

天然黄酮类化合物治疗 2 型糖尿病的机制研究进展

郭颖¹, 辛念², 戴荣继^{1*}¹北京理工大学生命学院; ²北京理工巨元科技有限公司, 北京 100081

摘要: 2 型糖尿病 (T2DM) 是一种以胰岛素抵抗或胰岛 β 细胞分泌功能缺陷为特征的代谢性疾病。黄酮类化合物在预防和治疗 2 型糖尿病中发挥着重要作用, 其作用靶点多、机制复杂, 尚难完全阐明。因此, 明确黄酮类单体化合物的作用机制十分重要。黄酮类化合物可作用于胰腺 β 细胞、肝细胞、脂肪细胞和骨骼肌细胞中的多个靶点和不同的信号通路。本文分类综述了近年来天然黄酮类化合物抗 2 型糖尿病作用及机制的研究进展。

关键词: 2 型糖尿病; 黄酮类化合物; 胰岛素抵抗; 降糖机制

中图分类号: R285

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2017.10.028

Research Progress on the Mechanism of Natural Flavonoids in Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

GUO Ying¹, XIN Nian², DAI Rong-ji^{1*}¹School of Life Science, Beijing Institute of Technology; ²Beijing BIT&GY Pharmaceutical R&D, Beijing 100081, China

Abstract: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a metabolic disease characterized by increased insulin resistance, impaired insulin secretion and β -cell dysfunction. Flavonoids have a positive impact on T2DM with a multi-target and complex mechanisms. Flavonoids can act on multiple targets and different signaling pathways in pancreatic beta cells, hepatocytes, adipocytes and skeletal muscle cells. In this study, the research progress on the molecular mechanisms of flavonoids from natural plants in the treatment of type 2 diabetes mellitus was reviewed.

Key words: type 2 diabetes mellitus; flavonoids; insulin resistance; anti-diabetic

糖尿病是世界公认的难治性和终身性疾病, 现已成为继心脑血管疾病、癌症之后的严重危害人类健康的第三大疾病^[1]。T2DM 与不同程度的胰岛素抵抗、胰岛素分泌不足、胰岛 β 细胞中度或重度凋亡以及肝葡萄糖增加等因素有关^[2]。由于糖尿病是一种多病因的、涉及全身多脏器病变的复杂疾病, 中药具有多成分、多靶点、多种作用机制的特点, 符合复杂疾病的治疗要求^[3], 天然降糖药物的研发已成为国内外关注的热点。其中, 黄酮类化合物的分离纯化相对容易, 而且具有抑制肿瘤、抗氧化、降血糖、保护心血管等多种作用, 因此黄酮类化合物被广泛研究。本文对天然黄酮类化合物的降糖作用及机制进行分类综述, 为相关新药研发提供理论参考。

1 天然黄酮类化合物的分类

天然黄酮类化合物是应用最为广泛的降糖活性

成分, 广泛存在于果蔬、药草、可可、茶叶和大豆中。黄酮类化合物在植物体内主要以糖苷的形式存在, 少部分以苷元形式存在。根据其结构和氧化程度不同, 黄酮类化合物可分为黄酮、黄酮醇、二氢黄酮、异黄酮、花色苷、黄烷醇类、双苯吡酮类、其他黄酮类等。

2 黄酮类化合物的降糖作用研究

2.1 黄酮醇类

黄酮醇是最普遍的黄酮类化合物, 广泛分布于各种植物中。非瑟酮是在植物和蔬菜中发现的一种四羟基黄酮。非瑟酮可降低糖尿病大鼠的血糖, 增加肝糖原含量, 增强糖酵解过程中己糖激酶、丙酮酸激酶、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、果糖 1,6-二磷酸酶的

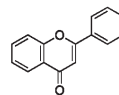


图 1 黄酮类化合物的基本结构

Fig. 1 Basic chemical structure of flavonoids

表 1 文献中涉及黄酮类化合物
Table 1 Major flavonoids cited in this review

序号 No.	黄酮类化合物 Flavonoids	举例 Example	植物来源 Plants	参考文献 References
1	黄酮醇类 Flavonols	非瑟酮 (fisetin)、槲皮素 (quercetin)、 山奈酚 (kaempferol)	广泛分布:黄洋葱、葱、西兰花、 苹果、浆果、茶	[4-16]
2	黄酮类 Flavones	芹菜素 (apigenin)、 木犀草素 (luteolin)	芹菜、香菜等草本植物	[17-26]
3	花青素类 Anthocyanidin	花青素 (anthocyanins)	蓝莓、葡萄、红酒、 红蓝紫浆果	[27-31]
4	二氢黄酮类 Flavanones	柚皮苷 (naringin)、 橙皮苷 (hesperidin)	柑橘类水果:橙子、 葡萄柚等	[32-36]
5	异黄酮类 Isoflavones	大豆异黄酮 (soybean isoflavones)、 葛根素 (puerarin)、鹰嘴豆芽素 A (biochanin A)	大豆、豆类、葛根	[37-44]
6	黄烷-3-醇类 Flavan-3-ols	表没食子儿茶素没食子酸酯 (Epigallocatechingallate, EGCG)	茶叶、可可、巧克力	[45-50]
7	其它黄酮类 Other flavonoids	当药黄素 (swertisin)	当药、獐芽菜	[51-53]

活性,还能抑制肝脏糖异生过程中的关键酶葡萄糖-6-磷酸酶 (G-6-Pase) 和磷酸烯醇丙酮酸羧激酶 (PEPCK) 基因的表达,从而维持葡萄糖稳态,改善胰岛素抵抗^[4,5]。

槲皮素是广泛存在于植物的花、叶、果实中的一种五羟基黄酮。张家瑞等^[6]发现槲皮苷可显著降低四氧嘧啶所致的糖尿病小鼠的血糖、血脂和体内丙二醛含量,具有显著的抗氧化能力。Eid 等^[7]发现浆果越橘中的槲皮素活性成分能够促进 C2C12 细胞对葡萄糖的摄取,激活肌肉细胞中胰岛素依赖的 AMPK 途径,同时抑制线粒体中二磷酸腺苷激活引起的氧消耗。Youl 等^[8]发现槲皮素可上调与肝细胞增殖相关的基因,抑制 Cdkn1a 基因的表达从而促进肝脏和胰腺细胞的增殖。此外,槲皮素及槲皮苷还能够改善葡萄糖刺激引起的胰岛素分泌 (GSIS),抑制氧化应激与 iNOS 的表达,抑制核因子 (NF- κ B) 转位和细胞色素 C 的释放,从而防止 β 细胞的凋亡^[9]。

山奈酚是从姜科植物山奈和檀香科植物百蕊草中提取的黄酮类化合物,具有降血糖、抗氧化、抑制肿瘤细胞增殖等多种药理活性。刘贵波等^[10]发现山奈酚能够诱导脂肪细胞分化,刺激 GLUT4 的产生、抑制 G-6-Pase 和 PEPCK 的表达,是天然的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 激动剂 (PPAR γ 激动剂)。张茁等^[11]发现山奈酚能上调 KKA ν 小鼠骨骼肌 PI3K-AKT 信号通路中 PI3K、AKT、GLUT4 基因及相应蛋白的表达,从而降低血糖,改善胰岛素抵抗。

山奈酚能够激活 cAMP/PKA 信号通路,腺苷酸环化酶活性的变化使靶细胞内第二信使 cAMP 水平改变,激活 cAMP 依赖的蛋白激酶 A (PKA),进而磷酸化下游靶蛋白,抑制脂质过氧化,使细胞免受 D-2-脱氧核糖的毒性作用,促进 β 细胞增殖和胰岛素分泌,避免 β 细胞发生凋亡^[12,13]。山奈酚还可上调胰腺十二指肠同源异型盒 (PDX-1) 的表达,维持 β 细胞的生存和功能;下调 PPAR γ 和固醇调节元件蛋白 1 (SREBP-1c) 的表达,降低脂肪累积和肝脏总胆固醇含量,改善脂质代谢^[14,15]。Hana 等^[16]发现山奈酚可以通过增强肌肉组织和脂肪组织中 GLUT4 蛋白和 AMPK 的表达来增强肥胖小鼠的胰岛素敏感性,降低其高血糖、高胰岛素血症和脂质分布情况,并促进 β 细胞增殖。

综上,各种动物实验对槲皮素和山奈酚的抗糖尿病作用研究较多,而有关非瑟酮降糖作用的报道很有限。槲皮素和山奈酚主要通过抑制肠道淀粉消化和肝脏葡萄糖产生、促进骨骼肌对葡萄糖的摄取以及保护胰腺细胞免受损伤来发挥降糖作用。其中 cAMP/PKA 信号通路和 PDX-1 是影响 β 细胞功能和生存的特异性机制。虽然动物实验结果令人欣喜,但是这类黄酮醇在人体中对能量代谢和葡萄糖稳态的影响并不清楚。

2.2 黄酮类

黄酮类化合物主要存在于芹菜、香菜等草本植物中,目前发现的具有降糖活性的物质主要是芹菜素、木犀草素和黄芩苷。芹菜素是一种三羟基黄酮,

具有抗菌、降血压、抗动脉粥样硬化等作用^[17]。屠洁等^[18]报道芹菜素主要通过氢键和疏水作用力与酶分子相互作用,竞争性抑制 α -葡萄糖苷酶的作用。Zang M 等^[19]研究报道芹菜素能增强 HepG2 肝脏细胞中 AMPK 的磷酸化,且效果是二甲双胍的 200 倍,还能抑制乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)磷酸化,减少高糖环境下细胞脂质的积累,因此推测芹菜素可能以 AMPK 为靶点来调节和改善血脂异常和糖尿病。线粒体功能紊乱是胰岛素抵抗发生的重要诱因,Suh 等^[20]报道芹菜素可保护 HIT-T15 β 细胞中脱氧-D-核糖免受毒性作用,保护线粒体免受损伤。类似的,芹菜素和木犀草素能抑制 NF- κ B 激活和 iNOS 表达,保护 RIN 细胞免受白细胞介素 1 β 和干扰素 γ 诱导的细胞凋亡^[21]。醛糖还原酶是多元醇途径中的关键酶,在持续性高血糖症中该酶会异常活化,导致晶状体和神经等组织中山梨醇过量累积,从而引发精神性疾病,视网膜病和白内障等糖尿病并发症。蛋白酪氨酸磷酸酶 1B(PTP1B)是细胞内胰岛素信号传导的关键调节酶,能够使活化的胰岛素受体和胰岛素受体底物脱磷酸化,加重胰岛素抵抗和高血糖症状。Jae 等^[22]研究发现芹菜素及它的两种 C-糖基化苷元——牡荆素和异牡荆素具有抗糖尿病、抗阿尔兹海默症以及抗炎活性,而且能抑制大鼠晶状体醛糖还原酶、人重组醛糖还原酶和 PTP1B 的活化。

木犀草素是一种四羟基黄酮,主要存在于百里香、胡萝卜、金银花、菊花、透骨草、椰菜、花菜等植物中,其糖苷形式主要分布于芹菜、紫苏叶、青椒等植物中。Zang YQ 等^[23]考察了木犀草素和木犀草素-7-O-葡萄糖苷对 KK-A^y 小鼠的降糖作用,发现二者均能显著降低血糖和糖耐量,改善胰岛素抵抗,其机制主要为:降低血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平,发挥抗炎活性;减少肝硫代巴比妥酸反应物质(TBARS),抵抗氧化应激;降低 TG 含量以及脂肪酸合酶(FAS)和 SREBP-1c 的表达,抑制脂质合成;此外还发现木犀草素比其葡萄糖苷形式具有更强的降糖活性。Vera 等^[24]发现木犀草素可以抑制肝脏 X 受体 α/β (LXR α/β)的转录活性,进而抑制其下游靶基因 SREBP-1c 和 ATP 结合盒转运蛋白 A1(ABCA1)的表达以及肝脏脂质累积,从而改善与脂代谢紊乱相关的肝脏脂肪变性、心血管疾病和糖尿病。Ding 等^[25]发现木犀草素可通过激活 PPAR γ 改善胰岛素抵抗并增强脂肪细胞中 Akt2 的磷酸化,而

Park 等^[26]却发现木犀草素抑制脂肪形成和 PPAR γ 表达,因此需要进一步研究来证实木犀草素对 PPAR γ 的具体作用。

以上一系列研究表明黄酮类降糖的机制集中在保护 β 细胞功能,激活肝脏和脂肪细胞中的信号通路,促进能量代谢和胰岛素敏感性。但有关这类物质体内活性的研究比较有限,因此针对关键靶点进行体内活性的研究是主要方向。

2.3 花青素类

花青素,也称花色素,在浆果、水果、蔬菜和红葡萄酒中含量丰富,它们赋予花卉和蔬菜各种各样的颜色。研究报道一种名为视黄醇结合蛋白 4(RBP4)的脂肪细胞因子与肥胖和胰岛素抵抗有密切关系。花青素可明显降低肠系膜脂肪中的 RBP4 丰度,改变脂质代谢,维持体内葡萄糖稳态^[27]。Yan FJ 等^[28]发现桑树花青素提取物可以抑制 PPAR γ 共激活因子 1(PCG-1 α)和 FOXO1 的表达,降低 PEPCK 和 G-6-Pase 的酶活性,促进 AKT 和糖原合酶激酶-3 β (GSK3 β)磷酸化,最终激活 PI3K / AKT 通路,增加肝糖原合成,减缓胰岛素抵抗。Choi 等^[29]研究发现桑葚花青素提取物能够激活骨骼肌中 AMPK 和 PKT,增强 GLUT4 蛋白向膜的转运,并抑制肝脏糖异生,从而改善高血糖和胰岛素敏感性。Eun 等^[30]发现 *Scoritae* 的花青素提取物可以改善 db/db 小鼠肾内脂质浓度,抑制肾小球基质扩散和炎症的发展,且这种作用是通过增加 AMPK、PPAR α 和 PPAR γ 的磷酸化,抑制 ACC 和 SREBP-1c 的活性而实现的,表明花青素可以逆转由糖尿病引起的肾细胞凋亡和氧化应激,具有很好的应用前景。张夏南^[31]发现杨梅提取物花色苷类物质能通过激活 AMPK 蛋白磷酸化,抑制 KKAY 小鼠肝脏 PCG-1 α 、PEPCK 和 G-6-Pase 基因表达,下调肝脏组织中脂质代谢相关基因 PAP、ACAT、CIDEA 和炎症因子 TNF α 、IL-6 和 MCP-1 的表达水平,抑制肝糖异生,促进糖酵解,改善肝脏糖脂代谢,缓解肝脏炎症。

花青素调节糖脂代谢的机制主要在于抑制 PCG-1 α 、PEPCK 和 G-6-Pase 的酶活性,抑制肝糖异生和胰岛素抵抗,同时还调节脂代谢,抑制脂质积累和氧化。多种食物都富含花青素,在饮食中搭配该类食物是预防糖尿病及其并发症方面的有效方式。

2.4 二氢黄酮类

橙皮苷和柚皮苷是两种主要的二氢黄酮苷类物质,主要存在于柑橘类水果中。Dhanya 等^[32]研究

发现柚皮苷可以降低 L6 肌管细胞的丙二醛含量,抑制脂质过氧化;激活谷胱甘肽(GSH),抵抗活性氧的产生;促进 GLUT4 从细胞内向质膜的转移,从而增加细胞对葡萄糖的摄取。张九凯^[33]从胡柚果实中分离提取到柚皮苷、新橙皮苷、柚皮素和橙皮素等黄酮类物质,柚皮苷和新橙皮苷可激活 p-AMPK 蛋白,柚皮素和橙皮素能抑制 α -葡萄糖苷酶的活性,促进细胞对葡萄糖的摄取。Jung 等^[34,35]发现橙皮苷和柚皮苷能够下调糖尿病小鼠肝脏组织中 GLUT2 蛋白的表达,上调白色脂肪组织中 GLUT4 蛋白的表达,抑制糖原磷酸化酶、PEPCK 和 G-6-Pase 的表达。Sharma 等^[36]发现柚皮苷可上调糖尿病大鼠肝脏中 PPAR γ 、HSP-72 和 HSP-27 的表达,从而增加 IRS1 (Tyr162) 磷酸化,降低血糖,缓解胰岛素抵抗。热休克蛋白(HSP)是高压环境诱导的泛素分子伴侣,能够保护细胞免受高血糖症、氧化应激和炎症的侵害。HSP 和 PPAR γ 被激活后可抑制 NF- κ B 和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)的活化,改善胰岛素抵抗和糖尿病并发症。总的来说,虽然目前还不能确定柚皮苷和橙皮苷是不是直接的 PPAR γ 激动剂,但这些研究表明柚皮苷和橙皮苷至少可以通过部分调节 PPAR γ 来改善糖尿病。

综上,橙皮苷和柚皮苷除了激活经典的 AMPK/PPAR γ 通路,抑制糖异生,还有新发现的特异性靶点 HSP,其表现出的活性多与抗氧化和抗炎密切相关。

2.5 异黄酮类

异黄酮类化合物在自然界中主要分布于豆科、鸢尾科、蔷薇科等植物中,具有抗糖活性的代表有大豆异黄酮、葛根素和鹰嘴豆芽素 A。

大豆异黄酮是一类从大豆及其豆制品中分离提取出来的活性物质。刘社星等^[37]发现大豆异黄酮可显著降低糖尿病大鼠的肝脏指数、MDA 含量以及丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)的活性,增强肝脏组织中 SOD 活性并改善肝脏组织病理学形态,表明大豆异黄酮可通过有效改善抗氧化酶系统的活性、降低氧化应激损伤来保护肝脏功能。大豆异黄酮的单体中染料木素的降糖活性最为显著,染料木素能够直接作用于胰腺 β 细胞,激活 c AMP/PKA 信号通路,促进胰岛素分泌,修复受损的 β 细胞,增加胰岛素受体数量^[38]。

葛根素是从豆科植物野葛或甘葛藤根中提取出

的一种黄酮苷,可用于治疗心脏病、心绞痛、突发性耳聋等疾病。Wu K 等^[39]发现葛根素通过上调胰岛素受体底物-1 (IRS-1)、胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 和 PPAR α 的表达,发挥降血糖作用。杨蕾等^[40]发现葛根素可激活胰岛素受体下游 AKT 通路,促进 GSK-3 β 的磷酸化,下调解偶联蛋白 2 (UCP2) mRNA 的表达水平,从而降低血糖,保护胰岛 β 细胞,改善肝脏功能。She SY 等^[41]发现葛根素能够增强 SOD、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性,具有很强的抗氧化能力,同时能改善糖尿病大鼠的肾脏功能,抑制转化生长因子 β 1 (TGF- β 1) 和 Smad2 的表达。胰高血糖素样肽 1 受体(GLP-1R) 信号在 β 细胞存活和功能中起重要作用。Yang L 等^[42]发现葛根素可降低高脂饮食诱导的 db/db 糖尿病小鼠的体重和血糖,改善糖耐量;机理研究表明,葛根素通过上调 GLP-1R 和 PDX-1 的表达,增强 GLP-1R 信号传导,导致蛋白激酶 B 活化,叉头框蛋白 O1 (FOXO1) 失活,从而促进 β 细胞增殖,减少 β 细胞凋亡。

鹰嘴豆芽素 A 是从鹰嘴豆中提取分离到一种异黄酮类化合物。鹰嘴豆芽素 A 是天然的 PPAR α / γ 双重激动剂,活性相当于化学合成的激动剂^[43]。内脏脂肪素(visfatin)是一种促炎细胞因子,研究表明 visfatin 在培养的脂肪细胞,肌细胞和肝细胞中具有胰岛素模拟效应,并可通过结合和激活胰岛素受体来降低小鼠中的血浆葡萄糖水平^[44]。Reza 等^[45]在用鹰嘴豆素 A 治疗糖尿病大鼠时,发现其可控制大鼠体重增长,降低血脂,保护胰腺,并能使 AST、ALT、ALP 的活性回归正常,分子研究显示这种效应与 visfatin 表达的增加密切相关。

总之,异黄酮类主要是通过保护 β 细胞的质量和功能维持体内葡萄糖稳态,这种作用离不开肝脏和脂肪细胞中胰岛素信号通路和相关分子靶点的调节。其中,鹰嘴豆芽素 A 所表现的通过增加 visfatin 表达而特异性提高葡萄糖的消耗,对抗氧化应激和脂代谢紊乱的作用,对于治疗肥胖所致的糖尿病具有重要意义。虽然这些结果令人鼓舞,但有少数临床研究发现有低血糖效应,因此应进一步研究确保其安全性。

2.6 黄酮-3-醇类

黄酮-3-醇存在于许多水果、茶叶、可可和巧克力中,它们以单体(表儿茶素和儿茶素)或低聚物的形式(原花色素)存在。多项研究表明表没食子儿

茶素没食子酸酯(EGCG)在治疗 2 型糖尿病及其并发症方面有很大应用潜能。

Li T 等^[46]报道 EGCG 能降低糖尿病大鼠的血清 TC、TG、LDLC 含量,增加 HDLC 含量,同时还可以抑制 α -葡萄糖苷酶的活性。Kim 等^[47]发现 EGCG 通过 PI3K/Akt 和 MEK/ERK 信号通路,降低 PPAR γ 的表达和 FoxO1 的转录活性,抑制脂肪细胞的增殖和糖尿病的发展。绿茶中含有丰富的 EGCG,Ng HL 等^[48]证明 EGCG 在糖代谢中具有胰岛素模拟作用,并且可直接作用于骨骼肌的 NO 合酶发挥舒张血管的作用。EGCG 能够激活 AMPK,进而抑制 ACC 活性,激活 PGC-1 α ,从而促进 GLUT4 的表达,减轻胰岛素抵抗^[49]。Sampath 等^[50]发现 EGCG 可以降低 C57BL/6J 糖尿病小鼠的血糖、晚期末端糖基化产物(AGE)的累积和醛糖还原酶的活性,能很好地预防糖尿病并发症。

总之,EGCG 可通过多种信号通路发挥降糖作用,包括:促进胰岛素分泌,促进外周组织对葡萄糖的摄取,激活经典的 PI3K/Akt 和 AMPK/PPAR γ 通路,尤其在保护血管内皮的舒张性方面有一定的特异性,其所表现的抑制脂肪细胞分化、抑制脂质过氧化等降脂作用以及抗胰岛素抵抗作用多与 AMPK 通路的激活有关。

2.7 其它黄酮类

当药黄素又称当药素,主要存在于当药和獐芽菜中,目前对当药黄素降糖作用和机制的研究报道还很少。Wu CM 等^[51]发现射干叶提取物具有良好的抗糖尿病作用,并从中鉴定出包芒果苷和当药黄素在内的 13 种黄酮类化合物,且体外研究表明当药黄素具有较强的 α -葡萄糖苷酶抑制活性。此外,当药素还可抑制多元醇通路中 AR 的活性,使过多的葡萄糖转化为果糖,并促进胰岛素的分泌^[52]。当药黄素可作为胰岛分化诱导剂,高效促进胰腺干/祖细胞分化为胰腺 β 细胞,激活 p38MAPK、神经元素-3、Smad 蛋白级联和 MEK/ERK 信号通路,是一种很有开发价值的针对内源细胞分化的抗糖尿病药物^[53]。

目前的研究结果表明,当药素是一种特异性的促胰岛素分泌剂,可用来治疗胰岛素分泌不足或胰腺功能受损的糖尿病患者,但具体的分子机制还有待深入探讨研究。

3 总结与展望

黄酮类成分具有较明确的抗糖尿病作用,若从

中开发出新型的抗糖尿病药物具有重要的应用价值。本文对近几年研究相对较多的黄酮类化合物的降糖作用及机制进行了分类总结,发现发挥降糖活性的黄酮类化合物主要集中于黄酮醇类、黄酮类、花青素类、二氢黄酮类、异黄酮类、黄烷-3-醇类、其它黄酮类等。研究者们通过体外实验和动物实验等多种方法探索并验证了这些活性成分的降糖作用以及可能的降糖机制。总的来说,黄酮类化合物主要通过以下几种机制发挥降糖作用:(1)增强胰岛素分泌,减少胰岛 β 细胞凋亡,促进胰岛 β 细胞增殖;(2)调节葡萄糖代谢过程中的关键酶;(3)调节胰岛素信号通路相关蛋白的表达,增强胰岛素敏感性;(4)增加骨骼肌和白色脂肪组织对葡萄糖的摄取;(5)抑制炎症和氧化应激;(6)改善脂代谢,减轻脂毒性;(7)保护肾脏组织,减轻肾脏毒性。这些作用的调控主要集中于肝脏糖酵解和糖异生过程中的关键酶以及肝脏和脂肪中 AMPK、PPAR γ 和 PI3K/Akt 等信号通路。AMPK 是生物体内的“能量感受器”,参与调节包括胰腺 β 细胞、肝脏、脂肪和骨骼肌在内的多种外周组织的糖脂代谢过程,是糖尿病及其相关代谢疾病研究的核心。PPAR 是糖尿病脂代谢研究中的关键靶点,参与体内血糖平衡调节的同时,可促进脂肪细胞的分化和脂肪生成,并增加机体对胰岛素的敏感性,以此为靶点开发天然的 PPAR 激动剂对胰岛素抵抗、高脂血症和 2 型糖尿病的治疗具有重大意义。

2 型糖尿病的发生与脂质代谢紊乱、氧化应激和炎症的发生有着密切关系。针对 PKA、SREBP-1c、visfatin 等靶点改善脂代谢,针对 SOD、iNOS、NF- κ B 等因子提高抗氧化能力,或者针对 TNF- α 等因子抑制炎症,对降低胰岛素抵抗,进而治疗 2 型糖尿病具有重大意义。对这些黄酮类化合物的作用机制进行研究,有助于深入了解中药治疗糖尿病的作用机制,对于开发治疗糖尿病的中药复方或者单体都具有重要意义。

参考文献

- 1 Hua X, *et al.* How consistent is the relationship between improved glucose control and modeled health outcomes for people with type 2 diabetes mellitus? a systematic review. *Pharmacoeconomics*, 2016, 9(21):1-11.
- 2 Shaw RJ. Metformin trims fats to restore insulin sensitivity. *Nat Med*, 2013, 19:1570-1572.

- 3 Marínpeñalver JJ, *et al.* Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*, 2016, 7: 354-395.
- 4 Prasath GS, *et al.* Modulatory effects of fisetin, a bioflavonoid, on hyperglycemia by attenuating the key enzymes of carbohydrate metabolism in hepatic and renal tissues in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol*, 2011, 668: 492-496.
- 5 Prasatha GS, *et al.* Fisetin improves glucose homeostasis through the inhibition of gluconeogenic enzymes in hepatic tissues of streptozotocin induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol*, 2014, 740: 248-254.
- 6 Zhang JR (张家瑞). Effect of kaempferol and quercetin on blood sugar and fat contents of diabetic model mice. *Mod Food Sci Technol* (现代食品科技), 2013, 29: 459-462.
- 7 Eid HM, *et al.* Stimulation of AMP-activated protein kinase and enhancement of basal glucose uptake in muscle cells by quercetin and quercetin glycosides, active principles of the antidiabetic medicinal plant *Vacciniumvitisidaea*. *Mol Nutr Food Res*, 2010, 54: 991-1003.
- 8 Youl E, *et al.* Quercetin potentiates insulin secretion and protects INS-1 pancreatic beta-cells against oxidative damage via the ERK1/2 pathway. *Br J Pharmacol*, 2010, 161: 799-814.
- 9 Dai X, *et al.* Quercetin and quercitrin protect against cytokine induced injuries in RINm5F beta-cells via the mitochondrial pathway and NF-kappa B signaling. *Int J Mol Med*, 2013, 31: 265-271.
- 10 Liu GB (刘贵波), *et al.* Effects of kaempferol on glycolipid metabolism and insulin resistance in rats with type 2 diabetes. *J Clin Med Pract* (实用临床医药杂志), 2012, 16(9): 1-3.
- 11 Zhang Z (张茁), *et al.* Effects of kaempferol on PI3K-AKT-GLUT4 signaling pathway in skeletal muscle of type 2 diabetic mice. *Mod Tradit Chin Med Mater Med-World Sci Technol* (世界科学技术-中医药现代化), 2016, 18: 1139-1143.
- 12 Zhang Y, *et al.* Flavonolkaempferol improves chronic hyperglycemia impaired pancreatic beta-cell viability and insulin secretory function. *Eur J Pharmacol*, 2011, 670: 325-332.
- 13 Das J, *et al.* Polyphenol compounds and PKC signaling. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1860: 2107-2121.
- 14 Zhang Y, *et al.* Small molecule kaempferol modulates PDX-1 protein expression and subsequently promotes pancreatic beta-cell survival and function via CREB. *J Nutr Biochem*, 2013, 24: 638-646.
- 15 Zang YQ, *et al.* The anti-obesity and anti-diabetic effects of kaempferol glycosides from unripe soybean leaves in high-fat-diet mice. *Food Function*, 2015, 6: 834-841.
- 16 Alkhalidy H, *et al.* Small molecule kaempferol promotes insulin sensitivity and preserved pancreatic β -cell mass in middle-aged obese diabetic mice. *J Diabetes Res*, 2015: 1-12.
- 17 Chen N (陈宁). Effects of apigenin on blood lipid and hemorrheology in atherosclerosis rats. *Mod J Integr Tradit Chin Western Med* (现代中西医结合杂志), 2016, 25: 1155-1165.
- 18 Tu J (屠洁), *et al.* Study on the molecular inhibition mechanisms of apigenin on α -glucosidase. *Biotechnology* (生物技术), 2015, 25: 369-374.
- 19 Zang M, *et al.* Polyphenols stimulate AMP-activated protein kinase, lower lipids, and inhibit accelerated atherosclerosis in diabetic LDL receptor-deficient mice. *Diabetes*, 2006, 55: 2180-2191.
- 20 Suh KS, *et al.* Apigenin attenuates 2-deoxy-D-ribose-induced oxidative cell damage in HIT-T15 pancreatic beta-cells. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35: 121-126.
- 21 Kim EK, *et al.* Flavonoids protect against cytokine-induced pancreatic beta-cell damage through suppression of nuclear factor kappa B activation. *Pancreas*, 2007, 35: 1-9.
- 22 Choi JS, *et al.* Effects of C-glycosylation on anti-diabetic, anti-Alzheimer's disease and anti-inflammatory potential of apigenin. *Food Chem Toxicol*, 2014, 64: 27-33.
- 23 Zang YQ, *et al.* Anti-diabetic effects of luteolin and luteolin-7-O-glucoside on KK-Ay mice. *Biosci Biotech Bioch*, 2016, 80: 1580-1586.
- 24 Vera F, *et al.* The flavone luteolin inhibits liver X receptor activation. *J Nat Prod*, 2016, 79: 1423-1428.
- 25 Ding L, *et al.* Luteolin enhances insulin sensitivity via activation of PPARgamma transcriptional activity in adipocytes. *J Nutr Biochem*, 2010, 21: 941-947.
- 26 Park HS, *et al.* Luteolin inhibits adipogenic differentiation by regulating PPARgamma activation. *Biofactors*, 2009, 35: 373-379.
- 27 Yang Q, *et al.* Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*, 2005, 436: 356-362.
- 28 Yana FJ, *et al.* Mulberry anthocyanin extract ameliorates insulin resistance by regulating PI3K/AKT pathway in HepG2 cells and db/db mice. *J Nutr Biochem*, 2016, 36: 68-80.
- 29 Choi KH, *et al.* Mulberry (*Morusalba* L.) fruit extract containing anthocyanins improves glycemic control and insulin sensitivity via activation of AMP-activated protein kinase in diabetic C57BL/Ksj-db/db mice. *J Med Food*, 2016, 19: 737-745.
- 30 Koh ES, *et al.* Anthocyanin-rich *Seoritae* extract ameliorates renal lipotoxicity via activation of AMP-activated protein kinase in diabetic mice. *J Transl Med*, 2015, 13(203): 1-12.

- 31 Zhang XN (张夏南). Anti-diabetic activity of phenolic-rich Chinese bayberry (*Myricarubra* Sie. et Zucc.) fruits extracts and its mechanism. Hangzhou: Zhejiang University (浙江大学), PhD, 2015.
- 32 Dhanya R, et al. Preconditioning L6 muscle cells with naringin ameliorates oxidative stress and increases glucose uptake. *Plos One*, 2015, 10(7): 1-11.
- 33 Zhang JK (张九凯). Determination and purification of flavonoids from *Citrus reticulata* cv. *Suavissima* and *Citrus chanchanensis* fruit and their bioactivity evaluation. Hangzhou: Zhejiang University (浙江大学), MSc, 2013.
- 34 Jung UJ, et al. Effect of citrus flavonoids on lipid metabolism and glucose-regulating enzyme mRNA levels in type-2 diabetic mice. *Int J Biochem Cell B*, 2006, 38: 1134-1145.
- 35 Mahmoud. AM, et al. *In vivo* and *in vitro* antidiabetic effects of citrus flavonoids: a study on the mechanism of action. *Int J Diabetes Dev Ctries*, 2015, 35: 250-263.
- 36 Sharma AK, et al. Up-regulation of PPAR gamma, heat shock protein-27 and -72 by naringin attenuates insulin resistance, beta-cell dysfunction, hepatic steatosis and kidney damage in a rat model of type 2 diabetes. *Br J Nutr*, 2011, 106: 1713-1723.
- 37 Liu SX (刘社星). The protective effect and mechanism of soybean isoflavone on hepatic of experimental diabetic rats. *World J Integr Tradit Western Med* (世界中西医结合杂志), 2016, 11: 330-337.
- 38 He BL (贺宝灵), et al. Effect of genistein to blood glucose on type 2 diabetes rats. *China Modern Med*, 2012, 11: 21-23.
- 39 Wu K, et al. Anti-diabetic effects of puerarin, isolated from *Puerarialobata* (Willd.), on streptozotocin-diabetogenic mice through promoting insulin expression and ameliorating metabolic function. *Food Chem Toxicol*, 2013, 60: 341-347.
- 40 Yang L (杨蕾), et al. Study on the glucose-lowering effect of puerarin in STZ-induced diabetic mice. *Chin J Hospital Pharm* (中国医院药学杂志), 2014, 34: 1338-1342.
- 41 She SY, et al. Effects of puerarin in STZ-induced diabetic rats by oxidative stress and the TGF-beta 1/Smad2 pathway. *Food Function*, 2014, 5: 944-950.
- 42 Yang L, et al. Puerarin protects pancreatic beta-cells in obese diabetic mice via activation of GLP-1R signaling. *J Mol Endocrinol*, 2015, 30: 361-371.
- 43 Matin A, et al. 7-Hydroxy-benzopyran-4-one derivatives: A novel pharmacophore of peroxisome proliferator-activated receptor alpha and -gamma (PPAR alpha and gamma) dual agonists. *J Med Chem*, 2009, 52: 6835-6850.
- 44 Wang P, et al. Perivascular adipose tissue-derived visfatin is a vascular smooth muscle cell growth factor: role of nicotinamide mononucleotide. *Cardiovasc Res*, 2009, 81: 370-380.
- 45 Reza A, et al. Effect of biochanin A on serum visfatin level of streptozocin-induced diabetic rats. *Iran Red Crescent Me*, 2014, 16: 15424.
- 46 Li T, et al. Antidiabetic activity of lipophilic (-)-epigallocatechin-3-gallate derivative under its role of alpha-glucosidase inhibition. *Biomed Pharmacother*, 2007, 61: 91-96.
- 47 Kim H, et al. (-)-Epigallocatechingallate suppresses adipocyte differentiation through the MEK/ERK and PI3K/Akt pathways. *Cell Biol Int*, 2012, 36: 147-153.
- 48 Ng HL, et al. Acute vascular and metabolic actions of the green tea polyphenol epigallocatechin 3-gallate in rat skeletal muscle. *J Nutr Biochem*, 2017, 40: 23-31.
- 49 Yu LF, et al. AMPK activators as novel therapeutics for type 2 diabetes. *Curr Top Med Chem*, 2010, 10: 397-410.
- 50 Sampath C, et al. *In vitro* and *in vivo* inhibition of aldose reductase and advanced glycation end products by phloretin, epigallocatechin 3-gallate and [6]-gingerol. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84: 502-513.
- 51 Wu CM, et al. The alpha-glucosidase inhibiting isoflavone-isolated from *Belamcandachinensis* leaf extract. *Rec Nat Prod*, 2012, 6: 110-120.
- 52 Patel MB, et al. Hypoglycemic activity of C-glycosyl flavonoid from *Encostemma hyssopifolium*. *Pharm Biol*, 2011, 49: 383-391.
- 53 Nidheesh D, et al. Swertisin an anti-diabetic compound facilitate islet neogenesis from pancreatic stem/progenitor cells via p-38 MAP kinase SMAD pathway: An *in-vitro* and *in-vivo* study. *Plos One*, 2015, 10(6): 1-21.