黄科植物山竹果壳中分离获得的咕吨酮类化合物。 $\alpha$ -倒捻子素可增强高糖损伤的 INS-1 细胞的胰岛素信号通路胰岛素受体 (IR) / 磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K) / Akt 及 ERK 的磷酸化以及 PDX-1 的表达,从而增强 INS-1 细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  强度,恢复高糖导致的 INS-1 细胞的 GSIS<sup>[23]</sup>。

### 1.11 没食子酸 (gallic acid)

没食子酸是天然的多酚类化合物,主要存在于五倍子、茶、没食子等植物中。没食子酸可提高 PDX-1 和胰岛素的表达,从而剂量依赖性增强高糖、棕榈酸以及二者联合诱导的大鼠胰岛  $\beta$  细胞 RINm5F 损伤模型中  $\beta$  细胞的 GSIS<sup>[24]</sup>。通过在体实验, Latha 等<sup>[25]</sup>发现没食子酸可增强 T2DM 小鼠的胰岛素分泌来降低血糖。

### 1.12 百里香醌 (thymoquinone)

百里香醌是黑种草籽油的主要活性成分。经过百里香醌治疗后, STZ 合并烟酰胺 (NA) 诱导的 T2DM 大鼠的残余胰岛细胞制造及分泌胰岛素的能力加强,进而发挥降低血糖的作用<sup>[26]</sup>。

此外,肉桂酸 (cinnamic acid)、肉桂醛 (cinnamaldehyde) 以及山柰酚 (kaempferol) 也可增强  $\beta$  细胞的胰岛素分泌<sup>[27-29]</sup>。

## 2 减少胰岛 $\beta$ 细胞凋亡

现有研究表明多种因素会导致胰岛  $\beta$  细胞的凋亡,包括高糖、高脂及胰淀素等。高糖可改变 B 细胞淋巴瘤 (Bcl) 蛋白家族间的平衡来调节  $\beta$  细胞凋亡水平,还可通过产生白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、活化 NF- $\kappa$ B 诱导  $\beta$  细胞凋亡。此外,高糖条件下  $\beta$  细胞内 O-乙酰氨基葡萄糖 (O-GlcNAc) 修饰水平明

显增高,修饰核转录因子 sp1 和 p53,激活参与细胞凋亡的基因,引起细胞凋亡<sup>[30-32]</sup>。FFA 可通过多个方面导致  $\beta$  细胞的凋亡。高浓度 FFA 使神经酰胺浓度增加,活化 NF- $\kappa$ B,上调 iNOS,使 NO 增加,引起细胞凋亡; FFA 可通过活化半胱天冬酶 (Caspase) 介导细胞凋亡,具体途径仍不清楚; FFA 下调 Bcl-2 表达,诱导  $\beta$  细胞凋亡; FFA 作为配体与过氧化物酶体增殖剂激活受体 (PPARs) 结合,激活 PPARs,抑制 NF- $\kappa$ B 活性,使 Caspase 蛋白表达增高,引起细胞凋亡<sup>[33-35]</sup>。胰淀素 (IAPP) 可通过疏水区与细胞膜相互作用,引起非选择性离子通道开放,破坏膜的稳定性,导致  $\beta$  细胞凋亡; IAPP 还可通过增强  $\beta$  细胞还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 的氧化活性,使 ROS 生成增多,并通过低密度脂蛋白受体 (LDLR) 来增强细胞对脂蛋白的摄取,使细胞内脂质沉积,产生细胞毒效应<sup>[36-37]</sup>。

### 2.1 京尼平苷

京尼平苷剂量依赖地缓解人胰淀素 (hIAPP) 导致的 INS-1 细胞凋亡,其通过诱导 hIAPP 的降解蛋白-胰岛降解酶 (IDE) 来发挥作用,但是对 hIAPP 的聚集没有作用<sup>[38]</sup>。Liu 等<sup>[39]</sup>发现京尼平苷可通过激活 AMPK 抑制高糖导致的 INS-1 细胞凋亡,其通过调节凋亡相关蛋白 (Bcl-2 和 Bax) 的表达比例,以及抑制 Caspase-3 的裂分发挥作用。Guo 等<sup>[40]</sup>的研究得出了相似的结论。京尼平苷还可抑制棕榈酸导致的 INS-1 细胞凋亡,其通过增强 Akt 和 Foxo1 的磷酸化以及增加 PDX-1 的表达,来修复棕榈酸导致的高血糖样肽-1 受体 (GLP-1R) 信号通路受损<sup>[41]</sup>。

### 2.2 芹菜素 (apigenin)

芹菜素是一种黄酮类化合物,广泛存在于一些蔬菜、水果中,尤以芹菜中含量为高。芹菜素能够缓解 2-脱氧-D-核糖导致的胰岛  $\beta$  细胞凋亡,其通过抑制 NF- $\kappa$ B 及核转录因子激活蛋白-1 (AP-1) 表达来缓解 2-脱氧-D-核糖造成的  $\beta$  细胞氧化应激<sup>[42]</sup>。此外,在 STZ 导致的  $\beta$  细胞损伤模型中,芹菜素能增强抗氧化酶活性,进而加强对自由基的清除,发挥保护  $\beta$  细胞的作用<sup>[43]</sup>。

### 2.3 桑黄素 (morin)

桑黄素是广泛存在于自然界中的黄酮类化合物。Vanitha 等<sup>[44]</sup>证实桑黄素能通过激活 Nrf2-抗氧化反应原件 (ARE) 通路来缓解  $\text{H}_2\text{O}_2$  及 STZ 导致的  $\beta$  细胞损伤,但是对甲磺酸甲酯 (MMS) 造成的烷基化损伤没有保护作用。桑黄素可磷酸化 AMPK

来促进 FOXO3 表达,从而增加过氧化氢酶的表达,缓解 STZ 导致的 RINm5F 细胞凋亡<sup>[45]</sup>。

#### 2.4 化合物 K (compound K)

化合物 K 是常见的原人参二醇皂苷的肠道代谢产物。化合物 K 可抑制棕榈酸诱导的 Min6 细胞凋亡,其通过抑制 AMPK-JNK 通路来抑制线粒体凋亡途径<sup>[46]</sup>。此外, Kim 等<sup>[47]</sup>发现化合物 K 能够通过抑制应激激活蛋白激酶 (SAPK) /JNK 激活来缓解内质网应激,从而发挥其对棕榈酸造成的 Min6 细胞损伤。

#### 2.5 瑞香素 (daphnetin)

瑞香素是从瑞香属植物长白瑞香中提取出的香豆素类成分。瑞香素可降低脂质过氧化 [硫代巴比妥反应物 (TBARS) 及促脂素 (LPH)] 的生成,提高超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx) 及谷胱甘肽硫转移酶 (GST) 等抗氧化酶活性,进而抑制细胞内源性凋亡及 NF- $\kappa$ B 通路,从而可抑制 STZ 诱导的 INS-1 细胞凋亡<sup>[48]</sup>。

#### 2.6 丹酚酸 B (salvianolic acid B)

丹酚酸 B 是丹参中含量最高、活性最强的水溶性物质。丹酚酸 B 抑制 hIAPP 的形成,且可降解 hIAPP 纤维,抑制毒性 hIAPP 寡聚物的形成,从而发挥胰岛细胞保护作用<sup>[49]</sup>。此外,丹酚酸 B 可上调 Bcl-2,下调 Bax 及前凋亡因子 (Bim) 的表达,增强线粒体膜通透性,从而抑制 Caspase-9 及 Caspase-3 的活性及聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶 (PARP) 的裂分,抑制间歇性高血糖导致的胰岛细胞凋亡<sup>[50]</sup>。

#### 2.7 和厚朴酚 (honokiol) 与厚朴酚 (magnolol)

和厚朴酚与厚朴酚均为厚朴的主要活性成分。Li 等通过体内外实验证实和厚朴酚激活 Nrf2/ARE 通路,清除过剩的 ROS,从而缓解 T2DM 小鼠  $\beta$  细胞的氧化应激压力,提升其功能<sup>[51]</sup>。厚朴酚能够通过激活 AMPK/去乙酰化酶-1 (SIRT-1) /过氧化物酶体增殖剂激活受体  $\gamma$  辅激活因子-1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) 信号通路,增强乙醛缩酶 1 (GLO1) 活性,增强 PDX1、Ins2 及 GPX 的表达,抑制糖基化终产物 (AGE) 造成的 RIN-5F 细胞凋亡<sup>[52]</sup>。

#### 2.8 阿魏酸 (ferulic acid)

阿魏酸是一种酚酸类成分,是当归、升麻、川芎等常用中药的有效成分之一。体内实验发现阿魏酸可恢复 STZ 导致的 T2DM 大鼠的血糖升高及胰岛

组织结构破坏,其主要通过抑制 IL-1 $\beta$  及转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 的释放抑制  $\beta$  细胞凋亡<sup>[53]</sup>。

#### 2.9 黄芩苷 (baicalin)

黄芩苷是从黄芩根中分离得到的黄酮类化合物,是黄芩中的主要活性成分。黄芩苷通过上调 miR-205 进而激活 PI3K/Akt 通路,抑制 NF- $\kappa$ B 通路来发挥其对肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 诱导的 Min6 细胞凋亡的保护作用<sup>[54]</sup>。

#### 2.10 杨梅素 (myricetin)

杨梅素是一种存在于杨梅中的黄酮醇类化合物。杨梅素通过抑制 NF- $\kappa$ B 及线粒体死亡途径,进而抑制 NO 及 ROS 的生成,缓解 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  及干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 联合诱导的 RIN-m5f 细胞凋亡<sup>[55]</sup>。此外,杨梅素体内可抑制 IAPP 聚集,并可缓解 IAPP 造成的  $\beta$  细胞损伤<sup>[56]</sup>。

#### 2.11 藤黄酚 (phloroglucinol)

藤黄酚是从藤黄属植物印度藤黄中分离出来的多异戊烯基取代的苯甲酮类化合物。藤黄酚可剂量依赖降低高糖导致的 INS-1 细胞中 ROS、NO 及脂质过氧化物水平,显著降低 Bax、细胞色素 C 及 Caspase-9 的表达,升高 Bcl-2 的水平,抑制 INS-1 细胞凋亡<sup>[57]</sup>。

#### 2.12 2,7"-间苯三酚-6,6'双鹅掌菜酚 (2,7"-phloroglucinol-6,6'-bieckol)

2,7"-间苯三酚-6,6'双鹅掌菜酚是从褐藻中分离得到的多酚类化合物。2,7"-间苯三酚-6,6'双鹅掌菜酚可剂量依赖性降低高糖导致的 INS-1 细胞中 ROS、NO 及脂质过氧化物水平,降低 Bax、Caspase-9 及 Caspase-3 表达水平,提高 Bcl-2 及 PARP 的表达水平,从而发挥其抗高糖导致的 INS-1 细胞凋亡的作用<sup>[58]</sup>。

#### 2.13 芝麻素 (sesamin)

芝麻素是一种来自芝麻种子的木脂素类化合物。芝麻素可抑制 ROS 生成,下调 p67<sup>phox</sup> 及 p22<sup>phox</sup> 表达,降低 NADPH 氧化酶活性,进而抑制晚期糖化终产物 (AGEs) 导致的 MIN6 细胞功能异常和凋亡<sup>[59]</sup>。芝麻素还可诱导 NF- $\kappa$ B 活化,进而抑制 Bax 和上调 Bcl-2 的表达,从而抑制 STZ 诱导的 INS-1 细胞凋亡<sup>[60]</sup>。此外,芝麻素能通过缓解氧化应激压力和 NO 合成来抑制胰岛 NIT-1 细胞凋亡<sup>[61]</sup>。

#### 2.14 红景天苷 (salidroside)

红景天苷先前已被报道可恢复胰岛  $\beta$  细胞受损的分泌功能。此外,红景天苷可通过降低 NADPH 氧化酶 2 (NOX2) 的表达及抑制 JNK-Caspase-3 调

亡通路来抑制 ROS 生成及恢复线粒体膜电位,从而抑制 Min6 细胞的凋亡<sup>[22]</sup>。

### 2.15 $\alpha$ -倒捻子素 ( $\alpha$ -mangostin)

$\alpha$ -倒捻子素已被报道可恢复胰岛  $\beta$  细胞受损的分泌功能,降低 STZ 诱导的 INS-1 细胞内 ROS 水平,抑制 P38 及 JNK 的磷酸化及 Caspase 的裂解,从而发挥其抗凋亡作用<sup>[23]</sup>。

### 2.16 百里香醌 (thymoquinone)

百里香醌可抑制胰岛组织炎症相关的环加氧酶-2 (COX-2) 活性,缓解胰岛组织的脂质过氧化,以及提升胰岛的抗氧化酶活性,从而发挥其保护胰岛  $\beta$  细胞的作用<sup>[62]</sup>。

### 2.17 姜黄素 (curcumin)

姜黄素是一种从姜黄根茎中提取的多酚类化合物。姜黄素可通过促进 Akt 磷酸化,抑制 FOXO1 入核及线粒体生存途径来抑制棕榈酸导致的 MIN6 细胞凋亡<sup>[63]</sup>。

此外, [6]-姜辣素、橄榄苦苷 (oleuropein)、红杉醇 (sequoyitol)、大黄素 (emodin)、积雪草酸 (asiatic acid)、山柰酚 (kaempferol) 及没食子酸 (gallic acid) 也被证实可发挥对于多种因素导致的胰岛细胞凋亡<sup>[24,29,64-68]</sup>。

## 3 促进胰岛 $\beta$ 细胞的增殖及再生

胰岛  $\beta$  细胞再生是指从原有的  $\beta$  细胞增殖出新的成熟的  $\beta$  细胞或从其他细胞分化或转分化为有分泌胰岛素功能的  $\beta$  细胞的过程。由于胰岛  $\beta$  细胞再生是从细胞水平增加分泌胰岛素细胞的数量,以满足身体对胰岛素的需求,达到控制血糖水平的目的。因此,胰岛  $\beta$  细胞再生成为治疗 T2DM 最受期待的选择。成人体内的胰岛  $\beta$  细胞团数量总是维持在动态平衡。在生理和病理条件下,细胞水平的再生可增加胰岛分泌细胞的数量;对 T2DM 患者而言,可以满足其自身胰岛素需求,对血糖的控制起到重要的代偿作用。体内  $\beta$  细胞群动态平衡的维持主要通过 5 种方式: (1) 残留胰岛  $\beta$  细胞的自我增殖; (2)  $\alpha$  细胞转分化为  $\beta$  细胞; (3) 胰腺导管细胞转分化为  $\beta$  细胞; (4) 胰腺前体细胞和腺泡细胞分化为  $\beta$  细胞; (5) 干细胞分化为  $\beta$  细胞<sup>[69-70]</sup>。目前,在化学小分子促进胰岛  $\beta$  细胞再生的层面上,研究主要聚焦在促进残留胰岛  $\beta$  细胞的自我增殖上。

### 3.1 骆驼蓬碱 (harmine)

骆驼蓬碱是分离自骆驼蓬的一种  $\beta$ -咔啉类生物碱,其也是骆驼蓬的主要活性成分。Wang 等<sup>[71]</sup>通

过高通量筛选发现骆驼蓬碱可有效促进人原代胰岛  $\beta$  细胞、部分胰腺切除小鼠的  $\beta$  细胞及免疫缺陷小鼠的  $\beta$  细胞的增殖。骆驼蓬碱被证实是双底物特异性酪氨酸磷酸化调节激酶 1A (DYRK1A) 的抑制剂,其可通过 DYRK1A-活化 T 细胞核因子 C1 (NFATC1) 通路促进胰岛  $\beta$  细胞的增殖。进一步研究发现,骆驼蓬碱联合 TGF- $\beta$  受体抑制剂治疗可有效提高胰岛  $\beta$  细胞增殖效率,从 5%~8%提高到 15%~18%<sup>[72]</sup>。

### 3.2 芒果苷 (mangiferin)

芒果苷是从百合科植物知母中分离得到的多酚类化合物。T2DM 大鼠 ig 给予芒果苷 (40 mg/kg) 后胰岛素分泌细胞的再生显著增强,电镜结果显示芒果苷可恢复受损胰岛的结构,包括核膜、线粒体及分泌颗粒,进而降低 T2DM 大鼠的血糖水平<sup>[73]</sup>。芒果苷还可促进 3 月龄和 12 月龄胰岛部分切除鼠的胰岛再生,其主要通过调节细胞周期的重要调控蛋白 p16<sup>INK4a</sup>。此外,芒果苷还可激活一系列与胰岛素分泌相关的基因表达 [Insulin、葡萄糖转运蛋白 2 (GLUT-2)、葡萄糖激酶 (GCK) 及 PDX-1]<sup>[74-75]</sup>。

### 3.3 京尼平苷 (geniposide)

体内实验表明京尼平苷可提高 T 细胞因子 7 类似物 2 (TCF7L2) 的表达促进高脂饮食诱导及 db/dbT2DM 小鼠的胰岛导管上皮细胞转分化为小胰岛样细胞集落。体外实验表明,京尼平苷可通过提高 TCF7L2 的表达,激活 JAK 激酶 2 (JAK2) / 转录激活蛋白 3 (STAT3) 来诱导导管上皮细胞分化为胰岛  $\beta$  细胞<sup>[76]</sup>。

此外,香叶醇 (geraniol)、牡荆碱 (vitexin)、 $\beta$ -谷甾醇 ( $\beta$ -sitosterol) 以及没食子酸被证实具有促进胰岛  $\beta$  细胞增殖的作用<sup>[25,77-79]</sup>。

## 4 结语

目前,基于天然药物中通过作用于胰岛  $\beta$  细胞来发挥 T2DM 治疗作用的小分子化合物已有一定的研究成果,这些工作主要集中于改善胰岛  $\beta$  细胞分泌功能及减少胰岛  $\beta$  细胞凋亡。值得注意的是,本文提及的改善胰岛  $\beta$  细胞分泌功能的研究主要是针对葡萄糖刺激的胰岛素分泌作用的改善,而非现有临床使用的胰岛素促泌剂的单纯刺激胰岛素分泌,这有助于保持血糖的平稳,减少副作用的发生。然而,着眼于促进胰岛  $\beta$  细胞的增殖及再生的研究相对较少,有几个原因阻碍了相关研究的开展: (1) 对于胰岛  $\beta$  细胞增殖及再生的具体机制认识尚不清

晰, 可用于药物开发的靶点较少; (2) 缺乏可用于高通量筛选的胰岛  $\beta$  细胞的细胞系, 由于体内胰岛  $\beta$  细胞是极难增殖的细胞, 很难构建与其功能相似的细胞系; (3) 小鼠与人的胰岛细胞存在很大差异, 小鼠的胰岛细胞由紧密包裹的胰岛细胞组成, 相反, 人类的胰岛细胞包括 5 种细胞类型, 分泌 6 种激素; 此外, 人的胰岛细胞直接通过血管相联系。目前, 本课题组正着力于发现促进胰岛  $\beta$  细胞增殖及再生的天然产物, 希望可开发成为 T2DM 治疗药物。

#### 参考文献

- [1] 杨文英. 中国糖尿病的流行特点及变化趋势 [J]. 中国科学: 生命科学, 2018, 48(8): 812-819.
- [2] 王 斌. 从胰岛  $\beta$  细胞“去分化”看胰岛素治疗地位变更 [J]. 药物与临床, 2018, 15(9): 9-12.
- [3] Wever C, Tataranni P A, Bogardus C, *et al.* Insulin resistance and insulin secretory dysfunction are independent predictors of worsening of glucose tolerance during each stage of type 2 diabetes development [J]. *Diabetes Care*, 2001, 24(1): 89-94.
- [4] Santulli G, Pagano G, Sardu C, *et al.* Calcium release channel RyR2 regulates insulin release and glucose homeostasis [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(5): 1968-1978.
- [5] Cao D S, Zhong L, Hsieh T, *et al.* Expression of transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) and its role in insulin release from rat pancreatic beta cells [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e38005.
- [6] Winzell M S, Ahren B. G-protein-coupled receptors and islet function-implications for treatment of type 2 diabetes [J]. *Pharmacol Therapeut*, 2007, 116(3): 437-448.
- [7] Tanaka Y, Gleason C E, Tran P O, *et al.* Prevention of glucose toxicity in HIT-T15 cells and Zucker diabetic fatty rats by antioxidants [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(19): 10857-10862.
- [8] Robertson R P, Harmon J S. Diabetes, glucose toxicity, and oxidative stress: A case of double jeopardy for the pancreatic islet beta cells [J]. *Free Radic Biol Med*, 2006, 41(2): 177-184.
- [9] Gremlich S, Bonny C, Waeber G, *et al.* Fatty acids decrease IDX-1 expression in rat pancreatic islets and reduce GLUT2, glucokinase, insulin, and somatostatin levels [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(48): 30261-30269.
- [10] Assaad W, Buteau J, Peyot M L, *et al.* Saturated fatty acids synergize with elevated glucose to cause pancreatic beta-cell death [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(9): 4154-4163.
- [11] Hao Y, Liu C, Yin F, *et al.* 5'-AMP-activated protein kinase plays an essential role in geniposide-regulated glucose-stimulated insulin secretion in rat pancreatic INS-1  $\beta$  cells [J]. *J Nat Med*, 2017, 71(1): 123-130.
- [12] Zhang Y, Ding Y, Zhong X, *et al.* Geniposide acutely stimulates insulin secretion in pancreatic  $\beta$ -cells by regulating GLP-1 receptor/cAMP signaling and ion channels [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, doi: 10.1016/j.mce.2016.04.020.
- [13] Guo L X, Xia Z N, Gao X, *et al.* Glucagon-like peptide 1 receptor plays a critical role in geniposide-regulated insulin secretion in INS-1 cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(2): 237-241.
- [14] Liu J, Guo L, Yin F, *et al.* Geniposide regulates glucose-stimulated insulin secretion possibly through controlling glucose metabolism in INS-1 cells [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e78315.
- [15] Zhang C Y, Parton L E, Ye C P, *et al.* Genipin inhibits UCP2-mediated proton leak and acutely reverses obesity-and high glucose-induced beta cell dysfunction in isolated pancreatic islets [J]. *Cell Metab*, 2006, 3(6): 417-427.
- [16] Ding Y, Shi X, Shuai X, *et al.* Luteolin prevents uric acid-induced pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction [J]. *J Biomed Res*, 2014, 28(4): 292-298.
- [17] Kwak H J, Yang D, Hwang Y, *et al.* Baicalein protects rat insulinoma INS-1 cells from palmitate-induced lipotoxicity by inducing HO-1 [J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0176432.
- [18] Samad M B, Mohsin M N A B, Razu B A, *et al.* [6]-Gingerol, from *Zingiber officinale*, potentiates GLP-1 mediated glucose-stimulated insulin secretion pathway in pancreatic  $\beta$ -cells and increases RAB8/RAB10-regulated membrane presentation of GLUT4 transporters in skeletal muscle to improve hyperglycemia in Lepr db/db type 2 diabetic mice [J]. *BMC Compl Altern Med*, 2017, doi: 10.1186/s12906-017-1903-0.
- [19] Wu L, Velandar P, Liu D, *et al.* Olive component oleuropein promotes  $\beta$ -cell insulin secretion and protects  $\beta$ -cells from amylin amyloid-induced cytotoxicity [J]. *Biochemistry*, 2017, 56(38): 5035-5039.
- [20] Govindaraj J, Sorimuthu P S. Rosmarinic acid modulates the antioxidant status and protects pancreatic tissues from glucolipotoxicity mediated oxidative stress in high-fat diet: Streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 404(1/2): 143-159.
- [21] Carrasco-Pozo C, Tan K N, Gotteland M, *et al.* Sulforaphane protects against high cholesterol-induced mitochondrial bioenergetics impairments, inflammation,

- and oxidative stress and preserves pancreatic  $\beta$ -cells function [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, doi: 10.1155/2017/3839756.
- [22] Ju L, Wen X, Wang C, *et al.* Salidroside, a natural antioxidant, improves  $\beta$ -cell survival and function via activating AMPK pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2017, doi: 10.3389/fphar.2017.00749.
- [23] Lee D, Kim Y M, Jung K, *et al.* Alpha-mangostin improves insulin secretion and protects INS-1 cells from streptozotocin-induced damage [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): e1484.
- [24] Sameermahmood Z, Raji L, Saravanan T, *et al.* Gallic acid protects RINm5F  $\beta$ -cells from glucolipotoxicity by its antiapoptotic and insulin-secretagogue actions [J]. *Phytother Res*, 2010, doi: 10.1002/ptr.2926.
- [25] Latha R C, Daisy P. Insulin-secretagogue, antihyperlipidemic and other protective effects of gallic acid isolated from *Terminalia bellerica* Roxb. in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Chem Biol Interact*, 2011, 189(1/2): 112-118.
- [26] Sankaranarayanan C, Pari L. Thymoquinone ameliorates chemical induced oxidative stress and  $\beta$ -cell damage in experimental hyperglycemic rats [J]. *Chem Biol Interact*, 2011, 190(2/3): 148-154.
- [27] Hafizur R M, Hameed A, Shukrana M, *et al.* Cinnamic acid exerts anti-diabetic activity by improving glucose tolerance *in vivo* and by stimulating insulin secretion *in vitro* [J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(2): 297-300.
- [28] Subash-Babu P, Alshatwi A A, Ignacimuthu S, *et al.* Beneficial antioxidative and antiperoxidative effect of cinnamaldehyde protect streptozotocin-induced pancreatic  $\beta$ -cells damage in wistar rats [J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2014, 22(1): 47-54.
- [29] Zhang Y, Liu D. Flavonol kaempferol improves chronic hyperglycemia-impaired pancreatic beta-cell viability and insulin secretory function [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 670(1): 325-332.
- [30] Federici M, Hribal M, Perego L, *et al.* High glucose causes apoptosis in cultured human pancreatic islets of langerhans [J]. *Diabetes*, 2001, 50(6): 1290-1301.
- [31] Maedler K, Sergeev P, Ris F, *et al.* Glucose-induced beta-cell production of IL-1 $\beta$  contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets [J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(6): 851-860.
- [32] Liu K, Paterson A J, Chin E, *et al.* Glucose stimulates protein modification by O-linked GlcNAc in pancreatic  $\beta$ -cells: Linkage of O-linked GlcNAc to  $\beta$ -cells death [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(6): 2820-2825.
- [33] Lupi R, Dotta F, Marselli L, *et al.* Prolonged exposure to free fatty acids has cytostatic and pro-apoptotic effects on human pancreatic islets: Evidence that beta-cell death is caspase mediated, partially dependent on ceramide pathway, and bcl-2 regulated [J]. *Diabetes*, 2002, 51(5): 1437-1442.
- [34] Piro S, Anello M, Di Pietro C, *et al.* Chronic exposure to free fatty acid or high glucose induces apoptosis in rat pancreatic islets: Possible role of oxidative stress [J]. *Metabolism*, 2002, 51(10): 1340-1347.
- [35] Maedler K, Spinas G A, Dyntar D, *et al.* Distinct effects of saturated and monounsaturated fatty acids on  $\beta$ -cell turnover and function [J]. *Diabetes*, 2001, 50(1): 69-76.
- [36] Janson J, Ashley R H, Harrison D, *et al.* The mechanism of islet amyloid polypeptide toxicity is membrane disruption by intermediate-sized toxic amyloid particles [J]. *Diabetes*, 1999, 48(3): 491-498.
- [37] Janciauskiene S, Ahren. Fibrillar islet amyloid polypeptide differentially affects oxidative mechanisms and lipoprotein uptake in correlation with cytotoxicity in two insulin-producing cell lines [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 267(2): 619-625.
- [38] Zhang Y, Yin F, Liu J, *et al.* Geniposide protects pancreatic INS-1E  $\beta$  cells from hIAPP-induced cell damage: Potential involvement of insulin degrading-enzyme [J]. *Cell Biol Int*, 2015, 39(4): 373-378.
- [39] Liu C, Hao Y, Yin F, *et al.* Geniposide protects pancreatic  $\beta$  cells from high glucose-mediated injury by activation of AMP-activated protein kinase [J]. *Cell Biol Int*, 2017, 41(5): 544-554.
- [40] Guo L X, Liu J H, Zheng X X, *et al.* Geniposide improves insulin production and reduces apoptosis in high glucose-induced glucotoxic insulinoma cells [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, doi: 10.1016/j.ejps.2017.03.038.
- [41] Liu J, Yin F, Xiao H, *et al.* Glucagon-like peptide 1 receptor plays an essential role in geniposide attenuating lipotoxicity-induced  $\beta$ -cell apoptosis [J]. *Toxicol In Vitro*, 2012, 26(7): 1093-1097.
- [42] Suh K S, Oh S, Woo J T, *et al.* Apigenin attenuates 2-deoxy-D-ribose-induced oxidative cell damage in HIT-T15 pancreatic  $\beta$ -cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35(1): 121-126.
- [43] Wang N, Yi W J, Tan L, *et al.* Apigenin attenuates streptozotocin-induced pancreatic  $\beta$  cell damage by its protective effects on cellular antioxidant defense [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2017, 53(6): 554-563.
- [44] Vanitha P, Senthilkumar S, Dornadula S, *et al.* Morin activates the Nrf2-ARE pathway and reduces oxidative

- stress-induced DNA damage in pancreatic beta cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, doi: 10.1016/j.ejphar.2017.02.026.
- [45] Wang N, Zhang J, Qin M, *et al.* Amelioration of streptozotocin-induced pancreatic  $\beta$  cell damage by morin: Involvement of the AMPK-FOXO3-catalase signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(3): 1409-1418.
- [46] Guan F Y, Gu J, Li W, *et al.* Compound K protects pancreatic islet cells against apoptosis through inhibition of the AMPK/JNK pathway in type 2 diabetic mice and in MIN6  $\beta$ -cells [J]. *Life Sci*, 2014, 107(1/2): 42-49.
- [47] Kim K, Kim D H, Kim H Y. Compound K protects MIN6N8 pancreatic beta-cells against palmitate-induced apoptosis through modulating SAPK/JNK activation [J]. *Cell Biol Int*, 2009, 34(1): 75-80.
- [48] Vinayagam R, Xu B. 7, 8-Dihydroxycoumarin (daphnetin) protects INS-1 pancreatic  $\beta$ -cells against streptozotocin-induced apoptosis [J]. *Phytomedicine*, 2017, doi: 10.1016/j.phymed.2016.11.023.
- [49] Cheng B, Gong H, Li X, *et al.* Salvianolic acid B inhibits the amyloid formation of human islet amyloid polypeptide and protects pancreatic beta-cells against cytotoxicity [J]. *Proteins*, 2013, 81(4): 613-621.
- [50] Tao S, Ren Y, Zheng H, *et al.* Salvianolic acid B inhibits intermittent high glucose-induced INS-1 cell apoptosis through regulation of Bcl-2 proteins and mitochondrial membrane potential [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, doi: 10.1016/j.ejphar.2017.08.007.
- [51] Li C G, Ni C L, Yang M, *et al.* Honokiol protects pancreatic  $\beta$  cell against high glucose and intermittent hypoxia-induced injury by activating Nrf2/ARE pathway *in vitro* and *in vivo* [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, doi: 10.1016/j.biopha.2017.11.063.
- [52] Suh K S, Chon S, Jung W W, *et al.* Magnolol protects pancreatic  $\beta$ -cells against methylglyoxal-induced cellular dysfunction [J]. *Chem Biol Interact*, 2017, doi: 10.1016/j.cbi.2017.09.014.
- [53] Roy S, Metya S K, Sannigrahi S, *et al.* Treatment with ferulic acid to rats with streptozotocin-induced diabetes: effects on oxidative stress, pro-inflammatory cytokines, and apoptosis in the pancreatic  $\beta$  cell [J]. *Endocrine*, 2013, 44(2): 369-379.
- [54] You W, Wang K, Yu C, *et al.* Baicalin prevents tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced apoptosis and dysfunction of pancreatic  $\beta$ -cell line Min6 via upregulation of miR-205 [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(10): 8547-8554.
- [55] Ding Y, Zhang Z F, Dai X Q, *et al.* Myricetin protects against cytokine-induced cell death in RIN-m5f  $\beta$  cells [J]. *J Med Food*, 2012, 15(8): 733-740.
- [56] Zelus C, Fox A, Calciano A, *et al.* Myricetin inhibits islet amyloid polypeptide (IAPP) aggregation and rescues living mammalian cells from IAPP toxicity [J]. *Open Biochem J*, 2012, doi: 10.2174/1874091X01206010066.
- [57] Park M H, Han J S. Phloroglucinol protects INS-1 pancreatic  $\beta$ -cells against glucotoxicity-induced apoptosis [J]. *Phytother Res*, 2015, 29(11): 1700-1706.
- [58] Lee H A, Lee J H, Han J S. 2,7"-Phloroglucinol-6,6'-bieckol protects INS-1 cells against high glucose-induced apoptosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, doi: 10.4172/2167-7689-C1-025.
- [59] Kong X, Wang G D, Ma M Z, *et al.* Sesamin ameliorates advanced glycation end products-induced pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction and apoptosis [J]. *Nutrients*, 2015, 7(6): 4689-4704.
- [60] Zheng S, Zhao M, Ren Y, *et al.* Sesamin suppresses STZ induced INS-1 cell apoptosis through inhibition of NF- $\kappa$ B activation and regulation of Bcl-2 family protein expression [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, doi: 10.1016/j.ejphar.2015.01.031.
- [61] Lei H, Han J, Wang Q, *et al.* Effects of sesamin on streptozotocin (STZ)-induced NIT-1 pancreatic  $\beta$ -cell damage [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(12): 16961-16970.
- [62] Al Wafai R J. Nigella sativa and thymoquinone suppress cyclooxygenase-2 and oxidative stress in pancreatic tissue of streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Pancreas*, 2013, 42(5): 841-849.
- [63] Hao F, Kang J, Cao Y, *et al.* Curcumin attenuates palmitate-induced apoptosis in MIN6 pancreatic beta-cells through PI3K/Akt/FoxO1 and mitochondrial survival pathways [J]. *Apoptosis*, 20(11): 1420-1432.
- [64] Son M J, Miura Y, Yagasaki K. Mechanisms for antidiabetic effect of gingerol in cultured cells and obese diabetic model mice [J]. *Cytotechnology*, 2015, 67(4): 641-652.
- [65] Rigacci S, Guidotti V, Bucciantini M, *et al.* Oleuropein aglycon prevents cytotoxic amyloid aggregation of human amylin [J]. *J Nutr Biochem*, 2010, 21(8): 726-735.
- [66] Shen H, Shao M, Cho K W, *et al.* Herbal constituent sequoyitol improves hyperglycemia and glucose intolerance by targeting hepatocytes, adipocytes, and  $\beta$ -cells [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 302(8): e932-940.
- [67] Alshatwi A A, Subash-Babu P. Aloe-emodin protects RIN-5F (pancreatic  $\beta$ -cell) cell from glucotoxicity via regulation of pro-inflammatory cytokine and

- downregulation of Bax and Caspase 3 [J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2016, 24(1): 49-56.
- [68] 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.
- [69] 李欣颖, 关海东, 王 巍. MicroRNA 与胰岛  $\beta$  细胞的再生与分化及中药的靶向治疗 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(7): 1188-1193.
- [70] 袁记方, 陈 华. 胰岛  $\beta$  细胞的再生途径 [J]. 实验动物科学, 2014, 31(5): 56-60.
- [71] Wang P, Alvarez-Perez J C, Felsenfeld D P, *et al.* A high-throughput chemical screen reveals that harmine-mediated inhibition of DYRK1A increases human pancreatic beta cell replication [J]. *Nat Med*, 2015, 21(4): 383-388.
- [72] Wang P, Karakose E, Liu H, *et al.* Combined inhibition of DYRK1A, SMAD, and trithorax pathways synergizes to induce robust replication in adult human beta cells [J]. *Cell Metab*, 2019, 29(3): 1-15.
- [73] Sellamuthu P S, Arulselvan P, Muniappan B P, *et al.* Mangiferin from *Salacia chinensis* prevents oxidative stress and protects pancreatic  $\beta$ -cells in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *J Med Food*, 2013, 16(8): 719-727.
- [74] Wang H L, Li C Y, Zhang B, *et al.* Mangiferin facilitates islet regeneration and  $\beta$ -cell proliferation through upregulation of cell cycle and  $\beta$ -cell regeneration regulators [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(5): 9016-9035.
- [75] Wang H, He X, Lei T, *et al.* Mangiferin induces islet regeneration in aged mice through regulating p16INK4a [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(6): 3231-3242.
- [76] Yao D D, Yang L, Wang Y, *et al.* Geniposide promotes beta-cell regeneration and survival through regulating  $\beta$ -catenin/TCF7L2 pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2015, doi: 10.1038/cddis.2015.107.
- [77] Babukumar S, Vinothkumar V, Sankaranarayanan C, *et al.* Geraniol, a natural monoterpene, ameliorates hyperglycemia by attenuating the key enzymes of carbohydrate metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Pharm Biol*, 2017, 55(1): 1442-1449.
- [78] Nurdiana S, Goh Y M, Ahmad H, *et al.* Changes in pancreatic histology, insulin secretion and oxidative status in diabetic rats following treatment with *Ficus deltoidea* and vitexin [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, doi: 10.1186/s12906-017-1762-8.
- [79] Gupta R, Sharma A K, Dobhal M P, *et al.* Antidiabetic and antioxidant potential of  $\beta$ -sitosterol in streptozotocin-induced experimental hyperglycemia [J]. *J Diabetes*, 2011, 3(1): 29-37.