

绞股蓝治疗糖尿病的效应成分群及作用机制研究进展

诸夔妞¹, 寿旗扬², 田雨闪³, 谷贵章¹, 胡奇杰¹, 杨红霞¹, 陈晓平¹, 王新财^{1*}

1. 湖州市食品药品检验研究院, 浙江 湖州 313000

2. 浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 310053

3. 中国药科大学 江苏省中药评价与转化重点实验室, 江苏 南京 211198

摘要: 糖尿病是一种以慢性高血糖为主要特征的代谢性疾病。绞股蓝 *Gynostemma pentaphyllum* 作为传统的药食两用中药品种之一, 具有多种药理活性。近年来, 绞股蓝在治疗糖尿病方面的研究取得了较大进展, 其作用机制的研究也日趋深入。对 2004 年以来绞股蓝及绞股蓝皂苷、多糖、粗提物等效应成分群治疗糖尿病的药理作用, 以及绞股蓝抑制糖苷酶活性、改善胰岛素抵抗、调节糖脂代谢、调节肠道菌群、抗氧化等几种可能的作用机制进行了综述, 以期对绞股蓝治疗糖尿病的活性成分及分子机制的进一步研究和绞股蓝的开发和应用提供参考。

关键词: 绞股蓝; 效应成分群; 糖尿病; 降血糖; 作用机制

中图分类号: R282 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)08-2248-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.08.036

Research progress on bioactive component groups and mechanisms of *Gynostemma pentaphyllum* for treatment of diabetes

ZHU Kui-niu¹, SHOU Qi-yang², TIAN Yu-shan³, GU Gui-zhang¹, HU Qi-jie¹, YANG Hong-xia¹, CHEN Xiao-ping¹, WANG Xin-cai¹

1. Huzhou Institute for Food and Drug Control, Huzhou 313000, China

2. The 2nd Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

3. Jiangsu Key Laboratory of TCM Evaluation and Translational Research, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract: Diabetes mellitus is a systemic metabolic disease characterized by chronic hyperglycemia. *Gynostemma pentaphyllum* served as one of the traditional Chinese medicinal and edible herbs has a variety of pharmacological properties. In recent years, great progress has been achieved on the treatment of diabetes, and the research on its potential mechanisms are gradually deepened. In this study, the antidiabetic effects of *G. pentaphyllum* and the bioactive component groups including gypenosides, polysaccharides and crude extracts, and the possible molecular mechanisms, such as inhibiting glycosidase activity, improving insulin resistance, anti-oxidation, regulating glycolipid metabolism and gut microbiota, were summarized from 2004 to 2019. This review provides the guidance for the further study on the active components and molecular mechanisms in treating diabetes, and the reference for the development and application of *G. pentaphyllum*.

Key words: *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino; bioactive component groups; diabetes; hypoglycemic effect; mechanisms

糖尿病是一种遗传因素和环境因素长期共同作用所致的慢性代谢性疾病, 已成为目前严重危害人类健康的第 3 大类疾病。据国际糖尿病联合会统计, 2017 年全球糖尿病患者人数达 4.25 亿, 其中我国约

有 1.14 亿, 占比高达 26.8%, 预计到 2045 年, 全球糖尿病患者可能达到 6.29 亿^[1]。目前口服降血糖的药物以磺酰脲类和双胍类为主, 这些药物的降糖效果明显, 但副作用较大, 严重时可能会导致酮尿

收稿日期: 2019-11-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81873047); 湖州市公益性技术应用研究重点项目 (2018GZ03)

作者简介: 诸夔妞 (1988—), 男, 工程师, 硕士研究生, 主要从事中药治疗代谢相关疾病药效及机制研究。

Tel: 18367276953 E-mail: zhukuiniu08@163.com

*通信作者 王新财, 男, 主任药师, 主要从事药物分析及药理学相关研究。Tel: (0572)2750801 E-mail: clerk2003@sohu.com

和乳酸中毒^[2]；长期使用胰岛素又会导致机体胰岛素受体敏感性降低，产生胰岛素抵抗（insulin resistance, IR），最终使病情加重^[3]。近年来，天然药物因其疗效持久、副作用小等特点吸引了越来越多的目光。因此，从天然药物中寻找用于治疗糖尿病的安全有效药物已引起了医药科技工作者的广泛关注。

绞股蓝 *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino 为葫芦科绞股蓝属多年生草质藤本植物，以全草供药食两用，早在 1986 年就被列在国家科学技术委员会“星火计划”中待开发的 5 种名贵中药材之首，素有“南方人参”的美誉。药理学研究表明，绞股蓝具有降血糖、调血脂、抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多种功效^[4-7]。近年来，研究者在中药资源中寻求具有抗糖尿病活性的成分研究已经取得了较大进展，而绞股蓝正是研究的热点之一。绞股蓝含有皂苷、多糖、黄酮、氨基酸等多种成分，而关于抗糖尿病的研究主要集中于绞股蓝皂苷类、多糖类、粗提物及其复方；其作用机制包括抑制糖苷酶活性、改善 IR、调节糖脂代谢、调节肠道菌群、抗氧化等，然而目前尚缺乏关于绞股蓝治疗糖尿病的作用及机制研究的系统整理。因此，本文综述了 2004 年以来绞股蓝及其相关效应成分群治疗糖尿病的药理作用及作用机制，旨在为糖尿病的防治提供思路、为绞股蓝的深度开发提供参考。

1 绞股蓝及其相关效应成分群的抗糖尿病作用

1.1 绞股蓝皂苷

绞股蓝全草中皂苷类成分质量分数为 2%~10%，主要以达玛烷型三萜皂苷类存在。目前，绞股蓝总皂苷（gypenosides, GPS）已被开发成中成药用于治疗高脂血症，且越来越多的国内外研究表明，GPS 亦能够调节血糖，治疗糖尿病。Megalli 等^[8]研究发现，GPS（250 mg/kg）能够降低肥胖型 Zucker 大鼠血糖水平，下调口服糖耐量试验（oral glucose tolerance test, OGTT）数值，但对于瘦型 Zucker 大鼠和正常 SD 大鼠的 OGTT 值几乎无影响，提示 GPS 可能是通过提高胰岛素受体的敏感性来减轻 IR 的。Ge 等^[9]研究表明，GPS（100 mg/kg）可显著降低链脲佐菌素（streptozotocin, STZ）诱导的糖尿病大鼠血糖水平，阻止体质量的明显下降。林臻桢等^[10]在探讨 GPS 对四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠的降糖作用时发现，GPS（250、350 mg/kg）能有效降低小鼠空腹血糖（fasting blood glucose,

FBG），提高肝糖原的合成。高脂饲料结合小剂量 STZ 诱导的 2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus, T2DM）小鼠 ig 给予 GPS（280 mg/kg）后，其血糖水平显著下降^[11]。GPS（300 mg/kg）亦可改善 Goto-Kakizaki（GK）大鼠的葡萄糖耐量，升高血浆胰岛素水平，刺激离体的 GK 大鼠胰岛细胞分泌胰岛素，说明 GPS 抗糖尿病作用与促进胰岛素的释放有关，且该作用可能是通过 K-ATP 通道、L 型 Ca^{2+} 通道和蛋白激酶 A 系统介导的，同时也依赖于百日咳毒素敏感的 Ge 蛋白^[12]。研究表明 GPS 能够降低 T2DM 合并非酒精性脂肪性肝病（T2DM-NAFLD）大鼠 FBG，降低 OGTT 数值及血液中胰岛素水平并呈剂量依赖性^[13-14]。赵涛等^[15]证实，GPS（200、400 mg/kg）可明显改善 T2DM 大鼠出现的 IR。相关性分析结果显示，胰岛素抵抗指数（homeostasis model assessment-insulin resistance index, HOMA-IR）与 FBG、糖化血红蛋白（hemoglobin A1c, HbA1c）、游离脂肪酸（free fatty acid, FFA）、三酰甘油（triacylglycerol, TG）、总胆固醇（total cholesterol, TC）和低密度脂蛋白-胆固醇（low density lipoprotein cholesterol, LDL-C）呈明显的正相关，与高密度脂蛋白-胆固醇（high density lipoprotein cholesterol, HDL-C）及体质量呈明显的负相关。此外，潘泓等^[16]采用摘除单侧肾脏联合 STZ 法改良复制大鼠糖尿病肾病模型，ig 给予 GPS（1 g/kg）第 4、6、8 周后，血糖均显著降低。

研究还发现，GPS（40 mg/kg）和葡萄籽原花青素（GSP, 40 mg/kg）联合使用，可有效降低 ICR 小鼠的 HOMA-IR，增强糖耐量，提高肝葡萄糖激酶（glucokinase, GK）活性及肝糖原浓度。同时，GPS 和 GSP（各 6.25 $\mu\text{g/mL}$ ）联合使用能明显升高肝癌 HepG2 细胞对葡萄糖的摄取，改善 IR^[17]。GPS（0.5 g/kg）联合银杏叶提取物（0.1 g/kg）可通过调节糖脂代谢，减少肝组织 TG 沉积，保护肝细胞，调整 β 氧化，从而达到治疗 T2DM-NAFLD 的目的^[18-19]。Norberg 等^[20]研究证明，绞股蓝中达玛烷型皂苷 phanoside 在体内外实验中均能促进胰岛素的释放，且呈剂量依赖性。同时，利用离体的 Wistar 和自发性 T2DM 大鼠胰岛细胞进行机制研究，结果显示 phanoside 可能通过作用于 K-ATP 通道和 L 型 Ca^{2+} 通道的远端来增加胰岛素的分泌^[21]。Lundqvist 等^[22]从绞股蓝提取物中分离得到 27 种达玛烷型皂苷，采用离体的 GK 大鼠胰岛细胞评价 27 种化合物的促胰

胰岛素分泌活性。其中, gylongiposide I 表现出葡萄糖依赖的胰岛素释放效果, 且在高葡萄糖水平下呈现剂量依赖性。

1.2 绞股蓝多糖

魏守蓉等^[23]研究发现, 绞股蓝多糖(*Gynostemma pentaphyllum* polysaccharides, GPP) 对体外 α -淀粉酶具有较强的抑制作用, 同时可促进四氧嘧啶诱导的高血糖大鼠胰岛素的释放或促进急性胰岛炎恢复, 延缓碳水化合物在小肠吸收, 进而降低高血糖大鼠 FBG 及增加葡萄糖耐受性。同样, 杜小燕等^[24]采用高糖高脂饲料结合小剂量 STZ 制备大鼠 T2DM 模型, 发现 GPP 可显著降低大鼠 FBG, 改善 OGTT 值, 说明 GPP 对实验性糖尿病大鼠有明显的降血糖作用。Wang 等^[4]从绞股蓝中提取出 1 种多糖, 能够显著降低糖尿病小鼠 FBG 水平, 且对 α -葡萄糖苷酶表现出抑制活性并呈现剂量依赖性。此外, 可抑制人结直肠腺癌 Caco-2 细胞对葡萄糖的吸收, 影响葡萄糖转运体 2 蛋白的表达。姜羌美等^[25]发现, 联合应用 GPP 与普罗布考(各 200 mg/kg) 较单独使用普罗布考(200 mg/kg) 对于降低糖尿病肾病大鼠血糖及炎性介质具有更好的效果。

1.3 绞股蓝粗提物

Fitzenberger 等^[26]采用高通量生存分析法, 将秀丽隐杆线虫暴露于 10 mmol/L 葡萄糖下并与绞股蓝粗提物(*Gynostemma pentaphyllum* crude extracts, GPE) 共孵育 48 h 后测定存活率。结果显示, GPE 能够逆转葡萄糖毒性, 提高线虫的生存能力。黄晓飞等^[27]研究绞股蓝不同组分对高血糖小鼠血液各项生化指标的影响时发现, GPE 及经大孔树脂色谱的 90%乙醇洗脱部位均能降低糖尿病小鼠血糖值, 缓解“三多一少”的症状。Norberg 等^[20]研究发现, GPE 可促进离体的大鼠胰岛细胞分泌胰岛素。Hoa 等^[28]在对 8 种中药的降血糖作用筛选时发现, ip (300 mg/kg) 或 ig (1.5 g/kg) 给予 GPE 均能够降低正常小鼠血糖水平, 同时 ig 给予 GPE (1 g/kg) 可有效抑制正常小鼠 OGTT 试验期间血糖的升高。欧守珍等^[29]研究表明, GPE (1、2、4 g/kg) 均能显著降低四氧嘧啶诱发的糖尿病小鼠血糖水平, 还能明显抑制葡萄糖引起的小鼠血糖升高。董义等^[30]研究表明, GPE 具有明显的辅助降血糖功效, 可作为辅助降血糖功能食品的原料。此外发现 GPE 1.6 g/kg 能够显著降低 GK 大鼠 FBG 水平, 提高葡萄糖耐受能力, 降低葡萄糖曲线下面积, 减少腹腔内丙

酮酸耐受性实验中葡萄糖生成量, 降低大鼠肝糖输出和肝糖原含量, 但对糖原合成酶活性无影响, 提示 GPE 改善肝脏胰岛素敏感性可能与抑制糖异生有关^[31]。临床研究发现, 糖尿病患者服用格列齐特 (30 mg/d) 4 周后, 分别改用 GPE 或安慰剂治疗 8 周 (6 g/d), GPE 组与对照组患者 FBG 分别下降了 (2.9 $\pm$ 1.7)、(0.9 $\pm$ 0.6) mmol/L; GPE 组患者 OGTT 数值显著降低, HbA1c 水平下降约 2%, 而对照组只下降了 0.7%^[32]。另外, 绞股蓝水煎剂可显著降低 NAFLD 患者血清胰岛素水平及 HOMA-IR^[33]。绞股蓝茶能够降低糖尿病患者血糖水平, 且该作用是在循环胰岛素水平没有任何重大变化的情况下实现的, 说明绞股蓝能够通过改善胰岛素敏感性发挥抗糖尿病作用^[34-35]。

1.4 绞股蓝复方

研究表明, 由黄芪、绞股蓝等组成的芪蓝糖脂宁胶囊不仅能调节血脂, 还能够明显降低大鼠血糖, 改善肝脏、胰腺的病理损害^[36]。糖 1 号方由黄芪、绞股蓝、茯苓等组成, 其对于治疗糖耐量异常具有良好的临床效果, 可显著改善糖代谢, 降低餐后血糖和血脂水平, 减轻患者的临床症状, 改善糖尿病的病程发展^[37]。袁强等^[38]报道, 由绞股蓝、玉竹等 5 味中药组成的糖克宁颗粒可有效降低实验性糖尿病大鼠的血糖, 改善糖耐量, 增加肝糖原、胰岛素及胰岛素样生长因子。Tan 等^[39]将绞股蓝、黄连、丹参 3 味中药的乙醇提取物进行组方得混合物 (SK0506), 研究发现 SK0506 可显著改善代谢综合征大鼠对葡萄糖的耐受性, 提高脂肪组织中葡萄糖摄取及糖原合成。临床研究显示, 含有绞股蓝的复方调脂降糖汤在治疗糖尿病患者的临床观察中可明显降低患者 FBG, 改善 IR^[40]。银蓝调脂胶囊 (YLTZ) 由银杏叶、绞股蓝等组成, 研究表明其可以降低血脂水平和葡萄糖含量, 提高胰岛素水平和改善 OGTT。此外发现, YLTZ 能够抑制脂肪酸 β -氧化、胆固醇和磷脂合成、糖异生等途径, 促进 TG 水解、糖酵解等过程^[41]。

1.5 其他

Wang 等^[42]研究发现, ig 和 ip 给予经研磨得到的绞股蓝愈伤组织细胞液均能够降低 Balb/c 小鼠血糖水平。同时, 构建霍乱毒素 B 亚单位-人类胰岛素 (CTB-BA) 基因并与绞股蓝愈伤组织共培养, 获得能够表达 CTB-BA 融合蛋白的转基因愈伤组织, 且转化的与未转化的绞股蓝愈伤组织细胞液相比表现

出更高的降血糖活性。赵笑笑等^[43]选用绞股蓝中分离出的 1 种内生真菌 JY25 分泌的胞外多糖为实验对象,研究 JY25 多糖对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用。结果表明,JY25 多糖对 α -葡萄糖苷酶呈现出竞争性抑制作用,其抑制率高达 68.21%。

2 绞股蓝治疗糖尿病的作用机制

2.1 抑制糖苷酶活性

糖苷酶是一类以内切或外切方式水解各种含糖化合物(包括寡糖、多糖、单糖苷等)中的糖苷键,生成单糖、寡糖或糖复合物的酶。而糖苷酶抑制剂可通过抑制肠黏膜刷状缘糖苷酶活性,减缓糖类水解为单糖的速度,以降低和延缓餐后血糖的上升^[44]。

体外实验表明,GPS 可以有效抑制 α -葡萄糖苷酶的活性,其半数抑制浓度(IC_{50})(42.8 $\mu\text{g/mL}$)与阿卡波糖(53.9 $\mu\text{g/mL}$)相比更低^[8]。GPE 能够抑制胰腺 α -淀粉酶 [IC_{50} 为 (3.25 $\pm$ 0.12) mg/mL]、肠道麦芽糖酶 [IC_{50} 为 (2.25 $\pm$ 0.04) mg/mL] 及蔗糖酶 [IC_{50} 值为 (3.96 $\pm$ 0.07) mg/mL] 活性,具有预防 T2DM 的潜力,GPE (1 mg/mL) 还能显著抑制果糖介导的牛血清白蛋白的非酶糖基化^[45]。Yang 等^[46]发现,GPE (1 mg/mL) 对 α -葡萄糖苷酶抑制活性与阿卡波糖相似,正丁醇部位、黄酮类化合物(芦丁和山奈酚-3-*O*-芸香糖苷)对 α -葡萄糖苷酶的抑制率明显高于皂苷类化合物,提示黄酮类化合物可能对葡萄糖苷酶的整体抑制作用有较大的贡献。此外,绞股蓝中含有的其他成分也表现出显著的 α -葡萄糖苷酶和 α -淀粉酶抑制活性,如人参皂苷 Rb₁、槲皮素、绞股蓝皂苷 A^[47]。

2.2 改善 IR, 提高胰岛素敏感性

2.2.1 抑制蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B) PTP1B 是胰岛素信号转导的负调节因子,很多研究表明 PTP1B 能够使胰岛素信号通路中关键的酪氨酸磷酸化蛋白如胰岛素受体、胰岛素受体底物去磷酸化,从而抑制或终止胰岛素信号通路的传导,使胰岛素的敏感性降低^[48-49]。因此,寻找 PTP1B 抑制剂已成为治疗 T2DM 的重要思路。

Hung 等^[50]考察了绞股蓝各部位及所含的 7 种达玛烷型三萜对 PTP1B 的抑制活性。结果表明,氯仿部位对 PTP1B 存在一定程度的抑制作用且呈剂量依赖性,(20*R*)-3 β ,20,23 ζ -trihydroxydammarane-24-en-21-oic acid-21,23-lactone (1) 和 (20*S*)-3 β ,20,23 ζ -trihydroxydammarane-24-en-21-oic acid-21,23-

lactone (2) 在受试化合物中的效力最强。Xu 等^[51]以昔元 (20*S*,23*S*)-3 β ,20-dihydroxydammar-24-en-21-oic acid-21,23-lactone (3) 为原型合成的 19 种衍生物中有 14 种对 PTP1B 具有较强的抑制活性,其中 (3*S*,20*S*,23*S*)-3-(4'-carboxybenzoyloxy)-20,23-dihydroxydammar-24-en-21-oic acid-21,23-lactone (4) 的抑制活性最佳。此外,GPS 的水解产物中有 5 种化合物(gypensapogenin A、B、E、G 和 3 β -hydroxyetio-17 β -dammaranic acid)表现出显著的抑制作用,可作为潜在的抗糖尿病药物^[52]。

2.2.2 调节过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator activated receptors, PPARs) 核转录因子 PPARs 属于核受体超家族成员,与糖脂代谢、胰岛素敏感性、脂肪形成等紧密相关。PPARs 可分为 3 个亚型,即 PPAR α 、PPAR γ 、PPAR δ (或称 PPAR β)。PPAR α 主要表达于脂肪酸分解代谢速度较快的棕色脂肪细胞中,PPAR α 可通过多种途径调控脂肪酸代谢相关基因来调节脂类代谢,降低系统中 TG 和 FFA 水平^[53]。PPAR γ 主要表达于脂肪组织中,是目前研究最深入的亚型,可通过多种途径调节脂肪组织的形成,包括调节胰岛素敏感性、葡萄糖摄取、脂肪细胞分化等^[54]。PPAR δ/β 在全身大部分组织中都有表达,也参与调节胰岛素敏感性、脂类氧化及能量代谢^[55]。

庞玉萍^[56]给予糖尿病大鼠不同剂量的 GPS (40、80、160 mg/kg) 后,发现 GPS 各剂量组大鼠 PPAR α mRNA 的表达相比于模型组有明显提高,GPS 高剂量组大鼠 FBG、TG、FFA 均降低,且胰岛素分泌、胰岛素敏感性均增强,HOMA-IR 降低,其中以高剂量组最为明显。表明 GPS 可以通过提高 PPAR α mRNA 的表达,降低 FFA 水平,从而增强胰岛素敏感性,改善 IR。此外,GPS 除显著降低 T2DM-NAFLD 大鼠血糖、TG、TC 外,可上调肝组织 PPAR γ 表达水平,减轻肝脏脂肪浸润程度,提示 GPS 可能通过上调肝组织 PPAR γ 表达干预血糖和 TG、TC 代谢^[57-58]。Malek 等^[59]发现从绞股蓝中分离得到的 1 种黄酮类化合物商陆黄素(ombuin-3-*O*- β -D-glucopyranoside)是 PPAR α 和 δ/β 的双重激动剂,可增加脂质摄取,促进胆固醇逆向转运、脂肪酸合成、脂肪酸摄取及脂肪酸 β -氧化过程中相关基因的表达,调节巨噬细胞、HepG2 细胞等多种细胞的脂质代谢。

2.2.3 促进葡萄糖转运体 4 (glucose transporter 4,

GLUT4) 的表达 GLUT4 是胰岛素信号传导过程中的关键分子, 胰岛素可诱导 GLUT4 的高表达并向细胞膜转位, 在细胞膜上形成通道以供葡萄糖进入细胞内被机体利用。血清中 GLUT4 水平下降会减少外周组织对葡萄糖的摄取, 进而引发 IR^[60]。

研究发现, 绞股蓝籽油 (*Gynostemma pentaphyllum* seed oil, GPSO) 明显改善 T2DM 小鼠口服糖耐量, 可通过改变肝脏脂肪谱、血浆胰岛素、脂联素、瘦素、FFA 及增强胰岛素敏感性等改善 IR, 其作用机制可能与 GPSO 促进糖尿病小鼠肝脏和骨骼肌 GLUT4 的表达有关^[61]。此外, Tan 等^[39]研究表明, SK0506 可显著改善大鼠对葡萄糖的耐受性, 增强 GLUT4 的表达。

2.2.4 激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) AMPK 是一种异源三聚体复合物, 由一个催化亚基 α 及 2 个调节亚基 β 和 γ 组成, 广泛存在于肝脏、骨骼肌和脂肪组织中。AMPK 作为机体能量平衡和脂质代谢的重要激酶参与多种生理过程的调节^[62]。活化的 AMPK 不仅可以增强脂肪酸氧化和线粒体功能, 促进 GLUT4 转运到质膜, 增加葡萄糖摄取和糖原合成, 还可以改善 IR, 增强胰岛素受体敏感性, 从而使机体糖代谢保持稳定^[63]。近年来, AMPK 已成为治疗 IR 和 T2DM 的颇具吸引力的药物靶点之一。

Nguyen 等^[64]研究发现, 从绞股蓝中分离得到的 2 种达玛烷型皂苷 damulins A (150 $\mu\text{mol/L}$) 和 B (12 $\mu\text{mol/L}$) 可显著提高 L6 肌管细胞 AMPK 的磷酸化水平, 增加肌管细胞 β -氧化、GLUT4 易位和葡萄糖吸收。次年, 该团队证实了 GPE 具有 AMPK 激活效应, 将 GPE 在 121 $^{\circ}\text{C}$ 下进行了 1~4 h 的高压物理反应, 结果发现, 随着反应时间的延长, damulin A 和 B 在 GPE 中的含量逐渐升高, 反应后的 GPE 对肌管细胞 AMPK 磷酸化水平也逐渐提高, 再次证实了 AMPK 的活化与 damulin A 和 B 有关^[65]。Dong 等^[66]报道, 达玛烷型三萜 (20S)-dammar-24-en-2 α ,3 β ,12 β ,20-tetrol (GP) 作为喙果绞股蓝主要的体内代谢产物能够激活 AMPK。同时, 以 GP 为先导物合成的衍生物中有 4 种比阳性对照 AMP 表现出更好的效价和有效性, 且衍生物 (2 α ,3 β ,5 α ,12 β)-24-[[4-(4-fluorophenyl) methyl] amino]-4,4,8,14-tetramethyl-18-norcholane-2,3,12,20-tetrol (**5**) 和 (2 α ,3 β ,5 α ,12 β)-4,4,8,14-tetramethyl-24-[(3-phenylpropyl) amino]-18-norcholane-2,3,12,20-tetrol (**6**) 可通过增

加 AMPK 的磷酸化明显抑制肝脏葡萄糖的输出。Wang 等^[67]研究表明, 从绞股蓝中分离得到的化合物 (1R*,3S*,20S*)-21-hydroxy-1,3-epoxy-20,25-epoxydammar-5(10)-ene (**7**) 和 (20R,21S,23S,24S)-3 β ,20,21,23-tetrahydroxy-21,24-cyclodammar-25(26)-ene (**8**) 能够显著增强脂肪 3T3-L1 细胞 GLUT4 的易位和 2-脱氧葡萄糖荧光类似物 (2-NBDG) 的摄取, 同时发现, 从长梗绞股蓝中分离出的 secolongipegenin S1、S2, longipenoside ND1 同样显示出类胰岛素样活性, 且上述作用均与激活 AMPK 信号通路有关^[68]。

2.3 调节糖脂代谢

磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK) 和葡萄糖-6-磷酸酶 (glucose-6-phosphatase, G6P) 是糖异生过程中的限速酶, 而 GK 是糖酵解及糖原合成中的关键酶^[69-70]。C57BL/KsJ-db/db 小鼠 ig 给予 GPE 后, 肝脏中 PEPCK 活性明显降低, GK 活性升高, GK 与 G6P 比值也显著升高, 即 GPE 加速了糖酵解与糖原合成过程中血糖的消耗而减慢了糖异生途径中血糖的生成^[71]。这些结果表明, 在饮食中补充高剂量的 GPE 可通过改变肝脏葡萄糖代谢酶活性来降低血糖。

体内 FFA 浓度或细胞内脂肪含量增多会引起或 (和) 加重 IR 与 β 细胞功能受损, 高血脂和高血糖同时存在显著加速糖尿病及其并发症的发生发展^[72-73]。研究发现, GPE 能够阻止原代肝细胞在高胰岛素、葡萄糖和亚油酸存在条件下引起的细胞死亡, 防止 TG 和 TC 的积累及氧化应激, 刺激肝细胞产生一氧化氮 (NO), 并影响线粒体心磷脂的分子组成, 而上述条件正好是糖尿病样代谢和脂肪毒性发生的典型特征。因此, GPE 对 T2DM-NAFLD 患者有一定的治疗作用^[74]。Bai 等^[75]从绞股蓝粗皂苷的酸水解物中分离出 3 种达玛烷型四环三萜类化合物, 其中 (20S,23R)-3 β ,20 β -dihydroxydammar-24-dien-21-oic acid 21,23-lactone (**9**)、(20S,24S)-20,24-epoxydammarane-3b,12b,25-triol (**10**) 对降血糖作用相关的猪胰腺脂肪酶显示出一定的抑制活性。

2.4 调节肠道菌群

肠道菌群失调可通过影响宿主能量代谢、肠源性激素分泌、炎症反应等多种机制参与 T2DM 的发生发展^[76]。研究表明, 高脂饲养的 C57BL/6J 小鼠给予 GPS (300 mg/kg) 后, OGTT 和胰岛素耐受性实验曲线下面积、体质量、TC 和 HOMA-IR 与模型组相比均显著下降, 棕色脂肪组织活性、白色脂肪

组织褐变、线粒体中功能基因的表达及脂肪酸 β -氧化均增强,嗜黏蛋白-艾克曼菌的含量升高,肠道菌群中厚壁菌与拟杆菌的比值降低。这些结果表明, GPS 可以预防高脂引起的肥胖和胰岛素抵抗,且可能与 GPS 同时促进能量消耗及调节肠道菌群有关^[77]。

2.5 抗氧化

糖尿病的发展是一个渐进过程,长期的高糖状态会引发氧化应激同时损害抗氧化系统,加速糖尿病的进一步发展^[78]。研究表明, GPE 富含绿原酸等酚类化合物,具有较高的抗氧化能力,可能在预防 T2DM 和心血管疾病方面发挥作用^[79]。此外,连续 ig 给予 STZ 诱导的糖尿病大鼠 GPS (200、400 mg/kg) 后,大鼠体内超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 的活性升高,丙二醛

(malondialdehyde, MDA) 水平下降,其作用机制可能与激活核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 信号通路有关^[80]。

2.6 抗炎

大量研究显示, T2DM 是一种慢性低度的炎症反应,且临床多见部分非特异性炎症因子水平异常升高。抗炎治疗可明显降低 T2DM 的发病率或延迟其发展,在 T2DM 的预防和治疗中起着重要作用^[81]。GPS 能够降低 T2DM-NAFLD 大鼠 FBG、胰岛素、TG、TC 等指标,进一步研究发现 GPS 调节糖脂代谢的作用与降低大鼠肝组织中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 的表达,升高血浆 H₂S 浓度有关^[82-83]。

绞股蓝治疗糖尿病的作用机制见表 1。

表 1 绞股蓝治疗糖尿病的作用机制

Table 1 Molecular mechanisms of *G. pentaphyllum* on prevention and treatment of diabetes

作用机制	实验模型或方法	机制与靶点	活性成分	参考文献
抑制糖苷酶活性	体外糖苷酶抑制活性测试法	α -葡萄糖苷酶 $\downarrow$ 、 α -淀粉酶 $\downarrow$ 、蔗糖酶 $\downarrow$	GPE, 芦丁、山柰酚-3-O-芸香糖苷、人参皂苷 Rb ₁ 、槲皮素、绞股蓝皂苷 A	8,45-47
改善 IR (抑制 PTP1B)	体外对硝基苯磷酸酯测定法	PTP1B 活性 $\downarrow$	氯仿部位, 化合物 1、2、4, gypsapogenin A、B、E、G, 3 β -hydroxyetio-17 β -dammaranic acid	50-52
改善 IR (调节 PPARs)	高糖高脂+STZ 诱导的 SD 大鼠 T2DM 模型	PPAR α mRNA $\uparrow$ 、FFA $\downarrow$ 、TG $\downarrow$	GPS	56
	高糖高脂+STZ 建立 SD 大鼠 T2DM-NAFLD 模型	PPAR γ mRNA $\uparrow$ 、TG $\downarrow$ 、TC $\downarrow$	GPS	57-58
	HepG2 细胞和巨噬细胞体外试验	PPAR α $\uparrow$ 、PPAR δ / β $\uparrow$, 胆固醇逆向转运 $\uparrow$, 脂肪酸的合成 $\uparrow$ 、摄取 $\uparrow$ 、 β -氧化 $\uparrow$	商陆黄素	59
改善 IR (调节 GLUT4)	高脂结合 STZ 诱导的 T2DM 小鼠模型	GLUT4 表达 $\uparrow$	GPSO	61
	高脂诱导的 SD 大鼠肥胖模型	GLUT4 表达 $\uparrow$	SK0506	39
改善 IR (激活 AMPK)	L6 肌管细胞和 ob/ob 肥胖小鼠模型	AMPK 活化 $\uparrow$ 、GLUT4 易位 $\uparrow$	damulins A、B, actiponin	64-65
	HepG2 细胞和 C57BL/6J 小鼠	AMPK 活化 $\uparrow$ 、肝糖输出 $\downarrow$	GP 及其衍生物 5、6	66
	3T3-L1 脂肪细胞和 C2C12 骨骼肌成肌细胞模型	AMPK 活化 $\uparrow$ 、GLUT4 易位 $\uparrow$ 、2-NBDG 摄取 $\uparrow$	化合物 7、8, secolongipegenins S1、S2, longipenosides ND1	67-68
调节糖脂代谢	C57BL/KsJ-db/db 糖尿病小鼠模型	PEPCK $\downarrow$ 、GK $\uparrow$ 、GK/G6P $\uparrow$	GPE	71
	高葡萄糖、胰岛素、亚油酸培养的模拟 NAFLD 的体外原代肝细胞模型	TG $\downarrow$ 、TC $\downarrow$ 、氧化应激 $\downarrow$ 、NO $\uparrow$ 、细胞凋亡 $\downarrow$ 、影响线粒体心磷脂分子组成	GPE	74
	体外 2,4-二硝基丁酸酯测定法	猪胰脂肪酶 $\downarrow$	化合物 9、10	75
调节肠道菌群	高脂诱导的 C57BL/6J 小鼠肥胖及 IR 模型	能量代谢 $\uparrow$ 、调节肠道菌群	GPS	77
抗氧化	3 种体外自由基清除实验	抗氧化能力 $\uparrow$	GPE	79
	STZ 诱导的 Wistar 大鼠 DM 模型	SOD $\uparrow$ 、GSH-Px $\uparrow$ 、MDA $\downarrow$ 、DPPH $\downarrow$	GPS	80
抗炎	高糖高脂+STZ 建立 SD 大鼠 T2DM-NAFLD 模型	TNF- α $\downarrow$ 、NF- κ B $\downarrow$ 、H ₂ S $\uparrow$	GPS	82-83

$\uparrow$ 表示上调, $\downarrow$ 表示下调

$\uparrow$ means up-regulation, $\downarrow$ means down-regulation

3 结语与展望

糖尿病已经成为现今威胁人类健康的主要疾病之一。中医药防治糖尿病历史悠久,积累了丰富的临床经验。我国拥有丰富的绞股蓝资源,其防治糖尿病的功効确切、疗効显著。现代研究表明,绞股蓝防治糖尿病的効应成分群主要包括皂苷类、多糖类、粗提物,此外还包括绞股蓝复方;其经过多途径的作用机制而发挥整体综合作用,包括抑制糖苷酶活性、改善 IR、提高胰岛素敏感性、调节糖脂代谢、调节肠道菌群、抗氧化等。鉴于绞股蓝多系统、多靶点的药理作用与糖尿病复杂的发病机制相切合,其活性成分有望成为预防和治疗糖尿病的相关药物,值得进行二次开发,便于实现“老药新用”。

然而,目前国内外学者对绞股蓝的研究主要集中在 GPS 上,而对于绞股蓝黄酮、生物碱等化合物抗糖尿病及机制的研究相对较少。同时,多数研究仍然是基于混合物的研究报道,其药効是基于单体化合物还是同类成分的协同作用仍有待进一步阐明。其次,也有少数研究对其作用机制有一定争议,Stadlbauer 等^[84]在探讨 6 种植物提取物抗糖尿病的研究时发现,GPE 对 GLUT4 的易位及 2-NBDG 的摄取几乎无影响。此外,对于绞股蓝的长期效果跟踪调查研究不够深入,绞股蓝使用剂量并不一致,量效关系不明确,缺乏系统性的研究。

因此,今后应利用网络药理学、分子生物学、代谢组学等先进技术,进一步探究绞股蓝治疗糖尿病的药効物质基础及作用机制,同时继续论证绞股蓝及其产品的作用特点及量效关系,并在临床试验中进行验证。继续加强 GPS 及绞股蓝黄酮等成分水解或代谢产物的药効及机制研究,在提高绞股蓝的生物利用度和促进绞股蓝有效成分吸收的基础上,应当进一步加强对其体内代谢产物及代谢途径的研究,提高其体内吸收率,增加代谢产物在体内生物基质中的浓度,以期从绞股蓝中发现更多効効低毒的活性化合物。

参考文献

- [1] International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas: 8th edition* [M]. Brussels: International Diabetes Federation, 2017.
- [2] Stein S A, Lamos E M, Davis S N. A review of the efficacy and safety of oral antidiabetic drugs [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2013, 12(2): 153-175.
- [3] Roussel R, Lorraine J, Rodriguez A, et al. Overview of data concerning the safe use of antihyperglycemic medications in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease [J]. *Adv Ther*, 2015, 32(11): 1029-1064.
- [4] Wang Z C, Zhao X X, Liu X Y, et al. Anti-diabetic activity evaluation of a polysaccharide extracted from *Gynostemma pentaphyllum* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.12.231.
- [5] Jeenduang N, Sangkaew B, Chantaracha P, et al. APOE and CETP TaqIB polymorphisms influence metabolic responses to *Hibiscus sabdariffa* L. and *Gynostemma pentaphyllum* Makino tea consumption in hypercholesterolemic subjects [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2017, 26(2): 368-378.
- [6] Shen C Y, Shi M M, Yang H L, et al. Inhibitory effects of multi-components from *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino on macrophage foam cell formation exhibit multi-target characteristics [J]. *J Funct Foods*, 2019, doi: 10.1016/j.jff.2019.103451.
- [7] Xing S F, Liu L H, Zu M L, et al. The inhibitory effect of gypenoside stereoisomers, gypenoside L and gypenoside LI, isolated from *Gynostemma pentaphyllum* on the growth of human lung cancer A549 cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, doi: 10.1016/j.jep.2018.03.012.
- [8] Megalli S, Davies N M, Roufogalis B D. Anti-hyperlipidemic and hypoglycemic effects of *Gynostemma pentaphyllum* in the Zucker fatty rat [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2006, 9(3): 281-291.
- [9] Ge M, Ma S F, Tao L, et al. The effect of gypenosides on cardiac function and expression of cytoskeletal genes of myocardium in diabetic cardiomyopathy rats [J]. *Am J Chin Med*, 2009, 37(6): 1059-1068.
- [10] 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.
- [11] 张 琼, 黄晓飞, 翟文海. 绞股蓝总皂甙对 2 型糖尿病小鼠糖脂代谢水平及肝脏自噬基因表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2018, 29(2): 325-327.
- [12] Lokman E F, Gu H F, Wan M W N, et al. Evaluation of antidiabetic effects of the traditional medicinal plant *Gynostemma pentaphyllum* and the possible mechanisms of insulin release [J]. *Evid-Based Compl Alt*, 2015, doi: 10.1155/2015/120572.
- [13] 赵世印, 邱 华, 贺 琴, 等. 绞股蓝皂甙对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病模型大鼠肝纤维化影响 [J]. 医药导报, 2014, 33(2): 156-159.
- [14] 贺 琴, 李 刚, 李 芳, 等. 绞股蓝皂甙对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病大鼠葡萄糖和脂质代谢的影响 [J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(3): 337-342.

- [15] 赵 涛, 乐 静, 李传静, 等. 绞股蓝总皂苷对 2 型糖尿病大鼠游离脂肪酸代谢的影响及改善胰岛素抵抗相关机制研究 [J]. 安徽医药, 2017, 21(1): 42-45.
- [16] 潘 泓, 张飞亚, 张 璐, 等. 绞股蓝总皂苷对糖尿病肾脏病大鼠巢蛋白的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(11): 4827-4830.
- [17] Zhang H J, Ji B P, Chen G, *et al.* A combination of grape seed-derived procyanidins and gypenosides alleviates insulin resistance in mice and HepG2 cells [J]. *J Food Sci*, 2009, 74(1): 1-7.
- [18] 张 霞, 雷飞飞, 李 芳, 等. 绞股蓝皂苷联合银杏叶提取物对 2 型糖尿病合并 NAFLD 大鼠脂肪肝程度的影响 [J]. 中国肝病杂志: 电子版, 2015, 7(1): 55-58.
- [19] 赵 琴, 李 刚, 李 芳, 等. 绞股蓝皂苷联合银杏叶提取物对 2 型糖尿病并非酒精性脂肪性肝病大鼠肝组织和血浆 H2S 的影响 [J]. 中医学报, 2017, 32(3): 360-364.
- [20] 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.
- [21] Hoa N K, Norberg A, Sillard R, *et al.* The possible mechanisms by which phanoside stimulates insulin secretion from rat islets [J]. *J Endocrinol*, 2007, 192(2): 389-394.
- [22] Lundqvist L C E, Rattigan D, Ehtesham E, *et al.* Profiling and activity screening of dammarane-type triterpen saponins from *Gynostemma pentaphyllum* with glucose-dependent insulin secretory activity [J]. *Sci Rep-UK*, 2019, 9(1): 627-636.
- [23] 魏守蓉, 薛存宽, 何学斌, 等. 绞股蓝多糖降血糖作用的实验研究 [J]. 中国老年学杂志, 2005, 25(4): 418-420.
- [24] 杜小燕, 侯 颖, 覃 华, 等. 绞股蓝多糖对 2 型糖尿病大鼠血糖的影响及其机制初步研究 [J]. 科学技术与工程, 2011, 11(24): 5754-5758.
- [25] 姜羌美, 万珊珊, 郎志芳. 绞股蓝与普罗布考联合应用对糖尿病肾病大鼠炎症因子的影响 [J]. 牡丹江医学院学报, 2015, 36(1): 21-23.
- [26] Fitzenberger E, Deusing D J, Wittkop A, *et al.* Effects of plant extracts on the reversal of glucose-induced impairment of stress-resistance in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Plant Food Hum Nutr*, 2014, 69(1): 78-84.
- [27] 黄晓飞, 宋 烨, 宋成武, 等. 绞股蓝不同组分的降血糖活性研究 [J]. 湖北中医杂志, 2013, 35(6): 67-69.
- [28] Hoa N K, Phan D V, Thuan N D, *et al.* Screening of the hypoglycemic effect of eight Vietnamese herbal drugs [J]. *Method Find Exp Clin*, 2009, 31(3): 165-169.
- [29] 欧守珍, 莫燕娜, 陈世民, 等. 海南绞股蓝乙醇提取物的降血糖作用 [J]. 中国热带医学, 2014, 14(1): 38-40.
- [30] 董 义, 王斯慧, 曾 里, 等. 六种保健食品原料的辅助降血糖功效研究 [J]. 食品研究与开发, 2014, 35(23): 121-124.
- [31] Yassin K, Huyen V T T, Hoa K N, *et al.* Herbal extract of *Gynostemma pentaphyllum* decreases hepatic glucose output in type 2 diabetic goto-kakizaki rats [J]. *Int J Biomed Sci*, 2011, 7(2): 131-136.
- [32] Huyen V T T, Phan D V, Thang P, *et al.* Antidiabetic effects of add-on *Gynostemma pentaphyllum* extract therapy with sulfonylureas in type 2 diabetic patients [J]. *Evid-Based Compl Alt*, 2012, doi: 10.1155/2012/452313.
- [33] Chou S C, Chen K W, Hwang J S, *et al.* The add-on effects of *Gynostemma pentaphyllum* on nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Altern Ther Health Med*, 2006, 12(3): 34-39.
- [34] Huyen V T T, Phan D V, Thang P, *et al.* Antidiabetic effect of *Gynostemma pentaphyllum* tea in randomly assigned type 2 diabetic patients [J]. *Horm Metab Res*, 2010, 42(5): 353-357.
- [35] Huyen V T T, Phan D V, Thang P, *et al.* *Gynostemma pentaphyllum* tea improves insulin sensitivity in type 2 diabetic patients [J]. *J Nutr Metab*, 2013, doi: 10.1155/2013/765383.
- [36] 张德芹, 张建军, 王景霞, 等. 苋蓝糖脂宁胶囊对实验性糖尿病合并高脂血症大鼠糖、脂代谢的影响 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(10): 773-777.
- [37] Wei Y, Hong Y Z, Xun Y E. Effect of Tang No. 1 granule in treating patients with impaired glucose tolerance [J]. *Chin J Integr Med*, 2008, 14(4): 298-302.
- [38] 袁 强, 余永华, 汪燕红, 等. 糖克宁颗粒的降糖降脂作用及其机理研究 [J]. 中国现代应用药学杂志, 2009, 26(3): 184-187.
- [39] Tan Y, Kamal M A, Wang Z Z, *et al.* Chinese herbal extracts (SK0506) as a potential candidate for the therapy of metabolic syndrome [J]. *Clin Sci*, 2011, 120(7): 297-305.
- [40] 戚虹百, 杨 坤, 高 晨. 复方调脂降糖汤治疗糖尿病患者的临床观察 [J]. 光明中医, 2018, 33(12): 1748-1749.
- [41] Zhou J C, Cai D K, Xie K F, *et al.* Mechanism of YLTZ on glycolipid metabolism based on UPLC/TOF/MS metabolomics [J]. *J Chromatogr B*, 2018, doi: 10.1016/j.jchromb.2018.08.023.
- [42] Wang Y J, Qi F C, Hao S M, *et al.* Expression of CTB-human insulin (BA) fusion protein in *Gynostemma Pentaphyllum* Makino callus cells and its hypoglycemic

- effect in mice [J]. *Chem Res Chin Univ*, 2010, 26(5): 773-779.
- [43] 赵笑笑, 张慧茹, 孟素香, 等. 绞股蓝内生真菌多糖对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用 [J]. *食品科学*, 2016, 37(17): 70-75.
- [44] Joshi S R, Standl E, Tong N, *et al*. Therapeutic potential of α -glucosidase inhibitors in type 2 diabetes mellitus: An evidence-based review [J]. *Expert Opin Pharmacol*, 2015, 16(13): 1959-1981.
- [45] Adisakwattana S, Jipthimai P, Prutanopajai P, *et al*. Evaluation of α -glucosidase, α -amylase and protein glycation inhibitory activities of edible plants [J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2010, 61(3): 295-305.
- [46] Yang F, Shi H M, Zhang X W, *et al*. Two new saponins from tetraploid jiaogulan (*Gynostemma pentaphyllum*), and their anti-inflammatory and α -glucosidase inhibitory activities [J]. *Food Chem*, 2013, 141(4): 3606-3613.
- [47] Ye X P, Song C Q, Yuan P, *et al*. α -Glucosidase and α -amylase inhibitory activity of common constituents from traditional Chinese medicine used for diabetes mellitus [J]. *Chin J Nat Med*, 2010, 8(5): 349-352.
- [48] Obanda D N, Cefalu W T. Modulation of cellular insulin signaling and PTP1B effects by lipid metabolites in skeletal muscle cells [J]. *J Nutr Biochem*, 2013, 24(8): 1529-1537.
- [49] Ji W, Chen X, Lv J, *et al*. Liraglutide exerts antidiabetic effect via PTP1B and PI3K/Akt2 signaling pathway in skeletal muscle of KKAY mice [J]. *Int J Endocrinol*, 2014, doi: 10.1155/2014/312452.
- [50] Hung T M, Hoang D M, Kim J C, *et al*. Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory by dammaranes from Vietnamese Giao-Co-Lam tea [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 124(2): 240-245.
- [51] Xu J Q, Shen Q, Li J, *et al*. Dammaranes from *Gynostemma pentaphyllum* and synthesis of their derivatives as inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B [J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(11): 3934-3939.
- [52] Zhang X S, Bi X L, Xiao W, *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.
- [53] Kersten S. Integrated physiology and systems biology of PPAR α [J]. *Mol Metab*, 2014, 3(4): 354-371.
- [54] Mansour M. The roles of peroxisome proliferator-activated receptors in the metabolic syndrome [J]. *Prog Mol Biol Transl*, 2014, doi: 10.1016/B978-0-12-800101-1.00007-7.
- [55] Kahremany S, Livne A, Gruzman A, *et al*. Activation of PPAR δ : From computer modelling to biological effects [J]. *Brit J Pharmacol*, 2015, 172(3): 754-770.
- [56] 庞玉萍. 绞股蓝总皂苷对 2 型糖尿病大鼠游离脂肪酸代谢的影响及改善胰岛素抵抗相关机制研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(4): 960-963.
- [57] 贺 琴, 雷飞飞, 李儒贵, 等. 绞股蓝皂苷降低 2 型糖尿病并非酒精性脂肪性肝病大鼠血糖、血脂的机理研究 [J]. *湖北医药学院学报*, 2013, 32(1): 39-43.
- [58] 谭华炳, 雷飞飞, 李儒贵. 绞股蓝皂苷对 2 型糖尿病并非酒精性脂肪性肝病大鼠过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 表达影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2013, 40(8): 1706-1709.
- [59] Malek M A, Hoang M H, Jia Y, *et al*. Ombuin-3-O- β -d-glucopyranoside from *Gynostemma pentaphyllum* is a dual agonistic ligand of peroxisome proliferator-activated receptors α and δ/β [J]. *Biochem Bioph Res Commun*, 2013, 430(4): 1322-1328.
- [60] Arirachakaran A, Boonard M, Piyapittayanun P, *et al*. Post-operative outcomes and complications of suspensory loop fixation device versus hook plate in acute unstable acromioclavicular joint dislocation: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Orthop Traumatol*, 2017, 18(4): 293-304.
- [61] Zhang M X, Du N, Wang L, *et al*. Conjugated fatty acid-rich oil from *Gynostemma pentaphyllum* seed can ameliorate lipid and glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus mice [J]. *Food Funct*, 2017, 8(10): 3696-3706.
- [62] Hardie G D. AMP-activated protein kinase: A key regulator of energy balance with many roles in human disease [J]. *J Intern Med*, 2014, 276(6): 543-559.
- [63] Novikova D S, Garabadzhiu A V, Melino G, *et al*. AMP-activated protein kinase: Structure, function, and role in pathological processes [J]. *Biochemistry-Moscow*, 2015, 80(2): 127-144.
- [64] Nguyen P H, Gauhar R, Hwang S L, *et al*. New dammarane-type glucosides as potential activators of AMP-activated protein kinase (AMPK) from *Gynostemma pentaphyllum* [J]. *Bioorgan Med Chem*, 2011, 19(21): 6254-6260.
- [65] Gauhar R, Hwang S L, Jeong S S, *et al*. Heat-processed *Gynostemma pentaphyllum* extract improves obesity in *ob/ob* mice by activating AMP-activated protein kinase [J]. *Biotechnol Lett*, 2012, 34(9): 1607-1616.
- [66] Dong C, Xie Z, Yu Y, *et al*. Discovery, synthesis, and structure-activity relationships of 20S-dammar-24-en-2 α , 3 β ,12 β ,20-tetrol (GP) derivatives as a new class of

- AMPK α 2 β 1 γ 1 activators [J]. *Bioorg Med Chem*, 2016, 24(12): 2688-2696.
- [67] Wang J, Ha T K Q, Shi Y P, *et al.* Hypoglycemic triterpenes from *Gynostemma pentaphyllum* [J]. *Phytochemistry*, 2018, doi: 10.1016/j.phytochem.2018.08.008.
- [68] Pham H T T, Ha T K Q, Cho H M, *et al.* Insulin mimetic activity of 3,4-seco and hexanordammarane triterpenoids isolated from *Gynostemma longipes* [J]. *J Nat Prod*, 2018, 81(11): 2470-2482.
- [69] Petersen M C, Vatner D F, Shulman G I. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(10): 572-587.
- [70] Rines A K, Sharabi K, Tavares C D J, *et al.* Targeting hepatic glucose metabolism in the treatment of type 2 diabetes [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(11): 786-804.
- [71] Yeo J, Kang Y J, Jeon S M, *et al.* Potential hypoglycemic effect of an ethanol extract of *Gynostemma pentaphyllum* in C57BL/KsJ-db/db Mice [J]. *J Med Food*, 2009, 11(4): 709-716.
- [72] Krysiak R, Gdula-Dymek A, Marek B, *et al.* Comparison of the effects of hypolipidemic treatment on monocyte proinflammatory cytokine release in men and women with type 2 diabetes and atherogenic dyslipidemia [J]. *Endokrynol Pol*, 2015, 66(3): 224-230.
- [73] Lou P H, Lucchinetti E, Scott K Y, *et al.* Alterations in fatty acid metabolism and sirtuin signaling characterize early type-2 diabetic hearts of fructose-fed rats [J]. *Physiol Rep*, 2017, 5(16): 1-20.
- [74] Müller C, Gardemann A, Keilhoff G, *et al.* Prevention of free fatty acid-induced lipid accumulation, oxidative stress, and cell death in primary hepatocyte cultures by a *Gynostemma pentaphyllum* extract [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(5): 395-401.
- [75] Bai M S, Gao J M, Fan C, *et al.* Bioactive dammarane-type triterpenoids derived from the acid hydrolysate of *Gynostemma pentaphyllum* saponins [J]. *Food Chem*, 2010, 119(1): 306-310.
- [76] Karlsson F, Tremaroli V, Nielsen J, *et al.* Assessing the human gut microbiota in metabolic diseases [J]. *Diabetes*, 2013, 62(10): 3341-3349.
- [77] Liu J, Li Y F, Yang P Y, *et al.* Gypenosides reduced the risk of overweight and insulin resistance in C57BL/6J mice through modulating adipose thermogenesis and gut microbiota [J]. *J Agr Food Chem*, 2017, 65(42): 9237-9246.
- [78] Naruse R, Hori K I, Terasawa T, *et al.* Alterations of plant sterols, lathosterol, oxidative stress and inflammatory markers after the combination therapy of ezetimibe and statin drugs in type 2 diabetic patients [J]. *Obes Res Clin Pract*, 2015, 9(1): 67-74.
- [79] Šamec D, Valek-Žxulj L, Martinez S, *et al.* Phenolic acids significantly contribute to antioxidant potency of *Gynostemma pentaphyllum* aqueous and methanol extracts [J]. *Ind Crop Prod*, 2016, doi: 10.1016/j.indcrop.2016.01.035.
- [80] Gao D W, Zhao M, Qi X M, *et al.* Hypoglycemic effect of *Gynostemma pentaphyllum* saponins by enhancing the Nrf2 signaling pathway in STZ-inducing diabetic rats [J]. *Arch Pharm Res*, 2016, 39(2): 221-230.
- [81] Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, *et al.* Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 105(2): 141-150.
- [82] 闵怀臻, 贺 琴, 李金科, 等. 绞股蓝皂苷对 2 型糖尿病并 NAFLD 大鼠肝组织 TNF- α mRNA 表达和血硫化氢的影响 [J]. 湖北医药学院学报, 2013, 32(4): 317-320.
- [83] He Q, Li J K, Li F, *et al.* Mechanism of action of gypenosides on type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease in rats [J]. *World J Gastroentero*, 2015, 21(7): 2058-2066.
- [84] Stadlbauer V, Haselgrübler R, Lanzerstorfer P, *et al.* Biomolecular characterization of putative antidiabetic herbal extracts [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0148109.