

高果糖诱导 2 型糖尿病机制及中药多糖缓解 2 型糖尿病的靶点通路研究进展

张晶玉¹, 董墨思¹, 郭乃菲¹, 韩晓伟¹, 田金龙², 王松³, 杨宇峰¹, 石岩^{1*}

1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110032

2. 沈阳农业大学, 辽宁 沈阳 110866

3. 辽宁晟启昊天生物医药科技有限公司, 辽宁 沈阳 110168

摘要: 果糖作为膳食中的主要糖, 通常以蔗糖或高果糖玉米糖浆的形式添加到饮食中。流行病学研究表明, 过量摄入果糖是 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的一个风险因素, 并且 T2DM 是在全球范围内流行的疾病。大量研究表明, 中药具有明显的降糖作用, 其生物活性成分主要包含多糖、黄酮、皂苷等。通过阐明高果糖摄入可能影响肝脏胰岛素抵抗和糖代谢导致 T2DM 的发生, 讨论中药多糖改善这 2 种糖尿病发生机制的靶点和通路, 为开发含有中药多糖的降血糖药物和功能性食品提供参考。

关键词: 中药多糖; 高果糖摄入; 2 型糖尿病; 胰岛素抵抗; 糖代谢

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)13-4598-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.13.031

Research progress on mechanism of type 2 diabetes mellitus induced by high fructose intake and targets and pathways of traditional Chinese medicine polysaccharides in alleviating type 2 diabetes mellitus

ZHANG Jingyu¹, DONG Mosi¹, GUO Naifei¹, HAN Xiaowei¹, TIAN Jinlong², WANG Song³, YANG Yufeng¹, SHI Yan¹

1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China

2. Shenyang Agricultural University, Shenyang 110866, China

3. Liaoning Shengqi Haotian Biomedical Technology Co., Ltd., Shenyang 110168, China

Abstract: Fructose, as the main sugar in the diet, is commonly added to the diet in the form of sucrose or high-fructose corn syrup. Epidemiological studies have shown that excessive fructose intake is a risk factor for type 2 diabetes mellitus (T2DM), a disease that is prevalent worldwide. A large number of studies have shown that traditional Chinese medicines (TCMs) have obvious hypoglycemic effects. Their bioactive components mainly include polysaccharides, flavonoids, saponins and so on. By elucidating that high fructose intake may contribute to the development of T2DM by affecting liver insulin resistance and glucose metabolism, and discussing the targets and pathways of TCM polysaccharides to improve the pathogenesis of these two types of diabetes, we hope to provide some references for the development of hypoglycemic drugs and functional foods containing TCM polysaccharides.

Key words: traditional Chinese medicine polysaccharides; high fructose intake; type 2 diabetes mellitus; insulin resistance; glucose metabolism

果糖是所有天然单糖中最甜的一种, 现在通常用于软饮料、果汁和烘焙食品中^[1]。虽然有报道称果糖比蔗糖、葡萄糖对代谢的影响更小, 甚至糖尿

病患者食用一定的果糖对身体有益, 但据统计人们日常饮食中果糖的摄入从 1960—2000 年逐年提高, 1970—1997 年, 果糖人均摄入量从 0.2 kg/年升高至

收稿日期: 2024-01-17

基金项目: 辽宁省科技厅项目 (2019JH6/10100009); 辽宁省教育厅校际合作项目 (2100221206)

作者简介: 张晶玉, 女, 硕士研究生, 研究方向为中医药治疗内分泌疾病。E-mail: zhangjingyu_0927@163.com

*通信作者: 石岩, 教授, 博士生导师, 从事糖尿病及代谢综合征的基础与临床研究。E-mail: lntcmshiyang@163.com

28.0 kg/年^[2]。随着生活模式的改变,人类的果糖摄入量逐年增多,部分青少年对果糖呈现出依赖性,果糖的摄入已逐渐超过对身体有益的量,Macdonald^[3]研究表明健康青年男性适量的果糖摄入(77 g/d,持续3周)对胰岛素敏感性没有差异性影响,而高果糖饮料(115 g/d,持续3周)摄入后胰岛素诱导的肝脏葡萄糖生成抑制程度有所降低,推测出阈值介于果糖摄入量相当于总能量摄入的15%~23%。并通过多项研究总结发现成年人果糖摄入量超过150 g/d会降低空腹胰岛素敏感性,也会对肝脏脂肪、血浆脂质含量带来负向影响。果糖在体内主要通过肝脏代谢为葡萄糖、乳酸、脂质、糖原^[4]。大量的脂质和肝糖原储存的饱和可能会带来脂肪肝、肝脏胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、代谢综合征、肝硬化,甚至肝癌等负面影响^[5]。因此饮食中过量摄入果糖是T2DM的一个风险因素^[6]。T2DM是以胰岛素分泌不足、IR和血糖水平升高为特征的慢性代谢性疾病,占有糖尿病患者90%以上^[7]。据估计,在2021年,全球20~79岁人群的糖尿病患病率为10.5%(5.366亿人),预计到2045年将上升至12.2%(7.832亿人)^[8],而我国的糖尿病患者在全球占比最多,且随着城市化进程的加快,饮食模式的改变年轻型T2DM的发病率正在逐渐上升。

现代医学认为,T2DM的胰岛素分泌不足主要是由于胰岛 β 细胞受损或 β 细胞功能障碍,而导致IR的原因有很多,包括遗传因素和后来的饮食、环境、疾病诱导等。目前临床上将病因不明的糖尿病都归属于T2DM范畴,导致T2DM的病因研究更加艰难。T2DM患者后期还可能会合并心脑血管疾病、肾病、眼病、神经病变等^[9-10]。而高果糖诱导的T2DM其基础胰岛功能相对正常,是以肝脏、肌肉、脂肪组织胰岛素敏感性下降和糖代谢紊乱为主要机制^[2]。这类T2DM患者以果糖需求较高的年轻人为主,并且有研究表明,随着病程的进展,年轻型T2DM患者发生心脑血管并发症的风险会高于普通型T2DM患者^[11],因此过量摄入果糖对年轻人生活质量有严重的影响。目前治疗T2DM的主要药物包括胰岛素促泌剂、胰岛素增敏剂、双胍类药物、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、SGLT2抑制剂、GLP-1受体激动剂、DPP4抑制剂^[12]。尽管药物治疗取得了巨大进步,但仍有一定的不良反应^[13],因此探索有效的

和低毒性的天然产物是目前的重点。

多糖是由多种单糖聚合而成的高分子化合物,是自然界中一种具有复杂而巨大分子结构的糖,具有多种生物活性,如抗肿瘤、抗氧化、抗病毒、调血脂、抗糖尿病等,并且具有低毒性和低不良反应的特点^[14]。Wang等^[15]、Liu等^[16]和Kuang等^[17]研究表明传统中药可能对T2DM患者有益,其中多糖是关键活性成分^[18-19]。因此,近几十年来中药多糖受到了广泛关注。黄芪多糖可有效缓解糖尿病小鼠的高血糖和IR症状^[20]。黄连多糖可显著缓解高脂饮食诱导的糖尿病小鼠高血糖和葡萄糖不耐受^[21]。五味子多糖、绞股蓝多糖、麦冬多糖等也具有明显的降血糖活性^[15,22-23]。表明中药多糖可通过多种靶点和通路调节血糖,对于T2DM的治疗是具有重要意义。针对现代食品制作工艺和人类饮食模式的改变,本文首先阐明了高果糖摄入可能通过影响肝脏胰岛素敏感性和糖代谢导致T2DM的发生,旨在对高果糖饮食模式的人群起到一定的警示作用。进一步讨论中药多糖改善这2种糖尿病发生机制的靶点和通路,为开发含有中药多糖的降血糖药物和功能性食品提供一些参考,以期能够减轻高果糖摄入所带来的负向影响。

1 高果糖诱导T2DM的机制

最近的研究表明,果糖比葡萄糖对身体的危害更大,高剂量的果糖摄入会引发T2DM。传统上认为果糖代谢是以肝脏为主要器官,但有证据表明,果糖也可在小肠中代谢^[24]。当摄入低剂量的果糖时,小肠可将大部分果糖代谢,肝脏几乎不会受到果糖的影响。当摄入高剂量的果糖时,大量的果糖会超过小肠的代谢能力,导致果糖经肝门静脉到达肝脏^[25]。果糖在肝脏中主要通过葡萄糖转运蛋白2(glucose transporter protein 2, GLUT2)被吸收,并在果糖激酶的作用下迅速磷酸化,生成果糖-1-磷酸(fructose-1-phosphate, F1P)。F1P被代谢成二羟基丙酮磷酸和甘油醛3-磷酸,参与糖酵解、糖异生及脂质合成。此外F1P能激活葡萄糖激酶(glucokinase, GCK),进而促进肝糖原的合成。因此高果糖摄入会对肝脏的葡萄糖稳态及脂质合成造成影响^[1,26-27],见图1。

Weber等^[28]在德国糖尿病研究中,对161例新诊断的T2DM患者及62例无糖尿病患者(individuals without diabetes, CON)的总果糖(蔗糖加非蔗糖结合果糖)摄入量及摄入来源进行统计,并对果糖摄入

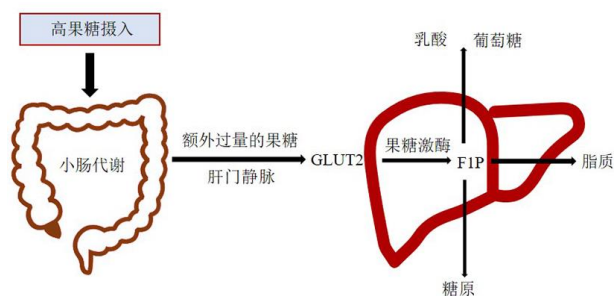


图1 果糖在机体中的代谢通路

Fig. 1 Metabolic pathway of fructose in organism

量与胰岛素敏感性间的关系进一步阐明。结果表明 T2DM 组总果糖的平均摄入量低于 CON 组 (T2DM: 40.2 g/d; CON: 47.9 g/d), 但其中主要参与代谢的非蔗糖结合果糖在 2 组间的平均摄入量相当 (T2DM: 19.6 g/d; CON: 21.4 g/d)。在摄入来源方面水果中果糖的摄入量约占果糖总摄入量的 29%、来自饮料的果糖摄入量约占总果糖摄入量的 10%、来自果汁的果糖摄入量约占 8%。在 T2DM 组中从果汁和饮料中摄取更多能量调整后的总果糖和非蔗糖结合果糖都与较低的外周组织胰岛素敏感性相关, 而在 CON 患者中则无关。在 T2DM 和 CON 患者中, 较高能量调整后的总果糖及来自饮料的非蔗糖结合果糖的摄入量与较高的肝脏 IR 指数 (homeostatic model assessment for IR, HOMA-IR) 相关。果糖的摄入影响胰岛素敏感性的原因为果糖主要由果糖激酶催化, 而果糖激酶不受肝脏的负向调控。因此摄入的过量果糖会在果糖激酶持续作用下不断代谢, 造成肝脏脂肪堆积, 血脂异常,

进一步导致胰岛素敏感性下降等代谢紊乱现象^[29]。此外, Softic 等^[30]总结发现胰岛素敏感性下降还可能由于过量果糖影响了肝脏脂肪生成、线粒体功能障碍、内质网应激和肝脏炎症等多种途径间接导致, 也可能由于过量果糖通过降低胰岛素受体 (insulin receptor, InsR) 和胰岛素受体底物 2 (insulin receptor substrate 2, IRS2) 的表达, 增加蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (protein-tyrosine phosphatase 1B, PTP1B) 活性直接阻碍肝脏中的胰岛素信号传导。Ter Horst 等^[31]荟萃研究分析了 29 篇涵盖 1 005 例受试者的临床研究, 分析果糖摄入对非糖尿病受试者胰岛素敏感性的影响, 结果显示, 过量的果糖摄入会升高空腹胰岛素水平, 同时 HOMA-IR 也显著升高, 证明果糖消耗可促进非糖尿病成年人肝脏 IR 的发展。总之, 虽然果糖是通过小肠和肝脏代谢, 不会直接增加胰岛的负担, 但高剂量的果糖可通过多种途径降低肝脏胰岛素的敏感性, 长期高果糖摄入也会降低肌肉、脂肪组织中胰岛素的敏感性, 并且这些靶组织的 IR 是葡萄糖利用率降低和 T2DM 的标志^[32]。

胰岛素的一个关键功能是刺激葡萄糖进入到肌肉、肝脏和脂肪组织中^[33]。当 IR 发生时, 这些关键组织的葡萄糖摄取率会降低, 并且其正常功能也会受到影响^[34]。因此, 高果糖摄入引起 IR 后会进一步导致血糖稳态功能障碍^[35]。此外, 肝脏中果糖的快速分解会导致葡萄糖被过度生产并释放到体循环中^[36]。这也是高果糖环境下导致血糖稳态功能障碍的危险因素, 见图 2。

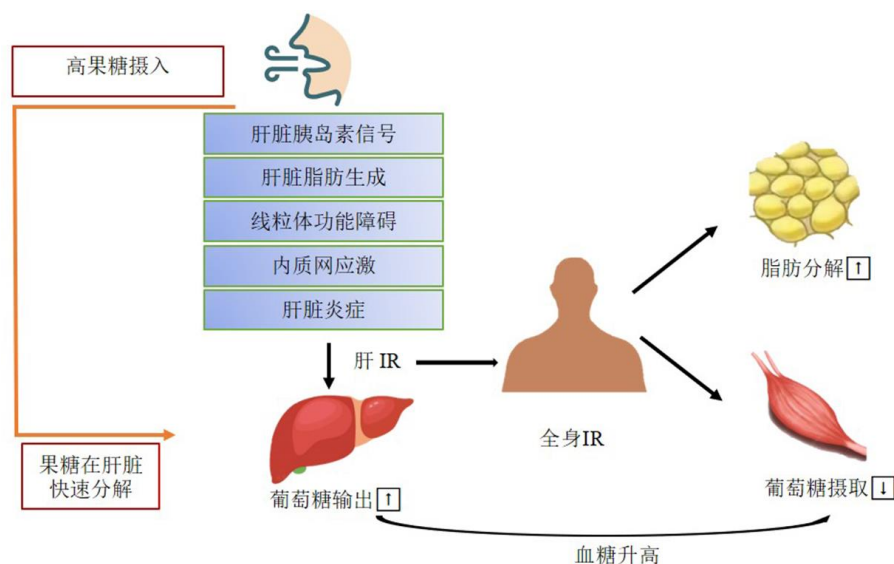


图2 高果糖摄入导致 IR 和糖代谢紊乱的机制

Fig. 2 Mechanisms of IR and glucose metabolism disorders caused by high fructose intake

综上,高果糖摄入可能是通过引起肝脏 IR 和糖代谢紊乱导致 T2DM。因此改善 IR 和糖代谢紊乱是治疗的关键。改善 IR 可以通过改善炎症和氧化应激实现,也可以通过提高 IRS 的水平,抑制 PTP1B 的表达来实现。改善糖代谢紊乱可以通过增加糖原含量,抑制肝糖原分解和糖异生和促进外周组织对葡萄糖的利用来实现。

2 中药多糖缓解 T2DM 的机制

2.1 中药多糖改善 IR

众所周知,IR 是 T2DM 发生的主要机制。胰岛素信号转导异常可直接导致下游糖脂代谢紊乱,从而导致 T2DM 发生。因此在治疗中清除各种诱导 IR 的因素,恢复胰岛素信号通路转导是重要的措施。中药多糖能通过减少炎症和氧化应激,增加 IRS 的含量和抑制 PTP1B 的表达来激活单磷酸腺苷活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)和磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt)介导的信号通路,最终改善 IR。

2.1.1 改善炎症和氧化应激 高血糖状态可促进慢性炎症标志物升高,并且导致活性氧生成增加。反过来,炎症和氧化应激的增加也会引起 IR,从而导致 T2DM。炎症和氧化应激通过上调促炎因子表达,包括肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、单核细胞趋化蛋白-1 和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等,干扰胰岛素信号转导。此外,炎症和氧化应激也会激活应激敏感激酶,如 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)、磷酸激酶 C 亚型、丝裂原激活蛋白激酶和 κ B 激酶抑制剂等,这些激酶又进一步激活促炎因子的表达。总之,炎症和氧化应激可以通过调控多种物质的表达来干扰胰岛素信号转导^[37-38],与 T2DM 互为因果。因此,靶向治疗炎症和氧化应激可以改善 IR,从而降低患 T2DM 的风险^[39]。

Qiao 等^[22]探讨了五味子酸性多糖(*Schisandra chinensis* acidic polysaccharide, SCAP)改善 T2DM 大鼠 IR 的机制。结果表明 SCAP 可降低血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、C 反应蛋白、核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)水平及其在肝脏中的 mRNA 表达。此外,SCAP 可显著抑制 p-JNK 和 NF- κ B 蛋白表达,提高 p-IRS1、p-PI3K 和 p-Akt 蛋白的表达。提示 SCAP 可通过抑制机体炎症反应进一步改善 T2DM

大鼠的 IR。Su 等^[40]在探讨乌头 RG-II 多糖对高脂饮食诱导肥胖小鼠葡萄糖代谢影响的实验中,发现 RG-II 多糖可显著降低小鼠空腹血糖,增加胰岛素敏感性,改善葡萄糖耐量。同时能显著的降低小鼠血清中炎症因子(IL-6、IL-1 β 和 TNF- α)的水平,且呈剂量相关性。在机制研究中发现 RG-II 多糖通过抑制 NF- κ B 通路的激活降低 IRS1 的丝氨酸磷酸化,从而恢复 PI3K/Akt 通路对葡萄糖的利用,这些结果表明, RG-II 多糖可能通过抑制炎症介导的通路治疗 T2DM 的 IR。大青叶多糖(*Isatidis Folium polysaccharide*, IFP)也得到了同样的结论。研究发现 IFP 组大鼠血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平均显著降低,与非糖尿病组相近,并且 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)/Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)的值升高。表明 IFP 多糖可能通过抑制炎症因子的分泌,改善 β 细胞功能障碍,进一步缓解高血糖和 IR^[41]。Wang 等^[15]通过研究绞股蓝多糖的抗氧化和抗炎作用,以揭示其防治糖尿病的机制。发现绞股蓝多糖可有效降低糖尿病小鼠的体质量和空腹血糖,提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活性,降低丙二醛水平,提高抗炎因子 IL-4、IL-10 水平,降低促炎因子 TNF- α 、IL-6 水平。

Zhang 等^[42]研究了轮叶党参多糖(*Codonopsis lanceolata* polysaccharides, CLPS)对高果糖玉米糖浆慢性饲料喂养小鼠胰岛素敏感性的影响。发现 CLPS 可降低丙二醛水平,提高谷胱甘肽/谷胱甘肽过氧化物的值,提高 SOD 和 CAT 活性,激活核因子 E2 相关因子 2 信号。表明 CLPS 可通过激活抗氧化信号通路改善高果糖玉米糖浆饮食诱导的 IR。Chiu 等^[43]开展了一项随机、双盲、安慰剂对照的交叉研究,研究富含多糖肽的灵芝在健康志愿者中的抗氧化的功效。42 例健康受试者(22 例男性和 20 例女性)被招募分为 2 组作为灵芝实验组和安慰剂。发现灵芝可显著提高其总抗氧化能力,且灵芝治疗的受试者 SOD、CAT、GSH-Px 和 6-磷酸葡萄糖脱氢酶水平显著升高。表明灵芝具有抗氧化的作用,进一步推测灵芝可通过有效抑制氧化应激对 T2DM 的治疗有积极的作用。Li 等^[44]探讨了板蓝根多糖(*Isatidis Radix polysaccharide*, IRP)缓解 IR 的作用。细胞实验显示 IRP 可降低 IR 的小鼠胚胎成纤维 3T3-L1 细胞上清葡萄糖和 TNF- α 水平,增加 PI3K

p85、GLUT4、IRS1 和 Akt 蛋白的表达。同时，在大鼠实验中发现 IRP 可降低大鼠血清丙二醛活性，升高 SOD、胰岛素敏感指数 (insulin sensitivity index, ISI)。表明 IRP 可通过改善炎症和氧化应激显著缓解 3T3-L1 细胞和 T2DM 大鼠的 IR，并且可能与 PI3K/Akt 信号通路密切相关。马齿苋粗多糖 (crude *Portulaca oleracea* polysaccharide, CPOP) 在抗糖尿病研究中表现出明显的降低糖尿病大鼠 TNF- α 、IL-6 水平的能力，还能降低糖尿病大鼠肝脏组织中丙二醛和 SOD 活性。同时显著提升 ISI^[45]。提示 CPOP 的抗糖尿病作用可能与其抗氧化和抗炎的功能有关。

2.1.2 提高 IRS 的水平 胰岛素在细胞表面与 InsR 结合并转导信号来维持正常的代谢^[46]。并且 IRS 是胰岛素信号通路中的重要分子蛋白，许多 IR 的诱导剂首先激活 IRS 激酶，负向调控 IRS 蛋白的表达，然后抑制胰岛素信号通路的转导，导致 IR 的发生^[47]。Albegali 等^[48]和 Yoshiuchi 等^[49]的研究也证实了 IRS1 和 IRS2 的缺失会导致严重的 IR。因此 IRS 作为信号转导的重要成分治疗 T2DM IR 的一个重要靶点。

Zhang 等^[20]通过体外实验研究了黄芪多糖对脂肪细胞胰岛素增敏的作用及其机制。结果表明黄芪多糖处理增强了 IRS1 中酪氨酸的磷酸化，增加了 p-Akt、p-AMPK 的含量，并且升高了 GLUT4 的 mRNA 和蛋白表达。因此黄芪多糖改善脂肪细胞胰岛素敏感性可能是通过增强 IRS1 和 p-Akt 含量，从而激活 AMPK 通路，进一步促进葡萄糖摄取。在研究桑葚多糖 (*Mori Fructus polysaccharide*, MFP) 对高脂饮食和链脲霉素 (streptozotocin, STZ) 诱导的 T2DM 大鼠的抗糖尿病作用中，与 T2DM 组大鼠相比，MFP 可显著降低糖尿病大鼠血清胰岛素水平并且极大地降低了 HOMA-IR，MFP 组大鼠中 IRS2、Akt、GLUT4 等表达水平显著升高。表明 MFP 可通过上调胰岛素信号通路的表达，表现出良好的抗高血糖活性^[50]。

Wang 等^[23]研究了水溶性 β -D-果聚糖 (water-soluble β -D-fructan, MDG-1) 对糖尿病 KKAY 小鼠的影响。MDG-1 治疗 8 周后，通过口服葡萄糖耐量和血清胰岛素水平的测定，发现 MDG-1 可显著的降低 KKAY 小鼠的高血糖、高胰岛素血症。此外，MDG-1 上调 PI3K p85、Akt、InsR、IRS1 和 GLUT4 的表达，下调糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase

kinase-3 β , GSK-3 β) 的表达。表明 MDG-1 通过上调 InsR/IRS1/PI3K/Akt/GSK-3 β /GLUT4 信号通路的表达，进而发挥显著的抗糖尿病活性。Chen 等^[51]分离纯化了一种新的灰树花杂多糖 (*Grifola frondosa polysaccharide*, GFP)，并且测定了 GFP 对胰岛素抵抗人肝癌 HepG2 细胞葡萄糖摄取的影响，测定了 GFP 对 T2DM 小鼠的降血糖活性。发现 GFP 可上调 IRS1、PI3K、GLUT4 mRNA 和蛋白表达并且下调 JNK 水平。这些结果表明 GFP 可通过调节 IRS1/PI3K/JNK/GLUT4 通路，改善 HepG2 细胞的 IR，同时也能改善 T2DM 小鼠的血糖水平和糖耐量。

2.1.3 抑制 PTP1B 的表达 胰岛素与其受体相互作用后，受体的细胞内部分发生自磷酸化，并将受体转化为活性激酶(敏化)，但是 PTP1B 可以使 InsR 和 IRS 脱磷酸化使其脱敏。基于此，PTP1B 可降低 InsR 敏感性从而导致 IR^[52]。因此 PTP1B 抑制剂被认为是治疗 T2DM IR 的潜在药物，可以提高 InsR 的敏感性，具有治疗 IR 相关疾病的能力^[53]。

Yang 等^[54]从灵芝中提取出一种新的蛋白多糖 (Fudan-Yueyang *Ganoderma lucidum*, FYGL) 并且尝试揭示其在动物和细胞水平上抑制 PTP1B 的机制。动物实验发现 FYGL 可改善 ob/ob 小鼠的 IR，并且降低骨骼肌胰岛素信号通路中 PTP1B 的表达，增加 PTP1B 靶点磷酸化。细胞实验中发现 FYGL 可抑制大鼠骨骼肌 L6 细胞中 PTP1B 的表达，激活 IRS1、PI3K、Akt 和 AMPK α 表达，上调了 GLUT4 的含量。因此，FYGL 在骨骼肌细胞中的作用机制可能与 PTP1B 参与的信号通路 IRS1/PI3K/Akt/AMPK/GLUT4 级联有关。Gong 等^[55]研究了不同品种麦冬多糖的体外降糖活性。从三种麦冬中分离提纯分别得到了山麦冬多糖 (*Liriope spicata polysaccharide*, LSP)；短葶山麦冬多糖 (*Liriope muscari polysaccharide*, LMP)；麦冬多糖 (*Ophiopogon japonicus polysaccharide*, OJP)。并且研究表明 LSP、LMP 和 OJP 均可提高 HepG2 细胞中 PI3K、Akt、InsR、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 的表达，降低 PTP1B 的 mRNA 水平和蛋白水平，增加 p-Akt/总 Akt 的值。这些结果表明 LSP、LMP 和 OJP 通过抑制 PTP1B 的表达对 PI3K/Akt 信号通路有积极作用，且能缓解 HepG2 细胞的 IR。Ren 等^[56]研究了桑叶多糖 (*Mori Folium polysaccharide*, MLPII) 改善高脂饮食联合 STZ 诱

导的 T2DM 大鼠肝脏糖代谢和 IR 的机制。发现治疗后糖尿病大鼠的 IR 得到明显改善。并且 IRS2、PI3K 和 Akt 表达水平显著升高, PTP1B 表达水平显著降低。结果表明 MLPII 治疗可通过抑制 PTP1B 表达, 激活 PI3K/Akt 通路从而使胰岛素信号通路正常化。

2.2 中药多糖改善糖代谢

高血糖是 T2DM 最直观的表现, 主要是由于葡萄糖输出量增加和葡萄糖摄取率降低。而血液中大量的葡萄糖会损伤各器官和系统导致 T2DM 的发生。中药多糖能通过调节各种关键酶的活性及 PI3K/Akt/叉头框蛋白 O1 (forkhead box protein O1, FoxO1), PPAR γ /PI3K/Akt 和 AMPK 介导的通路, 促进各器官糖稳态的恢复, 实现降糖作用。

2.2.1 增加糖原含量 糖原是由葡萄糖结合而成的支链多糖, 平时用来存储能量, 在需要的时候被分解利用。糖原主要的沉积部位是肝脏和骨骼肌, 并且肝糖原和肌糖原的储备对全身葡萄糖代谢具有重要意义^[57], 当葡萄糖更多的以糖原的形式储存时, 高血糖症状会有一定缓解。Oyenihi 等^[58]通过大鼠实验发现 T2DM 大鼠的糖原水平和糖原合成酶 (glycogen synthase, GS) 的活性明显降低。因此增加糖原含量是治疗 T2DM 的一种重要措施。

Yuan 等^[59]研究了罗布麻多糖碱提取物和水提物对 T2DM 小鼠的降血糖作用。结果显示二者均可显著降低其胰岛素水平、HOMA-IR 指数, 恢复糖原含量。表明罗布麻叶多糖提取物可改善 T2DM 小鼠糖代谢, 其机制可能是通过促进糖原的储存, 并且糖原的含量增加可能与 IR 的减轻有关。Wang 等^[60]研究显示金银花花蕾多糖 (*Lonicera japonica* flower buds polysaccharide, LJP) 具有降血糖的作用。LJP 治疗糖尿病大鼠 42 d 后, LJP 组比模型组显示出更低的 HOMA-IR, 更高的肝糖原和肌糖原含量, 同时可调节丙酮酸激酶和己糖激酶活性。表明 LJP 增加糖原含量可能是由于胰岛素敏感性的改善从而调整了糖酵解和糖原合成关键酶的活性。

Wu 等^[61]研究了芡实叶柄和花梗中提取的多糖 (petioles and pedicels of *Euryale ferox* Salisb, EFPP) 潜在的降糖和抗氧化作用。通过给予四氧嘧啶诱导的高血糖小鼠多糖治疗。与糖尿病组相比, 多糖组肝脏中 GCK 的活性和肝糖原的含量显著升高, 表明 EFPP 可能通过提高 GCK 活性而提高肝糖原含量, 进而增强降糖作用。Wang 等^[62]发现山茱萸多糖

(*Fructus Corni* polysaccharides, FCPs) 可显著改善 STZ 诱导的糖尿病大鼠血糖和 HOMA-IR 指数, 且可缓解肝脏和骨骼肌中糖原含量, 表明 FCPs 能改善糖尿病的糖原减少的情况。

2.2.2 抑制糖原分解和糖异生 肝脏通过调节糖原的合成、分解和糖异生来维持正常的全身葡萄糖水平^[63]。当肝脏葡萄糖输出增加时, 体内血糖的水平也会上升, 这是 T2DM 高血糖的一个因素。并且目前认为肝脏葡萄糖输出增加可能与糖原分解和糖异生的关键酶相关, 因此抑制这些关键酶的活性是治疗 T2DM 的一个重要手段。

Liu 等^[64]研究了铁皮石斛多糖 (*Dendrobium officinale* polysaccharide, DOP) 对高脂联合 STZ 诱导 T2DM 小鼠肝脏糖代谢的影响, 发现中高剂量多糖处理后可显著降低胰高血糖素水平, 同时降低 p-蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 和糖原磷酸化酶 (glycogen phosphorylase, GP) 蛋白的表达, 升高了 GS 的表达, 并且升高了糖尿病小鼠的 p-Akt/Akt 和 p-FoxO1/FoxO1 表达率, 降低了磷酸烯醇丙酮酸羧化酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)/葡萄糖-6-磷酸酶 (glucose-6-phosphatase, G6Pase) 表达率。结果显示中高剂量的 DOP 能通过抑制胰高血糖素介导的环磷酸腺苷/PKA 信号通路来促进肝糖原合成, 抑制肝糖原降解。此外研究也表明 DOP 抑制糖异生可能与 Akt/FoxO1 信号通路有关, 因此可以推测 DOP 可能通过调节 2 种信号通路促进其降血糖作用。在灵芝多糖 F31 (*Ganoderma lucidum* polysaccharides F31, GLF31) 的抗糖尿病活性研究中, Xiao 等^[65]发现与糖尿病组相比, GLF31 治疗组空腹血糖显著降低, 同时 GP、G6Pase、果糖-1,6 二磷酸酶和 PEPCK 的 mRNA 水平显著降低。肝组织中 p-AMPK/AMPK 的值显著升高。表明 GLF31 可能通过激活 AMPK, 下调糖异生关键酶的 mRNA 水平, 抑制肝脏葡萄糖输出, 从而降低血糖水平。Gao 等^[66]发现金线莲多糖 (*Anoectochilus roxburghii* polysaccharide, ARLP) 可显著地降低糖异生关键酶 PEPCK 和 G6Pase 的 mRNA 水平, 并且在高剂量治疗组中, G6Pase 和 PEPCK 蛋白的表达降低了约 50%。表明 ARLP 可以通过抑制糖异生关键酶的表达对 T2DM 小鼠起到治疗作用。

Xiao 等^[67]研究了麦冬总多糖 (total *Liriope spicata* polysaccharide, TLSP) 改善糖尿病大鼠高血

糖的潜在机制,发现 TLSP 治疗组比二甲双胍组降低空腹血糖更明显,同时可显著降低糖尿病大鼠肝脏中 G6Pase 和 GP 活性。表明 TLSP 可以通过抑制糖异生调节肝脏葡萄糖代谢从而改善糖尿病大鼠高血糖。Qian 等^[68]从葛根中提取了一种水溶性中性多糖 (*Pueraria lobata* polysaccharide, PLP),并且用棕榈酸和高糖诱导的 HepG2 细胞 IR 来研究该多糖的降糖活性。结果表明,PLP 可通过上调 *PI3K* 和 *Akt* mRNA 和蛋白质的表达,下调 *FoxO1*、*G6Pase* 等的 mRNA 和蛋白质表达,降低 HepG2 细胞 IR 中的葡萄糖浓度。因此 PLP 可以缓解 HepG2 细胞的 IR,其机制可能与激活 *PI3K/Akt/FoxO1* 信号通路,从而抑制糖异生有关。在另一项 PLP 的动物研究中,Luo 等^[69]通过 ig 给予糖尿病 db/db 小鼠 6 周的 PLP,发现 PLP 处理可上调 *GS* mRNA 表达,下调 *PEPCK*、*G6Pase* 和 *FoxO1* mRNA 表达,抑制 db/db 小鼠的 *PEPCK* 和 *G6Pase* 酶活性。表明 PLP 可通过调节糖代谢相关酶的表达,显著降低血糖。

2.2.3 促进外周组织对葡萄糖的利用 葡萄糖稳态是由内源性葡萄糖产生和葡萄糖利用共同维持的。组织的葡萄糖利用率降低会导致机体糖代谢紊乱进而引发 T2DM。葡萄糖利用的主要调节机制是通过胰岛素刺激葡萄糖转运至外周组织,这一过程主要由 GLUT 来介导^[21]。因此,可以通过提高 GLUT 的表达来促进外周组织对葡萄糖的利用。

Jin 等^[70]通过研究五味子多糖在大鼠肝细胞中的降糖作用和机制。首先建立了大鼠肝 BRL 细胞的 IR 模型,然后给予多糖处理。结果发现五味子多糖能改善 BRL 细胞的葡萄糖消耗,增加 GLUT4 蛋白表达。Western blotting 和实时聚合酶链锁反应的研究数据显示, Akt 和 p-AMPK 蛋白表达增强, *IRS1*、*PI3K* 和 *Akt* mRNA 水平升高。表明五味子多糖可能通过调节 AMPK 和胰岛素信号通路改善 BRL 细胞的葡萄糖消耗,促进大鼠肝细胞对葡萄糖的利用。Cui 等^[21]研究了黄连多糖对高脂饮食诱导的糖尿病小鼠高血糖和葡萄糖不耐受的影响。发现黄连多糖可上调骨骼肌中 GLUT1 和 GLUT4 的表达。葡萄糖摄取实验表明黄连多糖可呈剂量相关性增加葡萄糖摄取,并且可能与 *PI3K*、*AMPK*、*mTOR* 和 *Sirt1* 通路有关。

Ke 等^[71]探讨了黄芪多糖改善 3T3-L1 细胞 IR 的机制,发现黄芪多糖可抑制 3T3-L1 细胞 miR-721 的表达,上调 *PPAR γ* 、p-Akt、*PI3K* 和 *GLUT4* 的表

达,及增加葡萄糖摄取。且黄芪多糖以剂量和时间相关性增加 3T3-L1 细胞 IR 的葡萄糖摄取水平,其机制可能与 miR-721-*PPAR γ* -*PI3K/Akt-GLUT4* 信号通路有关。Cai 等^[72]研究了黄精多糖 (*Polygonatum sibiricum* polysaccharide, PSP) 对棕榈酸诱导 L6 细胞的作用及机制。发现 PSP 可改善棕榈酸诱导的 L6 细胞存活率,降低细胞上清中葡萄糖、IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平,升高 *GLUT4* mRNA 表达。此外,与模型组比较,PSP 处理组中大鼠的 miR-340-3p 表达降低,IL-1 受体相关酶 3 (IL-1 receptor-associated kinase 3, IRAK3) 的表达增强。表明 PSP 可能通过调节 miR-340-3p/IRAK3 改善棕榈酸诱导的 L6 细胞的炎症和葡萄糖摄取。

3 结语与展望

在现有的饮食模式下,果糖的大量摄入是 T2DM 流行的一个关键因素,并且高剂量的果糖主要通过影响胰岛素敏感性和糖代谢引发 T2DM。目前有大量研究表明中药多糖可以改善 IR 和糖代谢紊乱,并且通过体内、外实验发现其可能与抗氧化酶的活性、炎症因子、*IRS*、*PTP1B* 的表达、糖原合成关键酶的活性、糖异生酶的活性、葡萄糖转运蛋白的表达有关。总之,在未来的医学和食品领域,应该辨证的宣传果糖,对不同年龄层次及不同病种的人群的果糖摄入量有一个规范,减少过多果糖摄入带来的 T2DM 及其他代谢性疾病的风险。针对 T2DM 的治疗中药多糖为纯天然的成分,在降血糖中体现出多靶点、多通路的积极作用,并且有很小的不良反应,在开发降糖药物和功能性食品中有广泛的前景。但关于中药多糖治疗 T2DM 的研究主要为动物和体外研究,临床研究还很少。在未来的研究中,可以关注量效关系寻找最适剂量,为中药多糖从实验室向临床的转化提供基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 甘倩云,孙学谦,宋歌,等.高果糖饮食诱导代谢综合征的分子机制研究进展 [J].粮油食品科技,2023,31(1):100-108.
- [2] 宿冬雪,郭孝莹.高果糖饮食与代谢综合征研究进展 [J].中国农业文摘—农业工程,2020,32(2):49-55.
- [3] MacDonald I A. A review of recent evidence relating to sugars, insulin resistance and diabetes [J]. *Eur J Nutr*, 2016,55(Suppl 2):17-23.
- [4] Iizuka K. The role of carbohydrate response element binding protein in intestinal and hepatic fructose

- metabolism [J]. *Nutrients*, 2017, 9(2): 181.
- [5] Hengist A, Koumanov F, Gonzalez J T. Fructose and metabolic health: Governed by hepatic glycogen status? [J]. *J Physiol*, 2019, 597(14): 3573-3585.
- [6] 王琳琳, 郑凌云, 张磊, 等. 高果糖诱导大鼠胰岛素抵抗模型的胰腺组织代谢组学研究 [J]. 南方医科大学学报, 2014, 34(9): 1301-1304.
- [7] Demir S, Nawroth P P, Herzig S, et al. Emerging targets in type 2 diabetes and diabetic complications [J]. *Adv Sci*, 2021, 8(18): e2100275.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Alkasabera A, Onyali C B, Anim-Koranteng C, et al. The effect of type-2 diabetes on cognitive status and the role of anti-diabetes medications [J]. *Cureus*, 2021, 13(11): e19176.
- [11] Yu H, Xie L F, Chen K, et al. Initiating characteristics of early-onset type 2 diabetes mellitus in Chinese patients [J]. *Chin Med J*, 2016, 129(7): 778-784.
- [12] Padhi S, Nayak A K, Behera A. Type II diabetes mellitus: A review on recent drug based therapeutics [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110708.
- [13] Sanyal D. Diabetes is predominantly an intestinal disease [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2013, 17(Suppl 1): S64-S67.
- [14] Zeng P J, Li J, Chen Y L, et al. The structures and biological functions of polysaccharides from traditional Chinese herbs [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019, 163: 423-444.
- [15] Wang Z C, Wang Z, Huang W H, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of an anti-diabetic polysaccharide extracted from *Gynostemma pentaphyllum* herb [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 145: 484-491.
- [16] Liu R M, Dai R, Luo Y, et al. Glucose-lowering and hypolipidemic activities of polysaccharides from *Cordyceps taii* in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 230.
- [17] Kuang M T, Li J Y, Yang X B, et al. Structural characterization and hypoglycemic effect via stimulating glucagon-like peptide-1 secretion of two polysaccharides from *Dendrobium officinale* [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 241: 116326.
- [18] 田文国, 刘毅, 盖晓红, 等. 地黄治疗 2 型糖尿病作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(23): 7575-7584.
- [19] El-Tantawy W H. Nutrition in the management of type 2 diabetes mellitus: Review [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2021, 127(6): 509-526.
- [20] Zhang R X, Qin X Z, Zhang T, et al. *Astragalus* polysaccharide improves insulin sensitivity via AMPK activation in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Molecules*, 2018, 23(10): 2711.
- [21] Cui L J, Liu M, Chang X Y, et al. The inhibiting effect of the *Coptis chinensis* polysaccharide on the type II diabetic mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 81: 111-119.
- [22] Qiao Z J, Du X X, Zhuang W Y, et al. *Schisandra chinensis* acidic polysaccharide improves the insulin resistance in type 2 diabetic rats by inhibiting inflammation [J]. *J Med Food*, 2020, 23(4): 358-366.
- [23] Wang L Y, Wang Y, Xu D S, et al. MDG-1, a polysaccharide from *Ophiopogon japonicus* exerts hypoglycemic effects through the PI3K/Akt pathway in a diabetic KKAY mouse model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 143(1): 347-354.
- [24] Febbraio M A, Karin M. "Sweet death": Fructose as a metabolic toxin that targets the gut-liver axis [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(12): 2316-2328.
- [25] Jang C, Hui S, Lu W Y, et al. The small intestine converts dietary fructose into glucose and organic acids [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(2): 351-361.
- [26] Hannou S A, Haslam D E, McKeown N M, et al. Fructose metabolism and metabolic disease [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(2): 545-555.
- [27] Kolderup A, Svihus B. Fructose metabolism and relation to atherosclerosis, type 2 diabetes, and obesity [J]. *J Nutr Metab*, 2015, 2015: 823081.
- [28] Weber K S, Simon M C, Strassburger K, et al. Habitual fructose intake relates to insulin sensitivity and fatty liver index in recent-onset type 2 diabetes patients and individuals without diabetes [J]. *Nutrients*, 2018, 10(6): 774.
- [29] Stanhope K L. Sugar consumption, metabolic disease and obesity: The state of the controversy [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2016, 53(1): 52-67.
- [30] Softic S, Stanhope K L, Boucher J, et al. Fructose and hepatic insulin resistance [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2020, 57(5): 308-322.
- [31] Ter Horst K W, Schene M R, Holman R, et al. Effect of fructose consumption on insulin sensitivity in nondiabetic subjects: A systematic review and meta-analysis of diet-intervention trials [J]. *Am J Clin Nutr*, 2016, 104(6): 1562-1576.

- [32] Stefanovski D, Punjabi N M, Boston R C, *et al.* Insulin action, glucose homeostasis and free fatty acid metabolism: Insights from a novel model [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 625701.
- [33] Klip A, McGraw T E, James D E. Thirty sweet years of GLUT4 [J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(30): 11369-11381.
- [34] Honka M J, Latva-Rasku A, Bucci M, *et al.* Insulin-stimulated glucose uptake in skeletal muscle, adipose tissue and liver: A positron emission tomography study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 178(5): 523-531.
- [35] Mahdavi A, Bagherniya M, Mirenayat M S, *et al.* Medicinal plants and phytochemicals regulating insulin resistance and glucose homeostasis in type 2 diabetic patients: A clinical review [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1308: 161-183.
- [36] Zhang D M, Jiao R Q, Kong L D. High dietary fructose: Direct or indirect dangerous factors disturbing tissue and organ functions [J]. *Nutrients*, 2017, 9(4): 335.
- [37] Luc K, Schramm-Luc A, Guzik T J, *et al.* Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2019, 70(6): 809-824.
- [38] Lamb R E, Goldstein B J. Modulating an oxidative-inflammatory cascade: Potential new treatment strategy for improving glucose metabolism, insulin resistance, and vascular function [J]. *Int J Clin Pract*, 2008, 62(7): 1087-1095.
- [39] Siddiqui A, Desai N G, Sharma S B, *et al.* Association of oxidative stress and inflammatory markers with chronic stress in patients with newly diagnosed type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2019, 35(5): e3147.
- [40] Su J, Liu X Y, Li H Q, *et al.* Hypoglycaemic effect and mechanism of an RG-II type polysaccharide purified from *Aconitum coreanum* in diet-induced obese mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 149: 359-370.
- [41] Li Q Q, Hu J L, Nie Q X, *et al.* Hypoglycemic mechanism of polysaccharide from *Cyclocarya paliurus* leaves in type 2 diabetic rats by gut microbiota and host metabolism alteration [J]. *Sci China Life Sci*, 2021, 64(1): 117-132.
- [42] Zhang Y D, Wang H L, Zhang L, *et al.* *Codonopsis lanceolata* polysaccharide CLPS alleviates high fat/high sucrose diet-induced insulin resistance via anti-oxidative stress [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 145: 944-949.
- [43] Chiu H F, Fu H Y, Lu Y Y, *et al.* Triterpenoids and polysaccharide peptides-enriched *Ganoderma lucidum*: A randomized, double-blind placebo-controlled crossover study of its antioxidation and hepatoprotective efficacy in healthy volunteers [J]. *Pharm Biol*, 2017, 55(1): 1041-1046.
- [44] Li J P, Yuan Y, Zhang W Y, *et al.* Effect of *Radix isatidis* polysaccharide on alleviating insulin resistance in type 2 diabetes mellitus cells and rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(2): 220-229.
- [45] Bai Y, Zang X L, Ma J S, *et al.* Anti-diabetic effect of *Portulaca oleracea* L. polysaccharide and its mechanism in diabetic rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(8): 1201.
- [46] Hancock M L, Meyer R C, Mistry M, *et al.* Insulin receptor associates with promoters genome-wide and regulates gene expression [J]. *Cell*, 2019, 177(3): 722-736.
- [47] Boura-Halfon S, Zick Y. Phosphorylation of IRS proteins, insulin action, and insulin resistance [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 296(4): E581-E591.
- [48] Albegali A A, Shahzad M, Mahmood S, *et al.* Genetic association of insulin receptor substrate-1 (IRS-1, rs1801278) gene with insulin resistant of type 2 diabetes mellitus in a Pakistani population [J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(6): 6065-6070.
- [49] Yoshiuchi I. Analysis of genetic selection at insulin receptor substrate-2 gene loci [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2021, 20(1): 307-311.
- [50] Jiao Y K, Wang X Q, Jiang X, *et al.* Antidiabetic effects of *Morus alba* fruit polysaccharides on high-fat diet- and streptozotocin-induced type 2 diabetes in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 199: 119-127.
- [51] Chen Y Q, Liu Y Y, Sarker M M R, *et al.* Structural characterization and antidiabetic potential of a novel heteropolysaccharide from *Grifola frondosa* via IRS1/PI3K-JNK signaling pathways [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 198: 452-461.
- [52] Nandi S, Saxena M. Potential inhibitors of protein tyrosine phosphatase (PTP1B) enzyme: Promising target for type-II diabetes mellitus [J]. *Curr Top Med Chem*, 2020, 20(29): 2692-2707.
- [53] Hussain H, Green I R, Abbas G, *et al.* Protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitors as potential anti-diabetes agents: Patent review (2015-2018) [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2019, 29(9): 689-702.
- [54] Yang Z, Wu F, He Y M, *et al.* A novel PTP1B inhibitor extracted from *Ganoderma lucidum* ameliorates insulin resistance by regulating IRS1-GLUT4 cascades in the insulin signaling pathway [J]. *Food Funct*, 2018, 9(1): 397-406.
- [55] Gong Y J, Zhang J, Gao F, *et al.* Structure features and *in vitro* hypoglycemic activities of polysaccharides from different species of *Maidong* [J]. *Carbohydr Polym*, 2017, 173: 215-222.
- [56] Ren C J, Zhang Y, Cui W Z, *et al.* A polysaccharide extract

- of mulberry leaf ameliorates hepatic glucose metabolism and insulin signaling in rats with type 2 diabetes induced by high fat-diet and streptozotocin [J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 72: 951-959.
- [57] Roach P J. Glycogen and its metabolism [J]. *Curr Mol Med*, 2002, 2(2): 101-120.
- [58] Oyenih A B, Langa S O P, Mukaratirwa S, *et al.* Effects of *Centella asiatica* on skeletal muscle structure and key enzymes of glucose and glycogen metabolism in type 2 diabetic rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108715.
- [59] Yuan Y, Zhou J H, Zheng Y F, *et al.* Beneficial effects of polysaccharide-rich extracts from *Apocynum venetum* leaves on hypoglycemic and gut microbiota in type 2 diabetic mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110182.
- [60] Wang D Y, Zhao X M, Liu Y L. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of a polysaccharide from flower buds of *Lonicera japonica* in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 102: 396-404.
- [61] Wu C Y, Wang H, He X X, *et al.* The hypoglycemic and antioxidant effects of polysaccharides from the petioles and pedicels of *Euryale ferox* Salisb. on alloxan-induced hyperglycemic mice [J]. *Food Funct*, 2017, 8(10): 3803-3813.
- [62] Wang D Y, Li C X, Fan W C, *et al.* Hypoglycemic and hypolipidemic effects of a polysaccharide from *Fructus Corni* in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 133: 420-427.
- [63] Sharabi K, Tavares C D J, Rines A K, *et al.* Molecular pathophysiology of hepatic glucose production [J]. *Mol Aspects Med*, 2015, 46: 21-33.
- [64] Liu Y G, Yang L L, Zhang Y, *et al.* *Dendrobium officinale* polysaccharide ameliorates diabetic hepatic glucose metabolism via glucagon-mediated signaling pathways and modifying liver-glycogen structure [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 248: 112308.
- [65] Xiao C, Wu Q P, Zhang J M, *et al.* Antidiabetic activity of *Ganoderma lucidum* polysaccharides F31 down-regulated hepatic glucose regulatory enzymes in diabetic mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 196: 47-57.
- [66] Gao H S, Ding L L, Liu R, *et al.* Characterization of *Anoectochilus roxburghii* polysaccharide and its therapeutic effect on type 2 diabetic mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 179: 259-269.
- [67] Xiao Z Q, Wang Y L, Gan S R, *et al.* Polysaccharides from *Liriope Radix* ameliorates hyperglycemia via various potential mechanisms in diabetic rats [J]. *J Sci Food Agric*, 2014, 94(5): 975-982.
- [68] Qian K, Tan T, Ouyang H, *et al.* Structural characterization of a homopolysaccharide with hypoglycemic activity from the roots of *Pueraria lobata* [J]. *Food Funct*, 2020, 11(8): 7104-7114.
- [69] Luo D, Dong X K, Huang J, *et al.* *Pueraria lobata* root polysaccharide alleviates glucose and lipid metabolic dysfunction in diabetic db/db mice [J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 382-390.
- [70] Jin D, Zhao T, Feng W W, *et al.* *Schisandra* polysaccharide increased glucose consumption by up-regulating the expression of GLUT-4 [J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 87: 555-562.
- [71] Ke B, Ke X, Wan X S, *et al.* *Astragalus* polysaccharides attenuates TNF- α -induced insulin resistance via suppression of miR-721 and activation of PPAR- γ and PI3K/Akt in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(5): 2195-2206.
- [72] Cai J L, Li X P, Zhu Y L, *et al.* *Polygonatum sibiricum* polysaccharides (PSP) improve the palmitic acid (PA)-induced inhibition of survival, inflammation, and glucose uptake in skeletal muscle cells [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 10147-10159.

[责任编辑 赵慧亮]