

中药多糖抗糖尿病作用机制及其发展前景

王天一, 高陈佳, 董晓范, 李凌军*

山东中医药大学药学院, 山东 济南 250000

摘要: 中药多糖是中药的主要化学成分之一, 其结构丰富、安全性高。近年来关于中药多糖的生物活性报道较多, 展现了其广阔的开发前景。糖尿病是一类以高血糖为主要特征的代谢性疾病。据报道, 中国是世界上糖尿病人口最多的国家, 约占全球糖尿病患者总数的 22%。通过对中药多糖治疗糖尿病的构效关系、作用机制及其发展前景进行综述, 为中药多糖在糖尿病治疗领域的开发研究提供理论依据。

关键词: 中药多糖; 可视化; 糖尿病; 化学修饰; 制剂

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)06-2184-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.06.029

Antidiabetic mechanism of polysaccharides in traditional Chinese medicine and its development prospect

WANG Tianyi, GAO Chenjia, DONG Xiaofan, LI Lingjun

College of Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000, China

Abstract: Polysaccharides from traditional Chinese medicine (TCM) are one of the main chemical components of TCM, characterized by their rich structures and high safety profile. In recent years, there have been numerous reports on the biological activities of TCM polysaccharides, demonstrating their broad potential for development. Diabetes is a group of metabolic diseases primarily characterized by high blood glucose levels. It is reported that China has the largest number of people with diabetes in the world, accounting for approximately 22% of global total. By reviewing the structure-activity relationships, mechanisms of action, and development prospects of TCM polysaccharides in the treatment of diabetes, this article provides a theoretical basis for the development and research of TCM polysaccharides in the field of diabetes treatment.

Key words: polysaccharides in traditional Chinese medicine; visualization; diabetes; chemical modification; preparation

糖尿病是一类由胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗引起的代谢性疾病。通常分为 1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM)、T2DM、妊娠糖尿病和其他原因导致的特定类型糖尿病。其中, T1DM 和 T2DM 是目前最常见的糖尿病类型。糖尿病发病机制复杂, 包括胰岛 β 细胞功能受损和胰岛素抵抗、高脂饮食诱导的氧化应激和炎症、肠道菌群失调等^[1-2]。其发病涉及多种因素, 如年龄、药物、生活方式、遗传因素、肥胖因素等。据国际糖尿病联合会 2022 年发布的数据显示, 全球糖尿病患病率已显著上升, 预计到 2045 年, 20~79 岁的患者人数将达到 7.832 亿^[3]。因此, 对糖尿病进行早期干预治疗具有重要

意义。目前, 糖尿病的口服治疗药物主要有二甲双胍、磺酰脲类药物、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类药物等^[4]。尽管这些药物在一定程度上具有疗效, 但常伴有不良反应, 如肠胃损伤、低血糖症等。因此, 开发新的治疗药物有效应对糖尿病, 已成为当前迫切需要解决的问题。

中药多糖作为一类结构多样、生物活性丰富、安全性高、生物可降解的大分子, 广泛存在于药用动物、药用植物及药用真菌中, 具有多途径、多靶点、不良反应小等优势。研究发现, 中药多糖经化学修饰或其他药物联用, 可增强其生物活性, 在疾病治疗中具有较大的潜力, 近年已逐渐成为中药

收稿日期: 2024-11-25

作者简介: 王天一, 硕士研究生, 研究方向为中药新制剂、新剂型研究及药物体内过程。E-mail: 17562713481@163.com

*通信作者: 李凌军, 博士, 教授, 从事中药新制剂、新剂型研究及药物体内过程研究。E-mail: sdzyylilingjun@163.com

创新研究的热点。大量研究表明, 中药多糖具有治疗糖尿病的潜力。目前, 研究发现具有防治糖尿病作用的中药多糖主要来源于药用植物, 如枸杞 *Lycii Fructus*、黄芪 *Astragali Radix*、铁皮石斛 *Dendrobii Officinalis Caulis*、牛膝 *Achyranthis Bidentatae Radix* 等^[5-8], 部分来源于药用动物和药用真菌, 如蛹虫草 *Cordyceps cicadae*、灵芝 *Ganoderma*^[9-10]等。本文综述了中药多糖治疗糖尿病的机制, 从多糖的结构修饰及其制剂开发方面叙述了中药多糖的发展前景, 为后续研究提供参考。

1 基于 CiteSpace 分析中药多糖防治糖尿病的研究趋势

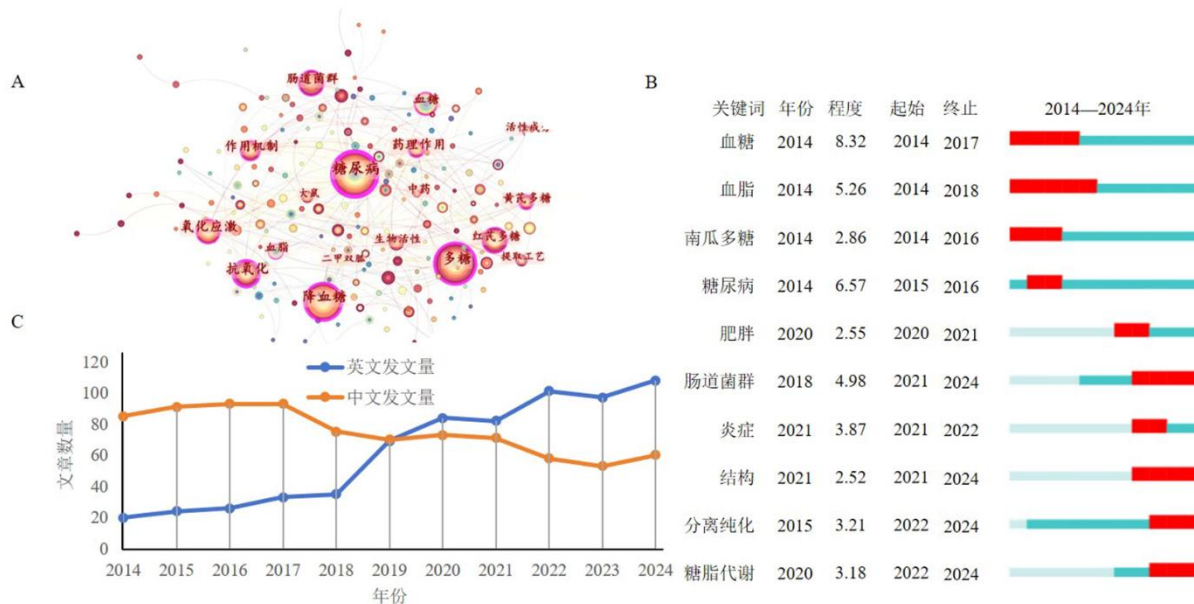
1.1 数据来源和处理

本研究利用中国知网文献数据库 (CNKI), 通过“多糖、中药多糖、糖尿病”等进行主题式检索, 为提高结果精确度, 选择来源于北大核心、CSSCI、CSCD 数据库的文献, 检索时限为 2014—2024 年, 文献纳入标准: 主要研究内容与中药多糖防治糖尿病相关的文献; 排除标准: 重复论文、会议摘要、专利等, 研究内容与中药多糖防治糖尿病无关的文献。通过 Refworks 格式输出, 输出文件命名为“download_1.txt”。采用 CiteSpace 6.3.1 软件完成

数据筛选及转换, 对关键词进行共现分析及突现分析。利用 PubMed 数据库检索“traditional Chinese polysaccharide AND diabetes、polysaccharide AND diabetes”等检索词, 时间设置为 2014—2024 年, 纳入研究内容与中药多糖防治糖尿病相关的文献, 统计近 10 年英文文献发文量。

1.2 结果及趋势分析

中药多糖防治糖尿病的相关中文文献共 822 篇, 包含 230 个关键词。研究热点网络图可以反映一个研究领域中的主要研究方向和关键主题。由图 1-A 可知, 中药多糖主要通过抗氧化应激、抗炎、调节糖脂代谢、肠道菌群等机制发挥抗糖尿病作用。关键词突现既反映了一段时间内的研究热点变化, 也预测了未来可能的研究趋势和热点。由图 1-B 可知, 近十年来中药多糖调节糖脂代谢的作用广受关注。随着科学技术的进步与发展, 大量新的分析技术用于中药多糖研究。研究者逐渐聚焦于多糖的结构分析、分离纯化及肠道微环境调节作用方面的研究。发文量既反映了某一阶段的科研成果的变化, 也反映了研究者对相关研究领域的关注度和活跃度。由图 1-C 可知, 当前关于中药多糖防治糖尿病的报道呈现波动增长的趋势, 特别是英文文献涨幅明显。说明中



A-中药多糖防治糖尿病相关研究热点网络图; B-中药多糖防治糖尿病研究的关键词突现; C-近 10 年 PubMed 和 CNKI 数据库中中药多糖防治糖尿病类疾病发文趋势。

A-network diagram of research hotspots related to prevention and treatment of diabetes mellitus by traditional Chinese medicine polysaccharides (TCMP); B-keyword burst analysis of TCMP on prevention and treatment of diabetes; C-trends in publications on prevention and treatment of diabetes with TCMP in PubMed and CNKI databases over past decade.

图 1 基于 CiteSpace 的中药多糖防治糖尿病可视化分析

Fig. 1 Visualization and analysis of TCMP in prevention and treatment of diabetes mellitus based on CiteSpace

药多糖具有良好的前景,备受国内和国际研究者的关注,值得深度研究与挖掘。

2 多糖的化学结构与构效关系

多糖是由 10 个以上单糖分子通过糖苷键结构连接而成的生物大分子,其降糖活性受结构特征影响,包括相对分子质量、链构象、单糖组成、糖苷键等。如多糖的相对分子质量过大或过小均会影响降糖活性^[11]。先前的研究表明,6 种单糖组成相似的黄精多糖中,相对分子质量较低的黄精多糖可以更大程度地发挥调血脂和抗氧化功效^[12],这可能与高相对分子质量黄精多糖体积大,难以跨过细胞膜被机体利用有关。多糖结构与其降糖活性密切相关。知母多糖支链上的羟基和羧基可以与 α -葡萄糖苷酶残基形成强氢键,从而抑制 α -葡萄糖苷酶活性^[13]。单糖组成可以显著改变多糖的结构性质从而影响多糖生物活性。有研究认为,半乳糖、葡萄糖、甘露糖和阿拉伯糖有更强的抗糖尿病及抗氧化潜力^[14],葡萄糖、半乳糖等单糖与 α -淀粉酶抑制率呈现较强的正相关关系,甘露糖与活性氧之间存在较强的负相关性^[15]。此外,大多数具有降血糖活性的多糖均含有 1 $\rightarrow$ 3、1 $\rightarrow$ 4 或 1 $\rightarrow$ 6 糖苷结构^[16]。黄芪多糖 APS-D1^[17]联合二甲化胍治疗可以改善糖尿病症状,调节糖尿病小鼠肠道菌群。对其进行结构分析发现,APS-D1 主要由葡萄糖、半乳糖和阿拉伯糖组成,骨架含有 1 $\rightarrow$ 3、1 $\rightarrow$ 4 糖苷结构,但其具体作用位点还需进一步研究。多糖化学修饰对其功能的影响也非常显著,以硫酸多糖为例。岩藻多糖^[18]中带负电荷的硫酸基可能与 α -淀粉酶上一些带正电荷的氨基酸之间的静电相互作用改变其构象,从而改变其催化能力,然而,这种静电相互作用的位点及岩藻多糖中硫酸基团抑制 α -淀粉酶活性的机制尚不清楚。

综上,中药多糖的化学结构与生物活性密切相关,但其构效关系目前尚未完全阐明,还需进一步探索与讨论。

3 中药多糖治疗糖尿病的机制

3.1 保护胰岛细胞,抑制凋亡

胰岛的分泌或作用受损是糖尿病的核心问题。胰岛产生胰岛素的能力取决于其结构和胰腺中胰岛细胞的数量。糖尿病的发生往往伴随胰岛 β 细胞的凋亡。研究发现中药多糖如蛹虫草多糖^[9]、山茱萸多糖^[19]、麦冬多糖^[20]等可降低糖尿病小鼠的空腹血糖水平,改善胰岛结构病变,增加胰腺 β 细胞

数量。

进一步研究表明,中药多糖可以通过多途径 [如线粒体凋亡途径、c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号通路、磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路] 调节改善胰岛细胞凋亡,保护胰岛细胞,恢复胰岛素分泌。B 淋巴细胞瘤 (B-cell lymphoma, Bcl) 家族成员 [如 Bcl-2、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax)] 通过调节线粒体膜电位 ($\Delta\psi_m$) 改变线粒体膜通透性,参与线粒体凋亡途径。拐枣多糖 HDPs-2A^[21]可以降低糖尿病大鼠 Bax 的表达水平及 Bax/Bcl-2 的值,提示其可以通过调节线粒体凋亡途径改善胰岛细胞凋亡。胰腺十二指肠同源盒-1 (pancreatic and duodenal homeobox-1, PDX-1) 是一种关键的转录因子,可以调控胰岛 β 细胞的增殖和凋亡^[22]。此外, PDX-1 表达可调节下游信号分子葡萄糖转运蛋白 2 (glucose transporter 2, GLUT2) 和葡萄糖激酶 (glucokinase, GK),进而刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素^[23]。研究发现, HDPs-2A 干预可显著上调大鼠 GK、PDX-1、GLUT2 和胰岛素受体底物 2 (insulin receptor substrate 2, IRS2) mRNA 水平,抑制胰岛 β 细胞凋亡,保护胰岛细胞。细胞色素 C (cytochrome C, Cyt-C) 是线粒体凋亡途径的关键分子,且与 $\Delta\psi_m$ 崩溃相关。Li 等^[24]发现灵芝多糖可阻断链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 介导的 Cyt-C 向细胞膜的释放,减轻糖尿病小鼠 $\Delta\psi_m$ 的显著缺失。PI3K/Akt 信号通路在抑制细胞凋亡方面具有重要作用^[25]。灵芝多糖^[24]干预 STZ 诱导的糖尿病小鼠后,小鼠胰岛细胞存活率随着胰腺组织中 p-Akt 表达的增加而提高。这些结果说明,灵芝多糖可能通过抑制线粒体凋亡途径和激活 PI3K/Akt 生存途径有效抑制胰岛细胞的凋亡。JNK 是丝裂原激活蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 家族的一员,研究发现,抑制 JNK 磷酸化可以抑制细胞凋亡^[26]。Du 等^[27]发现五味子多糖可能通过抑制 JNK 信号通路抑制糖尿病大鼠胰岛中 p-JNK 蛋白的表达,从而降低 Bax/Bcl-2 的值和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3) 蛋白表达,减轻糖尿病大鼠胰岛组织凋亡。

3.2 改善胰岛细胞抵抗和敏感性

胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是糖尿病

诱因之一,主要表现为机体对正常胰岛素浓度的生物学反应低于正常水平。改善胰岛素敏感性可通过抑制高胰岛素血症减轻胰岛素抵抗,从而减少食欲和炎症^[28]。定量敏感性检查指数(quantitative insulin sensitivity check index, QUICKI)是评价胰岛素敏感性的重要指标。大量研究表明,中药多糖(如锁阳多糖^[29]、裙带菜多糖^[30]等)的施用对胰岛素抵抗和 QUICKI 值有不同程度的改善。

IRS1 和 IRS2 是胰岛素信号传导通路的关键介质,其异常表达或磷酸化状态已被确定为导致 IR 主要分子机制^[31]。晚期糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end-products, RAGE)作为晚期糖基化终产物(advanced glycation end products, AGEs)的受体,是糖尿病治疗的潜在靶点,抑制 RAGE 的表达可逆转 IR^[32]。p38 MAPK 和 JNK 是 RAGE 的下游分子,可以磷酸化胰岛素受体底物^[33]。Liu 等^[34]发现当归多糖能下调模型糖尿病大鼠 p-JNK、p-p38 和 RAGE 的表达,抑制糖尿病大鼠肝脏中 IRS1 和 IRS2 的减少及其主要磷酸化位点 p-IRS1 (Ser307)、p-IRS2 (Ser731)的上调,调节胰岛素受体底物。提示当归多糖可能通过与 RAGE 结合并调节 JNK/IRSP38/IRS 信号通路改善 IR,缓解糖尿病症状。胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)是胰岛素密切相关的生长因子。Yue 等^[35]发现黄芪多糖可以通过激活信号转导与转录激活因子 5 (signal transducer and activator of transcription 5, STAT5) /IGF-1 通路,上调 IGF-1,改善 IR-HepG2 细胞的 IR,然而由于黄芪多糖的作用机制复杂,其潜在机制仍需进一步探讨。

3.3 调节糖代谢

糖代谢紊乱是糖尿病的临床特征之一。现有研究表明,中药多糖可通过多种方式调节糖代谢,改善糖异生,从而发挥降血糖作用。

3.3.1 调节糖苷酶 α -葡萄糖苷酶和 α -淀粉酶是参与碳水化合物代谢的 2 种主要糖苷酶,抑制其表达可以延长肠道对葡萄糖的吸收,从而降低餐后高血糖水平和预防糖尿病。中药多糖如鱼腥草多糖^[36]、广叶绣球菌多糖^[37]、肉桂多糖^[38]等可通过抑制 α -葡萄糖苷酶或 α -淀粉酶,延缓葡萄糖的吸收,减少对胰腺的刺激,进而调节糖代谢。

3.3.2 调节肝葡萄糖代谢酶 调节肝葡萄糖代谢酶,抑制肝脏糖异生是维持空腹血糖稳定的重要代谢途径。Zhu 等^[39]发现白子菜多糖处理能显著提高

IR-HepG2 细胞内糖酵解酶己糖激酶(hexokinase, HK)和丙酮酸激酶(pyruvate kinase, PK)的活性,促进细胞对葡萄糖的吸收利用。体内实验表明,该多糖以剂量相关性显著上调糖原合成酶(glycogen synthase, GS)的表达,下调糖原合成激酶(glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)和糖异生酶[如葡萄糖-6-磷酸酶(glucose-6-phosphatase, G6Pase)、磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)]的表达,从而降低小鼠血糖水平。Shi 等^[40]发现黑木耳多糖可以通过提高 PK 活性,抑制 PEPCK 活性,调节糖酵解和糖异生,参与糖原合成,从而调节糖代谢。Li 等^[41]发现裙带菜多糖能下调早期生长反应因子 1 (early growth response gene-1, Egr-1)的水平,间接调节 G6Pase 和 PERCK 的基因表达,进而下调 G6Pase 和 PERCK 水平,改善糖异生。

3.3.3 其他途径 胰高血糖素样肽 1 (glucagon-like peptide 1, GLP1)是一种调控血糖稳态的肠道肽。Zhao 等^[9]发现枸杞多糖可通过增加 GLP1 水平,促进胰岛素分泌,从而发挥降糖作用。PI3K/Akt 通路与胰岛素信号转导相关^[42],激活 PI3K 的表达可以促进 Akt 磷酸化,持续传递胰岛素信号,最终加速糖原的合成。Zhao 等^[43]发现虎眼万年青多糖可能通过调节 PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路,增加糖原合成 GSK-3 β 的磷酸化水平,提高肝脏中 p-PI3K 和 p-Akt 的表达及 p-GSK-3 β /GSK-3 β 的值,加速糖原合成,调节糖尿病小鼠的糖代谢,改善糖异生。Yu 等^[44]发现黄精多糖可以通过激活 Akt,促进 GSK-3 β 磷酸化,抑制 GSK-3 β 活性,改善糖代谢。此外,研究还发现山药酸性多糖^[45]、秋葵多糖^[11]、瘤背石磺多糖^[46]等可能通过激活 PI3K/Akt 信号通路,促进糖原合成,从而调节糖代谢。

3.4 调节脂代谢

脂质代谢紊乱是糖尿病的诱因之一,血脂异常可导致胰岛 β 细胞脂质中毒,线粒体功能衰竭,从而导致 DNA 降解,增加胰岛 β 细胞凋亡率,最终破坏胰岛细胞结构和功能^[47]。临床数据显示,糖尿病患者往往总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDC-C)水平升高,高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平降低。

腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine

monophosphate activated protein kinase, AMPK) 是重要的细胞能量传感器。激活 AMPK 可下调固醇调节元件结合蛋白-1c(sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c)及其下游脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)表达,进而调节 TG 合成,调节脂质代谢,此外,磷酸化 AMPK 能使乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)失活并加速脂质氧化^[48-49]。Lan 等^[50]建立高脂饮食组斑马鱼模型,探讨沙棘多糖对斑马鱼脂质代谢的影响。结果表明,斑马鱼肝脏中的 TC、TG、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)水平降低,肝损伤缓解,脂质积累量降低,且脂质代谢得到促进,斑马鱼高脂血症缓解。进一步分析作用机制发现,沙棘多糖显著上调斑马鱼肝脏中 AMPK α 1、AMPK α 2、过氧化物酶体增殖剂激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α)的表达。这些结果表明,沙棘多糖可能通过调节肝轴、激活 AMPK 信号通路,调节脂质代谢。Li 等^[51]发现鸡血藤多糖能降低高脂饮食诱导糖尿病小鼠 TC、TG、LDL-C 水平,升高 HDL-C 水平,下调蛋白质 SREBP-1、FAS 和 ACC1 的表达水平,提高肝组织中 p-ACC1/ACC-1 的值,这表明鸡血藤多糖可能通过调控 AMPK 信号传导途径调节 T2D 的脂质代谢,改善糖尿病症状。Xu 等^[52]发现黑木耳多糖也可能通过调控 AMPK 信号传导途径,调节糖尿病小鼠的脂质代谢。红芪多糖^[53]可以下调 ob/ob 小鼠肝组织 SREBP-1c 蛋白、G6Pase 和 PEPCK 的表达,从而减少肝内脂质合成和糖异生蛋白,降低血糖,其作用机制可能与激活法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)-小异二聚体配体(small heterodimer partner, SHP)信号通路有关。蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)是一种多功能酶,在基因表达和调控中发挥重要作用。研究发现,高糖环境会促进 PKC 活化,导致核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)高表达,进而导致糖尿病大鼠炎症及脂质代谢紊乱^[54]。Li 等^[55]发现牛蒡子多糖可以通过调节 PKC 途径,下调糖尿病大鼠的脂质代谢因子 PKC α 、PKC β 及 P-selectin 表达,抑制高糖细胞内活性氧的产生,阻断 NF- κ B 信号通路调节糖尿病大鼠脂质代谢异常。目前已发现中药多糖如甘草多糖^[56]、余甘子多糖^[57]等可以升高 HDL-C 水平,降低 TC、TG 和 LDL-C 水平,调节脂质代谢紊乱,

但其具体作用机制有待进一步研究。综上,中药多糖可以通过调控多种代谢途径调节脂质代谢紊乱,改善糖尿病症状。

3.5 抗氧化

在糖尿病的发展过程中,代谢紊乱与氧化应激密切相关。长期高血糖的环境下,代谢紊乱会影响多种抗氧化酶[如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)]的活性和表达,导致组织细胞内自由基积累,损伤线粒体、内质网等细胞器及细胞的生理功能^[58-59]。酶缺乏或失衡会加速氧化应激,特别容易损伤胰岛 β 细胞,不仅会导致胰岛 β 细胞结构和功能受损,还会引起胰岛素抵抗^[60]。因此,调节和改善氧化应激状态,对糖尿病的防治有积极作用。

丙二醛是不饱和脂肪酸反应的产物,可以反映机体氧化应激损伤的程度。核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2)是调控细胞氧化应激反应的重要转录因子,激活 Nrf2 可以抑制活性氧的积累,减轻胰岛 β 细胞的氧化损伤,进而保护胰岛 β 细胞^[61]。此外,敲除 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)上调 Nrf2,可以改善细胞功能^[62]。Zhang 等^[63]发现党参多糖能显著降低糖尿病小鼠血清丙二醛的水平,提高抗氧化酶 SOD、CAT 等的表达水平,减轻氧化应激损伤。进一步采用 Western blotting 和定量 PCR 分析,结果表明,其可降低 Keap1 的表达,增强 Nrf2 在细胞核和细胞质中的表达,且提高 Nrf2 下游因子血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)和 NAD(P)H:醌氧化还原酶 1[NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1, NQO1]的 mRNA 水平。综上,党参多糖可能通过调节 Nrf2/Keap1 信号通路,减轻糖尿病小鼠的氧化应激损伤,保护胰岛 β 细胞结构和生理功能。Li 等^[64]发现灵芝多糖也可能通过调控 Nrf2/HO-1 通路,促进 Nrf2 和 HO-1 的表达,调节氧化应激作用。张翠翠等^[65]发现枸杞多糖可以通过激活 Nrf2/HO-1/谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)信号通路,促进 Nrf2、HO-1、GPX4 的蛋白表达,减轻氧化应激,抑制炎症因子的合成释放,抑制铁死亡途径,从而提高胰岛素敏感性、改善糖尿病大鼠的 IR 及糖脂代谢紊乱。GSK-3 β 被认为是许多 Nrf2 诱导剂的“共同效应物”,可以负向调控 Nrf2 信号通路^[66]。研究发现,黄绿卷毛菇多糖可靶向调节磷酸化 GSK-3 β ,激活 Nrf2/HO-

1 通路, 增强 CAT 活性, 抑制炎症因子积累, 缓解 T2DM 症状^[67]。此外, 目前已发现中药多糖如拐枣多糖^[21]、南瓜多糖^[68]等可以升高抗氧化酶 SOD、CAT 水平, 降低活性氧浓度, 提高小鼠抗氧化能力, 减轻氧化应激损伤, 保护胰岛 β 细胞, 但具体作用机制尚未阐明。

3.6 抗炎

炎症反应是诱导胰岛素抵抗的主要因素。炎症性细胞因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等会损害肌肉和脂肪组织中的胰岛素信号传导和葡萄糖摄取, 此外, 炎症细胞过度产生活性氧, 最终导致胰岛素抵抗、胰岛素分泌受损和内皮功能障碍^[69]。

NF- κ B 在调节糖尿病炎症反应中有重要作用。研究发现, 肝脏炎症因子激活 TNF- α 受体、IL-1 受体或 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs), 导致 κ B 抑制因子激酶 (inhibitor of κ B kinase, IKK) 活化。在 IR 状态下, IKK 一方面在丝氨酸残基上直接磷酸化 IRS1^[70]; 另一方面, 使 NF- κ B 抑制剂 (NF- κ B inhibitor, I κ B) 磷酸化, 从而释放 NF- κ B 转运到细胞核, 刺激更多炎症因子的产生^[71-72], 最终对下游胰岛素信号通路的传导和随后的胰岛素抵抗诱导的影响。Su 等^[73]发现附子多糖可能通过抑制 NF- κ B 信号通路, 降低糖尿病小鼠 IRS1 的磷酸化、促炎因子 (IL-6、IL-1 β 和 TNF- α) 的水平及脂肪组织中 M₁ 型巨噬细胞比例, 改善胰岛素信号通路传导和代谢紊乱。黄芪多糖^[74]可促进 β -catenin 和 R-spondin 3 的表达, 抑制 NF- κ B 和 GSK-3 β 的表达, 使促炎性 M₁ 型巨噬细胞转化为抗炎性 M₂ 型巨噬细胞, 从而减轻糖尿病溃疡创面愈合后后期的过度炎症。IL-1 β 与其受体结合后可激活 MyD88/IKK β /NF- κ B 通路, 损害 β 细胞的功能^[75]。Mao 等^[76]发现麦冬多糖可下调小鼠胰岛 β MIN6 细胞 IL-1 β 的表达, 降低 NF- κ B p65 和 I κ B 的磷酸化, 同时降低 NF- κ B 的活化, 提示麦冬多糖可能通过抑制 IL-1 β 及 IKK/NF- κ B 途径, 抑制炎症因子的表达, 保护胰岛细胞, 增加胰岛素分泌。抗氧化也是抗炎的重要机制之一。相关研究表明, 氧化应激反应会干扰促炎因子和抗炎因子的平衡, 最终增强炎症反应, 而炎症介质会促进活性氧的产生, 过量的活性氧会损害胰岛细胞功能^[77]。Cai 等^[78]发现黄精多糖可能通过调节 Nrf2/HO-1 通路, 下调 IR-小鼠胚胎成纤维 3T3-

L1 细胞炎症因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的水平, 促进脂肪细胞葡萄糖摄取及 GLUT4 的表达, 从而减轻 IR。

综上, 中药多糖可以通过抑制炎症相关信号通路改善糖尿病症状, 增加胰岛素分泌, 这为探索糖尿病治疗新药物提供了理论支持。

3.7 调节肠道菌群

大量研究表明, 糖尿病患者的肠道微环境通常表现为微生物群多样性、益生菌丰度的减少, 肠道屏障通透性和致病菌相对丰度的增加^[79]。中药多糖不仅是肠道微生物能量和营养物质的主要来源, 也是调节肠道菌群的组成和代谢的益生元^[80]。因此, 研究中药多糖的肠道菌群调节作用为糖尿病治疗药物的开发提供了新的思路。

3.7.1 修护肠道屏障, 维持肠道屏障完整性 长期高脂饮食会导致肠道菌群失调, 破坏肠道屏障功能, 进一步促进外源性抗原渗透到血液中, 引起炎症并影响胰岛素信号传导, 进而阻碍细胞对葡萄糖的摄取^[81]。中药多糖能调节肠道菌群的结构和组成, 增加有益菌比例, 改善肠道屏障。Yang 等^[82]发现黄芪多糖成分 (APS-1) 能恢复 STZ 诱导 T1DM 小鼠的肠道菌群结构, 增加有益菌 (如气球菌属、*Muribaculum*、乳杆菌属和粪杆菌属) 的丰度, 降低有害菌 (棒状杆菌属、*Brevibacterium*、*Brachybacterium* 属) 丰度, 维持肠道屏障功能。肠道上皮细胞紧密连接蛋白 [包括闭锁小带蛋白 1 (zonula occludens-1, ZO-1)、闭合蛋白 (occludin) 和封闭蛋白-1 (claudin-1)] 对维持黏膜渗透性的肠道屏障功能有重要意义^[83]。研究发现, APS-1 干预可以增加小鼠 ZO-1、occludin 和 claudin-1 的表达, 修复肠道损伤。脂多糖是激活 NF- κ B 的上游因子之一, TLR4 作为脂多糖主要的受体, 可被其激活。Chen 等^[7]研究铁皮石斛多糖 (*Dendrobium officinale* polysaccharide, DOP) 降血糖作用发现, DOP 能调节糖尿病小鼠血糖和血脂, 抑制有害菌, 促进有益菌增值, 重建肠道菌群, 此外, 还能上调 *claudin-1*、*occludin* 和 *ZO-1* 的 mRNA 表达, 维持肠道屏障完整性。进一步研究其作用机制, 结果表明, DOP 可能通过脂多糖/TLR4/TRIF/NF- κ B 轴修复肠道屏障, 改善脂多糖渗漏, 减轻肠道炎症和氧化应激损伤, 改善糖脂代谢紊乱。在另一项研究中, Sun 等^[84]发现 DOP 可以通过增加 *Bifidobacterium* 的丰度, 增加其代谢产物烟酸, 从而激活肠道 G 蛋白偶联受体

109a (G protein-coupled receptor 109a, GPR109a), 增加肠道屏障功能, 改善 IR。综上所述, 中药多糖可以通过调节肠道菌群及不同信号通路调节肠道屏障, 修复其完整性。

3.7.2 调节肠道菌群, 改善代谢产物 研究发现中药多糖可以调节肠道菌群及其代谢产物, 如短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs)、胆汁酸等, 改善糖尿病症状。Zhang 等^[85]发现黄精多糖可以恢复 T2DM 大鼠肠道菌群 α 多样性, 降低致病菌 (如 *Prevotella* 和 *Escherichia*) 相对丰度, 提高有益菌如 *Akkermansia* 的相对丰度, 减轻炎症反应, 改善胰岛素抵抗。SCFAs 是膳食纤维在肠道内发酵产生的代谢产物, 可以通过结合 G 蛋白偶联受体, 促进参与食欲调节的激素 (如 GLP1) 的分泌, 调节胰岛素敏感性, 改善血糖调节^[86]。Zhang 等^[87]采用体外模拟消化发酵模型, 研究白术多糖对健康受试者和 T2DM 患者粪便微生物群和代谢物的影响, 结果表明, 肠道代谢产物肌醇、谷氨酰胺、乙酸与 *Bifidobacterium* 呈显著正相关。白术多糖可以通过调节肠道菌群组成, 富集糖尿病患者肠道内特异性菌群特别是 *Bifidobacterium*, 提高 SCFAs、肌醇和谷氨酰胺等水平, 促进葡萄糖摄取, 从而缓解糖尿病症状。这些结果说明白术多糖可能通过调节肠道菌群与肠道代谢产物改善糖尿病症状。研究还发现, 牡丹皮多糖^[88]、黄连多糖^[89]等均可逆转糖尿病导致的小鼠肠道生态失调, 增加产 SCFAs 菌群, 改善肠屏障功能, 促进糖脂代谢。胆汁酸是胆固醇的代谢产物^[90], 可以介导葡萄糖、脂质和能量代谢稳态, 且能通过与相关受体包括 FXR 受体和 G 蛋白偶联胆汁酸受体 1 相互作用促进 GLP1 的产生, 从而促进胰岛素的分泌, 调节血糖水平^[91]。Liu 等^[92]发现桑黄多糖 PLP 干预可升高糖尿病大鼠肠道内与 SCFAs 生物合成和胆汁酸代谢相关菌群相对丰度, 调节胆汁酸的组成及 SCFAs 的水平, 从而刺激 GLP1 的释放, 增加胰岛素的释放, 降低血糖, 减轻 T2DM。

近年来, 肠-脑-代谢轴在多种神经性疾病和代谢性疾病研究领域不断受到关注。肠-脑-代谢轴可以通过肠道菌群与中枢神经系统和代谢过程的双向作用, 调节宿主认知功能与代谢功能^[93]。白扁豆多糖可通过改变血清中促肾上腺皮质激素释放激素、促肾上腺皮质激素及皮质醇, 显著阻断下丘脑-垂体-肾上腺轴的激活从而调节肠道菌群组成

及其代谢产物如 SCFAs, 影响 T2DM 大鼠认知功能和血糖^[94]。

综上, 肠道菌群在维持机体健康中有重要的作用, 中药多糖作为益生元在该领域具有广阔的研究前景。当前研究主要集中在体外实验、细胞、动物水平, 因此该方面有待进一步临床研究。

中药多糖防治糖尿病的作用机制见图 2。

4 中药多糖的发展前景

中药多糖是一类来源广、储量大、毒性低、药理活性丰富的生物大分子, 具有多靶点综合治疗的特点。一项 II 期双盲随机试验表明^[95], 注射黄芪多糖可通过改变促炎因子谱来调节免疫功能。多药联用是当前临床常用的治疗手段, 它既可以提高疗效, 还可以减少胃肠道不良反应。在一项平行、双盲、随机、安慰剂对照试验, Tay 等^[96]发现贻贝和岩藻多糖联用可以显著改善前驱糖尿病和髋关节或膝关节疼痛患者胰岛素抵抗和关节疼痛, 降低促炎因子水平。金耳多糖^[97]与二甲双胍联合使用, 在 T2DM 小鼠中发挥出更好的降血糖作用, 其原因可能与金耳多糖通过胆汁酸/GLP-1 轴调节肠道微环境进而增强了二甲双胍疗效有关。这些结果表明, 多糖可能是潜在的辅助治疗剂。

由于多糖具有生物可降解性、易修饰等特点, 目前已逐渐成为药物递送系统生物材料的热门研究对象。研究表明, 中药多糖在治疗糖尿病及其并发症方面具有较好的治疗效果。Guo 等^[98]采用薄膜分散法制备了基于当归多糖和黄芪多糖的新型负载葛根素杂化胶束, 低 pH 条件下负载的 Pue 可以准确地递送到病变部位。Zhang 等^[99]对桑黄多糖改性并以其为交联剂, 制备了多功能水凝胶, 体外实验表明该凝胶对糖尿病创面具有显著的治疗作用, 为糖尿病创面愈合提供了潜在的替代材料。

然而, 多糖存在结构复杂、稳定性差、生物活性低、水溶性差等问题, 且目前国内外上市的中药多糖制剂及临床试验较少。为解决这些问题, 研究者正逐渐聚焦在多糖的结构修饰及新剂型的开发问题上, 这也是未来多糖的主要研究方向。

4.1 多糖的结构修饰

研究表明, 化学修饰 (如羧甲基化修饰、乙酰化修饰、硒化修饰等) 多糖可以通过改变多糖的结构从而改变多糖的理化性质和生物活性, 提高多糖的降糖活性。He 等^[100]利用 NaOH-乙酸酐法制备乙酰化鱼腥草多糖 (acetylated *Houttuynia cordata*

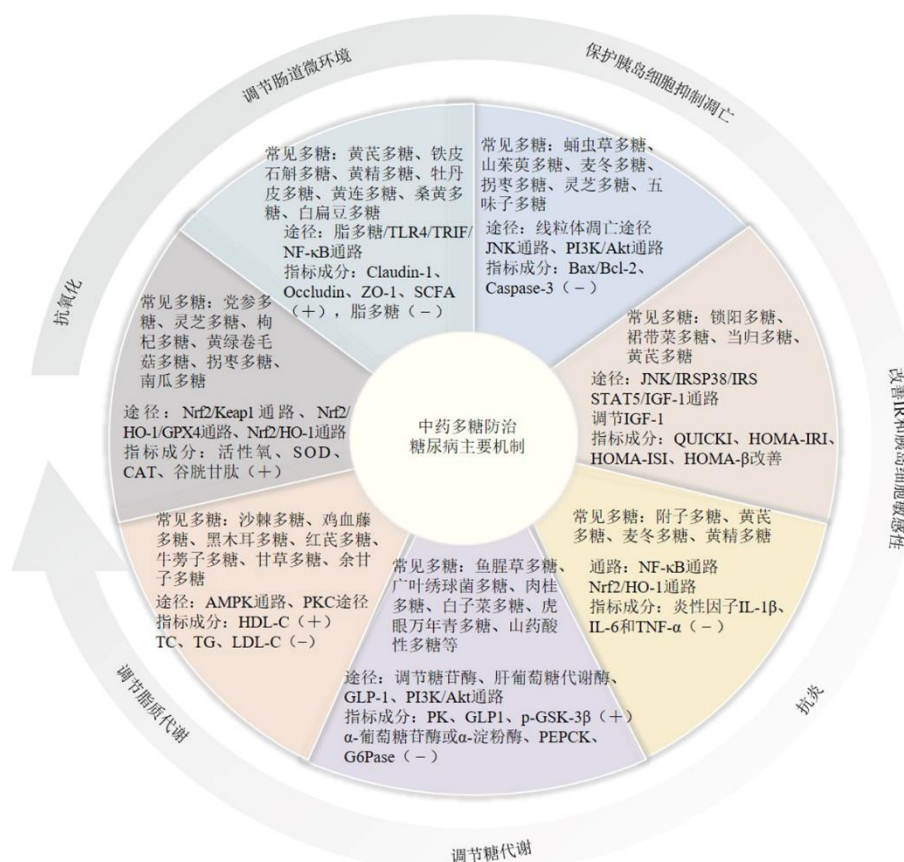


图 2 中药多糖防治糖尿病的作用机制

Fig. 2 Mechanism of action of traditional Chinese medicine polysaccharides in prevention and treatment of diabetes

rhizome polysaccharide , Ac-RHCP) , Ac-RHCP (75.40%) 对 α -葡萄糖苷酶的抑制率高于 RHCP (44.68%) , 显示了其作为控制血糖的功能性食品的潜力。李灿等^[101]发现羧甲基化裙带多糖与未修饰多糖相比, 对 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶活性抑制增强。当前中药多糖的化学修饰在糖尿病领域中的文献报道相对较少, 这可以作为未来提高中药多糖治疗糖尿病生物利用度的研究方向。

4.2 多糖的制剂开发

为提高药物生物利用度, 延长药物在体内的作用时间, 实现缓释给药, 研究者们正致力于开发中药多糖新型给药系统。Zhao 等^[102]制备了枸杞多糖纳米硒粒子, 不仅提高了硒的有效递送, 而且可以发挥硒与多糖的有效递送。孙艺^[103]利用大蒜多糖、大豆卵磷脂和胆固醇制备了大蒜多糖脂质体, 实验表明大蒜多糖脂质体具有缓释作用, 且调血脂作用增强。综上, 中药多糖在制剂领域具有广阔的开发前景, 然而, 由于多糖结构复杂, 其品质易受多种因素影响, 质量控制较困难, 因此, 还需进一步开发研究。

5 结语与展望

近年来随着我国居民生活方式和膳食结构的改变, 糖尿病患病率逐年上升, 严重危害居民健康, 给社会和个人带来沉重负担。据统计, 2025 年我国糖尿病患者管理人数将达到 4 000 万人^[104]。

中药多糖来源广泛、结构多样、生物活性丰富, 具有低毒性、多靶点综合治疗的特点。目前, 多种中药多糖已被研究证实有直接或间接治疗糖尿病作用, 中药多糖可以通过抑制胰岛细胞凋亡、自由基及抗炎因子的产生, 修复胰岛细胞功能, 调节糖脂代谢及肠道菌群, 改善糖尿病症状。中药多糖单独使用或与降糖药物联用可以减轻患者胃肠道不适, 同时增强降糖作用。这为糖尿病的治疗提供了新的选择, 具有重大社会意义。

目前, 中药多糖的研究存在几个问题: (1) 许多中药多糖及其衍生物治疗糖尿病的作用机制尚未阐明, 当前中药多糖的研究还集中在细胞和动物水平, 缺乏临床研究。(2) 当前研究主要阐述多糖的结构特征, 且集中为一级结构特征, 关于多糖的高级结构特征及其构效关系报道较少。研究多糖的

结构特征不仅有利于构效关系的阐述,也有利于多糖质量控制的研究。为进一步解析多糖的高级结构,未来研究者可探索多种技术如力显微镜法、X-射线衍射法、圆二色谱法、计算机模拟法等。(3) 由于中药多糖结构复杂,其化学修饰方法不具有普遍性,反应进度、取代位点等存在不确定性,尚未达到大规模量产条件,还需要进一步研究化学修饰方法。(4) 随着制药技术的发展,中药多糖的制剂研究陆续报道,但由于中药多糖成分复杂,且易受环境、种植方法、采摘方法、提取方法等多因素的影响,质量存在不稳定性,其产业化发展受到限制。因此,需要完善多糖质量标准,提高中药多糖的加工技术,保障中药单多糖治疗糖尿病的安全性和有效性。综上,中药多糖作为一种天然大分子,在糖尿病的治疗领域具有广阔的潜力,还需进一步深入研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. diagnosis and classification of diabetes: Standards of care in diabetes-2025 [J]. *Diabetes Care*, 2025, 48(Suppl1): S27-S49.
- [2] Araki A. Individualized treatment of diabetes mellitus in older adults [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2024, 24(12): 1257-1268.
- [3] 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.
- [4] Allawadhi P, Singh V, Govindaraj K, et al. Biomedical applications of polysaccharide nanoparticles for chronic inflammatory disorders: Focus on rheumatoid arthritis, diabetes and organ fibrosis [J]. *Carbohydr Polym*, 2022, 281: 118923.
- [5] Zhao C, Zhao H, Zhang C C, et al. Impact of *Lycium barbarum* polysaccharide on the expression of glucagon-like peptide 1 *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 224: 908-918.
- [6] Chen X X, Chen C, Fu X. Hypoglycemic activity *in vitro* and *vivo* of a water-soluble polysaccharide from *Astragalus membranaceus* [J]. *Food Funct*, 2022, 13(21): 11210-11222.
- [7] Chen X X, Chen C, Fu X. *Dendrobium officinale* polysaccharide alleviates type 2 diabetes mellitus by restoring gut microbiota and repairing intestinal barrier via the LPS/TLR4/TRIF/NF- κ B axis [J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(31): 11929-11940.
- [8] Xia T, He W, Luo Z Y, et al. *Achyranthes bidentata* polysaccharide ameliorates type 2 diabetes mellitus by gut microbiota-derived short-chain fatty acids-induced activation of the GLP-1/GLP-1R/cAMP/PKA/CREB/INS pathway [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 270(Pt 2): 132256.
- [9] Wang Y N, Zeng T T, Li H, et al. Structural characterization and hypoglycemic function of polysaccharides from *Cordyceps cicadae* [J]. *Molecules*, 2023, 28(2): 526.
- [10] Liu C W, Song X M, Li Y Z, et al. A comprehensive review on the chemical composition, pharmacology and clinical applications of *Ganoderma* [J]. *Am J Chin Med*, 2023, 51(8): 1983-2040.
- [11] Geng X Q, Pan L C, Sun H Q, et al. Structural characterization of a polysaccharide from *Abelmoschus esculentus* L. Moench (okra) and its hypoglycemic effect and mechanism on type 2 diabetes mellitus [J]. *Food Funct*, 2022, 13(23): 11973-11985.
- [12] Jing Y S, Yan M, Zhang H, et al. Effects of extraction methods on the physicochemical properties and biological activities of polysaccharides from *Polygonatum sibiricum* [J]. *Foods*, 2023, 12(10): 2088.
- [13] Lin B F, Deng X H, Xu P C, et al. Structural characterization and anti-osteoporosis effect of an Arabinomannan from *Anemarrhena asphodeloides* Bge [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 231: 123324.
- [14] Md Yusoff M H, Shafie M H. A review of *in vitro* antioxidant and antidiabetic polysaccharides: Extraction methods, physicochemical and structure-activity relationships [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 282(Pt 4): 137143.
- [15] 岳庆明, 韩丽娟, 邓永蓉, 等. 黄刺多糖中单糖含量与体外降血糖活性相关性分析 [J]. *食品科学*, 2024, 45(8): 122-133.
- [16] Li L, Xie J C, Zhang Z M, et al. Recent advances in medicinal and edible homologous plant polysaccharides: Preparation, structure and prevention and treatment of diabetes [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 258(Pt 2): 128873.
- [17] Long J L, Li M, Yao C C, et al. Structural characterization of *Astragalus* polysaccharide-D1 and its improvement of low-dose metformin effect by enriching *Staphylococcus lentus* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 272(Pt 1): 132860.
- [18] 陈舒桐, 俞程, 李瑞, 等. 岩藻多糖的提取、化学改性、降血糖活性及机理研究进展 [J]. *天然产物研究与开发*, 2022, 34(1): 153-163.
- [19] 崔永霞, 尚子慧, 侯亚迪, 等. 基于血清代谢组学探究山茱萸多糖对 2 型糖尿病大鼠的干预机制 [J]. *中草*

- 药, 2024, 55(9): 2976-2986.
- [20] 万梅绪, 原景, 张燕欣, 等. 麦冬提取物及其有效成分的药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(8): 1819-1826.
- [21] Yang B, Luo Y X, Wei X Y, *et al.* Polysaccharide from *Hovenia dulcis* (Guaizao) improves pancreatic injury and regulates liver glycometabolism to alleviate STZ-induced type 1 diabetes mellitus in rats [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 214: 655-663.
- [22] Shan Q L, Liu J Y, Qu F, *et al.* Polychlorinated biphenyls exposure and type 2 diabetes: Molecular mechanism that causes insulin resistance and islet damage [J]. *Environ Toxicol*, 2024, 39(4): 2466-2476.
- [23] Zhang Y J, Fang X Y, Wei J H, *et al.* PDX-1: A promising therapeutic target to reverse diabetes [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(12): 1785.
- [24] Li L, Li R C, Song Y H, *et al.* Effects of a *Ganoderma atrum* polysaccharide against pancreatic damage in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Food Funct*, 2019, 10(11): 7227-7238.
- [25] Duan Z D, Chen H L, Miao W, *et al.* Scutellarin alleviates microglia-mediated neuroinflammation and apoptosis after ischemic stroke through the PI3K/Akt/GSK3 β signaling pathway [J]. *J Cell Commun Signal*, 2024, 18(2): e12023.
- [26] Aslam B, Hussain A, Faisal M N, *et al.* Polyherbal extract improves glycometabolic control in alloxan-induced diabetic rats via down-regulating the MAPK/JNK pathway, modulating Nrf-2/Keap-1 expression, and stimulating insulin signaling [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2024, 27(2): 170-179.
- [27] Du X X, Tao X, Liang S, *et al.* Hypoglycemic effect of acidic polysaccharide from *Schisandra chinensis* on T2D rats induced by high-fat diet combined with STZ [J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(8): 1275-1281.
- [28] Rosen N, Mukherjee R, Pancholi P, *et al.* Diet induced insulin resistance is due to induction of PTEN expression [J]. *Res Sq*, 2024: rs.3.rs-4021885.
- [29] Zhang J, Chen X Y, Han L, *et al.* Research progress in traditional applications, phytochemistry, pharmacology, and safety evaluation of *Cynomorium songaricum* [J]. *Molecules*, 2024, 29(5): 941.
- [30] Lee S M, Park S Y, Kim J Y. Comparative evaluation of the antihyperglycemic effects of three extracts of sea mustard (*Undaria pinnatifida*): *In vitro* and *in vivo* studies [J]. *Food Res Int*, 2024, 190: 114623.
- [31] Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, *et al.* Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes [J]. *Science*, 2004, 306(5695): 457-461.
- [32] Khalid M, Petroianu G, Adem A. Advanced glycation end products and diabetes mellitus: Mechanisms and perspectives [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(4): 542.
- [33] Eckstein S S, Weigert C, Lehmann R. Divergent roles of IRS (insulin receptor substrate) 1 and 2 in liver and skeletal muscle [J]. *Curr Med Chem*, 2017, 24(17): 1827-1852.
- [34] Liu W J, Li Z Z, Feng C X, *et al.* The structures of two polysaccharides from *Angelica sinensis* and their effects on hepatic insulin resistance through blocking RAGE [J]. *Carbohydr Polym*, 2022, 280: 119001.
- [35] Yue X X, Hao W, Wang M, *et al.* *Astragalus* polysaccharide ameliorates insulin resistance in HepG2 cells through activating the STAT5/IGF-1 pathway [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2023, 11(11): e1071.
- [36] 和梦瑶, 董泽宇, 张兰兰, 等. 不同部位鱼腥草多糖的结构表征与生物活性 [J]. 中国食品学报, 2024, 24(3): 276-286.
- [37] 崔芳铭, 毕书瑜, 侯江燕, 等. 广叶绣球菌多糖磷酸化修饰及体外抗氧化和降糖活性 [J]. 食用菌学报, 2024, 31(3): 51-58.
- [38] 张慧慧, 李灿, 刘会平, 等. 肉桂多糖的提取纯化及体外抗氧化和降血糖活性分析 [J]. 食品工业科技, 2024, 45(7): 15-24.
- [39] Zhu Y Z, Wang D, Zhou S B, *et al.* Hypoglycemic effects of *Gynura divaricata* (L.) DC polysaccharide and action mechanisms via modulation of gut microbiota in diabetic mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(17): 9893-9905.
- [40] Shi Q W, Li X Y, He J Y, *et al.* Effects of *Auricularia auricula-judae* (Bull.) Quél. polysaccharide acid hydrolysate on glucose metabolism in diabetic mice under oxidative stress [J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155485.
- [41] Li Z R, Jia R B, Luo D H, *et al.* The positive effects and underlying mechanisms of *Undaria pinnatifida* polysaccharides on type 2 diabetes mellitus in rats [J]. *Food Funct*, 2021, 12(23): 11898-11912.
- [42] Norton L, Shannon C, Gastaldelli A, *et al.* Insulin: The master regulator of glucose metabolism [J]. *Metabolism*, 2022, 129: 155142.
- [43] Zhao X L, Lin G Y, Liu T. Anti-diabetic effect of *Ornithogalum caudatum* Jacq. polysaccharides via the PI3K/Akt/GSK-3 β signaling pathway and regulation of gut microbiota [J]. *Heliyon*, 2023, 9(10): e20808.
- [44] Yu J Q, Zhao L, Wang Z Q, *et al.* Correlations between the structure and anti-diabetic activity of novel polysaccharides from raw and “Nine Steaming Nine Sun-Drying” *Polygonati rhizome* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 260(Pt 2): 129171.

- [45] Feng X J, Zhang Q, Li J Y, *et al.* The impact of a novel Chinese yam-derived polysaccharide on blood glucose control in HFD and STZ-induced diabetic C57BL/6 mice [J]. *Food Funct*, 2022, 13(5): 2681-2692.
- [46] Zhao Y F, Song P L, Yin S, *et al.* *Onchidium struma* polysaccharides exhibit hypoglycemic activity and modulate the gut microbiota in mice with type 2 diabetes mellitus [J]. *Food Funct*, 2023, 14(4): 1937-1951.
- [47] Pick A, Clark J, Kubstrup C, *et al.* Role of apoptosis in failure of beta-cell mass compensation for insulin resistance and beta-cell defects in the male Zucker diabetic fatty rat [J]. *Diabetes*, 1998, 47(3): 358-364.
- [48] Schultze S M, Hemmings B A, Niessen M, *et al.* PI3K/Akt, MAPK and AMPK signalling: Protein kinases in glucose homeostasis [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2012, 14: e1.
- [49] Zhou Y J, Chang Y N, You J Q, *et al.* Cold-pressed canola oil reduces hepatic steatosis by modulating oxidative stress and lipid metabolism in KM mice compared with refined bleached deodorized canola oil [J]. *J Food Sci*, 2019, 84(7): 1900-1908.
- [50] Lan Y, Sun Q Y, Ma Z Y, *et al.* Seabuckthorn polysaccharide ameliorates high-fat diet-induced obesity by gut microbiota-SCFAs-liver axis [J]. *Food Funct*, 2022, 13(5): 2925-2937.
- [51] Li D L, Xu Z N, Li Y Y, *et al.* Polysaccharides from *Callerya speciosa* alleviate metabolic disorders and gut microbiota dysbiosis in diet-induced obese C57BL/6 mice [J]. *Food Funct*, 2022, 13(16): 8662-8675.
- [52] Xu N, Zhou Y J, Lu X Y, *et al.* *Auricularia auricula-judae* (Bull.) polysaccharides improve type 2 diabetes in HFD/STZ-induced mice by regulating the Akt/AMPK signaling pathways and the gut microbiota [J]. *J Food Sci*, 2021, 86(12): 5479-5494.
- [53] 张磊, 万生芳, 李亚玲, 等. 红芪多糖调控 FXR-SHP 通路改善糖尿病大鼠肝组织糖脂代谢的研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40(17): 2538-2542.
- [54] Shukla R, Banerjee S, Tripathi Y B. *Pueraria tuberosa* extract inhibits iNOS and IL-6 through suppression of PKC- α and NF- κ B pathway in diabetes-induced nephropathy [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2018, 70(8): 1102-1112.
- [55] Li X P, Zhao Z L, Kuang P Q, *et al.* Regulation of lipid metabolism in diabetic rats by *Arctium lappa* L. polysaccharide through the PKC/NF- κ B pathway [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 136: 115-122.
- [56] Ye J M, Ma J, Rozi P, *et al.* The polysaccharides from seeds of *Glycyrrhiza uralensis* ameliorate metabolic disorders and restructure gut microbiota in type 2 diabetic mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 264(Pt 1): 130622.
- [57] Guo P, Chen M, Wang W Z, *et al.* Exploration of polysaccharides from *Phyllanthus emblica*: Isolation, identification, and evaluation of antioxidant and anti-glycolipid metabolism disorder activities [J]. *Molecules*, 2024, 29(8): 1751.
- [58] Pan Y N, Zhang Y, Li J Q, *et al.* A proteoglycan isolated from *Ganoderma lucidum* attenuates diabetic kidney disease by inhibiting oxidative stress-induced renal fibrosis both *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 310: 116405.
- [59] Świątkiewicz I, Wróblewski M, Nuzkiewicz J, *et al.* The role of oxidative stress enhanced by adiposity in cardiometabolic diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6382.
- [60] Yang M H, Yang Y, Zhou X, *et al.* Advances in polysaccharides of natural source of anti-diabetes effect and mechanism [J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 101.
- [61] David J A, Rifkin W J, Rabbani P S, *et al.* The Nrf2/Keap1/ARE pathway and oxidative stress as a therapeutic target in type II diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 4826724.
- [62] Ijaz M U, Shahid H, Hayat M F, *et al.* The therapeutic potential of isosakuranetin against perfluorooctane sulfonate instigated cardiac toxicity via modulating Nrf2/Keap-1 pathway, inflammatory, apoptotic, and histological profile [J]. *Cell Biochem Funct*, 2024, 42(4): e4060.
- [63] 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.
- [64] Li H N, Zhao L L, Zhou D Y, *et al.* *Ganoderma lucidum* polysaccharides ameliorates hepatic steatosis and oxidative stress in db/db mice via targeting nuclear factor E2 (erythroid-derived 2)-related factor-2/heme oxygenase-1 (HO-1) pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e921905.
- [65] 张翠翠, 谢玲, 孙文萍. 枸杞多糖调节 Nrf2/HO-1/GPX4 铁死亡途径对妊娠期糖尿病大鼠胰岛素抵抗的改善作用 [J]. 中成药, 2024, 46(2): 626-630.
- [66] Correa F, Mallard C, Nilsson M, *et al.* Activated microglia decrease histone acetylation and Nrf2-inducible anti-oxidant defence in astrocytes: Restoring effects of inhibitors of HDACs, p38 MAPK and GSK3 β [J]. *Neurobiol Dis*, 2011, 44(1): 142-151.
- [67] Wang H, Yang Y, Wang S M, *et al.* Polysaccharides of *Floccularia luteovirens* alleviate oxidative damage and inflammatory parameters of diabetic nephropathy in db/db mice [J]. *Front Biosci*, 2023, 28(4): 82.

- [68] Zhang Y, Yang B J, Sun W, *et al.* Structural characterization of squash polysaccharide and its effect on STZ-induced diabetes mellitus model in MIN6 cells [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 270(Pt 2): 132226.
- [69] Weinberg Sibony R, Segev O, Dor S, *et al.* Overview of oxidative stress and inflammation in diabetes [J]. *J Diabetes*, 2024, 16(10): e70014.
- [70] Gao Z G, Hwang D, Bataille F, *et al.* Serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by inhibitor kappa B kinase complex [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(50): 48115-48121.
- [71] Baker R G, Hayden M S, Ghosh S. NF- κ B, inflammation, and metabolic disease [J]. *Cell Metab*, 2011, 13(1): 11-22.
- [72] Shoelson S E, Lee J, Yuan M. Inflammation and the IKK beta/I kappa B/NF-kappa B axis in obesity- and diet-induced insulin resistance [J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003, 27(Suppl 3): S49-S52.
- [73] 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.
- [74] Zhang Z, Shan W, Wang Y F, *et al.* *Astragalus* polysaccharide improves diabetic ulcers by promoting M2-polarization of macrophages to reduce excessive inflammation via the β -catenin/NF- κ B axis at the late phase of wound-healing [J]. *Heliyon*, 2024, 10(4): e24644.
- [75] Maedler K, Sergeev P, Ris F, *et al.* Glucose-induced beta cell production of IL-1beta contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets [J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(6): 851-860.
- [76] Mao D D, Tian X Y, Mao D, *et al.* A polysaccharide extract from the medicinal plant Maidong inhibits the IKK-NF- κ B pathway and IL-1 β -induced islet inflammation and increases insulin secretion [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(36): 12573-12587.
- [77] Wu Y H, Bashir M A, Shao C S, *et al.* Astaxanthin targets IL-6 and alleviates the LPS-induced adverse inflammatory response of macrophages [J]. *Food Funct*, 2024, 15(8): 4207-4222.
- [78] Cai J L, Zhu Y L, Zuo Y J, *et al.* *Polygonatum sibiricum* polysaccharide alleviates inflammatory cytokines and promotes glucose uptake in high-glucose-and high-insulin-induced 3T3-L1 adipocytes by promoting Nrf2 expression [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(4): 3951-3958.
- [79] Ribeiro D A S, de Araújo A C, do Nascimento P K D S B, *et al.* Effects of probiotic supplementation on the anthropometric nutritional status of patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis protocol [J]. *PLoS One*, 2024, 19(12): e0314971.
- [80] Gan L P, Wang J R, Guo Y M. Polysaccharides influence human health via microbiota-dependent and-independent pathways [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 1030063.
- [81] Młynarska E, Wasiak J, Gajewska A, *et al.* Exploring the significance of gut microbiota in diabetes pathogenesis and management-a narrative review [J]. *Nutrients*, 2024, 16(12): 1938.
- [82] Yang B, Xiong Z W, Lin M, *et al.* *Astragalus* polysaccharides alleviate type 1 diabetes via modulating gut microbiota in mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 234: 123767.
- [83] Rochoń J, Kalinowski P, Szymanek-Majchrzak K, *et al.* Role of gut-liver axis and glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2024, 30(23): 2964-2980.
- [84] Sun Y G, Nie Q X, Zhang S S, *et al.* *Parabacteroides distasonis* ameliorates insulin resistance via activation of intestinal GPR109a [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 7740.
- [85] Zhang H, Li H Z, Pan B C, *et al.* Integrated 16S rRNA sequencing and untargeted metabolomics analysis to reveal the protective mechanisms of *Polygonatum sibiricum* polysaccharide on type 2 diabetes mellitus model rats [J]. *Curr Drug Metab*, 2023, 24(4): 270-282.
- [86] Hunt J E, Christiansen C B, Yassin M, *et al.* The severity of DSS-induced colitis is independent of the SCFA-FFAR2/3-GLP-1 pathway despite SCFAs inducing GLP-1 secretion via FFAR2/3 [J]. *Metabolites*, 2024, 14(7): 395.
- [87] Zhang X, Ma Q, Jia L N, *et al.* Effects of *in vitro* fermentation of *Atractylodes chinensis* (DC.) Koidz. polysaccharide on fecal microbiota and metabolites in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 253(Pt 3): 126860.
- [88] Zhang M, Yang L C, Zhu M M, *et al.* Moutan Cortex polysaccharide ameliorates diabetic kidney disease via modulating gut microbiota dynamically in rats [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 206: 849-860.
- [89] Wang J H, An G Q, Peng X Z, *et al.* Effects of three Huanglian-derived polysaccharides on the gut microbiome and fecal metabolome of high-fat diet/streptozocin-induced type 2 diabetes mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 273(Pt 1): 133060.
- [90] Zhao Y W, Liu J W, Sun S J, *et al.* Grain actives modulate gut microbiota to improve obesity-related metabolic diseases: A review [J]. *Food Res Int*, 2025, 199: 115367.
- [91] Gao R L, Meng X J, Xue Y L, *et al.* Bile acids-gut

- microbiota crosstalk contributes to the improvement of type 2 diabetes mellitus [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1027212.
- [92] Liu T T, Zhao M, Zhang Y M, *et al.* Polysaccharides from *Phellinus linteus* attenuate type 2 diabetes mellitus in rats via modulation of gut microbiota and bile acid metabolism [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 262(Pt 1): 130062.
- [93] Zhang Q, Jin K Y, Chen B, *et al.* Overnutrition induced cognitive impairment: Insulin resistance, gut-brain axis, and neuroinflammation [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 884579.
- [94] Chen S M, Zeng F S, Fu W W, *et al.* White hyacinth bean polysaccharide ameliorates diabetes via microbiota-gut-brain axis in type 2 diabetes mellitus rats [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 253: 127307.
- [95] Hsieh C H, Lin C Y, Hsu C L, *et al.* Incorporation of *Astragalus* polysaccharides injection during concurrent chemoradiotherapy in advanced pharyngeal or laryngeal squamous cell carcinoma: Preliminary experience of a phase II double-blind, randomized trial [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(1): 33-41.
- [96] Tay A, Jiang Y N, Signal N, *et al.* Combining mussel with fucoidan as a supplement for joint pain and prediabetes: Study protocol for a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 1000510.
- [97] Sun L, Jiang J, Zeng Y, *et al.* Polysaccharide NAP-3 synergistically enhances the efficiency of metformin in type 2 diabetes via bile acid/GLP-1 axis through gut microbiota remodeling [J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(38): 21077-21088.
- [98] Guo C J, Cao M, Diao N N, *et al.* Novel pH-responsive E-selectin targeting natural polysaccharides hybrid micelles for diabetic nephropathy [J]. *Nanomedicine*, 2023, 52: 102696.
- [99] Zhang L F, Yang J L, Liu W C, *et al.* A *Phellinus igniarius* polysaccharide/chitosan-arginine hydrogel for promoting diabetic wound healing [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 249: 126014.
- [100] He M Y, Tang S X, Xu T T, *et al.* Acetylation of the polysaccharide from *Houttuynia cordata* rhizome and their α -glucosidase inhibition mechanism [J]. *J Food Sci*, 2024, 89(5): 2672-2683.
- [101] 李灿, 张慧慧, 刘会平, 等. 裙带菜多糖羧甲基化修饰及降血糖活性 [J]. *食品研究与开发*, 2024, 45(6): 60-68.
- [102] Zhao M M, Wu Y Z, Zhang F, *et al.* Preparation of *Ribes nigrum* L. polysaccharides-stabilized selenium nanoparticles for enhancement of the anti-glycation and α -glucosidase inhibitory activities [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 253(Pt 5): 127122.
- [103] 孙艺. 大蒜多糖脂质体的制备及降血脂作用研究 [D]. 泰安: 山东农业大学, 2023.
- [104] 中华人民共和国国务院. 中国防治慢性病中长期规划 (2017—2025 年) [J]. *中国实用乡村医生杂志*, 2017, 24(11): 6-11.

[责任编辑 赵慧亮]