

## 清热解毒中药降糖作用及机制研究进展

洪金妮, 杨金霞, 王学美\*

北京大学第一医院 中西医结合研究室, 北京 100034

**摘要:** 中医认为热毒蕴结是糖尿病发生发展的重要病理机制之一, 在辨证论治的基础上, 使用清热解毒法能有效治疗糖尿病。清热解毒中药能通过保护胰岛细胞, 改善胰岛素抵抗, 调节糖脂代谢、调节胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)、炎症因子和肠道菌群等降低血糖。将对清热解毒方药降糖作用及其机制进行探讨。

**关键词:** 糖尿病; 清热解毒; 降糖; 作用机制; 热毒

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2015)17-2656-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.17.024

## Research progress in hypoglycemic effect and mechanism of heat-clearing and detoxifying Chinese materia medica

HONG Jin-ni, YANG Jin-xia, WANG Xue-mei

Integrated Laboratory of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine, First Hospital, Peking University, Beijing 100034, China

**Abstract:** Heat-toxin stagnation is regarded to be an important pathologic mechanism of diabetes mellitus (DM) in terms of traditional Chinese medicine. Treating DM with heat-clearing and detoxifying principle on the basis of syndrome differentiation proves to be effective. Heat-clearing and detoxifying Chinese materia medica can decrease blood sugar by protecting islet  $\beta$ -cell, improving insulin resistance, regulating glucose metabolism and lipid metabolism, regulating GLP-1, inflammatory cytokines, and intestinal microflora.

**Key words:** diabetes mellitus; heat-clearing and detoxifying; hypoglycemic effect; mechanism; heat toxin

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一组由于胰岛素分泌不足和/或作用缺陷所引起的, 以慢性高血糖为特征的代谢性疾病。近年来, 随着 2 型糖尿病临床研究和分子生物学炎症机制研究的不断深入, 其“热毒”病机与清热解毒治法在临床中的应用得到重视, 本文将清热解毒方药降糖作用及机制进行探讨。

### 1 热毒与糖尿病

糖尿病属于中医的“消渴”范畴。历代医家指出“热毒”是消渴证的基本病因病机, 消渴多因热火内盛, 怫郁结滞, 耗伤阴津, 导致津液亏损所致。《灵枢·五变篇》早已提出消渴病的热毒证候: “怒则气上逆, 胸中蓄积, 血气逆留, 髓皮充肌, 血脉不行, 转而与热, 热则消肌肤, 故为消瘵。”《素问·奇病论》云: “此指本病肥美之所发也, 此人必数食

甘美而多肥也。肥者令人内热, 甘者令人中满, 故其气上溢, 转为消渴。”指出消渴发病的主要机制是胃肠热结、毒邪内盛、耗伤津液。金元时期, 张子和、刘河间等在“三消”理论的基础上, 提倡“三消燥热学说”, 主“泻心火阳热之实, 除肠胃燥热之甚”。叶天士在《临证指南医案》指出消渴病病机为阴亏阳亢、津涸、热淫。

宋福印<sup>[1]</sup>认为“病由毒生, 变由毒起”, 即“毒”是糖尿病发生发展的关键因素。陆付耳等<sup>[2]</sup>认为糖尿病发病的核心机制是“热毒”消灼, 上灼肺津, 中劫胃液, 下耗肾水。且“毒源”有三: “过食肥甘致胃肠积热为毒; 七情不畅, 气滞血癖转为热毒; 外感六淫入里化为热毒。”

2005 年美国糖尿病会议上, 糖尿病的“炎症学说”得到国内外学者的广泛认可, 该学说认为糖尿

收稿日期: 2014-12-26

基金项目: 国家“973”计划 (2009CB523003); 北京科技计划 (D131100004713004)

作者简介: 洪金妮 (1991—), 女, 博士在读, 研究方向为中西医结合防治老年病。Tel: 18811771938 E-mail: hongjinni@bjmu.edu.cn

\*通信作者 王学美, 教授, 博士生导师, 主要从事中西医结合老年病防治研究。Tel: (010)83572351 E-mail: wangxuemeibjmu@163.com

病是由细胞因子介导的慢性炎症反应<sup>[3]</sup>。炎症因子属于中医“内生之毒”范畴<sup>[4]</sup>。炎症因子一方面可以引起胰岛素抵抗并降低糖耐量,导致体内热毒堆积,进一步加重炎症反应;另一方面可以直接或间接引起胰岛 $\beta$ 细胞结构和功能障碍,加速糖尿病及其并发症的发生<sup>[5]</sup>,这与中医的“毒”相似。中医学中的“毒”主要指病因及继发的病理产物等<sup>[6]</sup>。热毒进一步损伤体内正气,导致变证丛生<sup>[7]</sup>。炎症学说和热毒学说谋而合。炎症因子乃“内生之毒”,毒邪日久化热,耗液伤津,引发消渴或变生他证,故立清热解毒法治之。

## 2 清热解毒中药的降糖机制

现代医学认为<sup>[8]</sup>,胰岛 $\beta$ 细胞功能减退和胰岛素抵抗是糖尿病的主要病因,还涉及糖毒性、脂毒性、药物、炎症及免疫因素等。在2型糖尿病中糖脂代谢紊乱所形成的高血糖、血脂异常以及各种表达增加的炎症因子可以归于中医广义的“热”和“毒”范畴,因此清热解毒法在中医临床中作为重要的治法之一,用于2型糖尿病的治疗。清热解毒药的降糖机制主要包括<sup>[7]</sup>:①改善胰岛 $\beta$ 细胞功能和促进胰岛素分泌;②增加胰岛素的敏感性或改善胰岛素抵抗;③调节糖代谢;④调节胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1), 调节脂代谢等。

### 2.1 改善胰岛 $\beta$ 细胞功能和促进胰岛素分泌

**2.1.1 修复受损的胰岛 $\beta$ 细胞,促进胰岛 $\beta$ 细胞再生** 胰岛 $\beta$ 细胞损伤会导致胰岛功能下降,一定量的胰岛 $\beta$ 细胞对于维持正常的胰岛素和血糖水平十分重要。研究发现,黄连素能刺激单磷酸腺苷,激活蛋白激酶活性<sup>[9]</sup>,还能通过抗氧化作用减轻自由基对胰岛 $\beta$ 细胞的损害<sup>[10]</sup>,修复糖尿病大鼠受损的胰腺组织、胰岛 $\beta$ 细胞。黄连素还能提高胰岛细胞的肝细胞核因子(HNF)-4 $\alpha$  mRNA和蛋白表达水平,促进胰岛素基因转录活化,维持胰岛细胞正常功能,并调节糖代谢<sup>[11]</sup>。研究发现,桑叶多糖<sup>[12]</sup>、桑叶黄酮<sup>[13]</sup>和翻白草总黄酮<sup>[14]</sup>能通过抗氧化机制清除自由基,保护胰岛 $\beta$ 细胞结构、功能完整性,从而降低血糖,减少并发症。地锦草水提液能减轻 $\beta$ 细胞损伤、促进胰岛 $\beta$ 细胞修复并增加胰岛素分泌<sup>[15]</sup>。

**2.1.2 胰岛素样作用或直接促进胰岛素分泌** 糖尿病发病的一个重要机制是胰岛素的生成或分泌异常。有些中药具有胰岛素样作用,或直接促进胰岛素分泌而产生降糖作用。翻白草总黄酮能抑制胰岛素降

解酶基因(insulin-degrading enzyme, IDE)表达,避免胰岛素过快降解<sup>[16]</sup>。研究还发现,黄连素能通过促进胰岛素样生长因子-1(IGF-1)的级联反应,增强胰岛素分泌和游离脂肪酸诱导的胰岛素分泌。

### 2.2 增强胰岛素的敏感性或改善胰岛素抵抗

**2.2.1 增加胰岛素受体数目及与胰岛素的结合力** 胰岛素受体的酪氨酸激酶在胰岛素与受体结合后被激活,并使受体磷酸化,调节细胞内酶系统的活性来调控物质代谢。而胰岛素受体底物是胰岛素受体酪氨酸激酶的底物,通过与一些下游蛋白质结合并激活,促进糖的代谢。研究发现,芹菜素能提高胰岛素抵抗 HepG2 细胞腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)及乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)的磷酸化水平,改善胰岛素抵抗,提高细胞对葡萄糖的利用<sup>[17]</sup>。黄连素能增加胰岛细胞的 AMPK 活性,通过 cAMP 信号通路调节胰岛素分泌<sup>[18]</sup>。翻白草总黄酮能够提高小鼠血清中的一氧化氮合酶(NOS)活力以增加体内 NO 量,改善胰岛素抵抗<sup>[19]</sup>。

**2.2.2 增加葡萄糖转运体(GLUT4)的量** GLUT4 在没有胰岛素刺激时主要储存在囊泡内,当胰岛素和受体结合后, GLUT4 转位,将葡萄糖转运至细胞内。当胰岛素水平降低时, GLUT4 从细胞外膜清除并回到储存囊泡中。研究发现 2 型糖尿病患者脂肪细胞 GLUT4 mRNA 水平明显降低,提示 GLUT4 活性降低参与了糖尿病的发病机制<sup>[7]</sup>。桑叶多糖可上调糖尿病大鼠 GLUT4 mRNA 表达,下调 Resistin mRNA 和蛋白的表达,从而降低血糖<sup>[20-21]</sup>;桑叶生物碱脱氧野尻霉素(DNJ)可能通过激活 AMPK 及其下游酶 AS160 的磷酸化,促进 GLUT4 转位,促进骨骼肌组织对葡萄糖的吸收,稳定体内血糖水平<sup>[22-23]</sup>。

### 2.3 调节糖代谢

**2.3.1  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制作用及延缓肠道对糖脂的吸收** 食物中的碳水化合物在葡萄糖苷酶的作用下释放葡萄糖,经小肠吸收进入血液,升高餐后血糖。 $\alpha$ -葡萄糖苷酶是小肠内水解麦芽糖和蔗糖等寡糖的酶,能催化  $\alpha$ -1,4-糖苷键的水解,抑制小肠上段  $\alpha$ -葡萄糖苷酶的活性,抑制碳水化合物分解成单糖,减少肠道内壁细胞对葡萄糖的吸收,从而抑制餐后高血糖并降低空腹血糖。研究发现木犀草素<sup>[24]</sup>、1-DNJ<sup>[22]</sup>、茶多糖<sup>[22]</sup>、桑叶多糖<sup>[25]</sup>、黄芩苷元<sup>[26]</sup>、山柰酚<sup>[19]</sup>、异槲皮苷<sup>[27]</sup>、绿原酸<sup>[27]</sup>和芦丁<sup>[27]</sup>都是  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂。柚皮素能抑制肠内葡萄糖摄取以及肾脏葡萄糖的重吸收<sup>[28]</sup>。槲皮素可通过抑制非

酶糖化及蛋白糖化,抑制醛糖还原酶活性发挥降糖作用<sup>[19]</sup>。芒果苷和新芒果苷通过抑制 $\alpha$ -葡萄糖苷酶和醛糖酶活性<sup>[29]</sup>、提高细胞抗氧化能力<sup>[30]</sup>,从而发挥降血糖作用。

**2.3.2 提高耐糖能力,增加肝糖原量,抑制糖原的分解** 葡萄糖利用障碍和糖异生增加也是导致高血糖的因素之一。研究发现早期干预糖耐量减退(IGT),可减少糖尿病的发生。桑叶多糖通过提高肝中己糖激酶和丙酮酸激酶活性,促进肝糖原合成,加速葡萄糖氧化分解,从而调节糖代谢<sup>[31]</sup>;黄连素能降低交感神经的活性,抑制肾上腺皮质功能形成,减少糖异生,增加肝糖原量,减慢胰岛素代谢,从而提高周围组织对胰岛素的敏感性<sup>[32]</sup>。

## 2.4 其他作用机制

**2.4.1 调节脂代谢** 过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ) 在葡萄糖代谢和脂肪细胞分化中具有重要作用,其功能的变化可直接导致 2 型糖尿病的发生。中药有效成分可作为 PPAR $\gamma$  的配体并与其结合而改变其活性,从而增强胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗。Lee 等<sup>[33]</sup>证实黄连素可以通过改善脂毒性,改善胰岛素抵抗。黄连素改善糖脂代谢不依赖于胰岛素作用,其下调空腹血糖和肝脏脂肪变性的机制可能与线粒体抑制和 AMPK 的激活有关。另有研究发现,黄连素能抑制核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) p65<sup>[34]</sup>,提高 3T3-L1 脂肪细胞和 L6 肌小管中丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)活性,增强 IRS-1 酪氨酸磷酸化以及 PI3K/Akt 通路中丝氨酸磷酸化,增加肌小管中 GLUT4 的活性,减少脂肪细胞的积累,改善胰岛素敏感性,提示黄连素通过激活 IRS-1-PI3K-Akt-GLUT-4 通路,增加对葡萄糖的摄取<sup>[35]</sup>。最新研究发现,黄连素的降糖调脂作用可能与调控 PPARs/P-TEFb 信号转导通路<sup>[36]</sup>及 SREBPs 转录调控系统<sup>[37]</sup>有关。DNJ 可上调 AMPK 和血清脂联素(ADPN)水平,刺激 $\beta$ -氧化酶的激活,抑制脂质在肝脏中的积累,从而改善糖尿病大鼠的胰岛素抵抗<sup>[22]</sup>,提示 DNJ 能调控糖尿病血脂水平,从而更有利于血糖的控制。

**2.4.2 调节 GLP-1** GLP-1 是由肠道 L 细胞分泌的一种肠促胰岛素,属于肠肽类激素,受进食及神经内分泌多种因素调节<sup>[38]</sup>。研究发现,GLP-1 在胰岛素分泌和血糖调节方面有重要作用,能够呈葡萄糖依赖性地促进胰岛素合成和分泌,减少胰岛 $\beta$ 细胞

凋亡、促进胰岛 $\beta$ 细胞增生,抑制胰高血糖素分泌,抑制胃壁细胞分泌胃酸,延长胃排空,调节脂肪代谢,降低肝葡萄糖输出,进而减轻体重,改善胰岛素抵抗<sup>[39]</sup>。

GLP-1 缺乏可能是 2 型糖尿病患者胰岛 $\beta$ 细胞分泌不足及胰高血糖素分泌过多的重要原因<sup>[40]</sup>。研究发现,黄连素可能通过激活蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 信号通路或上调合成 GLP-1 的上游基因(胰高血糖素原)表达,经胰高血糖素原转化后,从而增加 GLP-1,发挥降糖作用<sup>[41]</sup>。大黄素可能通过激活 PPAR 亚型,促进 GLP-1 分泌<sup>[42]</sup>。从栀子中发现的京尼平苷通过激活 GLP-1 受体,促进胰岛素分泌<sup>[43]</sup>。

二肽基肽酶-4 (DPP-4) 是一种广泛分布于人类多种组织和脏器中的跨膜丝氨酸蛋白酶<sup>[44]</sup>,GLP-1 是 DPP-4 发挥降糖效应的重要因子之一。研究发现,异槲皮苷能拮抗外源葡萄糖引起的血糖升高、抑制血清中 DPP-4 活性、增加 GLP-1 分泌量、改善胰岛细胞形态,从而起到降低血糖作用<sup>[45]</sup>。推测 GLP-1 和 DPP-4 分泌水平的紊乱可能是糖尿病的发病机制之一。

**2.4.3 影响炎症因子** 炎症因子能引起胰岛 $\beta$ 细胞结构与功能障碍,还能引起胰岛素抵抗和糖耐量降低<sup>[5]</sup>。研究发现,黄连素能抑制白细胞介素-1 (IL-1) 和肿瘤坏死因子(TNF)激活导致的内皮细胞与多形核白细胞(PMN)的黏附和入脐静脉血管内皮细胞(HUVEC)表面细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 分子的高表达,还能减少 TNF 诱导的 PMN CD18 的表达<sup>[46]</sup>。黄连素还能通过直接下调肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、IL-6、全血超敏 C-反应蛋白(CRP)、瘦素(LEP)、抵抗素等炎症因子水平,以及激活 IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B 通路发挥抗胰岛素抵抗作用<sup>[47]</sup>。大黄醇提取物能降低大鼠血中 TNF- $\alpha$  水平,提高胰岛素敏感性<sup>[48]</sup>;研究发现,地锦草能降低 KK-Ay 小鼠的空腹血糖,缓解高胰岛素血症,改善胰岛素抵抗状况,改善胰腺病理形态,降低小鼠血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 LEP 水平,升高血清 ADPN 水平,其降糖机制可能与影响炎症因子水平有关<sup>[49]</sup>。

**2.4.4 调节肠道菌群** 正常饲养的小鼠比无菌小鼠更容易发生胰岛素抵抗,而长期的高脂饮食则会增加肠道中 LPS (革兰阴性菌细胞壁主要成分)比例,进一步促进炎症因子的释放,导致胰岛素抵抗<sup>[50]</sup>。研究发现,糖尿病患者存在肠道菌群失调<sup>[51]</sup>,其引

起的慢性代谢性内毒素血症能引起肥胖、肝胰岛素抵抗。调节肠道菌群能提高胰岛素敏感性,促进外周组织对糖的利用,还能提高肠黏膜屏障作用,降低炎症反应,其机制可能与肠道的GLP-2有关<sup>[52]</sup>。

研究发现,黄芩苷可调节肠道菌群平衡并促使形成新的、更稳定的肠道菌落结构<sup>[53]</sup>;黄连素能改变高脂饮食大鼠肠道菌群结构,抑制细菌生长,改善大鼠的肥胖和胰岛素抵抗<sup>[54]</sup>,推测黄连素通过改变肠道菌群结构、抑制细菌的生长,从而发挥治疗肥胖、胰岛素抵抗和2型糖尿病的作用<sup>[55]</sup>。研究证实,基于我国人群的膳食特征,以肠道菌群为靶点的营养干预、药物干预对成人肥胖及代谢失调有显著的改善作用<sup>[56]</sup>。

**2.4.5 微量元素** 研究证实,铬能增加胰岛素受体的数量和胰岛素受体激酶的活性,从而提高胰岛素敏感性,增强胰岛素作用<sup>[57]</sup>。葛根中含有铬等多种微量元素,对胰岛素的合成、分泌起着重要作用<sup>[57]</sup>。

### 3 结语与展望

近年来随着现代医学对糖尿病及其发病机制的研究,以及对中药有效成分降糖机制的探索,在辨证的基础上使用清热解毒法治疗糖尿病取得较大进展,但机制研究多集中于中药有效成分,中药复方研究的较少,清热解毒复方往往通过多环节、多靶点,对糖尿病显示显著的疗效。葛根芩连汤能通过抑制醛糖还原酶活性、调节血脂和抗氧化,改善胰岛、回肠形态,抑制胰岛 $\beta$ 细胞凋亡,增加胰岛素分泌,提高回肠内GLP-1水平,减少GIP水平,改善胰岛素抵抗,降低正常及糖尿病动物血糖<sup>[58]</sup>;黄连解毒汤能下调TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 水平,增强胰岛素敏感性、促进胰岛素分泌、改善糖耐量,进而降低2型糖尿病大鼠的血脂和血糖<sup>[59]</sup>;热毒清(金银花、大青叶、蒲公英、鱼腥草等)不仅能抑制脂多糖(LPS)引起的分泌型肿瘤坏死因子(sTNF- $\alpha$ )的分泌和TNF- $\alpha$ 转换酶,还能抑制IL-6、IL-8的激活<sup>[8]</sup>;三黄煎(黄连、黄芩、大黄)能改善胰岛素敏感性<sup>[60]</sup>;复方黄连降糖片(黄连、大黄、肉桂)能改善胰岛素抵抗小鼠的糖脂代谢紊乱,增加小鼠骨骼肌GLUT-4 mRNA的表达<sup>[61]</sup>;白虎加人参汤在降血糖、调血脂、提高免疫力方面也有一定作用<sup>[62]</sup>。

由于中药的复杂性,清热解毒方药的降糖机制仍需进一步深入研究。应把中药降糖机制的研究与现代科学技术有机结合起来,立足于临床,探讨中药降糖机制,为开发新型降糖中药制剂奠定基础。

### 参考文献

- [1] 庞博. 糖尿病清热解毒治法探讨 [A] // 北京中医学会 2012 年学术年会论文集 [C]. 北京: 北京中医学会, 2012.
- [2] 陆付耳, 王智明, 郭爱群. 糖尿病从“毒”论治探讨 [A] // 第二届全国老年医药学学术会议论文集 [C]. 武汉: 中华医学会, 2005.
- [3] 陈莹莹, 李敬林. 2 型糖尿病炎症学说的中医探讨 [J]. 实用中医内科杂志, 2012, 26(12): 47-48.
- [4] 张萌, 冯建华, 张诏. 清解合剂对 2 型糖尿病炎症因子水平的影响 [J]. 山东中医药大学学报, 2009, 33(6): 486-488.
- [5] 冯建华. 清热解毒方对 2 型糖尿病患者血清炎症因子干预的临床研究 [J]. 中国医药科学, 2013, 3(8): 9-14.
- [6] 冯建华, 焦素杰. 糖尿病慢性并发症“毒损络脉”病机探微 [J]. 甘肃中医学院学报, 2006, 23(1): 8-10.
- [7] 倪青, 李卉. 中药降糖活性成分及降糖机制研究述评 [A] // 第五届全国中西医结合内分泌代谢病学术大会暨糖尿病论坛 [C]. 北京: 中国中西医结合学会, 2012.
- [8] Shen S C, Cheng F C, Wu N J. Effect of guava (*Psidium guajava* Linn.) leaf soluble solids on glucose metabolism in type 2 diabetic rats [J]. *Phytother Res*, 2008, 22(11): 1458-1464.
- [9] Tang L Q. Effects of berberine on diabetes induced by alloxan and a high-fat/high-cholesterol diet in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 108(1): 109-115.
- [10] 陈新. 黄连生物碱对糖尿病小鼠降糖和氧化应激作用研究 [J]. 亚太传统医药, 2012, 8(4): 24-25.
- [11] Wang Z Q, Lu F E, Leng S H, et al. Facilitating effects of berberine on rat pancreatic islets through modulating hepatic nuclear factor 4 alpha expression and glucokinase activity [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(39): 6004-6011.
- [12] 路国兵, 任春久, 崔为正, 等. 桑叶多糖 MLPII 对糖尿病模型大鼠肝脏胰岛素抵抗的改善作用 [J]. 蚕业科学, 2012, 38(1): 116-121.
- [13] 卢建峰, 闫学红. 桑叶降血糖作用研究 [J]. 中国现代医生, 2009, 47(13): 80.
- [14] 王晓敏, 邹志坚, 陈月梅, 等. 翻白草黄酮对糖尿病小鼠血清胰岛素和胰岛素抗体的作用 [J]. 时珍国医国药, 2008, 19(2): 338-339.
- [15] 周志愉, 谢斌, 王晓敏. 地锦草水提液对糖尿病小鼠的降血糖作用 [J]. 南昌大学学报: 医学版, 2014, 54(6): 5-7.
- [16] 郭新民, 崔荣军, 董琦. 翻白草对 2 型糖尿病大鼠胰岛素降解酶基因表达的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2005, 12(2): 40-42.
- [17] 姚学军, 孟素蕊, 王喆. 凤尾草抗糖尿病活性成分的

- 研究 [J]. 中成药, 2014, 36(8): 1782-1785.
- [18] Zhou L, Yang Y, Wang X, *et al.* Berberine stimulates glucose transport through a mechanism distinct from insulin [J]. *Metabolism*, 2007, 56(3): 405-412.
- [19] 孙琛. 翻白草中总黄酮的提取及降血糖作用研究 [D]. 西安: 西北大学, 2013.
- [20] 刘洪凤, 韩智学, 赵正林, 等. 桑叶多糖对 2 型糖尿病大鼠 GLUT4 mRNA 表达的影响 [J]. 中国食物与营养, 2012, 18(3): 68-69.
- [21] 刘洪凤, 任岩海, 宋铁军, 等. 桑叶多糖对糖尿病大鼠 resistin mRNA 表达的影响 [J]. 中国食物与营养, 2012, 18(4): 67-68.
- [22] Tsuduki T, Nakamura Y, Honma T, *et al.* Intake of 1-deoxynojirimycin suppresses lipid accumulation through activation of the beta-oxidation system in rat liver [J]. *J Agric Food Chem*, 2009, 57(22): 11024-11029.
- [23] Ma X, Iwanaka N, Masuda S, *et al.* Morus alba leaf extract stimulates 5'-AMP-activated protein kinase in isolated rat skeletal muscle [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 122(1): 54-59.
- [24] Kim J S, Kwon C S, Son K H. Inhibition of alpha-glucosidase and amylase by luteolin, a flavonoid [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2000, 64(11): 2458-2461.
- [25] 李超, 潘建明, 罗新根, 等. 桑叶提取物对糖尿病小鼠糖耐量的影响 [J]. 海南医学, 2012, 23(3): 24-26.
- [26] 怡悦. 黄芩抑制糖类分解酶的活性 [J]. 国外医学: 中医中药分册, 2004, 26(3): 184-185.
- [27] Hunyadi A, Martins A, Hsieh T J, *et al.* Chlorogenic acid and rutin play a major role in the *in vivo* anti-diabetic activity of *Morus alba* leaf extract on type II diabetic rats [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e50619.
- [28] Li J M, Che C T, Lau C B, *et al.* Inhibition of intestinal and renal Na<sup>+</sup>-glucose cotransporter by naringenin [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2006, 38(5/6): 985-995.
- [29] 黄芳, 徐丽华, 郭建明, 等. 知母提取物的降血糖作用 [J]. 中国生化药物杂志, 2005, 26(6): 332-335.
- [30] 姚凤艳, 孙连娜. 芒果苷药理作用及其结构修饰的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(12): 248-252.
- [31] 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.
- [32] Xia X, Yan J, Shen Y, *et al.* Berberine improves glucose metabolism in diabetic rats by inhibition of hepatic gluconeogenesis [J]. *PLoS One*, 2011, 6(2): e16556.
- [33] Lee Y S, Kim W S, Kim K H, *et al.* Berberine, a natural plant product, activates AMP-activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states [J]. *Diabetes*, 2006, 55(8): 2256-2264.
- [34] 赵轩, 高彦彬. 改善胰岛素抵抗的单味中药成分和机制研究 [J]. 世界中医药, 2013, 8(7): 840-843.
- [35] Ko B S, Choi S B, Park S K, *et al.* Insulin sensitizing and insulinotropic action of berberine from *Cortidis Rhizoma* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(8): 1431-1437.
- [36] 周吉银. 小檗碱降糖调脂作用与 PPARs/P-TEFb 信号转导通路的关系 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2008.
- [37] 刘翎晗, 李国生, 黄澜, 等. 黄连素对 2 型糖尿病中国地鼠肝脏固醇调节元件结合蛋白转录调节系统表达的影响 [J]. 大连医科大学学报, 2011, 33(1): 23-30.
- [38] Gautier J F, Fetita S, Sobngwi E, *et al.* Biological actions of the incretins GIP and GLP-1 and therapeutic perspectives in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab*, 2005, 31(3 Pt 1): 233-242.
- [39] Brubaker P L, Drucker D J. Minireview: Glucagon-like peptides regulate cell proliferation and apoptosis in the pancreas, gut, and central nervous system [J]. *Endocrinology*, 2004, 145(6): 2653-2659.
- [40] 吴美芬, 武革, 蔡晓玲, 等. 初发 2 型糖尿病患者 GLP-1 水平变化对胰高血糖素及早相胰岛素分泌的影响 [J]. 中国临床新医学, 2013, 6(8): 736-739.
- [41] Yu Y, Liu L, Wang X, *et al.* Modulation of glucagon-like peptide-1 release by berberine: *in vivo* and *in vitro* studies [J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79(7): 1000-1006.
- [42] 周丽嫦, 徐艳燕, 陈伟标, 等. 大黄素通过激活 PPAR $\delta$  促进胰高血糖素样肽 1 分泌的研究 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(21): 142-144.
- [43] 郭莉霞. 京尼平苷调节 INS-1 细胞胰岛素分泌的分子机制研究 [D]. 重庆: 重庆大学, 2011.
- [44] 杨玲竹. 妇产科学 [M]. 郑州: 郑州大学出版社, 2011.
- [45] 张蕾. DPP-IV 抑制剂——异槲皮苷促进 2 型糖尿病模型小鼠胰岛素分泌及降糖作用的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2013.
- [46] 郝钰, 邱全琰, 吴珺, 等. 小檗碱对 IL-1 或 TNF 诱导的多形核白细胞与内皮细胞粘附的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2000, 16(7): 10-12.
- [47] 付燕, 胡本容, 汤强, 等. 药根碱、小檗碱、黄连煎剂及模拟方对小鼠血糖的影响 [J]. 中草药, 2005, 36(4): 548-551.
- [48] 侯雁, 于世家. 大黄醇提物对糖尿病大鼠胰岛素敏感性及脂肪细胞因子影响的研究 [J]. 实用糖尿病杂志, 2006, 2(3): 45-46.
- [49] 王学美, 王琳琳, 富宏. 地锦草改善 2 型糖尿病模型 KK-Ay 小鼠胰岛素抵抗的研究 [A] // 第二届“天芪杯”中西医结合糖尿病研究中青年论文报告会 [C]. 北京: 中西医结合学会糖尿病专业委员会, 2014.
- [50] Cani P D, Amar J, Iglesias M A, *et al.* Metabolic

- endotoxemia initiates obesity and insulin resistance [J]. *Diabetes*, 2007, 56(7): 1761-1772.
- [51] 江美玲. 2型糖尿病及其前期状态人群肠道菌群特征分析 [D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [52] Watts T, Berti I, Sapone A, *et al.* Role of the intestinal tight junction modulator zonulin in the pathogenesis of type I diabetes in BB diabetic-prone rats [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(8): 2916-2921.
- [53] 宋姗姗. 黄芩苷对小鼠肠道菌群的影响 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2010.
- [54] Zhang X, Zhao Y, Zhang M, *et al.* Structural changes of gut microbiota during berberine-mediated prevention of obesity and insulin resistance in high-fat diet-fed rats [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42529.
- [55] 康超颖, 张旭, 赵梅, 等. 小檗碱对大鼠肠道菌群结构的体外影响 [J]. *中国微生态学杂志*, 2013, 25(10): 1117-1122.
- [56] Xiao S, Fei N, Pang X, *et al.* A gut microbiota-targeted dietary intervention for amelioration of chronic inflammation underlying metabolic syndrome [J]. *FEMS Microbiol Ecol*, 2014, 87(2): 357-367.
- [57] Racek J, Trefil L, Rajdl D, *et al.* Influence of chromium-enriched yeast on blood glucose and insulin variables, blood lipids, and markers of oxidative stress in subjects with type 2 diabetes mellitus [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2006, 109(3): 215-230.
- [58] 曾艺鹏, 黄云胜, 胡蕴刚, 等. 葛根芩连汤配合胰岛素强化治疗湿热证2型糖尿病临床观察 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2006, 26(6): 514-516.
- [59] 陆付耳, 冷三华, 屠庆年, 等. 黄连解毒汤对2型糖尿病大鼠血糖和血脂代谢的影响 [A] // 第二届全国老年医药学学术会议论文集 [C]. 武汉: 中华医学会, 2005.
- [60] 陆灏, 朱宇清, 唐静芬, 等. 三黄煎对II型糖尿病大鼠胰岛素分泌等功能的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2000, 27(6): 281-283.
- [61] 宋菊敏, 马俊, 闫记灵, 等. 复方黄连降糖片对KK-ay小鼠骨骼肌GLUT-4基因表达的影响 [J]. *上海中医药杂志*, 2005, 39(6): 48-50.
- [62] 谭漪, 谢春光. 白虎加人参汤治疗2型糖尿病的临床观察 [J]. *成都中医药大学学报*, 2002, 25(4): 23-24.