

双氢青蒿素通过 FOXO1/HK2/G6PC 和 MyD88/NF- κ B 通路改善 2 型糖尿病小鼠肝脏糖代谢紊乱和炎症反应

张雨¹, 杨源民², 李玉³, 陈利娜³, 刘拓³, 汪坤^{1*}, 李玉洁^{3*}

1. 河南省中医院, 河南 郑州 450002

2. 山东药品食品职业学院, 山东 威海 264210

3. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700

摘要: **目的** 探讨双氢青蒿素 (dihydroartemisinin, DHA) 治疗 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 小鼠肝脏糖代谢紊乱、炎症反应的作用及作用机制。**方法** 利用高糖高脂饲料喂养联合 ip 链脲佐菌素 (40 mg/kg) 诱导建立 T2DM 小鼠模型, 设置对照组、模型组、二甲双胍 (200 mg/kg) 组和 DHA 低、中、高剂量 (30、60、120 mg/kg) 组, 每组 6 只。给予药物干预 4 周后, 检测小鼠体质量、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、胰岛素抵抗指数 (homeostatic model assessment for insulin resistance, HOMA-IR)、血脂四项、肝功能指标; 采用 ELISA 法检测肝组织白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平; 采用苏木素-伊红 (hematoxylin-eosin, HE)、PAS、油红 O 染色观察胰岛、肝脏组织病理变化; 采用免疫组化法检测肝组织 F4/80 阳性表达; 采用 Western blotting 检测肝组织糖代谢和炎症通路相关蛋白表达。采用高浓度胰岛素诱导建立肝细胞胰岛素抵抗 (insulin resistance-human hepatocellular carcinoma, IR-HepG2) 模型, 给予 DHA 和己糖激酶 (hexokinase, HK) 抑制剂 3-溴丙酮酸 (3-bromopyruvic acid, 3-BrPA) 干预后, 检测细胞存活率和葡萄糖消耗量。**结果** 与模型组比较, DHA 显著降低小鼠 FBG ($P < 0.05$ 、 0.01), 改善糖耐量损伤 ($P < 0.05$ 、 0.01), 减少 HOMA-IR ($P < 0.01$ 、 0.001), 升高高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 水平 ($P < 0.05$ 、 0.01), 降低三酰甘油 (triglyceride, TG) 水平 ($P < 0.001$), 降低丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 活性 ($P < 0.05$), 减少肝脏炎症因子水平 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001)。病理染色结果显示, DHA 能够增加小鼠胰岛面积 ($P < 0.001$), 改善 β 细胞损伤和肝细胞萎缩, 减少肝脏脂质堆积, 增加肝糖原含量。免疫组化结果显示, DHA 能够减少肝组织 F4/80 阳性表达。Western blotting 结果显示, DHA 显著下调肝组织叉头框蛋白 1 (forkhead box O1, FOXO1)、葡萄糖-6-磷酸酶 (glucose-6-phosphatase, G6PC)、髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)、核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、F4/80 蛋白表达 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001), 上调 HK2 蛋白表达 ($P < 0.01$)。细胞实验结果显示, 1 μ mol/L 胰岛素处理 HepG2 细胞 36 h, 可成功构建 IR-HepG2 模型; 给予 DHA 干预后, 葡萄糖消耗量显著增加 ($P < 0.05$ 、 0.01); 给予 DHA 和 3-BrPA 同时干预后, 3-BrPA 可部分抑制 DHA 对葡萄糖消耗量上调的作用。**结论** DHA 通过调节 FOXO1/HK2/G6PC 和 MyD88/NF- κ B 通路降低 FBG, 改善胰岛素抵抗和糖耐量, 保护胰岛和肝细胞, 进而改善 T2DM 小鼠肝脏糖代谢紊乱和炎症反应。

关键词: 双氢青蒿素; 2 型糖尿病; HepG2 细胞; FOXO1/HK2/G6PC 通路; MyD88/NF- κ B 通路

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)20-7395-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.20.012

Dihydroartemisinin ameliorates hepatic glucose metabolism disorder and inflammatory response in mice with type 2 diabetes mellitus through FOXO1/HK2/G6PC and MyD88/NF- κ B pathways

ZHANG Yu¹, YANG Yuanmin², LI Yu³, CHEN Lina³, LIU Tuo³, WANG Kun¹, LI Yujie³

1. Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450002, China

2. Shandong Drug and Food Vocational College, Weihai 264210, China

收稿日期: 2025-07-25

基金项目: 中国中医科学院科技创新团队项目 (CI2021B015); 国家自然科学基金面上项目 (82274181); 博士科研启动资金项目 (2024BSJJ04)

作者简介: 张雨, 博士, 主要从事心血管药理学研究。E-mail: 346817006@qq.com

***通信作者:** 汪坤, 博士, 主管药师, 主要从事中药炮制及临床应用研究。E-mail: 13592533250@139.com

李玉洁, 博士生导师, 研究员, 主要从事心血管药理学研究。E-mail: yjli@icmm.ac.cn

3. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China

Abstract: Objective To investigate the effect and mechanism of dihydroartemisinin (DHA) on hepatic glucose metabolism disorder and inflammatory reaction in mice with type 2 diabetes (T2DM). **Methods** A T2DM mouse model was established by feeding a high sugar and high-fat diet combined with ip streptozotocin (40 mg/kg). Control group, model group, metformin (200 mg/kg) group, DHA low-, medium-, and high-dose (30, 60, 120 mg/kg) groups were set up, with six mice in each group. After four weeks of drug intervention, body weight, fasting blood glucose (FBG), homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR), blood lipids, and liver function indicators of mice were measured; ELISA was used to detect the levels of interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in liver tissue; Hematoxylin-eosin (HE), PAS and Oil Red O staining were used to observe pathological changes in pancreatic islets and liver tissues; Immunohistochemistry was used to detect F4/80 positive expression in liver tissue; Western blotting was used to detect the expressions of glucose metabolism and inflammatory pathway related proteins in liver tissue. An insulin resistance human hepatocellular carcinoma (IR-HepG2) model induced by high concentration insulin was established, after intervention with DHA and hexokinase (HK) inhibitor 3-bromopyruvic acid (3-BrPA), cell survival rate and glucose consumption were measured. **Results** Compared with model group, DHA significantly reduced FBG ($P < 0.05, 0.01$), improved glucose tolerance injury ($P < 0.05, 0.01$), reduced HOMA-IR ($P < 0.01, 0.001$), increased high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level ($P < 0.05, 0.01$), decreased triglyceride (TG) level ($P < 0.001$), decreased alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) activities ($P < 0.05$), and reduced inflammatory factor levels in liver of mice ($P < 0.05, 0.01, 0.001$). Pathological staining results showed that DHA could increase the pancreatic islet area in mice ($P < 0.001$), improve beta cell damage and liver cell atrophy, reduce lipid accumulation in liver, and increase liver glycogen content. Immunohistochemistry results showed that DHA could reduce the positive expression of F4/80 in liver. Western blotting results showed that DHA significantly down-regulated the expressions of forkhead box O1 (FOXO1), glucose-6-phosphate (G6PC), myeloid differentiation factor 88 (MyD88), nuclear factor- κ B (NF- κ B) and F4/80 protein in liver ($P < 0.05, 0.01, 0.001$), and up-regulated the expression of HK2 protein ($P < 0.01$). The cell experiment results showed that treating HepG2 cells with 1 μ mol/L insulin for 36 h could successfully construct IR-HepG2 model; After DHA intervention, glucose consumption was significantly increased ($P < 0.05, 0.01$); After simultaneous intervention with DHA and 3-BrPA, 3-BrPA partially inhibited the up-regulation effect of DHA on glucose consumption. **Conclusion** DHA reduces FBG, improves insulin resistance and glucose tolerance, protects pancreatic islets and liver cells by regulating FOXO1/HK2/G6PC and MyD88/NF- κ B pathways, thereby improving hepatic glucose metabolism disorders and inflammatory responses in T2DM mice.

Key words: dihydroartemisinin; type 2 diabetes mellitus; HepG2 cells; FOXO1/HK2/G6PC pathway; MyD88/NF- κ B pathway

随着人口老龄化、过度肥胖、久坐不动等因素的影响，全球 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患病人数持续增加^[1]。最新数据显示，2022 年全球约有 8.28 亿成年人糖尿病患者，2050 年成年人糖尿病患者预计达到 13.1 亿人^[2]。中国成年人糖尿病患者总人数为 1.48 亿，占全球总患者人数的 17.9%，同时约有 3.5 亿人处于糖尿病前期^[3]。长期高血糖会导致肾病、视网膜病变和神经病变等微血管并发症以及动脉粥样硬化、冠状动脉疾病等大血管并发症，全球用于糖尿病的医疗支出已超过 9 660 亿美元^[4]。由于 T2DM 致死率和致残率高，患病人群庞大，目前已成为全球公共卫生问题^[5]。

肝脏是胰岛素重要的外周靶器官，胰岛素直接刺激肝糖原合成和间接抑制糖异生，从而减少肝葡萄糖的产生 (hepatic glucose production, HGP)^[6]。己糖激酶 (hexokinase, HK) 和葡萄糖-6-磷酸酶 (glucose-6-phosphatase, G6PC) 分别是糖酵解和糖

异生过程的限速酶^[7]。叉头框蛋白 1 (forkhead box O1, FOXO1) 是一种胰岛素应答转录因子，在禁食状态下，FoxO1 被去磷酸化激活并易位到细胞核中，导致 G6PC 转录水平增加，同时抑制葡萄糖激酶 (glucokinase, GK) 的表达^[8]。病理状态下，肝脏门静脉血流中高浓度葡萄糖触发 Kupffer 细胞 (Kupffer cells, KCs) 激活 Toll 样受体信号通路，通过髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 途径调控核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 活化，释放促炎因子如白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)，引发胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)、糖异生和细胞增殖，导致肝细胞代谢紊乱^[9]。

青蒿为菊科植物黄花蒿 *Artemisia annua* L. 的地上部分，味苦、辛，性寒，归肝胆经，具有清透虚热、凉血除蒸、解暑、截疟的功效^[10]。青蒿素是存

在于黄花蒿中的倍半萜内酯类化合物,其衍生物主要包括青蒿琥酯、蒿甲醚、蒿乙醚和双氢青蒿素(dihydroartemisinin, DHA)等。研究发现,青蒿琥酯通过抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)/半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1(cystein-aspartate protease-1, Caspase-1)/消皮素 D(gasdermin D, GSDMD) 通路,抑制胰腺 β 细胞焦亡,从而发挥抗糖尿病的作用^[11];青蒿琥酯通过调控细胞衰老相关蛋白 1(sirtuin 1, SIRT1) 表达,进而激活 NF- κ B 通路,保护胰腺细胞免受细胞因子诱导的损伤^[12];DHA 通过增强内质网应激促进棕榈酸酯诱导的 β 细胞凋亡^[13]。研究证实 DHA 是所有青蒿素类化合物的活性代谢物,可通过抗氧化、抗炎、调节免疫、自噬、糖脂代谢治疗糖尿病肾病^[14]。鉴于现有报道大多聚焦在青蒿素类药物改善糖尿病胰岛素抵抗、保护胰岛细胞方面,鲜有对肝脏糖代谢和炎症的深入研究。故本研究通过建立高糖高脂饲料喂养联合 ip 链脲佐菌素(streptozotocin, STZ) 诱导的 T2DM 小鼠模型和高浓度胰岛素诱导的肝细胞胰岛素抵抗模型(IR-HepG2),从体内、外实验综合评价 DHA 药效,并进一步探讨 DHA 改善肝组织糖代谢紊乱和炎症反应的作用机制。

1 材料

1.1 动物

SPF 级雄性 C57BL/6J 小鼠 60 只,6~8 周龄,体质量(19 ± 2) g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物合格证号 SYXK(京)2020-0042。动物饲养于河南省中医院实验动物中心,动物房环境温度 22~25 °C,相对湿度 50%~60%,12 h 明暗交替。动物实验经河南省中医院伦理委员会批准(批准号 IBTCMCACMS-2212001)。

1.2 细胞

人肝癌细胞系 HepG2 细胞购自中国科学院上海细胞库,用含 10%胎牛血清、1%双抗的 DMEM 高糖完全培养基培养。

1.3 药品与试剂

DHA(批号 C0112020,质量分数 $\geq 98\%$)购自重庆华方武陵山制药有限公司;盐酸二甲双胍片(批号 ABL9881)购自中美上海施贵宝制药有限公司;STZ(批号 WXBD448)、胰岛素(批号 SLCL6490)购自美国 Sigma 公司;HK2 抑制剂 3-溴丙酮酸(3-bromopyruvic acid, 3-BrPA, 批号

HY19992)购自美国 MCE 公司;总胆固醇(total cholesterol, TC)试剂盒(批号 20231202)、三酰甘油(triglyceride, TG)试剂盒(批号 20231123)购自北京索莱宝科技有限公司;高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)试剂盒(批号 20231110)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)试剂盒(批号 20231111)、葡萄糖含量测定试剂盒(批号 20231110)、糖原含量测定试剂盒(批号 20230111)购自南京建成生物工程研究所;胰岛素 ELISA 试剂盒(批号 20221125)购自天津九鼎医学生物工程有限公司;IL-1 β 试剂盒(批号 WZ096D821429)、IL-6 试剂盒(批号 WZ11288X6276)、TNF- α 试剂盒(批号 WZ1086X63618)购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司;FOXO1 抗体(批号 13)购自美国 CST 公司;G6PC 抗体(批号 5500014678)购自爱博泰克有限公司;F4/80 抗体(批号 00113483)购自武汉赛维尔生物科技有限公司;HK2 抗体(批号 00168628)、NF- κ B 抗体(批号 00119680)、MyD88 抗体(批号 00109543)购自武汉三鹰生物技术公司;丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)试剂盒(批号 2407006)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)试剂盒(批号 2407006)购自北京索莱宝科技有限公司;甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)抗体(批号 1i9912P)、 β -actin 抗体(批号 3K58427)、HRP 标记的山羊抗兔 IgG 二抗(批号 34i9522)、HRP 标记山羊抗鼠 IgG 二抗(批号 11y2179)购自 Affinity 公司。

1.4 仪器

Stratos 型低温高速离心机(美国 Thermo Fisher Scientific 公司);JXFSTPRP-II-01 型高通量超低温型研磨仪(上海净信实业发展有限公司);血糖仪和配套试纸(瑞士罗氏公司);1653312 型制胶板、1658001 型电泳槽及电泳系统、Mini Tran-Bolt 湿转槽(美国伯乐公司);Flour Chem R 型数字成像系统(美国 ProteinSimple 公司);SpectraMax I3X 型多功能酶标仪(美国 MD 公司);7600 型全自动生化分析仪(日本日立公司);IX73 型倒置相差显微镜(日本奥林巴斯公司)。

2 方法

2.1 T2DM 小鼠造模、分组与给药

C57BL/6J 小鼠适应性喂养 1 周后,随机选取

10 只作为对照组, 喂养普通饲料; 其余小鼠喂养高糖高脂饲料 4 周后, 禁食 (不禁水) 12 h, 连续 3 d ip STZ (40 mg/kg), 对照组小鼠 ip 等体积的 0.1 mol/L 柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液 (pH 4.2~4.4)。造模 72 h 和 1 周后, 连续 2 次检测空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) > 11.1 mmol/L 即为造模成功。将造模成功的小鼠随机分为模型组、二甲双胍 (200 mg/kg) 组和 DHA 低、中、高剂量 (30、60、120 mg/kg) 组^[15], 每组 6 只。DHA 粉末溶于 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液中, 研钵研磨至均匀细腻乳白色。各给药组 ig 相应药物 (10 mL/kg), 对照组和模型组 ig 等体积的 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液, 1 次/d, 连续给药 4 周。给药结束后, 小鼠摘眼球取血, 无菌条件下快速摘取肝脏、胰腺组织, 分装于 1.5 mL 的 EP 管中, 于 -80 °C 冰箱保存。

2.2 观察指标

2.2.1 体质量、血糖监测 给药期间, 每周检测 1 次小鼠 FBG 和体质量。

2.2.2 口服葡萄糖耐量实验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 小鼠禁食 8 h, ig 20% 葡萄糖溶液 (2 g/kg), 分别于 0、15、30、60、120 min 检测血糖, 并计算曲线下面积 (area under curve, AUC)。

2.2.3 胰岛素抵抗指数 (homeostatic model assessment for insulin resistance, HOMA-IR) 的测定 采用 ELISA 试剂盒检测小鼠血清胰岛素水平, 并计算 HOMA-IR。

$$\text{HOMA-IR} = \text{FBG} \times \text{空腹胰岛素} / 22.5$$

2.2.4 肝功能指标检测 采用全自动生化分析仪检测小鼠血清中 ALT 和 AST 活性。称定小鼠体质量和肝脏质量, 计算肝脏指数。

$$\text{肝脏指数} = \text{肝脏质量} / \text{体质量}$$

2.2.5 血脂水平和肝脏组织中炎症因子水平的检测 采用生化试剂盒检测小鼠血清中 TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平。称取适量肝脏组织于 2 mL EP 管中, 加入 9 倍量预冷的 PBS 缓冲液, 60 Hz 匀浆 2 min (间隔 30 s), 4 °C、1 500 × g 离心 10 min, 取上清 100 μL, 按照 ELISA 试剂盒说明书检测肝脏组织匀浆中促炎因子 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平。

2.2.6 胰岛、肝脏组织病理学分析 取胰腺组织, 进行苏木素-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色, 观察各组小鼠胰岛细胞数量和形态的病理改变。取肝脏组织, 经石蜡包埋或 OCT 包埋后, 通过 HE 染色观察各组小鼠肝脏组织的病理学改变, 通过 PAS

染色观察各组小鼠肝脏组织糖原合成情况, 通过油红 O 染色观察肝脏脂质堆积情况。

2.2.7 免疫组化法检测肝脏组织 F4/80 表达 取肝脏组织切片, 经 10% 中性福尔马林固定后, 脱蜡至水, 柠檬酸钠抗原修复液加热修复 2 次, 5 min/次。免疫组化笔画圈, TBS 清洗 3 次, 5 min/次。用血清 37 °C 封闭 1 h, 滴加一抗 F4/80 (1:500), 4 °C 孵育过夜, 滴加二抗, 37 °C 孵育 30 min, DAB 显色 45 s, 苏木素复染, 乙醇梯度脱水, 中性树胶封片, 晾干后在显微镜下观察 F4/80 的阳性表达情况。

2.2.8 Western blotting 检测肝脏组织中糖代谢和炎症信号通路蛋白表达 取肝脏组织 20 mg, 加入含蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解液, 匀浆裂解后, 12 000 r/min 离心 10 min, 取上清, BCA 法测定蛋白浓度。蛋白样品经 10% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 转至 PVDF 膜, 加入 5% 脱脂牛奶, 室温封闭 2 h, 分别加入 F4/80 (1:2 500)、NF-κB (1:2 500)、MyD88 (1:2 500)、FOXO1 (1:3 000)、HK2 (1:2 000)、G6PC (1:2 000)、GAPDH (1:3 000)、β-actin (1:3 000) 一抗, 4 °C 孵育过夜。次日, TBST 洗膜 6 次, 每次 5 min, 加入二抗 (1:5 000), 37 °C 孵育 2 h, TBST 洗涤后显影曝光, 采用 Image Lab 软件分析条带灰度值。

2.3 DHA 对 IR-HepG2 细胞葡萄糖代谢的影响

2.3.1 IR-HepG2 细胞模型的建立 为考察胰岛素的最佳造模浓度, HepG2 细胞以 5×10^4 个/孔接种于 96 孔板中, 分别加入含有 1×10^{-5} 、 1×10^{-6} 、 1×10^{-7} 、 1×10^{-8} 、 1×10^{-9} mol/L 胰岛素的培养基, 对照组加入空白培养基, 孵育 36 h 后, 按照试剂盒说明书检测细胞培养上清中葡萄糖含量。为考察胰岛素造模的最佳损伤时间, HepG2 细胞以 5×10^4 个/孔接种于 96 孔板中, 加入含有 1 μmol/L 胰岛素的培养基, 对照组加入空白培养基, 分别孵育 12、24、36、48 h, 按照试剂盒说明书检测细胞培养上清中葡萄糖含量, 并计算葡萄糖消耗量。

$$\text{葡萄糖消耗量} = \text{对照组葡萄糖含量} - \text{模型组葡萄糖含量}$$

2.3.2 IR-HepG2 模型稳定性考察 按照“2.3.1”项下筛选出的胰岛素最佳造模浓度和损伤时间, 建立 IR-HepG2 细胞模型后, 弃去旧培养基, 加入不含胰岛素的 DMEM 完全培养基, 继续培养细胞 24、36、48、72 h, 按照试剂盒说明书检测细胞培养上清中葡萄糖含量, 并计算葡萄糖消耗量, 考察模型稳定性。

2.3.3 DHA 和 3-BrPA 对 HepG2 细胞存活率的影响 HepG2 细胞以 5×10^4 个/孔接种于 96 孔板中, 分别加入不同浓度(6.25、12.50、25.00、50.00、75.00、100.00、150.00、200.00 $\mu\text{mol/L}$) 的 DHA 或不同浓度(20、40、50、60、70、80 $\mu\text{mol/L}$) 的 3-BrPA, 对照组加入不含药物的培养基, 孵育 12 h 后, 采用 CCK-8 法测定各组吸光度 (A) 值, 并计算细胞存活率。

$$\text{细胞存活率} = (A_{\text{实验}} - A_{\text{空白}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}})$$

2.3.4 DHA 和 3-BrPA 干预对 HepG2 细胞葡萄糖消耗的影响 HepG2 细胞以 5×10^4 个/mL 接种于 12 孔板中, 待细胞贴壁后, 设置对照组、模型组、二甲双胍 (2 mmol/L) 组和 DHA (1.25、2.50、5.00 $\mu\text{mol/L}$) 组。除对照组外, 其余各组加入含有 1 $\mu\text{mol/L}$ 胰岛素的培养基处理 36 h 建立 IR-HepG2 细胞模型, 在造模 24 h 时, 加入二甲双胍或 DHA 干预 12 h, 对照组加入空白培养基。按照试剂盒说明书检测细胞培养上清中葡萄糖含量, 并计算葡萄糖消耗量。

HepG2 细胞以 5×10^4 个/mL 接种于 12 孔板中, 待细胞贴壁后, 设置对照组、模型组、3-BrPA (60 $\mu\text{mol/L}$) 组、DHA (2.5 $\mu\text{mol/L}$) 组和 3-BrPA + DHA 组。除对照组外, 其余各组加入含有 1 $\mu\text{mol/L}$

胰岛素的培养基处理 36 h 建立 IR-HepG2 细胞模型, 在造模 24 h 时, 加入 3-BrPA 或 DHA 继续干预 12 h, 对照组加入空白培养基。按照试剂盒说明书检测细胞培养上清中葡萄糖含量, 并计算葡萄糖消耗量。

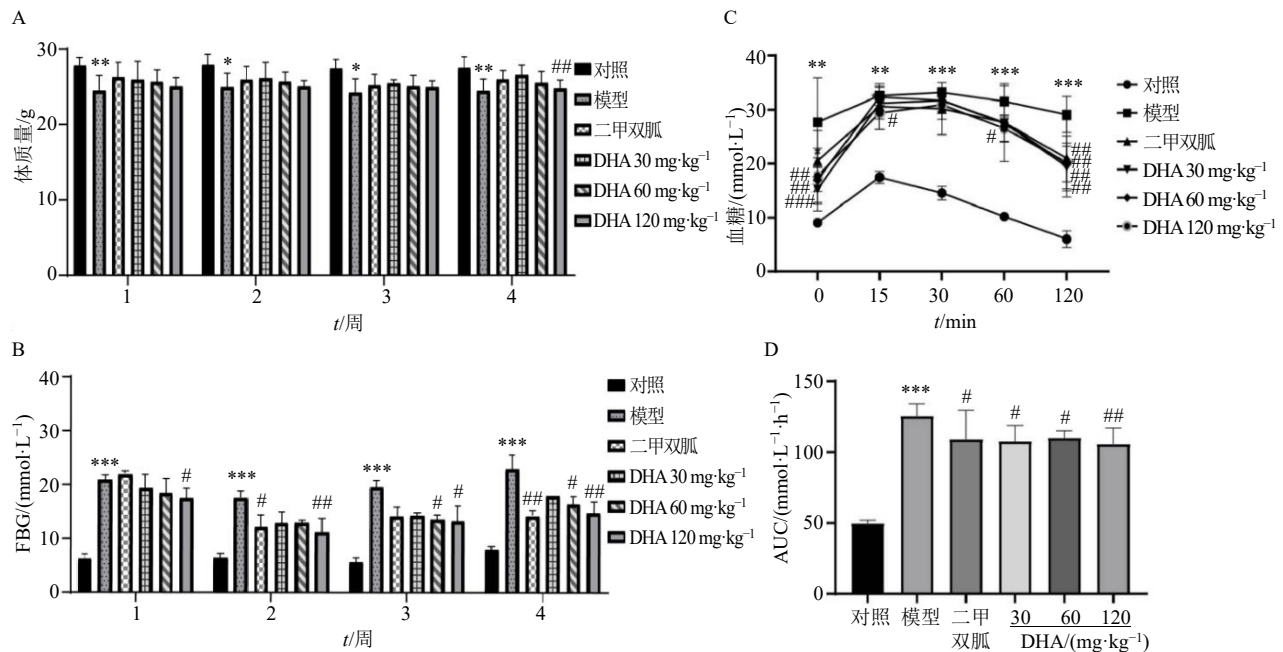
2.4 统计学分析

采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析 (ANOVA), 以 LSD 检验方法进行组间两两比较, 最后用 Graphpad Prism 9 软件绘图。

3 结果

3.1 DHA 对 T2DM 小鼠体质量和糖代谢的影响

如图 1-A、B 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠体质量显著降低 ($P < 0.05$ 、0.01), FBG 显著升高 ($P < 0.001$); 与模型组比较, 给药 4 周后 DHA 高剂量组小鼠体质量显著升高 ($P < 0.05$), 二甲双胍和 DHA 中、高剂量组 FBG 显著降低 ($P < 0.05$ 、0.01), 表明 DHA 能够降低 T2DM 小鼠体质量和 FBG。如图 1-C、D 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠 AUC 面积显著增加 ($P < 0.001$); 与模型组比较, 各给药组小鼠 AUC 面积均显著减少 ($P < 0.05$ 、0.01), 表明 DHA 可改善 T2DM 小鼠糖耐量损伤, 维持血糖平衡。



与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$, 下同。
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs control group; # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$ ### $P < 0.001$ vs model group, same as below figures.

图 1 DHA 对 T2DM 小鼠体质量 (A)、FBG (B) 和糖耐量 (C、D) 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 1 Effect of DHA on body weight (A), FBG (B) and glucose tolerance (C, D) in T2DM mice ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

3.2 DHA 对 T2DM 小鼠肝功能、肝脏指数和 HOMA-IR 的影响

如图 2-A、B 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠血清中 ALT、AST 活性和肝脏指数显著升高 ($P < 0.01$ 、 0.001); 与模型组比较, DHA 高剂量组小鼠血清中 ALT 活性和肝脏指数显著降低 ($P < 0.05$), DHA 中、高剂量组小鼠血清中 AST 活性显著降低 ($P < 0.05$), 表明 DHA 对 T2DM 小鼠具有肝保护作用。

用。如图 2-C、D 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠肝脏指数和 HOMA-IR 显著升高 ($P < 0.001$); 与模型组比较, DHA 高剂量组小鼠肝脏指数显著降低 ($P < 0.05$), 二甲双胍组和 DHA 中、高剂量组 HOMA-IR 显著降低 ($P < 0.01$ 、 0.001), 表明 DHA 对 T2DM 小鼠具有抗 IR 作用。

3.3 DHA 对 T2DM 小鼠血脂水平的影响

如图 3 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠血清

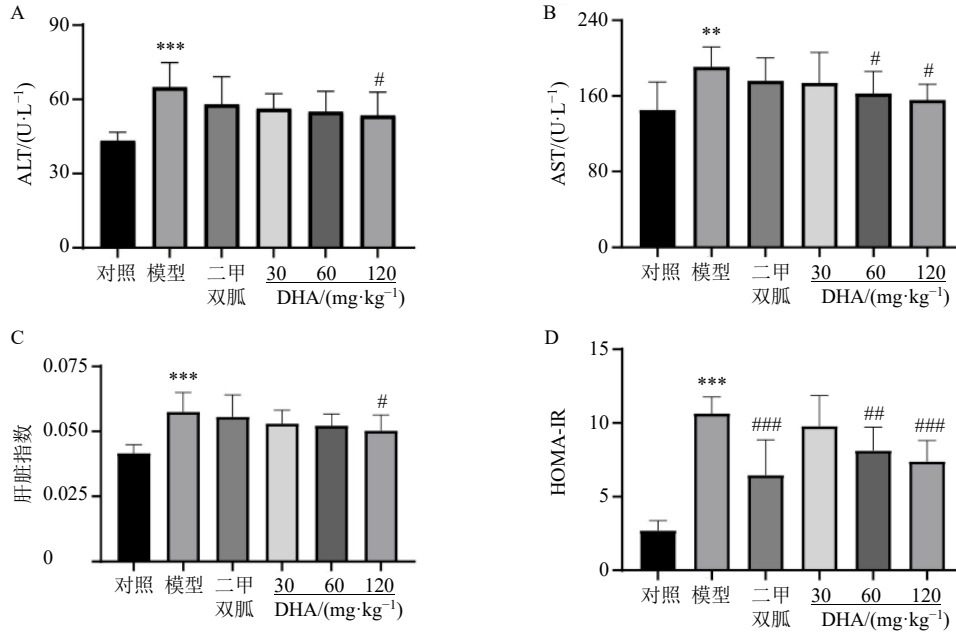


图 2 DHA 对 T2DM 小鼠肝功能 (A、B)、肝脏指数 (C) 和 HOMA-IR (D) 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 2 Effect of DHA on liver function (A, B), liver index (C) and HOMA-IR (D) of T2DM mice ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

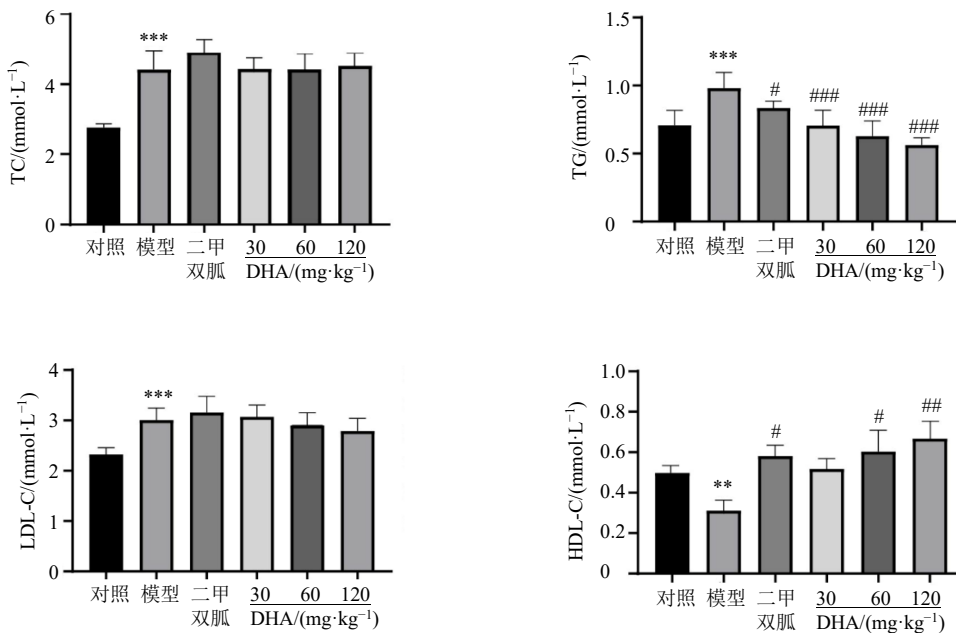


图 3 DHA 对 T2DM 小鼠血脂水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 3 Effect of DHA on levels of blood lipid in T2DM mice ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

中 TC、TG、LDL-C 水平显著升高 ($P < 0.001$), HDL-C 水平显著降低 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 各给药组小鼠血清中 TG 水平显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.001), 二甲双胍组和 DHA 中、高剂量组小鼠血清中 HDL-C 水平显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01), 表明 DHA 可改善 T2DM 小鼠 TG、HDL-C 水平异常。

3.4 DHA 对 T2DM 小鼠胰岛组织病理变化的影响

如图 4 所示, 对照组小鼠胰岛细胞边界清晰, 无萎缩; 与对照组比较, 模型组小鼠胰岛 β 细胞破坏严重, 细胞结构紊乱, 腺泡间脂肪细胞浸润, 胰岛面积显著减少 ($P < 0.001$); 与模型组比较, 各给药组小鼠胰岛细胞胰腺腺泡增生和空泡现象减少,

其中二甲双胍组和 DHA 中、高剂量组小鼠胰岛面积显著增加 ($P < 0.01$ 、 0.001), 表明 DHA 可通过改善胰岛 β 细胞形态, 增大胰岛面积, 减少 T2DM 小鼠胰岛组织损伤。

3.5 DHA 对 T2DM 小鼠肝脏组织病理变化和炎症反应的影响

如图 5 所示, HE 染色结果显示, 对照组小鼠肝细胞呈辐射状分布, 结构完整; 与对照组比较, 模型组小鼠肝细胞肿大, 排列紊乱; 与模型组比较, 各给药组小鼠肝细胞脂滴空泡现象减少, 细胞皱缩和坏死减少。PAS 染色结果显示, 模型组小鼠肝脏中紫色颗粒分布稀疏, 颜色较浅, 糖原含量减少;

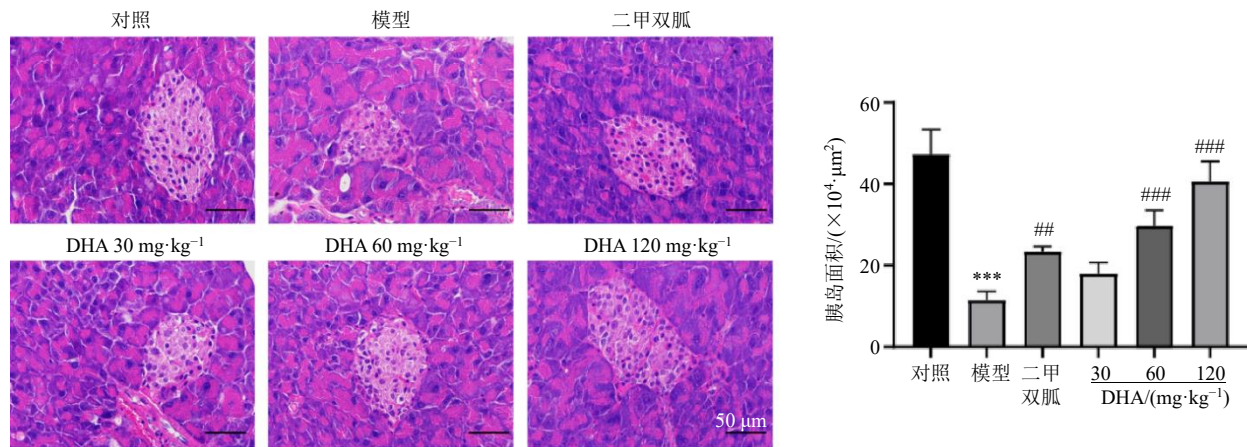


图 4 DHA 对 T2DM 小鼠胰岛组织病理变化的影响 ($\times 400$; $\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Fig. 4 Effect of DHA on pathological changes in pancreatic islet tissue of T2DM mice ($\times 400$; $\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

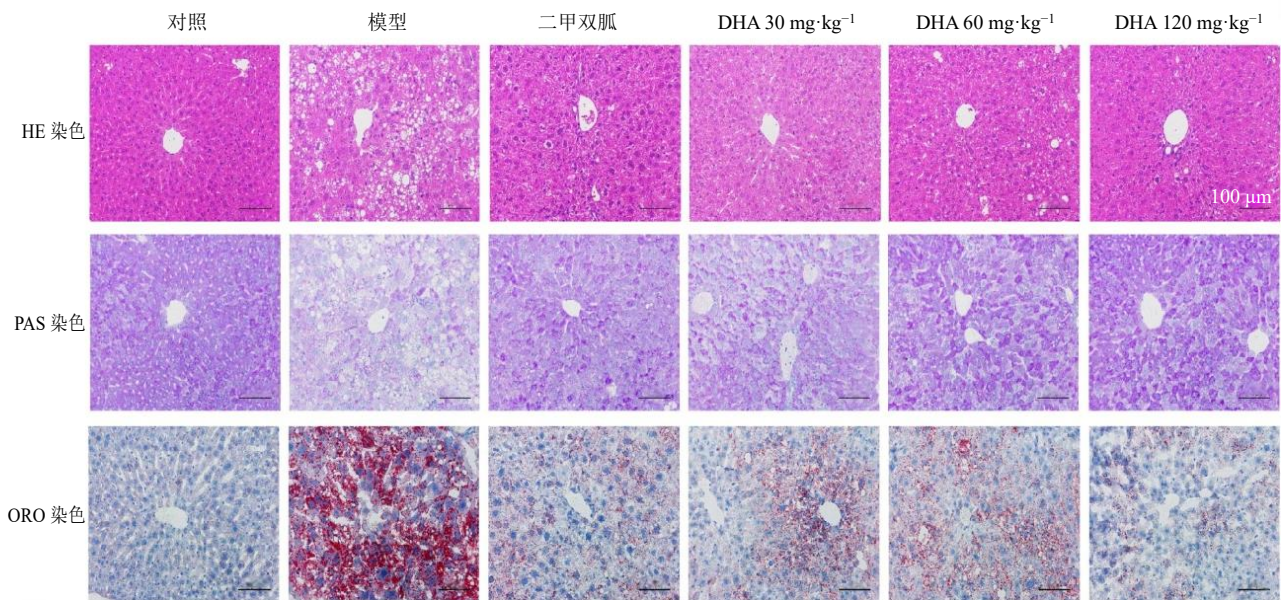


图 5 DHA 对 T2DM 小鼠肝脏组织病理变化的影响 ($\times 200$)

Fig. 5 Effect of DHA on pathological changes in liver tissue of T2DM mice ($\times 200$)

与模型组比较, 各给药组小鼠肝脏中紫色颗粒增加且分布均匀。油红 O 染色结果显示, 模型组小鼠肝脏中油红 O 染色深, 脂滴聚集较多; 与模型组比较, 各给药组小鼠肝细胞脂滴分布减少。以上结果表明 DHA 可减少 T2DM 小鼠肝细胞损伤, 增加肝糖原含量, 降低脂质堆积。

如图 6-A~C 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠肝组织中炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平显著升高 ($P < 0.01$ 、 0.001); 与模型组比较, DHA 中、高剂量组 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001), DHA 低剂量组 IL-1 β 、TNF- α

水平显著降低 ($P < 0.01$ 、 0.001), 二甲双胍组 TNF- α 水平显著降低 ($P < 0.01$)。如图 6-D 所示, 对照组小鼠肝组织 F4/80 阳性表达的巨噬细胞数较少, 模型组肝组织 F4/80 阳性表达的巨噬细胞多处聚集; 与模型组比较, 各给药组小鼠肝组织 F4/80 阳性表达减少。以上结果表明 DHA 通过抑制促炎因子表达和巨噬细胞聚集, 缓解 T2DM 小鼠肝脏炎症反应。

3.6 DHA 对 T2DM 小鼠肝组织中糖代谢和炎症信号通路相关蛋白表达的影响

如图 7 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠肝组

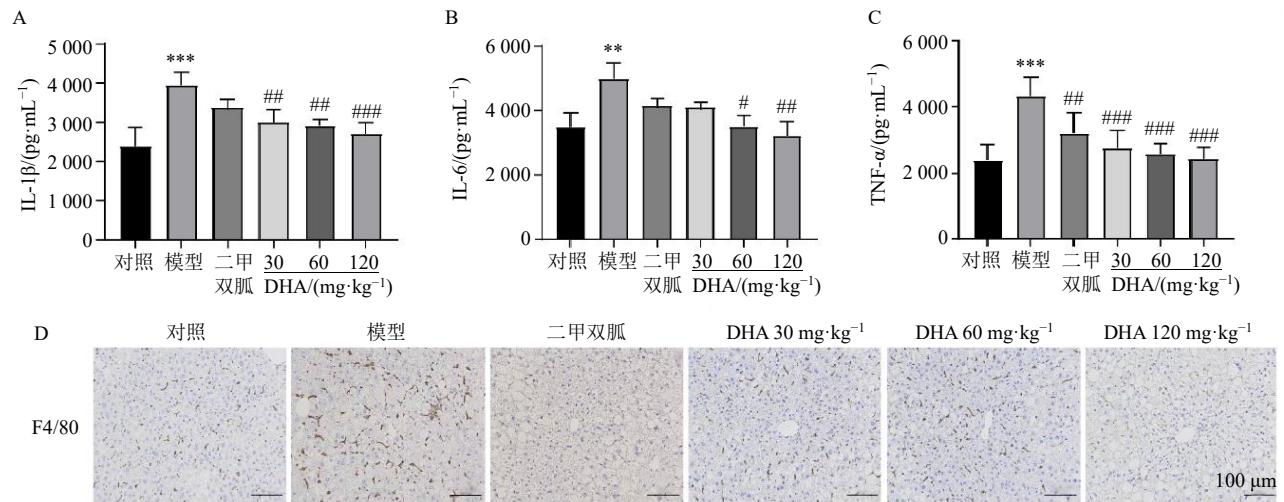


图 6 DHA 对 T2DM 小鼠肝组织中炎症因子水平 (A~C) 和 F4/80 表达 (D) 的影响 ($\times 200$; $\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

Fig. 6 Effect of DHA on levels of inflammatory factors (A—C) and F4/80 expression (D) in liver tissue of T2DM mice ($\times 200$; $\bar{x} \pm s$, $n = 6$)

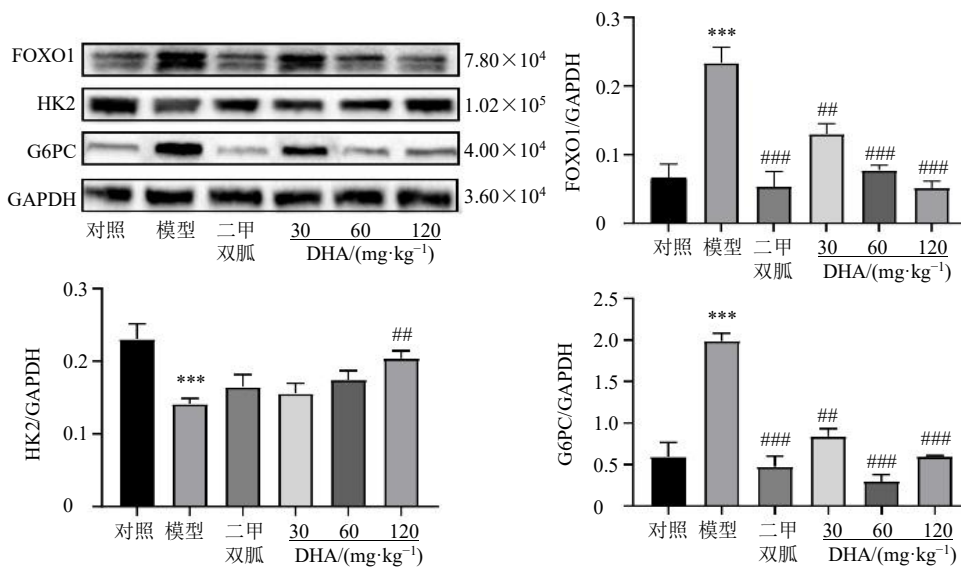


图 7 DHA 对 T2DM 小鼠肝组织中糖代谢信号通路相关蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

Fig. 7 Effect of DHA on expressions of glucose metabolism signaling pathway related proteins in liver tissue of T2DM mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

织中 FOXO1、G6PC 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.001$), HK2 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.001$); 与模型组比较, 各给药组 FOXO1、G6PC 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.01$ 、 0.001), DHA 高剂量组 HK2 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.01$)。表明 DHA 通过上调 HK2 表达促进糖代谢, 抑制 FOXO1、G6PC 表达减少糖异生, 进而减少肝脏葡萄糖输出。

如图 8 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠肝组织中 NF- κ B、MyD88、F4/80 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01); 与模型组比较, 各给药组 F4/80 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01), DHA 各

剂量组 MyD88 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.05$ 、 0.01), DHA 高剂量组 NF- κ B 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.01$)。表明 DHA 通过抑制 MyD88/NF- κ B 通路, 缓解 T2DM 小鼠肝脏炎症, 进而改善其糖代谢紊乱。

3.7 IR-HepG2 细胞模型的建立

如图 9-A 所示, HepG2 细胞分别给予 1×10^{-5} 、 1×10^{-6} 、 1×10^{-7} 、 1×10^{-8} 、 1×10^{-9} mol/L 胰岛素处理 36 h 后, 葡萄糖消耗量呈剂量相关性减少 ($P < 0.01$ 、 0.001)。如图 9-B 所示, HepG2 细胞给予 $1 \mu\text{mol/L}$ 胰岛素处理 36、48 h 后, 葡萄糖消耗

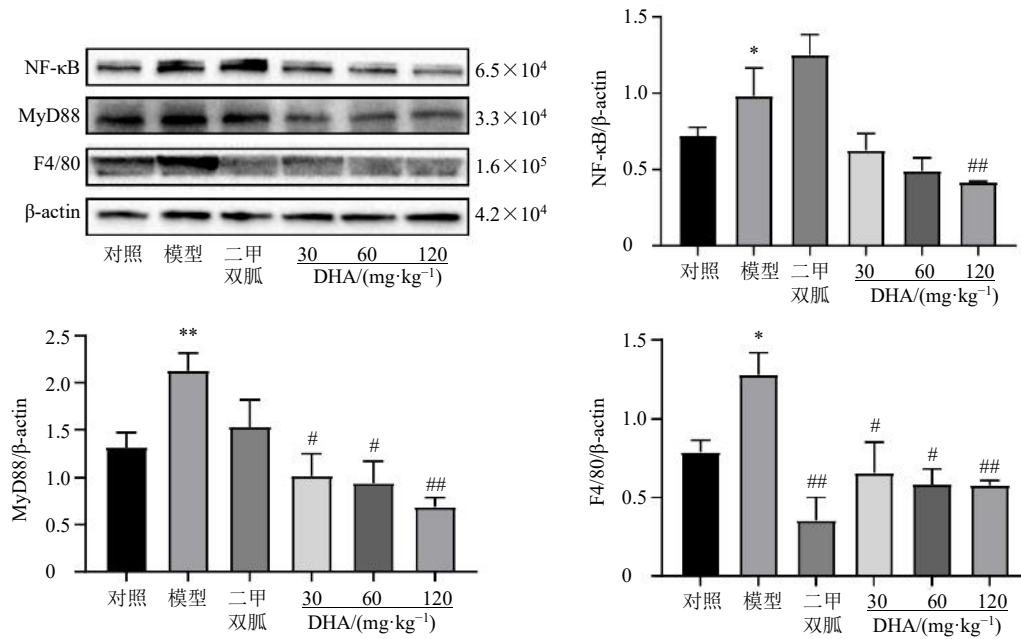
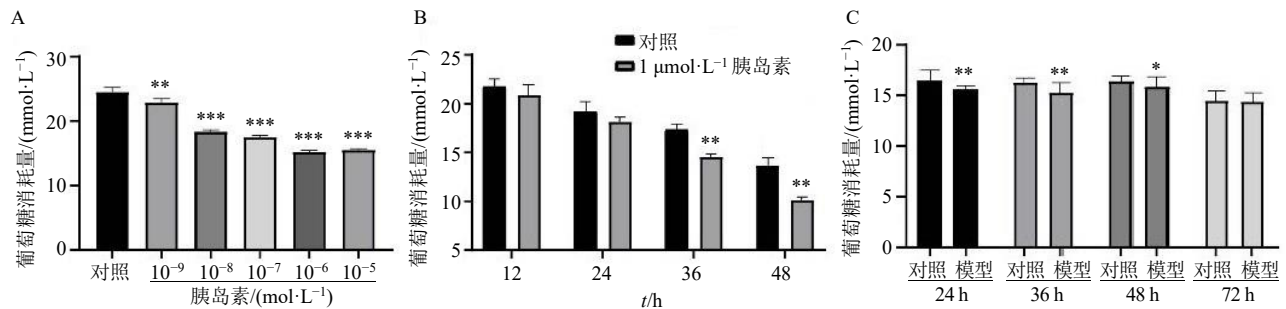


图 8 DHA 对 T2DM 小鼠肝组织炎症信号通路相关蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 8 Effect of DHA on expressions of inflammatory signaling pathways related proteins in liver tissue of T2DM mice ($\bar{x} \pm s, n = 3$)



A-不同浓度的胰岛素作用 36 h 对 HepG2 细胞葡萄糖消耗量的影响; B- $1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 胰岛素分别作用 12、24、36、48 h 对 HepG2 细胞葡萄糖消耗量的影响; C-模型稳定性考察。

A-effect of insulin at different concentrations on glucose consumption in HepG2 cells after 36 h; B-effect of $1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ insulin on glucose consumption in HepG2 cells after 12, 24, 36 and 48 h; C-model stability assessment.

图 9 IR-HepG2 细胞模型的建立 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 9 Establishment of IR-HepG2 model ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

量显著减少 ($P < 0.01$)。如图 9-C 所示, HepG2 细胞给予 1 $\mu\text{mol/L}$ 胰岛素处理 36 h 后, 更换为不含胰岛素的 DMEM 完全培养基, 继续培养 24、36、48 h, 葡萄糖消耗量较对照组仍具有显著性差异 ($P < 0.05$ 、0.01), 表明本研究建立的 IR-HepG2 细胞模型在 48 h 内具有稳定性。

3.8 DHA 及 3-BrPA 对 IR-HepG2 细胞模型葡萄糖消耗量的影响

如图 10-A 所示, DHA 浓度 $\leq 75.00 \mu\text{mol/L}$ 时, 对 HepG2 细胞存活率无显著影响, 故采用小剂量 (1.25、2.50、5.00 $\mu\text{mol/L}$) DHA 进行后续研究。如

图 10-B 所示, 与模型组比较, 二甲双胍组和 DHA (2.50、5.00 $\mu\text{mol/L}$) 组葡萄糖消耗量显著增加 ($P < 0.05$ 、0.01)。如图 10-C 所示, HepG2 细胞给予 20~60 $\mu\text{mol/L}$ 3-BrPA 干预后, 细胞存活率均大于 85%, 故选择最大剂量 60 $\mu\text{mol/L}$ 抑制 HK2 靶点, 从而验证药效。如图 10-D 所示, 与模型组比较, 加入 HK2 抑制剂 3-BrPA 后, 葡萄糖消耗量显著减少 ($P < 0.01$); 给予 DHA 处理后, 葡萄糖消耗量显著增加 ($P < 0.05$); 给予 3-BrPA 和 DHA 联合处理后, 相比于 DHA 单独处理组, 葡萄糖消耗量有所减少, 表明 DHA 促进了葡萄糖消耗。

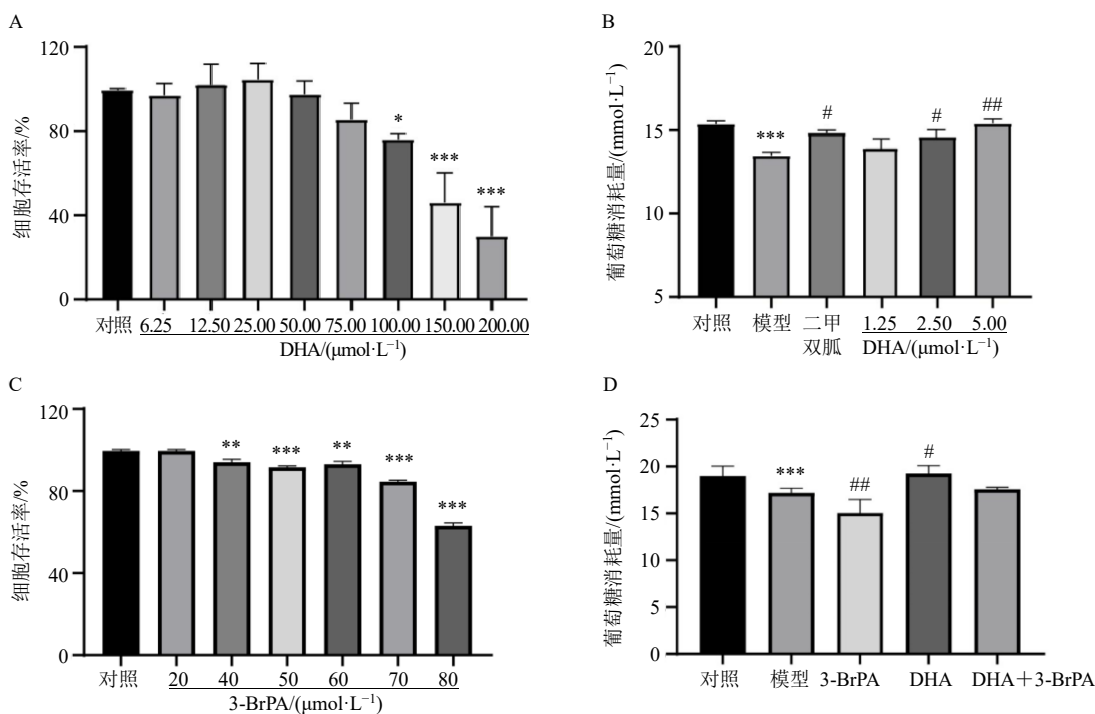


图 10 DHA 和 3-BrPA 对 HepG2 细胞存活率 (A、C) 和 IR-HepG2 细胞模型葡萄糖消耗量 (B、D) 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Fig. 10 Effect of DHA and 3-BrPA on survival rate of HepG2 cells (A, C) and glucose consumption in IR-HepG2 cell model (B, D) ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

4 讨论

T2DM 是一种以胰岛 β 细胞功能障碍和高血糖为特征的慢性代谢性疾病, 其发病机制由遗传和环境因素共同作用, 占有糖尿病患者的 95% 以上^[16]。近年来, 从天然产物中寻求新的抗糖尿病药物已成为有效策略^[17]。DHA 是青蒿素衍生物之一, 可在体内直接发挥活性作用。现代药理学研究表明, 青蒿素及其衍生物类药物可用于抗肥胖、抗糖尿病、抗肝损伤等^[18]。100、50 mg/kg 青蒿琥酯可显著降低 SD 大鼠的 FBG 水平, 调节血脂, 改善胰岛素抵抗^[19]。

400、200、100、50 mg/kg 蒿甲醚治疗 db/db 小鼠 4 周后, 胰岛空泡变性和肝脏脂肪变性得到改善^[20]。本研究通过高糖高脂饲料喂养联合 ip 链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导建立 T2DM 小鼠模型, 发现 DHA 可显著降低 FBG, 增加糖耐量 AUC 面积, 降低 HOMA-IR, 调节血脂水平, 缓解胰岛 β 细胞萎缩状态, 增加胰岛面积, 与相关报道一致。

肝脏是机体糖代谢的重要器官, 主要通过糖酵解、糖异生、糖原合成与分解等过程来维持葡萄糖稳态^[21]。在 T2DM 病理状态下, 肝脏“选择性胰岛

素抵抗”现象激活蛋白激酶 C ϵ (protein kinase C, PKC ϵ)/胰岛素受体 (insulin receptor, INSR) 信号轴, 破坏胰岛素信号传导, 最终导致肝糖原合成能力受损, 脂肪合成增加^[22]。文献报道, 200、400 mg/kg 黄花蒿提取物通过抑制活性氧 (relative oxygen species, ROS)、丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 和谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 水平, 有效改善高糖高脂饲料喂养联合 ip 链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导的 T2DM 肝功能障碍^[23]。本研究通过检测小鼠血清中 ALT、AST 活性以及对肝脏进行 HE、油红 O 和 PAS 染色证实, DHA 显著改善 T2DM 小鼠肝功能, 增加糖原含量, 减少脂质堆积。然而, DHA 改善肝脏糖代谢的靶点和机制尚未明确。Bai 等^[24]研究表明蒿甲醚通过调节糖尿病 db/db 小鼠肝脏中 GK 和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK) 的表达, 增加肝糖酵解, 减少糖异生, 从而降低葡萄糖水平。本研究采用 Western blotting 检测小鼠肝脏糖酵解和糖异生通路相关蛋白表达, 结果显示, DHA 显著下调 FOXO1、G6PC 蛋白表达, 上调 HK2 蛋白表达, 表明 DHA 通过 FOXO1/HK2/G6PC 通路改善 T2DM 小鼠肝脏糖代谢。

肝脏 KCs 和单核细胞衍生的巨噬细胞 (monocyte-derived recruited macrophages, MoMFs) 活化可导致肥胖引起的 IR 和 T2DM^[25]。KCs 通过识别由脂质和葡萄糖毒性引起的危险相关分子模式, 释放大量 IL-1 β 、转化生长因子- β 、 γ 干扰素、TNF- α 和 IL-6 等促炎细胞因子介质, 损害肝脏胰岛素敏感性并导致糖代谢紊乱^[26]。本研究通过 ELISA 法检测肝脏中促炎因子水平, 结果显示, DHA 显著减低肝脏中炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平。免疫组化染色结果也证实, DHA 可减少肝脏 F4/80 阳性表达的巨噬细胞数量。Western blotting 结果显示, DHA 显著抑制小鼠肝脏 MyD88、NF- κ B、F4/80 蛋白表达水平, 表明 DHA 通过调控 MyD88/NF- κ B 途径抑制肝脏促炎因子分泌。综合动物实验结果, 本研究初步证实, DHA 可以改善 T2DM 小鼠 IR 和高血糖, 通过调控 FOXO1/HK2/G6PC 和 MyD88/NF- κ B 信号通路, 促进肝脏糖酵解、抑制糖异生, 减少肝脏炎症, 进而纠正其糖脂代谢紊乱。

本研究仍有不足之处, 后续有待通过“靶点垂钓”技术, 证实 DHA 直接作用靶点, 或利用抑制剂或基因敲减等手段, 在动物水平上验证 DHA 的

降糖机制。目前构建 IR-HepG2 模型的方法主要包括高糖、高浓度胰岛素、高脂 (如棕榈酸、游离脂肪酸、地塞米松诱导、促炎细胞因子如 TNF- α 诱导等^[27]。本研究选取高浓度胰岛素诱导 HepG2 损伤的造模方法, 确认 1 μ mol/L 的胰岛素诱导损伤 HepG2 细胞 36 h, 可成功建立模型, 并证实在 DHA 干预后增加细胞葡萄糖消耗量。但后续仍需进一步检测 FOXO1、HK2、G6PC 等靶点的 mRNA 和蛋白表达, 证实 DHA 在细胞层面的药效和作用机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Suzuki K, Hatzikotoulas K, Southam L, *et al.* Genetic drivers of heterogeneity in type 2 diabetes pathophysiology [J]. *Nature*, 2024, 627(8003): 347-357.
- [2] Cozza A, Chinigò C, Filicetti E, *et al.* Effects of antidiabetic medications on the relationship between type 2 diabetes mellitus and cognitive impairment [J]. *Ageing Res Rev*, 2025, 112: 102834.
- [3] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: A pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants [J]. *Lancet*, 2024, 404(10467): 2077-2093.
- [4] Xue C X, Chen K Y, Gao Z Z, *et al.* Common mechanisms underlying diabetic vascular complications: Focus on the interaction of metabolic disorders, immuno-inflammation, and endothelial dysfunction [J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 298.
- [5] Zhang X X, Kong J, Yun K. Prevalence of diabetic nephropathy among patients with type 2 diabetes mellitus in China: A Meta-analysis of observational studies [J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 2315607.
- [6] Lewis G F, Carpentier A C, Pereira S, *et al.* Direct and indirect control of hepatic glucose production by insulin [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(4): 709-720.
- [7] Feng J, Li J J, Wu L W, *et al.* Emerging roles and the regulation of aerobic glycolysis in hepatocellular carcinoma [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 126.
- [8] Marrano N, Biondi G, Cignarelli A, *et al.* Functional loss of pancreatic islets in type 2 diabetes: How can we halt it? [J]. *Metabolism*, 2020, 110: 154304.
- [9] Ministrini S, Montecucco F, Sahebkar A, *et al.* Macrophages in the pathophysiology of NAFLD: The role of sex differences [J]. *Eur J Clin Invest*, 2020, 50(6): e13236.
- [10] 蒋沅岐, 董玉洁, 周福军, 等. 青蒿素及其衍生物的研

- 究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(2): 599-608.
- [11] Yuan J Y, Li S P, Peng H F, *et al.* Artesunate protects pancreatic β -cells from streptozotocin-induced diabetes via inhibition of the NLRP3/caspase-1/GSDMD pathway [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2022, 326: 114068.
- [12] Yu L, Chen J F, Shuai X, *et al.* Artesunate protects pancreatic beta cells against cytokine-induced damage via SIRT1 inhibiting NF- κ B activation [J]. *J Endocrinol Invest*, 2016, 39(1): 83-91.
- [13] Chen K, Hua H, Zhu Z Y, *et al.* Artemisinin and dihydroartemisinin promote β -cell apoptosis induced by palmitate via enhancing ER stress [J]. *Apoptosis*, 2020, 25(3/4): 192-204.
- [14] Jin Q, Liu T T, Chen D Q, *et al.* Therapeutic potential of artemisinin and its derivatives in managing kidney diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1097206.
- [15] Xu J, Cheng X, Wang Q, *et al.* Artemether ameliorates non-alcoholic steatohepatitis by restraining cross-talk between lipotoxicity-induced hepatic hepatocytes and macrophages [J]. *Phytother Res*, 2025, 39(2): 604-618.
- [16] Młynarska E, Czarnik W, Dzieża N, *et al.* Type 2 diabetes mellitus: New pathogenetic mechanisms, treatment and the most important complications [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(3): 1094.
- [17] Jugran A K, Rawat S, Devkota H P, *et al.* Diabetes and plant-derived natural products: From ethnopharmacological approaches to their potential for modern drug discovery and development [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(1): 223-245.
- [18] Jiang Y Y, Shui J C, Zhang B X, *et al.* The potential roles of artemisinin and its derivatives in the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 585487.
- [19] Chen Y, Li W, Nong X L, *et al.* Role of Artesunate on cardiovascular complications in rats with type 1 diabetes mellitus [J]. *BMC Endocr Disord*, 2021, 21(1): 19.
- [20] 姜宏卫, 符玮, 马瑜瑾, 等. 蒿甲醚对 C57BL/Ks J-db/db 小鼠糖脂代谢的影响 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 481-490.
- [21] Li X, Zhen M M, Zhou C, *et al.* Gadofullerene nanoparticles reverse dysfunctions of pancreas and improve hepatic insulin resistance for type 2 diabetes mellitus treatment [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(8): 8597-8608.
- [22] 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.
- [23] Ghanbari M, Shokrzadeh Lamuki M, Sadeghimahalli F, *et al.* Oxidative stress in liver of streptozotocin-induced diabetic mice fed a high-fat diet: A treatment role of *Artemisia annua* L. [J]. *Endocr Regul*, 2023, 57(1): 242-251.
- [24] Bai X L, Pei R X, Lei W, *et al.* Antidiabetic effect of artemether in Db/Db mice involves regulation of AMPK and PI3K/Akt pathways [J]. *Front Endocrinol*, 2020, 11: 568864.
- [25] Ying W, Mahata S, Bandyopadhyay G K, *et al.* Catestatin inhibits obesity-induced macrophage infiltration and inflammation in the liver and suppresses hepatic glucose production, leading to improved insulin sensitivity [J]. *Diabetes*, 2018, 67(5): 841-848.
- [26] Zheng T, Wang Q B, Dong Y C, *et al.* High glucose-aggravated hepatic insulin resistance: Role of the NLRP3 inflammasome in Kupffer cells [J]. *Obesity*, 2020, 28(7): 1270-1282.
- [27] Wang S, Jung S, Ko K S. Effects of amino acids supplementation on lipid and glucose metabolism in HepG2 cells [J]. *Nutrients*, 2022, 14(15): 3050.

[责任编辑 李亚楠]