

枸杞多糖防治2型糖尿病的机制研究进展

夏惠¹, 唐华丽^{1,2}, 潘佳琪¹, 孙桂菊^{1,*}

(1.东南大学公共卫生学院, 江苏 南京 210009; 2.重庆三峡学院生命科学与工程学院, 重庆 404000)

摘要: 本文总结了枸杞多糖对2型糖尿病的作用, 研究表明枸杞多糖能够有效地降低血糖、血脂, 促进胰岛素分泌, 改善胰岛素抵抗, 增加胰岛素敏感性, 改善超氧化物歧化酶、丙二醛、一氧化氮等氧化应激指标, 其作用机制可能与改善糖尿病靶器官胰岛功能有关, 比如上调胰岛素受体底物-1、调节糖代谢相关的基因, 并且对糖尿病并发症有一定的防治作用。

关键词: 枸杞多糖; 2型糖尿病; 降血糖; 降血脂; 胰岛素分泌; 糖尿病并发症

Current Progress in the Understanding of the Mechanism of Prevention and Treatment of *Lycium barbarum* Polysaccharides on Type 2 Diabetes

XIA Hui¹, TANG Huali^{1,2}, PAN Jiaqi¹, SUN Guiju^{1,*}

(1. School of Public Health, Southeast University, Nanjing 210009, China;

2. College of Life Science and Engineering, Chongqing Three Gorges University, Chongqing 404000, China)

Abstract: The present review summarizes therapeutic effects of *Lycium barbarum* polysaccharides (LBP) on type 2 diabetes. Research indicated that LBP treatment could lower blood glucose and lipid levels, facilitate insulin secretion, attenuate insulin resistance and increase insulin sensitivity. Furthermore, superoxide dismutase activity (SOD), malondialdehyde (MDA) level, nitrogen monoxide (NO) content and other oxidative stress indicators could be significantly improved by LBP administration. The mechanism may be associated with the improvement of pancreas islet function, such as upregulation of insulin receptor substrate-1 and regulation of genes related to glycometabolism. LBP also has potential preventive and therapeutic effects on diabetes complications.

Key words: *Lycium barbarum* polysaccharides; type 2 diabetes; blood glucose-lowering; blood lipid-lowering; insulin secretion; diabetes complications

DOI:10.7506/spkx1002-6630-201609043

中图分类号: R151

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630 (2016) 09-0232-05

引文格式:

夏惠, 唐华丽, 潘佳琪, 等. 枸杞多糖防治2型糖尿病的机制研究进展[J]. 食品科学, 2016, 37(9): 232-236. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201609043. <http://www.spkx.net.cn>

XIA Hui, TANG Huali, PAN Jiaqi, et al. Current progress in the understanding of the mechanism of prevention and treatment of *Lycium barbarum* polysaccharides on type 2 diabetes[J]. Food Science, 2016, 37(9): 232-236. (in Chinese with English abstract) DOI:10.7506/spkx1002-6630-201609043. <http://www.spkx.net.cn>

2型糖尿病是威胁人类健康的一类疾病, 根据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation)数据显示我国2型糖尿病患者数已居世界第一, 患病率已增至11.6%^[1]。2015年美国糖尿病协会(American Diabetes Association)提出对于亚裔美洲人来说, 其身体质量指数(body mass index, BMI)高于23 kg/m²有更高的糖尿病患病风险^[2], 表明亚洲人群对糖尿病更加敏感。长期服

用药物会对糖尿病患者产生副作用, 故近年来寻找既能长期服用又对身体无毒副作用的天然药物成为很多医药工作者的研究方向。植物多糖有降血糖作用, 研究者对其进行深入探讨发现, 普洱茶多糖能够抑制 α -葡糖苷酶表达起到降血糖作用^[3], 黄芪多糖可通过下调小鼠成肌细胞中活性氧-细胞外信号调节激酶-核因子 κ B (reactive oxygen species-extracellular signal-regulated kinase-nuclear

收稿日期: 2015-11-16

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81273069); 江苏省高等学校大学生实践创新训练计划项目(S2014116)

作者简介: 夏惠(1991—), 女, 博士研究生, 研究方向为植物化学物 and 人类健康。E-mail: 244480737@qq.com

*通信作者: 孙桂菊(1963—), 女, 教授, 博士, 研究方向为营养与肿瘤、植物化学物与慢性病。E-mail: gjsun@seu.edu.cn

factor- κ -gene binding, ROS-ERK-NF- κ B) 通路改善糖尿病胰岛素功能^[4], 还可以影响激活单磷酸腺苷 (adenosine monophosphate, AMP) 依赖的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 来减轻葡萄糖毒性作用^[5]。枸杞具有长期的食用历史, 研究表明枸杞能够改善2型糖尿病小鼠体内的玉米黄质、叶黄素水平, 并且能够削弱缺氧和线粒体应激反应, 上调AMPK α 2的水平, 降低缺氧诱导因子 (hypoxia inducible factor, HIF) -1 α 以及热休克蛋白, 促进能量代谢以及改善机体氧化应激^[6]。枸杞多糖 (*Lycium barbarum polysaccharides*, LBP) 是从枸杞子中提取出的多糖类大分子, 是枸杞的主要活性成分, 对于枸杞多糖的降血糖机制目前还未明确。本文针对枸杞多糖对2型糖尿病的作用进行综述, 为进一步阐述枸杞多糖在2型糖尿病中发挥的作用机制提供参考依据。

1 LBP的结构组成

LBP是以大分子的形式存在, 根据气相色谱以及液相色谱鉴定单糖组分表明, 宁夏枸杞中提纯的LBP化学组成与分子质量有关, 碳水化合物的含量从8.60%到97.82%不等, 而单糖的组成主要包括阿拉伯糖、半乳糖、鼠李糖、葡萄糖、木糖、甘露糖、半乳糖醛酸^[7-8]。根据糖环形式主要包含 α -吡喃葡萄糖、 α -吡喃木糖、 α -吡喃鼠李糖、 α -吡喃甘露糖、 α -阿拉伯呋喃糖、 β -吡喃半乳糖、 β -半乳糖醛酸^[7]。

2 LBP与2型糖尿病

2.1 降血糖作用

LBP具有明显的降低血糖作用, 在大鼠、小鼠干预实验中, 干预时间为4~8周, 均表现出血糖降低的作用^[9-15], 但是不同的LBP剂量对降糖的效果是不同的, 总的剂量是每天给予动物灌胃量从10~1 500 mg/kg之间, 当剂量达到40 mg/kg时降糖效果开始呈现显著差异, 还能改善糖耐量水平。其中赵蕊等^[14]分离提纯LBP-4a干预2型糖尿病大鼠8周后, 各剂量组 (40、80 mg/kg) 均表现出明显的降血糖作用, 进行的口服葡萄糖耐量实验中, 在120 min时, LBP-4a高剂量组与低剂量组的降糖效果接近阳性药物组, 血糖接近正常水平, 甚至有研究表明LBP长期干预的降血糖作用接近于阳性对照组罗格列酮的效用^[15]。LBP在干预30 d后可降低糖尿病小鼠餐后血糖水平, 并提高糖尿病小鼠糖耐量, 且呈现剂量依赖性, 高剂量 (400 mg/kg) 降糖效果优于低剂量组 (200 mg/kg) ^[10]。蔡慧珍^[16]利用300 mg/d LBP干预2型糖尿病人3个月后, 糖尿病人的空腹血糖显著降低。100 mg/kg LBP干预糖尿病小鼠发现其降糖作用可能与上调糖尿病葡萄糖激酶

(glucokinase, GCK)、丙酮酸激酶 (pyruvate kinase, PK) 表达, 抑制肝糖原生成有关^[17], 还可能与上调葡萄糖转运蛋白 (glucose transporters, GLUT) 4表达有关^[18]。GLUT4受到AMPK下游基因调控, AMPK是能量感应器, 可以维持分子内能量平衡, 存在于所有的真核细胞内^[19], AMPK涉及到细胞中众多的代谢调节包括糖原合成、脂质合成以及蛋白质合成^[20], AMPK通过抑制TBC1蛋白家族第1成员蛋白基因表达从而影响GLUT4的活性影响葡萄糖吸收, 糖原合成酶-2表达可使肝脏中糖原合成降低, 抑制糖原合成酶-1的表达减少肌肉中糖原合成^[20], 并且具有逆转2型糖尿病代谢相关的代谢异常的巨大潜能^[21]。Tang Huali等^[22]利用Caco-2细胞进行干预研究, 表明LBP干预后可以抑制葡萄糖的吸收, 并且呈现剂量效应关系, 实验表明LBP在肠道内可能通过抑制葡萄糖的吸收起到降血糖的作用。Zhu Jing等^[7]利用HepG2和3T3-L1细胞进行LBP降糖机制研究, LBP干预HepG2细胞和3T3-L1细胞后, 葡萄糖的浓度降低, LBP提高细胞对葡萄糖的摄取能力, 从而降低血糖。

2.2 降血脂作用

刘萍等^[23]研究发现仅200 mg/kg的LBP才能降低大鼠的总甘油三酯 (total triglyceride, TG) 水平, 而50 mg/kg的剂量对大鼠血脂成分无影响, Jing Longjun等^[24]利用LBP (20、40 mg/kg) 干预小鼠后能降低总胆固醇 (total cholesterol, TC)、TG水平, 还明显降低低密度脂蛋白-胆固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C), 增加高密度脂蛋白-胆固醇 (high-density lipoprotein-cholesterol, HDL-C) 的水平^[14], 而侯庆宁等^[9]用LBP (40、80、160 mg/kg) 干预2型糖尿病大鼠, 各剂量组与模型组相比对TG的降低无显著意义, 仅高、中剂量组对TC的降低有显著意义。宗灿华等^[15]利用LBP (20、40、80 mg/kg) 干预8周后, 与模型组相比, 干预组TC、TG、LDL显著降低, 但是HDL无显著差异, LBP还能够增加脂联素和 β -肌动蛋白的mRNA表达。刘峰等^[11]用LBP (30、60、90 mg/kg) 干预大鼠8周, TG、TC、LDL、HDL均无显著差异。黄云兰等^[25]用LBP (100、200、400 mg/kg) 干预2型糖尿病大鼠模型30 d, 血清中非酯化脂肪酸 (non-esterified fatty acid, NEFA) 水平降低, 谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 活性升高。人群研究中并未观察到LBP对血脂成分 (TG、TC、HDL、载脂蛋白B (apolipoprotein B, ApoB)) 的影响^[16,26]。在对血脂的研究中, 结果各有不同, 并且降血脂的效果是与剂量相关的, 在血脂方面的研究中, 需要更多更加全面的实验。

2.3 胰岛素功能改善作用

宗灿华等^[15]选用高脂饲料加链脲佐菌素 (streptozocin, STZ) 建立2型糖尿病大鼠模型, 用低、中、高剂量的枸杞多糖 (20、40、80 mg/kg) 干预8周后检测胰

胰岛素,与对照组比较,经干预后各剂量组的血清胰岛素、胰岛素抵抗指数(insulin resistance index, IRI)均显著降低。刘峰等^[11]用LBP(30、60、90 mg/kg)干预大鼠8周后,检测胰腺组织中 β 细胞胰腺十二指肠同源异型盒(pancreas duodenal homeobox, PDX)-1以及胰岛素mRNA的表达变化,与未治疗组相比,发现PDX-1和胰岛素mRNA表达上调,改善2型糖尿病大鼠 β 细胞合成和分泌胰岛素的功能,大鼠肾周脂肪组织抵抗素基因mRNA表达显著降低($P<0.01$),说明LBP对2型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的改善作用可能是通过抑制肾周脂肪组织resistin基因mRNA的表达实现。赵蕊等^[13]用LBP(20、40 mg/kg)干预糖尿病小鼠4周后,高剂量组胰岛素浓度明显下降,小鼠胰岛细胞数目增多,且显著降低细胞核固缩的情况,有助于A、B细胞数量的正常维持和改善。此外,Zhao Rui等^[27]研究还显示LBP干预有利于骨骼肌中GLUT4表达,对于胰岛素抵抗有缓解作用。Cai Huizhen等^[26]发现LBP对2型糖尿病患者胰岛素敏感性有显著改善,胰岛素生成指数也明显改善。100、300、600 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 3种剂量的LBP对棕榈酸诱导HepG2细胞胰岛素抵抗的作用显示,LBP可以上调胰岛素受体底物-1(insulin receptor substrate-1, IRS-1)、磷脂酰肌醇-3-羟激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)和蛋白激酶B(protein kinase B, PKB)的水平,抑制肝糖原生成,增加糖原合成激酶3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK3 β)水平,减低c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)表达,并且有剂量依赖性^[17]。LBP干预胰岛瘤细胞后,随着LBP的浓度增高,胰岛瘤细胞分泌胰岛素的量逐渐增加,并且存在剂量效应关系^[7]。蔡慧珍^[16]利用LBP干预胰岛瘤细胞发现经过LBP干预后可以增加胰岛瘤细胞胰岛素分泌量,并且在高糖培养基中效果更加明显,但是抑制胰岛素的mRNA表达,这表示可能并不是通过影响胰岛素mRNA来起作用的,并且对PDX-1、葡萄糖激酶(glucokinase, GK)和GLUT2基因mRNA也无影响。

2.4 氧化应激和炎症因子指标的改善作用

黄云兰等^[25]研究LBP(100、200、400 mg/kg)对2型糖尿病大鼠干预后对氧化应激因子的作用,结果表明LBP能显著降低血清、肝脏中的丙二醛(malondialdehyde, MDA)、一氧化氮(nitric oxide, NO)的水平,提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平,起到抗氧化作用,减轻外周血淋巴细胞的DNA损伤,还能使血管内皮细胞中的NO水平明显上升,内皮素(endothelin, ET)水平显著降低^[28-29]。Li^[30]用LBP(50、100、200 mg/kg)干预2型糖尿病大鼠后,发现干预组的血清SOD同样显著降低,肝脏和肾脏组织中的SOD、过氧化氢酶(catalase, CAT)、

谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)显著升高,MDA显著降低。另一研究显示,与糖尿病对照组比较,LBP各剂量干预组(40、80、160 mg/kg)血清中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平有降低趋势,二甲双胍组血清中TNF- α 明显降低,提示LBP可能不通降低血清TNF- α 的水平来改善胰岛素抵抗^[9]。TNF- α 是促炎症因子,通过激活JNK,降低IRS1活性,导致胰岛素抵抗^[31]。人群研究中LBP可以抑制TNF- α 因子水平升高,但是对瘦素、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、脂联素和C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)的含量变化无显著差异^[26]。体外实验中,LBP干预HepG2细胞后,核因子E2相关因子2(NF-E2-related factor 2, Nrf2)磷酸化水平提高,抗氧化水平提高^[17]。LBP干预使小鼠骨骼肌和脂肪组织中的丝裂原激活的蛋白激酶p38(mitogen-activated protein kinase p38, p38MAPK)磷酸化水平上升,起到抗炎作用^[18]。动物实验中LBP干预后均能显著改善氧化指标,降低炎症因子的表达,但是人群研究中却与动物实验矛盾,这可能与剂量以及干预时间有关,更关键的是不同实验对象的生物差异性较大,人群研究更具有代表性。

2.5 并发症防治

2.5.1 糖尿病肾病

宗灿华等^[32]干预LBP(20、40、80 mg/kg)后各组大鼠肾周脂肪组织抵抗素基因mRNA表达显著降低。孙桂菊等^[33]研究不同剂量LBP(20、40、80 mg/kg)对2型糖尿病大鼠肾脏的保护作用中,LBP能降低糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平,但是仍然高于正常对照组,各剂量组大鼠血清糖基化终产物-肽(advanced glycosylation end products, AGE-P)水平明显低于模型组,实验结束后模型组光镜下可见肾小球增大,毛细血管弥漫性增厚,近端肾小管上皮细胞出现了大量的空泡细胞,而各剂量组干预组与模型组相比,肾小球系膜增宽、基底膜增厚的情况均减轻,空泡细胞减少,表明LBP能够改善2型糖尿病大鼠的肾小球以及肾底膜结构损伤。肾脏中IL-8水平含量各剂量干预组明显低于模型组。何兰杰等^[34]用LBP(250、1000 mg/kg)干预后观察对肾脏氧化应激的状态,大剂量LBP干预组发现SOD有上升趋势,MDA有下降趋势,但均无统计学差异,而小剂量干预组中肾肥大指数,尿微量白蛋白、肾小球截面积、肾小球基膜面积均显著下降,然而LBP缓解肾脏组织病变过程的作用在大剂量干预组中未被观察到。

2.5.2 糖尿病视网膜病变

魏燕华等^[35]研究宁夏LBP(150、300、600 mg/kg)对2型糖尿病大鼠视网膜炎症因子TNF- α 、IL-6、CRP的影响,结果显示高剂量组的TNF- α 显著降低,高、中剂量组的IL-6、CRP显著降低,减少血-视网膜屏障炎症因子

释放,缓解了糖尿病合并视网膜病变的发展。王继红^[36]和马雅玲^[37]等干预组表明能够有效改善视网膜各层组织病理损伤,上调紧密连接蛋白表达量,稳定视网膜微血管内皮的紧密连接。250 mg/kg LBP还可以降低血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达、减轻糖尿病造成的视网膜形态改变、减少血管壁的渗漏、保护视网膜血管连接功能^[38]。糖尿病早期视网膜病变主要是神经元细胞和神经胶质细胞等神经组织的线粒体病变和细胞的变性、凋亡,研究表明30 mg/kg LBP能够使视网膜超微结构病变明显减轻,阻止神经细胞凋亡^[39],钱月慧等^[40]通过诱导糖尿病大鼠模型后,干预LBP(200 mg/kg),观察大鼠晶状体的混浊情况,结果表明与模型组比较,提前干预LBP组可以延缓大鼠糖尿病性白内障病变的发展。

2.5.3 糖尿病神经病变

吴庆秋等^[41]用LBP(250、1 000 mg/kg)干预2型糖尿病大鼠10周后大鼠坐骨神经组织GSH-Px水平明显提高,MDA水平显著降低,与模型组相比,坐骨神经传导速率明显上升,并且透射电子显微镜还观察到坐骨神经有髓纤维板层结构基本恢复正常,整体空泡样变性明显减少,无髓纤维改变不明显,雪旺细胞核膜染色质均匀,枸杞多糖能减轻2型糖尿病大鼠周围神经损伤,延缓周围神经病变进程,研究还发现经由LBP(250、1 000 mg/kg)干预后2型糖尿病大鼠背根神经中p38MAPK表达下调,而同时Bcl-2表达上调,Bax和Caspase-3下调,并且与正常对照组相比差异具有显著性,LBP通过抑制p38MAPK表达途径,从而保护神经细胞免受氧化应激损伤导致的凋亡^[42]。

2.5.4 糖尿病的免疫功能变化

罗亚坤等^[43]研究LBP(500、1 000、1 500 mg/kg)对2型糖尿病小鼠体液免疫功能的作用显示,在LBP干预后实验大鼠血清中IgG含量随着LBP剂量的增加而显著增加。对小鼠灌胃4周后,高剂量组的淋巴细胞增殖能力显著增加,但是其他实验组均无显著差异。小鼠腹腔巨噬细胞吞噬鸡红细胞实验显示高、中剂量组LBP的吞噬率显著增加。LBP(100、200、400 mg/kg)对2型糖尿病大鼠胸腺指数和脾淋巴细胞刺激指数有显著提高作用,外周T淋巴细胞亚群分化群3(cluster of differentiation 3, CD3)、CD4及CD4/CD8的值均显著升高,CD8值较模型组显著降低^[44]。LBP-D(200、400、800 mg/kg)具有明显促进小鼠淋巴细胞增殖、调节T淋巴细胞亚群及提高IL-1和IL-2水平的功能,使四氧嘧啶糖尿病小鼠免疫功能恢复接近正常^[45]。人群研究关注LBP对2型糖尿病人红细胞脆性的影响,患者红细胞的脆性以及异形率明显降低,随机选取20例2型糖尿病患者与20例正常人对照,2型糖尿病患者口服LBP,每次400 mg,每日2次,连续

14 d,表明LBP对红细胞脆性以及异形率有明显的改善作用^[46],王玲等^[47]还研究其对患者T淋巴细胞亚群有调节作用,T8显著降低、T4/T8显著升高,并且显著降低IL-6、升高IL-2等细胞因子水平,改善免疫功能。

3 结 语

LBP作为药食两用的植物提取物,对人体无害、安全性高、获取方便,对2型糖尿病人有降血糖作用,能够改善糖尿病的各种并发症的症状。本文观察到LBP降血糖作用与其剂量相关,研究普遍认为高于40 mg/kg的LBP作用于老鼠后,能降低葡萄糖在肠道的吸收从而起到降低血糖作用,并且其降糖机制可能与上调GCK、PK、GULT4表达有关。其降血脂的作用,仍然存在争议,尽管动物实验认为其可以降低血脂,但是人群随机对照研究中却未起到降低血脂作用。不同剂量的LBP能明显上调IRS-1,降低JNK磷酸化水平,从而使血清胰岛素水平降低,减缓胰岛素抵抗的症状。不仅如此,LBP在改善动物氧化因子以及炎症因子的作用也很明显,升高SOD、CAT、GSH-Px的水平,降低MDA、NO的水平,抑制TNF- α 因子水平升高,通过增加Nrf2表达和p38MAKP磷酸化水平,起到抗氧化和抗炎作用,减轻胰岛素抵抗。对于LBP作用与糖尿病并发症的研究,主要以改善各个器官组织的形态以及结构,对减轻氧化应激起辅助作用。LBP具有明显的降低血糖、血脂作用,AMPK和胰岛素信号通路可能参与其中的过程。目前的研究对糖尿病的降血糖作用的人群研究还比较少,干预时间最长为3个月,需要更多的人群干预研究,以及进行长期的辅助降糖研究更能体现出枸杞多糖的临床价值。LBP对糖尿病作用大小与LBP的剂量以及产地和纯度有关。目前对于LBP的结构还没有统一的研究结果,故结构的鉴定以及化学提纯工艺均值得进一步探究。目前的主要研究还是集中在体内干预方面,而关于体外、体内机制通路的研究还尚少,其在体内的代谢途径也未明确,均是未来的重点研究方向。

参考文献:

- [1] GUARIGUATA L, WHITING D R, HAMBLETON I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035[J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2014, 103(2): 137-149. DOI:10.1016/j.diabres.2013.11.002.
- [2] Standards of medical care in diabetes--2015: summary of revisions[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38 (Suppl 1): 4. DOI:10.2337/dc15-S003.
- [3] DENG Y T, LIN-SHIAU S Y, SHYUR L F, et al. Pu-erh tea polysaccharides decrease blood sugar by inhibition of alpha-glucosidase activity *in vitro* and in mice[J]. *Food & Function*, 2015, 6(5): 1539-1546. DOI:10.1039/c4fo01025f.
- [4] LIU M, QIN J, HAO Y, et al. Astragalus polysaccharide suppresses skeletal muscle myostatin expression in diabetes: involvement of ROS-ERK and NF-kappa B pathways[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, 2013(12): 782497. DOI:10.1011/2013/782497.

- [5] ZOU F, MAO X Q, WANG N, et al. Astragalus polysaccharides alleviates glucose toxicity and restores glucose homeostasis in diabetic states via activation of AMPK[J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2009, 30(12): 1607-1615. DOI:10.1038/aps.2009.168.
- [6] YU H, WARK L, JI H, et al. Dietary wolfberry upregulates carotenoid metabolic genes and enhances mitochondrial biogenesis in the retina of db/db diabetic mice[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2013, 57(7): 1158-1169. DOI:10.1002/mnfr.201200642.
- [7] ZHU J, LIU W, YU J, et al. Characterization and hypoglycemic effect of a polysaccharide extracted from the fruit of *Lycium barbarum* L.[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2013, 98(1): 8-16. DOI:10.1016/j.carbpol.2013.04.057.
- [8] POTTERAT O. Goji (*Lycium barbarum* and *L. chinense*): phytochemistry, pharmacology and safety in the perspective of traditional uses and recent popularity[J]. *Planta Medica*, 2010, 76(1): 7-19. DOI:10.1055/s-0029-1186218.
- [9] 侯庆宁, 何兰杰. 枸杞多糖对2型糖尿病大鼠血糖、血脂及TNF- α 水平的影响[J]. *宁夏医学杂志*, 2009, 31(3): 201-203. DOI:10.3969/j.issn.1001-5949.2009.03.004.
- [10] 李长江, 张英锋, 高大威. 枸杞多糖分离纯化及降血糖效果的研究[J]. *燕山大学学报*, 2014, 38(6): 557-560. DOI:10.3969/j.issn.1007-791X.2014.06.012.
- [11] 刘峰, 黄国栋, 朱凌燕, 等. 枸杞多糖对2型糖尿病大鼠胰岛 β 细胞PDX-1基因表达的实验研究[J]. *中国医药科学*, 2013, 3(1): 34-36; 45.
- [12] 孙桂菊, 王少康, 张勇, 等. 枸杞多糖、茶叶多糖混合物对II型糖尿病大鼠降血糖作用及对糖尿病并发症相关指标的影响[J]. *食品研究与开发*, 2003, 24(2): 75-78. DOI:10.3969/j.issn.1005-6521.2003.02.033.
- [13] 赵蕊, 李青旺, 高大威, 等. 枸杞多糖对II型糖尿病小鼠胰岛细胞形态与功能的影响[J]. *燕山大学学报*, 2007, 31(4): 344-347. DOI:10.3969/j.issn.1007-791X.2007.04.016.
- [14] 赵蕊, 李青旺, 张冰梅. 枸杞多糖-4a改善糖尿病大鼠胰岛素抵抗作用的研究[J]. *中国畜牧兽医*, 2009, 36(9): 37-42.
- [15] 宗灿华, 田丽梅. 枸杞多糖对2型糖尿病大鼠胰岛素抵抗及脂联素基因表达的影响[J]. *中国康复理论与实践*, 2008, 14(6): 531-532. DOI:10.3969/j.issn.1006-9771.2008.06.014.
- [16] 蔡慧珍. 枸杞多糖对人胰岛素抵抗及血脂的干预作用及其机制[D]. 南京: 东南大学, 2012.
- [17] YANG Y, LI W, LI Y, et al. Dietary *Lycium barbarum* polysaccharide induces Nrf2/ARE pathway and ameliorates insulin resistance induced by high-fat via activation of PI3K/AKT signaling[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 2014(7): 145641. DOI:10.1155/2014/145641.
- [18] ZHAO R, QIU B, LI Q, et al. LBP-4a improves insulin resistance via translocation and activation of GLUT4 in OLETF rats[J]. *Food & Function*, 2014, 5(4): 811-820. DOI:10.1039/c3fo60602c.
- [19] HARDIE D G. AMP-activated protein kinase-an energy sensor that regulates all aspects of cell function[J]. *Genes & Development*, 2011, 25(18): 1895-1908. DOI:10.1101/gad.17420111.
- [20] HARDIE D G, ROSS F A, HAWLEY S A. AMP-activated protein kinase: a target for drugs both ancient and modern[J]. *Chemistry & Biology*, 2012, 19(10): 1222-1236. DOI:10.1016/j.chembiol.2012.08.019.
- [21] ZHANG B B, ZHOU G, LI C. AMPK: an emerging drug target for diabetes and the metabolic syndrome[J]. *Cell Metabolism*, 2009, 9(5): 407-416. DOI:10.1016/j.cmet.2009.03.012.
- [22] TANG H L, CHEN C, WANG S K, et al. Biochemical analysis and hypoglycemic activity of a polysaccharide isolated from the fruit of *Lycium barbarum* L.[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2015, 77: 235-242. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2015.03.026.
- [23] 刘萍, 何兰杰. 枸杞多糖对糖尿病大鼠糖脂代谢的影响[J]. *宁夏医学院学报*, 2008, 30(4): 427-428. DOI:10.3969/j.issn.1674-6309.2008.04.006.
- [24] JING L, CUI G, FENG Q, et al. Evaluation of hypoglycemic activity of the polysaccharides extracted from *Lycium barbarum*[J]. *African Journal of Traditional, Complementary, and Alternative Medicines: AJTCAM / African Networks on Ethnomedicines*, 2009, 6(4): 579-584.
- [25] 黄云兰, 李诺利, 梁耿, 等. 枸杞多糖对链脲佐菌素联合高糖高脂饲养致2型糖尿病大鼠的影响[J]. *右江民族医学院学报*, 2012, 34(6): 745-746. DOI:10.3969/j.issn.1001-5817.2012.06.008.
- [26] CAI H Z, LIU F, ZUO P, et al. Practical application of antidiabetic efficacy of *Lycium barbarum* polysaccharide in patients with type 2 diabetes[J]. *Medicinal Chemistry (Sharjah) (United Arab Emirates)*, 2014, 11(4): 383-390. DOI:10.2174/1573406410666141110153858.
- [27] ZHAO R, LI Q, XIAO B. Effect of *Lycium barbarum* polysaccharide on the improvement of insulin resistance in NIDDM rats[J]. *Yakugaku Zasshi Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 2005, 125(12): 981-988.
- [28] 余小平, 马正东. 枸杞多糖对2型糖尿病血管内皮损伤保护作用的实验研究[J]. *中医药导报*, 2011, 17(5): 88-90. DOI:10.3969/j.issn.1672-951X.2011.05.043.
- [29] WU H, GUO H, ZHAO R. Effect of *Lycium barbarum* polysaccharide on the improvement of antioxidant ability and DNA damage in NIDDM rats[J]. *Yakugaku Zasshi Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 2006, 126(5): 365-371.
- [30] LI X M. Protective effect of *Lycium barbarum* polysaccharides on streptozotocin-induced oxidative stress in rats[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2007, 40(5): 461-465. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2006.11.002.
- [31] GUO S. Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms[J]. *Journal of Endocrinology*, 2014, 220(2): T1-T23. DOI:10.1530/joe-13-0327.
- [32] 宗灿华, 田丽梅. 枸杞多糖对2型糖尿病胰岛素抵抗模型大鼠resistin基因表达的影响[J]. *药物生物技术*, 2008, 15(4): 275-277. DOI:10.3969/j.issn.1005-8915.2008.04.010.
- [33] 孙桂菊, 张勇, 黄杰, 等. 枸杞多糖对II型糖尿病大鼠肾脏保护作用及其机制研究[J]. *营养学报*, 2006, 28(1): 47-50. DOI:10.3321/j.issn.0512-7955.2006.01.013.
- [34] 何兰杰, 刘萍. 枸杞多糖对糖尿病大鼠肾脏氧化应激的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2006, 26(12): 1475-1478. DOI:10.3321/j.issn.1001-5213.2006.12.010.
- [35] 魏燕华, 成差群, 徐建平. 枸杞多糖对2型糖尿病大鼠视网膜炎症因子表达的影响[J]. *中国药业*, 2014, 23(9): 12-14.
- [36] 王继红, 刘学政. 枸杞多糖对糖尿病大鼠血-视网膜屏障保护的研究[J]. *辽宁医学院学报*, 2010, 31(3): 191; 193-196. DOI:10.3969/j.issn.1674-0424.2010.03.001.
- [37] 马雅玲, 陈凤, 李小璐. 枸杞多糖对糖尿病大鼠视网膜保护作用的研究[J]. *宁夏医科大学学报*, 2013, 35(8): 832; 837-840. DOI:10.3969/j.issn.1674-6309.2013.08.001.
- [38] 李小璐, 陈男雄, 马雅玲. 枸杞多糖对糖尿病大鼠视网膜病理改变及其VEGF表达的影响[J]. *中华实验眼科杂志*, 2014, 32(4): 334-339. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.04.011.
- [39] 郭健, 徐国兴, 侯泽江, 等. 枸杞多糖对糖尿病大鼠视网膜超微结构的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(10): 1404-1407. DOI:10.7661/cjim.2013.10.1404.
- [40] 钱月慧, 赵凯, 黄鑫. 枸杞多糖对糖尿病性白内障动物晶体的影响[J]. *宁夏医学杂志*, 2014, 36(9): 775-777. DOI:10.13621/j.1001-5949.2014.09.0775.
- [41] 吴庆秋, 何兰杰. 枸杞多糖对2型糖尿病大鼠周围神经病变的保护作用[J]. *中国糖尿病杂志*, 2013, 21(7): 647-650. DOI:10.3969/j.issn.1006-6187.2013.07.021.
- [42] 吴庆秋, 何兰杰. 枸杞多糖对P38MAPK介导2型糖尿病大鼠背根神经节细胞凋亡的保护作用[J]. *宁夏医学杂志*, 2012, 34(9): 857-859. DOI:10.3969/j.issn.1001-5949.2012.09.016.
- [43] 罗亚坤, 程燕, 冯玉萍, 等. 枸杞多糖对2型糖尿病大鼠免疫功能影响的研究[J]. *中医药信息*, 2014, 31(1): 13-16.
- [44] 李晓冰, 陈玉龙, 展俊平, 等. 枸杞多糖对糖尿病大鼠血糖水平及机体免疫功能的影响[J]. *中国全科医学*, 2013, 16(27): 3208-3210. DOI:10.3969/j.issn.1007-9572.2013.27.016.
- [45] 王玲, 李维波, 邓学端, 等. 枸杞多糖对糖尿病小鼠模型免疫功能的影响[J]. *上海免疫学杂志*, 2000, 20(3): 159-162. DOI:10.3969/j.issn.1001-2478.2000.03.009.
- [46] 李维波, 王玲, 邓学端, 等. 2型糖尿病患者红细胞脆性与异形率的观察及枸杞多糖对二者影响[J]. *河北中医*, 2000, 22(8): 585-586. DOI:10.3969/j.issn.1002-2619.2000.08.011.
- [47] 王玲, 张才军, 李维波, 等. 枸杞多糖对2型糖尿病患者T淋巴细胞亚群和细胞因子的调节作用[J]. *河北中医*, 2001, 23(12): 888-890. DOI:10.3969/j.issn.1002-2619.2001.12.002.