

中国和东盟国家常用传统药物治疗糖尿病及其并发症药理作用的研究进展

李意春¹, 郝二伟^{1,2#}, 刘婧曦¹, 杜正彩^{1,2}, 白 钢^{2,3}, 张铁军^{2,4}, Wattanathorn Jintanaporn^{2,5}, Sirisa-ard Panee^{2,6}, Tang Pei-ling^{1,7}, 侯小涛^{1,2*}, 邓家刚^{1,2*}, 刘昌孝^{2,4*}

1. 广西中医药大学药学院 广西中药药效研究重点实验室, 广西中医药科学实验中心, 广西 南宁 530000
2. 广西中医药大学 中国-东盟传统医学研究国际合作联合实验室, 广西 南宁 530200
3. 南开大学 药物化学生物学国家重点实验室, 天津 300000
4. 天津药物研究院, 天津 300462
5. 孔敬大学 人类高性能与健康促进研究所, 泰国 孔敬 40002
6. 泰国清迈大学药学院 生药学和制药技术系, 泰国 清迈 50200
7. 马来西亚拉曼大学学院应用科学学院 生物科学系, 马来西亚 吉隆坡 53300

摘要: 糖尿病是一种由于体内胰岛素绝对或相对分泌不足而引起的以糖代谢紊乱为主的全身性疾病, 严重威胁人类的身心健康, 而中国和东盟地区更是糖尿病高发地区, 患病人数居全球第 1 位。通过查阅《中国-东盟传统药物志》, 中国和东盟国家用于治疗糖尿病、消渴症的传统药物有 81 种, 其中在中国和东盟国家中应用较为广泛且研究较为深入的有 25 种。利用中国知网、维普、Pubmed 等数据库系统地查阅和整理国内外关于 25 种传统药物治疗糖尿病及其并发症的相关文献, 对 25 种药物降血糖药理作用及其作用机制进行综述, 传统药物改善糖尿病及其并发症的作用机制主要是通过抑制炎症及过氧化反应, 调节糖脂, 改善胰岛素抵抗, 提高胰岛素敏感性, 修复胰岛细胞, 促进胰岛素分泌等途径, 可为开发安全、有效的降糖药以及加强中国和东盟国家进一步的研究合作提供有益的参考。

关键词: 中国-东盟; 传统药物; 糖尿病; 并发症; 药理作用; 作用机制

中图分类号: R286.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253 - 2670(2021)04 - 1165 - 12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.04.031

Research progress on pharmacological effects of traditional medicines in China and ASEAN countries in treatment of diabetes and its complications

LI Yi-chun¹, HAO Er-wei^{1,2}, LIU Jing-xi¹, DU Zheng-cai^{1,2}, BAI Gang^{2,3}, ZHANG Tie-jun^{2,4}, WATTANATHORN Jintanaporn^{2,5}, SIRISA-ARD Panee^{2,6}, TANG Pei-ling^{1,7}, HOU Xiao-tao^{1,2}, DENG Jia-gang^{1,2}, LIU Chang-xiao^{2,4}

1. Guangxi Scientific Research Center of Traditional Chinese Medicine, Guangxi Key Laboratory of Efficacy Study on Chinese Materia Medica, School of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, China
2. China-ASEAN Joint Laboratory for International Cooperation in Traditional Medicine Research, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530200, China
3. State Key Laboratory of Medicinal Chemical Biology, Nankai University, Tianjin 300000, China
4. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China
5. Research Institute for Human High Performance and Health Promotion, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand
6. Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, University of Chiangmai, Chiangmai 50200, Thailand

收稿日期: 2020-06-15

基金项目: 中国-东盟传统药物研究国际合作联合实验室建设(二期); 广西科技基地和人才专项(桂科 AD19110155)

作者简介: 李意春(1997—), 女, 广西人, 硕士研究生, 研究方向为中药活性成分及质量控制研究。

Tel: 18778291719 E-mail: 1075424315@qq.com

*通信作者: 侯小涛, 博士生导师, 教授, 主要从事中药活性成分与质量控制研究。E-mail: xthou@126.com

邓家刚, 博士生导师, 广西终身教授, 主要从事中药基础理论与药效筛选研究。E-mail: dengjg53@126.com

刘昌孝, 中国工程院院士, 从事药物代谢与药理学研究。E-mail: liuchangxiao@163.com

#并列第一作者: 郝二伟, 男, 研究员, 主要从事中药药效筛选及基础理论研究。Tel: 13407725749 E-mail: ewhao@163.com

7. Department of Bioscience, Faculty of Applied Sciences, Tunku Abdul Rahman University College, Kuala Lumpur 53300, Malaysia

Abstract: Diabetes is a systemic disease due to insufficient or relative secretion of insulin in the body, which leads to glucose metabolism disorder. It seriously threatens the physical and mental health of human beings. China and ASEAN are both high-risk regions of diabetes, with the top 1 patients in the world. By reviewing the book *China-ASEAN Traditional Medicine*, 81 species of traditional medicines can be used to treat diabetes and Xiaoke in China and ASEAN countries, and 25 types that are widely used and studied in depth in China and ASEAN countries. CNKI, Vip, Pubmed and other databases are systematically searched and domestic and foreign literatures about 25 species of traditional medicines for the treatment of diabetes and its complications are organized in this paper. By reviewing the pharmacological effects of 25 species of traditional medicine and their mechanism of action, traditional medicines to improve the mechanism of diabetes and its complications are mainly through inhibiting inflammation and peroxidation, regulating glycolipids, improving insulin resistance, improving insulin sensitivity, repairing islet cells and promoting insulin secretion and so on, which can provide some useful references for development of safe and effective hypoglycemic agents and strengthening the further research cooperation between China and ASEAN countries.

Key words: China-ASEAN; traditional medicine; diabetes; complication; pharmacological effects; mechanism of action

糖尿病是继恶性肿瘤、心脑血管疾病之后，严重威胁人类健康的第3大疾病。根据国际糖尿病联盟统计，2019年全球20~79岁的成年人中有4.63亿人患有糖尿病，预计到2030年，糖尿病患者会达到5.784亿；到2045年，糖尿病患者会达到7.02亿^[1]，其主要发病原因是人体完全不能分泌或不能分泌足够的胰岛素或无法有效使用胰岛素，糖尿病分为1型糖尿病和2型糖尿病，1型糖尿病临床多见于多饮、多尿、多食和消瘦；2型糖尿病多见于疲乏无力和肥胖。根据国际糖尿病联盟（International Diabetes Federation, IDF）2019年糖尿病全球概况数据可知，中国-东盟国家地区糖尿病患者人数占全球第1位，见图1。

东盟10国指文莱、柬埔寨、印度尼西亚、老挝、马来西亚、缅甸、菲律宾、新加坡、泰国、越南。东盟国家地理位置极为重要，是“一带一路”向南开放、开展区域合作的重要门户。中国与东盟国家地域、自然环境相近，都有丰富的药用生物资源，

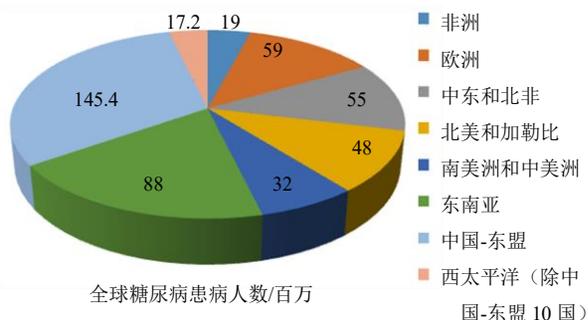


图1 2019年全球IDF地区糖尿病患者人数

Fig. 1 Number of people with diabetes worldwide and per IDF Region in 2019

且具有医药文化的共通性，以及药材资源和消费市场的互补性，在传统医药领域具有极大的研发合作潜力。本文针对在中国及东盟国家高发的糖尿病及其并发症，概述常用于防治该病的传统药物近10年的药理作用及其机制，并对发挥药效的物质基础进行简要分析，为更好地利用中国及东盟国家的药用资源、进行深入的研究开发和交流合作提供依据和参考。

1 中国-东盟常用于治疗糖尿病的传统药物

《中国-东盟传统药物志》记载了中国及东盟10国常用350种传统药物的分布、化学成分、药理作用及各国应用情况^[2]，据统计各国用于治疗糖尿病、消渴症的传统药物有81种，来自43科，见表1；其中苦瓜、匙羹藤、黄连等被多个国家用于治疗糖尿病且研究较为深入，被多次报道。但是有些药物如越南巴豆、铁刀木、印尼莪术、桂叶山牵牛等虽有记载被东盟各国作为民间药用，但是在机制和药理方面的研究记载较少，本文依据药物在中国-东盟国家的应用和研究情况，筛选出25种应用广泛且研究深入的传统药物，分别是长春花、莲、余甘子、番茄、栀子、积雪草、穿心莲、麦冬、匙羹藤、辣木、地黄、黄连、桑、葛、苦瓜、红瓜、菊花、东革阿里、木蝴蝶、肾茶、车前、金樱子、蒲桃、波叶青牛胆、甜玉米。

2 治疗糖尿病及其并发症的药效物质

25种传统药物的降血糖活性成分多种多样，主要有黄酮类、生物碱类、多糖类、萜类等化学成分，药物的降血糖活性成分及其机制见表2。

表1 中国-东盟国家可以治疗糖尿病的传统药物

Table 1 Traditional medicines for treatment of diabetes in China-ASEAN countries

学名	拉丁名	科	应用国家	学名	拉丁名	科	应用国家
麦冬	<i>Ophiopogon japonicus</i> (L. f.) Ker-Gawl.	百合科	中国	波叶青牛胆	<i>Tinospora crispa</i> (L.) Hook. f. & Thomson	防己科	泰国、柬埔寨、缅甸、马来西亚
滇黄精	<i>Polygonatum kingianum</i> Coll. et Hemsl.	百合科	中国	薏苡	<i>Coix lacryma-jobi</i> L. var. <i>mayuen</i> (Roman.) Stapf.	禾本科	越南
肾茶	<i>Orthosiphon aristatus</i> (Blume) Miq.	唇形科	泰国、老挝、缅甸	糯稻	<i>Oryza sativa</i> L. var. <i>glutinosa</i> (Lour.) Korn	禾本科	老挝
车前	<i>Plantago asiatica</i> L.	车前科	柬埔寨、缅甸	狗牙根	<i>Cynodon dactylon</i> (Linn.) Pers	禾本科	马来西亚
越南巴豆	<i>Croton kongensis</i> Gagnep.	大戟科	老挝	白茅	<i>Imperata cylindrica</i> (L.) P. Beauv.	禾本科	泰国
光叶巴豆	<i>Croton persimilis</i> Müll. Arg.	大戟科	泰国	中华青牛胆	<i>Tinospora sinensis</i> (Lour.) Merr.	防己科	泰国、缅甸
余甘子	<i>Phyllanthus emblica</i> Linn.	大戟科	泰国、越南	葫芦茶	<i>Tadehagi triquetrum</i> (L.) H. Ohashi	豆科	中国
苦味叶下珠	<i>Phyllanthus amarus</i> Schumacher & Thonn.	大戟科	泰国	筛孔防己	<i>Coscinium fenestratum</i> (Goetgh.) Colebr	防己科	泰国、越南
刺果苏木	<i>Caesalpinia bonducella</i> Flem	豆科	中国	破布叶	<i>Grewia nervosa</i> (Lour.) Panigrahi	椴树科	缅甸
银合欢	<i>Leucaena leucocephala</i> (Lam.) de Wit	豆科	柬埔寨	甜玉米	<i>Zea mays</i> var. <i>rugosa</i> Bonaf	禾本科	中国、泰国、柬埔寨、老挝
含羞草	<i>Mimosa pudica</i> L.	豆科	中国	绿豆	<i>Vigna radiata</i> (L.) R. Wilczek	豆科	中国、泰国
葛	<i>Pueraria lobata</i> (Willd.) Ohwi	豆科	越南	甘蔗	<i>Saccharum officinarum</i> L.	禾本科	中国
葛麻姆	<i>Pueraria montana</i> var. <i>lobata</i> (Ohwi) Maesen et S. M. Almeida	豆科	老挝	红瓜	<i>Coccinia grandis</i> (L.) Voigt	葫芦科	中国、泰国、柬埔寨、老挝
糖棕	<i>Borassus flabellifer</i> L.	棕榈科	泰国	苦瓜	<i>Momordica charantia</i> L.	葫芦科	中国、泰国、柬埔寨、老挝
铁刀木	<i>Senna siamea</i> (Lam.) H. S. Irwin & Barneby	豆科	中国	大高良姜	<i>Alpinia galanga</i> (L.) Willd.	姜科	越南
玉蜀黍	<i>Zea mays</i> L. var. <i>ceratina</i> Kulesh	禾本科	柬埔寨	砂仁	<i>Amomum villosum</i> Lour.	姜科	柬埔寨
假蒟	<i>Piper sarmentosum</i> Roxb.	胡椒科	马来西亚	印尼莪术	<i>Curcuma xanthorrhiza</i> Roxb	姜科	缅甸
冬瓜	<i>Benincasa hispida</i> (Thunb.) Cogn.	葫芦科	中国	磨盘草	<i>Abutilon indicum</i> (L.) Sweet	锦葵科	泰国
糖胶树	<i>Alstonia scholaris</i> (L.) R. Br.	夹竹桃科	泰国	玫瑰茄	<i>Hibiscus sabdariffa</i> L.	锦葵科	泰国
长春花	<i>Catharanthus roseus</i> (L.) G. Don	夹竹桃科	老挝	东革阿里	<i>Eurycoma longifolia</i> Jack	苦木科	老挝、马来西亚
红鸡蛋花	<i>Plumeria rubra</i> L.	夹竹桃科	老挝	党参	<i>Codonopsis pilosula</i> (Franch.) Nannf.	桔梗科	中国
箭叶秋葵	<i>Abelmoschus sagittifolius</i> (Kurz) Merr.	锦葵科	越南	菊	<i>Dendranthema morifolium</i> (Ramat.) Tzvel	菊科	中国、泰国
穿心莲	<i>Andrographis paniculata</i> (Burm. f.) Nees	爵床科	马来西亚	大叶桃花心木	<i>Swietenia macrophylla</i> King	楝科	马来西亚
桂叶山牵牛	<i>Thunbergia laurifolia</i> Lindl.	爵床科	泰国	肉苁蓉	<i>Cistanche deserticola</i> Y. C. Ma	列当科	中国
辣木	<i>Moringa oleifera</i> Lam.	辣木科	缅甸	海滨木巴戟	<i>Morinda citrifolia</i> L.	茜草科	泰国
何首乌	<i>Fallopia multiflora</i> (Thunb.) Harald	蓼科	中国	黄连	<i>Coptis chinensis</i> Franch	毛茛科	中国、柬埔寨、越南
匙羹藤	<i>Gymnema sylvestre</i> (Retz.) R. Br. ex Sm	萝藦科	柬埔寨、老挝、缅甸	蒲桃	<i>Syzygium jambos</i> (Linn.) Merr. & L. M. Perry	桃金娘科	中国、柬埔寨
吊竹梅	<i>Tradescantia zebrina</i> var. <i>zebrina</i> Hort. Ex Bosse	鸭跖草科	泰国	绶草	<i>Spiranthes sinensis</i> (Pers.) Ames	兰科	中国
火筒树	<i>Leea indica</i> (Burm. f.) Merr.	葡萄科	老挝	番茄	<i>Lycopersicon esculentum</i> Mill.	茄科	中国、泰国
金樱子	<i>Rosa laevigata</i> Mitchx	蔷薇科	中国、越南	土牛膝	<i>Achyranthes aspera</i> L.	苋科	泰国
梔子	<i>Gardenia jasminoides</i> J. Ellis	茜草科	中国	诃子	<i>Terminalia chebula</i> Retz.	使君子科	泰国
积雪草	<i>Centella asiatica</i> (L.) Urb.	伞形科	老挝、泰国	褐苞薯蓣	<i>Dioscorea hamiltonii</i> Hook. f.	薯蓣科	越南
桑	<i>Morus alba</i> L.	桑科	中国、柬埔寨	薯蓣	<i>Dioscorea oppositifolia</i> L.	薯蓣科	老挝
龙葵	<i>Solanum americanum</i> Mill.	茄科	泰国	莲	<i>Nelumbo nucifera</i> Gaertn	睡莲科	泰国
刺天茄	<i>Solanum indicum</i> L.	茄科	泰国	榄仁树	<i>Terminalia catappa</i> L.	使君子科	柬埔寨
球花毛麝香	<i>Adenosma Indiana</i> (Lour.) Merr	玄参科	缅甸	人参	<i>Panax ginseng</i> C. A. Mey	五加科	中国
蕹菜	<i>Ipomoea aquatica</i> Forssk.	旋花科	柬埔寨	木橘	<i>Aegle marmelos</i> (L.) Corrêa	芸香科	缅甸
地黄	<i>Rehmannia glutinosa</i> (Gaertn.) DC.	玄参科	中国	紫背万年青	<i>Tradescantia spathacea</i> (Sw.) Steam	鸭跖草科	泰国
箭叶橙	<i>Citrus hystrix</i> DC.	芸香科	泰国	木蝴蝶	<i>Oroxylum indicum</i> (Linn.) Kurz.	紫葳科	老挝、缅甸
千里香	<i>Murraya paniculata</i> (L.) Jack	芸香科	泰国				
姜	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	姜科	缅甸				

3 中国-东盟常用传统药物治疗糖尿病的药理作用及其机制

3.1 降糖作用

3.1.1 对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用 α -葡萄糖苷酶抑制剂通过抑制小肠黏膜刷状缘的 α -葡萄糖苷酶以延缓碳水化合物的吸收,降低餐后高血糖。刘率男等^[3]研究发现 α -葡萄糖苷酶抑制剂桑枝总生物碱能够抑制蔗糖酶和麦芽糖酶的活性,是一个选择性的双糖酶抑制剂;长期给予桑枝总生物碱可以有效控制高糖饲养结合链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)小鼠及糖尿病前期肥胖性胰岛素抵抗 C57 小鼠血糖波动,改善糖脂代谢紊乱状态。蒲桃枝叶醋酸乙酯及正丁醇部位分离出的 2',4'-二羟基-6'-甲氧基-3'-甲基查耳酮、槲皮苷能够抑制 α -葡萄糖苷酶活性^[4]。葛根的活性成分 daidzein、genistein、calycosin 能够抑制 α -葡萄糖苷酶活性,此外三萜类成分 lupeol 和 lupenone 能够抑制蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B) 活性,是有效的 PTP1B 抑制剂^[5]。栀子活性成分栀子黄能够抑制猪胰肠来源的 α -葡萄糖苷酶、大米来源 α -葡萄糖苷酶和酵母来源 α -葡萄糖苷酶活性,具有一定降血糖活性^[6]。肾茶 50%醇提取物能够显著降低糖尿病大鼠的血糖水平,对 α -葡萄糖苷酶具有抑制作用^[7]。

3.1.2 提高耐糖能力,增加肝糖原含量,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。早期发现并给予干预糖耐量减退,可减少糖尿病的发生。葛根总黄酮能抑制四氧嘧啶诱导糖尿病小鼠餐后血糖升高,增强糖尿病小鼠葡萄糖的负荷糖耐量,通过抑制小肠中 α -葡萄糖苷酶的活性,降低葡萄糖的吸收,进而降低糖尿病小鼠血糖含量^[8]。麦冬提取物对实验性 2 型糖尿病大鼠具有一定的保护作用,能够显著降低 2 型糖尿病大鼠的血糖,提高大鼠对外源胰岛素的敏感性及肝糖原、骨骼肌糖原含量;降低肾指数、尿蛋白排泄率及胰腺的组织病理损伤^[9]。玉米须多糖可降低四氧嘧啶制备糖尿病小鼠的空腹血糖,提高肝糖原含量,同时还能减轻造模药物及高血糖引起的肝损害^[10]。9-Hydroxycanthin-6-one 是东革阿里的降血糖活性成分,通过抑制 Wnt 信号通路抑制糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 介导的磷酸化以及抑制胞质中的 β -连环蛋白降解等作用发挥降血糖功能^[11]。

3.1.3 促进周围组织对糖的利用 桑叶总黄酮能

够降低高脂饲养结合 STZ 诱导糖尿病大鼠的血糖水平,其机制是通过增加糖尿病大鼠骨骼肌中己糖激酶活性,抑制 GSK-3 β 蛋白的表达,从而促进肌糖原的合成贮存,减少血液中游离的葡萄糖,发挥降血糖作用^[12]。地黄活性成分梓醇能够降低 STZ 诱导糖尿病大鼠血糖,其降糖机制主要是通过增加糖尿病大鼠肾上腺分泌 β -内啡肽来增加葡萄糖利用率^[13]。辣木甲醇提取物通过刺激胰岛素释放,促进葡萄糖摄取和糖原合成显著改善四氧嘧啶大鼠的糖耐量,使血清胰岛素水平升高,提高糖原合成酶活性和糖原含量^[14]。脱氧穿心莲内酯通过调节 PI3K/Akt 信号通路,促进 GLUT4 转位至质膜,从而提高大鼠 L6 骨骼肌细胞对葡萄糖的摄取,有效降低了 STZ 诱导的糖尿病大鼠的餐后血糖水平,并抑制了 db/db 小鼠的空腹血糖、血清胰岛素、三酰甘油和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平的上升^[15]。

3.2 降低氧化应激

糖尿病的发病机制与氧化应激有着密切的联系^[16],氧化应激可通过激活细胞内信号通路损害胰岛 β 细胞引起胰岛细胞功能紊乱,这些信号通路与胰岛素信号通路相互影响,导致胰岛素抵抗^[17],降低过高的氧化应激能够改善糖尿病症状。葛根异黄酮能够抑制 STZ 诱导糖尿病小鼠肝脏中丙二醛、蛋白羰基化水平的增加,增强超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)活性,增强糖尿病小鼠的抗氧化能力,改善糖尿病小鼠糖脂代谢,对糖尿病小鼠具有一定保护作用^[18]。番茄红素通过激活高脂高糖及 STZ 诱导糖尿病小鼠体内 PI3K/Akt 及其下游信号通路降低糖尿病小鼠胰腺中丙二醛水平,增加 SOD、CAT、谷胱甘肽酶活力,从而抑制自由基的产生并加快其清除速率,提高抗氧化酶的活性从而实现降血糖的作用^[19]。麦冬多糖能显著降低 STZ 诱导的糖尿病大鼠血清、肝、肾组织中丙二醛水平,提高谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)和 SOD 活性,具有强大的抗氧化活性;同时,麦冬多糖还能降低糖尿病大鼠生长转化因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)和结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF) mRNA 的表达,从而保护肝脏和肾脏免受糖尿病的伤害^[20]。黄连素通过转录因子 NF-E2 相关因子 2 (NF-E2-related factor 2, Nrf2) 介导实现糖尿病大鼠抗氧化

表 2 25 种传统药物的降血糖活性成分及其机制

Table 2 Hypoglycemic active ingredients and its mechanism of 25 kinds of traditional medicines

类别	机制	植物来源
糖类	提高耐糖能力, 增加肝糖元含量, 抑制糖原的分解	麦冬、莲、车前、甜玉米
	抑制 α -葡萄糖苷酶	余甘子、长春花
	降低氧化应激	麦冬、苦瓜、地黄、桑、莲
	调脂作用	地黄、桑
	直接胰岛素样作用或直接促进胰岛素分泌	麦冬、苦瓜、莲、车前
	通过修复胰岛 β 细胞维持胰岛功能	桑
	通过刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素	桑、莲
	抑制炎症反应	莲
黄酮类	抑制 α -葡萄糖苷酶	甜玉米、葛、蒲桃
	促进周围组织对糖的利用	桑、辣木
	降低氧化应激	葛、甜玉米、辣木、菊
	改善胰岛素抵抗, 增加胰岛素敏感性	木蝴蝶、桑
	提高耐糖能力, 增加肝糖原含量, 抑制糖原的分解	葛
	修复胰岛 β 细胞维持胰岛功能	玉米、桑
	刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素	玉米
	调脂作用	桑、玉米
生物碱类	抑制 α -葡萄糖苷酶	桑
	提高耐糖能力, 增加肝糖元含量, 抑制糖原的分解	黄连、东革阿里
	降低氧化应激	长春花、黄连
	促进周围组织对糖的利用	黄连
	改善胰岛素抵抗, 增加胰岛素敏感性	桑
	修复胰岛 β 细胞维持胰岛功能	黄连
	刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素	黄连
	抑制炎症的发生	莲、长春花
皂苷类	抑制 α -葡萄糖苷酶	苦瓜、栀子
	降低氧化应激	麦冬、苦瓜
	抑制炎症反应	匙羹藤、苦瓜、甜玉米、苦瓜
	调脂作用	匙羹藤、玉米、苦瓜
	增加葡萄糖转运体 4 (glucose transporters, GLUT4) 的水平	匙羹藤、栀子、苦瓜
	增加胰岛素受体数目及与胰岛素的结合力	栀子、苦瓜
	增加胰岛素受体及底物的磷酸化	苦瓜
	通过刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素	栀子、苦瓜
酚类	修复胰岛 β 细胞维持胰岛功能	甜玉米、匙羹藤
	直接胰岛素样作用或直接促进胰岛素分泌	长春花
	抑制 α -葡萄糖苷酶	余甘子
	通过刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素	余甘子
	通过修复胰岛 β 细胞维持胰岛功能	余甘子
类胡萝卜素	抑制炎症反应	余甘子
	抑制 α -葡萄糖苷酶	栀子
	提高耐糖能力, 增加肝糖元含量, 抑制糖原的分解	番茄
	抑制炎症反应	番茄

能力,降低糖尿病大鼠的肝质量指数和丙二醛水平,升高 SOD 活性,上调肝脏中 Nrf2、SOD、CAT、GSH-Px、血红素氧合酶 1 (heme oxygenase 1, HO-1) mRNA 及蛋白表达水平,对肝脏具有一定保护作用^[21]。杭白菊总黄酮能够降低糖尿病小鼠丙二醛水平,同时提高 CAT、GSH-Px 和 SOD 的活性,其作用机制可能与抗氧化能力有关^[22]。

3.3 改善胰岛素抵抗,增加胰岛素敏感性

3.3.1 增加胰岛素受体数目及与胰岛素的结合力 苦瓜总皂苷通过下调细胞因子信号抑制物 3 (suppressors of cytokine signaling 3, SOCS-3) 和 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 的 mRNA 和蛋白表达量来增强胰岛素信号转导通路的作用,改善高脂高糖结合 STZ 诱导的 2 型糖尿病大鼠的胰岛素抵抗^[23]。栀子苷通过增强胰岛素受体表达,下调核因子- κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 表达,改善 HepG2 细胞胰岛素抵抗^[24]。积雪草醇提物可有效改善 ZDF 大鼠体质量、空腹血糖、空腹血清胰岛素及胰岛素抵抗指数水平,其机制是上调肝脏中胰岛素受体 2 (insulin receptor substrate-2, IRS-2) 基因转录,增加下游 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 基因转录,上调葡萄糖转运蛋白 2 (glucose transporter 2, GLUT2) 表达,有效改善胰岛素抵抗^[25]。

3.3.2 增加胰岛素受体及底物的磷酸化 葛根含药血清通过上调瘦素受体和 IRS-2 蛋白表达,调节以磷酸化 PI3K/PDK 为中心节点的胰岛素信号通路;上调 IR-HepG2 细胞 GLUT1 和 GLUT2 表达量及增加 GLUT1 转位到肝细胞膜上,减轻葡萄糖转运障碍;通过 PKB/Akt 及其下游通路增加肝细胞内糖原合成,增强 HepG2 细胞胰岛素敏感性,改善糖代谢^[26]。苦瓜总皂苷通过上调蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB) 和腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 的 mRNA 以及蛋白表达量,改善高脂高糖结合 STZ 注射诱导的 2 型糖尿病大鼠的胰岛素抵抗^[27]。地黄的生物活性成分梓醇通过减轻脂肪组织炎症和抑制 JNK 和 NF- κ B 途径来改善高脂饮食诱导的小鼠胰岛素抵抗^[28]。木蝴蝶中的木蝴蝶苷 A 可以通过提高过氧化物酶体增殖体激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ) 下游蛋白胰岛素受体底物-1 的磷酸化水平和 GLUT2 的表达量来增加葡萄糖吸收、增加胰岛素的敏感性^[29]。

3.3.3 增加 GLUT4 的含量 余甘子提取物可提高

高脂饮食诱导糖尿病大鼠骨骼肌 GLUT4 mRNA 表达,增加 GLUT4 生物合成,提高 PKB 表达,促进原存在于细胞内被隔离的 GLUT4 蛋白易位到细胞表面,加速葡萄糖跨膜转运及外周组织对葡萄糖的利用,从而改善糖尿病大鼠胰岛素抵抗^[30]。苦瓜总皂苷能够有效降低高脂高糖饮食结合 STZ 诱导的 2 型糖尿病大鼠的血糖和血清胰岛素水平,其降血糖机制是促进肝糖原合成、抑制肝糖原分解以及通过外周组织 GLUT4 表达增强进而增加胰岛素敏感性^[31]。匙羹藤总皂苷能够调节 2 型糖尿病小鼠糖脂代谢水平,改善胰岛素抵抗,其作用机制是通过激活 PPAR γ 增加其下游 CAP 转录水平,激活 Cb1-CAP 信号通路,增加 GLUT4 mRNA 表达,从而提高葡萄糖转运作用,改善胰岛素抵抗^[32]。

3.4 抑制炎症反应

炎症反应已成为胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能减退、代谢综合征和心血管并发症的“共同土壤”^[33],炎症因子通过血液和(或)旁分泌的作用影响胰岛素的敏感性和胰岛 β 细胞功能,因此抑制炎症因子能够起到改善胰岛素抵抗、保护胰岛 β 细胞和降低血糖的作用^[34-37]。余甘子提取物通过升高 GLUT-2 和 PPAR γ mRNA 的表达和过氧化物酶体增殖物反应元件报告基因的活性,降低 NF- κ B 报告基因的活性,从而抑制脂多糖诱导的人肝 LO2 细胞的炎症反应发挥降血糖作用^[38]。黄连素通过 IKK/NF- κ B 信号通路,抑制 NF- κ B 核转位,降低高脂饲料喂养联合小剂量 STZ 诱导的妊娠期糖尿病大鼠肝脏组织中的炎症反应,从而改善胰岛素抵抗,降低血糖水平^[39]。莲子芽通过调节促炎/抗炎细胞因子基因的表达,降低非肥胖糖尿病小鼠脾脏的绝对质量,抑制脾细胞产生促炎因子肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6),降低 IL-6/IL-10 的分泌比值,保护非肥胖糖尿病小鼠的脾脏和肝脏免受自发性炎症的影响^[40]。

3.5 调脂作用

糖尿病患者往往伴随高胰岛素血症及脂代谢异常,改善脂代谢紊乱带来的糖、脂毒性和胰岛素抵抗是治疗糖尿病的关键。匙羹藤通过改善脂肪细胞因子 TNF- α 和脂联素的表达,降低自发性 2 型糖尿 db/db 小鼠空腹血糖、血清胰岛素、总胆固醇、LDL-C 水平,提高胰岛素敏感指数,改善糖尿病糖脂代谢紊乱,增加胰岛素的敏感性^[41]。莲叶的生物碱成分 nuciferine 通过激活 PPAR α /PGC1 α 通路,改善

高脂/STZ 诱导的糖尿病小鼠的血脂状况,减轻肝脏脂肪变性^[42]。桑酮碱能够显著降低高脂饲料联合 STZ 建立的 2 型糖尿病大鼠的空腹血糖、糖化血清蛋白、糖化血红蛋白、总胆固醇、三酰甘油、LDL-C、瘦素水平和胰岛素抵抗指数,升高高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、脂联素水平和胰岛素敏感指数,通过改善 2 型糖尿病大鼠的胰岛素抵抗和调节脂肪细胞因子水平,改善 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢^[43]。红瓜甲醇提取物能够恢复糖尿病大鼠的碱性磷酸酶、天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸转氨酶和乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 水平,改善糖尿病大鼠的糖脂代谢^[44]。

3.6 胰岛素样作用或修复胰岛使其正常分泌

3.6.1 直接胰岛素样作用或直接促进胰岛素分泌 胰岛素分泌不足是导致糖尿病病发的重要因素,传统药物通过直接胰岛素样作用,或直接促进胰岛素分泌降低血糖。苦瓜多肽-P 被称为“植物胰岛素”,通过直接胰岛素样作用,降低糖尿病大鼠血糖值^[45]。长春花中含有没食子酸和绿原酸的酚类部位对正常和糖尿病小鼠有降血糖作用,其作用机制是刺激胰岛素分泌^[46]。莲子芽多糖通过升高糖尿病小鼠血清 HDL-C,降低 LDL-C 和总胆固醇水平,改善糖尿病小鼠的血脂;并且增加胰岛细胞数量,增强胰岛素分泌,保护胰岛细胞^[47]。苦瓜多糖 IIa 能明显降低 STZ 糖尿病小鼠的血糖,升高血清胰岛素浓度;且通过透射电镜显示,苦瓜多糖 IIa 能够减轻 STZ 对小鼠胰腺组织损伤^[48]。波叶青牛胆活性成分 borapetol B 能够增加糖尿病大鼠的胰岛素分泌。离体胰岛灌流结果表明, borapetol B 不会通过破坏胰岛 β 细胞而导致胰岛素泄漏,其通过刺激胰岛素分泌,达到抗糖尿病作用^[49]。

3.6.2 通过刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素 胰岛 β 细胞分泌胰岛素不足是引起机体高血糖的原因之一,通过刺激胰岛 β 细胞增加胰岛素分泌可有效降低血糖值。桑叶多糖通过促进凋亡抑制基因 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 基因的表达,同时抑制 B 细胞淋巴瘤-2 相关 X 蛋白和半胱氨酸蛋白酶-3 的表达,以降低高糖诱导的大鼠胰岛素瘤 INS-1 细胞凋亡,促进 INS-1 细胞胰岛素分泌^[50]。匙羹藤叶提取物通过刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素,有效降低 2 型糖尿病患者的血糖,提高血浆胰岛素和 C 肽水平^[51]。栀子苷能够降低高脂高糖饮食加腹腔注射 STZ 大鼠

的空腹血糖,升高血清胰岛素水平,具有降低血糖、促进胰岛细胞分泌胰岛素的作用^[52]。余甘子提取物能够降低糖尿病大鼠的空腹血糖,提高糖尿病大鼠血清胰岛素水平,增加胰岛素与葡萄糖的比率;胰腺免疫染色显示,余甘子提取物使糖尿病大鼠的 β 细胞增大,而使 β 细胞数目增加;显著升高血浆总抗氧化剂和肝脏 GSH 水平,降低肝脏硫代巴比妥酸反应物;其活性成分鞣花酸刺激了糖尿病大鼠离体胰岛葡萄糖刺激的胰岛素分泌,并降低糖尿病大鼠的糖耐量,表明余甘子提取物中的鞣花酸通过作用于胰岛 β 细胞发挥抗糖尿病作用^[53]。

3.6.3 通过修复胰岛 β 细胞维持胰岛功能 胰岛 β 细胞功能受损、胰岛素分泌绝对或相对不足 (胰岛素抵抗),会使血糖升高,引发糖尿病^[54],因此保护、修复受损胰岛 β 细胞是降低血糖的机制之一。余甘子降血糖活性成分没食子酸通过下调炎症相关因子 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor pyrin domain containing 3, NLRP3) 和内质网应激因子硫氧还蛋白相互作用蛋白的表达,抑制高糖状态下 INS-1 细胞凋亡,保护胰岛细胞^[55]。研究表明,桑叶可通过抑制 2 型糖尿病小鼠模型的内质网应激来维持胰岛素水平和胰岛 β 细胞质量,饮食桑叶能够减少 2 型糖尿病 db/db 小鼠胰腺内质网应激而减少细胞死亡以及促进胰岛 β 细胞增殖和胰岛十二指肠同源框-1 mRNA 的表达^[56]。黄连通过减少 TNF- α 、C-反应蛋白等炎症因子表达,下调内质网 PERK/ATF4/CHOP 信号通道相关 CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白 (CCAAT/enhance-binding protein homologous protein, CHOP)、活化转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4)、胰腺组织葡萄糖调节蛋白 78 和磷酸化蛋白激酶 R 样内质网激酶 (phosphorylated PKR like endoplasmic reticulum regulating kinase, p-PERK) 因子表达,进而抑制炎症反应及内质网应激,保护胰岛 β 细胞,降低糖尿病大鼠的血糖值^[57]。

4 治疗糖尿病并发症的药理作用及其机制

长期处于高血糖水平会导致心血管、眼、肾、神经等微血管和大血管并发症的出现。糖尿病并发症是世界各地糖尿病患者死亡的主要原因,给国家医疗、生产力、经济增长、弱势家庭带来巨大的负担。

4.1 糖尿病肾病

糖尿病肾病是糖尿病最主要的微血管病变之一,1/3 的 1 型糖尿病或 2 型糖尿病患者会发展为

糖尿病肾病,是终末期肾疾病的主要原因。糖尿病肾病病理特征是肾小球和肾小管肥大,基底膜增厚,细胞外基质大量堆积和肾小球硬化等。积雪草含药血清通过阻断 TGF- β 1-CTGF-FN 通路,降低高糖环境下体外培养大鼠近端肾小管上皮 NRK52E 细胞的结缔组织生长因子(connective tissue growth factor)、纤维连接蛋白(fibronectin, FN)蛋白和 mRNA 表达水平,抑制肾间质纤维化,进而防治糖尿病肾病^[58]。黄连素明显抑制糖尿病小鼠血糖,肾质量/体质量比、血尿素氮、血肌酐和 24 h 尿蛋白异常增高;抑制肾脏肥大、FN 和 IV 型胶原积聚,其作用机制是通过抑制肾脏鞘氨醇激酶-1-磷酸鞘氨醇(sphingosine kinase sphingosine 1-phosphate, SphK-S1P)信号通路激活,减少肾脏鞘氨醇激酶 1 型(sphingosine kinase 1, SphK1)活性、mRNA 和蛋白表达,降低 S1P 的生成^[59]。地黄的活性成分梓醇能够下调 STZ 构建的糖尿病小鼠肾脏生长因子受体结合蛋白 10 的过表达,上调 IGF-1/IGF-1R 磷酸化表达,对糖尿病肾病具有保护作用^[60]。车前草水提物能够修复血糖代谢异常造成的肾组织损伤,随给药浓度增加,其抑制血清中与肾纤维化密切相关胱蛋白酶抑制剂 C、基质金属蛋白酶抑制剂 1、TGF- β 1、IV 型胶原异常表达作用增强,其机制可能与 p38 MAPK 通路受到抑制及 PPAR γ 通路受到激活有关^[61]。

4.2 糖尿病心肌病

锌/番茄红素能够降低糖尿病大鼠的血糖,当机体处于氧化应激状态时,番茄红素与锌结合,番茄红素可能可以代替金属硫蛋白清除自由基的作用,起到改善心肌能量代谢异常、氧化应激异常,对实验性糖尿病小鼠心肌达到保护作用^[62]。苦瓜总皂苷通过调控高脂高糖饮食联合 STZ 诱导的 2 型糖尿病大鼠心肌组织中基质金属蛋白酶-9 和 HO-1,显著降低 2 型糖尿病大鼠血糖,心功能 CK、肌酸激酶同工酶、LDH 和羟丁酸脱氢酶,对糖尿病大鼠心肌具有一定保护作用^[63]。积雪草酸调节糖尿病大鼠心脏氧化还原平衡,恢复糖尿病大鼠心脏 SOD、CAT 等抗氧化酶活性,降低丙二醛含量,此外还能抑制 Fe²⁺ 和 Vit C 诱导的线粒体损伤肿胀和膜电位下降,减轻线粒体损伤程度,抑制线粒体脂质过氧化,改善糖尿病大鼠心脏损伤^[64]。槲子苷通过沉默信息调节因子 1(silent information regulator, SIRT1)介导的 TGF- β /ac-Smad3 信号通路及氧化应激,抑制高糖诱导大鼠心脏成纤维 CF 细胞表型转化及胶原合成,改善糖尿

病心肌损伤^[65]。

4.3 糖尿病脑病

糖尿病脑病又称糖尿病认知障碍,指的是糖尿病引起的认知障碍和大脑的神经生理及结构的改变,临床表现为记忆力减退,语言表达、理解能力下降,反应迟钝,注意力下降等特征^[66]。小檗碱可提高 db/db 小鼠的学习记忆能力,缓解了 db/db 小鼠海马的神经退行性变和神经炎症水平,其机制可能是通过调控 SIRT1/ER stress 通路实现^[67]。荷花种胚生物碱成分 neferine 通过抑制氧化应激、神经炎症反应和内质网应激,调节 NLRP3 炎症体通路,改善糖尿病 db/db 小鼠的学习、记忆和认知功能障碍^[68]。何首乌通过抑制 1 型糖尿病大鼠脑组织及血清肌球蛋白轻链激酶表达,减轻血脑屏障损伤,从而保护糖尿病大鼠认知功能^[69]。穿心莲内酯能够减轻认知障碍、降低乙酰胆碱酯酶活性、氧化应激、改善糖尿病高血糖和胰岛素缺乏,对糖尿病大鼠认知功能具有一定改善功能^[70]。

4.4 糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变会使视网膜毛细血管损伤、毛细血管渗漏和毛细血管阻塞。它可能会导致视力下降,并最终导致失明。糖尿病视网膜病变是导致处于工作年龄(20~65岁)的成人视力下降的主要原因,约 1/3 的糖尿病患者具有一定程度的糖尿病视网膜病变,而 1/10 的患者将出现威胁视力的病情。番茄红素通过降低血浆中内皮素水平、提高血浆中降钙素基因相关蛋白水平和下调视网膜中血管内皮生长因子的表达,从而抑制视网膜增厚减轻 STZ 诱导大鼠的视网膜病变^[71]。葛根素能够降低 STZ 诱导的糖尿病大鼠的血糖水平,具有一定的降血糖作用;通过 Nrf2/HO-1 信号通路减轻氧化应激,阻止糖尿病大鼠白内障的发生发展。显著降低糖尿病大鼠白内障发生率;降低氧化应激,恢复丙二醛和谷胱甘肽的水平, GSH-Px 的活性。此外,降低视网膜血管内皮生长因子和白细胞介素-1 mRNA 的表达水平,上调 Nrf2 mRNA 和 HO-1 mRNA 的表达水平,从而抑制氧化应激^[72]。金樱子提取物通过诱导 HO-1 的表达,抑制高糖条件下晶状体上皮细胞活性氧的产生,增加线粒体膜电位的表达。其保护作用是通过 PI3K/Akt 和 Nrf2/Are 途径介导的^[73]。

传统药物治疗糖尿病及糖尿病并发症的机制见图 2。

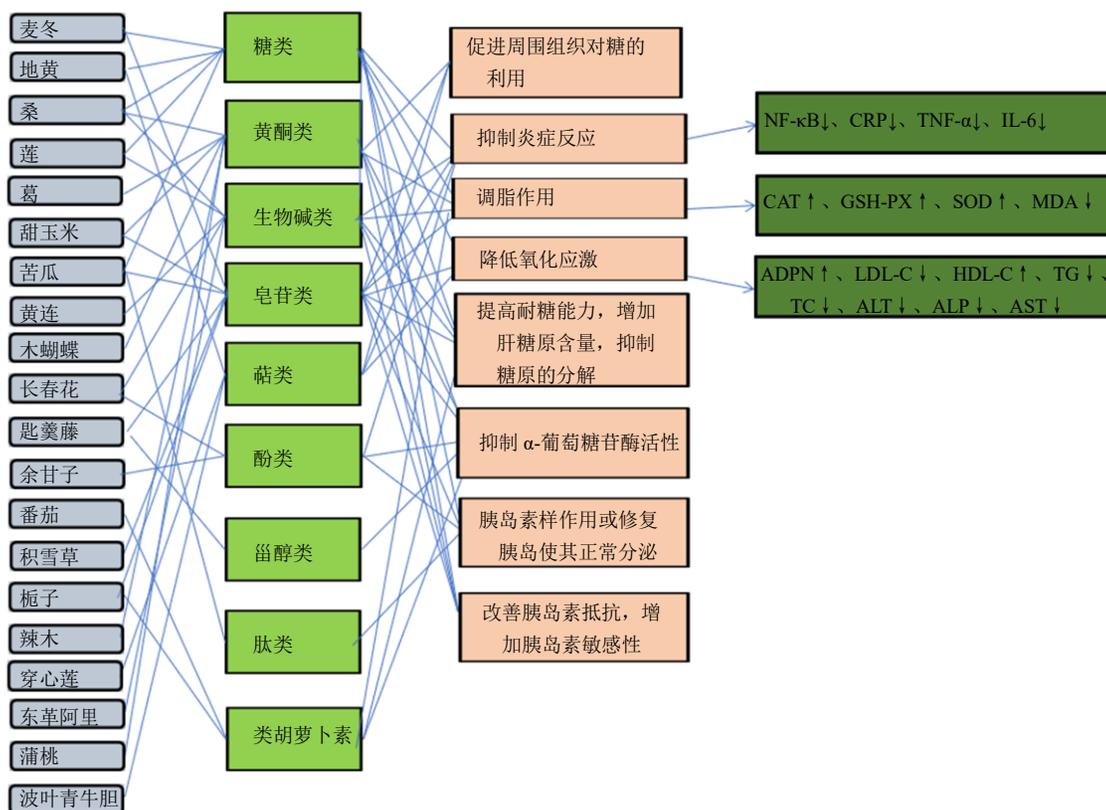


图2 传统药物治疗糖尿病及糖尿病并发症的机制

Fig. 2 Mechanism of traditional drugs in treatment of diabetes mellitus and its complications

5 结语与展望

《中国-东盟传统药物志》是我国第一部由中国专家联合东盟7国专家在世界普遍高度关注传统医药的时代背景下, 历经5年共同编撰的具有各国传统药物特色的学术专著, 该书的出版问世, 为中国和东盟各国开展传统药用植物资源和文献研究提供了示范, 对于增进我国与东盟国家在传统药物研究方面的合作与交流, 提升我国传统中医药学科在东盟国家的学术地位, 具有极其重要的作用。本文首先以《中国-东盟传统药物志》为依据, 从书中统计各国用于糖尿病的传统药物, 继而利用中国知网、维普、Pubmed等数据库, 以药物拉丁名和糖尿病、降血糖、胰岛素关键词, 查询从2010—2020年的公开发表的研究文献, 从而筛选出在中国-东盟国家应用较为广泛且研究深入传统药物有25种, 并对这25种传统药物治疗糖尿病及糖尿病并发症的作用及其机制进行归纳整理, 发现它们改善糖尿病及其并发症的机制是多样的, 包括抑制炎症及过氧化反应、调节糖脂、改善胰岛素抵抗、提高胰岛素敏感性、修复胰岛细胞促进胰岛素分泌等, 见图2。而且, 随着传统药物治疗糖尿病及其并发症研究的

深入, 传统药物的降血糖活性物质不断被发现。中国及东盟国家丰富的药用植物资源为各国传统医药的发展提供了坚实的基础和可靠的保障, 中国与东盟地区国家相邻, 生态环境和人文环境相似, 传统医药方面的往来与交流具有悠久的历史, 本文对中国-东盟国家常用的25种传统药物治疗糖尿病及其并发症的药理作用进行总结, 可为开发安全、有效的降糖药以及加强中国及东盟国家进一步的研究合作提供一些有益的参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] IDF. Diabetes Ninth edition 2019 [OL]. [2019-11-14]. <https://www.diabetesatlas.org/en/resources/>.
- [2] 邓家刚. 中国-东盟传统药物志 (英文版) [M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2019: 1-1433.
- [3] 刘率男, 刘泉, 孙素娟, 等. α 葡萄糖苷酶抑制剂桑枝总生物碱的抗糖尿病作用研究 [J]. 药学学报, 2019, 54(7): 1225-1233.
- [4] 张声源, 庄远杯, 林大都, 等. 蒲桃枝叶抑制 α -葡萄糖苷酶活性部位及其化学成分研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(11): 1950-1956.
- [5] Seong S H, Roy A, Jung H A, *et al*. Protein tyrosine

- phosphatase 1B and α -glucosidase inhibitory activities of *Pueraria lobata* root and its constituents [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 194: 706-716.
- [6] 李春英, 夏依拉·艾尼, 毛建卫, 等. 栀子黄对 α -葡萄糖苷酶抑制活性的研究 [J]. *食品工业科技*, 2015, 36(24): 112-114.
- [7] Mohamed E A, Ahmad M, Ang L F, *et al.* Evaluation of α -glucosidase inhibitory effect of 50% ethanolic standardized extract of *Orthosiphon stamineus* Benth in normal and streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 754931.
- [8] 方洪帅, 王艳蕊, 肖茜文, 等. 葛根总黄酮的提取及其降糖功效研究 [J]. *农产品加工*, 2016(5): 6-10.
- [9] 李晶, 苏薇薇, 王永刚, 等. 麦冬提取物对实验性 2 型糖尿病大鼠的保护作用 [J]. *中山大学学报: 自然科学版*, 2017, 56(3): 119-124.
- [10] 张众一, 张淇, 揭毅, 等. 玉米须多糖对糖尿病小鼠肝损伤及糖代谢的影响 [J]. *山东大学学报: 医学版*, 2018, 56(5): 52-57.
- [11] Ohishi K, Toume K, Arai M A, *et al.* 9-hydroxycanthin-6-one, a β -carboline alkaloid from *Eurycoma longifolia*, is the first wnt signal inhibitor through activation of glycogen synthase kinase 3 β without depending on casein kinase 1 α [J]. *J Nat Prod*, 2015, 78(5): 1139-1146.
- [12] 刘冬恋, 廖梦玲, 周欢, 等. 桑叶总黄酮对 T2DM 大鼠骨骼肌糖代谢及 GSK-3 β 表达的影响 [J]. *食品研究与开发*, 2018, 39(19): 31-35.
- [13] Shieh J P, Cheng K C, Chung H H, *et al.* Plasma glucose lowering mechanisms of catalpol, an active principle from roots of *Rehmannia glutinosa*, in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(8): 3747-3753.
- [14] Olayaki L A, Irekpita J E, Yakubu M T, *et al.* Methanolic extract of *Moringa oleifera* leaves improves glucose tolerance, glycogen synthesis and lipid metabolism in alloxan-induced diabetic rats [J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2015, 26(6): 585-593.
- [15] Arha D, Pandeti S, Mishra A, *et al.* Deoxyandrographolide promotes glucose uptake through glucose transporter-4 translocation to plasma membrane in L6 myotubes and exerts antihyperglycemic effect *in vivo* [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 768: 207-216.
- [16] Rani A J, Mythili S V. Study on total antioxidant status in relation to oxidative stress in type 2 diabetes mellitus [J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(3): 108-110.
- [17] Evans J L, Goldfine I D, Maddux B A, *et al.* Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? [J]. *Diabetes*, 2003, 52(1): 1-8.
- [18] 王兰, 蓝璟, 龚频, 等. 葛根异黄酮降血糖活性及作用机制的研究 [J]. *食品科技*, 2017, 42(3): 223-226.
- [19] 王恩芳, 刘曙玮. 番茄红素通过激活 PI3K/Akt 信号通路对 2 型糖尿病小鼠治疗机制研究 [J]. *实用糖尿病杂志*, 2015, 11(5): 35-37.
- [20] Chen X M, Tang J, Xie W Y, *et al.* Protective effect of the polysaccharide from *Ophiopogon japonicus* on streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Carbohydr Polym*, 2013, 94(1): 378-385.
- [21] 张焜, 赵宗江, 李平, 等. 黄连素对 2 型糖尿病大鼠肝脏 Nrf2 介导的氧化应激反应的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(1): 150-154.
- [22] 朱良荣, 殷红, 陶锋. 杭白菊总黄酮对糖尿病小鼠血糖及抗氧化能力影响的实验研究 [J]. *中国中医药科技*, 2016, 23(2): 163-165.
- [23] 马春宇, 王慧娇, 于洪宇, 等. 苦瓜总皂苷对 2 型糖尿病大鼠胰岛素信号转导通路的影响 [J]. *中药新药与临床药理*, 2015, 26(3): 289-294.
- [24] 周洁, 李世朋, 冯凯祥, 等. 栀子苷对胰岛素抵抗 HepG₂ 细胞的胰岛素受体及核因子 κ B 的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(5): 362-365.
- [25] 吴莉娟, 孙文, 吴丽丽, 等. 积雪草醇提取物对 2 型糖尿病 ZDF 大鼠肝脏胰岛素抵抗的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(10): 104-110.
- [26] 黎宇, 罗新新, 严奉东, 等. 葛根上调肝胰岛素抵抗 HepG₂ 细胞 OB-R, IRS2, GLUT1 和 GLUT2 蛋白调节糖代谢的研究 [J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(10): 1939-1944.
- [27] 马春宇, 于洪宇, 王慧娇, 等. 苦瓜总皂苷对改善 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗关键因子的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(15): 1522-1525.
- [28] Zhou J, Xu G, Ma S, *et al.* Catalpol ameliorates high-fat diet-induced insulin resistance and adipose tissue inflammation by suppressing the JNK and NF- κ B pathways [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 467(4): 853-858.
- [29] 孙文龙. 天然多酚胰岛素增敏剂防治糖尿病的基础研究 [D]. 大连: 大连理工大学, 2017.
- [30] 董坤, 李昌炜, 曲卉, 等. 余甘子对胰岛素抵抗大鼠骨骼肌 PKB 表达和 GLUT4 mRNA 表达的影响 [J]. *第四军医大学学报*, 2009, 30(21): 2352-2355.
- [31] 马春宇, 于洪宇, 王慧娇, 等. 苦瓜总皂苷对 2 型糖尿病大鼠降血糖作用机制的研究 [J]. *天津医药*, 2014, 42(4): 321-324.
- [32] 秦灵灵, 穆晓红, 徐瞰海, 等. 匙羹藤总皂苷对 2 型糖尿病小鼠脂肪组织 GLUT4 的调控作用 [J]. *西部中医药*, 2019, 32(5): 16-19.

- [33] Gökhan S H. Inflammation and metabolic disorders [J]. *Nature*, 2006, 7121(444): 860-867.
- [34] Xi L, Xiao C T, Bandsma R H, et al. C-reactive protein impairs hepatic insulin sensitivity and insulin signaling in rats: Role of mitogen-activated protein kinases [J]. *Hepatology*, 2011, 53(1): 127-135.
- [35] Rabe K, Lehrke M, Parhofer K G, et al. Adipokines and insulin resistance [J]. *Mol Med*, 2008, 14(11/12): 741-751.
- [36] Wang N, Xu T Y, Zhang X, et al. Improving hyperglycemic effect of FGF-21 is associated with alleviating inflammatory state in diabetes [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 56: 301-309.
- [37] Feng Y H, Chen L, Luo Q, et al. Involvement of microRNA-146a in diabetic peripheral neuropathy through the regulation of inflammation [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 171-177.
- [38] 李明玺, 黄卫锋, 姚亮亮, 等. 余甘子提取物降血糖活性及其主要成分研究 [J]. 现代食品科技, 2017, 33(9): 96-101.
- [39] 林峰, 吴洁, 王晓, 等. 黄连素改善妊娠期糖尿病大鼠胰岛素抵抗及其机制研究 [J]. 中华全科医学, 2019, 17(10): 1647-1651.
- [40] Liao C H, Lin J Y. Lotus (*Nelumbo nucifera* Gaertn) plumule polysaccharide protects the spleen and liver from spontaneous inflammation in non-obese diabetic mice by modulating pro-/anti-inflammatory cytokine gene expression [J]. *Food Chem*, 2011, 129(2): 245-252.
- [41] 李娟娥, 王磊, 秦灵灵, 等. 匙羹藤干预 db/db 小鼠胰岛素抵抗及脂肪组织 ADPN, TNF- α mRNA 表达的实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(9): 2210-2212.
- [42] Zhang C, Deng J J, Liu D, et al. Nuciferine ameliorates hepatic steatosis in high-fat diet/streptozocin-induced diabetic mice through a PPAR α /PPAR γ coactivator-1 α pathway [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(22): 4218-4228.
- [43] 蒯美玉, 马志, 孙鑫, 等. 桑酮碱改善 2 型糖尿病大鼠的糖脂代谢 [J]. 中成药, 2017, 39(1): 21-26.
- [44] Krishnakumari S, Bhuvanewari P, Rajeswari P. Ameliorative potential of *Coccinia grandis* extract on serum and liver marker enzymes and lipid profile in streptozotocin induced diabetic rats [J]. *Anc Sci Life*, 2011, 31(1): 26-30.
- [45] 盛清凯, 赵红波, 刘俊珍, 等. 苦瓜降糖多肽-P 对 2 型糖尿病模型鼠血糖血脂的影响 [J]. 山东农业大学学报: 自然科学版, 2008, 39(1): 23-25.
- [46] Espejel-Nava J A, Vega-Avila E, Alarcon-Aguilar F, et al. A phenolic fraction from *Catharanthus roseus* L. stems decreases glycemia and stimulates insulin secretion [J]. *Evid Based Complement Altern Med*, 2018, 2018: 1-9.
- [47] Liao C H, Lin J Y. Lotus (*Nelumbo nucifera* Gaertn) plumule polysaccharide ameliorates pancreatic islets loss and serum lipid profiles in non-obese diabetic mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 58: 416-422.
- [48] Zhang C, Chen H M, Bai W Q. Characterization of *Momordica charantia* L. polysaccharide and its protective effect on pancreatic cells injury in STZ-induced diabetic mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 115: 45-52.
- [49] Lokman F E, Gu H F, Wan Mohamud W N, et al. Antidiabetic effect of oral borapetol B compound, isolated from the plant *Tinospora crispa*, by stimulating insulin release [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 727602.
- [50] 任春久, 王彦文, 崔为正, 等. 桑叶多糖通过抑制高糖诱导的 INS-1 细胞凋亡促进胰岛素分泌 [A] // 全国蚕桑资源多元化利用学术研讨会 [C]. 湖州: 中国蚕学会, 2014: 7.
- [51] Al-Romaiyan A, Liu B, Asare-Anane H, et al. A novel *Gymnema sylvestre* extract stimulates insulin secretion from human islets *in vivo* and *in vitro* [J]. *Phytother Res*, 2010, 24(9): 1370-1376.
- [52] 潘春, 唐定乾, 胡婧晔, 等. 梔子苷对 2 型糖尿病大鼠胰岛细胞的保护作用 [J]. 糖尿病新世界, 2018(8): 27-28.
- [53] Fatima N, Hafizur R M, Hameed A, et al. Ellagic acid in *Emblica officinalis* exerts anti-diabetic activity through the action on β -cells of pancreas [J]. *Eur J Nutr*, 2017, 56(2): 591-601.
- [54] 阮凌玉, 吴阳, 范源. 中药对糖尿病胰岛功能保护研究进展 [J]. 云南中医中药杂志, 2017, 38(12): 90-92.
- [55] 左晓霜, 马定乾, 方山丹, 等. 余甘子中没食子酸抑制高糖诱导胰岛 β 细胞凋亡 [J]. 昆明医科大学学报, 2018, 39(6): 14-21.
- [56] Suthamwong P, Minami M, Okada T, et al. Administration of mulberry leaves maintains pancreatic β -cell mass in obese/type 2 diabetes mellitus mouse model [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 136.
- [57] 沈洁, 周珊珊, 万晓刚. 黄连对 2 型糖尿病大鼠胰腺内质网应激 PERK/ATF4/CHOP 信号通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(16): 50-55.
- [58] 康宁, 李强, 桑锋, 等. 积雪草对高糖诱导的大鼠 NRK-52E 细胞 CTGF 和 FN 表达的影响 [J]. 中国中医急症, 2016, 25(5): 759-761.
- [59] 彭晶, 兰天, 黄凯鹏, 等. 黄连素调节鞘氨醇激酶-1-磷酸鞘氨醇信号通路抗糖尿病小鼠肾损伤的研究 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(11): 1544-1549.
- [60] 杨莎莎. Grb10 在糖尿病肾病小鼠中作用机制研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [61] 李新旗, 王超, 杨寒, 等. 基于 p38 MAPK/PPAR- γ 通路研究车前草水提取物对糖尿病肾病大鼠纤维化的影响

- [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(10): 885-887.
- [62] 陈露, 赵熙杰, 汤佳佳, 等. 锌/番茄红素对糖尿病小鼠心肌的保护作用 [J]. 营养学报, 2016, 38(3): 261-266.
- [63] 朱定君, 刘紫燕, 殷旭光, 等. 苦瓜总皂苷对 2 型糖尿病大鼠心脏组织中 MMP-9 和 HO-1 表达影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(1): 48-51.
- [64] 方春钱, 高静, 周军, 等. 积雪草酸对糖尿病大鼠心脏及其线粒体的保护作用 [J]. 江苏大学学报: 医学版, 2010, 20(2): 157-161.
- [65] 向家培, 雷玉华. 槲子苷抑制高糖诱导的乳鼠心脏成纤维细胞向肌成纤维细胞的表型转化 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2019, 18(9): 699-704.
- [66] 曹月盈, 赵欣, 蒲小平. 糖尿病脑病的发病机制和药物治疗新进展 [J]. 中国新药杂志, 2019, 28(9): 1065-1069.
- [67] 李宏英. 黄连素通过 SIRT1/ER stress 通路保护糖尿病脑病的机制初探 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [68] Wu X L, Deng M Z, Gao Z J, *et al.* Neferine alleviates memory and cognitive dysfunction in diabetic mice through modulation of the NLRP3 inflammasome pathway and alleviation of endoplasmic-reticulum stress [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106559.
- [69] 任智晶, 罗武, 朱丽英, 等. 何首乌下调 1 型糖尿病大鼠 MLCK 表达及其对认知功能的影响 [J]. 时珍国医国药, 2015, 26(6): 1314-1316.
- [70] Thakur A K, Rai G, Chatterjee S S, *et al.* Beneficial effects of an *Andrographis paniculata* extract and andrographolide on cognitive functions in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Pharm Biol*, 2016, 54(9): 1528-1538.
- [71] 周晓燕, 应长江. 番茄红素减轻糖尿病大鼠视网膜病变的作用及机制 [J]. 第二军医大学学报, 2014, 35(10): 1137-1140.
- [72] Zhang D Z, Li M. Puerarin prevents cataract development and progression in diabetic rats through Nrf2/HO-1 signaling [J]. *Mol Med Rep*, 2019, doi: 10.3892/mmr.2019.10320.
- [73] Liu Y F, Luo W M, Luo X Y, *et al.* Effects of *Rosa laevigata* Michx. extract on reactive oxygen species production and mitochondrial membrane potential in lens epithelial cells cultured under high glucose [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(9): 15759-15765.

[责任编辑 崔艳丽]