

中药及活性成分靶向胰岛 β 细胞与脂肪细胞衰老防治 2 型糖尿病的新策略

刘 岩, 苏琳茗, 王囡囡, 金 亮, 张方方*

中国药科大学生命科学与技术学院, 江苏 南京 211198

摘 要: 细胞衰老是一种稳定的细胞周期停滞状态, 是驱动机体衰老及相关慢性疾病的关键分子机制。胰岛 β 细胞和脂肪细胞在衰老相关代谢障碍中往往较早受累, 并在疾病演进中发挥枢纽作用。在 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 中胰岛 β 细胞与脂肪细胞的衰老是驱动疾病发生发展的关键环节。胰岛 β 细胞因长期处于高代谢负荷、胰岛素信号传导障碍等应激状态, 对衰老尤为敏感, 其衰老直接导致细胞数量减少与胰岛素分泌功能衰退; 而脂肪细胞衰老则通过改变脂肪因子分泌谱、诱发慢性炎症, 促进全身胰岛素抵抗。近年来, 中药及中药活性成分在靶向细胞衰老领域展现出独特价值, 作为衰老细胞抑制剂和衰老细胞清除剂的中药成分, 能够减轻或消除衰老的胰岛 β 细胞或脂肪细胞, 促进胰岛素分泌、改善胰岛素抵抗, 在延缓 T2DM 发生发展中表现出潜力。因此, 深入探索中药及中药活性成分靶向胰岛 β 细胞或脂肪细胞衰老治疗 T2DM 的机制, 不仅为理解 T2DM 发病机制提供新视角, 也为中医药防治老年 T2DM 提供了新的中药治疗策略。

关键词: 细胞衰老; 2 型糖尿病; 胰岛 β 细胞; 脂肪细胞; 中药及活性成分

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)03-1167-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.03.032

Novel strategy of traditional Chinese medicine and its active components in targeting senescence of pancreatic β -cells and adipocytes for prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus

LIU Yan, SU Linming, WANG Nannan, JIN Liang, ZHANG Fangfang

School of Life Science & Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract: Cellular senescence, defined as a stable state of cell cycle arrest, serves as a pivotal molecular mechanism driving organismal aging and age-related chronic diseases. Pancreatic β -cells and adipocytes are often among the earliest affected cell populations in senescence-associated metabolic disorders and play a central regulatory role in disease progression. In type 2 diabetes mellitus (T2DM), the senescence of pancreatic β -cells and adipocytes has been established as a key driver of disease initiation and progression. Due to prolonged exposure to stress conditions such as high metabolic load and insulin signaling defects, pancreatic β -cells exhibit increased susceptibility to senescence, which directly leads to reduced cell numbers and impaired insulin secretory function. In contrast, adipocyte senescence significantly promotes systemic insulin resistance by altering the adipokine secretion profile and inducing chronic inflammation. In recent years, traditional Chinese medicines (TCM) and their active components have demonstrated unique value in targeting cellular senescence. As senostatics and senolytics, TCM-derived ingredients can reduce or eliminate senescent pancreatic β -cells and adipocytes, thereby enhancing insulin secretion and improving insulin resistance, showing promising potential in delaying T2DM progression. Therefore, in-depth investigation of the mechanisms underlying TCM and their active components targeting of pancreatic β -cell or adipocyte senescence for T2DM treatment not only provides a novel perspective for understanding T2DM pathogenesis but also offers new therapeutic strategies for TCM-based prevention and management of geriatric T2DM.

Key words: cellular senescence; type 2 diabetes mellitus; pancreatic β -cells; adipocytes; traditional Chinese medicines and their active components

收稿日期: 2025-10-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82370804); 国家自然科学基金资助项目 (82100858); 国家自然科学基金资助项目 (82373925); 国家自然科学基金资助项目 (82070801); 新疆生产建设兵团自然科学基金重点项目 (2025DA013); 江苏省研究生科研与实践创新计划项目 (KYCX25_1065, KYCX25_1067); 国家级大学生创新创业训练计划项目 (202510316036Z)

作者简介: 刘 岩, 硕士研究生, 研究方向为糖脂代谢稳态机制。E-mail: 3327923583@qq.com

***通信作者:** 张方方, 副研究员, 硕士生导师, 从事糖脂代谢稳态机制研究。E-mail: 1620194592@cpu.edu.cn

我国已正式步入老龄化社会,根据国家统计局第七次全国人口普查数据显示,我国老年人口(≥ 60 岁)占总人口的 18.7% (2.604 亿),预计 2035 年 60 岁以上人口比例超过 30%,标志着我国将进入重度老龄化阶段^[1]。年龄增长引起一系列代谢性疾病,包括糖尿病^[2]、阿尔茨海默病^[3]、肌少症^[4]等,这不仅对老年人的生活质量造成严重影响,也给社会带来了巨大的健康和经济负担。临床数据显示 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患病率与年龄呈显著正相关,65~79 岁人群的发病率超过 20%,中国 65 岁及以上的 T2DM 患者数量约为 3 550 万,居全球首位,并且仍在快速增加^[5-6]。老年 T2DM 不仅对患者个体的健康造成严重威胁,还对社会医疗资源带来了巨大压力,已成为我国公共卫生领域亟待解决的重大挑战。

T2DM 的主要病理特征包括胰岛 β 细胞功能障碍

导致的胰岛素分泌不足,及代谢组织中的胰岛素抵抗,从而导致胰岛素靶器官对胰岛素响应能力受损,最终表现为体内血糖稳态调节失衡^[7]。在机体衰老的表象之下,是细胞衰老的累积,细胞衰老表现为细胞永久性进入周期停滞状态,DNA 损伤修复能力下降、mRNA 加工和蛋白质稳态及线粒体功能受损,是许多慢性疾病的重要致病因素^[8]。细胞衰老与 T2DM 密切相关。一方面,T2DM 的糖脂毒性微环境可加速细胞的衰老和积累;另一方面,细胞衰老可促进 T2DM 的发生发展。其中,胰岛 β 细胞和脂肪细胞衰老是 T2DM 发展的核心驱动因素,胰岛 β 细胞衰老可造成其功能障碍;脂肪细胞衰老可导致促炎因子分泌,引起脂肪代谢障碍,加重胰岛素抵抗^[9],二者既是 T2DM 发病的重要因素,同时也是 T2DM 进展的结果^[10-11]。衰老脂肪细胞引起胰岛 β 细胞功能障碍机制见图 1。

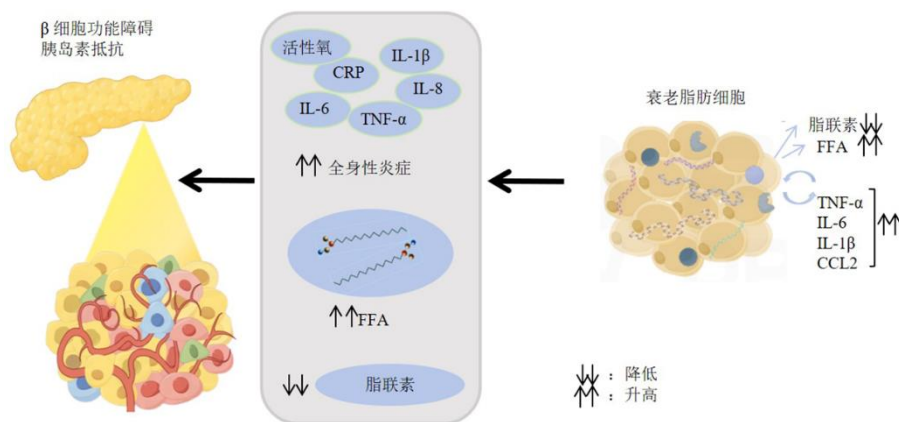


图 1 衰老脂肪细胞引起胰岛 β 细胞功能障碍机制

Fig. 1 Mechanism by which senescent adipocytes induce pancreatic β -cell dysfunction

当前,T2DM 的药物治疗策略已从传统的血糖控制,转向兼顾心血管及肾脏保护的个体化综合管理,尽管治疗手段日益丰富,临床实践中仍面临诸多挑战,其存在治疗滞后、药物局限性、治疗效果不佳等问题。近年来,中药及活性成分在细胞衰老相关的代谢性疾病方面发挥重要的治疗作用,中药治疗 T2DM 的优势为多靶点、整体调节、不良反应少、长于防治并发症等,这些特点恰好对应现代医学在治疗滞后、药物局限性、依从性不佳等面临的挑战^[12]。本文将聚焦于细胞衰老这一微观过程,重点剖析胰岛 β 细胞与脂肪细胞衰老在 T2DM 发生发展中的枢纽作用,并系统评述作为衰老细胞抑制剂和清除剂的中药通过靶向这 2 类细胞衰老防治 T2DM 的研究进展,为开发老年 T2DM 的中医治疗

策略提供依据。

1 细胞衰老

细胞衰老指细胞在受到各种内外源性刺激后,永久性地退出细胞周期,失去增殖能力的状态^[13]。通过实验发现,体外培养的人二倍体成纤维细胞,在经过 40~60 次细胞分裂后进入衰老状态,停止增殖,无法继续分裂^[14]。这一发现后来被称为“Hayflick 限制”,为衰老研究奠定了基础。

1.1 类型

根据诱发因素和生物学特征,细胞衰老可分为复制性衰老、应激诱导性衰老、肿瘤抑制诱导性衰老和诱导性不可逆衰老^[15],其中复制性衰老和应激诱导性衰老占主要部分。复制性衰老是由端粒侵蚀和端粒酶功能障碍引起的。当细胞复制次数过多,

端粒过短,细胞内的 DNA 损伤反应被激活,导致细胞周期阻滞,最终使细胞进入衰老状态^[16-17]。应激诱导性衰老指长期暴露于氧化应激、毒素、炎症和紫外线辐射等不利条件下,细胞产生 DNA 损伤反应,导致增殖停滞。如果细胞长时间处于这种应激状态,DNA 修复能力下降,在端粒缩短之前,细胞就会进入永久性的细胞周期停滞状态^[18]。

1.2 特点

衰老细胞通常伴随体积增大、形态扁平、细胞核增大和出现异染色质斑块等表型,表现出 DNA 损伤、细胞周期阻滞、衰老相关 β -半乳糖苷酶 (senescence-associated β -galactosidase, SA- β -gal) 活性上升、活性氧水平升高、DNA 损伤修复功能减弱。细胞周期抑制蛋白如周期蛋白依赖性激酶抑制蛋白 1A (p21CIP1)、p53BP1、p16INK4A、视网膜母细胞瘤蛋白 (Rb) 等表达升高^[19]。持续 DNA 损伤导致染色质重组,形成由促炎因子、生长因子、趋化因子和基质重塑酶组成的分泌相,称为衰老相关分泌表型 (senescence-associated secretory phenotype, SASP)^[20]。SASP 不仅是细胞应激性衰老的核心标志物,更与多种病理生理过程密切相关;其分泌的白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-8 等炎症因子可作用于邻近细胞,诱导持续且自我强化的炎症微环境形成,进而加速周围细胞衰老进程,最终引发局部组织损伤^[21]。

2 细胞衰老与 T2DM 的联系

细胞衰老可直接损伤胰岛 β 细胞功能、介导 SASP 相关组织损伤并参与脂肪组织功能障碍的发生发展,在 T2DM 生理病理中发挥重要作用。此外,T2DM 造成的体内高葡萄糖环境和脂质代谢改变,促进衰老细胞的形成^[22]。大量临床和基础研究均发现,糖尿病与衰老密切相关,老年人血清中循环胰岛素水平与年轻人类似,但葡萄糖耐量随年龄增长下降,总胰岛素清除率下降,胰岛素抵抗增加^[23]。对比 3、18 月龄雄性 C57BL/6J 小鼠的生化指标发现,衰老小鼠肝脏中癌胚抗原相关细胞黏附分子-1 和胰岛素降解酶表达下降,肝胰岛素清除率降低,可能导致高胰岛素血症^[24]。细胞衰老是机体衰老的基础,也是整体衰老在细胞水平的重要体现,糖尿病与细胞衰老交互关系的分子机制和并发症治疗方面仍有待进一步探索,目前,胰岛 β 细胞和脂肪细胞的衰老被证实是驱动 T2DM 核心病理生理环节的 2 个关键靶点^[10]。

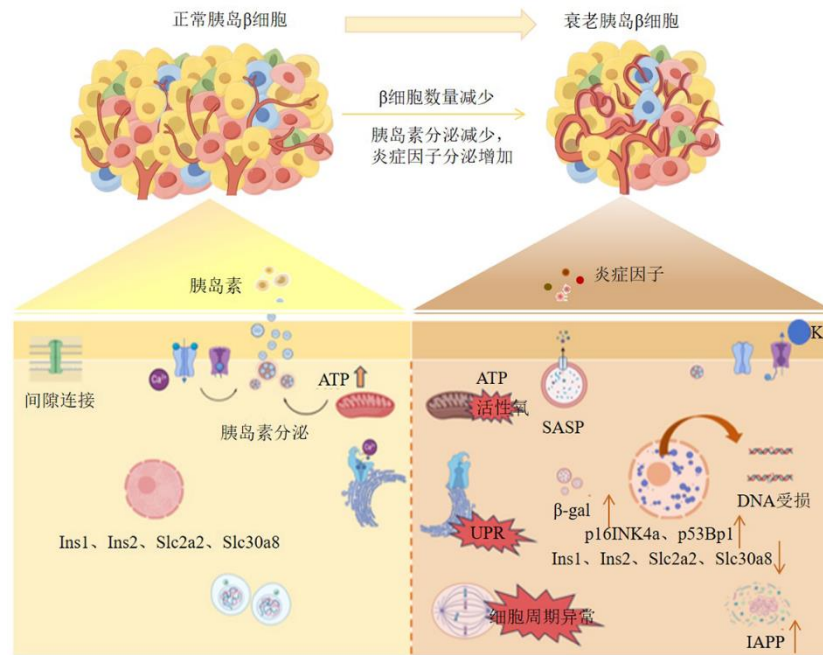
2.1 细胞衰老导致胰岛 β 细胞功能障碍

在胰腺中,发生衰老的主要是胰岛 β 细胞,其衰老主要由 2 种类型驱动。一是由于细胞自身增殖能力有限导致的复制性衰老;二是 T2DM 环境中,由高血糖、脂毒性与氧化应激等因素诱发的应激性衰老。细胞衰老直接导致胰岛 β 细胞的功能退化。透射电子显微镜显示,衰老胰岛 β 细胞出现空泡,线粒体肿胀,脂滴和溶酶体的数量增加,胞内分泌颗粒减少,具体表现为胰岛 β 细胞的数量下降和胰岛 β 细胞的分泌能力降低^[25]。细胞衰老导致胰岛 β 细胞功能退化机制见图 2。

2.1.1 导致胰岛 β 细胞数量减少 对 4、14、24 月龄 Wistar 大鼠胰岛 β 细胞增殖标志物 Ki67 和增殖细胞核抗原的研究表明,随着年龄增长,胰岛 β 细胞增殖能力明显减少,凋亡水平显著增加^[26]。衰老过程也会改变胰岛细胞对有丝分裂刺激的反应,胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 可激活钙依赖性钙调磷酸酶/活化 T 细胞核因子信号转导通路,刺激细胞分裂。用 GLP-1 受体激动剂 Exendin-4 (Ex-4) 分别刺激移植青少年和老年人胰岛细胞的小鼠,发现 Ex-4 可增强移植青少年胰岛的小鼠中胰岛 β 细胞的增殖率,而对移植老年人胰岛细胞没有明显的增强效果,表明老年人胰岛 β 细胞失去了有丝分裂潜能^[27]。细胞衰老进程中,胰岛 β 细胞内细胞周期激活因子的表达水平下调,而细胞周期抑制蛋白 (p16INK4a、p53BP1) 的表达则呈上调趋势,最终导致细胞周期停滞,增殖能力显著下降。导致胰岛 β 细胞周期停滞,复制能力降低^[18]。

细胞衰老也会加剧糖尿病患者胰岛 β 细胞凋亡。细胞衰老导致线粒体及内质网应激,氧化磷酸化效率降低,ATP 产生减少,活性氧产生增加,线粒体 DNA、蛋白质和脂质的氧化,进一步降低线粒体动力学并阻碍线粒体自噬,最终导致线粒体功能障碍。功能失调的线粒体产生更多的活性氧,加剧线粒体损伤,形成恶性循环^[28]。内质网是重要的细胞器,负责产生细胞脂质,储存细胞钙,翻译分泌蛋白和跨膜蛋白。衰老过程中内质网中折叠异常或未折叠蛋白积累过多,导致内质网应激,长期的内质网应激通过胞内多种信号通路,触发细胞凋亡^[29]。

IAPP 是一种由 37 个氨基酸组成的神经内分泌激素,在胰岛 β 细胞中与胰岛素共同分泌。IAPP 聚集伴随低聚物和淀粉样原纤维的形成,通过多种机制诱导胰岛 β 细胞的细胞毒性,包括膜损伤、线粒



ATP-三磷酸腺苷; UPR-未折叠蛋白反应; Ins1-胰岛素 1; Slc2a2-溶质载体家族 2 成员 2; IAPP-胰岛淀粉样多肽。

ATP-adenosine triphosphate; UPR-unfolded protein response; Ins1-insulin-1; Slc2a2-solute carrier family 2 member 2; IAPP-islet amyloid polypeptide.

图 2 衰老过程中胰岛 β 细胞功能退化机制

Fig. 2 Mechanism of pancreatic β-cell functional degeneration during aging

体功能受损和自噬功能障碍,随后可导致胰岛 β 细胞凋亡增加,糖尿病病情恶化^[30]。尸检结果显示,年龄增长可显著促进糖尿病患者胰岛 IAPP 的沉积,而该现象在非糖尿病人群中并未观察到。进一步研究表明,中等大小的淀粉样蛋白颗粒最有可能引起膜损伤和细胞死亡^[31]。

2.1.2 导致胰岛 β 细胞分泌胰岛素减少 衰老小鼠模型中,胰岛 β 细胞与胰岛素分泌的 V-maf 肌腱膜纤维肉瘤癌基因家族蛋白 A、叉头框蛋白 O1、NK6 同源框蛋白 1 和胰腺十二指肠同源框蛋白 1 (pancreatic and duodenal homeobox 1, Pdx1) 功能相关转录因子,及 *Ins1*、*Ins2*、*Slc2a2* 和 *Slc30a8* 等其他关键基因表达均显著下调,而 *SRY* 盒转录因子 9、乙醛脱氢酶 1 家族成员 A3 等胰岛 β 细胞去分化标记物的表达则明显上调。上述表达谱的改变提示,胰岛 β 细胞功能随年龄增长呈现进行性受损^[32]。葡萄糖氧化产生的 ATP 是胰岛素分泌所必须的,研究表明老年动物的葡萄糖氧化率降低,胰岛素分泌减少。Szoke 等^[33]研究表明,随着年龄的增长,胰岛素分泌的第 2 阶段和第 1 阶段每年约有 0.7% 的减少趋势。在糖耐量水平受损的个体中,胰岛 β 细胞功能恶化的速度是对照组的 2 倍。

正常情况下,葡萄糖浓度升高诱导胰岛 β 细胞

抑制 K^+ 外流,导致 Ca^{2+} 通过电压依赖性钙通道流入增加。细胞内 Ca^{2+} 的增加诱导胰岛素分泌。比较 3、24 月龄大鼠 K^+ 通道的研究发现,即使在高糖刺激下,老年大鼠仍有明显的 K^+ 外排,正常的 K^+ -ATP 通道抑制作用随着年龄的增长而丧失,表明年龄相关的胰岛 β 细胞功能改变可能是由于葡萄糖氧化和离子通道功能变化^[34]。胞内 Ca^{2+} 浓度主要受电压依赖型 Ca^{2+} 通道开放导致的 Ca^{2+} 内流和 1,4,5-三磷酸 (inositol 1,4,5-trisphosphate, IP3) 介导的胞内钙库释放 Ca^{2+} 影响^[35]。通过构建胰岛 β 细胞线粒体特异性突变导致衰老的小鼠模型及正常衰老 C57BL/6J 小鼠模型,发现衰老小鼠中线粒体膜电位损伤,钙振荡频率和幅度都减少,使用卡巴胆碱刺激 IP3 依赖的 Ca^{2+} 释放,结果显示随着年龄增加,胞内可供释放的 Ca^{2+} 减少,可能与 Ca^{2+} 内流减少和内质网钙泵储存 Ca^{2+} 的能力下降有关^[36-37]。

胰岛 β 细胞与胰岛内其他细胞间存在广泛的细胞间通讯,这一过程对维持胰岛 β 细胞的正常生理功能至关重要。由连接蛋白 36 (connexin 36, Cx36) 介导的胰岛 β 细胞间间隙连接,可协同调控细胞对葡萄糖浓度升高的钙振荡应答,并以此调节胰岛素的动态分泌过程^[38-39]。Cx36 间隙偶联的缺失会破坏第一相和第二相脉冲,导致葡萄糖耐受不良。在肥

胖与 T2DM 模型中, 依赖 Cx36 间隙连接偶联调控的钙动力学过程发生紊乱, 表明 Cx36 间隙连接偶联的功能失衡参与了 T2DM 的病理进程^[40-41]。在小鼠和人类的胰岛 β 细胞中均出现间隙偶联随年龄增长而减少的现象, 人类胰岛在失去间隙连接偶联时对 Ca^{2+} 破坏更敏感。使用间隙连接偶联激活剂、莫达非尼或异丁基甲基黄嘌呤, 可以恢复人胰岛中协调 Ca^{2+} 振荡和胰岛素分泌动态的年龄依赖性下降^[42]。

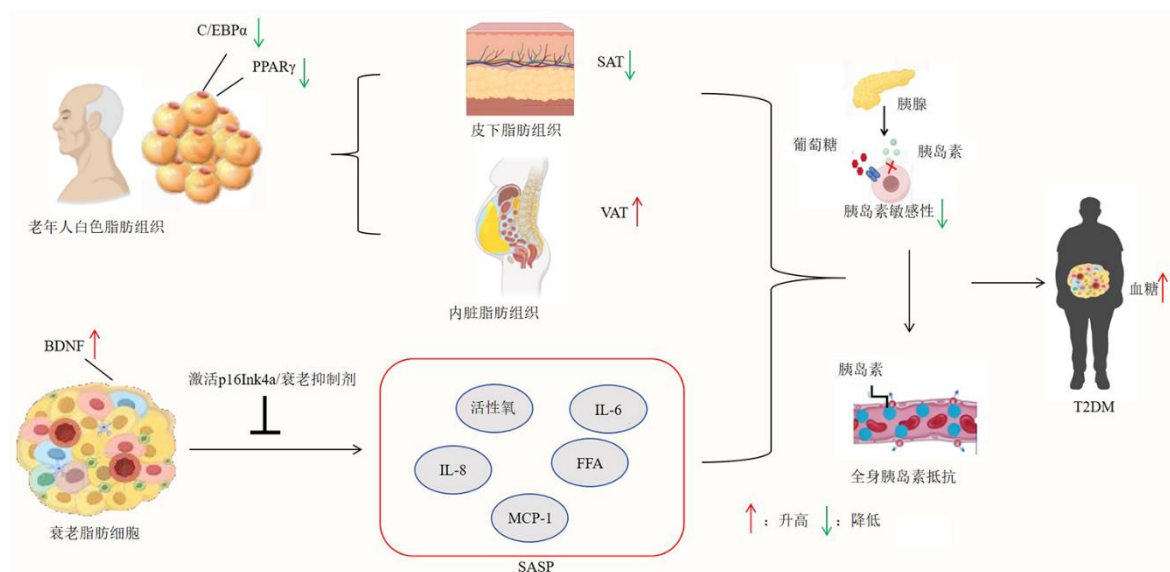
2.2 细胞衰老导致脂肪组织功能障碍引起胰岛素抵抗

在脂肪组织中, 易发生衰老的细胞主要是前脂肪细胞和成熟脂肪细胞。其衰老同样由炎症和代谢紊乱等主要应激所诱导的衰老所触发。脂肪组织在胰岛素抵抗的发生发展中具有重要作用, 功能失调的脂肪组织会过度释放游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA)、活性氧和促炎因子等, 从而引发其他代谢组织异位脂质沉积及细胞器功能失调, 进一步诱导胰岛素抵抗的发生^[11,43]。

脂肪组织包括白色脂肪组织、棕色脂肪组织和米色脂肪组织。白色脂肪组织将能量转化为三酰甘油并储存在脂肪细胞中, 并将三酰甘油转化为脂肪酸, 为肝脏、骨骼肌、大脑和心脏等其他器官提供能量^[44]。白色脂肪组织由皮下脂肪组织 (subcutaneous adipose tissue, SAT) 和内脏脂肪组织 (visceral adipose tissue, VAT) 组成^[45]。在老年人中, 脂肪分布的变

化表现为 SAT 下降, 肌肉脂肪浸润和 VAT 增加^[46]。Gabriely 等^[47]研究发现 VAT 的积累可能直接促进胰岛素抵抗和 T2DM 病理发展, 去除 VAT 能阻止胰岛素抵抗随年龄增长而增加的趋势。而 SAT 对胰岛素敏感性具有保护性作用。临床研究表明, SAT 与葡萄糖耐受不良、胰岛素抵抗和 T2DM 的诊断风险呈现负相关。在老年个体中, SAT 减少可导致胰岛素敏感性进一步降低, 促进 T2DM 发展。将 SAT 移植到小鼠的内脏脂肪区域有助于改善胰岛素敏感性, 增加全身葡萄糖摄取^[48]。随着年龄增长, 脂肪细胞的增殖和分化也会受损。CCAAT/增强子结合蛋白 α (CCAAT/enhancer binding protein α , C/EBP α) 和过氧化物酶体增殖激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 是促进脂肪形成的关键转录因子, 其表达随年龄增长而降低。肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 抑制来自前细胞的 C/EBP 同源蛋白的表达 (图 3)。Tchkonia 等^[49]发现老年大鼠的 TNF- α 表达较年轻大鼠增加, 抑制脂质积累, 导致脂肪形成受损。

衰老细胞积累是年龄性相关脂肪组织功能障碍的原因。前脂肪细胞是脂肪组织中成熟脂肪细胞的前体, 是已知易发生衰老的细胞之一^[50]。衰老脂肪细胞和前脂肪细胞分泌的促炎因子和趋化因子会诱导邻近脂肪细胞的炎症反应, 从而影响脂质加工并成为炎症衰老的主要来源^[51]。与消瘦人群相比,



BDNF-脑源性神经营养因子; MCP-1-单核细胞趋化蛋白-1; FFA-游离脂肪酸。

BDNF-brain-derived neurotrophic factor; MCP-1-monocyte chemoattractant protein-1; FFA-free fatty acid.

图 3 细胞衰老使脂肪组织功能障碍引起胰岛素抵抗机制

Fig. 3 Mechanism by which cellular senescence induces insulin resistance via adipose tissue dysfunction

肥胖人群的衰老前脂肪细胞丰度更大。衰老前脂肪细胞的增加可导致成脂能力下降,从而引发与年龄相关的脂肪代谢障碍,进而导致脂毒性和炎症^[52-53]。随着年龄的增长,附睾白色脂肪组织中 BDNF 表达升高,同样与交感神经支配的减少有关,体外实验显示 BDNF 过表达可导致已分化脂肪细胞凋亡^[54]。脂肪中的免疫细胞衰退也会导致脂肪组织的功能障碍,骨髓来源的促炎和衰老 S100A8⁺免疫细胞在衰老过程中侵入雄性大鼠和小鼠的棕色脂肪组织,与脂肪细胞和交感神经共同损害脂肪中的轴突网络^[55]。

功能失调的脂肪组织会过度释放游离脂肪酸 FFA、活性氧及促炎因子等活性物质,进而引发其他代谢组织的异位脂质沉积与细胞器功能损伤,最终诱导胰岛素抵抗的发生与发展。通过激活 p16Ink4a 启动子驱动的药物诱导“自杀”基因或通过使用衰老抑制剂治疗能够减少肥胖小鼠的衰老细胞负担,减轻代谢和脂肪组织功能障碍,改善肥胖小鼠的葡萄糖耐量,增强胰岛素敏感性,降低循环炎症介质,并促进脂肪生成^[56]。

3 中药及活性成分通过调控细胞衰老改善 T2DM

中医将 T2DM 归属于“消渴”范畴,消渴的病因主要为禀赋不足、饮食失节、情志失调、劳欲过度等,病变的脏腑主要集中在肺、胃、肾 3 脏,表现为多饮、多食、多尿、乏力、消瘦等^[57]。《素问·奇病论》记载:“此人必数食甘美而多肥也,肥者令人内热,甘者令人中满,故其气上溢,转为消渴^[58]”,明确指出饮食不节(高糖高脂饮食)、痰湿内蕴(对应脂肪组织蓄积)是消渴的重要诱因,与现代医学“糖脂毒性诱导细胞衰老”的机制高度契合。

在当前的研究中,针对细胞衰老的靶向药物主要可分为 2 大类^[59]:一类是衰老细胞抑制剂,该类药物通过抑制 SASP 的释放或阻断其有害效应,降低衰老细胞对周围组织的损伤,实现“功能抑制”的干预目标^[60]。另一类是衰老细胞清除剂,其核心作用是通过选择性识别衰老细胞的特异性标志物,触发细胞凋亡程序,从而直接清除体内蓄积的衰老细胞,从源头上解除其对代谢稳态的破坏^[61]。其中,衰老细胞清除剂因能直接减少衰老细胞数量,在改善代谢紊乱、提升胰岛素敏感性方面已显示出明确的潜力,而衰老细胞抑制剂则可通过抑制 SASP 介导的慢性炎症,辅助缓解 T2DM 相关的代谢炎症反应,二者共同构成了靶向细胞衰老治疗 T2DM 的核

心药物类型。值得注意的是,中药及其活性成分因具有多靶点、低毒性的特点,在衰老细胞抑制剂或清除剂药物的开发中已展现出独特优势,为 T2DM 的天然药物治疗提供了新的研究思路^[12]。

3.1 作为衰老细胞抑制剂在 T2DM 治疗中的潜力

在众多衰老细胞抑制剂活性的天然产物中,中药及中药活性成分凭借明确的药理活性和良好的生物相容性,成为该领域的研究热点。具有衰老细胞抑制剂作用的中药包括红花、鬼针草、桑叶、泽泻等,具有同类活性的中药活性成分则涵盖灵芝酸、小檗碱、槲皮素等。这些药物可以抑制衰老的胰岛 β 细胞或脂肪细胞 SASP,改善糖脂代谢紊乱和胰岛素抵抗。

红花为菊科植物红花的干燥花,味辛、性温,归心、肝经,传统功效为“活血通经、散瘀止痛”。中医认为消渴病久易“血瘀气滞”,瘀血内阻则津液不得输布,加重口干、乏力等症状,故历代医家常用红花配伍丹参、葛根等活血通络,治疗血瘀型消渴^[62]。现代药理研究表明红花具有抗炎活性,由其干燥成熟的种子所提取的红花籽油改善代谢综合征的作用(如降低胰岛素抵抗、改善血脂异常)可能与抗炎相关。其含有的血清素衍生物具有抗炎活性,可减轻脂肪组织炎症;而羟基红花黄色素 A 可能通过调节炎症通路[如 c-Jun 氨基末端激酶/丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)]发挥作用,抑制炎症介质的释放,减轻炎症反应^[63]。红花籽油也具有显著的自由基清除能力,其抗氧化活性可能与高含量亚油酸及酚类成分相关,这些成分能够提供氢原子,中和自由基,减少氧化应激对细胞的损伤^[64]。红花籽油中的血清素衍生物可抑制 α -葡萄糖苷酶,减少肠道葡萄糖吸收,从而有助于降低血糖^[65]。体外实验显示,红花籽油对 α -淀粉酶有显著抑制作用,与抗糖尿病药物阿卡波糖接近。这种抑制作用可延缓碳水化合物分解吸收,降低餐后血糖,通过减少肠道对葡萄糖的摄取,有助于维持血糖的稳定^[66]。

鬼针草为菊科植物鬼针草的干燥全草,传统功效为清热解毒、活血淤散,民间常用于治疗“湿热黄疸、消渴”,尤其适用于消渴合并皮肤感染、疮疡肿痛者^[67]。随着国内外学者对该植物的研究发现,鬼针草通过清除自由基、减少氧化损伤发挥抗氧化作用,与多酚、黄酮类成分相关。鬼针草叶的醋酸乙酯部位在小鼠和大鼠模型中通过抑制环氧合酶

活性及疼痛介质释放,发挥镇痛和抗炎作用^[68]。鬼针草的乙醇粗提物和醋酸乙酯部位对 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼自由基有清除作用,可抑制脂质过氧化,保护小鼠肝脏免受 CCl₄ 诱导的氧化损伤^[69]。鬼针草通过调节免疫、保护胰岛 β 细胞和促进胰岛素分泌改善糖尿病。鬼针草的丁醇部位可抑制非肥胖型糖尿病小鼠辅助性 T 细胞 1 (T helper 1 cell, Th1) 细胞分化、促进 Th2 细胞分化,降低糖尿病发病率^[70];多炔类化合物 cytopiloyne 可抑制 CD4⁺ T 细胞增殖,减少胰腺浸润,增加血清 IL-4、降低 γ 干扰素,保护胰岛 β 细胞;水提取物可增加小鼠胰岛素水平,降低血糖,改善糖耐量,保护胰岛结构^[71]。

桑叶味甘、苦,性寒,归肺、肝经,中医传统功效为“疏散风热、清肺润燥、清肝明目”,且是治疗消渴的经典药物。《本草图经》记载“桑叶可常服,治消渴”,经典方剂桑菊饮中以桑叶为核心成分,通过清肺润燥、生津止渴改善消渴症状^[72]。现代研究发现,桑叶对人类具有有益的抗高血糖作用,对小鼠具有抗动脉粥样硬化作用及抗氧化作用,桑叶在中医中用于治疗糖尿病。桑叶通过抑制 db/db 小鼠白色脂肪组织中的氧化应激来改善脂肪细胞因子的表达谱^[73];在 db/db 小鼠模型中,桑叶摄入通过诱导胰岛 β 细胞增殖和抑制胰岛 β 细胞凋亡这两种机制维持胰岛 β 细胞质量。因此,桑叶同时具有保护脂肪组织细胞和胰岛 β 细胞抗衰老炎症的功能。研究表明,将桑叶添加到 db/db 小鼠的正常饮食中,从 7 周到 10、15 或 20 周龄不等,并对小鼠进行腹腔内葡萄糖耐量测试,通过免疫组织学分析等方法评估胰岛 β 细胞质量等指标。结果表明,桑叶摄入维持了 db/db 小鼠的胰岛 β 细胞功能,口服桑叶通过减少胰腺内质网应激显著降低了胰岛细胞死亡,还显著增加了胰岛 β 细胞的增殖及 Pdx1 的表达^[74]。

泽泻为泽泻科植物泽泻的干燥块茎,味甘、淡,性寒,归肾、膀胱经,传统功效为“利水渗湿、泄热通淋”,可用于治疗高脂血症、糖尿病、细菌感染、水肿、少尿、腹泻、头晕和某些炎症性疾^[75]。泽泻是一种著名的药用植物,广泛用于传统和现代医学,具有 120 多种化合物。泽泻提取物通过调节视黄酸受体-肝细胞核因子 4 α -PPAR γ 级联反应抑制了控制 FFA 摄取的转运蛋白 CD36 的表达,进一步缓解了非酒精性脂肪性肝炎小鼠肝脏的肝脂肪变性、氧化应激、炎症和纤维化^[76]。通过高脂高糖饮食联

合链脲佐菌素构建糖尿病大鼠模型,发现泽泻干预可调节肠道菌群结构,改善脂质代谢紊乱,减少肝脏脂肪堆积。由于脂质代谢异常会加剧胰岛素抵抗,泽泻的调脂效应可通过改善代谢微环境,减轻胰岛 β 细胞负担,进而保护 T2DM 状态下的胰岛功能^[77]。

灵芝为多孔菌科真菌赤芝或紫芝的干燥子实体,味甘、性平,归心、肺、肝、肾经,中医传统功效为“补气安神、止咳平喘”,且历代用于“虚劳羸弱、消渴”等症的治疗^[78]。现代研究表明,灵芝酸 A 作为灵芝的核心活性成分,已被证实为是优良的天然抗衰老治疗剂,能够有效抑制多种细胞类型的衰老进程。灵芝酸 A 通过靶向调控细胞质核糖体生物发生因子 1 (treacle ribosome biogenesis factor 1, TCOF1) 蛋白,稳定 TCOF1 磷酸化并增强其蛋白稳定性,维持核糖体生物合成与功能,从源头上缓解了驱动细胞衰老的内在压力。在高脂饮食诱导的肥胖小鼠模型中,研究观察到脂肪组织中存在衰老细胞的累积,灵芝酸 A 干预后,脂肪组织中衰老相关 SA- β -gal 活性显著降低,同时伴随脂质代谢的改善和胰岛素敏感性的提高^[79]。灵芝酸 A 可抑制调节参与胆固醇、脂肪酸和三酰甘油生物合成基因的主要转录因子甾醇调节元件结合蛋白的表达,减少脂肪组织中的脂肪堆积,并改善高脂肪饮食诱导的肥胖小鼠的血脂水平和胰岛素敏感性,改善 T2DM^[80]。

小檗碱亦称黄连素,源自黄连、黄柏等中药,黄连味苦、性寒,归心、脾、胃、肝、胆、大肠经,传统功效为“清热燥湿、泻火解毒”,是中医治疗“消渴”的经典药物之一^[81]。现代药理证实,小檗碱通过直接结合并变构激活沉默信息调节蛋白 3,进而在在线粒体中发挥关键调控作用,有效抑制 MAPK 和线粒体功能障碍及核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路的活化,在多个层面改善脂肪组织细胞炎症与衰老^[82]。小檗碱主要通过增强胰岛素敏感性、保护胰岛 β 细胞功能及抑制全身性炎症与氧化应激三重机制改善 T2DM。在改善胰岛素抵抗方面,其可抑制线粒体呼吸链复合物 I 以升高 AMP/ATP 的值,激活腺苷酸活化蛋白激酶信号通路,从而促进外周组织葡萄糖摄取与脂肪酸氧化,并抑制肝脏糖异生;在胰岛 β 细胞保护方面,小檗碱能抑制内质网应激、NF- κ B 介导的炎症反应,减少细胞凋亡。此外,其可通过干扰 Toll 样受体 4/髓

样分化因子 88/NF- κ B 通路降低 TNF- α 和 IL-6 等促炎因子水平, 并激活核因子 E2 相关因子 2 通路上调血红素加氧酶-1 等抗氧化酶表达, 清除活性氧, 缓解代谢紊乱与组织损伤^[83-84]。

槲皮素为植物衍生的黄酮类化合物, 广泛存在于山豆根、黄芩、槐花等中药中, 其抗氧化、抗炎、抗癌作用尤为突出^[85]。现代研究证实, 槲皮素通过多靶点协同作用机制保护胰岛 β 细胞, 槲皮素能剂量依赖性地清除由叔丁基过氧化氢诱导的胰岛 β 细胞内过多的活性氧, 显著降低胰岛 β 细胞的调亡率, 为胰岛 β 细胞存活提供基础保障。它可通过诱导线粒体生物合成和功能重建, 并引发轻微的能量应激, 最终激活核心的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路, 激活驱动胰岛 β 细胞的功能性肥大并促进了胰岛素基因的转录与分泌, 从而全面改善并保护胰岛 β 细胞的功能, 对抗胰岛 β 细胞衰老和功能衰退^[86]。体内外模型验证, 槲皮素通过 MAPK 胰岛素依赖性机制增强葡萄糖摄取, 增加 PI3K/Akt 信号通路的磷酸化, 与 PPAR γ 受体相互作用, 抑制 α -葡萄糖苷酶和 α -淀粉酶活性, 降低机体血糖水平, 改善胰岛 β 细胞作用^[87]。

3.2 作为衰老细胞清除剂在 T2DM 治疗中的潜力

相较于衰老细胞抑制剂, 具有天然衰老细胞清除活性的中药及活性成分种类相对有限, 其代表性物质包括冬凌草甲素、槲皮素等常用于中西药联用方案的组分。此类活性物质可通过直接清除衰老的胰岛 β 细胞与脂肪细胞, 保护胰岛 β 细胞的正常分泌功能, 改善机体糖代谢紊乱状态, 阻碍 T2DM 的发生发展进程。

冬凌草甲素是从唇形科香茶菜属植物中提取的对映-贝壳杉烷型四环二萜类天然有机化合物, 呈淡黄色针状结晶, 味道极苦, 具有抗肿瘤、抗菌、抗炎等生物活性, 在中医中被广泛使用。冬凌草甲素具有广谱的细胞抗衰老机制, 被认为是一种新型的衰老细胞清除剂药物。冬凌草甲素分子中的 α -亚甲基环戊酮可共价结合于谷胱甘肽 S-转移酶的半胱氨酸残基上, 有效抑制其酶活性, 进而导致衰老细胞内活性氧迅速积累。高水平的活性氧可作为第二信使激活 p38 MAPK 信号通路, 引发 p38 的磷酸化与核转位并驱动下游调亡程序的执行 [如半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3) 的剪切], 从而特异性诱导衰老细胞调亡, 有效清除衰老细胞^[88]。虽然并未见冬凌草甲素对于

衰老胰岛 β 细胞或衰老脂肪细胞清除作用的研究, 但已有证据表明其可保护胰岛 β 细胞功能、改善糖代谢, 且机制与胰岛 β 细胞衰老的核心诱因 (氧化应激、炎症损伤) 高度相关。在 T2DM 中, NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 驱动的慢性炎症是导致胰岛素抵抗和代谢紊乱的关键因素, 冬凌草甲素可通过共价结合 NLRP3 的 Cys279 位点, 阻断 NLRP3-NEK7 相互作用, 抑制 NLRP3 炎症小体的激活, 从而减少 IL-1 β 等促炎因子的释放, 改善血糖控制和胰岛素敏感性, 实现对 T2DM 的预防和治疗作用^[89]。

小鼠模型实验表明, 衰老细胞清除剂药物具有减少糖尿病多种并发症的潜力。研究者通过探究衰老细胞抗调亡通路网络中的潜在靶点, 成功研发出首个衰老细胞清除剂药物, 即达沙替尼与槲皮素的组合^[90]。当前, 由肝脏脂肪堆积引发的肝硬化和肝衰竭已成为糖尿病和肥胖患者日益常见的问题^[8], 而达沙替尼和槲皮素已被证实能够通过减少遗传性肥胖小鼠肝脏中与脂肪变性相关的衰老细胞积累对糖尿病有一定的治疗作用。达沙替尼和槲皮素可靶向衰老细胞中过度表达的促生存信号通路 (尤其是 B 淋巴细胞瘤-2 和 B 细胞超大淋巴瘤等抗调亡蛋白网络), 通过抑制这些关键抗调亡蛋白的功能解除其对调亡信号的封锁, 进而激活 Caspase 级联反应, 促使衰老脂肪细胞发生程序性死亡^[91]。以饮食诱导肥胖 (diet-induced obesity, DIO) 糖尿病小鼠模型为研究对象, 与对照组小鼠相比, DIO 小鼠通过每 2 周口服槲皮素治疗, 持续 10 周, 其肾脏衰老细胞数量减少^[92]。研究表明, 在达沙替尼和槲皮素处理 11 d 后, 糖尿病肾病患者体内脂肪组织的衰老细胞显著减少, SASP 因子水平也在达沙替尼和槲皮素处理后降低^[93]。

4 结语与展望

本文围绕“靶向胰岛 β 细胞与脂肪细胞衰老”这一新策略, 系统阐述了二者在 T2DM 发生发展中的核心作用机制, 揭示了衰老细胞如何通过影响胰岛 β 细胞和关键代谢组织的功能紊乱来加速 T2DM 的发生。具体而言, 胰岛 β 细胞的衰老直接导致胰岛素分泌缺陷, 而脂肪细胞的衰老则通过促进慢性炎症和 SASP 分泌, 加剧全身胰岛素抵抗。这两大机制共同推动了 T2DM 的发生与发展。此外, 本文还探讨了当前用于改善细胞衰老的中药及中药活

性成分治疗 T2DM 的潜在价值,包括衰老细胞抑制剂和衰老细胞清除剂。然而,目前对于中药及中药活性成分如何特异性靶向衰老的胰岛 β 细胞与脂肪细胞,并协调改善二者功能障碍的关联机制,仍需深入阐释。未来研究应基于老年 T2DM“气阴两虚、瘀血内阻”的核心病机,筛选兼具衰老细胞抑制剂与清除剂协同作用的经典中药配伍,借助网络药理学技术预测其作用靶点与信号通路,并结合动物实验验证该配伍多靶点协同抗胰岛 β 细胞与脂肪细胞衰老的效应及机制。特别是衰老信号如何影响胰岛素信号传导和代谢过程,中药及中药活性成分如何靶向这些衰老信号进行治疗 T2DM;开展更多临床试验,评估相关衰老细胞抑制剂和清除剂的中药及中药活性成分在 T2DM 患者中的安全性和有效性;及基于个体的细胞衰老状态和代谢特征,开发个性化用药的治疗策略,提高治疗效果和减少不良反应,为中医药治疗老年 T2DM 构建兼具传统理论传承性与现代科学创新性的治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 郑瑶,陈刚,林纬. 胰岛 β 细胞衰老与 2 型糖尿病的研究进展 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2024, 40(8): 705-709.
- [2] Zhang Z T, Wang J X, Yu B W, *et al.* Accelerated biological aging, mediating amino acids, and risk of incident type 2 diabetes: A prospective cohort study [J]. *J Endocrinol Invest*, 2025, 48(2): 435-443.
- [3] Arenaza-Urquijo E M, Boyle R, Casaletto K, *et al.* Sex and gender differences in cognitive resilience to aging and Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(8): 5695-5719.
- [4] 何盼,陈磊,连让平,等. 中医药防治肌少症的研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(10): 3729-3738.
- [5] Jia W P, Chan J C, Wong T Y, *et al.* Diabetes in China: Epidemiology, pathophysiology and multi-omics [J]. *Nat Metab*, 2025, 7(1): 16-34.
- [6] Bellary S, Kyrou I, Brown J E, *et al.* Type 2 diabetes mellitus in older adults: Clinical considerations and management [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(9): 534-548.
- [7] Murakami T, Inagaki N, Kondoh H. Cellular senescence in diabetes mellitus: Distinct senotherapeutic strategies for adipose tissue and pancreatic β cells [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 869414.
- [8] Palmer A K, Gustafson B, Kirkland J L, *et al.* Cellular senescence: At the nexus between ageing and diabetes [J]. *Diabetologia*, 2019, 62(10): 1835-1841.
- [9] Hu Q X, Mu J M, Liu Y H, *et al.* Obesity-induced miR-455 upregulation promotes adaptive pancreatic β -cell proliferation through the CPEB1/CDKN1B pathway [J]. *Diabetes*, 2022, 71(3): 394-411.
- [10] 何志伟,胡欣,余静雯,等. 细胞衰老与 2 型糖尿病 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2023, 39(6): 532-537.
- [11] Zhang F F, Yang Y, Chen X, *et al.* The long non-coding RNA β Faar regulates islet β -cell function and survival during obesity in mice [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 3997.
- [12] Ni Y D, Wu X L, Yao W H, *et al.* Evidence of traditional Chinese medicine for treating type 2 diabetes mellitus: From molecular mechanisms to clinical efficacy [J]. *Pharm Biol*, 2024, 62(1): 592-606.
- [13] Hu Q X, Su L M, Zhao W L, *et al.* CBX4 regulation of senescence and associated diseases: Molecular pathways and mechanisms [J]. *Pharmacol Res*, 2025, 215: 107705.
- [14] Calabrò A, Accardi G, Aiello A, *et al.* Senotherapeutics to counteract senescent cells are prominent topics in the context of anti-ageing strategies [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3): 1792.
- [15] Zhang L, Pitcher L E, Yousefzadeh M J, *et al.* Cellular senescence: A key therapeutic target in aging and diseases [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(15): e158450.
- [16] Hu Y L, Fryatt G L, Ghorbani M, *et al.* Replicative senescence dictates the emergence of disease-associated microglia and contributes to A β pathology [J]. *Cell Rep*, 2021, 35(10): 109228.
- [17] de Magalhães J P. Cellular senescence in normal physiology [J]. *Science*, 2024, 384(6702): 1300-1301.
- [18] Yang J Y, Luo J Y, Tian X T, *et al.* Progress in understanding oxidative stress, aging, and aging-related diseases [J]. *Antioxidants*, 2024, 13(4): 394.
- [19] Li Q Z, Chen Y Y, Liu Q P, *et al.* Cucurbitacin B suppresses hepatocellular carcinoma progression through inducing DNA damage-dependent cell cycle arrest [J]. *Phytomedicine*, 2024, 126: 155177.
- [20] Dasgupta N, Arnold R, Equey A, *et al.* The role of the dynamic epigenetic landscape in senescence: Orchestrating SASP expression [J]. *NPJ Aging*, 2024, 10(1): 48.
- [21] López-Otín C, Blasco M A, Partridge L, *et al.* Hallmarks of aging: An expanding universe [J]. *Cell*, 2023, 186(2): 243-278.
- [22] Spinelli R, Baboota R K, Gogg S, *et al.* Increased cell senescence in human metabolic disorders [J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(12): e169922.

- [23] Basu R T, Breda E, Oberg A L, *et al.* Mechanisms of the age-associated deterioration in glucose tolerance: Contribution of alterations in insulin secretion, action, and clearance [J]. *Diabetes*, 2003, 52(7): 1738-1748.
- [24] Marmentini C, Soares G M, Bronczek G A, *et al.* Aging reduces insulin clearance in mice [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 679492.
- [25] Aguayo-Mazzucato C. Functional changes in beta cells during ageing and senescence [J]. *Diabetologia*, 2020, 63(10): 2022-2029.
- [26] Gong Z W, Muzumdar R H. Pancreatic function, type 2 diabetes, and metabolism in aging [J]. *Int J Endocrinol*, 2012, 2012: 320482.
- [27] Dai C H, Hang Y, Shostak A, *et al.* Age-dependent human β cell proliferation induced by glucagon-like peptide 1 and calcineurin signaling [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(10): 3835-3844.
- [28] Adlimoghaddam A. Mitochondrial dysfunction in aging and age-related disorders [J]. *Aging Dis*, 2025, 16(5): 2495-2497.
- [29] Shrestha S, Erikson G, Lyon J, *et al.* Aging compromises human islet beta cell function and identity by decreasing transcription factor activity and inducing ER stress [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(40): eabo3932.
- [30] Alrouji M, Al-Kuraishy H M, Al-Gareeb A I, *et al.* The potential role of human islet amyloid polypeptide in type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's diseases [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2023, 15(1): 101.
- [31] Gunasekaran U, Gannon M. Type 2 diabetes and the aging pancreatic beta cell [J]. *Aging*, 2011, 3(6): 565-575.
- [32] Murao N Y, Yokoi N, Takahashi H, *et al.* Increased glycolysis affects β -cell function and identity in aging and diabetes [J]. *Mol Metab*, 2022, 55: 101414.
- [33] Szoke E, Shrayyef M Z, Messing S, *et al.* Effect of aging on glucose homeostasis: Accelerated deterioration of beta-cell function in individuals with impaired glucose tolerance [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(3): 539-543.
- [34] Ammon H P, Fahmy A, Mark M, *et al.* The effect of glucose on insulin release and ion movements in isolated pancreatic islets of rats in old age [J]. *J Physiol*, 1987, 384: 347-354.
- [35] Larrañaga-SanMiguel A, Bengoa-Vergniory N, Flores-Romero H. Crosstalk between mitochondria-ER contact sites and the apoptotic machinery as a novel health meter [J]. *Trends Cell Biol*, 2025, 35(1): 33-45.
- [36] He N N, Zhang Y L, Zhang L, *et al.* Relationship between sarcopenia and cardiovascular diseases in the elderly: An overview [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 743710.
- [37] Zhang F F, Ma D S, Zhao W L, *et al.* Obesity-induced overexpression of miR-802 impairs insulin transcription and secretion [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1822.
- [38] Rutter G A, Gresch A, Delgadillo Silva L, *et al.* Exploring pancreatic beta-cell subgroups and their connectivity [J]. *Nat Metab*, 2024, 6(11): 2039-2053.
- [39] Zoidl G R, Spray D C. The roles of calmodulin and CaMKII in Cx36 plasticity [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4473.
- [40] Farnsworth N L, Piscopio R A, Schleicher W E, *et al.* Modulation of gap junction coupling within the islet of Langerhans during the development of type 1 diabetes [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 913611.
- [41] Liu Y, Yang Y, Xu C Y, *et al.* Circular RNA circGlis3 protects against islet β -cell dysfunction and apoptosis in obesity [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 351.
- [42] Westacott M J, Farnsworth N L, St Clair J R, *et al.* Age-dependent decline in the coordinated $[Ca^{2+}]$ and insulin secretory dynamics in human pancreatic islets [J]. *Diabetes*, 2017, 66(9): 2436-2445.
- [43] Yang Y, Wang T T, Xie H, *et al.* Experimental cell models of insulin resistance: Overview and appraisal [J]. *Front Endocrinol*, 2024, 15: 1469565.
- [44] Yang Y, Huang B, Sha B X, *et al.* The long noncoding RNA BFaar promotes white adipose tissue browning and prevents diet-induced obesity [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(35): e05545.
- [45] Reddy P, Lent-Schochet D, Ramakrishnan N, *et al.* Metabolic syndrome is an inflammatory disorder: A conspiracy between adipose tissue and phagocytes [J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 496: 35-44.
- [46] Waters D L. Intermuscular adipose tissue: A brief review of etiology, association with physical function and weight loss in older adults [J]. *Ann Geriatr Med Res*, 2019, 23(1): 3-8.
- [47] Gabriely I, Ma X H, Yang X M, *et al.* Removal of visceral fat prevents insulin resistance and glucose intolerance of aging: An adipokine-mediated process? [J]. *Diabetes*, 2002, 51(10): 2951-2958.
- [48] Indulekha K, Anjana R M, Surendar J, *et al.* Association of visceral and subcutaneous fat with glucose intolerance, insulin resistance, adipocytokines and inflammatory markers in Asian Indians (CURES-113) [J]. *Clin Biochem*, 2011, 44(4): 281-287.
- [49] Tchkonja T, Pirtskhalava T, Thomou T, *et al.* Increased TNF α and CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein with aging predispose preadipocytes to resist adipogenesis [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*,

- 2007, 293(6): E1810-E1819.
- [50] Wang G, Muñoz-Rojas A R, Spallanzani R G, *et al.* Adipose-tissue Treg cells restrain differentiation of stromal adipocyte precursors to promote insulin sensitivity and metabolic homeostasis [J]. *Immunity*, 2024, 57(6): 1345-1359.
- [51] Zhang Y J, Jiang Y Y, Yang X Y, *et al.* Adipose tissue senescence: Biological changes, hallmarks and therapeutic approaches [J]. *Mech Ageing Dev*, 2024, 222: 111988.
- [52] Kumari R, Jat P. Mechanisms of cellular senescence: Cell cycle arrest and senescence associated secretory phenotype [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 645593.
- [53] Yang Y, Huang B, Qin Y M, *et al.* Adipocyte microRNA-802 promotes adipose tissue inflammation and insulin resistance by modulating macrophages in obesity [J]. *eLife*, 2024, 13: e99162.
- [54] Song H D, Kim S N, Saha A, *et al.* Aging-induced brain-derived neurotrophic factor in adipocyte progenitors contributes to adipose tissue dysfunction [J]. *Aging Dis*, 2020, 11(3): 575-587.
- [55] Feng X, Wang L W, Zhou R Y, *et al.* Senescent immune cells accumulation promotes brown adipose tissue dysfunction during aging [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 3208.
- [56] Palmer A K, Xu M, Zhu Y, *et al.* Targeting senescent cells alleviates obesity-induced metabolic dysfunction [J]. *Aging Cell*, 2019, 18(3): e12950.
- [57] 刘锋, 苏搏超, 章文春. 基于形气神三位一体生命观探讨 2 型糖尿病发病机理 [J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(2): 7-11.
- [58] 高泓, 谢春光, 赵旭. 浅析古代医籍对消渴病因病机的认识 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(8): 1859-1860.
- [59] 孙宇. 细胞衰老的病理生理学意义和新型抗衰老药物的发展前景 [J]. 生理学报, 2023, 75(6): 847-863.
- [60] Power H, Valtchev P, Dehghani F, *et al.* Strategies for senolytic drug discovery [J]. *Aging Cell*, 2023, 22(10): e13948.
- [61] Chaib S, Tchkonja T, Kirkland J L. Cellular senescence and senolytics: The path to the clinic [J]. *Nat Med*, 2022, 28(8): 1556-1568.
- [62] 包家旭, 王永祥, 张娴, 等. 红花中 2 个新倍半萜苷类化合物 [J]. 中草药, 2025, 56(1): 9-15.
- [63] Jiang M, Zhou L Y, Xu N, *et al.* Hydroxysafflor yellow A inhibited lipopolysaccharide-induced non-small cell lung cancer cell proliferation, migration, and invasion by suppressing the PI3K/Akt/mTOR and ERK/MAPK signaling pathways [J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(6): 1319-1333.
- [64] Vasantha Rupasinghe H P, Sekhon-Loodu S, Mantso T, *et al.* Phytochemicals in regulating fatty acid β -oxidation: Potential underlying mechanisms and their involvement in obesity and weight loss [J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 165: 153-163.
- [65] Salehi B, Ata A, Anil Kumar N V, *et al.* Antidiabetic potential of medicinal plants and their active components [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(10): 551.
- [66] Jaradat N, Hawash M, Ghanim M, *et al.* Phytochemical composition and antidiabetic, anti-obesity, antioxidant, and cytotoxic activities of *Carthamus tinctorius* seed oil [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 31399.
- [67] 王瑞, 童玲, 刘彩云, 等. 鬼针草属植物中多烯炔类成分及其活性研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(17): 4189-4196.
- [68] Quaglio A E V, Cruz V M, Almeida-Junior L D, *et al.* *Bidens pilosa* (black jack) standardized extract ameliorates acute TNBS-induced intestinal inflammation in rats [J]. *Planta Med*, 2020, 86(5): 319-330.
- [69] Kwiecinski M R, Felipe K B, Correia J F G, *et al.* Brazilian *Bidens pilosa* Linné yields fraction containing quercetin-derived flavonoid with free radical scavenger activity and hepatoprotective effects [J]. *Libyan J Med*, 2011, 6: 6.
- [70] Chang C L, Kuo H K, Chang S L, *et al.* The distinct effects of a butanol fraction of *Bidens pilosa* plant extract on the development of Th1-mediated diabetes and Th2-mediated airway inflammation in mice [J]. *J Biomed Sci*, 2005, 12(1): 79-89.
- [71] Hsu Y J, Lee T H, Chang C L, *et al.* Anti-hyperglycemic effects and mechanism of *Bidens pilosa* water extract [J]. *J Ethnopharmacol*, 2009, 122(2): 379-383.
- [72] 李佳凝, 李佳露, 谢钰然. 桑叶防治糖尿病的活性成分及其作用机制研究进展 [J]. 陕西中医, 2025, 46(10): 1425-1428.
- [73] Sugimoto M, Arai H, Tamura Y, *et al.* Mulberry leaf ameliorates the expression profile of adipocytokines by inhibiting oxidative stress in white adipose tissue in db/db mice [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 204(2): 388-394.
- [74] Suthamwong P, Minami M, Okada T, *et al.* Administration of mulberry leaves maintains pancreatic β -cell mass in obese/type 2 diabetes mellitus mouse model [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 136.
- [75] 张淑敏, 仇慧鑫, 舒乐新, 等. 泽泻毒性的古今认识和减毒策略的研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(4): 1407-1414.
- [76] Zhao Z H, Deng Z T, Huang S L, *et al.* Alisol B alleviates hepatocyte lipid accumulation and lipotoxicity via regulating RAR α -PPAR γ -CD36 cascade and attenuates non-alcoholic steatohepatitis in mice [J]. *Nutrients*, 2022,

- 14(12): 2411.
- [77] Xu X M, Li L S, Zhang Y M, *et al.* Hypolipidemic effect of *Alisma orientale* (Sam.) Juzep on gut microecology and liver transcriptome in diabetic rats [J]. *PLoS One*, 2020, 15(10): e0240616.
- [78] 贾怡, 李艳, 王晓琳, 等. 灵芝酸 A-靛红拼合物的合成、抗肿瘤活性及靶点预测研究 [J]. 中草药, 2023, 54(7): 2044-2055.
- [79] Chen L, Wu B F, Mo L, *et al.* High-content screening identifies ganoderic acid A as a senotherapeutic to prevent cellular senescence and extend healthspan in preclinical models [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 2878.
- [80] Zhu J, Jin J, Ding J X, *et al.* Ganoderic acid A improves high fat diet-induced obesity, lipid accumulation and insulin sensitivity through regulating SREBP pathway [J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 290: 77-87.
- [81] 张数, 冉春龙, 马驰远, 等. 小檗碱及其衍生物防治神经退行性疾病机制研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(13): 4866-4874.
- [82] Li D, Yang C, Zhu J Z, *et al.* Berberine remodels adipose tissue to attenuate metabolic disorders by activating sirtuin 3 [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(5): 1285-1298.
- [83] Gong J, Li J B, Dong H, *et al.* Inhibitory effects of berberine on proinflammatory M1 macrophage polarization through interfering with the interaction between TLR4 and MyD88 [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 314.
- [84] Askari V R, Khosravi K, Baradaran Rahimi V, *et al.* A mechanistic review on how berberine use combats diabetes and related complications: Molecular, cellular, and metabolic effects [J]. *Pharmaceuticals*, 2023, 17(1): 7.
- [85] 王欣, 张雨涵, 史磊磊, 等. 槲皮素对黄药子致肝损伤小鼠的保护作用及其机制 [J]. 中草药, 2024, 55(10): 3345-3353.
- [86] Dhanya R, Kartha C C. Quercetin improves oxidative stress-induced pancreatic beta cell alterations via mTOR-signaling [J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(11): 3879-3887.
- [87] Blahova J, Martiniakova M, Babikova M, *et al.* Pharmaceutical drugs and natural therapeutic products for the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(8): 806.
- [88] Zhang Y, Zhang Q Y, Chu Z, *et al.* Oridonin acts as a novel senolytic by targeting glutathione S-transferases to activate the ROS-p38 signaling axis in senescent cells [J]. *Chem Commun*, 2022, 58(95): 13250-13253.
- [89] He H B, Jiang H, Chen Y, *et al.* Oridonin is a covalent NLRP3 inhibitor with strong anti-inflammasome activity [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2550.
- [90] Islam M T, Tuday E, Allen S, *et al.* Senolytic drugs, dasatinib and quercetin, attenuate adipose tissue inflammation, and ameliorate metabolic function in old age [J]. *Aging Cell*, 2023, 22(2): e13767.
- [91] Ogrodnik M, Miwa S, Tchkonina T, *et al.* Cellular senescence drives age-dependent hepatic steatosis [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15691.
- [92] Kim S R, Jiang K, Ogrodnik M, *et al.* Increased renal cellular senescence in murine high-fat diet: Effect of the senolytic drug quercetin [J]. *Transl Res*, 2019, 213: 112-123.
- [93] Hickson L J, Langhi Prata L G P, Bobart S A, *et al.* Senolytics decrease senescent cells in humans: Preliminary report from a clinical trial of dasatinib plus quercetin in individuals with diabetic kidney disease [J]. *EBioMedicine*, 2019, 47: 446-456.

[责任编辑 赵慧亮]