

# 中药治疗糖尿病作用机制研究进展\*

李红艳<sup>1</sup>, 戴思思<sup>2</sup>, 吴威<sup>2\*\*</sup>, 周佳欣<sup>1</sup>, 陈智慧<sup>1</sup>, 杨关林<sup>1</sup>, 张会永<sup>3\*\*</sup>

(1. 辽宁中医药大学中医藏象理论及应用国家教育部重点实验室 沈阳 110847; 2. 珠海科技学院 珠海 519041;  
3. 辽宁中医药大学附属医院 沈阳 110032)

**摘要:**糖尿病(Diabetes mellitus, DM)是以长期高血糖为主要特征的内分泌代谢性疾病,严重威胁着人类的健康与生活质量,随着我国生活质量的提高以及不健康的生活方式,DM发病率持续升高并趋于年轻化,深入开展降血糖治疗的研究刻不容缓。DM以胰岛素的绝对或相对不足为病理基础,目前尚无根治手段,西医多采用注射胰岛素或口服降糖药物对症治疗,虽然效果显著,但长期使用易产生毒副作用。中药治疗DM具有多途径、多靶点的优势,通过促进胰岛素分泌、改善胰岛素抵抗、调节糖脂代谢、抗氧化应激等发挥降血糖作用,其疗效显著且毒副作用少。近年来,有关中药及复方对DM动物模型的作用机制研究较多,笔者通过回顾近年来相关文献,对单味中药、中药复方、中药有效成分降血糖作用机制及其相关实验设计等进行系统梳理,从促进胰岛素分泌、抑制糖异生、促进糖原合成、改善胰岛素抵抗、抑制糖苷酶活性、缓解氧化应激损伤、抑制炎症反应和调节肠道菌群等方面对中药降血糖的作用机制研究及实验设计进行归纳总结,以为中药降血糖更广泛的临床应用及其深入的药效学机制研究提供参考。

**关键词:**单味药 中药复方 糖尿病 降血糖 作用机制

doi: 10.11842/wst.20230628003 中图分类号: R587.1 文献标识码: A

糖尿病(Diabetes mellitus, DM)是指在遗传和环境这两大因素的共同作用下,引起胰岛素分泌不足或(和)其生物作用障碍,形成以长期高血糖为特征的代谢性疾病。随着生活质量的不断优化和老龄化的加剧,DM已经成为世界第三大慢性病,仅次于肿瘤和心脑血管疾病,严重影响人类健康和生活。根据世界卫生组织及国际糖尿病联盟(IDF)专家组建议,将DM分为1型DM(T<sub>1</sub>DM)、2型DM(T<sub>2</sub>DM)、妊娠期DM及其他特殊类型DM等4类,其中T<sub>2</sub>DM属DM最常见的类型,占DM患者人数的90%以上<sup>[1]</sup>。T<sub>1</sub>DM是一种以胰岛β细胞破坏、胰岛素分泌绝对缺乏为特征的自身免疫性疾病,遗传易感性的个体在病毒感染、化学毒性物质

等环境因素的影响下,激活以T淋巴细胞为主体所介导的自身免疫反应,选择性损伤胰岛β细胞结构和功能,导致胰岛素分泌不足进行性加重,从而引起血糖升高,随着病程进展,胰岛β细胞可被完全破坏;T<sub>2</sub>DM是一种以胰岛素抵抗和胰岛素分泌相对缺乏为发病基本机制的多源性疾病,因生活方式、营养过剩等环境因素作用于机体,引起机体肥胖(尤其是中心性肥胖),导致糖脂代谢紊乱而引起血糖升高,具有发病率高、病程长的特点。当血糖控制欠佳时,会诱发糖尿病酮症酸中毒、高渗糖尿病综合征等急性并发症,以及如大血管病变(冠心病、脑血管病、下肢动脉硬化闭塞症)、微血管病变(肾病、视网膜病变、心肌病)、神经

收稿日期:2023-06-28

修回日期:2023-09-30

\* 辽宁省自然科学基金项目(2022-NLTS-13-05): 医患报告结局(C-PRO)相结合的中医智能临床决策与疗效评价模式研究,负责人:陈智慧;广东省自然科学基金项目(2021A1515011485): 基于AR靶点的大独活香豆素类抗前列腺癌药效物质基础及其分子作用机制研究,负责人:吴威;沈阳市中青年科技创新人才支持计划项目(RC190281): 基于“脾虚生痰”探讨肠道菌群影响dyHDL及其亚类促动脉粥样硬化的作用及机制,负责人:张会永。

\*\* 通讯作者:吴威,教授,主要研究方向:基于中医理论的传统中药和方剂的药理学研究,中药及天然药物的活性化学成分研究;张会永,主任中医师,教授,主要研究方向:中医古典方剂的文献整理研究及经典方剂的临床应用与实验研究。

病变、感染等<sup>[2-4]</sup>多种慢性并发症。

DM属中医学“消渴病”的范畴,以多饮、多食、多尿、身体消瘦或尿有甜味为特征,古代医家将此病分为上消、中消、下消三型<sup>[5]</sup>。此病多因外感湿热之邪、先天禀赋不足、过食肥甘厚味、劳欲过度、情志失调等致肺燥、胃热、肾虚三焦同病,最终形成以阴津亏损为主,燥热偏盛为标的病证<sup>[6]</sup>,且二者互为因果,变证百出。历代医家对“消渴病”的治疗主张以清热生津止渴、滋补肝肾、益气养阴为原则<sup>[7]</sup>,并依据变证辨证论治。目前西医治疗DM主要通过注射胰岛素及其类似物,或口服降糖药物(双胍类、磺脲类、格列奈类、 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类)等发挥降血糖作用,此外,T<sub>1</sub>DM患者还可通过胰岛移植和胰岛细胞移植等方式治疗<sup>[8]</sup>。虽然西药降血糖速度快,但作用靶点单一,需要长期服用,故易使机体出现药物依赖和低血糖、胃肠反应、肝肾损伤等毒副作用,且西药价格高昂,易给患者造成经济负担。现如今国内外医学界逐渐将目光聚焦于中药的降血糖作用,相比西医,中医降血糖从整体出发,辨证论治,对DM的病情判断较准确,降糖效果更突出,且中药及复方降血糖遵循“未病先防、既病防变”的原则,具有多层次、多靶点的作用特点,实施有针对性的预防和治疗措施,在调节机体糖脂代谢、改善胰岛素抵抗、降低毒副作用等方面有独特优势,为降血糖和预防DM并发症提供了新的治疗方案。笔者对单味中药、中药复方、中药有效成分降血糖的作用机制及其相关实验设计进行系统梳理,以期对中药降血糖更广泛的临床应用及其深入的药效学机制研究提供参考。

## 1 DM动物模型的制备方法

### 1.1 诱导性DM动物模型

诱导性DM动物模型是通过人工手段诱导出具有DM特征的动物模型,该诱导方式具有操作简便、易掌握、重复性好的特点,广泛应用于DM领域的研究。

#### 1.1.1 化学药物诱导

链脲佐菌素(STZ)是目前使用最广泛的DM动物模型化学诱导剂,高选择性的对胰岛 $\beta$ 细胞产生毒性作用。其通过产生自由基或激发自身免疫过程损伤 $\beta$ 细胞,使胰岛素合成和分泌减少,从而诱发DM,包括:①一次大剂量注射:小鼠 $100\sim 200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,大鼠 $50\sim 80\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  iv/ip(临用前溶于 $0.1\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 柠檬酸缓

冲液),可快速诱导建立DM模型;②多次小剂量注射:小鼠 $40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  iv/ip每天1次,连续5天可建立DM模型<sup>[9]</sup>。以上两种方法均可建立DM模型,成功率高,重复性好,动物死亡率低,造模周期短,相对经济易得。

此外,四氧嘧啶(ALX)也是DM动物模型化学诱导剂之一,是一种胰岛 $\beta$ 细胞毒剂,通过使 $\beta$ 细胞呈现不可逆性损害或坏死,致使胰岛素分泌功能发生障碍,最终形成胰岛素依赖性DM。Ighodaro等<sup>[10]</sup>通过给大鼠以 $150\sim 200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  iv/ip 3~5天成功诱导出DM模型,但模型稳定性与注射剂量成正相关。朱金羽等<sup>[11]</sup>通过给小鼠以 $60\sim 200\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  iv/ip 3~7天建立出死亡率低且模型稳定性高的DM模型。该法造模成功率与注射速度和剂量密切相关,因造模过程中部分被破坏的胰岛细胞可自行缓解,模型稳定性差,但造模周期短、毒性大,可造成肝肾毒性损伤,故动物死亡率高。

#### 1.1.2 高脂高糖饮食诱导

高脂高糖饮食诱导法是目前较简便的DM动物模型的构建方法,通过高脂高糖饲料连续饲喂,导致动物糖耐量受损、糖脂代谢异常,从而建立DM模型。长期高脂高糖饮食会导致机体肥胖,使体内脂肪酸浓度显著升高,继而促进大量炎症介质和活性氧分泌和释放,使机体长期处于炎症刺激和氧化应激损伤状态,导致胰岛 $\beta$ 细胞受损和功能障碍,从而产生胰岛素抵抗<sup>[12]</sup>。赵悦<sup>[13]</sup>通过连续3个月给Wistar大鼠饲喂高脂高糖饲料(通常以脂肪10%,糖20%的比例),诱发其糖脂代谢异常,继续饲喂会导致动物胰岛缩小,并出现严重的DM症状。此法操作简便,成功率高,但造模周期长,易受饲料脂肪热量比、饲料构成比等因素的影响,故成模特征及成模时间不尽相同,常与其他方法联合造模。

#### 1.1.3 胰腺切除诱导

胰腺切除法是最早且最直接的DM动物模型的构建方法,通过对实验动物胰腺全切除或部分切除的方式,直接减少胰岛素的分泌,从而构建DM动物模型。在100多年前,就有学者发现切除狗胰腺后可使其产生“三多一少”症状及糖尿现象<sup>[14]</sup>。通过手术切除胰腺钩突和体尾部,再应用 $\beta$ 细胞毒性药物以破坏残留的 $\beta$ 细胞,从而构建较为稳定的DM模型<sup>[15-16]</sup>。胰腺切除诱导DM的方法虽然造模周期短,但操作复杂,对动物的创伤性大,死亡率较高,无法模拟DM的血糖变化,造模理想性较低,常与其他方法联合使用。

### 1.1.4 复合因素诱导

复合因素诱导法是目前最常用的DM动物模型造模方法,通过胰腺切除+饮食诱导<sup>[16]</sup>、ALX+饮食诱导<sup>[17]</sup>、胰腺切除+STZ/ALX<sup>[18]</sup>等多因素联合诱导的方式构建DM模型。目前最常用的就是高脂高糖+小剂量STZ联合诱导的方法。左心真等<sup>[19]</sup>通过给小鼠以高脂高糖饲料喂养20周后,禁食12 h,再以STZ(40 mg·kg<sup>-1</sup> ip 每天1次)连续诱导3天,成功建立了DM模型。桑延霞等<sup>[20]</sup>通过给大鼠饲喂高脂高糖饲料8周后,再以STZ(30 mg·kg<sup>-1</sup> ip 每天1次)诱导2周后,成功建立DM模型。该法虽然造模周期较长,但经高脂高糖饮食诱导引发胰岛素抵抗后,再由小剂量STZ破坏β细胞,进而引起胰岛素分泌减少,导致血糖升高,可得到长期稳定的DM动物模型,大大提高了造模成功率。

### 1.2 自发性DM动物模型

自发性DM动物模型是指未经人工处理,在自然条件下因染色体异常或基因突变的异常表现,通过定向培育而保留下来的具有DM特征的动物模型。目前DM研究领域常用的自发性DM动物主要有ob/ob小鼠、db/db小鼠、KK小鼠、NOD小鼠、BB大鼠、ZDF大鼠、GK大鼠等<sup>[21-23]</sup>,其中主要用于T<sub>2</sub>DM研究的动物模型有ob/ob小鼠、db/db小鼠、KK小鼠、NSY小鼠和ZDF大鼠、GK大鼠等,具有形体多肥胖、有高血糖及胰岛素抵抗的特征;主要用于T<sub>1</sub>DM研究的有NOD小鼠、BB大鼠等,具有自身免疫性损伤胰岛β细胞,伴有胰岛炎症等特征<sup>[24]</sup>。自发性DM动物模型较好地模拟了人类DM发生、进展的全过程,是比较理想的研究模型,但来源少,不易获得,繁殖和饲养条件十分严苛,价格较高,故其应用受到一定限制。

### 1.3 基因工程DM动物模型

基因工程动物模型是指通过人工手段,利用基因编辑的技术对动物基因组进行修饰或改造,进而改变某种基因的表达水平,建立具有人类疾病特征的动物模型。目前,利用基因工程技术构建DM模型的主要相关位点包括胰岛素受体(InsR)、胰岛素受体底物(IRS)、胰岛素样生长因子1受体(IGF-1R)、葡萄糖转运蛋白-4(GLUT4)、过氧化物酶体增殖物激活受体γ(PPARγ)、葡萄糖激酶(GK)等,以此建立的模型动物有MKR小鼠、GK/IRS-1双基因敲除小鼠、Clut-4单基因敲除小鼠、MODY小鼠、KK-Ay转基因小鼠等<sup>[22,25-27]</sup>。此类模型病因清楚,更具科学性和可靠性,且模型稳

定性好,但操作和制备技术难度较大,且价格昂贵、饲养条件严格、繁殖时间较长,若能克服这些局限,此种模型便是DM研究领域的理想模型。

### 1.4 中医病证结合DM动物模型

中医在DM诊治方面有独特的优势,利用中医理论复刻出同时具有疾病与证候特征的动物模型,对DM中医药创新治疗具有重要的推进作用。临床常见DM中医证型主要包括阴虚热盛型(对应DM发展过程中的早期)、气阴两虚型(对应DM发展过程的中期)、气滞血瘀型(对应DM发展过程的中期)和阴阳两虚型(对应DM发展过程的晚期)等4种,其中气阴两虚型最为多见<sup>[28]</sup>。通过给大鼠以高脂(8周)+STZ(55 mg/kg ip 5天)诱导建立DM模型,再用干姜(9 g)、附子(15 g)、肉桂(15 g)、女贞子(20 g)等4味药的中药复方(13 g·kg<sup>-1</sup> ig 4周)干预诱导建立阴虚热盛型DM模型;用青皮(18 g)、枳壳(18 g)、附子(15 g)等3味药的中药复方(13 g·kg<sup>-1</sup> ig 4周)干预诱导建立气阴两虚型DM模型、用黄连(9 g)、石膏(30 g)等2味药的中药复方(13 g·kg<sup>-1</sup> ig 4周)建立血瘀气滞型DM模型、用青皮(18 g)、枳壳(18 g)、干姜(18 g)、黄柏(18 g)等4味药的中药复方(24 g·kg<sup>-1</sup> ig 4周)建立阴阳两虚型DM模型<sup>[29]</sup>。中医病证结合DM动物模型的建立,可以在突显中医证候特征的同时描述疾病的病理变化,在研究DM治疗方案时更充分地突显并融入传统医学的治疗优势。但是,目前对于中医病证结合DM动物模型的研究较少,后续研究可进一步补充和改善该种造模方式。以上所述常见DM动物模型总结详见表1。

## 2 中药及复方降血糖的常见作用机制

目前,中药及复方降血糖的作用机制已有了大量实验研究,大部分实验的研究对象都选择鼠,通过高脂高糖+STZ联合诱导的方法构建相对稳定的DM动物模型。中药及复方降血糖的作用机制主要集中在胰岛素分泌、抑制糖异生和促进糖原合成、改善胰岛素抵抗、抑制糖苷酶活性、缓解氧化应激损伤、抑制炎症反应和调节肠道菌群等方面。详细实验总结见表2-8,主要作用机制见图1。

### 2.1 促进胰岛素分泌

胰岛素是机体内由胰岛β细胞分泌的唯一降血糖作用的激素,其通过与靶细胞上的特异性受体结合,引起信号传导并激活葡萄糖转运子,促进葡萄糖

表1 常见糖尿病动物模型的造模方法及特点

模型分类	造模方法	模型特点	模型评价	应用	参考文献	
诱导性	药物诱导大鼠或小鼠	STZ(小鼠100-200 mg·kg <sup>-1</sup> 、大鼠50-80 mg·kg <sup>-1</sup> 一次性注射或大鼠和小鼠30-50 mg·kg <sup>-1</sup> ,每天1次,连续5-7天)ip/iv	选择性破坏胰岛β细胞,对组织的毒性作用小	成功率高,造模周期短,相对经济易得	T <sub>2</sub> DM 或 T <sub>1</sub> DM模型	[9]
		ALX(大鼠150-200 mg·kg <sup>-1</sup> ,每天1次,连续3-5天,小鼠60-200 mg·kg <sup>-1</sup> ,每天1次,连续3-7天)ip/iv	选择性使β细胞损害或坏死,对组织的毒性作用大	成功率较低,模型稳定性差,造模周期短,动物死亡率高		[10-11]
	饮食诱导大鼠或小鼠	高脂高糖饲料连续喂养≥3个月	诱发胰岛素抵抗和糖脂代谢异常	造模成功率较高,操作简单,造模周期长	T <sub>2</sub> DM模型	[13]
	手术诱导大鼠或小鼠	胰腺全部或部分切除	直接减少胰岛素的分泌,避免对胰腺以外组织的影响	造模周期短,操作复杂,对动物的创伤性大,死亡率高	T <sub>1</sub> DM模型	[15-16]
	复合因素诱导大鼠或小鼠	高脂高糖+小剂量STZ	经高脂饮食诱发胰岛素抵抗后,再由STZ破坏β细胞,引起胰岛素分泌减少	成功率高,临床还原度高,模型稳定性好	T <sub>2</sub> DM 或 T <sub>1</sub> DM模型	[16-20]
自发性	db/db小鼠	瘦素受体基因(db)突变	出生1个月内出现症状,肥胖,胰岛素抵抗,见胰岛β细胞凋亡聚集,出生10个月内死亡,不育	模型动物的DM发生发展过程及表现与人类极其相似,适用性和稳定性高,来源少,不易获得,繁殖和饲养条件十分严苛,价格较高	肥胖型T <sub>2</sub> DM模型、降糖药物筛选等	[21-24]
	ob/ob小鼠	瘦素基因(ob)突变	肥胖,严重的胰岛素抵抗,胰岛素分泌异常,胰岛数目不变,但见明显增生、不育		肥胖型T <sub>2</sub> DM模型、DM肾脏损伤研究等	
	KK小鼠	日本巨型肥胖小鼠近交	肥胖,明显多食,天生葡萄糖耐受不良和胰岛素抵抗,有肾脏损伤			
	NOD小鼠	JCL-ICR品系小鼠衍生出的CTS(白内障易感亚型)糖尿病小鼠近交	出生1个月左右出现胰岛炎,3个月左右胰岛素分泌功能逐渐丧失,雌性更易发病,成模时间较长		T <sub>1</sub> DM模型	
	ZDF大鼠	瘦素Lepr <sup>fa</sup> 等位基因突变	肥胖、血压高、胰岛素抵抗,可见胰岛纤维化和β细胞凋亡聚集、不育		肥胖型T <sub>2</sub> DM模型、DM合并高血压研究等	
	GK大鼠	选育白化的Wistar大鼠中高血糖的个体	体重轻,胰岛素抵抗,可见胰岛萎缩和纤维化,成模时间较长		非肥胖型T <sub>2</sub> DM模型	
	BB大鼠	远交系Wistar大鼠筛选出的自发性遗传性1型糖尿病个体	体重增长缓慢,有酮尿和糖尿病症状,需要注射胰岛素才能生存,发病与自身免疫有关		T <sub>1</sub> DM模型	

下转续表

续表

模型分类	造模方法	模型特点	模型评价	应用	参考文献	
基因工程	KK-Ay 小鼠	向 KK 小鼠转入 Ay	显著肥胖,肥胖程度与年龄有关,4-5 个月出现糖尿病肾病的症状	可实现基因敲除动物的在体研究,病因清楚,更具科学性和可靠性,操作和制备技术难度大,不易获得,且价格昂贵,饲养条件严格,繁殖时间较长	肥胖型 T <sub>2</sub> DM 模型	[22,25-27]
	MKR 小鼠	骨骼肌过度表达功能缺失的 IGF-1R	高胰岛素血症,3-5 周血糖逐渐升高并维持在高水平,8 周后糖耐量明显异常		T <sub>2</sub> DM 模型	
	GK/IRS-1 KO 小鼠	GK/IRS-1 双基因敲除	胰岛素抵抗,胰岛素分泌障碍,糖耐量异常,肝细胞和胰岛 β 细胞对葡萄糖的敏感性下降		非肥胖型 T <sub>2</sub> DM 模型,DM 合并心肌损伤的研究	
	Glut-4 KO 小鼠	GLUT4 单基因敲除	胰岛素抵抗,不肥胖,有心肌损伤的表现,高脂血,脂肪肝		青少年发病的成年型 DM 模型	
	MODY 小鼠	MODY2:GK 单基因敲除 MODY3:胰岛 β 细胞 HNF-1α (肝细胞核因子 1α) 突变	MODY2:糖耐量异常,肝细胞和胰岛 β 细胞对葡萄糖的敏感性下降 MODY3:雄性 6 周左右血糖明显升高,胰岛素分泌功能受损,雌性糖耐量异常			
中医辨证结合	大鼠	高脂高糖饮食(8 周)+STZ(55 mg·kg <sup>-1</sup> ,每天 1 次,连续 5 天 ip)+中药灌胃(4 周)	突显中医证候特征的同时描述疾病的病理变化	成功率高,造模周期较长,临床还原度高,模型稳定性好	T <sub>2</sub> DM 模型	[29]

吸收利用,维持血糖稳态。因此,胰岛素分泌不足是引发高血糖,最终导致 DM 的重要原因之一。中药及复方可通过修复胰岛细胞功能或促进胰岛细胞增殖并减少其凋亡,进而促进胰岛素分泌和释放,发挥降糖作用。毛淑梅等<sup>[30]</sup>、唐思梦等<sup>[31]</sup>研究发现,黄芪多糖能够减少胰岛 β 细胞天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)的表达,抑制胰岛 β 细胞凋亡,增加胰岛 β 细胞数量,保护胰岛功能,从而促进胰岛素分泌。龚光明等<sup>[32]</sup>研究发现,参芪复方可通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制胰岛细胞凋亡,保护胰岛功能,促进胰岛素分泌,维持血糖稳态。有研究发现,苦瓜水提物<sup>[33]</sup>、罗汉果 50% 乙醇提取物<sup>[34]</sup>和黄芪多糖<sup>[35]</sup>通过提高细胞内 Ca<sup>2+</sup>浓度使 L-细胞去极化进而释放胰高血糖素样肽 1(GLP-1),从而促进 β 细胞增殖,保护胰岛功能,促进胰岛素分泌。此外,乌梅丸<sup>[36]</sup>、半夏泻心汤<sup>[37]</sup>、解毒通络调肝方<sup>[38]</sup>、本草消渴丹<sup>[39]</sup>、肉桂多酚<sup>[40]</sup>、薯蓣皂苷<sup>[41]</sup>、枸杞总黄酮<sup>[42]</sup>、石斛宁碱<sup>[43]</sup>、积雪草酸<sup>[44]</sup>、槲皮素<sup>[45]</sup>、知母多糖<sup>[46]</sup>等均可修复胰岛损伤,增加 β 细胞数量,促进胰岛素分泌和释放。综上研究表明,减轻胰岛 β 细胞损伤,保护其功能,促进胰岛素分

泌是中药及复方发挥降血糖作用的重要机制之一,具体见表 2。

## 2.2 抑制糖异生,促进糖原合成

糖异生和糖原合成是维持血糖稳态的两个重要过程,糖异生增加和糖原合成减少是导致高血糖的重要因素。研究发现<sup>[51-53]</sup>,叉头盒蛋白 O1(FoxO1)是调控糖异生的关键蛋白,其位于胰岛素信号通路的下游,p-FoxO1 水平对糖异生调控酶的转录水平起决定性作用,而葡萄糖-6-磷酸酶(G6Pase)是调节糖异生最后一步反应的活性酶,磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)是催化糖异生第一步反应的活性酶,二者的转录水平受上游因子 FoxO1 的调控。研究发现,黄芪散<sup>[54]</sup>、苦瓜水提物<sup>[53]</sup>、茯苓多糖<sup>[55]</sup>、黄芪甲苷<sup>[56]</sup>、人参皂苷 Rk3<sup>[57]</sup>、地黄寡糖<sup>[58]</sup>、葛根素<sup>[59]</sup>、小檗碱<sup>[60-61]</sup>等均通过抑制 G6Pase 和 PEPCK 表达,抑制糖异生,减少葡萄糖含量,降低血糖。糖原合成酶激酶 3β(GSK-3β)和糖原磷酸化酶(GP)分别是促进糖原合成和催化糖原磷酸降解的关键酶,其表达受磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)、蛋白激酶 B(Akt)等蛋白因子的调节<sup>[62]</sup>。中药及复方可通过激活 PI3K、Akt 等信号通路,促进 GSK-

表2 中药通过促进胰岛素分泌发挥降血糖作用的实验研究总结

中药复方/ 中药单味药/ 活性成分	造模方法	模型动物	给药方式/剂量/周期	药效机制	参考文献
解毒通络调肝方	高脂(12周)	ZDF大鼠	Ig, 5、3、1 g·kg <sup>-1</sup> , 12周	抑制CaMKKb/AMPK/mTOR/ULK1信号通路,从而抑制内质网应激,减轻胰岛β细胞损伤,促进胰岛素分泌	[38]
参芪复方	高脂(4周)	GK大鼠	Ig, 1.44 g·kg <sup>-1</sup> , 8周	激活PI3K/AKT/mTOR信号通路,抑制胰岛细胞凋亡,保护胰岛功能,促进胰岛素分泌,维持血糖稳态	[32]
半夏泻心汤	高脂(8周)+ STZ (55 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	C57BL/6小鼠	Ig, 0.2 mL·10 g <sup>-1</sup> , 7周	修复胰岛损伤,保护胰岛β细胞功能,促进胰岛素分泌,改善糖脂代谢	[37]
本草消渴丹	高脂高糖(11周) +STZ (25 mg·kg <sup>-1</sup> ip 1周)	Wistar大鼠	Ig, 7.25 g·kg <sup>-1</sup> , 4周	Bcl-2 ↑, Bax ↓, 抑制胰岛β细胞,促进胰岛素分泌	[39]
健脾消渴方	高脂高糖(6周) +STZ (30 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	Wistar大鼠	Ig, 6.36 g·kg <sup>-1</sup> , 6周	修复胰岛损伤,增加胰岛β细胞的数量,调整胰岛β、α细胞在胰腺的分布,促进胰岛素分泌,改善胰岛素抵抗	[47]
新加消渴方	高脂高糖(5周) +STZ (35 mg·kg <sup>-1</sup> ip 7天)	SD大鼠	Ig, 17 g·kg <sup>-1</sup> , 5周	增加胰岛β细胞的数量,修复胰岛细胞功能,促进胰岛素分泌,IL-1β ↑、TNF-α ↓,抑制炎症反应	[48]
白虎加人参汤	高脂高糖(12周) +STZ (40 mg·kg <sup>-1</sup> ip 1周)	SD大鼠	Ig, 37.8、9.45 g·kg <sup>-1</sup> , 8周	激活PI3K/Akt/FoxO1信号通路, Caspase3 ↑、Bax/Bcl-2 mRNA ↓, 保护胰岛β细胞,促进胰岛素分泌	[49]
乌梅丸	-	db/db小鼠	Ig, 19 200、9600、4800 mg·kg <sup>-1</sup> , 4周	抑制NLRP3炎性体活化,减轻炎症损伤,保护胰岛细胞功能,促进胰岛素分泌	[36]
变叶海棠水提取物	STZ (50 mg·kg <sup>-1</sup> ip 10天)	KM小鼠	Ig, 6、3、1.5 mg·kg <sup>-1</sup> , 38天	改善胰岛细胞损伤,抑制细胞凋亡,促进胰岛素分泌,改善胰岛素抵抗	[50]
枸杞总黄酮	STZ (60 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	SD大鼠	Ig, 120、90、60 mg·kg <sup>-1</sup> , 4周	保护胰岛功能,促进胰岛素分泌,改善胰岛素抵抗	[42]
知母多糖	STZ (90 mg·kg <sup>-1</sup> iv 3天)	SD大鼠	Ig, 300 mg·kg <sup>-1</sup> , 4周	减轻胰岛细胞的损伤,修复细胞功能,促进胰岛素分泌	[46]
肉桂多酚	STZ (240 mg·kg <sup>-1</sup> ip 1次)	KM小鼠	Ig, 1.2、0.6、0.3 g·kg <sup>-1</sup> , 14天	激活胰岛细胞中的AKT通路,促进胰岛素分泌	[40]
薯蓣皂苷	高脂(4周)+ STZ (40 mg·kg <sup>-1</sup> ip 5天)	Wistar大鼠	Ig, 10、5 mg·kg <sup>-1</sup> , 30天	增加胰岛β细胞数量,促进胰岛素分泌, SOD ↑、GSH ↑、CAT ↑、MDA ↓, 缓解氧化应激损伤	[41]
积雪草酸	高脂(4周)+ STZ (40 mg·kg <sup>-1</sup> ip 1周)	ICR小鼠	Ig, 50、25、10 mg·kg <sup>-1</sup> , 28天	激活TNFα/Mfn2通路, Mfn2 ↑、Ucn3 ↑, 促进胰岛β细胞成熟,促进胰岛素分泌	[44]
槲皮素	-	db/db小鼠	Ig, 0.5 g·kg <sup>-1</sup> , 4周	Caspase-3 ↓、Caspase-9 ↓、Caspase-12 ↓, Bcl-2/Bax ↑, 抑制胰岛β细胞凋亡,促进胰岛素分泌	[45]
石斛宁碱	-	db/db小鼠	Ig, 100、50、25 mg·kg <sup>-1</sup> , 8周	增加胰岛β细胞数量,促进胰岛素分泌	[43]

注: ↑表示促进、增加; ↓表示抑制、减少; ip表示腹腔注射; iv表示尾静脉注射; ig表示灌胃。

3β磷酸化,抑制GP活性或mRNA的表达,从而促进糖原合成,降低血糖,如益糖康<sup>[63]</sup>、当归95%乙醇提取物<sup>[64]</sup>、日本刺参水提取物<sup>[65]</sup>、长春花水提取物<sup>[66]</sup>、黄秋葵多

糖<sup>[67]</sup>、熊果酸<sup>[68]</sup>、铁皮石斛多糖<sup>[69]</sup>、山药多糖<sup>[70]</sup>、黄芪甲苷<sup>[71]</sup>等。综上所述,抑制糖异生和促进糖原合成是中药及复方发挥降血糖作用的重要机制,具体见表3。

表3 中药通过抑制糖异生,促进糖原合成发挥降血糖作用的实验研究总结

中药复方/中药单味药/活性成分	造模方法	模型动物	给药方式/剂量/周期	药效机制	参考文献
黄芪散	高脂(16周)+STZ(37 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3周)	SD大鼠	Ig, 2.4 g·kg <sup>-1</sup> , 16周	PEPCK mRNA ↓、G6Pase mRNA ↓, 抑制糖异生, 促进糖原合成	[54]
益糖康	高脂高糖(4周)+STZ(40 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	Wistar大鼠	Ig, 10 g·kg <sup>-1</sup> , 6周	激活PI3K/Akt/FoxO1信号通路, p-PI3K ↑、p-Akt ↑, FoxO1 ↓、PEPCK ↓、G6Pase ↓, 抑制肝脏糖异生	[63]
长春花水提取物	STZ(55 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	白化Wistar大鼠	Ig, 100 mg·kg <sup>-1</sup> , 60天	HK ↓、PFK ↓、PK ↓、GP ↓, G6PDH ↑, 抑制糖原降解, 促进糖原合成	[66]
日本刺参水提取物	STZ(50 mg·kg <sup>-1</sup> ip 1周)	SD大鼠	Ig, 800 mg·kg <sup>-1</sup> , 35天	激活PI3K/PKB/Glut4信号通路, 促进糖原合成和葡萄糖利用	[65]
翻白草水提取物	高脂(4周)+STZ(40 mg·kg <sup>-1</sup> ip 5天)	C57BL/6J小鼠	Ig, 400 mg·kg <sup>-1</sup> , 8周	PEPCK mRNA ↑、G6Pase mRNA ↑, GS ↓, p-GSK3β ↑、Akt ↑、AMPK ↑, 促进糖原合成, 抑制糖异生, 增加胰岛素敏感性	[72]
苦瓜水提取物	-	ZDF大鼠	Ig, 0.4 g·kg <sup>-1</sup> , 6周	p-FoxO1 ↑, PEPCK ↓、G6Pase ↓, 抑制糖异生	[53]
当归乙醇(95%)提取物	-	db/db小鼠	Ig, 40、20、10 mg·kg <sup>-1</sup> , 8周	AMPK ↑、Akt ↑, 促进GSK3β磷酸化, 促进糖原的合成	[64]
山药多糖	STZ(200 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	SD大鼠	Ig, 100、50 mg·kg <sup>-1</sup> , 12天	p-GSK3β ↑, 推动糖原的合成	[70]
熊果酸	STZ(200 mg·kg <sup>-1</sup> ip 5天)	ICR小鼠	Ig, 0.5 g·kg <sup>-1</sup> , 4周	P-GSK-3β ↑, PEPCK ↓、G6Pase ↓, 抑制肝脏糖异生, 促进糖原合成	[68]
丁香酚	高脂(8周)	C57BL/6小鼠	Ig, 40 mg·kg <sup>-1</sup> , 6周	SHP ↑、p-FOXO1 ↑、p-CREB ↑, PEPCK ↓、G6Pase ↓, 抑制糖异生, 促进糖原合成, 改善胰岛素抵抗	[73]
山楂酸	高脂(12周)	C57BL/6J小鼠	Ig, 100、50 mg·kg <sup>-1</sup> , 2周	p-AKT ↑、P-GSK-3β ↑、GP ↓, 抑制糖异生, 促进糖原合成	[74]
地黄寡糖	高脂(2月)+STZ(30 mg·kg <sup>-1</sup> ip 7天)	Wistar大鼠	Ig, 200、100 mg·kg <sup>-1</sup> , 4周	G6Pase ↓, GK ↑, 抑制糖异生, 促进糖原合成	[58]
葛根素	高脂(4周)+STZ(30 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	Wistar大鼠	Ig, 300 mg·kg <sup>-1</sup> , 4周	激活AMPK/Akt信号通路, p-FoxO1 ↑, PEPCK ↓、G6pase ↓, 抑制肝脏糖异生	[59]
山药总皂苷	高脂(4周)+STZ(30 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	Wistar大鼠	Ig, 200、100、50 mg·kg <sup>-1</sup> , 12周	p-Akt ↑、PEPCK ↓、G6Pase ↓, GSK-3β ↓、GK ↑, 抑制糖异生, 促进糖原合成, NF-κB ↓, p-MAPK ↓, IRS-1 ↑、GLUT-4 ↑, TNF-α ↓、IL-6 ↓, 抑制炎症反应, 改善胰岛素抵抗	[75]
小檗碱	高脂(4周)+STZ(30 mg·kg <sup>-1</sup> iv 1周)	Wistar大鼠	Ig, 156 mg·kg <sup>-1</sup> , 12周	激活LKB1/AMPK/TORC2信号通路, LKB1 ↑、AMPK ↑、p-AMPK ↑, PEPCK ↓、G6Pase ↓, 抑制糖异生	[61]
	高脂(8周)+STZ(30 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	SD大鼠	Ig, 380 mg·kg <sup>-1</sup> , 5周	PEPCK ↓、G6Pase ↓, FoxO1 ↓, 抑制肝脏脂肪酸合酶的表达, 抑制糖异生	[60]
茯苓多糖	高脂(28天)+STZ(40 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	SD大鼠	Ig, 400、200、100 mg·kg <sup>-1</sup> , 42天	激活PI3K/Akt/FoxO1通路, PEPCK ↓、G6Pase ↓, 抑制肝脏糖异生, 减弱氧化应激	[55]

下转续表

续表

中药复方/中药 单味药/活性成分	造模方法	模型动物	给药方式/剂量/周期	药效机制	参考文献
人参皂苷 Rk3	高脂(4周)+STZ(30 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	C57BL/6J 小鼠	Ig, 60、30、10 mg· kg <sup>-1</sup> , 4周	激活 AMPK/Akt 信号通路, p-FoxO1 ↑, PEPCK ↓、G6pase ↓, 抑制糖异生	[57]
黄秋葵多糖	高脂(8周)+STZ(100 mg·kg <sup>-1</sup> ip 2天)	C57BL/6J 小鼠	Ig, 400、200 mg·kg <sup>-1</sup> , 8周	p-PI3K ↑、p-Akt ↑、p-GSK3β ↑, 促进糖 原合成, SOD ↑、CAT ↑、MDA ↓, 缓解氧化 应激损伤	[67]
铁皮石斛多糖	高脂(4周)+STZ(40 mg·kg <sup>-1</sup> ip 7天)	C57BL/6J 小鼠	Ig, 400、200、100 mg· kg <sup>-1</sup> , 4周	激活 cAMP-PKA 和 Akt/FoxO1 信号通路, p-GSK3β ↑, 推动糖原的合成, 抑制肝脏 糖异生	[69]
栀子苷	高脂(3周)+STZ(100 mg·kg <sup>-1</sup> iv 1天)	C57BL/6J 小鼠	Ig, 400、200、100 mg· kg <sup>-1</sup> , 2周	G6pase ↓、GP ↓、G6pase mRNA ↓、GP mRNA ↓, 抑制糖异生, 促进糖原合成	[76]
黄芪甲苷	高脂高糖(6周)+STZ(35 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	SD 大鼠	Ig, 0.08、0.04、0.02 g· kg <sup>-1</sup> , 8周	激活 PI3K/Akt/FoxO1 通路, FoxO1 ↓, 抑制 糖异生	[56]
	高脂高糖(3周)+STZ(100 mg·kg <sup>-1</sup> ip 1次)	C57BL/6J 小鼠	Ig, 50、25、12.5 mg· kg <sup>-1</sup> , 2周	GP ↓、G6Pase ↓, 抑制糖异生, 减少糖原的 降解	[71]
蒿甲醚	-	db/db 小鼠	Ig, 400、200 mg·kg <sup>-1</sup> , 2周	激活 AMPK 和 PI3K/Akt 信号通路, GSK3β ↓、GLUT4 ↑、GSY ↑, 促进糖原合成	[77]

注: ↑表示促进、增加; ↓表示抑制、减少; ip表示腹腔注射; iv表示尾静脉注射; ig表示灌胃。

### 2.3 改善胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是引起血糖升高的重要病理机制之一, 因靶细胞对胰岛素的反应性和敏感性下降, 葡萄糖摄取和利用能力被削弱, 导致血液中葡萄糖浓度升高。InsR 和 IRS 作为信号分子, 在胰岛素受体信号传导过程中起重要作用, 二者异常表达或去磷酸化均会阻碍胰岛素信号传递, 从而产生抵抗, 且蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B) 可促进二者去磷酸化<sup>[78]</sup>。此外, GLUT 作为肝脏、脂肪和骨骼肌中胰岛素转导相关信号通路的磷酸化下游重要信号传导分子之一, 其表达的异常也会产生胰岛素抵抗 (Insulin resistance, IR)。中药可通过抑制 PTP1B mRNA 表达水平, 增加 GLUT4 的表达水平, 从而提高胰岛素敏感性, 改善 IR, 如荔枝核 75% 乙醇提取物<sup>[79]</sup>、灵芝蛋白多糖<sup>[80]</sup>、苦瓜皂苷<sup>[81]</sup>等。研究发现, 灵芝 95% 乙醇提取物<sup>[82]</sup>、黄精多糖<sup>[83]</sup>、梓醇<sup>[84]</sup>能分别上调 InsR、IRS2、IRS1 的表达, 促进胰岛素信号转导, 改善 IR; 降糖三好方<sup>[85]</sup>、红参水提取物<sup>[86]</sup>、丁香酚<sup>[73]</sup>、人参皂苷 Rb2<sup>[87]</sup>、甘草总黄酮<sup>[88]</sup>等均可使 GLUT4 的 mRNA 表达增高, 增加胰岛素敏感性, 促进葡萄糖吸收利用, 改善 IR。此外, 栀子豉汤<sup>[89]</sup>、运脾和

络汤<sup>[90]</sup>、知母多糖<sup>[91]</sup>、木瓜总皂苷<sup>[92]</sup>、葛根素<sup>[93]</sup>、薯蓣皂苷<sup>[94]</sup>等均可增加胰岛素敏感性, 改善 IR, 但机制各有不同。上述研究表明, 提高胰岛素敏感性, 改善 IR 是中药及复方降血糖的重要机制之一, 具体见表 4。

### 2.4 抑制糖苷酶活性

血糖的主要来源之一是食物糖类, 其消化吸收主要发生在小肠, 小肠黏膜中的 α-糖苷酶可将食物多糖水解为单糖, 参与血糖调节, 即 α-淀粉酶将淀粉水解为麦芽糖等寡糖, 而 α-葡萄糖苷酶再将寡糖分解为葡萄糖, 进而被肠道黏膜吸收进入血液, 导致血糖浓度增高。中药及复方可抑制糖苷酶的活性, 降低多糖水解的速度, 延缓葡萄糖在肠道内吸收, 从而降低血糖。研究发现, 芦莉草 95% 乙醇提取物<sup>[103]</sup>、党参 95% 乙醇提取物<sup>[104]</sup>、蒲公英水提取物<sup>[105]</sup>、枸杞多糖<sup>[106]</sup>、匙羹藤三萜皂苷<sup>[107]</sup>、黄芪多糖<sup>[108]</sup>、罗汉果皂苷<sup>[109]</sup>、黄精皂苷<sup>[110]</sup>、高良姜素<sup>[111]</sup>、桔梗皂苷<sup>[112]</sup>、太白椴木皂苷<sup>[113]</sup>等均可通过抑制 α-糖苷酶活性, 降低血糖。综上所述, 中药在降血糖过程中可作为糖苷酶抑制剂, 抑制 α-糖苷酶活性, 延缓肠道对葡萄糖的吸收, 从而发挥降血糖作用, 具体见表 5。

表4 中药通过改善胰岛素抵抗发挥降血糖作用的实验研究总结

中药复方/中药单味药/活性成分	造模方法	模型动物	给药方式/剂量/周期	药效机制	参考文献
消渴方	STZ(15 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	SD大鼠	ig, 13.5 g·kg <sup>-1</sup> , 8周	激活PI3K-Akt信号通路, IRS-1 ↑、IRS-2 ↑, 改善IR, 保护β细胞功能	[95]
运脾和络汤	高脂(4周)	ZDF大鼠	ig, 200 mg·kg <sup>-1</sup> , 10周	抑制SIRT1-FoxO1信号通路, 提高自噬水平, 减轻IR	[90]
栀子豉汤	高脂(4周)+STZ(25 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	Wistar大鼠	ig, 16.8、4 g·kg <sup>-1</sup> , 8周	InsR mRNA ↑, TNF-α ↓, 增强胰岛素敏感性, 改善IR, 抑制炎症反应	[89]
参茸地黄汤	高脂(4周)+STZ(25 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	SD大鼠	ig, 4.5、1.5 g·kg <sup>-1</sup> , 4周	激活JAK2/STAT3信号通路, JAK2 ↑、STAT3 ↑, Beclin-1 ↓、LC3 II/I ↓, 介导细胞自噬, GLUT4 ↑, 改善IR	[96]
益糖康	高脂(4周)+STZ(45 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	SD大鼠	ig, 4 g·kg <sup>-1</sup> , 4周	激活PI3K/PKB信号通路, 增加GLUT4转位, GLUT4 ↑, 改善IR	[97]
降糖三好方	高脂(7周)+STZ(100 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	C57BL/6N小鼠	ig, 4.26 g·kg <sup>-1</sup> , 8周	激活AMPKα/SIRT1/PGC-1α信号通路, GLUT4 ↑, 增加胰岛素敏感性, 改善IR	[85]
大黄黄连泻心汤	高脂高糖(4周)+STZ(25 mg·kg <sup>-1</sup> ip 7天)	Wistar大鼠	ig, 10 g·kg <sup>-1</sup> , 4周	激活AMPK信号通路, p-AMPKα ↑、AMPKα ↑、PGC-1α ↑、GLUT4 mRNA ↑, 调节糖脂代谢, 改善IR	[98]
石榴花乙酸乙酯/正丁醇/水提取物	高脂(6周)+STZ(35 mg·kg <sup>-1</sup> ip 7天)	SD大鼠	ig, 250 mg·kg <sup>-1</sup> , 4周	激活PI3K/Akt信号通路, PPARγ ↑, 提高胰岛素敏感性, 改善IR, GLUT4 ↑, 促进葡萄糖转运, 提高葡萄糖利用率	[99]
荔枝核乙醇(75%)提取物	高脂(8周)+STZ(30 mg·kg <sup>-1</sup> ip 2周)	SD大鼠	ig, 1.87、0.47 g·kg <sup>-1</sup> , 4周	PTP1B mRNA ↓、GRP78 mRNA ↓、CHOP mRNA ↓, 调节糖脂代谢, 改善IR	[79]
红参水提取物	-	ob/ob小鼠	po, 含0%、0.5%、1.0%的水, 16周	GLUT1 mRNA ↑、GLUT4 mRNA ↑、PPAR-γ mRNA ↑、PEPCK mRNA ↑, 增强胰岛素敏感性, 改善IR	[86]
知母多糖	STZ(60 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	SD大鼠	ig, 200、100、50 mg·kg <sup>-1</sup> , 28天	p-IRS1 ↓, Glut4 ↑, 改善IR; IL-6 ↓、TNF-α ↓, 抑制炎症反应, MDA ↓、CAT ↑、SOD ↑, 缓解氧化应激损伤	[91]
黄精多糖	高脂(50周)	BALB/c小鼠	ig, 500 mg·kg <sup>-1</sup> , 8周	IRS-2 ↑, 促进胰岛素信号转导, 改善IR, 抑制NF-κB-iNOS-NO信号通路, 缓解氧化应激损伤	[83]
薯蓣皂苷	高脂(4周)+STZ(2.5 g·L <sup>-1</sup> ip 1天)	SD大鼠	ig, 20、10、5 mg·kg <sup>-1</sup> , 4周	激活SIRT1/FoxO1信号通路, SIRT1 ↑, FoxO1 ↓, 减少细胞自噬, 改善IR	[94]
葛根素	高脂(10周)+STZ(100 mg·kg <sup>-1</sup> ip 1次)	C57BL/6J小鼠	ig, 200、100、50 mg·kg <sup>-1</sup> , 8周	调节Fetuin B-AMPK/ACC信号通路, 改善IR	[93]
甘草总黄酮	高脂(4周)+STZ(30 mg·kg <sup>-1</sup> ip 1周)	C57BL/6J小鼠	ig, 300、200、100 mg·kg <sup>-1</sup> , 4周	GLUT4 mRNA ↑, 增加胰岛素敏感性, 改善IR, SOD ↑、GSH ↑、CAT ↑、MDA ↓, 缓解氧化应激损伤	[88]
南苜蓿总皂苷	高脂高糖(30天)+STZ(30 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	SD大鼠	ig, 1.4、0.7 g·kg <sup>-1</sup> , 30天	p-PI3K ↑、p-AKT ↑、PI3K ↑、AKT ↑、GLUT4 ↑, 促进胰岛素的信号传导, 改善IR, MDA ↓、SOD ↑、GSH-Px ↑, 减轻氧化应激损伤, IL-1β ↓、TNF-α ↓, 减轻炎症反应	[100]

下转续表

续表

中药复方/中药单味药/活性成分	造模方法	模型动物	给药方式/剂量/周期	药效机制	参考文献
木瓜总皂苷	-	db/db 小鼠	ig, 120、60、30 mg·kg <sup>-1</sup> , 3周	激活 IRS-1/PI3K/Akt 信号通路, p-IRS1 ↑、p-PI3K ↑、p-Akt ↑, GLUT4 ↑, 促进葡萄糖摄取利用, 改善 IR	[92]
双脱甲氧基姜黄素	-	db/db 小鼠	ig, 15 mg·kg <sup>-1</sup> , 6周	激活 AMPK/AS160/GLUT4 信号通路, G6Pase ↓、PEPCK ↓、p-AMPK ↑、PM-GLUT4 ↑、p-AS160 ↑, 调节糖脂代谢, 改善 IR	[101]
橄榄苦甙	-	db/db 小鼠	ig, 50 mg·kg <sup>-1</sup> , 4周	InsR ↑、IRS1 ↑、GLUT2 mRNA ↑, 增加胰岛素敏感性, 改善 IR	[102]
灵芝蛋白多糖	-	ob/ob 小鼠	ig, 400、300、150 mg·kg <sup>-1</sup> g, 4周	PTP1B mRNA ↓、p-IRS1 ↑、p-PI3K ↑、p-Akt ↑、p-AMPK ↑、GLUT4 ↑, 提高胰岛素敏感性, 改善 IR	[80]

注: ↑表示促进、增加; ↓表示抑制、减少; ip表示腹腔注射; iv表示尾静脉注射; ig表示灌胃。

表5 中药通过抑制糖苷酶活性发挥降血糖作用的实验研究总结

中药复方/中药单味药/活性成分	造模方法	模型动物	给药方式/剂量/周期	药效机制	参考文献
连翘乙酸乙酯提取物	STZ(180 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	KM 小鼠	ig, 200、100、50 mg·kg <sup>-1</sup> , 28天	抑制 α-淀粉酶活性, PDX-1 mRNA ↑、INS-1 ↑、INS2 ↑, 促进胰岛 β 细胞分化, 抑制其凋亡, 促进胰岛素分泌, MDA ↓、SOD ↑、CAT ↑、GSH-Px ↑, 缓解氧化应激损伤	[114]
蒲公英水提取物	ALX(150 mg·kg <sup>-1</sup> iv 2天)	Wistar 白化病大鼠	ig, 300、200 mg·kg <sup>-1</sup> , 7天	抑制 α-葡萄糖苷酶活性, SOD ↑、CAT ↑、GSH-Px ↑、MDA ↓, 缓解氧化应激损伤, 保护胰岛细胞功能	[105]
党参乙醇(95%)提取物	ALX(60 mg·kg <sup>-1</sup> iv 3天)	KM 小鼠	ig, 400、200 mg·kg <sup>-1</sup> , 1次	抑制 α-葡萄糖苷酶活性	[104]
芦莉草水/乙醇(95%)提取物	高脂(11周)+STZ(28 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	Wistar 大鼠	ig, 400、100 mg·kg <sup>-1</sup> , 4周	抑制 α-葡萄糖苷酶活性, IL-1β ↓、TNF-α ↓, 抑制炎症反应, 改善 IR	[103]
黄芪多糖	高脂(8周)+STZ(30 mg·kg <sup>-1</sup> ip 1周)	SD 大鼠	ig, 700 mg·kg <sup>-1</sup>	抑制 α-葡萄糖苷酶活性, 降低餐后血糖	[108]
罗汉果皂苷	高脂(4周)+STZ(100 mg·kg <sup>-1</sup> ip 1次)	KM 小鼠	ig, 200、100 mg·kg <sup>-1</sup> , 1周	抑制 α-葡萄糖苷酶活性, GLP-1 ↑, 增加胰岛素分泌	[109]
黄精皂苷	高脂高糖(20天)+STZ(35 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	ICR 小鼠	ig, 2、1.5、1 g·kg <sup>-1</sup> , 5周	抑制 α-淀粉酶和 α-葡萄糖苷酶活性, 益生菌 ↑、有害菌 ↓, 调节肠道菌群	[110]
白扁豆总皂苷	-	db/db 小鼠	ig, 40 mg·kg <sup>-1</sup> , 4周	抑制 α-葡萄糖苷酶活性, 修复损伤的胰腺细胞	[115]
桔梗皂苷	-	db/db 小鼠	ig, 5 mg·kg <sup>-1</sup> , 6周	抑制 α-淀粉酶和 α-葡萄糖苷酶活性, G6Pase ↓、GK mRNA ↓, 抑制糖异生	[112]

注: ↑表示促进、增加; ↓表示抑制、减少; ip表示腹腔注射; iv表示尾静脉注射; ig表示灌胃。

表6 中药通过缓解氧化应激损伤发挥降血糖作用的实验研究总结

中药复方/中药单味药/活性成分	造模方法	模型动物	给药方式/剂量/周期	药效机制	参考文献
藿朴夏苓汤	STZ(65 mg·kg <sup>-1</sup> ip 2天)	SD大鼠	ig, 2、1、0.5 g·kg <sup>-1</sup> , 4周	MDA ↓、NO ↓、GSH ↑、SOD ↑, PDX-1 ↑, 缓解氧化应激损伤, 修复胰岛β细胞结构和功能	[127]
参芪复方	高脂(6周)	GK大鼠	ig, 1.44 g·kg <sup>-1</sup> , 35天	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ↓、MDA ↓、CAT ↑、SOD ↑, 减轻氧化应激损伤, 改善IR	[143]
竹叶石膏汤	高脂(2月)+STZ(30 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	SD大鼠	ig, 14.4、7.2、3.6 g·kg <sup>-1</sup> , 8周	SOD ↑、MDA ↓, 缓解氧化应激损伤, 改善IR	[144]
知柏地黄汤	高脂高糖(8周)+STZ(50 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	SD大鼠	ig, 3.8 g·kg <sup>-1</sup> , 8周	MDA ↓、SOD ↑、GSH-Px ↑, 减轻氧化应激损伤, TNF-α ↓、IL-6 ↓, 抑制炎症反应, 修复胰岛β细胞功能	[145]
大柴胡汤	高脂高糖(4周)+STZ(25 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	SD大鼠	ig, 10.1 g·kg <sup>-1</sup> , 8周	ROS ↓、SOD ↑、MDA ↓, 缓解氧化应激损伤, PDX-1 mRNA ↑、MaFA mRNA ↑, 保护胰岛细胞结构和功能	[146]
葛根苓连汤	-	db/db小鼠	ig, 31.9、19.1、6.9 g/kg, 12周	激活 AMPK/SIRT1 信号通路, FoxO1 ↓、ROS ↓, 缓解氧化应激损伤, 改善IR	[128]
酒蒸黄连水提取物	STZ(40 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	Wistar大鼠	ig, 0.83、0.42、0.21 g·kg <sup>-1</sup> , 28天	SOD ↑、GSH-Px ↑、MDA ↓、NO ↓、NOS ↓、ROS ↓, 缓解氧化应激损伤, 保护胰岛β细胞	[131]
红景天乙醇(70%)提取物	STZ(120 mg·kg <sup>-1</sup> ip 1次)	KM小鼠	ig, 1000、500、250 mg·kg <sup>-1</sup> , 4周	MDA ↓、SOD ↑, 缓解氧化应激损伤, 减轻脏器肿大	[147]
紫苏叶乙醇(70%)提取物	STZ(50 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	KM小鼠	ig, 400、200 mg·kg <sup>-1</sup> , 4周	SOD ↑、CAT ↑、MDA ↓, 缓解氧化应激损伤, 减轻脏器损伤	[148]
荆黄水提取物	高脂(4周)+STZ(35 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	Wistar白化病大鼠	ig, 500、250、125 mg·kg <sup>-1</sup> , 28天	SOD ↑、CAT ↑、MDA ↓, 缓解氧化应激损伤, 提高胰岛素敏感性, 改善糖脂代谢	[149]
僵蚕乙醇(70%)提取物	高脂(6周)+STZ(40 mg·kg <sup>-1</sup> ip 1周)	SD大鼠	ig, 1、0.5 g·kg <sup>-1</sup> , 4周	MDA ↓、TNF-α ↓、SOD ↑, 抑制炎症反应, 缓解氧化应激损伤, 改善IR和胰岛细胞功能	[150]
生/熟地黄水提取物	高脂(10周)+STZ(100 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	C57BL/6小鼠	ig, 15、5 g·kg <sup>-1</sup> , 4周	激活 Nrf2 信号通路, Nrf2 ↑、HO-1 ↑, 缓解氧化应激损伤, TLR4 ↓、NLRP3 ↓, 抑制炎症反应	[120]
泽泻乙酸乙酯提取物	高脂高糖(4周)+STZ(30 mg·kg <sup>-1</sup> ip 7天)	SD大鼠	ig, 100、50、20 mg·kg <sup>-1</sup> , 4周	MDA ↓、SOD ↑、GSH-Px ↑, 减轻氧化应激损伤, TNF-α ↓、IL-6 ↓, 抑制炎症反应	[151]
洋甘菊乙醇(70%)提取物	高脂高糖(4周)+STZ(150 mg·kg <sup>-1</sup> ip 1次)	昆明小鼠	ig, 971、485、243 mg·kg <sup>-1</sup> , 14天	SOD ↑、GSH-Px ↑、MDA ↓, 缓解氧化应激损伤	[152]
绞股蓝皂苷	STZ(60 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	Wistar大鼠	ig, 400、200 mg·kg <sup>-1</sup> , 40天	激活 Nrf2 信号通路, MDA ↓、SOD ↑、GSH-Px ↑, 减轻氧化应激损伤	[122]
铁皮石斛多糖	STZ(50 mg·kg <sup>-1</sup> ip 5天)	Wistar大鼠	ig, 160、80、40、20 mg·kg <sup>-1</sup> , 8周	MDA ↓、SOD ↑、CAT ↑, 缓解氧化应激损伤, IL-6 ↓、TNF-α ↓, 抑制炎症反应	[136]

下转续表

续表

中药复方/中药单味药/活性成分	造模方法	模型动物	给药方式/剂量/周期	药效机制	参考文献
紫苏叶多糖	STZ(60 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	KM小鼠	ig, 400、200 mg·kg <sup>-1</sup> , 28天	SOD ↑、CAT ↑、GSH-Px ↑、PI3K ↑、p-AKT ↑、GLUT4 ↑, 缓解氧化应激损伤, 调节糖代谢	[153]
葛根总黄酮	STZ(150 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	KM小鼠	ig, 240、160、80 mg·kg <sup>-1</sup> , 14天	GSH-Px ↑、SOD ↑、ROS ↓、MDA ↓, 缓解氧化应激损伤, 减少脂毒性, 逆转胰岛β细胞损伤	[154]
知母皂苷	高脂(11周)	SD大鼠	ig, 0.4、0.2、0.1 mg·kg <sup>-1</sup> , 11周	激活Nrf2/ARE信号通路, Nrf2 ↑、HO-1 ↑、NQO-1 ↑、ROS ↓、MDA ↓、GSH-Px ↑, 减轻氧化应激损伤, 激活IRS-1/PI3K/Akt信号通路, 增加胰岛素敏感性, 改善IR, 抑制糖异生	[125]
黄连素	高脂(5周)+STZ(25 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	Wistar大鼠	ig, 25 mg·kg <sup>-1</sup> , 20周	激活Nrf2信号通路, Nrf2 ↑、HO1 mRNA ↑、SOD ↑、CAT ↑、GSH-Px ↑、MDA ↓, 缓解氧化应激损伤	[123]
玄参多糖	高脂(4周)+STZ(30 mg·kg <sup>-1</sup> iv 3天)	Wistar大鼠	ig, 320、160、80 mg·kg <sup>-1</sup> , 6周	MDA ↓、CAT ↑、SOD ↑、GSH-Px ↑, 减轻氧化应激损伤, 激活IRS2/PI3K/Akt信号通路, PPAR-γ ↑、GLUT4 ↑, 调节糖脂代谢, 改善IR	[155]
南首蓂总皂苷	高脂(4周)+STZ(30 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	SD大鼠	ig, 2.8、1.4、0.7 g·kg <sup>-1</sup> , 4周	SOD ↑、MDA ↓, 缓解氧化应激损伤, 增加胰岛素敏感性, 改善IR, 保护胰岛细胞功能, 促进胰岛素分泌	[156]
人参皂苷Rh4	高脂(4周)+STZ(30 mg·kg <sup>-1</sup> ip 4天)	C57BL/6J小鼠	ig, 40、20 mg·kg <sup>-1</sup> , 4周	激活Nrf2/ARE信号通路, Nrf2 ↑、HO-1 ↑、NQO-1 ↑、GCLC ↑、SOD ↑、CAT ↑、GSH-Px ↑, 缓解氧化应激损伤, 促进胰岛素分泌增加	[124]
黄芪多糖	高糖高脂(8周)+STZ(25 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	Wistar大鼠	ig, 400、200 mg·kg <sup>-1</sup> , 12周	激活Nrf2/HO-1信号通路, Nrf2 ↑、HO-1 ↑、SOD ↑、MDA ↓, 缓解氧化应激损伤	[121]
人参皂苷Rb1	高脂高糖(4周)+STZ(35 mg·kg <sup>-1</sup> ip 5天)	SD大鼠	ig, 45、30、15 mg·kg <sup>-1</sup> , 4周	MDA ↓、CAT ↑、SOD ↑、GSH-Px ↑, 减轻氧化应激损伤, TNF-α ↓、IL-6 ↓, 减轻炎症反应	[138]
翻白草总黄酮	-	db/db小鼠	ig, 400、100 mg·kg <sup>-1</sup> , 4周	激活PI3K/Akt信号通路, SOD ↑、MDA ↓, 缓解氧化应激损伤, 改善IR	[157]

注: ↑表示促进、增加; ↓表示抑制、减少; ip表示腹腔注射; iv表示尾静脉注射; ig表示灌胃。

## 2.5 缓解氧化应激损伤

氧化应激是指机体受到刺激产生过多自由基, 超过自身清除能力, 导致机体氧化还原系统失衡, 是影响DM及其并发症发生、发展的重要因素。长期高糖高脂饮食产生大量超出机体清除能力的活性氧(ROS), 损伤胰岛β细胞结构及功能, 导致胰岛素分泌障碍, 还可阻碍胰岛素信号转导, 产生IR, 进而引起血糖升高<sup>[116]</sup>。研究发现, 米托醌-三苯基膦(MitoQ-TPP)

等线粒体靶向抗氧化剂和硒纳米点(sent)等抗氧化剂前药, 可降低氧化应激, 修复损伤的胰岛β细胞, 增加胰岛素分泌, 以延缓DM发展及其并发症的发生<sup>[117-118]</sup>。但由于部分抗氧化剂是有害的, 甚至会因对ROS的非选择性清除而加剧DM的发生发展, 故探索新的抗氧化治疗途径十分重要, 中药在此方面具有独特优势。核因子E2相关因子2(Nrf2)/抗氧化反应元件(ARE)信号通路是抗氧化应激的敏感信号通路之一<sup>[119]</sup>, 中药可

表7 中药通过抑制炎症反应发挥降血糖作用的实验研究总结

中药复方/中药单味药/活性成分	造模方法	模型动物	给药方式/剂量/周期	药效机制	参考文献
葛根芩连汤	高脂(2周)	KK-Ay 小鼠	ig, 1.82、0.45 g·kg <sup>-1</sup> , 8周	TNF-α ↓、IL-6 ↓、TLR4 ↓、NF-κB ↑、IKKβ ↑、GLUT4 ↑, 抑制炎症反应, 改善IR	[172]
沙参麦冬汤	高脂高糖(8周)+STZ(25 mg·kg <sup>-1</sup> ip 1周)	SD大鼠	ig, 9.4 g·kg <sup>-1</sup> , 8周	TNF-α ↓、IL-1β ↓、IL-6 ↓、hs-CRP ↓, 抑制炎症反应, MDA ↓、SOD ↑、CAT ↑, 减轻氧化应激损伤, 改善IR	[171]
一贯煎	高脂高糖(7周)+STZ(30 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	SD大鼠	ig, 16、8 g·kg <sup>-1</sup> , 3周	抑制NF-κB信号通路, NF-κB ↓、TNF-α ↓、IRS2 ↑, 抑制炎症反应, 改善IR	[159]
龙眼叶乙酸乙酯提取物	高脂(4周)+STZ(50 mg·kg <sup>-1</sup> ip 1周)	SD大鼠	ig, 32、16、10.7 g·kg <sup>-1</sup> , 28天	TNF-α ↓、IL-6 ↓, 修复胰岛细胞损伤, 抑制炎症反应, SOD ↑、MDA ↓, 缓解氧化应激损伤	[181]
滇结香花正己烷提取物	高脂(4周)+STZ(50 mg·kg <sup>-1</sup> ip 5天)	C57BL/6J 小鼠	ig, 160、80、40 mg·kg <sup>-1</sup> , 4周	抑制JNK信号通路, p-AKT ↑、p-FOXO1 ↑、p-JNK ↑、ROS ↓、caspase-3 ↓, 抑制炎症反应, 减轻氧化应激损伤, 修复β细胞损伤	[167]
富硒黄芪水提取物	高脂高糖(4周)+STZ(25 mg·kg <sup>-1</sup> ip 1周)	SD大鼠	ig, 400、200、100 mg·kg <sup>-1</sup> , 4周	抑制JNK信号通路, p-IRS1 ↓、p-IKKβ ↓、p-JNK ↓、TNF-α ↓、IL-6 ↓、CRP ↓、IL-1β ↓, 抑制炎症反应, 促进胰岛素信号转导, 改善IR	[166]
余甘子水提取物	高脂高糖(4周)+STZ(35 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	SD大鼠	ig, 800、400、200 mg·kg <sup>-1</sup> , 4周	激活PPARγ/AMPK/NF-κB信号通路, PPARγ ↑、p-AMPK ↑、NF-κB ↓, 抑制炎症反应, 调节糖原代谢, 改善IR	[182]
白术乙醇(70%)提取物	-	db/db 小鼠	ig, 200、100、50 mg·kg <sup>-1</sup> , 3周	IL-1β ↓、TNF-α ↓, 抑制炎症反应, 改善肝脏损伤, 增强胰岛素敏感性, 改善IR	[175]
人参皂苷Rb1	STZ(60 mg·kg <sup>-1</sup> ip 5天)	SD大鼠	ig, 10 mg·kg <sup>-1</sup> , 4周	抑制JNK信号通路, JNK1 ↓、c-Jun ↓、IL-6 ↓、IL-1β ↓、TNF-α ↓, 改善糖脂代谢, 降低炎症反应	[170]
姬松茸多糖	STZ(60 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	SD大鼠	ig, 375、300、240 mg·kg <sup>-1</sup> , 1周	IL-6 ↓、CRP ↓、TNF-α ↓, 降低炎症反应, CD4 <sup>+</sup> ↑、CD8 <sup>+</sup> ↑, 增强免疫能力	[180]
白藜多糖	STZ(60 mg·kg <sup>-1</sup> ip 5天)	C57BL/6 小鼠	ig, 140、70、35 mg·kg <sup>-1</sup> , 6周	TNF-α ↓、IL-6 ↓、IL-10 ↓, 减轻炎症反应, SCFAs ↑, 改善肠道黏膜屏障	[178]
人参皂苷Rb2	高脂(9周)	C57BL/6J 小鼠	ig, 40 mg·kg <sup>-1</sup> , 10天	激活AKT通路, TNF-α ↓、MAPK ↓、NF-κB ↓, 抑制炎症反应, 改善糖代谢, 减轻IR	[87]
人参皂苷Rg1	高脂高糖(12周)	SD大鼠	ig, 50、25、10 mg·kg <sup>-1</sup> , 4周	IL-1β ↓、IL-6 ↓、TNF-α ↓、NF-κB ↓、G6Pase ↓、p-Akt ↑, 抑制炎症反应, 改善IR	[161]
五味子酸性多糖	高脂(4周)+STZ(30 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	SD大鼠	ig, 100、50、25 mg·kg <sup>-1</sup> , 8周	IL-1β ↓、IL-6 ↓、TNF-α ↓、NF-κB ↓、p-IRS1 ↑、p-PI3K ↑、p-AKT ↑, 抑制炎症反应	[177]

下转续表

续表

中药复方/中药单味药/活性成分	造模方法	模型动物	给药方式/剂量/周期	药效机制	参考文献
蒲黄总黄酮	高脂(6周)+STZ(35 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	SD大鼠	ig, 200 mg·kg <sup>-1</sup> , 4周	IL-6 ↓、TNF-α ↓、SOCS-3 ↓, 抑制炎症反应, 增加胰岛素敏感性	[183]
人参皂苷 Re	高脂高糖(8周)+STZ(50 mg·kg <sup>-1</sup> iv 4天)	Wistar大鼠	ig, 20 mg·kg <sup>-1</sup> , 8周	抑制 p38 MAPK、JNK 和 ERK1/2 信号通路, IL-6 ↓、NO ↑, 抑制炎症反应, 修复胰岛细胞功能	[169]
绞股蓝皂苷	高脂高糖(5周)+STZ(30 mg·kg <sup>-1</sup> ip 7天)	SD大鼠	ig, 200、100 mg·kg <sup>-1</sup> , 6周	抑制 NF-κB 信号通路, IL-1β ↓、IL-6 ↓、TNF-α ↓, 抑制炎症反应	[162]
黄芪甲苷	高脂高糖(6周)+STZ(35 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	SD大鼠	ig, 80 mg·kg <sup>-1</sup> , 8周	激活 AMPK/mTOR 通路, IL-6 ↓、TNF-α ↓, 抑制炎症反应, 改善 IR	[179]
当归多糖	高脂高糖(4周)+STZ(66 mg·kg <sup>-1</sup> ip 4天)	BALB/c 小鼠	ig, 100 mg·kg <sup>-1</sup> , 4周	减少 NF-κB 与 IκB 解离, 降低炎症因子的水平, 从而抑制炎症反应	[160]

注: ↑表示促进、增加; ↓表示抑制、减少; ip表示腹腔注射; iv表示尾静脉注射; ig表示灌胃。

通过激活该通路, 继而影响其下游因子的表达, 从而发挥抗氧化作用, 如生/熟地黄水提物<sup>[120]</sup>、黄芪多糖<sup>[121]</sup>、绞股蓝皂苷<sup>[122]</sup>、黄连素<sup>[123]</sup>、人参皂苷 Rh4<sup>[124]</sup>、知母皂苷<sup>[125]</sup>等。中药可通过减少体内丙二醛(MDA)含量, 减轻氧化应激对机体的损伤, 增加体内超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽(GSH)、过氧化物酶(GSH-Px)等抗氧化酶的活性, 增强抗氧化能力, 清除体内过多的自由基, 修复胰岛细胞结构和功能, 增加胰岛素分泌及信号转导, 降低血糖, 如半夏泻心汤<sup>[126]</sup>、藜朴夏苓汤<sup>[127]</sup>、葛根芩连汤<sup>[128]</sup>、蒲公英70%乙醇提取物<sup>[129]</sup>、慈姑叶75%乙醇提取物<sup>[130]</sup>、酒蒸黄连水提物<sup>[131]</sup>、宁夏枸杞水提物<sup>[132]</sup>、藏荆芥60%乙醇提取物<sup>[133]</sup>、党参多糖<sup>[134]</sup>、紫苏总黄酮<sup>[135]</sup>、铁皮石斛多糖<sup>[136]</sup>、苦瓜皂苷<sup>[137]</sup>、人参皂苷 Rb1<sup>[138]</sup>和 Rg1<sup>[139]</sup>、泽泻多糖<sup>[140]</sup>、太白榉木总皂苷<sup>[141]</sup>、罗汉果总皂苷<sup>[142]</sup>等。综上所述, 中药及复方可通过缓解氧化应激损伤, 减少 ROS 的生成, 降低 DM 及其并发症的风险, 具体见表 6。

## 2.6 抑制炎症反应

炎症反应通过各种刺激激活白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等促炎因子, 损坏胰岛β细胞功能或干扰胰岛素信号传导, 导致胰岛素分泌减少, 产生 IR, 使血糖升高。长期慢性炎症的 DM 的病理特征之一, IL-1、水杨酸盐等抗炎药可减轻 DM 炎症反应, 增加胰岛素敏感性, 改善 DM 症状<sup>[158]</sup>。核因子-κB(NF-κB)过度激活可促进炎症反应的发生, 中药及复方可通过抑制 NF-κB 的激活, 或减少其与 NF-κB 抑制蛋白(IκB)的解离来降低炎症因子水平, 促进胰岛素信号正常转导, 从而发挥降血糖作用, 如一贯煎<sup>[159]</sup>、当

归多糖<sup>[160]</sup>、人参皂苷 Rg1<sup>[161]</sup>、绞股蓝总皂苷<sup>[162]</sup>等。c-Jun 氨基末端激酶(JNK)信号通路可增加胰岛β细胞凋亡, 导致胰岛素分泌减少, 激活炎症因子, 阻碍胰岛素信号转导, 产生 IR, 使血糖升高<sup>[163]</sup>。丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路可促进炎症因子释放, 参与葡萄糖摄取、细胞凋亡等, 导致胰岛β细胞功能障碍, 胰岛素合成减少, 使血糖升高<sup>[164]</sup>。研究发现, 糖通饮<sup>[165]</sup>、富硒黄芪水提物<sup>[166]</sup>、滇结香花正己烷提取物<sup>[167]</sup>及人参皂苷 Rg3<sup>[168]</sup>、Re<sup>[169]</sup>、Rb1<sup>[170]</sup>等可通过抑制 JNK 或 MAPK 信号通路, 降低炎症因子水平, 修复胰岛β细胞功能, 促进胰岛素信号转导, 降低血糖。此外, 沙参麦冬汤<sup>[171]</sup>、葛根芩连汤<sup>[172]</sup>、芦莉草95%乙醇提取物<sup>[103]</sup>、珍珠粟70%乙醇提取物<sup>[173]</sup>、仙灵脾水提物<sup>[174]</sup>、白术70%乙醇提取物<sup>[175]</sup>、枸杞多糖<sup>[176]</sup>、五味子酸性多糖<sup>[177]</sup>、白藜多糖<sup>[178]</sup>、黄芪甲苷<sup>[179]</sup>、姬松茸多糖<sup>[180]</sup>等均可通过降低 IL-1β、IL-6、IL-10、TNF-α 等炎症因子的水平, 改善慢性炎症, 从而修复胰岛β细胞损伤, 改善血糖水平。综上所述, 中药及复方可通过抑制炎症反应, 改善胰岛β细胞功能或 IR, 从而发挥降血糖作用, 具体见表 7。

## 2.7 调节肠道菌群

肠道菌群是位于肠道内的微生物群落, 主要由厚壁菌、拟杆菌、变形杆菌和放线杆菌组成, 正常情况下这些菌群与肠道微环境存在动态平衡。肠道微生态失衡将会影响机体肠道通透性、糖脂代谢、炎症反应等, 从而促进 DM 的发生发展<sup>[184]</sup>。研究发现, 益生菌、益生元、合生菌和后生物制剂(PPSP)等肠道菌群调节剂可调节 DM 患者肠道菌群失衡, 改善糖化血红蛋白和空腹胰岛素水平, 缓解 DM 症状<sup>[185-186]</sup>。可见, 调节肠

表8 中药通过调节肠道菌群发挥降血糖作用的实验研究总结

中药复方/中药单味药/ 活性成分	造模方法	模型动物	给药方式/剂量/周期	药效机制	参考文献
参芪复方	高脂(4周)	GK大鼠	ig, 5.328 g·kg <sup>-1</sup> , 8周	拟杆菌门/厚壁菌门↓, 有益菌↑、有害菌↓, 调节肠道菌群, 改善糖脂代谢	[195]
葛根苓连汤	高脂(4周)+STZ (30 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	Wistar大鼠	ig, 25 g·kg <sup>-1</sup> , 12周	SCFAs产生菌↑、抗炎菌↑, 调节肠道微生物群的结构, 保护胰岛功能, 恢复肠道通透性, 抑制炎症	[188]
泻心汤	高脂(4周)+STZ (40 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	SD大鼠	ig, 10 g·kg <sup>-1</sup> , 6周	SCFAs↑, 抗炎菌↑, 调节肠道微生物群的结构, 抑制炎症反应	[189]
薏苡附子败酱散	高脂(4周)+STZ (130 mg·kg <sup>-1</sup> ip 5天)	C57BL/6J 小鼠	ig, 0.6 g·kg <sup>-1</sup> , 28天	乳酸杆菌↑、双歧杆菌↑, 调节肠道菌群, LPS↓, IL-6↓, 抑制炎症反应, 改善糖脂代谢	[214]
升降散	高脂高糖(8周)+STZ (30 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	SD大鼠	ig, 3.012、1.506、0.753 g·kg <sup>-1</sup> , 6周	双歧杆菌↑, 大肠杆菌↓, 调节肠道菌群, TNF-α↓、IL-6↓, 抑制炎症反应, 减轻IR, 增加胰岛素利用率	[202-203]
半夏泻心汤	高脂高糖(15天)+STZ (40 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	SD大鼠	ig, 12.8、6.4 g·kg <sup>-1</sup> , 4周	有益菌↑、致病菌↓, 菌群多样性↑, SCFAs↑, 调节肠道菌群, 修复肠黏膜损伤, 改善肠道微环境	[204]
黄连解毒汤	-	db/db小鼠	ig, 2 g·kg <sup>-1</sup> , 12周	有益菌↑、有害菌↓, 改善肠道菌群失调, 改善IR	[205]
参连汤	-	db/db小鼠	ig, 4.55 g·kg <sup>-1</sup> , 8周	肠道菌群多样性和丰度↑, SCFAs↑, 调节肠道菌群, 缓解氧化应激损伤, 保护胰岛细胞功能	[215]
铁皮石斛水提物	STZ(120 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	C57BL/6J 小鼠	ig, 6、1.5 g·kg <sup>-1</sup> , 21天	增加肠道菌群的种类和数量, 改善肠道菌群, 提高免疫力	[207]
陈皮水提物	高脂(12周)	C57BL/6J 小鼠	ig, 10、5 g·kg <sup>-1</sup> , 3次/周, 12周	肠道菌群丰度和多样性↑, 厚壁菌门/拟杆菌门↓, 逆转肠道菌群紊乱	[196]
山茱萸乙醇(70%)提取物	高脂(4周)+STZ (40 mg·kg <sup>-1</sup> ip 5天)	ICR小鼠	ig, 400 mg·kg <sup>-1</sup> , 4周	肠道微生物群多样性和丰度↑, SCFAs↑, 改善肠道菌群	[190]
瓦尼桑黄乙醇(70%)提取物	高脂高糖(4周)+STZ (45 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	ICR小鼠	ig, 300、100 mg·kg <sup>-1</sup> , 4周	有益菌↑、有害菌↓, 改善肠道菌群, 激活PI3K-Akt信号通路, IL-6↓、IL-10↓、TNF-α↓, 抑制炎症反应, 改善IR	[208]
葛根水提物	-	db/db小鼠	ig, 3.20、2.13、1.07 g·kg <sup>-1</sup> , 8周	肠道菌群丰度↑, 有益菌↑、有害菌↓, 调节肠道菌群, TNF-α↓, 抑制炎症反应, 修复胰岛损伤, 促进胰岛细胞增殖, 改善IR	[206]
酸浆果多糖	STZ(160 mg·kg <sup>-1</sup> ip 1次)	KM小鼠	ig, 100、50 mg·kg <sup>-1</sup> , 5周	乳酸菌↑、丁酸梭菌↑、拟杆菌↑、肠杆菌↓, 调节肠道菌群	[211]
小檗碱	高脂(28周)	Wistar大鼠	ig, 200 mg·kg <sup>-1</sup> , 8周	双歧杆菌↑、乳酸杆菌↑, 大肠杆菌↓, 调节肠道菌群, LPS↓, 缓解炎症	[212]
绞股蓝皂苷	高脂(12周)	C57BL/6J 小鼠	ig, 300、100 mg·kg <sup>-1</sup> , 12周	厚壁菌门/拟杆菌门↓, 嗜黏蛋白阿克曼菌↑, 改善IR	[197]
木通皂苷D	高脂(14周)	C57BL/6J 小鼠	ig, 150 mg·kg <sup>-1</sup> , 14周	抑制PPAR-γ/FABP4通路, 改善肠道屏障功能, 有害菌↓、有益菌↑, 调节肠道菌群	[210]

下转续表

续表

中药复方/中药单味药/ 活性成分	造模方法	模型动物	给药方式/剂量/周期	药效机制	参考文献
青钱柳多糖	高脂(6周)+STZ (35 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	SD大鼠	ig, 400 mg·kg <sup>-1</sup> , 6周	激活 SCFA-GLP1/PYY 信号通路, SCFAs 产生菌↑、SCFAs↑, 调节肠道菌群, 改善 IR	[194]
灵芝多糖	高脂(4周)+STZ (35 mg·kg <sup>-1</sup> ip 14天)	SD大鼠	ig, 400 mg·kg <sup>-1</sup> , 4周	有害细菌↓、有益菌↑, 改善肠道菌群紊乱和炎症物质代谢	[213]
桑枝低聚糖	高脂(30天)+STZ (100 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3次)	KM小鼠	ig, 800、400、200 mg·kg <sup>-1</sup> , 4周	厚壁菌门↓, 拟杆菌门↑, 改善肠道菌群, SOD↑、GSH↑、MDA↓, 缓解氧化应激损伤, 改善 IR	[201]
紫花苜蓿籽多糖	高脂(4周)+STZ (100 mg·kg <sup>-1</sup> ip 2次)	KM小鼠	ig, 140、70、35 mg·kg <sup>-1</sup> , 4周	厚壁菌/拟杆菌↓, SCFAs↑, 调节肠道菌群, SOD↑、CAT↑、MDA↓, 缓解氧化应激损伤, IL-1β↓、IL-6↓、TNF-α↓, 抑制炎症反应, 调控 PI3K/AKT 信号通路, p-Akt↑、GLUT4↑, 改善 IR	[198]
山药多糖	高脂(4周)+STZ (40 mg·kg <sup>-1</sup> ip 5天)	C57BL/6J 小鼠	ig, 400、/200、100 mg·kg <sup>-1</sup> , 6周	肠道菌群数量及多样性↑, 厚壁菌门/拟杆菌门↓, 有益菌↑、有害菌↓, SCFAs↑, 改善糖脂代谢紊乱及 IR	[193]
人参皂苷 T19	高脂(6周)+STZ (50 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	C57BL/6J 小鼠	ig, 60、30 mg·kg <sup>-1</sup> , 6周	厚壁菌门/拟杆菌门↓, 毛螺旋菌科↑, 改善肠道菌群紊乱, 调节糖脂代谢	[200]
黑灵芝多糖	高脂高糖(8周)+STZ (30 mg·kg <sup>-1</sup> ip 3天)	Wistar大鼠	ig, 100、50、25 mg·kg <sup>-1</sup> , 4周	有益菌↑、有害菌↓, 调节肠道菌群, SCFAs↑, 改善 IR	[192]
苦瓜多糖	高脂高糖(8周)+STZ (30 mg·kg <sup>-1</sup> iv 1周)	Wistar大鼠	ig, 200、100、50 mg·kg <sup>-1</sup> , 4周	肠道微生物群多样性和丰度↑, SCFAs↑, 改善肠道菌群	[191]
黄芪多糖	-	db/db小鼠	ig, 600 mg·kg <sup>-1</sup> , 16天	重塑肠道菌群, 有益菌↑、有害菌↓, SCFAs↑, GLP-1↑, 改善肠道完整性	[216]
桑葚多糖	-	db/db小鼠	ig, 800、500、200 mg·kg <sup>-1</sup> , 8周	有益菌↑, 改善肠道菌群, MDA↓、SOD↑、CAT↑、GSH-Px↑, 缓解氧化应激损伤	[209]
人参皂苷 Rg5	-	db/db小鼠	ig, 90 mg·kg <sup>-1</sup> , 4周	厚壁菌门/拟杆菌门↓, 修复肠屏障功能, 逆转肠道微生物群的失调	[199]

注: ↑表示促进、增加; ↓表示抑制、减少; ip表示腹腔注射; iv表示尾静脉注射; ig表示灌胃。

道菌群可以有效延缓 DM 的发生发展, 这也是探索中药降血糖机制的一个重要靶点。肠道菌群发酵产生短链脂肪酸(SCFAs), 其通过降低肠道通透性、抑制促炎因子生成等保护肠道屏障, 并降低食欲、改善 IR 及胰岛细胞功能<sup>[187]</sup>, 中药可通过增加 SCFAs 产生菌的数量, 提高 SCFAs 的产生, 降低血糖水平, 如葛根芩连汤<sup>[188]</sup>、泻心汤<sup>[189]</sup>、山茱萸 70% 乙醇提取物<sup>[190]</sup>、苦瓜多糖<sup>[191]</sup>、黑灵芝多糖<sup>[192]</sup>、黄精皂苷<sup>[110]</sup>、山药多糖<sup>[193]</sup>、白藜多糖<sup>[178]</sup>、青钱柳多糖<sup>[194]</sup>等。DM 患者肠道微生态失衡,

具体表现为肠道菌群功能紊乱、菌群数量和多样性降低、有益菌减少和有害菌出现或增多等。研究发现, 参芪复方<sup>[195]</sup>、陈皮水提取物<sup>[196]</sup>、绞股蓝皂苷<sup>[197]</sup>、紫花苜蓿籽多糖<sup>[198]</sup>、人参皂苷 Rg5<sup>[199]</sup>和 T19<sup>[200]</sup>、桑枝低聚糖<sup>[201]</sup>等均通过降低肠道中厚壁菌门/拟杆菌门的比例, 调节肠道菌群, 改善糖脂代谢, 降低血糖。此外, 升降散<sup>[202-203]</sup>、半夏泻心汤<sup>[204]</sup>、黄连解毒汤<sup>[205]</sup>、葛根水提取物<sup>[206]</sup>、铁皮石斛水提取物<sup>[207]</sup>、瓦尼桑黄 70% 乙醇提取物<sup>[208]</sup>、桑葚多糖<sup>[209]</sup>、木通皂苷 D<sup>[210]</sup>、酸浆果多糖<sup>[211]</sup>、黄

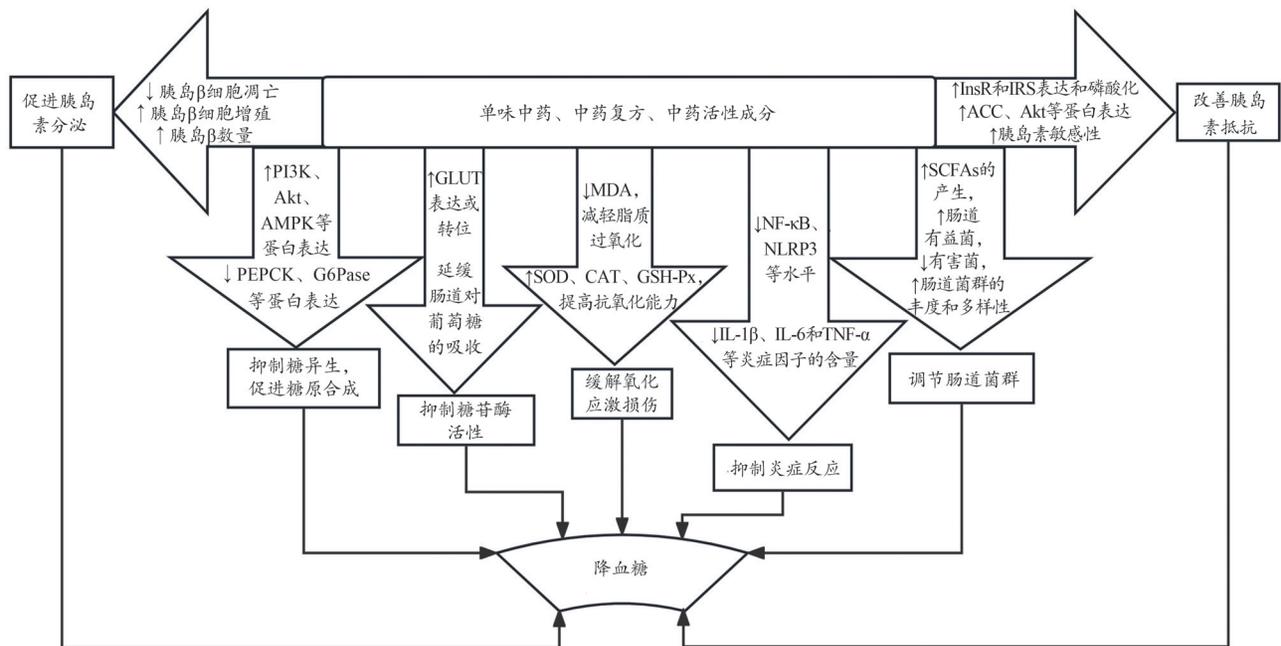


图1 中药及复方降血糖的主要作用机制

注：↑表示上调、促进、增加；↓表示下调、抑制、减少。

精皂苷<sup>[110]</sup>、小檗碱<sup>[212]</sup>、灵芝多糖<sup>[213]</sup>等均可增加有益菌丰度,降低有害菌丰度,重塑肠道菌群,抑制炎症反应,改善糖脂代谢,进而发挥降血糖作用。综上所述,中药及复方可通过增加拟杆菌、厚壁菌、乳酸菌等有益菌丰度,减少肠球菌、梭杆菌等有害菌丰度,调节肠道菌群紊乱,增加 SCFAs 的含量,从而发挥降血糖作用,具体见表8,图1。

### 3 总结

DM 已成为严重危害人类健康的主要疾病之一,但DM特别是T<sub>2</sub>DM 现有药物治疗方式并不理想,需终身服药。中药及复方防治DM 已有数千年的历史,积累了大量的、丰富的临床用药经验。DM 发病机制复

杂,中医治疗DM 的核心和优势是辨证论治,中药及复方多靶点、多途径的治疗机制有望成为逆转高血糖的重要治疗手段,突破现有DM 治疗需终身服药的瓶颈问题。目前通过中医病证结合造模方式来评价中药及复方降血糖作用的研究较少,增加此方向的研究将有益于促进中西医联合用药治疗DM 作用机制的深入探究、加快促进具有治疗和预防DM 作用的中药新药的开发。此外,近年对于具有降血糖作用的多种常见中药活性成分的逐步揭示,并明确其主要通过调控PI3K/Akt、MAPK、NF-κB、Nrf2/ARE、JNK 等信号通路发挥降血糖作用,进一步探索和发现新通路有利于拓展DM 的治疗途径,为研究中药及复方治疗DM 的分子机制提供新思路。

### 参考文献

- Lopes A, Roque F, Morgado S, et al. Behavioral sciences in the optimization of pharmacological and non-pharmacological therapy for type 2 diabetes. *Behav Sci*, 2021, 11(11):153.
- Viigimaa M, Sachinidis A, Toumpourleka M, et al. Macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*, 2020, 18(2):110-116.
- Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, et al. Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*, 2020, 18(2):117-124.
- Tomic D, Shaw J E, Magliano D J. The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*, 2022, 18(9): 525-539.
- 李依诺, 谷峰, 杨宇峰, 等. 基于《黄帝内经》理论探究消渴病病因病机与治疗. *实用中医内科杂志*, 2022, 36(2):32-34.
- 张仕衡, 杨宇峰, 石岩. 消渴病之病因病机理论框架结构研究. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(9):79-81.

- 7 田文国, 刘毅, 盖晓红, 等. 地黄治疗 2 型糖尿病作用机制的研究进展. *中草药*, 2022, 53(23):7575-7584.
- 8 Padhi S, Nayak A K, Behera A. Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomedicine Pharmacother*, 2020, 131: 110708.
- 9 Furman B L. Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. *Curr Protoc Pharmacol*, 2015, 70:5.47.1-5.47.5.47.20.
- 10 Ighodaro O M, Adeosun A M, Akinloye O A. Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina*, 2017, 53(6):365-374.
- 11 朱金羽, 向星炜, 张景昊, 等. 不同剂量四氧嘧啶(Alloxan)对制备糖尿病小鼠模型的影响因素分析. *吉林医学*, 2019, 40(3):447-449.
- 12 Zhang Y, Wu Q, Liu J, et al. Sulforaphane alleviates high fat diet-induced insulin resistance via AMPK/Nrf2/GPx4 axis. *Biomedicine Pharmacother*, 2022, 152:113273.
- 13 赵悦. 长期高脂高糖饮食通过氧化应激诱发 2 型糖尿病的发病机制研究. 北京: 北京协和医学院博士学位论文, 2022.
- 14 de Leiva-Hidalgo A, de Leiva-Pérez A. Pancreatic extracts for the treatment of diabetes (1889-1914): acomatol. *Am J Ther*, 2020, 27(1): e1-e12.
- 15 Morales A P, Conde E G, López M G, et al. An improved method of 90% pancreatectomy using a low dose of streptozotocin at the pancreaticoduodenal artery results in a rapid diabetic stage in dogs. *Acta Diabetol*, 2005, 42(4):153-155.
- 16 李勇, 章乐虹. 胰腺大部切除术制作大鼠高血糖模型的实验研究. *中国医药导报*, 2011, 8(17):37-40.
- 17 Zhang Y, Wang M, Dong H, et al. Anti-hypoglycemic and hepatocyte-protective effects of hyperoside from *Zanthoxylum bungeanum* leaves in mice with high-carbohydrate/high-fat diet and alloxan-induced diabetes. *Int J Mol Med*, 2018, 41(1):77-86.
- 18 Graham M L, Schuurman H J. Validity of animal models of type 1 diabetes, and strategies to enhance their utility in translational research. *Eur J Pharmacol*, 2015, 759:221-230.
- 19 左心真, 王蒙蒙, 董晓. 2 型糖尿病小鼠模型的建立. *青岛农业大学学报(自然科学版)*, 2022, 39(4):259-264.
- 20 桑延霞, 张建军. 膳食联合 STZ 诱导胰岛素抵抗的 2 型糖尿病大鼠模型的建立. *广东药科大学学报*, 2019, 35(6):789-792, 808.
- 21 Nagao M, Esguerra J L S, Wendt A, et al. Selectively bred diabetes models: GK rats, NSY mice, and ON mice. *Methods Mol Biol*, 2020, 2128:25-54.
- 22 冯润, 蒋思旸, 吕晓锋, 等. 动物模型在糖尿病研究中的选择与应用. 2017 年第十五届中国北方实验动物科技年会论文集. 呼和浩特, 2017:47-52.
- 23 Nagao M, Asai A, Eliasson L, et al. Selectively bred rodent models for studying the etiology of type 2 diabetes: Goto-Kakizaki rats and Oikawa-Nagao mice. *Endocr J*, 2023, 70(1):19-30.
- 24 成龙, 申竹芳, 孙桂波, 等. 糖尿病动物模型研究进展及在中药研究中的应用. *药学学报*, 2015, 50(8):951-958.
- 25 Gheibi S, Kashfi K, Ghasemi A. A practical guide for induction of type-2 diabetes in rat: incorporating a high-fat diet and streptozotocin. *Biomedicine Pharmacother*, 2017, 95:605-613.
- 26 Xu J, Bartolome C L, Low C S, et al. Genetic identification of leptin neural circuits in energy and glucose homeostases. *Nature*, 2018, 556(7702):505-509.
- 27 Oakie A, Zhou L, Rivers S, et al. Postnatal knockout of beta cell insulin receptor impaired insulin secretion in male mice exposed to high-fat diet stress. *Mol Cell Endocrinol*, 2020, 499:110588.
- 28 许碧群. 2 型糖尿病(消渴病)中医证型分布规律的临床研究. 武汉: 湖北中医药大学硕士学位论文, 2020.
- 29 李敬林, 王太一, 王禄增, 等. 2 型糖尿病证病结合动物模型的研究. *中国比较医学杂志*, 2007, 17(8):473-475.
- 30 毛淑梅, 李承德, 王琳, 等. 黄芪多糖对糖尿病大鼠胰岛  $\beta$  细胞凋亡作用及机制的研究. *中国药理学通报*, 2009, 25(9):1227-1229.
- 31 唐思梦, 杨泽民, 陈伟强, 等. 黄芪多糖保护胰岛  $\beta$  细胞改善大鼠 2 型糖尿病. *第二军医大学学报*, 2017, 38(4):482-487.
- 32 龚光明, 刘樾, 张翕宇, 等. 参芪复方调控 PI3K/AKT/mTOR 信号通路改善糖尿病 GK 大鼠胰岛功能减少血糖波动的实验研究. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(9):173-176, 225.
- 33 Bhat G A, Khan H A, Alhomida A S, et al. GLP-I secretion in healthy and diabetic Wistar rats in response to aqueous extract of *Momordica charantia*. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1):162.
- 34 Zhang Y, Zhou G, Peng Y, et al. Anti-hyperglycemic and anti-hyperlipidemic effects of a special fraction of Luohanguo extract on obese T2DM rats. *J Ethnopharmacol*, 2020, 247:112273.
- 35 沙雯君, 徐碧林, 申甜, 等. 黄芪多糖对糖尿病大鼠胰岛功能及血清胰高血糖素样肽-1 水平的影响. *世界临床药物*, 2022, 43(3): 243-247.
- 36 Yang X, Lu F, Li L, et al. Wu-Mei-wan protects pancreatic  $\beta$  cells by inhibiting NLRP3 Inflammasome activation in diabetic mice. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1):35.
- 37 杜立娟, 吴倩, 倪青. 半夏泻心汤对糖尿病小鼠糖脂代谢及胰岛素分泌的影响. *北京中医药*, 2021, 40(3):246-249.
- 38 Luo J, Jin W, Jin M, et al. Jiedutongluotiaogan formula restores pancreatic function by suppressing excessive autophagy and endoplasmic reticulum stress. *Pharm Biol*, 2022, 60(1):1542-1555.
- 39 杨宏莉, 张宏馨, 卢淑兰, 等. 中药复方对 2 型糖尿病大鼠的胰腺中 Bcl-2、Bax 表达的影响. *时珍国医国药*, 2010, 21(6):1389-1391.
- 40 廖作庄, 徐灵源, 王金妮, 等. 肉桂多酚对链脲佐菌素致糖尿病小鼠的保护作用. *西安交通大学学报(医学版)*, 2019, 40(1):162-166.
- 41 Kalailingam P, Kannaian B, Tamilmanni E, et al. Efficacy of natural diosgenin on cardiovascular risk, insulin secretion, and beta cells in streptozotocin (STZ) -induced diabetic rats. *Phytomedicine*, 2014, 21(10):1154-1161.
- 42 王伟, 尚佳, 廖国玲, 等. 枸杞总黄酮提取物对 2 型糖尿病大鼠血糖、血脂的影响. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(1):17-20.
- 43 Li X W, Huang M, Lo K, et al. Anti-diabetic effect of a shihunine-rich extract of *Dendrobium loddigesii* on 3T3-L1 cells and db/db mice by

- up-regulating AMPK-GLUT4-PPAR $\alpha$ . *Molecules*, 2019, 24(14):2673.
- 44 李璐, 王威, 徐强, 等. 积雪草酸通过调控 TNF- $\alpha$ /Mfn2 通路改善 2 型糖尿病  $\beta$  细胞胰岛素分泌功能. *浙江大学学报(医学版)*, 2023, 52(2):185-194.
- 45 Zhuang M, Qiu H, Li P, *et al.* Islet protection and amelioration of type 2 diabetes mellitus by treatment with quercetin from the flowers of *Edgeworthia gardneri*. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12:955-966.
- 46 侯红瑞, 陈玲, 孙国勇, 等. 知母多糖对链脲佐菌素诱导糖尿病大鼠的降血糖作用. *食品工业科技*, 2018, 39(12):69-72, 78.
- 47 黄延芹. 健脾消渴方对 2 型糖尿病大鼠胰岛细胞分泌功能的影响. *中医杂志*, 2015, 56(3):249-252.
- 48 陈学麟, 胡剑卓. 基于网络药理学及实验验证探讨新加消渴方保护胰岛  $\beta$  细胞作用机制. *中国中医药信息杂志*, 2022, 29(6):20-28.
- 49 王芳, 姚敏娜, 张雅, 等. 基于 PI3K/Akt/FoxO1 信号通路探索白虎加人参汤对 2 型糖尿病大鼠胰腺组织的保护作用. *中成药*, 2022, 44(10):3315-3320.
- 50 罗园, 华桦, 曾安琪, 等. 变叶海棠提取物对链脲佐菌素所致糖尿病小鼠的作用研究. *中药药理与临床*, 2020, 36(1):115-120.
- 51 Bhattamisra S K, Koh H M, Lim S Y, *et al.* Molecular and biochemical pathways of catalpol in alleviating diabetes mellitus and its complications. *Biomolecules*, 2021, 11(2):323.
- 52 He L. Alterations of gut microbiota by overnutrition impact gluconeogenic gene expression and insulin signaling. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4):2121.
- 53 许光远, 张茁, 张晓明. 苦瓜提取物调节 ZDF 糖尿病大鼠糖异生的作用机制. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(16):65-71.
- 54 王春怡, 高颖, 李艳, 等. 黄芪散有效部位群对 II 型糖尿病大鼠肝糖原及糖异生酶的影响. *中药新药与临床药理*, 2018, 29(1):1-7.
- 55 韩思婕, 潘翔, 朱芊芊, 等. 茯苓多糖调节 2 型糖尿病模型大鼠肝脏糖异生的机制研究. *中国药房*, 2022, 33(13):1581-1587.
- 56 季天娇, 王中元, 朱云峰, 等. 黄芪甲苷调节 PI3K/Akt/FoxO1 通路抑制糖尿病大鼠肝糖异生. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(1):78-86.
- 57 Liu Y, Deng J, Fan D. Ginsenoside Rk3 ameliorates high-fat-diet/streptozotocin induced type 2 diabetes mellitus in mice via the AMPK/Akt signaling pathway. *Food Funct*, 2019, 10(5):2538-2551.
- 58 张汝学, 贾正平, 刘景龙, 等. 地黄寡糖对 2 型糖尿病大鼠肝脏糖代谢关键酶活性及基因表达的影响. *中草药*, 2012, 43(2):316-320.
- 59 Liu Y, Qiu Y, Chen Q, *et al.* Puerarin suppresses the hepatic gluconeogenesis via activation of PI3K/Akt signaling pathway in diabetic rats and HepG<sup>2</sup> cells. *Biomedicine Pharmacother*, 2021, 137: 111325.
- 60 Xia X, Yan J, Shen Y, *et al.* Berberine improves glucose metabolism in diabetic rats by inhibition of hepatic gluconeogenesis. *PLoS One*, 2011, 6(2):e16556.
- 61 Jiang S J, Dong H, Li J B, *et al.* Berberine inhibits hepatic gluconeogenesis via the LKB1-AMPK-TORC2 signaling pathway in streptozotocin-induced diabetic rats. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(25):7777-7785.
- 62 李丛宇, 曹世杰, 邱峰, 等. 常见甘味中药抗糖尿病作用机制研究进展. *中草药*, 2022, 53(11):3531-3537.
- 63 李慧, 刘军彤, 杨宇峰, 等. 基于 PI3K/Akt/FoxO1 信号通路研究中药益糖康对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢异常的影响. *辽宁中医药大学学报*, 2021, 23(9):28-32.
- 64 Bae U J, Choi E K, Oh M R, *et al.* *Angelica gigas* ameliorates hyperglycemia and hepatic steatosis in C57BL/KsJ-db/db mice via activation of AMP-activated protein kinase signaling pathway. *Am J Chin Med*, 2016, 44(8):1627-1638.
- 65 王静凤, 傅佳, 徐雷雷, 等. 日本刺参降血糖及对胰岛素信号通路的影响. *深圳大学学报(理工版)*, 2011, 28(2):172-177.
- 66 Rasineni K, Bellamkonda R, Singareddy S R, *et al.* Antihyperglycemic activity of *Catharanthus roseus* leaf powder in streptozotocin-induced diabetic rats. *Pharmacognosy Res*, 2010, 2(3):195-201.
- 67 Liao Z, Zhang J, Liu B, *et al.* Polysaccharide from okra (*Abelmoschus esculentus* (L.) moench) improves antioxidant capacity via PI3K/AKT pathways and Nrf2 translocation in a type 2 diabetes model. *Molecules*, 2019, 24(10):1906.
- 68 Jang S M, Kim M J, Choi M S, *et al.* Inhibitory effects of ursolic acid on hepatic polyol pathway and glucose production in streptozotocin-induced diabetic mice. *Metabolism*, 2010, 59(4):512-519.
- 69 Liu Y, Yang L, Zhang Y, *et al.* *Dendrobium officinale* polysaccharide ameliorates diabetic hepatic glucose metabolism via glucagon-mediated signaling pathways and modifying liver-glycogen structure. *J Ethnopharmacol*, 2020, 248:112308.
- 70 Yu L, Zhang J, Jiao J, *et al.* Effect of nano yam polysaccharide on the blood glucose and blood lipid in rats. *Pak J Pharm Sci*, 2020, 33(1): 481-487.
- 71 Lv L, Wu S Y, Wang G F, *et al.* Effect of astragaloside IV on hepatic glucose-regulating enzymes in diabetic mice induced by a high-fat diet and streptozotocin. *Phytother Res*, 2010, 24(2):219-224.
- 72 Li T, Chang R, Zhang H, *et al.* Water extract of *Potentilla discolor* bunge improves hepatic glucose homeostasis by regulating gluconeogenesis and glycogen synthesis in high-fat diet and streptozotocin-induced type 2 diabetic mice. *Front Nutr*, 2020, 7:161.
- 73 张金山, 张国范, 刘艳, 等. 丁香酚对 2 型糖尿病小鼠的降血糖作用及肝脏糖脂代谢信号转导通路调控. *中国药理学通报*, 2022, 38(12):1875-1881.
- 74 Liu J, Wang X, Chen Y P, *et al.* Maslinic acid modulates glycogen metabolism by enhancing the insulin signaling pathway and inhibiting glycogen phosphorylase. *Chin J Nat Med*, 2014, 12(4):259-265.
- 75 Yu H, Zheng L, Xu L, *et al.* Potent effects of the total saponins from *Dioscorea nipponica* Makino against streptozotocin-induced type 2 diabetes mellitus in rats. *Phytother Res*, 2015, 29(2):228-240.
- 76 Wu S Y, Wang G F, Liu Z Q, *et al.* Effect of geniposide, a hypoglycemic glucoside, on hepatic regulating enzymes in diabetic mice induced by a high-fat diet and streptozotocin. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30(2):202-208.
- 77 Bai X, Pei R, Lei W, *et al.* Antidiabetic effect of artemether in Db/Db mice involves regulation of AMPK and PI3K/akt pathways. *Front*

- Endocrinol*, 2020, 11:568864.
- 78 Behl T, Gupta A, Sehgal A, *et al.* Exploring protein tyrosine phosphatases (PTP) and PTP-1B inhibitors in management of diabetes mellitus. *Biomedicine Pharmacother*, 2022, 153:113405.
- 79 李常青, 廖向彬, 李小翠, 等. 荔枝核有效部位群改善实验性2型糖尿病胰岛素抵抗的作用及机制. *中药材*, 2015, 38(7):1466-1471.
- 80 Yang Z, Wu F, He Y, *et al.* A novel PTP1B inhibitor extracted from *Ganoderma lucidum* ameliorates insulin resistance by regulating IRS1-GLUT4 cascades in the insulin signaling pathway. *Food Funct*, 2018, 9(1):397-406.
- 81 Klomann S D, Mueller A S, Pallauf J, *et al.* Antidiabetic effects of bitter melon extracts in insulin-resistant db/db mice. *Br J Nutr*, 2010, 104(11):1613-1620.
- 82 Lee H A, Cho J H, Afanisa Q, *et al.* *Ganoderma lucidum* extract reduces insulin resistance by enhancing AMPK activation in high-fat diet-induced obese mice. *Nutrients*, 2020, 12(11):3338.
- 83 贾璐, 石洁, 段志倩, 等. 黄精多糖对高脂饲料诱发糖尿病小鼠糖代谢功能的影响. *中国医药导报*, 2017, 14(8):24-28.
- 84 Liu J, Zhang H R, Hou Y B, *et al.* Global gene expression analysis in liver of db/db mice treated with catalpol. *Chin J Nat Med*, 2018, 16(8):590-598.
- 85 Ye Z, Ma J, Liu Y, *et al.* Jiangtang Sanhao formula ameliorates skeletal muscle insulin resistance via regulating GLUT4 translocation in diabetic mice. *Front Pharmacol*, 2022, 13:950535.
- 86 Cheon J M, Kim D I, Kim K S. Insulin sensitivity improvement of fermented Korean Red Ginseng (*Panax ginseng*) mediated by insulin resistance hallmarks in old-aged ob/ob mice. *J Ginseng Res*, 2015, 39(4):331-337.
- 87 Dai S, Hong Y, Xu J, *et al.* Ginsenoside Rb2 promotes glucose metabolism and attenuates fat accumulation via AKT-dependent mechanisms. *Biomedicine Pharmacother*, 2018, 100:93-100.
- 88 Luo Z, Guo Z, Xiao T, *et al.* Enrichment of total flavones and licochalcone A from licorice residues and its hypoglycemic activity. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2019, 1114/1115:134-145.
- 89 田义龙, 赵静, 任艳青, 等. 栀子豉汤对胰岛素抵抗的改善作用及机制研究. *中药药理与临床*, 2010, 26(6):5-7.
- 90 Mao Z J, Xia W S, Chai F. Yunpi Heluo Decoction attenuates insulin resistance by regulating SIRT1-FoxO1 autophagy pathway in skeletal muscle of Zucker diabetic fatty rats. *J Ethnopharmacol*, 2021, 270:113828.
- 91 刘印, 陈兆杰. 知母多糖治疗糖尿病大鼠. *中成药*, 2017, 39(9):1761-1765.
- 92 Xu J, Wang S, Feng T, *et al.* Hypoglycemic and hypolipidemic effects of total saponins from *Stauntonia chinensis* in diabetic db/db mice. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(12):6026-6038.
- 93 高俊凤, 刘曼曼, 郭召平, 等. 葛根素通过Fetuin B-AMPK/ACC信号通路减轻2型糖尿病小鼠肝脏胰岛素抵抗. *南方医科大学学报*, 2021, 41(6):839-846.
- 94 魏桂梅, 任锬, 赵璐, 等. 薯蓣皂苷通过调控SIRT1-FoxO1-自噬通路减轻糖尿病大鼠胰岛素抵抗. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(2):303-310.
- 95 刘永生, 王金菊. 消渴方对2型糖尿病大鼠胰腺PI3K/Akt信号通路的影响. *中药材*, 2021, 44(3):697-700.
- 96 金美英, 潘韦韦, 崔镇海. 基于JAK2/STAT3信号通路探讨参茸地黄汤调控自噬改善糖尿病的作用机制. *世界科学技术-中医药现代化*, 2022, 24(12):4760-4767.
- 97 王莉, 石岩, 宗志红. 中药复方益糖康对2型糖尿病大鼠骨骼肌GLUT<sub>4</sub>含量的影响及转位机制研究. *中国中医基础医学杂志*, 2010, 16(12):1128-1131.
- 98 郝建华, 包毅敏, 包芸, 等. 大黄黄连泻心汤对2型糖尿病大鼠骨骼肌中AMPK $\alpha$ 、PGC-1 $\alpha$ 、GLUT4表达的影响. *中国医药导报*, 2019, 16(33):13-18.
- 99 李彤, 金晨, 熊瑶, 等. 石榴花不同萃取部位对胰岛素抵抗的影响及作用机制研究. *中国药理学通报*, 2020, 36(5):692-698.
- 100 程静, 吴涛, 宋红萍, 等. 南苜蓿总皂苷对HepG2细胞及糖尿病大鼠外周组织胰岛素抵抗的作用及机制研究. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(8):172-176.
- 101 胡淑芳, 杨丽, 徐子辉. 双脱甲氧基姜黄素对db/db小鼠胰岛素抵抗和糖稳态作用及机制研究. *实用医学杂志*, 2018, 34(22):3685-3689.
- 102 侯丹, 孙文, 刘铜华, 等. 橄榄苦甙改善db/db小鼠肝脏胰岛素抵抗作用机制研究. *世界科学技术-中医药现代化*, 2016, 18(7):1133-1138.
- 103 Ko C Y, Lin R H, Zeng Y M, *et al.* Ameliorative effect of *Ruellia tuberosa* L. on hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus and glucose uptake in mouse C2C12 myoblasts. *Food Sci Nutr*, 2018, 6(8):2414-2422.
- 104 Jia W, Bi Q, Jiang S, *et al.* Hypoglycemic activity of *Codonopsis pilosula* (Franch.) Nannf. *In vitro* and *in vivo* and its chemical composition identification by UPLC-Triple-TOF-MS/MS. *Food Funct*, 2022, 13(5):2456-2464.
- 105 Gbadamosi I T, Adeyi A O, Oyekanmi O O, *et al.* *Launaea taraxacifolia* leaf partitions ameliorate alloxan-induced pathophysiological complications via antioxidant mechanisms in diabetic rats. *Metabol Open*, 2020, 6:100029.
- 106 Cai H, Yang X, Cai Q, *et al.* *Lycium barbarum* L. polysaccharide (LBP) reduces glucose uptake via down-regulation of SGLT-1 in Caco2 cell. *Molecules*, 2017, 22(2):341.
- 107 Srinuanchai W, Nooin R, Pitchakarn P, *et al.* Inhibitory effects of *Gymnema inodorum* (Lour.) Decne leaf extracts and its triterpene saponin on carbohydrate digestion and intestinal glucose absorption. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266:113398.
- 108 陈思羽, 唐思梦, 王颖, 等. 黄芪多糖对2型糖尿病模型大鼠餐后1 h血糖的影响. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(4):396-401.
- 109 黄盼玲, 肖颖梅, 李泊村, 等. 罗汉果皂苷改善糖尿病小鼠血糖的作用研究. *食品研究与开发*, 2022, 43(5):8-13.
- 110 Luo J, Chai Y, Zhao M, *et al.* Hypoglycemic effects and modulation of gut microbiota of diabetic mice by saponin from *Polygonatum*

- sibiricum*. *Food Funct*, 2020, 11(5):4327–4338.
- 111 Zeng L, Ding H, Hu X, *et al*. Galangin inhibits  $\alpha$ -glucosidase activity and formation of non-enzymatic glycation products. *Food Chem*, 2019, 271:70–79.
- 112 Lee J S, Choi M S, Seo K I, *et al*. Platycodi radix saponin inhibits  $\alpha$ -glucosidase *in vitro* and modulates hepatic glucose-regulating enzyme activities in C57BL/KsJ-db/db mice. *Arch Pharm Res*, 2014, 37(6): 773–782.
- 113 窦芳, 汤海峰, 奚苗苗, 等. 13种太白橐木皂苷单体对 $\alpha$ -葡糖苷酶和 $\alpha$ -淀粉酶活性的影响. *中国药房*, 2013, 24(23):2119–2121.
- 114 Zhang Y, Feng F, Chen T, *et al*. Antidiabetic and antihyperlipidemic activities of *Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl (fruit) in streptozotocin-induced diabetes mice. *J Ethnopharmacol*, 2016, 192:256–263.
- 115 Han J, Zheng Q, Fang L, *et al*. Screening and functional evaluation of the glucose-lowering active compounds of total saponins of Baibian dou (*Lablab semen Album*). *Digital Chin Med*, 2021, 4(3):229–240.
- 116 Darenskaya M A, Kolesnikova L I, Kolesnikov S I. Oxidative stress: pathogenetic role in diabetes mellitus and its complications and therapeutic approaches to correction. *Bull Exp Biol Med*, 2021, 171(2): 179–189.
- 117 Yaribeygi H, Atkin S L, Sahebkar A. Mitochondrial dysfunction in diabetes and the regulatory roles of antidiabetic agents on the mitochondrial function. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6):8402–8410.
- 118 Huang Q, Liu Z, Yang Y, *et al*. Selenium nanodots (SENDS) as antioxidants and antioxidant-prodrugs to rescue islet  $\beta$  cells in type 2 diabetes mellitus by restoring mitophagy and alleviating endoplasmic reticulum stress. *Adv Sci*, 2023, 10(19):e2300880.
- 119 Bellezza I, Giambanco I, Minelli A, *et al*. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2018, 1865(5):721–733.
- 120 闫京宁, 刘晓琴, 孟祥龙, 等. 生、熟地黄对高脂饲料并链脲佐菌素诱导的2型糖尿病小鼠胰腺蛋白质组学与自噬差异性干预研究. *中国中药杂志*, 2023, 48(6):1535–1545.
- 121 曲敬蓉, 张艳艳, 宿宏佳, 等. 黄芪多糖激活Nrf2/HO-1信号通路改善模型大鼠糖尿病性肝损伤. *中国药理学通报*, 2020, 36(10):1422–1427.
- 122 Gao D, Zhao M, Qi X, *et al*. Hypoglycemic effect of *Gynostemma pentaphyllum* saponins by enhancing the Nrf2 signaling pathway in STZ-inducing diabetic rats. *Arch Pharm Res*, 2016, 39(2):221–230.
- 123 张韫, 赵宗江, 李平, 等. 黄连素对2型糖尿病大鼠肝脏Nrf2介导的氧化应激反应的影响. *中华中医药杂志*, 2020, 35(1):150–154.
- 124 Liu Y, Deng J, Fan D. G-Rh4 improves pancreatic  $\beta$ -cells dysfunction *in vivo* and *in vitro* by increased expression of Nrf2 and its target genes. *Food Chem Toxicol*, 2021, 148:111925.
- 125 刘芬. 知母皂苷通过Nrf2信号通路改善大鼠胰岛素抵抗的机制研究. 广州: 广州中医药大学硕士学位论文, 2020.
- 126 杜立娟, 孙敏, 王凡, 等. 半夏泻心汤对胰岛 $\beta$ 细胞凋亡及氧化应激的影响. *中华中医药杂志*, 2020, 35(9):4390–4394.
- 127 钟艳花, 林重, 唐东晖, 等. 藿朴夏苓汤对链脲佐菌素诱导糖尿病大鼠的降血糖作用及机制研究. *中药新药与临床药理*, 2020, 31(11): 1305–1311.
- 128 张媛媛, 朱向东, 苏菲, 等. 基于AMPK/SIRT1-FoxO1信号通路探讨葛根芩连汤对db/db糖尿病小鼠肝脏氧化应激的影响. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30(3):79–84.
- 129 闫爽, 李光耀, 戴丛书, 等. 蒲公英提取物对2型糖尿病大鼠降血糖的作用. *食品与机械*, 2020, 36(11):138–142.
- 130 Shill M C, Bepari A K, Khan M, *et al*. Therapeutic Potentials of *Colocasia affinis* Leaf Extract for the Alleviation of Streptozotocin-Induced Diabetes and Diabetic Complications: *in vivo* and *in silico*-Based Studies. *J Inflamm Res*, 2021, 14:443–459.
- 131 崔蓉, 李佳川, 张燕, 等. 酒蒸黄连对2型糖尿病大鼠氧化应激损伤的保护作用. *中药与临床*, 2011, 2(3):40–42.
- 132 胡馨予, 卢文倩, 孙晓琪, 等. 宁夏枸杞水提取物对四氧嘧啶诱导糖尿病小鼠的降糖作用. *食品与生物技术学报*, 2019, 38(3):91–96.
- 133 严岑, 王秋贺, 王静宜, 等. 藏荆芥提取物对四氧嘧啶诱导糖尿病模型小鼠的降血糖作用研究. *中华中医药学刊*, 2020, 38(1):140–143.
- 134 Zhang Y, Wang H, Zhang L, *et al*. *Codonopsis lanceolata* polysaccharide CLPS alleviates high fat/high sucrose diet-induced insulin resistance via anti-oxidative stress. *Int J Biol Macromol*, 2020, 145:944–949.
- 135 何佳奇, 李效贤, 熊耀康. 紫苏总黄酮提取物对四氧嘧啶致糖尿病小鼠糖脂代谢及抗氧化水平的影响. *中华中医药学刊*, 2011, 29(7): 1667–1669.
- 136 Yang J, Chen H, Nie Q, *et al*. *Dendrobium officinale* polysaccharide ameliorates the liver metabolism disorders of type II diabetic rats. *Int J Biol Macromol*, 2020, 164:1939–1948.
- 137 Jiang S, Xu L, Xu Y, *et al*. Antidiabetic effect of *Momordica charantia* saponins in rats induced by high-fat diet combined with STZ. *Electron J Biotechnol*, 2020, 43:41–47.
- 138 朱谋, 巩晓晨, 刘冬阳, 等. 人参皂苷Rb1对改善2型糖尿病大鼠糖脂代谢紊乱的作用. *食品工业科技*, 2022, 43(3):367–373.
- 139 陈湊人, 高雅文, 邓小梅. 人参皂苷Rg1对糖尿病大鼠肝损伤、氧化应激及肝组织Toll样受体4表达的影响. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(2):146–149.
- 140 张明丽, 陈吉全, 周新强. 泽泻多糖对2型糖尿病大鼠胰岛素抵抗及脂代谢紊乱的改善作用及机制研究. *中国药房*, 2018, 29(1): 42–45.
- 141 杨志福, 汤海峰, 贾艳艳, 等. 太白橐木皂苷对糖尿病小鼠血糖血脂及抗氧化作用的影响. *解放军药学学报*, 2008, 24(2):110–113.
- 142 李宝铜, 夏星, 钟斯然, 等. 罗汉果总皂苷对高糖高脂饲料联合链脲佐菌素致2型糖尿病大鼠的作用. *中国畜牧兽医*, 2020, 47(12): 4148–4155.
- 143 王艳红, 岳宗相, 刘致勤, 等. 参芪复方对自发性2型糖尿病GK大鼠氧化应激损伤的影响. *现代临床医学*, 2013, 39(1):29–31.
- 144 裴晶, 郑绍琴. 竹叶石膏汤对2型糖尿病模型大鼠降糖降脂及抗氧化作用. *广州中医药大学学报*, 2017, 34(5):729–733.
- 145 伍启华. 知柏地黄汤对2型糖尿病大鼠糖脂代谢紊乱的调节作用及机制. *广州中医药大学学报*, 2019, 36(10):1599–1603.

- 146 崔艳荣, 周琦, 朱向东. 大柴胡汤对2型糖尿病模型大鼠氧化应激致胰岛 $\beta$ 细胞损伤的影响. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(5):1458-1463.
- 147 刘素欣, 张露, 崔承弼. 红景天提取物的降血糖作用研究. 延边大学学报, 2020, 42(2):21-26.
- 148 齐欣, 路欣彤, 林长青, 等. 紫苏叶提取物对1型糖尿病小鼠降血糖作用. 食品与机械, 2021, 37(11):153-158.
- 149 Miaffo D, Ntchapda F, Mahamad TA, et al. Hypoglycemic, antidiabetic and antioxidant effects of *Vitellaria paradoxa* barks extract on high-fat diet and streptozotocin-induced type 2 diabetes rats. *Metabol Open*, 2021, 9:100071.
- 150 Wan H Q, Qi H Y, Xu G H, et al. Silkworm extract ameliorates type 2 diabetes mellitus and protects pancreatic  $\beta$ -cell functions in rats. *Digital Chin Med*, 2020, 3(4):275-282.
- 151 操兰洁, 诸夔姝, 蒋翠花, 等. 泽泻提取物对STZ糖尿病大鼠的干预作用. 中国药科大学学报, 2017, 48(5):601-608.
- 152 马红梅, 王莹, 兰卫. 洋甘菊提取物对2型糖尿病小鼠血糖的影响及其抗氧化作用研究. 上海中医药杂志, 2020, 54(8):77-82.
- 153 孙广平, 袁丽, 方晓琳, 等. 紫苏叶多糖对糖尿病模型小鼠胰腺组织氧化应激及PI3K/AKT/GLUT4信号通路的影响. 中国药房, 2020, 31(15):1874-1879.
- 154 徐灵源, 黎荣, 梁韬, 等. 葛根总黄酮逆转链脲佐菌素诱导糖尿病小鼠胰腺损伤的研究. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(8):231-234.
- 155 郑园园, 王健, 蒋剑平, 等. 玄参多糖对2型糖尿病大鼠糖脂代谢及肝胰岛素信号通路的影响. 中草药, 2020, 51(6):1586-1592.
- 156 程静, 向明, 吴涛, 等. 南苜蓿总皂苷对2型糖尿病大鼠糖脂代谢及胰岛细胞的作用. 中国医院药学杂志, 2016, 36(19):1625-1628.
- 157 孔晓妮, 崔海燕, 周洪雷. 翻白草总黄酮对2型糖尿病db/db小鼠降血糖的作用机制. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(3):78-84.
- 158 Pollack R M, Donath M Y, LeRoith D, et al. Anti-inflammatory agents in the treatment of diabetes and its vascular complications. *Diabetes Care*, 2016, 39:S244-S252.
- 159 谢斌, 左爱仁, 施翠芬, 等. 一贯煎对2型糖尿病大鼠核转录因子- $\kappa$ B信号通路的影响. 广州中医药大学学报, 2013, 30(1):47-50, 130.
- 160 汤卓红. 当归多糖对2型糖尿病小鼠肝脏和胰岛损伤的保护作用及机制研究. 武汉:华中科技大学博士学位论文, 2018.
- 161 Fan X, Zhang C, Niu S, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates hepatic insulin resistance induced by high-fat and high-sugar by inhibiting inflammation. *Eur J Pharmacol*, 2019, 854:247-255.
- 162 诸夔姝, 田莎莎, 王辉, 等. 绞股蓝总皂苷调节NF- $\kappa$ B信号通路改善糖尿病大鼠胰岛素敏感性的实验研究. 中国中药杂志, 2021, 46(17):4488-4496.
- 163 Yung J H M, Giacca A. Role of c-Jun N-terminal kinase (JNK) in obesity and type 2 diabetes. *Cells*, 2020, 9(3):706.
- 164 Xu H, Wang Q, Sun Q, et al. In type 2 diabetes induced by cigarette smoking, activation of p38 MAPK is involved in pancreatic  $\beta$ -cell apoptosis. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2018, 25(10):9817-9827.
- 165 马欢. 糖通饮对2型糖尿病大鼠糖脂代谢的影响及胰腺组织保护作用的实验研究. 贵阳:贵州医科大学硕士学位论文, 2020.
- 166 李永荣, 程涛, 王永胜, 等. 富硒黄芪提取物对链脲霉素诱导的糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响. 中国药科大学学报, 2018, 49(6):739-745.
- 167 王亚欣, 张志文, 任怡琳, 等. 滇结香花改善糖尿病胰岛损伤及机制研究. 天然产物研究与开发, 2019, 31(3):506-511.
- 168 Kim Y J, Park S M, Jung H S, et al. Ginsenoside Rg3 prevents INS-1 cell death from intermittent high glucose stress. *Islets*, 2016, 8(3):57-64.
- 169 Shi Y, Wan X, Shao N, et al. Protective and anti-angiopathy effects of ginsenoside Re against diabetes mellitus via the activation of p38 MAPK, ERK1/2 and JNK signaling. *Mol Med Rep*, 2016, 14(5):4849-4856.
- 170 曹萌. 人参皂苷Rb1通过抑制JNK信号通路改善糖尿病大鼠肝脏糖脂代谢异常. 中国免疫学杂志, 2018, 34(4):531-536, 548.
- 171 戚子云, 魏爱生, 张树昌, 等. 沙参麦冬汤加味对糖尿病大鼠胰岛素抵抗、炎症反应和氧化应激反应的影响. 广州中医药大学学报, 2019, 36(5):724-728.
- 172 王芬, 张丽萍, 王锐, 等. 葛根芩连汤对KKAY糖尿病小鼠TLR4/IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B信号通路的影响. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(6):1-6.
- 173 Alzahrani N S, Alshammari G M, El-Ansary A, et al. Anti-hyperlipidemia, hypoglycemic, and hepatoprotective impacts of pearl millet (*Pennisetum glaucum* L.) grains and their ethanol extract on rats fed a high-fat diet. *Nutrients*, 2022, 14(9):1791.
- 174 商永芳, 徐倩, 王会玲, 等. 中药仙灵脾对2型糖尿病大鼠炎症因子的影响. 临床医药实践, 2012, 21(5):359-361.
- 175 张文友, 李紫梅, 吴礼宜. 白术提取物对db/db小鼠降血糖作用及机制研究. 中药药理与临床, 2022, 38(6):120-125.
- 176 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. 食品科学, 2016, 37(9):232-236.
- 177 Qiao Z, Du X, Zhuang W, et al. *Schisandra chinensis* acidic polysaccharide improves the insulin resistance in type 2 diabetic rats by inhibiting inflammation. *J Med Food*, 2020, 23(4):358-366.
- 178 朱沅如, 刘悦, 廖程娟, 等. 白藜多糖对1型糖尿病小鼠短链脂肪酸、炎症因子及紧密连接蛋白的影响. 海峡药学, 2022, 34(3):18-23.
- 179 Zhu Y, Su Y, Zhang J, et al. Astragaloside IV alleviates liver injury in type 2 diabetes due to promotion of AMPK/mTOR-mediated autophagy. *Mol Med Rep*, 2021, 23(6):437.
- 180 吕娟, 白甫, 曹兰秀. 姬松茸多糖对糖尿病大鼠血清炎症因子和免疫功能的影响. 中国老年学杂志, 2016, 36(1):44-46.
- 181 梁洁, 金青青, 黄团心, 等. 龙眼叶乙酸乙酯提取物对2型糖尿病大鼠降血糖作用机制的研究. 中华中医药杂志, 2019, 34(2):563-568.
- 182 钟绍金, 韩珊珊, 何小爱, 等. 余甘子水提取物对糖尿病模型大鼠脂代谢紊乱和胰岛素抵抗的改善作用及机制研究. 中国药房, 2023, 34(3):327-332.
- 183 冯晓桃, 陈群, 梁霄. 蒲黄总黄酮对2型糖尿病大鼠炎症因子和胰岛素敏感性的影响. 广州中医药大学学报, 2014, 31(6):936-939, 943.
- 184 Yang G, Wei J, Liu P, et al. Role of the gut microbiota in type 2

- diabetes and related diseases. *Metabolism*, 2021, 117:154712.
- 185 Li H Y, Zhou D D, Gan R Y, *et al.* Effects and mechanisms of probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics on metabolic diseases targeting gut microbiota: a narrative review. *Nutrients*, 2021, 13(9): 3211.
- 186 Sáez-Lara M J, Robles-Sánchez C, Ruiz-Ojeda F J, *et al.* Effects of probiotics and synbiotics on obesity, insulin resistance syndrome, type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease: a review of human clinical trials. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(6):928.
- 187 Portincasa P, Bonfrate L, Vacca M, *et al.* Gut microbiota and short chain fatty acids: implications in glucose homeostasis. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3):1105.
- 188 Tian J, Bai B, Gao Z, *et al.* Alleviation effects of GQD, a traditional Chinese medicine formula, on diabetes rats linked to modulation of the gut microbiome. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11:740236.
- 189 Wei X, Tao J, Xiao S, *et al.* Xiexin Tang improves the symptom of type 2 diabetic rats by modulation of the gut microbiota. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 3685.
- 190 Niu D, An S, Chen X, *et al.* Corni fructus as a natural resource can treat type 2 diabetes by regulating gut microbiota. *Am J Chin Med*, 2020, 48(6):1385–1407.
- 191 Gao H, Wen J J, Hu J L, *et al.* Polysaccharide from fermented *Momordica charantia* L. with *Lactobacillus plantarum* NCU116 ameliorates type 2 diabetes in rats. *Carbohydr Polym*, 2018, 201: 624–633.
- 192 吴睿婷, 付王威, 万? 敏, 等. 黑灵芝多糖对糖尿病大鼠血糖血脂调节及肠道菌群的影响. *食品科学*, 2022, 43(5):91–102.
- 193 管琦, 易恒炜, 吕碧君, 等. 山药多糖对2型糖尿病小鼠胰岛素抵抗的影响及作用机制. *食品科学技术学报*, 2023, 41(3):64–71.
- 194 Yao Y, Yan L, Chen H, *et al.* *Cyclocarya paliurus* polysaccharides alleviate type 2 diabetic symptoms by modulating gut microbiota and short-chain fatty acids. *Phytomedicine*, 2020, 77:153268.
- 195 Zhang X, Wang H, Xie C, *et al.* Shenqi compound ameliorates type-2 diabetes mellitus by modulating the gut microbiota and metabolites. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2022, 1194:123189.
- 196 Li A, Wang N, Li N, *et al.* Modulation effect of Chenpi extract on gut microbiota in high-fat diet-induced obese C57BL/6 mice. *J Food Biochem*, 2021, 45(4):e13541.
- 197 Liu J, Li Y, Yang P, *et al.* Gypenosides reduced the risk of overweight and insulin resistance in C57BL/6J mice through modulating adipose thermogenesis and gut microbiota. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(42): 9237–9246.
- 198 Dong J, Liang Q, Niu Y, *et al.* Effects of *Nigella sativa* seed polysaccharides on type 2 diabetic mice and gut microbiota. *Int J Biol Macromol*, 2020, 159:725–738.
- 199 Wei Y, Yang H, Zhu C, *et al.* Hypoglycemic effect of ginsenoside Rg5 mediated partly by modulating gut microbiota dysbiosis in diabetic db/db mice. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(18):5107–5117.
- 200 Xu J, Li T, Xia X, *et al.* Dietary ginsenoside T19 supplementation regulates glucose and lipid metabolism via AMPK and PI3K pathways and its effect on intestinal microbiota. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(49):14452–14462.
- 201 朱巧玲, 朱向阳, 杨诗沅, 等. 桑枝低聚糖对高脂饮食/链脉佐菌素诱导的糖尿病小鼠的降血糖活性. *食品工业科技*, 2023, 44(4): 419–427.
- 202 孙晓泽, 杜芬芬, 刘爱华. 升降散对DM大鼠肠道菌群结构变化及炎症因子的影响. *中国中医药现代远程教育*, 2017, 15(8):135–137.
- 203 杜芬芬, 孙晓泽, 刘爱华. 升降散对DM大鼠双歧杆菌、大肠杆菌及IL-6的影响. *中国民族民间医药*, 2017, 26(8):35–38.
- 204 杨茂艺, 胡志鹏, 岳仁宋, 等. 半夏泻心汤通过调控“肠道菌群-宿主”代谢对2型糖尿病大鼠胰岛功能的影响. *中华中医药杂志*, 2021, 36(4):2025–2032.
- 205 何文娇, 胡甜, 石晶晶, 等. 基于16S rDNA技术研究黄连解毒汤对db/db糖尿病小鼠肠道菌群的影响. *中华中医药杂志*, 2021, 36(8): 5024–5028.
- 206 朱洪杨, 刘焯, 李家荣, 等. 基于肠道菌群分析探讨葛根减轻T2DM db/db小鼠胰岛素抵抗的作用及机制. *中国中药杂志*, 2023, 48(17): 4693–4701.
- 207 姚尧, 赵路, 李军珂. 铁皮石斛水提取物对糖尿病小鼠肠道微生物及脂类代谢的影响. *中医药信息*, 2019, 36(2):44–49.
- 208 Huang Z R, Zhao L Y, Zhu F R, *et al.* Anti-diabetic effects of ethanol extract from *Sanghuangporous vaninii* in high-fat/sucrose diet and streptozotocin-induced diabetic mice by modulating gut microbiota. *Foods*, 2022, 11(7):974.
- 209 Chen C, You L J, Huang Q, *et al.* Modulation of gut microbiota by mulberry fruit polysaccharide treatment of obese diabetic db/db mice. *Food Funct*, 2018, 9(7):3732–3742.
- 210 Yang S, Hu T, Liu H, *et al.* *Akebia* saponin D ameliorates metabolic syndrome (MetS) via remodeling gut microbiota and attenuating intestinal barrier injury. *Biomedicine Pharmacother*, 2021, 138:111441.
- 211 Zhao X, Chen Z, Yin Y, *et al.* Effects of polysaccharide from *Physalis alkekengi* var. *francheti* on liver injury and intestinal microflora in type-2 diabetic mice. *Pharm Biol*, 2017, 55(1):2020–2025.
- 212 Liu D, Zhang Y, Liu Y, *et al.* Berberine modulates gut microbiota and reduces insulin resistance via the TLR4 signaling pathway. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2018, 126(8):513–520.
- 213 Chen M, Xiao D, Liu W, *et al.* Intake of *Ganoderma lucidum* polysaccharides reverses the disturbed gut microbiota and metabolism in type 2 diabetic rats. *Int J Biol Macromol*, 2020, 155:890–902.
- 214 陈玲玲, 张思为, 李董平, 等. 薏苡附子败酱散对糖尿病小鼠炎症因子及肠道菌群的影响. *陕西中医*, 2018, 39(4):415–418.
- 215 Sun R X, Huang W J, Xiao Y, *et al.* Shenlian (SL) decoction, a traditional Chinese medicine compound, may ameliorate blood glucose via mediating the gut microbiota in db/db mice. *J Diabetes Res*, 2022, 2022:7802107.
- 216 Song Q, Cheng SW, Li D, *et al.* Gut microbiota mediated hypoglycemic effect of *Astragalus membranaceus* polysaccharides in db/db mice. *Front Pharmacol*, 2022, 13:1043527.

### Research Progress on Mechanism of Chinese Medicines in Treating Diabetes

LI Hongyan<sup>1</sup>, DAI Sisi<sup>2</sup>, WU Wei<sup>2</sup>, ZHOU Jiabin<sup>1</sup>, CHEN Zhihui<sup>1</sup>, YANG Guanlin<sup>1</sup>, ZHANG Huiyong<sup>3</sup>

(1. Key Laboratory of TCM Visceral Manifestation and Application of Ministry of Education, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Liaoning 110847, China; 2. Zhuhai College of Science and Technology, Zhuhai 519041, China; 3. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China)

**Abstract:** Diabetes mellitus (DM) is an endocrine metabolic disease mainly characterized by chronic hyperglycemia, which seriously threatens the health and quality of life of human beings, and with the improvement of living standard and unhealthy lifestyle in China, the incidence of DM continues to rise and tends to be younger, so it is urgent to carry out in-depth research on hypoglycemic treatment. DM is pathologically based on absolute or relative insulin deficiency, and there is no radical cure for it, and Western medicine mostly adopts insulin injection or oral hypoglycemic drugs for symptomatic treatment, which is effective but prone to toxic side effects in long-term use. Chinese medicine has the advantages of multi-path and multi-target in treating DM, and plays a role in lowering blood sugar by promoting insulin secretion, improving insulin resistance, regulating glucolipid metabolism and anti-oxidative stress, etc. Its efficacy is remarkable and the rate of toxic side effects is low. In recent years, there have been more studies on the mechanism of action of traditional Chinese medicine and compound prescriptions on animal models of DM. By reviewing the relevant literature in recent years, the author has systematically sorted out the mechanism of hypoglycemic action of single Chinese medicine, traditional Chinese medicine compound prescriptions, effective components of traditional Chinese medicine and their related experimental designs, from promoting insulin secretion, inhibiting gluconeogenesis, promoting glycogen synthesis, improving insulin resistance, inhibiting glycosidase activity, alleviating oxidative stress damage, inhibiting inflammatory response and regulating intestinal stress. The study and experimental design of the hypoglycemic mechanism of Chinese medicine were summarized in terms of promoting insulin secretion, inhibiting gluconeogenesis, promoting glycogen synthesis, improving insulin resistance, inhibiting glycosidase activity, alleviating oxidative stress damage, inhibiting inflammatory response and regulating intestinal flora, etc., with a view to providing reference for the wider clinical application of Chinese medicine in hypoglycemia and its in-depth pharmacodynamic study.

**Keywords:** Single drug, Chinese herbal compound, Diabetes mellitus, Lowering blood sugar, Mechanism of action

(责任编辑: 刘玥辰)