

## 基于活性成分的降血糖中药应用思路及方法探讨

柯仲成<sup>1,2,3</sup>, 侯雪峰<sup>3</sup>, 贾晓斌<sup>3\*</sup>

1. 黄山学院化工学院, 安徽 黄山 245041

2. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023

3. 南京中医药大学第三临床医学院, 江苏 南京 210023

**摘要:** 中药防治糖尿病已经被广泛认可, 但使用中存在盲目性。根据主要活性成分的种类和作用机制, 尝试将中药进行糖尿病适用类型的归类, 提出基于活性成分的降血糖中药应用思路, 有利于提高降血糖中药应用的科学性, 以期对降血糖中药的临床应用及现代制剂研究提供借鉴。

**关键词:** 中药; 活性成分; 糖尿病; 应用思路; 降血糖

**中图分类号:** R284; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2016)10-1797-09

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.10.028

## Application idea and method discussion of Chinese materia medica with hypoglycemic effect based on active ingredients

KE Zhong-cheng<sup>1,2,3</sup>, HOU Xue-feng<sup>3</sup>, JIA Xiao-bin<sup>3</sup>

1. College of Chemistry, Huangshan University, Huangshan 245041, China

2. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

3. College of the Third Clinical Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

**Abstract:** In the past several years, prevention and treatment of diabetes has become a hotspot in the research field, but there is blindness in the prevention and treatment of diabetes by Chinese materia medica (CMM). The research advances in anti-hyperglycaemic ingredients of CMM and their mechanism of action according to kinds of these compounds were summarized in this article. As the idea of application of CMM was proposed for the treatment of diabetes, the rationality of the application of CMM could be improved, the high activity of modern hypoglycemic CMM preparation could be developed.

**Key words:** Chinese materia medica; active ingredients; diabetes; application idea; hypoglycemic effect

随着人们生活水平的提高和人口老龄化的加快, 糖尿病的发病率显著增加<sup>[1]</sup>。糖尿病是一类由于胰岛素不足, 糖代谢紊乱而引起的以高血糖为主要特征的内分泌代谢性疾病, 可以分为胰岛素依赖型(1型)和非胰岛素依赖型(2型)2种, 糖尿病患者以2型居多。糖尿病需长期使用药物控制, 但一些化学药物长期服用会产生严重的不良反应, 如低血糖、过敏性休克、肝脏损害、胃肠道不适等。更多患者利用中药治疗糖尿病, 但在使用上具有很大的盲目性, 忽视病症类型, 缺乏针对性用药, 导致治疗效果不明显, 病人对中药缺乏信任。因此,

科学合理地使用降血糖中药势在必行。

近年来, 对于中药提取物或有效部位的降血糖活性研究较多, 但由于其活性成分不确定、作用机制不明确, 中药降血糖研究重点逐渐倾向单体成分研究上, 发现许多降血糖中药的关键活性成分, 其作用机制研究也逐步深入。但有些研究对于降血糖作用机制的划分过于细化, 导致不可避免的交叉重叠, 不利于作用机制的分类。如芦丁的降血糖机制为抗氧化就不够细致, 原因是通过抗氧化作用抑制活性氧对胰岛细胞的损伤, 从而保证了胰岛素的分泌, 因此降血糖的机制还是应为增加胰岛素的分泌更加合理。

收稿日期: 2015-11-23

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81573620); 安徽省高校省级自然科学研究重点项目(KJ2014A242)

作者简介: 柯仲成, 副教授, 博士在读。Tel: 18055960325 E-mail: xiaoke1020@126.com

\*通信作者 贾晓斌, 教授, 博士生导师。Tel: (025)85637809 E-mail: jxiaobin2005@hotmail.com

本文检索了近几年国内外中药治疗糖尿病的实验研究文献,整理了降血糖常用中药的活性成分并进行分类,探索其发挥防治糖尿病的基本作用机制,以期对中药在糖尿病治疗方面提供借鉴,并分析目前降血糖中药的活性成分研究过程中存在的问题。

## 1 降血糖作用机制

许多化学成分都具有降血糖作用,作用靶点和作用途径各不相同,有许多学者对作用机制进行了总结,机制多且相互交叉,分类界限不明确。通过对多种成分的作用机制深入分析,发现作用机制主要有 3 个方面。

### 1.1 抑制葡萄糖吸收、增加葡萄糖的转运

小肠是消化道最主要的部位,食物经过胃肠道转运,在碳水化合物水解酶的作用下,复杂多糖向低聚糖或双糖转化,最终形成葡萄糖等单糖。葡萄糖被肠道吸收后,进入血液循环,部分葡萄糖经过肝门静脉进入肝脏后,转变成肝糖原储存在肝脏中,大部分被输送到全身各组织细胞加以利用,分解燃烧产生热量,供人体需要。

可以通过抑制  $\alpha$ -葡萄糖苷酶<sup>[2-4]</sup>,减少葡萄糖的生成,降低餐后高血糖水平,但一些成分对该酶活性具有双向调节的作用<sup>[5-6]</sup>,选择适宜剂量就显得尤为重要。当葡萄糖被细胞摄取后,葡萄糖激酶(GK)能催化葡萄糖转变为 6-磷酸葡萄糖,磷酸化后的葡萄糖则不能自由通过细胞膜而逸出细胞,有利于肝细胞或肌细胞对葡萄糖的摄取及贮存<sup>[7-8]</sup>。小檗碱通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)抑制肝的糖异生功能<sup>[9]</sup>。麦冬多糖通过激活 PI3K/Akt 通路<sup>[10]</sup>,也可以促进细胞中葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 转位,增加肝脏、脂肪、肌肉对葡萄糖的转运和摄取,从而改善糖耐量异常和胰岛素抵抗<sup>[11]</sup>。糖原合成酶激酶-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) 能使糖原合成酶磷酸化而抑制糖原合成,并使胰岛素受体底物-1 (IRS-1) 磷酸化,从而抑制胰岛素信号传导途径,产生胰岛素抵抗<sup>[12-13]</sup>。

### 1.2 类胰岛素作用或增加胰岛素的分泌

胰岛素是机体内唯一降低血糖的激素,利于组织细胞对葡萄糖的摄取和利用,促进糖原合成,抑制糖异生,使血糖降低。胰岛素受体数量减少或胰岛素与其受体的亲和力降低,都会导致组织对胰岛素的敏感性降低。

通过促进类胰岛素生长因子(IGF-1)的释放,能增强对葡萄糖和氨基酸的吸收,促进糖原的合成,抑制糖原分解,增加人体对胰岛素的灵敏度。组蛋

白去乙酰化酶抑制剂(HDACIs)能减轻胰岛  $\beta$  细胞的炎症损伤,促进胰岛  $\beta$  细胞的增殖和分化,促进胰岛素分泌,改善胰岛素抵抗,从而缓解晚期糖尿病血管并发症<sup>[14-15]</sup>。GK 激动剂也能促进胰岛素的分泌<sup>[16]</sup>。

在糖尿病的发展过程中,很多组织的自由基量明显增加,自由基的产生与消除不平衡导致的氧化应激会引起进一步的胰岛素抵抗,被认为糖尿病及并发症发生的重要机制之一。抗氧化剂酶超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)等<sup>[17-18]</sup>和非酶抗氧化剂<sup>[19]</sup>可以抑制活性氧(ROS)诱导的器官氧化损伤,可用于糖尿病及并发症的防治。

### 1.3 调节胰岛素受体水平,增加胰岛素的敏感性

长期以来胰岛素受体是治疗该疾病的靶点之一,而胰岛素受体基因的启动子受蛋白激酶 C (PKC) 的调控,因此,激活 PKC 有利于增加胰岛素受体的表达<sup>[20]</sup>。

通过调节胰岛素受体水平,改善受体与胰岛素的结合,增加胰岛素的敏感性。二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂可通过抑制 DPP-4 的活性延长胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 对相应受体的作用时间,从而达到降低血糖水平的目的<sup>[21]</sup>。蛋白酪氨酸磷酸酯酶 1B (PTP-1B) 是胰岛素信号通路的负调节因子,通过对 PTP-1B 的抑制增加胰岛素的敏感性,降低血糖水平<sup>[22]</sup>。甘油三酯转移蛋白(MTP)抑制剂能促进胰岛素的分泌,增加外周组织对胰岛素的敏感性<sup>[23]</sup>。过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) 激动剂也能提高胰岛素敏感性<sup>[24]</sup>。

虽然降血糖的作用机制很多,通路以及相关蛋白很多,但基本还是体现在 3 个方面:(I) 抑制葡萄糖的吸收,促进组织转运,增加糖代谢;(II) 提供类胰岛素成分或保护胰岛细胞,增加胰岛素水平;(III) 增加胰岛素受体的表达及促进胰岛素与受体的结合,增加胰岛素的敏感性(图 1)。

## 2 中药降血糖活性成分

### 2.1 酚酸类

酚酸类化合物是指同一苯环上有若干个酚羟基的一类化合物,目前许多研究都表明酚酸类化合物能有效改善糖尿病小鼠的血糖和血脂水平,降血糖机制主要以 I 和 II 类为主。

Huang 等<sup>[25]</sup>从扯根菜中分离的 3 个酚酸性成分 pinocembrin-7-O-[4'',6''-hexahydroxydiphenoyl]- $\beta$ -D-glucose (1)、pinocembrin-7-O-[3-O-galloyl-4'',6''-

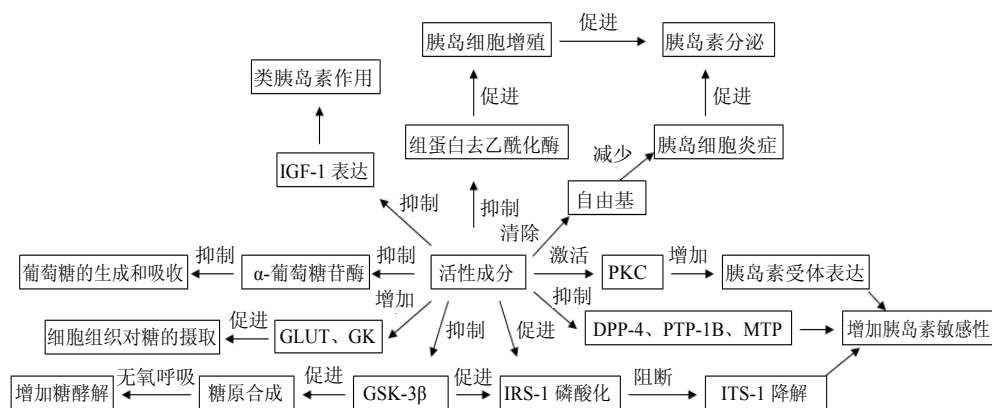


图 1 降血糖活性成分作用机制

Fig. 1 Effect mechanism of hypoglycemic active ingredients

hexahydroxydiphenyl]-β-D-glucose(2)、thonningianin A(3)都显著抑制α-淀粉酶的活性,IC<sub>50</sub>分别为0.14、0.03和0.08 mmol/mL,均能抑制碳水化合物的水解与吸收,为I类降血糖机制。

Livia等<sup>[26]</sup>从丁香罗勒中分离得到菊苣酸、咖啡酰酒石酸、文赛宁-2、丁香酚-β-D-葡萄糖苷4个酚酸类成分,发现ig给予糖尿病大鼠菊苣酸(3 mg/kg)2 h后,可促进胰岛素的分泌,糖尿病大鼠血糖降低53%,原因在于酚羟基越多,抗氧化能力越强,有利于胰岛细胞的修复,促进胰岛素的分泌,为II类降血糖机制。Daniela等<sup>[27]</sup>分别建立高糖饮食诱导的正常大鼠高血糖模型(1)、四氧嘧啶诱导的糖尿病大鼠模型(2),考察不同成分、不同剂量、不同配伍使用对不同动物模型的降血糖作用。发现ig绿原酸或咖啡酸(2 mg/kg)15 min后,模型1大鼠的血糖明显降低,绿原酸和咖啡酸(均为2 mg/kg)联合用药,对模型1大鼠的降血糖效果更加明显。但出乎意料的是ig绿原酸(15 mg/kg)180 min内都未能使血糖降低,只有ig绿原酸(15 mg/kg)3 h后,模型2大鼠的血糖才有明显的降低。表明绿原酸、咖啡酸能抑制活性氧对胰岛细胞的损伤,促进胰岛素的分泌,属于II类降血糖机制。Lu等<sup>[28]</sup>发现上述化合物2、3能抑制自由基对胰岛细胞的损伤,促进胰岛素的分泌,属II类降血糖机制。

## 2.2 内酯类

内酯类化合物是指同一分子中的羧基与羟基相互作用脱水而形成的酯类化合物,能够促进葡萄糖的摄取及胰岛素的分泌,降血糖机制以I、II类为主。

Maurya等<sup>[29]</sup>从醉茄中分离得到coagulin C、17β-hydroxywithanolide K、withanolide F、coagulanolide

和coagulin L 5个醉茄内酯类,研究发现coagulin L的降糖效果最好,降血糖效果强于二甲双胍,还能够显著改善血脂。Coagulin L具有很好的降糖活性,主要是通过调控Wnt/β-catenin通路<sup>[30]</sup>,加快脂肪细胞分裂及葡萄糖的摄取<sup>[31]</sup>,为I类降血糖机制。

Jonathan等<sup>[32]</sup>从醉茄中分离得到withaferin A、withanolide A、withanolide、withanone和withanoside IV 5个化合物,其中只有withaferin A能明显增加肌细胞对葡萄糖的摄取,当其浓度为10 μmol/L时能增加54%的葡萄糖摄取,但浓度增加至100 μmol/L时,细胞的摄取作用有所减弱,降血糖作用降低。Withaferin A减少胰岛细胞的炎症,促进胰岛素的分泌,属于I、II类降血糖机制。

## 2.3 多糖类

多糖是一类至少由10个单糖分子通过苷键聚合而成的高分子碳水化合物。多糖降血糖机制以I、II类为主。

MDG-1<sup>[10]</sup>是一种来自麦冬的果聚糖,相对分子质量为 $3.4 \times 10^3$ ,能激活PI3K/Akt通路,促进细胞中葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)转位,增加组织对葡萄糖的转运,降低糖尿病大鼠的血糖。LBP3b<sup>[33]</sup>是一种源自枸杞的多糖,相对分子质量为 $4.92 \times 10^3$ ,由甘露糖-鼠李糖-葡萄糖-半乳糖-木糖以5.52:5.11:28.06:1.00:1.70组成,利用Caco-2细胞模型,发现LBP3b能与肠内葡萄糖吸收位点的结合,量效相关的竞争性抑制葡萄糖的肠内吸收,从而降低餐后的血糖浓度。二者均属于I类降血糖机制。

ASKP<sup>[34]</sup>是一种沙蒿籽多糖,口服给药(400、800 mg/kg)8周后,通过抑制肝脂肪变性和氧化损

伤,促进胰岛素分泌,能使高糖诱导的血糖降低。Fucoidan<sup>[35]</sup>是一种来自海带的硫酸多糖,正常大鼠和糖尿病大鼠每天 ig 200、1 200 mg/kg,连续 15 d 后,血糖分别降低 22%和 34%,还能促进糖尿病大鼠胰岛素的分泌或代谢抑制。二者均属于 I、II 类降血糖机制。

TFP2<sup>[36]</sup>是一种源自茶叶的多糖,作为抗氧化剂可减少超氧自由基、羟基自由基对  $\beta$  胰岛细胞的损伤,作为  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂抑制碳水化合物水解与吸收,属于 I、II 类降血糖机制。

## 2.4 生物碱类

生物碱是一类含氮有机化合物,多数具有复杂环状结构,研究发现一些生物碱具有降血糖活性<sup>[37]</sup>,降血糖机制以 I、III 类为主。

脱氧野尻霉素是来源桑叶的一种哌啶类生物碱,是一种强效  $\alpha$ -葡萄糖酶抑制剂,抑制糖在肠道的水解与吸收,降低正常大鼠和糖尿病大鼠的血糖<sup>[38]</sup>。Vindogentianine<sup>[39]</sup>是来源于长春花的吲哚生物碱,不能抑制  $\alpha$ -葡萄糖酶的活性,但能明显抑制蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP-1B) 的活性,增加细胞对荧光己糖 2-NBDG 的摄取,且对小鼠肌细胞和胰岛细胞几乎没有毒性。氧化苦参碱<sup>[40]</sup>是一种喹诺里西啶类生物碱,可通过调控胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 和骨骼肌葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT-4) 的表达,调节血清胰岛素和血脂水平,促进组织对葡萄糖的摄取,减少食物摄入,降低糖尿病大鼠的血糖、糖基化血红蛋白水平。三者均属于 I 类降血糖机制。

Vindolicine I、II、III、IV 都是来源于长春花的吲哚类生物碱,能抑制 PTP-1B 的活性,增加胰岛素的敏感性<sup>[41]</sup>,其中 vindolicine III 的降血糖作用最强。小檗碱是异喹啉类生物碱,通过增加胰岛素的敏感性降低血糖,经过卤化结构修饰后,小檗碱具有更强的降血糖效果<sup>[42]</sup>。N-反式-阿魏酰酪胺<sup>[43]</sup>是一种有机胺类生物碱,可以增加胰岛素的敏感性,胰岛素抵抗降低 40%。从心叶青牛胆中分离得到掌叶防己碱、药根碱、木兰花碱 3 种异喹啉类生物碱<sup>[44]</sup>,它们均促进 RINm5F 细胞增加胰岛素分泌,ig 给药 10、20、40 mg/kg,发现能引起正常大鼠空腹血糖的降低以及延缓血糖的升高。上述生物碱均属于 III 类降血糖机制。

葫芦巴碱<sup>[45-46]</sup>是一种源自南瓜的吡啶类生物碱,可减少糖尿病大鼠的氧化应激,刺激  $\beta$  胰岛细胞的再生,促进胰岛素的分泌和葡萄糖代谢酶的激

活,属于 I、II、III 类降血糖机制。

## 2.5 黄酮类

黄酮类化合物泛指 2 个具有酚羟基的苯环通过中央三碳原子相互连结而成的一系列化合物,许多成分具有降血糖作用,但作用机制却各不相同。

Zhang 等<sup>[47]</sup>从黄蜀葵花中分得 roseaflavanonolose A ~ C、(2R,3R)-dihydrokaempferol 和 (2R,3R)-taxifolin-4'-O- $\beta$ -D-glucopyranoside 5 个二氢黄酮类化合物,发现当质量浓度为 20  $\mu$ g/mL 时,均能增加 30%~40%的肝糖摄取。刺槐素为  $\alpha$ -糖苷酶抑制剂<sup>[48-49]</sup>,能抑制多糖的水解和吸收。以上 6 个黄酮类化合物均属于 I 类降血糖机制。

糖尿病大鼠 ig 给予 50 mg/kg 二氢黄酮类化合物 2R,3R-taxifolin-3-O-rhamnoside,能通过钾离子通道增加胰岛素的分泌<sup>[50]</sup>,减少糖尿病大鼠的食物摄入量,增加糖原合酶和糖原磷酸化酶水平,改善血糖、糖基化血红蛋白水平,促进糖原合成,但对正常大鼠几乎没有影响。研究表明,芦丁能促进肝或骨骼肌细胞对葡萄糖的摄取,增强体内胰岛素的分泌,减少糖尿病大鼠的血清葡萄糖水平<sup>[51]</sup>。二者均属于 I、II 类降血糖机制。

刺槐素和香叶木素作为 PPAR 拮抗剂<sup>[52-53]</sup>,能提高胰岛素的敏感性,对 NA-STZ 高血糖大鼠有明显的降血糖作用,属于 I、III 类降血糖机制。

## 2.6 多肽类

多肽是  $\alpha$ -氨基酸以肽键连接在一起而形成的化合物,研究发现多肽具有类胰岛素样作用,促进糖原、脂肪、蛋白质合成,其降血糖机制以 II 类为主。

Azevedo 等<sup>[54]</sup>从洋紫荆中分离得到 1 种多肽,具有胰岛素样功能,能降低四氧嘧啶诱导糖尿病小鼠的血糖;Lopez 等<sup>[55]</sup>从玉米胚轴获得 1 种相对分子质量为  $5.7 \times 10^3$  的蛋白,具有良好的  $\alpha$ -螺旋结构,具有类似哺乳动物的胰岛素作用;Joshia 等<sup>[56]</sup>从木香中分离的 1 个胰岛素样多肽,能显著降低血糖,且没有毒性,以上 3 种多肽均属于 II 类降血糖机制。Venancio 等<sup>[57]</sup>从豇豆发现 1 个胰岛素样多肽,能够参与碳水化合物的转运,属于 I、II 类降血糖机制。

## 2.7 其他

Borapetoside A、B、C 是源自绿包藤叶的 3 个二萜类化合物<sup>[58]</sup>,borapetoside A 能促进外周组织对葡萄糖的利用,减少糖异生,同时激活胰岛素信号通路,能促进血糖的降低,属于 I、III 类降血糖机制。

次牛蒡子酸<sup>[59]</sup>为木脂类化合物,能刺激胰岛素的分泌,降低血糖以及糖基化血红蛋白水平,改善葡萄糖抵抗,属于 II 类降血糖机制。

橄榄苦苷<sup>[60]</sup>为裂环烯醚萜苷类化合物,糖尿病大鼠每天给药(15 mg/kg),连续 8 周后,可减少胰岛细胞炎症,增加胰岛素分泌,降低血糖,且动脉粥样硬化指数得到明显改善,为 II 类降血糖机制。

上述多种中药活性成分,降血糖作用途径各不相同,但均可归为 3 类机制。在多种类型的化学成分中,发现酚酸类的降血糖作用机制主要是促进胰岛素的分泌(II 类),可能原因是多取代羟基的抗氧

化能力增强,减少胰岛细胞炎症损伤,促进胰岛素的分泌;而多糖类成分的降血糖作用主要是抑制葡萄糖的吸收(I 类),可能是由于多糖的存在竞争性地抑制了葡萄糖的吸收;多肽类成分大多是由于类胰岛素作用(II 类),相当于促进了胰岛素的分泌,而其他类型成分作用机制规律不明显。

### 3 基于活性成分的降血糖中药应用思路

掌握中药一些关键成分的降血糖机制,有利于评价降血糖中药的整体机制,汇总多味降血糖高频中药<sup>[61]</sup>的主要活性成分及其作用机制,尝试分析中药适合于哪种类型糖尿病的治疗,见表 1。

表 1 降血糖高频中药活性成分、作用机制及适用类型

Table 1 Active ingredients, mechanism, and suitable types of hypoglycemic CMM with high frequency

| 中药  | 活性成分                                            | 结构类型 | 作用机制                                                    | 机制     | 适用类型     | 文献    |
|-----|-------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------|--------|----------|-------|
| 人参  | 人参皂苷 Rb <sub>1</sub> 、Rg <sub>1</sub>           | 三萜皂苷 | 激活 PPAR $\gamma$ 受体,增加 IRS2 和 IGF-1 信号水平,增加胰岛素敏感性       | II、III | 1、2 型糖尿病 | 62-63 |
|     | 人参皂苷 Re                                         | 三萜皂苷 | 促进肠黏膜上 L 细胞分泌胰高血糖素样肽-1,刺激 GLUT4 转位,促进葡萄糖摄取              | I、III  |          | 64-65 |
|     | 人参多糖                                            | 多糖   | 刺激葡萄糖-6-磷酸酯酶的活性,促进肝糖原的合成,增加胰岛素敏感性                       | I、III  |          | 66    |
|     | panaxan A、B<br>人参多糖 GH1                         | 多糖   | 增加琥珀酸脱氢酶活性,降低肝糖原酶的活性,促进胰岛素分泌                            | I、III  |          | 67    |
| 醉茄  | withaferin A                                    | 内酯   | 减轻胰岛细胞的炎症,促进胰岛素的分泌                                      | II     | 1 型糖尿病   | 29    |
|     | coagulin L                                      |      | 调控 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路,加快脂肪细胞分裂及葡萄糖的摄取             | I      |          | 30-32 |
| 枸杞  | 枸杞多糖 LBP3b、<br>LbGp1                            | 多糖   | 保护胰岛 $\beta$ 细胞,抑制葡萄糖苷酶活性,降低小肠刷状缘对葡萄糖的吸收,增强细胞对葡萄糖摄取     | I、II   | 1 型糖尿病   | 68-69 |
| 桑叶  | 脱氧野尻霉素                                          | 生物碱  | 抑制 $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性,减少葡萄糖的吸收,增加胰岛素敏感性,上调 AMPK 和血清脂联素水平 | I、III  | 1、2 型糖尿病 | 16、70 |
|     | 桑叶多糖                                            | 多糖   | 提高肝 HK、PK 活性,促进肝糖元合成和胰岛素分泌                              | I、II   |          | 71    |
|     | 芦丁                                              | 黄酮   | 抑制 $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性,抑制自由基对胰腺 $\beta$ 细胞的损伤             | I、II   |          | 72-73 |
|     | 绿原酸                                             | 酚酸   | 抑制氧化应激对胰腺 $\beta$ 细胞的损伤                                 | II     |          | 72-73 |
| 苦参  | 氧化苦参碱                                           | 生物碱  | 调控 GLP-1 和 GLUT-4,调整血清胰岛素和血脂水平,增加胰岛素的敏感性,降低葡萄糖抵抗和肝脂肪水平  | I、III  | 2 型糖尿病   | 24、74 |
| 长春花 | vindogentianine、<br>vindolicine I、II、<br>III、IV | 生物碱  | 抑制 PTP-1B 的活性,提高胰岛素的敏感性,增加细胞对糖的摄取                       | I、III  | 2 型糖尿病   | 39、41 |
| 锦葵  | 刺槐素                                             | 黄酮   | $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂                                      | I      | 2 型糖尿病   | 48、49 |
|     | 香叶木素                                            |      | PPAR 激动剂,提高胰岛素的敏感性                                      | III    |          | 52-53 |
| 黄芪  | 黄芪甲苷                                            | 三萜皂苷 | 抑制糖原磷酸化酶和葡萄糖-6-磷酸酶水平,降低肝糖原分解,减少循环游离脂肪酸水平,增加胰岛素敏感性       | I、III  | 2 型糖尿病   | 75-77 |
|     | 黄芪多糖                                            | 多糖   | 提高 InsR、IRS1、PI3K 水平,增加组织对胰岛素的敏感性,调节胰岛素信号转导             | III    |          | 78    |

续表 1

| 中药  | 活性成分                         | 结构类型          | 作用机制                                                                                                                           | 机制           | 适用类型     | 文献                 |
|-----|------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------|--------------------|
| 黄连  | 小檗碱、黄连碱、<br>药根碱、<br>黄连多糖     | 生物碱<br><br>多糖 | 抗氧化, 清除羟自由基、过氧化氢等活性氧的刺激、<br>增加胰岛素的敏感性<br>抑制 $\alpha$ -淀粉酶活性, 抑制 JNK 和磷酸化 IRS1 的表<br>达, 促进 PI3Kp85 和 GLUT-4 的表达                 | II、III<br>I  | 1、2 型糖尿病 | 22、79<br><br>80-81 |
| 葛根  | 葛根素<br><br>葛花苷               | 黄酮<br><br>黄酮  | 上调 IRS-1、类胰岛素生长因子 (IGF-1、InsR 和<br>PPAR $\alpha$ ) 的表达, 减少活性氧对胰岛细胞的损伤<br>调节 IRS-1/Akt/eNOS 通路, 抑制 TNF、IL-6 和 NO,<br>增加 PI3K 信号 | II、III<br>II | 1、2 型糖尿病 | 82-83<br><br>84    |
| 五味子 | 五味子甲素、五味<br>子丙素、戈米辛<br>J 和 N | 木脂素           | 促进 PPAR $\gamma$ 表达, 促进胰岛素的分泌, 促进组织对<br>葡萄糖的摄取                                                                                 | I、III        | 2 型糖尿病   | 85-86              |

#### 4 结语

在糖尿病的防治过程中, 中药的应用很广泛, 但在药材的选择以及剂量的确定上具有很大的盲目性, 没有考虑药材是否与糖尿病类型相符合, 合理性未得到科学评价, 限制了降血糖中药的应用。虽然提取物和有效部位具有较好的降血糖效果, 但由于成分的不明确性, 不能明确降血糖作用的物质基础。因此, 本文综述了部分高频中药的主要降血糖活性成分及其作用机制, 尝试性地探讨基于活性成分确定中药适用于糖尿病的类型。

本文探讨基于当前对降血糖中药的主要活性成分的认识, 具有一定的局限性, 由于已认识的活性成分不够多, 暂时不能很好地体现中药整体性, 但随着研究的不断深入, 更多的活性成分及降血糖机制必将被揭示, 通过对等效成分群中各成分的降血糖机制进行归纳, 就可清楚认识该中药的糖尿病适用类型, 可以为降血糖中药的科学使用提供借鉴。中医临床上可依此规律, 根据患者病症, 选择合适的中药, 甚至可根据活性成分类型, 选择合适的传统工艺 (水煎或酒提等), 提高中药临床防治糖尿病的合理性。中药研发上, 要充分考虑到中药多成分的复杂性, 仅以某成分或某类成分的量评价降血糖活性大小就存在一定的局限性, 不能体现中药的整体性<sup>[87-88]</sup>, 应以多个活性成分指标, 通过体内药效实验筛选, 采用高速逆流色谱、LC-MS 等现代分离分析技术筛选多个成分, 制备降血糖中药等效成分群, 开发成分清楚、药效明确、质量可控的现代中药制剂, 更好地为糖尿病患者服务。

#### 参考文献

[1] American Diabetes Association. Economic costs of

diabetes in the US in 2012 [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(4): 1033-1046.

- [2] Uddin N, Hasan M R, Hossain M M, *et al.* *In vitro*  $\alpha$ -amylase inhibitory activity and *in vivo* hypoglycemic effect of methanol extract of *Citrus macroptera* Montr. fruit [J]. *Asian Pac J Trop Biomed*, 2014, 4(6): 473-479.
- [3] Tundis R, Loizzo M R, Menichini F. Natural products as  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitors and their hypoglycaemic potential in the treatment of diabetes: an update [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2010, 10(4): 315-331.
- [4] Mariane S, Adrieli S, Amanda P S, *et al.* Hypoglycemic and hypolipidemic effects of *Solidago chilensis* in rats [J]. *Rev Bras Farmacogn*, 2015, 21(3): 258-263.
- [5] Pereira D F, Cazarolli L H, Lavado C, *et al.* Effects of flavonoids on  $\alpha$ -glucosidase activity: potential targets for glucose homeostasis [J]. *Nutrition*, 2011, 27(11/12): 1161-1167.
- [6] Pereira D F, Kappel V D, Cazarolli L H, *et al.* Influence of the traditional Brazilian drink *Ilex paraguariensis* tea on glucose homeostasis [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(10): 868-877.
- [7] Vande V M, Roux S, Bungu L C, *et al.* Antidiabetic screening and scoring of 11 plants traditionally used in South Africa [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 119(1): 81-86.
- [8] Li Y Q, Tian K, Qin A F, *et al.* Discovery of novel urea derivatives as dual-target hypoglycemic agents that activate glucokinase and PPAR $\gamma$  [J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 76: 182-192.
- [9] Zhang M, Lv X, Li J, *et al.* Sodium caprate augments the hypoglycemic effect of berberine via AMPK in inhibiting hepatic gluconeogenesis [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 363(1/2): 122-130.
- [10] Wang L Y, Wang Y, Xu D S, *et al.* MDG-1, a polysaccharide from *Ophiopogon japonicus* exerts

- hypoglycemic effects through the PI3K/Akt pathway in a diabetic KKAY mouse model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 143(1): 47-354.
- [11] Guo C R, Zhang C F, Li L, *et al.* Hypoglycemic and hypolipidemic effects of oxymatrine in high-fat diet and streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(6): 807-814.
- [12] Uehara F, Shoda A, Ritomo K, *et al.* 6-(4-Pyridyl) pyrimidin-4(3H)-ones as CNS penetrant glycogen synthase kinase-3 $\beta$ inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 13(24): 6928-6932.
- [13] Ye Q, Shen Y, Zhou Y, *et al.* Design, synthesis and evaluation of 7-azaindazolyl-indolyl-maleimides as glycogen synthase kinase-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) inhibitors [J]. *Eur J Med Chem*, 2013, 68: 361-371.
- [14] Christensen D P, Dahllof M, Lundh M, *et al.* Histone deacetylase (HDAC) inhibition as a novel treatment for diabetes mellitus [J]. *Mol Med*, 2011, 17(5/6): 378-390.
- [15] Abidemi J A, Edafe O, Dhirendra S, *et al.* Hypoglycemic, antilipidemic and antioxidant effects of valproic acid in alloxan-induced diabetic rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 762: 174-183.
- [16] Grimsby J, Sarabu R, Corbett W L, *et al.* Allosteric activators of glucokinase: Potential role in diabetes therapy [J]. *Science*, 2003, 301(5631): 370-373.
- [17] Neethu P, Haseena P, Zevalukezo, *et al.* Antioxidant properties of *Coscinium fenestratum* stem extracts on streptozotocin induced type 1 diabetic rats [J]. *J Appl Pharm Sci*, 2014, 4(1): 29-32.
- [18] Sherien K H, Nermin M E S, Amria M M, *et al.* Hypoglycemic and antioxidant activities of *Caesalpinia ferrea* Martius leaf extract in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Asian Pac J Trop Biomed*, 2015, 5(6): 462-471.
- [19] Xue S X, Chen X M, Lu J X, *et al.* Protective effect of sulfated *Achyranthes bidentata* polysaccharides on streptozotocin-induced oxidative stress in rats [J]. *Carbohydr Polym*, 2009, 75(3): 415-419.
- [20] Kong W J, Zhang H, Song D Q, *et al.* Berberine reduces insulin resistance through protein kinase C-dependent up-regulation of insulin receptor expression [J]. *Metab Clin Exp*, 2009, 58(1): 109-119.
- [21] Jadv P, Bahekar R, Shah S R, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of novel aminomethyl-piperidones based DPP-IV inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(8): 1918-1922.
- [22] Elchebly M, Payette P, Michaliszyn E, *et al.* Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene [J]. *Science*, 1999, 283(5407): 1544-1548.
- [23] Sakata S, Katsumi S, Mera Y, *et al.* Mechanism of action of hypoglycemic effects of an intestine-specific inhibitor of microsomal triglyceride transfer protein (MTP) in obese rats [J]. *J Pharmacol Sci*, 2015, 127(1): 103-108.
- [24] Gabriel N V, Hector T G, Sergio H F, *et al.* Synthesis, in vitro and in silico studies of a PPAR $\gamma$  and GLUT-4 modulator with hypoglycemic effect [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24(18): 4575-4579.
- [25] Huang D D, Jiang Y, Chen W S, *et al.* Evaluation of hypoglycemic effects of polyphenols and extracts from *Penthorum chinense* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 163: 256-263.
- [26] Livia M C, Daniel S, Mauro S P, *et al.* Identification of chicoric acid as a hypoglycemic agent from *Ocimum gratissimum* leaf extract in a biomonitoring *in vivo* study [J]. *Fitoterapia*, 2014, 93(3): 132-141.
- [27] Daniela P A, Talitha C S, Luisa H C, *et al.* *In vivo* potential hypoglycemic and *in vitro* vasorelaxant effects of *Cecropia glaziovii* standardized extracts Daniela [J]. *Rev Bras Farmacogn*, 2015, 25(5): 473-484.
- [28] Lu Q, Jiang M H, Jiang J G, *et al.* Isolation and identification of compounds from *Penthorum chinense* Pursh with antioxidant and antihepatocarcinoma properties [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(44): 11097-11183.
- [29] Maurya R, Akanksha A, Jayendra J, *et al.* Coagulanolide, a withanolide from *Withania coagulans* fruits and antihyperglycemic activity [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, 18(24): 6534-6537.
- [30] Beg M, Chauhan P, Varshney S, *et al.* A withanolide coagulin-L inhibits adipogenesis modulating Wnt/beta-catenin pathway and cell cycle in mitotic clonal expansion [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(4): 406-414.
- [31] Singh A B, Singh N, Akanksha, *et al.* Coagulanolide modulates hepatic glucose metabolism in C57BL/KsJ-db/db mice [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2012, 31(10): 1056-1065.
- [32] Jonathan G, Rivka R, Avinoam S, *et al.* Hypoglycemic activity of withanolides and elicited *Withania somnifera* [J]. *Phytochemistry*, 2015, 116(1): 283-289.
- [33] Tang H L, Che C, Wang S K, *et al.* Biochemical analysis and hypoglycemic activity of a polysaccharide isolated from the fruit of *Lycium barbarum* L. [J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 77: 235-242.
- [34] Ren D Y, Zhao Y, Nie Y, *et al.* Hypoglycemic and hepatoprotective effects of polysaccharides from *Artemisia sphaerocephala* Krasch seeds [J]. *Int J Biol Macromol*, 2014, 69(8): 296-306.



- [35] Wang J, Jin W H, Zhang W J, *et al.* Hypoglycemic property of acidic polysaccharide extracted from *Saccharina japonica* and its potential mechanism [J]. *Carbohydr Polym*, 2013, 95(1): 143-147.
- [36] Han Q, Yu Q Y, Shi J, *et al.* Molecular characterization and hypoglycemic activity of a novel water-soluble polysaccharide from tea (*Camellia sinensis*) flower [J]. *Carbohydr Polym*, 2011, 86(2): 797-805.
- [37] 丁阳平, 叶小利, 周洁, 等. 小檗碱降糖作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2013, 44(6): 763-769.
- [38] Li Y G, Ji D F, Zhong S, *et al.* 1-Deoxynojirimycin inhibits glucose absorption and accelerates glucose metabolism in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Sci Rep*, 2013, 8(7442): 1377.
- [39] Soon H T, Chung Y L, Aditya A, *et al.* Vindogentianine, a hypoglycemic alkaloid from *Catharanthus roseus* (L.) G. Don (Apocynaceae) [J]. *Fitoterapia*, 2015, 102: 182-188.
- [40] Guo C R, Zhang C F, Li L, *et al.* Hypoglycemic and hypolipidemic effects of oxymatrine in high-fat diet and streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(6): 807-814.
- [41] Tiong S H, Looi C Y, Hazni H, *et al.* Antidiabetic and antioxidant properties of alkaloids from *Catharanthus roseus* (L.) G. Don [J]. *Molecules*, 2013, 18(8): 9770-9784.
- [42] Ding Y P, Ye X L, Zhu J Y, *et al.* Structural modification of berberine alkaloid and their hypoglycemic activity [J]. *J Funct Foods*, 2014, 7(2): 229-237.
- [43] Amaro C A B, Gonzalez-Cortazar M, Herrera-Ruiz M, *et al.* Hypoglycemic and hypotensive activity of a root extract of *Smilax aristolochiifolia*, standardized on *N-trans-feruloyl-tyramine* [J]. *Molecules*, 2014, 19(8): 11366-11384.
- [44] Patel M B, Mishra S. Hypoglycemic activity of alkaloidal fraction of *Tinospora cordifolia* [J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(12): 1045-1052.
- [45] Yoshinari O, Sato H, Igarashi K, *et al.* Anti-diabetic effects of pumpkin and its components, trigonelline and nicotinic acid on Goto-Kakizaki rats [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2009, 73(5): 1033-1041.
- [46] Yoshinari O, Takenake A, Igarashi K, *et al.* Trigonelline ameliorates oxidative stress in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats [J]. *J Med Food*, 2013, 16(1): 34-41.
- [47] Zhang Y, Jin L J, Chen Q, *et al.* Hypoglycemic activity evaluation and chemical study on hollyhock flowers [J]. *Fitoterapia*, 2015, 102: 7-14.
- [48] Escanon R S, Gonzalez A M, Bye R, *et al.*  $\alpha$ -Glucosidase inhibitors from *Brickellia cavanillesii* [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75(5): 968-974.
- [49] Ezzat S M, Salama M M. A new  $\alpha$ -glucosidase inhibitor from *Achillea fragrantissima* (Forssk.) Sch. Bip. growing in Egypt [J]. *Nat Prod Res*, 2014, 28(11): 812-818.
- [50] Balamurugan R, Vendan S E, Aravinthan A, *et al.* Isolation and structural characterization of 2R,3R taxifolin 3-O-rhamnoside from ethyl acetate extract of *Hydnocarpus alpine* and its hypoglycemic effect by attenuating hepatic key enzymes of glucose metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Biochimie*, 2015, 111: 70-81.
- [51] Kappel V D, Frederico M J S, Postal B G, *et al.* The role of calcium in intracellular pathways of rutin in rat pancreatic islets: potential insulin secretagogue effect [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 702(1/3): 264-268.
- [52] Matin A, Doddareddy M R, Gavande N, *et al.* The discovery of novel isoflavone pan peroxisome proliferator-activated receptor agonists [J]. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21(3): 766-778.
- [53] Krutskaya J R, Fernando B, Omar N M C, *et al.* Hypoglycemic, antihyperglycemic and antioxidant effects of the edible plant *Anoda cristata* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 161: 36-45.
- [54] Azevedo C R, Maciel F M, Silva L B, *et al.* Isolation and intracellular localization of insulin-like proteins from leaves of *Bauhinia variegata* [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2006, 39(11): 1435-1444.
- [55] Lopez C D, Romero A R, Aguilar R, *et al.* Biochemical characterization of a new maize (*Zea mays* L.) peptide growth factor [J]. *Protein Pept Lett*, 2011, 18(1): 84-91.
- [56] Joshia B N, Hitendra M, Manasi H, *et al.* Orally active hypoglycemic protein from *Costus igneus* N. E. Br.: An *in vitro* and *in vivo* study [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2013, 436(2): 278-282.
- [57] Venancio T M, Oliveira A E E, Silva L B, *et al.* A protein with sequence homology to bovine insulin is present in the legume *Vigna unguiculata* Cowpea [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2003, 36(9): 1167-1173.
- [58] Ruan C T, Lam S H, Lee S S, *et al.* Hypoglycemic action of borapetoside A from the plant *Tinospora crispa* in mice [J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(8/9): 667-675.
- [59] Xu Z H, Gu C C, Wang K, *et al.* Arctigenic acid, the key substance responsible for the hypoglycemic activity of *Fructus Arctii* [J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(1): 128-137.
- [60] Ahmadvand H, Noori A, Dehnoo M G, *et al.* Hypoglycemic, hypolipidemic and antiatherogenic effects of oleuropein in alloxan-induced type 1 diabetic rats [J]. *Asian Pac J Trop Dis*, 2014, 4(Suppl 1): 421-425.
- [61] 金祖汉, 王香英, 毛培江, 等. 治疗糖尿病高频中药的降血糖作用研究 [J]. 中国现代应用药学杂志, 2009,



- 26(4): 267-270.
- [62] Park S, Ahn I S, Kwon D Y, *et al.* Ginsenosides Rb<sub>1</sub> and Rg<sub>1</sub> suppress triglyceride accumulation in 3T3-L1 adipocytes and enhance beta cell insulin secretion and viability in Min6 cells via PKA dependent pathways [J]. *Biosci Biotech Biochem*, 2008, 72(11): 2815-2823.
- [63] 钟振东, 王春梅, 汪 为, 等. 三七总皂苷的抗糖尿病机理及其降血糖成分研究 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2014, 45(2): 235-239.
- [64] 高 钧, 卢守四, 张 蕾, 等. 人参皂苷 Re 促进胰高血糖素样肽-1 分泌的研究 [J]. 中国药物与临床, 2011, 11(12): 1383-1385.
- [65] Han D H, Kim S H, Higashida K, *et al.* Ginsenoside Re rapidly reverses insulin resistance in muscles of high-fat diet fed rats [J]. *Metabolism*, 2012, 61(11): 1615-1621.
- [66] Suzuki Y, Hikino H. Mechanisms of hypoglycemic activity of panaxans A and B, glycans of *Panax ginseng* roots: effects on the key enzymes of glucose metabolism in the liver of mice [J]. *Phytother Res*, 1989, 3(1): 15-19.
- [67] 杨 明, 王本祥. 人参多糖降低肝糖原的作用 [J]. 中国药理学报, 1991, 12(3): 272-274.
- [68] 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.
- [69] Wang Z F, Liu Y, Sun Y J, *et al.* Structural characterization of LbGp1 from the fruits of *Lycium barbarum* L. [J]. *Food Chem*, 2014, 159: 137-142.
- [70] 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.
- [71] 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.
- [72] Hunyadi A, Martins A, Hsieh T J, *et al.* Chlorogenic acid and rutin play a major role in the *in vivo* antidiabetic activity of *Morus alba* leaf extract on type II diabetic rats [J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e50619.
- [73] 何羨霞, 苏 楠, 吴新荣. 桑叶降糖有效部位及其降糖活性研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(7): 245-248.
- [74] Zeng X Y, Zhou X, Xu J, *et al.* Screening for the efficacy on lipid accumulation in 3T3-L1 cells is an effective tool for the identification of new anti-diabetic compounds [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 84(6): 830-837.
- [75] 谢春英. 黄芪甲苷降血糖作用的实验研究 [J]. 中药材, 2010, 33(8): 1319-1320.
- [76] 吕 琳. 黄芪甲苷对高脂加链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠的降血糖作用及其作用机制 [D]. 广州: 南方医科大学, 2010.
- [77] Jiang B, Yang Y, Jin H, *et al.* Astragaloside IV attenuates lipolysis and improves insulin resistance induced by TNFalpha in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Phytother Res*, 2008, 22(11): 1434-1439.
- [78] 周云枫, 吴 勇, 欧阳静萍. 黄芪多糖对 2 型糖尿病大鼠肾组织胰岛素信号转导的影响 [J]. 武汉大学学报: 医学版, 2005, 26(2): 139-142.
- [79] 陈红英. 黄连化学成分分离及其降糖活性研究 [D]. 重庆: 西南大学, 2012.
- [80] 熊 雄, 王懿萍, 王岳峰, 等. 黄连多糖的降血糖活性研究 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(10): 2351-2353.
- [81] Jiang S, Wang Y, Ren D, *et al.* Antidiabetic mechanism of *Coptis chinensis* polysaccharide through its antioxidant property involving the JNK pathway [J]. *Pharm Biol*, 2015, 53(7): 1022-1029.
- [82] Wu K, Liang T, Duan X, *et al.* Anti-diabetic effects of puerarin, isolated from *Pueraria lobata* (Willd.), on streptozotocin-diabetogenic mice through promoting insulin expression and ameliorating metabolic function [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 60(10): 341-347.
- [83] Xiong F L, Sun X H, Gan L, *et al.* Puerarin protects rat pancreatic islets from damage by hydrogen peroxide [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 529(1/3): 1-7.
- [84] Zhang D, Gao X, Wang Q, *et al.* Kakkalide ameliorates endothelial insulin resistance by suppressing reactive oxygen species-associated inflammation [J]. *J Diabetes*, 2013, 5(1): 13-24.
- [85] Kwon D Y, Kim S, Yang H J, *et al.* The lignan-rich fractions of *Fructus Schisandrae* improve insulin sensitivity via the PPAR- $\gamma$  pathways in *in vitro* and *in vivo* studies [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 135(2): 455-462.
- [86] Zhang J, Shi L L, Zheng Y N. Dibenzyccyclooctadiene lignans from *Fructus Schisandrae chinensis* improve glucose uptake *in vitro* [J]. *Nat Prod Commun*, 2010, 5(2): 231-234.
- [87] Menichinia F, Loizzo M R, Bonesi M, *et al.* Phytochemical profile, antioxidant, anti-inflammatory and hypoglycemic potential of hydroalcoholic extracts from *Citrus medica* L. cv Diamante flowers, leaves and fruits at two maturity stages [J]. *Food Chem Toxicol*, 2011, 49(7): 1549-1555.
- [88] Taweel A M, Perveen S, Fawzy G A, *et al.* New flavane gallates isolated from the leaves of *Plicosepalus curviflorus* and their hypoglycemic activity [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(8): 1610-1615.