

## 当药黄素治疗 2 型糖尿病的作用机制及研究进展

谢耀慧, 李昕蓉, 何军刚, 魏小成, 谢鑫明, 李成义\*

甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000

**摘要:** 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种由多因素导致的系统代谢紊乱疾病, 可能由胰岛  $\beta$  细胞的胰岛素分泌缺陷、肌肉组织对葡萄糖的摄取减少、肝糖原输出量增加、脂代谢紊乱、肠促胰岛素效应减弱、肾脏对葡萄糖的处理失调和神经递质紊乱等造成。目前, T2DM 的治疗机制主要是通过增加胰岛素的分泌, 减少肝糖原的输出, 抑制肠道葡萄糖的摄取和吸收, 改善 C 肽的分泌来实现。当药黄素是酸枣仁、菥蓂和淡竹叶等的主要活性成分之一, 可诱导干细胞分化成胰岛素产生细胞, 调节胰岛素分泌、干预肌肉组织和肝糖原的代谢过程, 抑制糖脂和神经递质代谢紊乱, 抑制炎症和氧化应激反应的发生, 此外还有抗炎、抗氧化、增强记忆力等作用。通过查阅近年来国内外当药黄素治疗 T2DM 的作用机制, 对其分析归纳整理, 为 T2DM 的治疗和研究提供科学的理论依据。

**关键词:** 当药黄素; 2 型糖尿病; 胰岛素分泌缺陷; 脂代谢紊乱; 神经递质功能延缓

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)07-2433-09

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.07.029

## Mechanism of action and research progress on swertisins in treatment of type 2 diabetes mellitus

XIE Yaohui, LI Xinrong, HE Jungang, WEI Xiaocheng, XIE Xinming, LI Chengyi

Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China

**Abstract:** Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a disorder of systemic metabolism caused by multiple factors. It may be caused by the deficiency of insulin secretion in islet beta cells, the decrease of glucose uptake in muscle tissue, the increase of liver glycogen output, the disorder of lipid metabolism, the weakening of the effect of incretin, the dysfunction of glucose processing in the kidney and the disorder of neurotransmitter. At present, the therapeutic mechanism of T2DM is mainly by increasing insulin secretion, reducing liver glycogen output, inhibiting intestinal glucose uptake and absorption, and improving C-peptide secretion. Swertisins is one of the main active ingredients of Suanzaoren (*Ziziphi Spinosae Semen*), Ximing (*Thlaspi Herba*) and Danzhuye (*Lophatheri Herba*), it can induce stem cells to differentiate into insulin producing cells, regulate insulin secretion, interfere with the metabolism of muscle tissue and liver glycogen, inhibit the disorder of glucose and lipid metabolism and neurotransmitter metabolism, and inhibit the occurrence of inflammation and oxidative stress. In addition, there are anti-inflammatory, antioxidant, memory enhancement and other effects. Through reviewing the mechanism of action of swertisins in treatment of T2DM at home and abroad in recent years, it was analyzed and summarized to provide scientific theoretical basis for the subsequent treatment and research of T2DM.

**Key words:** swertisins; type 2 diabetes mellitus; defective insulin secretion; disorders of lipid metabolism; delayed neurotransmitter function

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 作为世界高发病证之一, 主要临床表现为烦渴、尿频、体质量骤减、多食或疲倦等<sup>[1]</sup>。截至 2021 年年底, 全世界 T2DM 患者已经达到 5.37 亿, 我国

也是糖尿病大国之一<sup>[2]</sup>。T2DM 是一种胰岛素分泌缺陷、糖脂代谢或相关代谢失衡的慢性代谢性疾病<sup>[3]</sup>, 目前主流学说认为发病可能是胰岛素分泌缺陷、肌肉组织对葡萄糖的摄取减少、肝糖原输出量

收稿日期: 2023-10-05

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81860683); 国家自然科学基金资助项目 (82160730); 国家自然科学基金资助项目 (82104345); 甘肃省教育厅双一流重大科研项目 (GSSYLXM-05); 甘肃省科技计划项目 (21Y5FA133)

作者简介: 谢耀慧 (1998—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中药鉴定与品质评价。E-mail: 1348428269@qq.com

\*通信作者: 李成义, 教授, 博士生导师, 从事中药品种与质量研究。E-mail: gslichengyi@163.com

增加、脂代谢紊乱、肠促胰岛素效应减弱、肾脏对葡萄糖的处理失调和神经递质紊乱,导致胰岛素信号通路相关蛋白表达受限,葡萄糖代谢过程中关键酶表达异常,骨骼肌和白色脂肪组织对葡萄糖的摄取减少,造成机体血糖升高、血脂代谢异常,伴随有一系列炎症和应激反应的发生,造成机体的不可逆损伤<sup>[4]</sup>。中药高效、不良反应小的优势被广泛用于 T2DM 的治疗,当药黄素是黄酮类化合物,常温下呈现淡黄色粉末或结晶性粉末,化学式  $C_{22}H_{22}O_{10}$ ,相对分子质量为 446,可溶于甲醇、二甲基亚砜等有机溶剂<sup>[5]</sup>,具有抗氧化<sup>[6]</sup>、抗糖尿病<sup>[7]</sup>、抗抑郁<sup>[8]</sup>、抗炎<sup>[9]</sup>、抗病毒<sup>[10]</sup>、抗辐射<sup>[11]</sup>等药理作用。近年来,已有研究证明,当药黄素能够治疗 T2DM 及其引起的痴呆、认知功能障碍等<sup>[12]</sup>。当药黄素主要是通过增加机体胰岛素的分泌,减少胰岛  $\beta$  细胞凋亡,促进胰岛  $\beta$  细胞增殖,调节胰岛素信号通路相关蛋白的表达,增强胰岛素的敏感度;调节葡萄糖代谢过程中关键酶的表达,增加骨骼肌和白色脂肪组织对葡萄糖的摄取效率;抑制炎症和氧化应激反应的发生,进而调节机体的血糖和血脂水平,使其维持稳态。随着蛋白组学、基因组学、代谢组学在治疗 T2DM 治疗方面的应用,间接增强当药黄素在治疗 T2DM 临床方面的应用,证明其在治疗 T2DM 方面的巨大潜力。基于此,本文对近年来国内外当药黄素治疗 T2DM 的研究现状进行归纳整理分析,以期为后续 T2DM 的研究提供一定的理论思路。

### 1 改善胰岛 $\beta$ 细胞的胰岛素分泌缺陷

胰岛素是机体唯一能够降低血糖的激素,因此在治疗 T2DM 过程中,增强机体胰岛素的分泌是一条较为有效的途径<sup>[13]</sup>,当药黄素作为一种新型的胰岛分化诱导剂,能通过激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路诱导机体干细胞或祖细胞分化产生胰岛素产生细胞 (insulin producing cells, IPCs), IPCs 诱导胰岛  $\beta$  细胞的生成与分化,促进胰岛  $\beta$  细胞增殖,生成胰岛素;还可以通过干预胰岛前体细胞神经发生素-3 (neurogenin-3, Ngn-3) 的过性表达,促进下游因子同源结构域蛋白 Nkx2.2、Nkx6.1 生成,增强编码基因的转录活性,增大胰岛  $\alpha$ 、 $\beta$ 、PP 细胞增殖和分化,调控转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 通路 Smad 的转录,诱导丝氨酸、苏氨酸及其配体的信号传导,激活 I 型膜受体,激活 Smad

的 C 端磷酸化,与共介质 Smads 和 Smad4 形成复合物,易位至细胞核中与启动子结合,促进胰岛  $\beta$  细胞增殖,产生胰岛素,升高机体内的胰岛素含量,达到降低血糖的目的<sup>[14-15]</sup>。同样,当药黄素可诱导 T2DM 小鼠胰腺内胰岛祖细胞的增殖分化,调控肌腱纤维肉瘤癌基因同系物 A (v-Maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog A, MAFA) 转录,刺激内分泌祖细胞增殖分化成胰岛  $\beta$  细胞,选择性表达诱导内源性胰岛素 mRNA 的生成,加强胰岛  $\beta$  细胞去分化能力,促进胰岛细胞的成熟,增强结构域蛋白 Nkx6.1 转录,诱导胰腺切除小鼠模型体内的胰岛新生潜能,对于恢复胰腺细胞的分泌功能具有重要作用<sup>[7]</sup>。增强小鼠胰岛胚胎成纤维细胞生长繁殖潜力,上调补充失去胰岛  $\beta$  细胞和胰腺内分泌功能所需的转录因子配对盒-4 (paired box-4, Pax-4) 和 Pax-6,促进胰岛内分泌因子运动神经元同框基因 1 (motor neuron and pancreas homeobox 1, MNX1) 和白细胞介素 (interleukin, IL) 蛋白的生长,触发胰腺祖细胞形成胰岛  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\delta$  细胞,保持小鼠体内血糖正常稳定状态<sup>[9,15]</sup>。此外,当药黄素还可以作为  $\beta$  细胞的潜在分子,促使机体产生  $\beta$  和  $\alpha$  细胞的功能性胰岛样细胞群,减少胰岛  $\beta$  细胞的凋亡,促使胰岛  $\beta$  细胞增殖,体内胰岛素含量上升,达到治疗的目的<sup>[16]</sup>,综上,当药黄素可增强机体胰岛素的分泌,刺激胰岛  $\beta$  细胞的活性,释放胰岛素,降低机体血糖水平,进而达到缓解 T2DM 的目的,具体作用机制见图 1。

### 2 改善肌肉组织和肝脏对葡萄糖摄取量

葡萄糖代谢失调是 T2DM 的主要病理特征,骨骼肌作为全身最大的器官,也是胰岛素刺激葡萄糖摄取吸收的器官之一,而骨骼肌不足时,机体血糖发生波动,胰岛素敏感性降低、抗性加重,机体产生的胰岛素效用减弱,血糖调节能力变差,从而无法正常摄取葡萄糖,骨骼肌作为胰岛素的靶器官,占机体葡萄糖摄入总量的 80% 左右,摄入量由转运蛋白葡萄糖转运体 1 (glucose transporter type 1, GLUT1) 和 GLUT4 调节,已有研究表明 GLUT4 比 GLUT1 在人类骨骼肌基因中的转录高 400 倍,胰岛素反应性葡萄糖转运蛋白<sup>[17-20]</sup>。骨骼肌通过激活胰岛信号通路蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 和肌肉收缩,诱导腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine phosphate activated protein kinase, AMPK) 磷酸化,介导 GLUT4 易位摄取葡萄糖。当药黄素可改

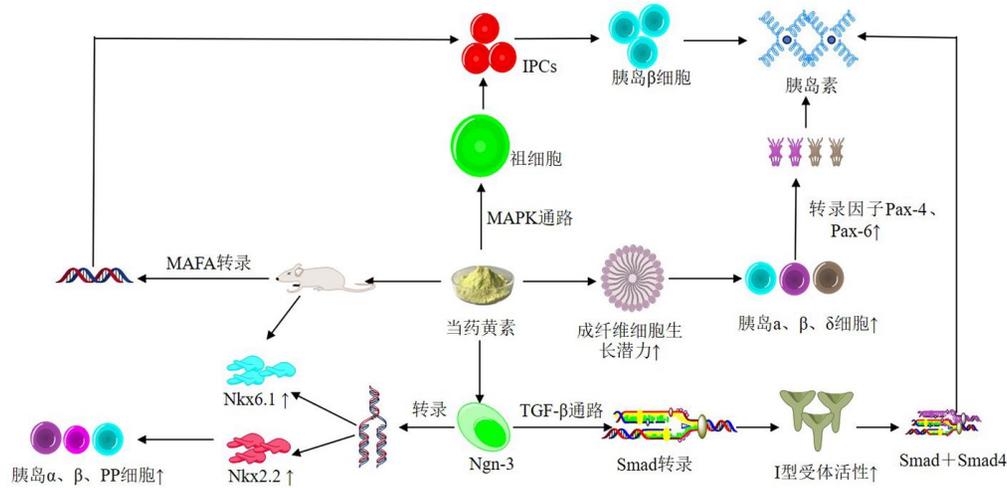


图1 当药黄素改善胰岛素分泌缺陷的作用机制

Fig. 1 Mechanism of action of swertisins in ameliorating defective insulin secretion

善链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 60 mg/kg 诱导的 T2DM 大鼠肝脏和胰腺中胰岛素受体底物-1 (insulin receptor substrate-1, *IRS-1*)、转运蛋白 *GLUT2*、*GLUT4* 和葡萄糖激酶 (glucokinase, *GCK*) 的 mRNA 表达, 加快胰岛素底物磷酸化的进程, 激活结构域蛋白 SH2 的蛋白酶活性, 改善其构型, 产生磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)、磷酸酪氨酸磷酸酶、生长因子受体连接蛋白 2 (growth factor receptor-bound protein 2, GRB2) 等诸多磷酸化产物, 增大转运蛋白 *GLUT2*、*GLUT4* 的转录水平, 增强骨骼肌对葡萄糖的摄取能力, 同时, 当药黄素还可以干预 *GCK* 的“快慢循环”过程, 催化葡萄糖磷酸化为葡萄糖-

6-磷酸 (glucose 6-phosphate, G6P) 的转化, 关闭三磷酸腺苷-K<sup>+</sup>通路, 诱导膜电位去极化反应发生, 激活 Ca<sup>2+</sup>通路, 促进胰岛素的释放, 刺激肝细胞中肝糖原的合成, 调节血糖的稳态<sup>[21-23]</sup>。同时, 当药黄素还可通过启动 PI3K/Akt 信号通路, 活化 Akt, 促使肝糖原和肌糖原结合激酶 3 基因 N 端的残基, 彻底磷酸化失活, 解除机体糖原合酶的抑制, 促使机体糖原合成, 增加机体葡萄糖摄取效率, 增加组织细胞的敏感性, 减轻胰岛素抵抗症状, 维持机体血糖的动态稳定<sup>[23-25]</sup>。综上, 表明当药黄素可以干预骨骼肌肝脏对葡萄糖的摄取利用, 维持机体血糖处于正常水平, 具体作用机制见图 2。

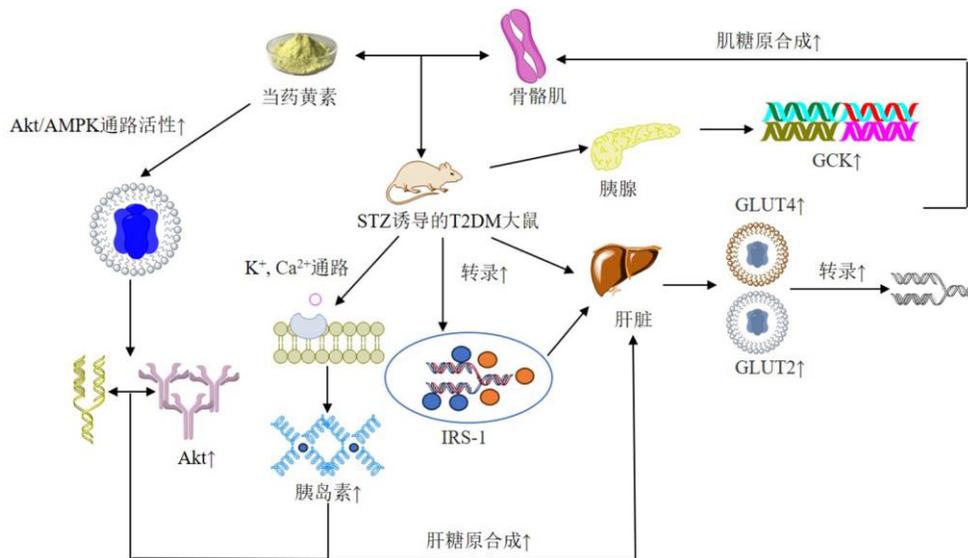


图2 当药黄素改善肌肉组织和肝脏对葡萄糖摄取的作用机制

Fig. 2 Mechanism of action of swertisins in improving glucose uptake in muscle tissue and liver

### 3 调节脂质代谢的紊乱

T2DM 引起的高脂血症是糖尿病大血管病变的主要因素之一，表现为血脂异常、高血糖和胰岛素抵抗等代谢综合征，一定程度上会导致机体动脉粥样硬化的发生。其主要表现为三酯甘油和低密度脂蛋白（low density lipoprotein, LDL）水平显著升高，高密度脂蛋白（high density lipoprotein, HDL）水平降低，而三酯甘油水平的升高是导致 T2DM 脂质代谢紊乱的核心因素<sup>[26]</sup>。因此，调节脂质代谢紊乱，使其恢复正常，进而改善 T2DM 的病证是一种较为有效的方式。当药黄素能抑制核因子- $\kappa$ B（nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B）、应激活化 c-Jun 氨基末端激酶（c-Jun N-terminal kinase, JNK）和肿瘤坏死因子- $\alpha$ （tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ）等信号通路，协同调节促炎性脂肪因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  分泌，改善因炎症诱发的  $\beta$  细胞转录功能障碍，抑制 T、B 淋巴细胞和单核-巨噬细胞释放炎性趋化因子，同时，当药黄素还能调节胰岛素受体和胰岛素受体底

物丝氨酸磷酸化的水平，激活 PI3K 通路活性，抑制固醇调节元件结合蛋白-1c（sterol regulatory element binding-protein-1c, SREBP-1c），增强 AMPK 通路活性，抑制脂肪的生成，促进脂肪细胞分化，进而抑制肥胖小鼠的脂质积聚。改善磷脂代谢能力，抑制长链脂肪酸的形成，加快短链脂肪酸的合成水平，改善因脂质代谢紊乱受损的胰岛素的正常释放，恢复胰岛细胞的敏感性<sup>[13,24,27-29]</sup>。此外，当药黄素还可以通过激活 Akt 信号通路，加速脂质代谢，增强血管平滑肌增殖，诱导炎症因子凋亡，防止血管平滑肌细胞异常坏死，抑制 LDL 的聚集，调节 SREBPs、肝 X 受体和过氧化物酶体增殖物激活受体（peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs）的合成，干预胆固醇的合成、运输和分泌<sup>[30]</sup>。综上，当药黄素可通过改善脂质合成、运输、代谢等，抑制脂质在机体的积聚，调节血脂、血糖代谢，改善高血脂、高血糖的症状，达到防治 T2DM 的目的，具体作用机制见图 3。

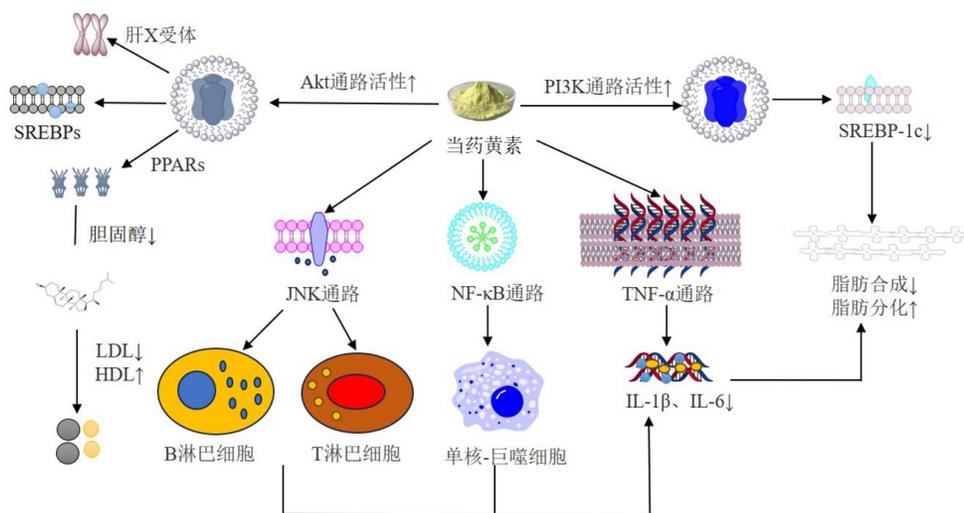


图 3 当药黄素调节脂质代谢紊乱的作用机制

Fig. 3 Mechanism of action of swertisins in regulating lipid metabolism disorders

### 4 改善肠促胰岛素效应

肠促胰岛素是一组调节血糖水平，通过血糖依赖机制增加胰岛  $\beta$  细胞释放胰岛素，使其维持正常水平的代谢激素，包括胰高血糖素样肽-1（glucagon-like peptide-1, GLP-1）和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽，通过激活 GLP-1 受体（GLP-1 receptor, GLP-1R），保护胰岛  $\beta$  细胞的功能，增强胰岛素分泌，抑制胰高血糖素的分泌，促进葡萄糖的摄取和利用，减少胃排空，延缓营养物质进入血液的吸收速度，

减慢肝糖原的输出转化，增强中枢性的食欲抑制，减少进食量，降低机体血糖<sup>[31-32]</sup>。GLP-1R 可经口服进入机体，抑制血管平滑肌细胞和内皮细胞增殖，有效降低 T2DM 伴随的心血管类疾病的发生，且其吸收速率快、风险低和安全性高，可联合二甲双胍等化学药用于临床研究<sup>[33]</sup>。当药黄素能改变小鼠胚胎成纤维 NIH3T3 细胞形态，促使其分化为内分泌细胞，改善成纤维细胞向肌成纤维细胞分化失调、肌成纤维细胞活性中断和细胞外基质不足等症状，

加速巨噬细胞 M<sub>1</sub> 向 M<sub>2</sub> 型的转换, 产生胰岛素生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 和血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF), 促进胰岛素、血管、伤口上皮再生, 加快机体对糖原的摄取速率, 维持机体内细胞和全身葡萄糖的稳态<sup>[34-35]</sup>。同时, 当药黄素还可以抑制大鼠肠道内 α-葡萄糖苷酶的活性, 直接干预淀粉与葡萄糖的转化过程, 抑制体内淀粉的过度水解, 降低体内糖原转化率, 有效阻断碳水化合物向葡萄糖的转变, 且其对消化酶的作用是可逆的, 不会对胃黏膜造成损伤, 一定程度上保护胃黏膜的完整性, 抑制糖分过度堆积对血管壁造成的压力, 使体内血糖维持正常水平。此外, 还可以抑制人胚胎肾 293 细胞对葡萄糖的摄取, 干扰钠钙通路的开合, 抑制组蛋白的增殖, 防止机体血糖水平的异常, 保护胰岛细胞活性, 维持机体血糖稳态<sup>[36]</sup>。由上可以看出, 当药黄素能促使肠道 L 细胞产生 GLP-1, 改善糖化血红蛋白活力, 抑制胰高血糖素合成, 维持机体血糖正常, 具体作用机制见图 4。

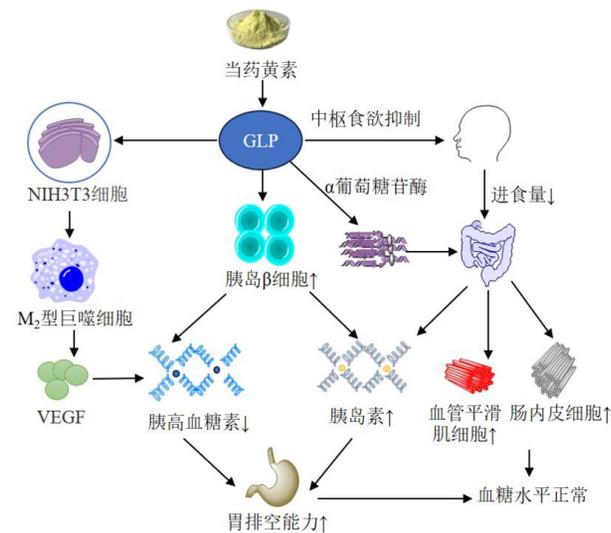


图 4 当药黄素改善肠促胰岛效应的作用机制

Fig. 4 Mechanism of action of swertisin in improving intestinal islet effect

### 5 加强肾脏对葡萄糖的处理能力

肾脏是管理机体血糖稳态的重要器官之一, 在 T2DM 早期, 近端肾小管重吸收增加会减少远端的传递, 导致 TGF-β 受损, 肾小球入球小动脉扩张, 内压增加, 导致糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 的发生<sup>[37]</sup>。T2DM 导致的 DN 使肾体积增大, 肾小球滤过率增加, 机体长时间处于高滤状态, 导

致尿蛋白、水肿、高血压、尿毒症的发展, 这也是 T2DM 的死亡原因之一<sup>[38]</sup>。当药黄素是一种 c-葡萄糖基黄酮, 目前已可以利用靶标预测工具探索当药黄素对钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2) 的抑制作用, SGLTs 作为葡萄糖转运体, 附着在小肠黏膜表面和肾脏近曲小管 S3 端, 少量在心脏和气管, 是一类高亲和力、低转运能力的转运体, 当药黄素还能调节 SGLT1、SGLT2 抑制剂的 mRNA 表达, 干预肾小球滤过液中葡萄糖的重吸收, 阻断近曲小管对葡萄糖的重吸收速率, 增大肾脏尿排量, 排除多余葡萄糖, 从而达到降糖 de 目的, 且在一定程度上可降低肠道内 α-葡萄糖苷酶的活性, 干预 GLU 介导的葡萄糖运输, 使得肾脏中 SGLT2 和蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 的 mRNA 表达降低, 干预肾脏内膜 Na<sup>+</sup>、Ca<sup>2+</sup>转运通路活性, 抑制 T2DM 并发症的发生, 同时, 当药黄素能保护机体胰岛 β 细胞功能, 维持机体细胞对葡萄糖的敏感性, 刺激 T2DM 患者体内胰岛 β 细胞表达, 释放胰岛素, 抑制胰高血糖素的分泌, 改善机体高血糖症状<sup>[39-40]</sup>。此外, 当药黄素可降低尿酸、尿蛋白含量, 抑制高血糖、肾素-血管紧张素系统的过度激活, 降低机体血糖, 抑制肾脏血管紧张素 I、II 和醛固酮的分泌, 减少 Ca<sup>2+</sup>浓度增长, 起到保钠、排水的作用<sup>[41]</sup>。总之, 当药黄素通过改善 DN 的诸多不良症状, 进而治疗 T2DM 及其并发症对机体的损伤, 维持机体糖-尿代谢平衡, 具体作用机制见图 5。

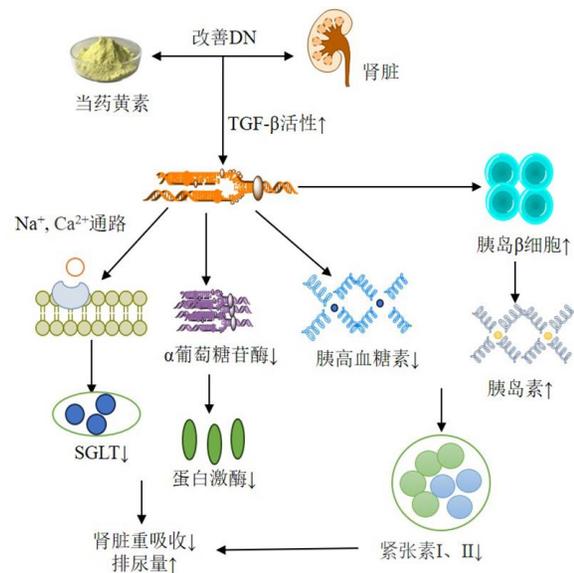


图 5 当药黄素加强肾脏对葡萄糖处理能力的作用机制

Fig. 5 Mechanism of action of swertisin in strengthening ability of kidney to process glucose

## 6 改善神经递质功能紊乱

T2DM 造成的高血糖可通过影响神经微血管舒张, 微血管的收缩紧张性增加, 舒张性减弱致使神经血流量减少, 血液黏稠度增加, 增强神经黏连蛋白(neurocan)与神经元细胞膜上特异性受体神经黏附分子和神经元胶质细胞黏附分子结合能力, 损害中枢神经系统的形成和修复, 而 Neurocan 的过度表达, 抑制神经轴突生长, 破坏血液-神经屏障, 生长过氧化根和活性氧, 介导肾脏炎症和神经氧化应激反应的发生, 激活 PKC 和晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGE)和 AGE 受体-NF-κB, 使得神经内膜缺血、缺氧, 脂解作用增强, 导致肾上腺素、肾上腺皮质激素和胰高血糖素含量上升, 随之机体血糖升高, 诱导 γ-亚麻酸含量骤降, 引起中枢血小板和血小板合成酶的聚集, 造成中枢血栓和粥样硬化的发生。此外, 多元醇途径代谢过度活跃, 使得体内葡萄糖含量积累, 加重高血糖相关症状。4-羟基壬烯醛过度表达, 使得神经元、神经元附属纤维和支持细胞提前凋亡, 引发慢性炎症性脱髓鞘性多神经病变(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP), 造成内脏自主神经及交感神经节细胞不可逆变性, 心脑血管内皮细胞增生, 血管壁增厚、管腔变窄、透明变性, 毛细血管数量减少, 小血管闭塞, 出现脑梗、脑萎缩和脑硬化等不可逆症状<sup>[42-45]</sup>。当药黄素能减弱 T2DM 伴随认知功能障碍小鼠的 AGE 和 NF-κB 水平, 逆转识别记忆障碍, 缓解神经受损导致的内膜缺血、缺氧症状, 增强中枢脂解作用, 抑制脑内血栓和粥样硬化的形成, 在前额叶皮层, 当药黄素可使 Akt 和分子磷酸化水平恢复正常状态, 有效抑制胆碱能组织记忆损伤的生物学效应, 增强海马或皮质蛋白激酶的水平, 舒张神经血管紧张状态, 增加血流速率和血小板的形成、运输、转运, 恢复中枢神经轴突的生长性和生长能力, 稳定血液-神经屏障的动态稳定, 维持神经递质的正常传递<sup>[46]</sup>。同时, 当药黄素可以抑制乙酰胆碱酯酶和活性氧的活性, 抑制炎症因子的释放和氧化应激反应的发生, 保护胰岛 β 细胞免受活性氧的损伤, 胰岛 β 细胞正常信号传导, 胰岛素分泌水平上升, 抑制单核细胞的黏附, 防止迁移至动脉内膜里, 给动脉造成压力, 抑制单核细胞向巨噬细胞的转化, 减少其摄取脂蛋白, 形成泡沫细胞对神经元的损害, 抑制 LDL 活性, 恢复中枢血管舒张功能。此外, 当药黄素还能

改善东莨菪碱大鼠认知功能障碍行为, 抑制 CIDP 的发生<sup>[47]</sup>。综上, 当药黄素可通过改善中枢神经-血-脑屏障的正常传递, 维持机体血糖稳态, 保障中枢神经递质传递功能的正常, 进而改善 T2DM 及其并发症的发生, 具体作用机制见图 6。

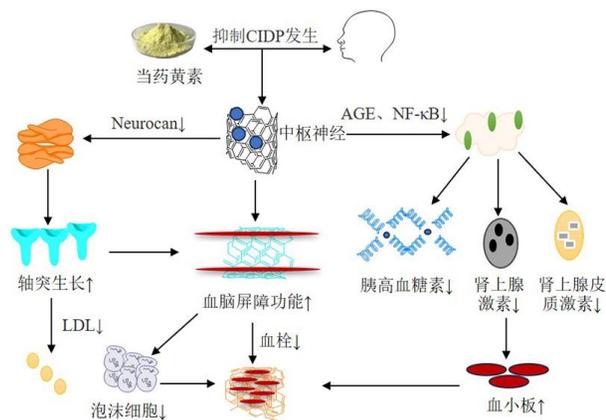


图 6 当药黄素改善神经递质紊乱的作用机制

Fig. 6 Mechanism of action of swertisin in improving neurotransmitter disorders

## 7 其他

除以上因素外, T2DM 患者还伴随有炎症和水肿等症状的发生, 当药黄素能够有效抑制相关炎症因子的表达, 抑制氧化应激反应过程蛋白的释放, 进而避免炎症反应的发生, 同时, 还可加快机体肾脏及泌尿系统的代谢, 加速食物代谢, 维持机体血糖稳态<sup>[48-49]</sup>。

## 8 结语与展望

目前, 临床上依然没有能够治愈 T2DM 的药物, 但通过改变人们的生活方式, 外加药物进行干预, 使得患者血糖接近甚至达到正常水平, 患者可以正常生活。近年来, 诸多药物被用于 T2DM 的治疗, 这些药物通过针对患者的不同病理特征、生理性缺陷等来控制 and 改善机体的血糖循环<sup>[50]</sup>, 如纤维类、黄酮类和鞣质类化合物, 通过调节机体的生物酶活性、荷尔蒙和糖脂代谢相关的器官等起到调节血糖, 维持机体血糖正常稳态的作用<sup>[51-53]</sup>。

当药黄素作为一类易获得的中药黄酮苷类成分<sup>[54]</sup>, 具有多靶点、多通路、多信息等优势, 且该成分提取方便, 含有其成分的中药种类繁多, 可从以下几个方面增强中药中当药黄素的含量及溶出: (1) 采用中药转基因等技术, 在保证中药药效整体性基础上, 提升当药黄素的含量, 黄辰昊<sup>[55]</sup>利用中药转基因技术, 筛选出的 APWRKY19 能通过干预

穿心莲萜类次生代谢过程, 正调控穿心莲萜类成分的合成; (2) 通过中药的现代发酵技术, 使当药黄素的溶出率提高, 李保珍等<sup>[56]</sup>通过沼泽红假单胞菌发酵黄芪, 显著提升黄芪甲苷的含量; (3) 通过细胞工程技术, 针对性建立细胞模型, 形成新的高质量药材, 从源头上保证药物的药性, 余响华等<sup>[57]</sup>利用植物细胞工程技术, 通过大量前体物质和细胞相关酶系的催化, 大量合成高效、低度、广谱抗癌药紫杉醇; (4) 利用免疫酶技术, 干预有效成分蛋白质代谢过程, 提升当药黄素的转录代谢效率, 叶和春等<sup>[58]</sup>利用免疫酶技术合成青蒿素合成途径的四个关键酶基因, 通过 Ti 和 Ri 质粒介导, 使转基因材料青蒿素含量显著; (5) 采用多维色谱提高有效成分的分离效率, 提升当药黄素成分的分离率及检出率, Qiao 等<sup>[59]</sup>通过建立全二维液相色谱, 增大甘草和葛根芩连汤中成分的分离效率, 增强甘草 311 种和葛根芩连汤 280 种化学成分的检出率。由此, 可进一步提升当药黄素及其中药的资源和利用空间。

当药黄素主要是从改善胰岛  $\beta$  细胞分泌缺陷、加快肌肉组织和肝脏对糖原的摄取、调节脂质代谢和神经递质传递紊乱, 改善肾脏代谢糖的能力等起到治疗 T2DM 的作用。目前对于当药黄素治疗 T2DM 的细胞学和分子生物学所涉及的具体机制尚不清楚, 且当药黄素与其他药物的联合用药和不良反应研究也相对较少, 需要进一步深入研究。从以上机制分析结果来看, 诸多可能影响 T2DM 患者代谢途径的作用机制并未研究透彻, 如当药黄素是否可以通过干预神经系统中多巴胺的释放和合成来调控胰岛素的合成和释放、来控制脂肪的积累; 是否能够做到一对一、一对多的靶向治疗; 是否具备成为胰岛素敏化剂的潜质, 亟需更深的研究去实验证明。后续研究应注重当药黄素治疗 T2DM 的具体分子机制和联合用药的开发, 探究其不良作用的影响, 加大其在药动学、药效学和临床应用等方面的研究, 探索其与现有治疗 T2DM 药物间的组合效应, 为临床研发和利用提供科学依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] 李纪新, 张旭明, 王文茹, 等. 口服中成药治疗 2 型糖尿病周围神经病变的网状 Meta 分析 [J]. 中草药, 2023, 54(17): 5677-5695.

[2] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas:

Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119.

- [3] 洪佳娜, 程国良, 黄志伟, 等. 参芪降糖颗粒防治糖脂代谢紊乱性疾病研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(17): 5544-5552.
- [4] 包书茵. 蒙药沙蓬粗寡糖调控糖脂代谢紊乱抑制 T2DM: NAFLD 发生发展的机制研究 [D]. 延吉: 延边大学, 2022.
- [5] 申晨曦. 酸枣仁和理枣仁化学成分系统表征及对比研究 [D]. 太原: 山西大学, 2020.
- [6] 梁希晨, 刘雪枫, 王灏, 等. 湿生扁蕾不同提取物抗氧化活性与主要成分相关性研究 [J]. 药学研究, 2020, 39(12): 683-687.
- [7] Pompermaier L, Marzocco S, Adesso S, et al. Medicinal plants of northern Angola and their anti-inflammatory properties [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 216: 26-36.
- [8] 江南, 许晓燕, 余梦瑶, 等. 当药黄素抗抑郁作用研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(1): 129-134.
- [9] Srivastava A, Dadheech N, Vakani M, et al. Swertisin ameliorates diabetes by triggering pancreatic progenitors for islet neogenesis in streptozotocin treated Balb/c mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 100: 221-225.
- [10] Xu H Y, Ren J H, Su Y, et al. Anti-hepatitis B virus activity of swertisin isolated from *Iris tectorum* Maxim [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 257: 112787.
- [11] Wu B A, Qu C H, Wang Y X, et al. Comparison of the quenching effects of two main components of *Ziziphi Spinosae Semen* on serum albumin fluorescence [J]. *J Fluoresc*, 2019, 29(5): 1113-1123.
- [12] Patel D K, Patel K. Biological importance and therapeutic benefit of swertisin: An overview of medicinal importance and pharmacological activities [J]. *Curr Bioact Compd*, 2023, 19(4): 2-11.
- [13] 周立锦. 当药黄素对  $A\beta_{25-35}$  诱导的 AD 模型神经保护作用的研究 [D]. 太原: 山西大学, 2020.
- [14] 林婧宇. 胰岛细胞的体外扩增及功能与 GPCR 调控机制研究 [D]. 济南: 山东大学, 2022.
- [15] Xu Y Q, Gong Y F, Ji Y F, et al. Differentiation of adipose tissue-derived stem cells into insulin-producing cells for improving the diabetes therapy [J]. *Acad J Med Health Sci*, 2021, doi: 10.25236/AJMHS.2021.020108.
- [16] 姜立娟. 经典名方玉液汤通过 PI3K/Akt 信号途径改善 2 型糖尿病胰岛素抵抗的作用及机制研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2021.
- [17] Baron A D, Brechtel G, Wallace P, et al. Rates and tissue sites of non-insulin- and insulin-mediated glucose uptake in humans [J]. *Am J Physiol*, 1988, 255(6 Pt 1): E769-

- E774.
- [18] Ferrannini E, Taddei S, Santoro D, *et al.* Independent stimulation of glucose metabolism and Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> exchange by insulin in the human forearm [J]. *Am J Physiol*, 1988, 255(6 Pt 1): E953-E958.
- [19] Lauritzen H P, Schertzer J D. Measuring GLUT4 translocation in mature muscle fibers [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 299(2): E169-E179.
- [20] Stuart C A, Yin D L, Howell M E, *et al.* Hexose transporter mRNAs for GLUT4, GLUT5, and GLUT12 predominate in human muscle [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 291(5): E1067-E1073.
- [21] Mokashi P, Bhatt L K, Khanna A, *et al.* Swertisin rich fraction from *Enicostema littorale* ameliorates hyperglycemia and hyperlipidemia in high-fat fed diet and low dose streptozotacin induced type 2 diabetes mellitus in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 1427-1437.
- [22] Abel E D, Peroni O, Kim J K, *et al.* Adipose-selective targeting of the *GLUT4* gene impairs insulin action in muscle and liver [J]. *Nature*, 2001, 409(6821): 729-733.
- [23] Ryder J W, Fahlman R, Wallberg-Henriksson H, *et al.* Effect of contraction on mitogen-activated protein kinase signal transduction in skeletal muscle. Involvement of the mitogen- and stress-activated protein kinase 1 [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(2): 1457-1462.
- [24] Ohba S, Yoshida K, Kondo T. Swertisin dihydrate [J]. *Acta Crystallogr C*, 2004, 60(Pt 12): o893-o896.
- [25] Wang R, Yang X W, Jiang Q, *et al.* Effects of mussel polysaccharide on type 2 diabetes and the intestinal microflora imbalance induced by glycolipid metabolism disorder in mice [J]. *J Sci Food Agric*, 2023, 103(7): 3353-3366.
- [26] 张泽钧. 药食同源植物提取物对高脂饮食诱导的肥胖小鼠的干预作用与机制研究 [D]. 广州: 广东工业大学, 2021.
- [27] Dadheech N, Srivastava A, Paranjape N, *et al.* Swertisin an anti-diabetic compound facilitate islet *Neogenesis* from pancreatic stem/progenitor cells via p-38 MAP kinase-Smad pathway: An *In-vitro* and *In-vivo* study [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0128244.
- [28] Zhang Y L, Geng C, Liu X Y, *et al.* Celastrol ameliorates liver metabolic damage caused by a high-fat diet through Sirt1 [J]. *Mol Metab*, 2017, 6(1): 138-147.
- [29] Yang S M, Lv Q, Luo T, *et al.* Metformin inhibits expression and secretion of PEDF in adipocyte and hepatocyte via promoting AMPK phosphorylation [J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 429207.
- [30] Maki T, Maeno S, Maeda Y, *et al.* Amelioration of diabetic nephropathy by SGLT2 inhibitors independent of its glucose-lowering effect: A possible role of SGLT2 in mesangial cells [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 4703.
- [31] 王海丹. 高压氧对 STZ 和高脂饮食诱导的 2 型糖尿病小鼠血糖水平的影响及机制研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2022.
- [32] Almutairi M, Al Batran R, Ussher J R. Glucagon-like peptide-1 receptor action in the vasculature [J]. *Peptides*, 2019, 111: 26-32.
- [33] Meier J J. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(12): 728-742.
- [34] Oh H K, Jeon S J, Lee S, *et al.* Swertisin ameliorates prepulse inhibition deficits and cognitive impairment induced by MK-801 in mice [J]. *J Psychopharmacol*, 2017, 31(2): 250-259.
- [35] Folador P, Cazarolli L H, Gazola A C, *et al.* Potential insulin secretagogue effects of isovitexin and swertisin isolated from *Wilbrandia ebracteata* roots in non-diabetic rats [J]. *Fitoterapia*, 2010, 81(8): 1180-1187.
- [36] Quintão N L, Meyre-Silva C, Silva G F, *et al.* *Aleurites moluccana* (L.) Willd. leaves: Mechanical antinociceptive properties of a standardized dried extract and its chemical markers [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011, 2011: 179890.
- [37] 刘昊源, 李彦杰, 金小琴, 等. SGLT2i 对 2 型糖尿病及肾脏保护的影响机制研究进展 [J/OL]. 沈阳药科大学学报, (2023-07-13) [2023-10-09]. <https://doi.org/10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2022.0821>.
- [38] 韦茂英. 基于 PERK-ATF4-CHOP 信号通路探讨渴络欣胶囊治疗糖尿病肾病的机制 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- [39] Bhardwaj G, Vakani M, Srivastava A, *et al.* Swertisin, a novel SGLT2 inhibitor, with improved glucose homeostasis for effective diabetes therapy [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 710: 108995.
- [40] Mizuno T, Kamo T, Sasaki N, *et al.* Novel C-xylosylflavones from the leaves and flowers of *Iris gracilipes* [J]. *Nat Prod Commun*, 2015, 10(3): 441-444.
- [41] Chen Y, Wu C M, Dai R J, *et al.* Combination of HPLC chromatogram and hypoglycemic effect identifies isoflavones as the principal active fraction of *Belamcanda chinensis* leaf extract in diabetes treatment [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2011, 879(5/6): 371-378.
- [42] 宫孟琦. 稳心颗粒通过调控线粒体功能干预糖尿病大鼠心房重构及机制研究 [D]. 天津: 天津医科大学,

- 2020.
- [43] 骆澜. 膳食晚期糖基化终末产物联合高脂膳食诱导的 C57BL/6J 小鼠认知功能障碍及运动干预的机制研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2022.
- [44] Guldemir H H, Buyukuslu N, Yigit P, *et al.* Effects of omega fatty acids on the short-term postprandial satiety related peptides in rats [J]. *Int J Vitam Nutr Res*, 2023, 93(5): 401-409.
- [45] Demir Y, Tokalı F S, Kalay E, *et al.* Synthesis and characterization of novel acyl hydrazones derived from vanillin as potential aldose reductase inhibitors [J]. *Mol Divers*, 2023, 27(4): 1713-1733.
- [46] Xu H Y, Ren J H, Su Y, *et al.* Anti-hepatitis B virus activity of swertisin isolated from *Iris tectorum* Maxim [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 257: 112787.
- [47] Ajayi O S, Aderogba M A, Obuotor E M, *et al.* Acetylcholinesterase inhibitor from *Anthocleista vogelii* leaf extracts [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 231: 503-506.
- [48] Liu J R, Zhang Y Q, Zhang M, *et al.* Ultrasonic-assisted extraction of swertisin from sour Jujube seed and comprehensive revelation of its antioxidant activity [J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(12): e14433.
- [49] Holst J J. Treatment of type 2 diabetes and obesity on the basis of the incretin system: The 2021 Banting medal for scientific achievement award lecture [J]. *Diabetes*, 2021, 70(11): 2468-2475.
- [50] 王逗逗. 清热药治疗 2 型糖尿病用药规律及其对调节肠道菌群作用机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [51] Chen X L, Zhang M, Jia G, *et al.* L-theanine induces skeletal muscle fiber type transformation by activation of prox1/CaN signaling pathway in C2C12 myotubes [J]. *Biol Chem*, 2022, 403(10): 959-967.
- [52] Bai Y F, Yue Z L, Wang Y N, *et al.* Correction: Synergistic effect of polysaccharides and flavonoids on lipid and gut microbiota in hyperlipidemic rats [J]. *Food Funct*, 2023, 14(5): 2530.
- [53] Omar N, Ismail C A N, Long I. Tannins in the treatment of diabetic neuropathic pain: Research progress and future challenges [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 805854.
- [54] 段慧竹, 刘佳星, 闫艳, 等. 肠道菌群介导的酸枣仁总黄酮体内代谢轮廓研究 [J]. *中草药*, 2022, 53(14): 4376-4387.
- [55] 黄辰昊. 穿心莲的中药资源鉴定及其萜类生物合成相关的 WRKY TF 家族基因的克隆与表达 [D]. 淮北: 淮北师范大学, 2019.
- [56] 李保珍, 刘琪, 王鑫, 等. 沼泽红假单胞菌发酵提高黄芪甲苷含量的条件优化 [J]. *山西农业大学学报: 自然科学版*, 2022, 42(2): 89-95.
- [57] 余响华, 邵金华, 袁志辉, 等. 植物细胞工程技术生产紫杉醇研究进展 [J]. *西北植物学报*, 2013, 33(6): 1279-1284.
- [58] 叶和春, 李国凤. 获取植物次生代谢产物的新途径 [J]. *植物杂志*, 1998, (4): 17-18.
- [59] Qiao X, Lin X H, Ji S, *et al.* Global profiling and novel structure discovery using multiple neutral loss/precursor ion scanning combined with substructure recognition and statistical analysis (MNPSS): Characterization of terpene-conjugated curcuminoids in *Curcuma longa* as a case study [J]. *Anal Chem*, 2016, 8(1): 703-710.

[责任编辑 赵慧亮]