

天然达玛烷型皂苷降血糖作用的研究进展

张酉珍¹, 苏光悦³, 夏晓艳¹, 赵余庆^{2,3*}

1. 沈阳药科大学中药学院, 辽宁 沈阳 110016

2. 沈阳药科大学 基于靶点的药物设计与研究教育部重点实验室, 辽宁 沈阳 110016

3. 沈阳药科大学功能食品与葡萄酒学院, 辽宁 沈阳 110016

摘要: 达玛烷型皂苷属于四环三萜皂苷, 是人参属植物人参 *Panax ginseng*、三七 *P. notoginseng*、西洋参 *P. quinquefolium* 和非人参属植物绞股蓝 *Gynostemma pentaphyllum* 中的主要成分。目前研究发现, 达玛烷型皂苷具有显著的调节血糖作用, 这就为其开发利用和糖尿病及其并发症的防治提供了科学依据。综述人参、西洋参、三七和绞股蓝中达玛烷型皂苷在降血糖方面的研究进展。

关键词: 达玛烷型皂苷; 降血糖; 人参; 西洋参; 三七; 绞股蓝

中图分类号: R284; R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2016)15-2758-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.15.027

Research progress in hypoglycemic effect of natural dammarane saponins

ZHANG You-zhen¹, SU Guang-yue³, XIA Xiao-yan¹, ZHAO Yu-qing^{2,3}

1. School of Traditional Chinese Materia Medica, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

2. Key Laboratory of Structure-based Drug Design and Discovery, Ministry of Education, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

3. School of Functional Food and Wine, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

Abstract: Dammarane saponins, classified as tetracyclic triterpenoid saponins, are major components of *Panax ginseng*, *P. notoginseng*, *P. quinquefolium*, and *Gynostemma pentaphyllum*. The results of recent research have demonstrated that the dammarane saponins have a significant effect on regulating blood glucose, which provides the important value in the prevention and treatment of diabetes and its complications. In this study, we summarized the progress in the research of hypoglycemic effect of dammarane saponins in ginseng, American ginseng, notoginseng, and gynostemma pentaphyllum, providing theoretical foundation for further researching.

Key words: dammarane saponins; hypoglycemic; *Panax ginseng* C. A. Meyer; *P. quinquefolium* L.; *P. notoginseng* (Burk.) F. H. Chen; *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino

随着人们生活习惯及饮食结构的改变和发展, 糖尿病开始在全世界范围内流行起来, 成为一种危害健康的流行性慢性疾病。糖尿病是由胰岛素分泌缺陷或生理功能受损引起的、以高血糖为特征的代谢性疾病, 其按病理类型可分为 1 型糖尿病和 2 型糖尿病^[1], 尽管 2 种糖尿病的发病机制不同, 但血糖的持续升高和由于长期高血糖引发的多种威胁生命的并发症是二者共同的特征。因此, 对血糖的有效控制是预防糖尿病及其并发症的关键^[2]。传统中

药由于已有上千年的药物临床应用历史, 在糖尿病的预防和治疗方面积累了大量有价值的经验, 因此成为了国内外学者关注并研究的热点^[3]。

达玛烷型皂苷为四环三萜型皂苷, 广泛分布于人参 *Panax ginseng* C. A. Meyer、西洋参 *P. quinquefolium* L.、三七 *P. notoginseng* (Burk.) F. H. Chen 和绞股蓝 *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino 等植物中。现代研究表明, 达玛烷型皂苷对糖尿病的发生和发展有一定的预防和治疗作用^[4]。

收稿日期: 2016-03-11

作者简介: 张酉珍 (1993—), 女, 硕士在读, 食品工程专业。E-mail: zhyzh_mail@163.com

*通信作者 赵余庆 (1957—), 男, 辽宁东港人, 教授, 博士生导师, 主要从事天然药物、药食同源品的活性成分研究。

Tel: (024)23986522 E-mail: zyq4885@126.com

本文通过查阅文献,对来自人参属植物的人参、西洋参、三七和葫芦科植物绞股蓝中达玛烷型皂苷调节血糖作用及其机制的研究进展进行综述,为新型防治糖尿病药物和功能食品的开发提供参考。

1 人参中达玛烷型皂苷的降血糖作用

人参 *Ginseng Radix* 为五加科 (Araliaceae) 人参属 *Panax L.* 植物人参的干燥根及根茎,具有补益强壮等功效^[5]。现代研究表明,人参皂苷具有调节免疫力^[6]、抗肿瘤^[7]、抗衰老^[8]、治疗心血管疾病^[9]、抗老年痴呆^[10]、保护肝脏^[11]等多种药理作用,而人参对于糖尿病的治疗早在汉代张仲景的《伤寒论》中就有用人参白虎汤治疗消渴证的记载。现代研究证明,人参皂苷、人参多糖、人参糖肽、人参提取物等均有一定程度的降血糖作用^[12-14],且达玛烷型皂苷是发挥稳定调节血糖作用的主要活性成分^[15]。

1.1 对腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 及其信号通路的影响

Quan 等^[16]研究发现对高脂饮食喂养的 C57BL/6J 小鼠连续 3 周给予 20 mg/kg 的人参皂苷 Re 后,血糖水平下降了 18.9%,与高脂饮食对照组相比,胰岛素抵抗指数也下降了 31.8%。而在 HepG2 细胞中,人参皂苷 Re 能通过肝脏激酶 B1 (LKB1)-AMPK 通路抑制肝脏葡萄糖的产生,并且具有抑制脂肪生成基因的表达、激活 AMPK 磷酸化、抑制脂肪生成和葡萄糖异生基因表达的作用。Lee 等^[17]研究表明,人参皂苷 Rc 能诱导活性氧 (ROS) 的产生,从而显著提高对葡萄糖的摄取,并且诱导 AMPK 和 p38MAPK 的激活。

Kim 等^[18]对人参皂苷 Rg₁ 的降血糖作用进行了研究,发现人参皂苷 Rg₁ 能够剂量依赖性地抑制肝脏葡萄糖的产生,并可时间-浓度依赖性地诱导 LKB1、AMPK 和胰腺 β 细胞关键调控因子 (FoxO1) 的磷酸化。Yuan 等^[19]还对人参皂苷 Rg₂ 进行了研究,结果表明人参皂苷 Rg₂ 通过糖原合成酶激酶-3 (GSK3b) 对 cAMP 效应元件 (CRE) 转录活性的抑制以及直接与小异二聚体伴侣分子 (SHP) 的相互作用,参与调节了环磷酸腺苷效应元件结合蛋白 (CREB) 介导的肝脏葡萄糖异生过程,并通过 AMPK 诱导的 GSK3b 磷酸化和 SHP 基因的表达抑制了肝脏葡萄糖的产生。另外,他们对 20(S)-人参皂苷 Rg₃ 的研究结果表明,在 HIT-T15 细胞中,20(S)-人参皂苷 Rg₃ 可剂量依赖性地促进胰岛素的分泌;对 ICR 小鼠进行口服糖耐量测试,在给 20(S)-

人参皂苷 Rg₃ 30 min 后胰岛素分泌增加,血糖水平受到了抑制。另外,在 C2C12 肌小管中,20(S)-和 20(R)-Rg₃ 都可使 AMPK 发生磷酸化,而 20(R)-Rg₃ 的作用效果较弱^[20]。

1.2 对 PPAR 途径的影响

Gao 等^[21]研究发现,人参皂苷 Re 通过激活过氧化物酶体增殖物激酶受体- γ (PPAR- γ) 通路直接增加 PPAR- γ 2 及其应答基因、脂联素、胰岛素受体底物 (IRS-1)、Ap2 蛋白的表达,抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的产生,并且刺激葡萄糖转运蛋白 (GLUT4) 的转运以增加 3T3-L1 脂肪细胞对葡萄糖的摄取和分配。

1.3 对脂肪细胞葡萄糖转运体 (GLUTs) 的作用

Shang 等^[22]研究发现,在 3T3-L1 脂肪细胞和 C2C12 肌管中,人参皂苷 Rb₁ 可以时间-剂量依赖性地激活底物和胰岛素介导的葡萄糖摄取,能够促进 GLUT1 和 GLUT4 在细胞表面的转移。尚文斌等^[23]给予雄性 db/db 糖尿病小鼠人参皂苷 Rb₁ 14 d 后,小鼠的空腹血糖 (mmol/L) 和胰岛素水平 (μ g/L) 均下降,胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 也有明显地改善。而在脂肪细胞中发现人参皂苷 Rb₁ 能上调 GLUT1 和 GLUT4 的表达,促进苏氨酸蛋白激酶 (AKT) 磷酸化和激活胰岛素信号通路,促进 3T3-L1 脂肪细胞中葡萄糖的消耗。王雨彬等^[24]用 SD 大鼠建立 2 型糖尿病模型,并给予人参皂苷 Re、Rg₁ 和 Rb₁,通过测定肝脏组织中磷脂酰肌醇激酶 (PI3K) 和肌肉、脂肪组织中 GLUT4 的量,发现人参皂苷能促进肝脏组织中 PI3K 的磷酸化,而在肌肉组织中能促进 GLUT4 的表达,提高组织对葡萄糖的利用。

1.4 改善胰岛素抵抗

Lee 等^[25]研究发现,单次 iv 1 mg/kg 人参皂苷 Rh₂ 能显著降低高果糖饮食小鼠的血糖水平和血浆胰岛素水平。张志国^[26]通过实验观察了人参皂苷 Re 对 3T3-L1 脂肪细胞糖代谢的影响,发现人参皂苷 Re 呈时间和剂量依赖性地促进 3T3-L1 脂肪细胞利用葡萄糖,并可部分逆转 TNF- α 诱导的 3T3-L1 脂肪细胞的胰岛素抵抗。胡翠华等^[27]通过实验发现人参二醇组皂苷 (PDS) 可降低实验型 2 型糖尿病大鼠的血糖,提高胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗。

1.5 其他

郑毅男等^[28]研究发现人参皂苷 Re 在 5 mg/mL 浓度下对 α -淀粉酶活性的抑制率为 45.5%,并且人参皂苷 Re 对糖尿病大鼠血糖浓度有明显抑制作用,

给药组大鼠血糖增加量也明显低于模型组。冯劫^[29]用四氧嘧啶法造糖尿病小鼠模型,观察人参皂苷 Rg_1 的降糖作用,结果发现人参皂苷 Rg_1 可显著降低糖尿病小鼠的非空腹血糖水平,并且能增强肌肉组织对葡萄糖的利用能力,促进肌糖原的合成。孟凡丽等^[30]研究了人参皂苷 Rb_3 对链脲霉素诱导的糖尿病小鼠的作用,发现 30 mg/kg 人参皂苷 Rb_3 对小鼠空腹血糖有显著的降低作用,且与盐酸二甲双胍相近,并且能够提高糖尿病小鼠的胰岛素水平。高钧等^[31]研究发现人参皂苷 Re 能促进肠道分泌胰高血糖素样肽-1,从而发挥其降血糖作用。陈冬梅等^[32]对人参果皂苷注射液(IGFS)的降血糖机制进行了探讨,发现其对四氧嘧啶和肾上腺素诱导的高血糖小鼠均具有明显的降血糖作用。Xie 等^[33]发现人参皂苷 Re 能显著降低 ob/ob 鼠的空腹血糖,葡萄糖曲线下面积(AUC)与模型组相比减少了 17.8%,由给药前的 779 mg/mL·min 下降到了 640 mg/mL·min (给药 12 d 后)。并且人参皂苷 Re 还能明显改善葡萄糖耐受和胰岛素敏感性。Wang 等^[34]研究表明,人参皂苷 Rh_2 对 C57BL/6J 小鼠显示出改善血糖和葡萄糖耐受、增加血清胰岛素水平和促进 β 细胞增殖的作用。同时显示,人参皂苷 Rh_2 通过对 Akt/Foxo1/PDX1 信号通路的调节和细胞周期蛋白的调控逆转了受损 β 细胞的生长趋势。Xiong 等^[35]对 Long Evans 糖尿病大鼠连续给予人参皂苷 Rb_1 4 周后,给药组大鼠空腹血糖浓度显著降低,糖耐量也有明显改善;给予人参皂苷 Rb_1 的大鼠胰岛素 AUC 与对照组相比减少了 30%。Cho 等^[36]利用表面增强激光解析/电离-飞行时间质谱(SELDI-TOF-MS)和生物信息学技术,对给予人参皂苷 Re 2 周后链脲霉素糖尿病大鼠的抗糖尿病作用进行研究,首次发现 C-反应蛋白(CRP)能够在人参皂苷 Re 的作用下被改变,证实了人参皂苷 Re 能通过减轻炎症反应从而发挥对糖尿病及其并发症的治疗作用。Yang 等^[37]研究了 8 种人参皂苷对 α -糖苷酶和 2 型糖尿病新靶点——蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B) 的抑制作用,结果表明 20(R)-达玛烷-3 β ,6 α ,12 β ,20,25-五醇(25-OH-PPT)显示出比阿卡波糖和硫酸钠(Na_3VO_4)更强的抑制活性。

2 西洋参中达玛烷型皂苷的降血糖作用研究

西洋参与人参同属于五加科人参属植物,在西洋参果提取物、西洋参浆果和西洋参叶等的研究

中发现,它们对模型小鼠均有调节血糖的作用^[38-40]。西洋参提取物及西洋参结合二甲双胍在糖尿病临床治疗方面安全而有效^[41-42]。尚广巍^[43]对西洋参活性成分干预胰岛素抵抗脂肪细胞模型的作用机制进行了研究,通过葡萄糖消耗实验,确定了西洋参中 20(R)- Rb_1 、20(R)- Rb_2 等成分为西洋参中干预胰岛素抵抗的活性成分。这些成分能使胰岛素抵抗 3T3-L1 脂肪细胞中细胞因子浓度降低,说明西洋参具有改善胰岛素抵抗的作用。

3 三七中达玛烷型皂苷的降血糖作用

三七是五加科(Araliaceae)人参属植物 *P. notoginseng* (Burk.) F. H. Chen 的干燥根茎,具有活血化瘀、祛瘀止痛的功效^[44]。20 世纪 90 年代,有学者发现三七皂苷 C_1 (人参皂苷 Rg_1) 对四氧嘧啶模型小鼠具有降血糖作用,并推测其降糖机制可能是直接促进葡萄糖的利用、氧化、糖原合成等糖代谢通路^[45]。此后的研究中,李若楠等^[46]通过高脂、高胆固醇及链脲霉素诱导的方法构建了 2 型糖尿病大鼠模型,证明三七中的人参皂苷 Rb_1 可调控肝组织内源性巯醇抗氧化物(酶)的水平,使模型大鼠的胰岛素抵抗有了明显的改善。

Yang 等^[47]研究了三七总皂苷对遗传性 2 型糖尿病 KK-Ay 鼠的降血糖机制及其有效成分,对 KK-Ay 鼠分别注射三七总皂苷,人参皂苷 Re 、 Rd 、 Rg_1 、 Rb_1 和三七皂苷 R_1 ,通过对空腹血糖和葡萄糖耐受等指标的测定,发现三七总皂苷的作用效果显著,并且人参皂苷 Rb_1 是三七总皂苷中的主要活性成分。随后国内也有相应的文献报道并得到相同结论^[48]。杨昌永等^[49]研究发现, KK-Ay 鼠 ip 三七皂苷后的一个月时间里,实验鼠的空腹血糖、血清胰岛素和胰岛素抵抗指数显著降低,糖耐量也有明显改善。Li 等^[50]从三七叶中得到了 3 个新达玛烷型三萜皂苷化合物,分别是三七皂苷 LX、三七皂苷 LY 和三七皂苷 FZ。其中三七皂苷 LY [(20S,23R)-3 β -羟基-12 β ,23-环氧-达玛烷-24-烯-20-O- α -L-呋喃阿拉伯糖基-(1 \rightarrow 6)- β -D-吡喃葡萄糖苷]、20(R)-原人参二醇、20(R)- Rh_2 和 20(S)-Mc 均能有效地抑制 PTP1B 的活性。

4 绞股蓝中达玛烷型皂苷的降血糖作用

绞股蓝为葫芦科绞股蓝属植物,是目前已知的五加科植物以外含有人参皂苷的植物,绞股蓝皂苷主要为达玛烷型皂苷^[51]。林臻桢等^[52]研究了绞股蓝皂苷对四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠的降血糖作用,

结果显示绞股蓝皂苷各剂量组均能明显降低实验性糖尿病小鼠的血糖水平,促进肝糖原的合成。Sillard 等^[53]在绞股蓝中分离得到了 1 种新的达玛烷型皂苷,命名为 phanoside,大鼠给予该化合物后葡萄糖耐受有所改善,血浆胰岛素水平提高,并且刺激了胰岛细胞释放胰岛素,在体内和体外实验中均表现出潜在的促进胰岛素分泌作用。

另外,Zhang 等^[54]探究了绞股蓝总皂苷的水解产物(3 个新化合物和 12 个已知三萜化合物)对 PTP1B 的抑制活性,其中 5 个化合物化合物(gypensapogenin A、B、E、G, 3 β -hydroxyetio-17 β -dammaranic acid)的抑制作用显著且呈剂量依赖性,可作为潜在的抗糖尿病药物。Bai 等^[55]从绞股蓝总皂苷的酸水解产物中得到 3 个达玛烷型四环三萜类化合物(2 个已知化合物,1 个新化合物),其中 2 个已知化合物对猪胰腺脂肪酶显示出一定的抑制活性,而该脂肪酶的活性与对糖尿病动物模型的降血糖作用有关。

5 结语

通过对国内外文献的查阅和整理,发现目前研究最深入、发表文献数目最多的是人参属植物人参中的达玛烷型皂苷,如三醇型人参皂苷 Re、Rg₁、Rg₂和二醇型人参皂苷 Rb₁、Rb₂、Rh₂。特别是对三醇型人参皂苷 Re 降血糖作用的研究(多种动物模型和多个作用靶点)较多。另外,研究表明,达玛烷型皂苷显示出较强的 PTP1B 抑制活性,这对防治 2 型糖尿病靶点抑制剂药物的开发具有重要的意义。

由此可见,达玛烷型皂苷作为一类重要的天然产物,其降血糖作用的开发利用将为糖尿病治疗药物的研发提供新的思路。今后应当从多种动物系和新模型开展体内外研究和临床试验,并从分子水平甚至基因水平阐明其作用靶点或通路,为研制出更多新型、安全、低毒、稳定、高效的靶点降糖药物和功能食品提供有价值的参考和依据。

参考文献

- [1] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. *Diabetes Care*, 2007, 1(1): S42-S47.
- [2] Attele A S, Zhou Y P, Xie J T, et al. Antidiabetic effects of *Panax ginseng* berry extract and the identification of an effective component [J]. *Diabetes*, 2002, 51(6): 1858-1851.
- [3] Li W, Zhang M, Gu J, et al. Hypoglycemic effect of

protopanaxadiol-type ginsenosides and compound K on type 2 diabetes mice induced by high-fat diet combining with streptozotocin via suppression of hepatic gluconeogenesis [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(1): 192-198.

- [4] 刘军华. 达玛烷型三萜类似物的设计、合成与构效关系研究及多组分方法学研究 [D]. 上海: 华东理工大学, 2013.
- [5] 杨秀伟. 人参中三萜类化学成分的研究 [J]. *中国现代中药*, 2016, 18(1): 7-15.
- [6] 周英武, 彭桂英, 葛东宇, 等. 人参皂苷 Rg₁ 对 BALB/c 小鼠免疫调节作用的实验研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2011, 26(5): 1232-1234.
- [7] 赵琛, 苏光悦, 赵余庆. 人参皂苷及其衍生物抗结肠癌作用及机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2015, 46(16): 2477-2483.
- [8] 程俊霖. 人参皂苷对衰老小鼠皮肤和人角质形成细胞的抗衰老研究 [D]. 成都: 四川大学, 2005.
- [9] 霍记平, 黄凯, 赵志刚, 等. 人参皂苷对心血管疾病的药理作用和药代动力学特征 [J]. *药品评价*, 2014, 11(18): 11-15.
- [10] 邵碧霞, 白洁, 孙文虹, 等. 人参根和茎叶皂苷对大鼠学习记忆功能的影响 [J]. *中草药*, 2005, 36(6): 895-898.
- [11] Park K H, Shin H J, Song Y B. Possible role of ginsenoside Rb₁ on regulation of rat liver triglycerides [J]. *Biol Pharm Bull*, 2002, 25(4): 457-460.
- [12] 陈学文, 杨铭, 于德伟, 等. 人参糖肽对糖尿病气阴两虚证大鼠降血糖作用及其机制研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2014, 49(21): 1903-1907.
- [13] 王俊霞, 张丽, 杨泽, 等. 人参醇提物对糖尿病小鼠模型的治疗机理研究 [J]. *北京中医药*, 2011, 30(2): 146-149.
- [14] Jiang S, Du P, An L P, et al. Effects of compound K on hyperglycemia and insulin resistance in rats with type 2 diabetes mellitus [J]. *Fitoterapia*, 2014, 95(10): 58-64.
- [15] 王雨秣. 用高胰岛素正糖钳夹技术研究人参皂甙对 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠中 PI3K 的影响 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2011, 34(1): 46-47.
- [16] Quan H Y, Yuan H D, Jung M S, et al. Ginsenoside Re lowers blood glucose and lipid levels via activation of AMP-activated protein kinase in HepG2 cells and high-fat diet fed mice [J]. *Int J Mol Med*, 2012, 29(1): 73-80.
- [17] Lee M S, Yoon S, Kwon D Y, et al. Ginsenoside Rc, an active component of *Panax ginseng*, stimulates glucose uptake in C2C12 myotubes through an AMPK-dependent mechanism [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 127(3): 771-776.

- [18] Kim S J, Yuan H D, Chung S H. Ginsenoside Rg₁ suppresses hepatic glucose production via AMP-activated protein kinase in HepG2 cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(2): 325-328.
- [19] Yuan H D, Kim D Y, Quan H Y, *et al.* Ginsenoside Rg₂ induces orphan nuclear receptor SHP gene expression and inactivates GSK3b via AMP-activated protein kinase to inhibit hepatic glucose production in HepG2 cells [J]. *Chem-Biol Interact*, 2012, 195(1): 35-42.
- [20] Park M W, Ha J, Chung S H. 20 (S)-Ginsenoside Rg₃ enhances glucose-stimulated insulin secretion and activates AMPK [J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(4): 748-751.
- [21] Gao Y, Yang M F, Zhang H L, *et al.* Ginsenoside Re reduces insulin resistance through activation of PPAR- γ pathway and inhibition of TNF- α production [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147(2): 509-516.
- [22] Shang W B, Yang Y, Zhou L B, *et al.* Ginsenoside Rb₁ stimulates glucose uptake through insulin-like signaling pathway in 3T3-L1 adipocytes [J]. *J Endocrinol*, 2008, 198(3): 561-569.
- [23] 尚文斌, 郭超, 赵娟, 等. 人参皂苷 Rb₁ 通过上调脂肪组织葡萄糖转运体促进葡萄糖消耗 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(22): 4448-4452.
- [24] 王雨菘, 孙佳琦, 刘毓敏. 人参皂苷对胰岛素抵抗大鼠模型中 GLUT4 和 PI3K 表达的影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 6(11): 234-237.
- [25] Lee W K, Kao S T, Liu I M, *et al.* Ginsenoside Rh₂ is one of the active principles of *Panax ginseng* root to improve insulin sensitivity in fructose-rich chow-fed rats [J]. *Horm Metab Res*, 2007, 39(5): 347-354.
- [26] 张志国. 人参皂苷 Re 改善胰岛素抵抗的机制研究 [D]. 上海: 中国科学院上海生命科学研究院, 2007.
- [27] 胡翠华, 徐华丽, 于晓风, 等. 人参二醇组皂苷对实验型 2 型糖尿病大鼠血糖及血脂代谢的影响 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2006, 32(6): 1004-1008.
- [28] 郑毅男, 李慧萍, 张晶, 等. 人参提取物及人参皂苷 Re 对糖尿病大鼠降血糖作用的观察 [A] // 第八届全国中药和天然药物学术研讨会与第五届全国药用植物和植物药学术研讨会论文集 [C]. 武汉: 中国药学会, 2005.
- [29] 冯劼. 人参皂苷 Rg₁ 对四氧嘧啶致小鼠糖尿病降糖作用的研究 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(11): 2427-2429.
- [30] 孟凡丽, 苏晓田, 郑毅男. 人参皂苷 Rb₃ 对糖尿病模型小鼠的降血糖和抗氧化作用 [J]. 华南农业大学学报, 2013, 34(4): 553-557.
- [31] 高钧, 卢守四, 张蕾, 等. 人参皂苷 Re 促进胰岛血糖素样肽-1 分泌的研究 [J]. 中国药物与临床, 2011, 11(12): 1383-1385.
- [32] 陈冬梅, 睢诚, 曲绍春, 等. 参果皂苷注射液对实验性高血糖的影响 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2007, 33(4): 647-650.
- [33] Xie J T, Mehendale S R, Yuan C S, *et al.* Anti-diabetic effect of ginsenoside Re in ob/ob mice [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1740(3): 319-325.
- [34] Wang Y, Wang H, Liu Y, *et al.* Antihyperglycemic effect of ginsenoside Rh₂ by inducing islet β -cell regeneration in mice [J]. *Horm Metab Res*, 2012, 44: 33-40.
- [35] Xiong Y, Shen L, Liu K J, *et al.* Antiobesity and antihyperglycemic effects of ginsenoside Rb₁ in rats [J]. *Diabetes*, 2010, 59(11): 2505-2512.
- [36] Cho W C, Yip T T, Chung W S, *et al.* Altered expression of serum protein in ginsenoside Re-treated diabetic rats detected by SELDI-TOF MS [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 108(2): 272-279.
- [37] Yang N, Zhang S N, Zhao Y Q, *et al.* The inhibition of α -glycosidase and protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) activities by ginsenosides from *Panax ginseng* C. A. Meyer and simultaneous determination by HPLC-ELSD [J]. *J Funct Foods*, 2016, 23: 188-197.
- [38] Xie J T, Wu J A, Huang C S, *et al.* Anti-hyperglycemic effect of the polysaccharides fraction from American ginseng berry extract in ob/ob mice [J]. *Phytomedicine*, 2004, 11(2/3): 182-187.
- [39] Xie J T, Wang C Z, Ni M, *et al.* American ginseng berry juice intake reduces blood glucose and body weight in ob/ob mice [J]. *J Food Sci*, 2007, 72(8): S590-S594.
- [40] Xie J T, Yuan C S, Wu J A, *et al.* American ginseng leaf: ginsenoside analysis and hypoglycemic activity [J]. *Pharmacol Res*, 2004, 49(2): 113-117.
- [41] Mucalo I, Jovanovski E, Vuksan V. American ginseng extract (*Panax quinquefolius* L.) is safe in long-term use in type 2 diabetic patients [J]. *Evid-Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014(2): 1-6.
- [42] 周波, 黄春, 李青, 等. 西洋参联合二甲双胍对糖尿病患者 HbA_{1C}、FPG、CRP 的影响 [J]. 中医药导报, 2015, 21(4): 88-90.
- [43] 尚广巍. 西洋参活性成分干预胰岛素抵抗脂肪细胞模型的作用机理研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2011.
- [44] 侯少贞, 蒋东旭, 谢芳一, 等. 三七水提物治疗 2 型糖尿病大鼠的实验研究 [J]. 广东药学院学报, 2011, 27(4): 404-408.
- [45] 贡云华, 蒋家雄, 李泽, 等. 三七皂苷 C₁ 对四氧嘧啶糖尿病小鼠的降血糖作用 [J]. 药学报, 1991, 26(2): 81-85.

- [46] 李若楠, 桂莉, 郭家智. 三七皂苷 Rb₁ 改善 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的作用研究 [J]. 中国民族民间医药, 2012, 21(8): 1-9.
- [47] Yang C Y, Wang J, Zhao Y, *et al.* Anti-diabetic effects of *Panax notoginseng* saponins and its major anti-hyperglycemic components [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 130(2): 231-236.
- [48] 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, 2014, 45(2): 235-239.
- [49] 杨昌永, 谢珍国, 程微波, 等. 三七皂苷对 KK-Ay 鼠的降糖减肥及肾病变保护作用 [J]. 中药材, 2009, 32(10): 1571-1576.
- [50] Li D W, Cao J Q, Zhao Y Q, *et al.* New dammarane-type triterpenoids from the leaves of *Panax notoginseng* and their protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activity [J]. *J Ginseng Res*, 2014, 38(1): 28-33.
- [51] 闫乃龙, 李振麟, 郑宏亮. 绞股蓝中的达玛烷型三萜皂苷 [J]. 科技致富向导, 2011(24): 379.
- [52] 林臻楨, 陈彤. 绞股蓝皂甙对实验性糖尿病小鼠的降糖作用研究 [J]. 龙岩学院学报, 2011, 29(增刊): 51-53.
- [53] Norberg A, Hoa N K, Liepinsh E, *et al.* A novel insulin-releasing substance, phanoside, from the plant *Gynostemma pentaphyllum* [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(40): 41361-41367.
- [54] Zhang X S, Cao J Q, Zhao Y Q, *et al.* Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory effect by dammarane-type triterpenes from hydrolyzate of total *Gynostemma pentaphyllum* saponins [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23(1): 297-300.
- [55] Bai M S, Gao J M, Zhang G, *et al.* Bioactive dammarane-type triterpenoids derived from the acid hydrolysate of *Gynostemma pentaphyllum* saponins [J]. *Food Chem*, 2010, 119(1): 306-310.