

# 苦豆子总碱降血糖作用及其机制研究

刘伟<sup>1#</sup>, 张扬星<sup>2#</sup>, 杨新洲<sup>2</sup>, 欧阳艳<sup>1\*</sup>, 赵平<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>伊犁师范大学新疆维吾尔自治区教育厅高校天然产物化学与应用重点实验室, 伊宁 835000;

<sup>2</sup>中南民族大学, 武汉 430074

**摘要:** 本文探究苦豆子地上部分提取的苦豆子总碱对 L6 骨骼肌细胞降血糖的分子机制。利用葡萄糖检测试剂盒发现苦豆子总碱(total alkaloids of *Sophora alopecuroides* L., TASA)能增加 L6 细胞的葡萄糖摄取,且 MTT 结果显示 TASA 对 L6 细胞没有药物毒性;利用激光共聚焦显微镜监测到 TASA 能促进 GLUT4 的转位;Western blot 结果显示 TASA 对 L6 细胞内 GLUT4 的表达有一定促进作用,且能增强 AMPK 和 PKC 的磷酸化水平。这些结果表明 TASA 通过 AMPK 和 PKC 两种信号通路来促进 GLUT4 的表达和转运继而促进葡萄糖的摄取,说明 TASA 可能具有开发成新型降糖药的潜力。

**关键词:** 苦豆子总碱;2 型糖尿病;L6 骨骼肌细胞;葡萄糖转运蛋白 4;信号通路

中图分类号:R285.5

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2021)12-1991-07

DOI:10.16333/j.1001-6880.2021.12.001

## Hypoglycemic effect and mechanism of total alkaloids of *Sophora alopecuroides* L.

LIU Wei<sup>1#</sup>, ZHANG Yang-xing<sup>2#</sup>, YANG Xin-zhou<sup>2</sup>, OUYANG Yan<sup>1\*</sup>, ZHAO Ping<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Key Lab of Natural Product Chemistry and Application at Universities of Education Department of Xinjiang

Yugur Autonomous Region, Yili Normal University, Yining 835000, China;

<sup>2</sup>South-Central University for Nationalities, Wuhan 430074, China

**Abstract:** The aim of this study is to explore the molecular mechanism of the total alkaloids of *Sophora alopecuroides*(TASA) extracted from the aboveground part of *S. alopecuroides* on the hypoglycemic effect of L6 skeletal muscle cells. TASA was found to increase glucose uptake in L6 cells using glucose detection kit, and MTT results showed that TASA had no cytotoxicity on L6 cells. TASA could promote the translocation of GLUT4 by laser confocal microscopy. Western blot results showed that TASA could promote the expression of GLUT4 in L6 cells and enhanced the phosphorylation of AMPK and PKC. These results suggested that TASA could promote the expression and transport of GLUT4 through AMPK and PKC signaling pathways, and then promote glucose uptake, suggesting that TASA may have the potential to be developed as a novel hypoglycemic drug.

**Key words:** total alkaloids of *Sophora alopecuroides*; type 2 diabetes mellitus; L6 skeletal muscle cells; GLUT4; signaling pathways

糖尿病是一组由于胰岛素分泌或胰岛素作用缺陷引起的以高血糖和最终糖尿症为特征的代谢性疾病<sup>[1]</sup>。研究数据统计在 2017 年全球糖尿病患者人数为 8.51 亿,90% 以上都为 2 型糖尿病(T2DM)<sup>[2]</sup>。T2DM 是一种复杂的代谢失调疾病,其特征是慢性

高血糖和不同程度的胰岛素抵抗(IR)<sup>[3,4]</sup>。引起 IR 的原因之一是葡萄糖转运蛋白 4(GLUT4)蛋白的表达和功能的失调<sup>[5]</sup>。胰岛素可以刺激骨骼肌葡萄糖摄取,主要是通过诱导 GLUT4 从细胞内储存位置向质膜移位, GLUT4 向细胞表面的转运缺陷是 2 型糖尿病胰岛素抵抗的一个关键特征<sup>[6]</sup>。因此,了解 GLUT4 的转位和表达机制对防治糖尿病有着极为重要的作用,也表明其是潜在糖尿病治疗的药物靶点<sup>[7]</sup>。

苦豆子(*Sophora alopecuroides* L.)作为豆科槐属多年生草本植物,广泛分布于中国西北部各省和

收稿日期:2021-05-13 接受日期:2021-11-18

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(2019D01C335);中南民族大学中央高校基本科研业务费专项(CZY20004);武陵山区特色资源植物物种保护与利用湖北省重点实验室项目(2018BFC360)

\* 通信作者 E-mail:ouyy0530@163.com, zping0124@163.com

# 共同第一作者

中亚国家,具有清热解毒、祛风解渴等功效<sup>[8]</sup>,成为了西北地区常用少数民族药材。生物碱是苦豆子中主要的化学成分之一,多数的化学与药理学研究是围绕苦豆子中的生物碱成分展开的<sup>[9,10]</sup>。苦豆子中的多数生物碱属于喹诺里西啉生物碱,是属于哌啶或吡啶的衍生物<sup>[11]</sup>,在抗炎、抗心律失常、抗肿瘤和免疫调节等方面具有重要的药理活性和应用前景<sup>[12]</sup>。近年来,有研究表明从苦豆子中提取出的总生物碱能够对 DSS 诱导的结肠炎小鼠有保护作用,可减轻结肠损伤,防止肠道微生物群失调,调节胆酸代谢<sup>[13]</sup>。现有关于苦豆子总碱在糖尿病方面的研究还较少,因此,本实验通过提取苦豆子中总碱,研究其降血糖效果及相关作用通路,以期充分利用苦豆子药用资源价值,为研究抗糖尿病药物提供新的思路。

## 1 材料与方法

### 1.1 仪器

Thermo Forma 371 直热式 CO<sub>2</sub> 细胞培养箱 (Thermo Fisher 公司); Olympus IX 81 倒置显微镜 (Olympus 公司); Tecan M200 PRO 多功能酶标仪 (Tecan 公司); DYY-6C 型电泳仪 (北京市六一仪器厂); Rio-Rad Chemidoc XRS 化学发光凝胶成像系统 (Bio-Rad 公司); LSM700 激光共聚焦显微镜 (Zeiss 公司)。

### 1.2 药品与试剂

苦豆子地上部分于 2018 年 7 月采于新疆伊犁,经中南民族大学药学院万定荣教授鉴定为苦豆子 (*Sophora alopecuroides* L.) 的地上部分,植物样本保存于中南民族大学标本馆。

BCA 蛋白浓度测定试剂盒 (上海碧云天生物技术有限公司, Lot: 082820201207); PAGE 凝胶快速制备试剂盒 (10%) (上海雅酶生物医药科技有限公司, Lot: 04542025); 葡萄糖 (GLU-OX) 检测试剂盒 (氧化酶法) (英科新创有限公司, Lot: 7008240303); 特灵敏 ECL 化学发光试剂盒 (上海碧云天生物技术有限公司, Lot: 121720210418); MTT (德国 BioFroxx 公司, Lot: EZ2811A179); Anti-Akt、Anti-p-Akt、Anti- $\beta$ -actin、Anti-GLUT4、Anti-AMPK $\alpha$ 、Anti-p-AMPK $\alpha$ 、Anti-p-PKC (pan) (Cell signaling technology 公司, Lot: 28、30、18、7、21、2、2); HRP-goat anti rabbit IgG、HRP-goat anti mouse IgG (CW BIO 公司, Lot: 01332/40242; 00393/50537);  $\alpha$ -Minimal Essential Medium ( $\alpha$ -MEM, 美国 Gibco 公司, Lot:

8121273); 胎牛血清 (浙江天杭生物科技股份有限公司, Lot: 19050501)。

PSS 生理盐溶液: 135 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM HEPES, 10 mM Glucose, 加水定容至 1 L, 用 5 mol/L NaOH 调节 pH 至 7.4。

### 1.3 细胞

L6-myc-GLUT4-mOrange 细胞: 稳定表达转染了红色荧光蛋白 myc-GLUT4-mOrange 的 L6 骨骼肌细胞。

### 1.4 方法

#### 1.4.1 苦豆子总碱的提取

取干燥的苦豆子地上部分 1 kg, 粉碎, 用 95% 的乙醇室温下提取 4 次, 合并多次提取液, 减压浓缩至无醇味即得浸膏 150 mL。将浸膏加 200 mL 热蒸馏水分散后, 加 10% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 调 pH 至 2~3 左右, 然后用石油醚萃取多次除去脂肪酸等小极性成分, 之后将溶液加氨水调节至 pH 值为 10 左右, 再次用乙酸乙酯萃取多次得苦豆子总生物碱部位 (TASA, 23 g)。

#### 1.4.2 L6 骨骼肌细胞的培养和诱导分化

将稳定表达转染了红色荧光蛋白 myc-GLUT4-mOrange 的 L6 骨骼肌细胞在含 10% 胎牛血清和 1% 双抗的  $\alpha$ -MEM 培养基于 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> 条件下培养, 当细胞生长至 80% 左右, 换为含 2% 胎牛血清和 1% 双抗的  $\alpha$ -MEM 培养基进行诱导分化。隔天换液, 诱导分化培养 5~7 天, 至 80% 的细胞生长出肌管, 即得到分化成熟的成肌细胞。

#### 1.4.3 L6 骨骼肌细胞葡萄糖摄取实验

为测定 TASA 对 L6 骨骼肌细胞葡萄糖摄取的刺激作用。首先, 将 L6 骨骼肌细胞接种于 96 孔板中, 每个实验组设置 10 个重复孔, 同时设置空白对照组 (control, Con)、阳性对照胰岛素组 (insulin, Ins) 和药物组。待细胞汇合到 80% 左右后, 换成含 2% 胎牛血清的  $\alpha$ -MEM 培养基分化 5~7 天。接下来将 96 孔板中培养的细胞用不含血清的  $\alpha$ -MEM 基础培养基饥饿 2 h, 然后分别加入 100  $\mu$ L 的 15、30、60  $\mu$ g/mL TASA (TASA-15、TASA-30、TASA-60)、100 nM 胰岛素和无血清  $\alpha$ -MEM (空白对照) 后, 放入 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> 的培养箱中培养 30 min, 另取一个新的 96 孔板, 按照试剂盒说明书对每孔加入 200  $\mu$ L 葡萄糖氧化酶试剂, 并另取一排加入氧化酶试剂后加入 2  $\mu$ L 葡萄糖标准液, 从旧 96 孔板中一对一地取上清液 2  $\mu$ L 加入到新板中, 30 min 内用酶标仪于 505 nm 处测量吸光值。

#### 1.4.4 MTT 法检测 TASA 作用 L6 骨骼肌细胞药物毒性

按照“1.4.3”方法加入无血清  $\alpha$ -MEM 培养基和不同浓度 TASA 作用 L6 骨骼肌细胞 30 min 后,吸去培养基及药物,每孔加入 100  $\mu$ L 用  $\alpha$ -MEM 稀释的 MTT 溶液(5 mg/mL),放入细胞培养箱避光培养 4 h 后,吸去 MTT,再向每孔内加入 150  $\mu$ L DMSO 溶液后,测量 490 nm 处吸光值。

#### 1.4.5 激光共聚焦显微镜检测 L6 骨骼肌细胞中 GLUT4 的转运

当 L6-myc-GLUT4-mOrange 细胞长到适合传代密度时,将其接种在经 95% 酒精灭菌后的无菌盖玻片上,于培养箱中过夜培养使其完全的贴壁,然后利用不含血清的  $\alpha$ -MEM 基础培养液饥饿细胞 2 h 后,再用 PSS 生理盐溶液清洗,将饥饿的细胞放置在激光共聚焦显微镜之下,加入 200  $\mu$ L PSS 生理盐溶液,于 555 nm 激发波长下观测 myc-GLUT4-mOrange 的荧光转位的动态变化。观察并记录加入 30  $\mu$ g/mL TASA 后 5 min 内 myc-GLUT4-mOrange 的荧光强度的变化,并计算 GLUT4 在胞内的转运。

#### 1.4.6 总蛋白的提取

将分化 5~7 天的细胞用无血清  $\alpha$ -MEM 基础培养基饥饿 2 h,然后分别加入阳性对照和不同浓度的 TASA 作用 30 min 后,立即将培养皿放于冰上,弃去含药物的培养基。终止药物的作用,并用预先在 4  $^{\circ}$ C 预冷的 PBS 洗涤细胞 3 次后吸干,每皿加入含苯甲基磺酰氟(PMSF)的 RIPA 裂解液 100  $\mu$ L。用 1 mL 枪头底部将细胞尽量均匀地刮起;并收集于 1.5 mL EP 管中,再依次用 27 孔径和 12 孔径注射器进行多次的抽提破碎 30 次,全部操作必须保持在冰上完成。利用冷冻离心机在 4  $^{\circ}$ C,12 000 rpm 的条件下,对破碎后的细胞进行冷冻离心处理 10 min,再小心地吸取上清,弃去沉淀,上清液即为细胞总蛋白。按照 Beyotime BCA 蛋白浓度测定试剂盒说明书对蛋白浓度进行检测。根据收集所得的蛋白浓度及体积,加入相对应体积的 5  $\times$  SDS-PAGE loading buffer,振荡后置于 95  $^{\circ}$ C 金属加热器上变性 10 min,-20  $^{\circ}$ C 保存备用。

#### 1.4.7 Western blot 检测 GLUT4 及相关信号通路蛋白表达情况

取等量蛋白质样品上样,使用 SDS-PAGE 凝胶电泳分离蛋白质,并转膜至 NC 膜,利用 5% 脱脂奶粉溶液封闭 2 h,之后用 TBST 洗膜 3 次,每次 10

min,再加入稀释后的 AKT、p-AKT、 $\beta$ -actin、GLUT4、AMPK $\alpha$ 、p-AMPK $\alpha$  和 p-PKC(pan)一抗,4  $^{\circ}$ C 摇床上孵育过夜。之后再用 TBST 洗膜 3 次,每次 10 min,室温摇床孵育稀释的二抗 1 h。使用 ECL 化学发光液显色发光,凝胶成像系统显影及配套软件计算灰度值。

#### 1.4.8 统计学处理

使用 GraphPad Prism 7.0 软件进行数据统计分析。所有数据都显示为平均值  $\pm$  标准偏差( $\bar{x} \pm s$ ),多组数据比较采用 LSD 法。 $P < 0.05$  表明差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 TASA 对 L6 骨骼肌细胞内葡萄糖摄取的影响

利用葡萄糖检测试剂盒研究了 TASA 对于 L6 骨骼肌细胞内葡萄糖摄取的情况。如图 1 所示,以 Ins 作为阳性对照,并设立空白对照组和实验组,结果证明使用 100 nM Ins 和不同浓度的 TASA 分别处理 L6 细胞,两者都能明显促进 L6 细胞对葡萄糖的摄取。

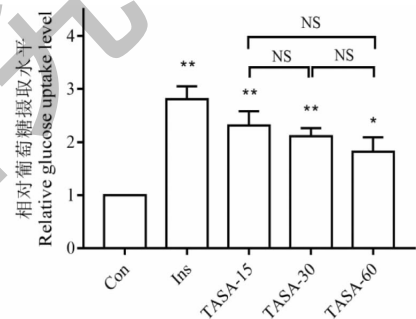


图 1 不同浓度的 TASA 处理对 L6 细胞葡萄糖摄取的影响

Fig. 1 Effect of TASA with different concentrations on glucose uptake of L6 cells

注:与空白对照组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ,\*\*\* $P < 0.001$ 。NS 表明无显著性差异,下同。Note:Compared with control,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ,\*\*\* $P < 0.001$ . NS showed no significant difference The same below.

### 2.2 TASA 对 L6 骨骼肌细胞的毒性影响

利用 MTT 法对 TASA 作用于 L6 骨骼肌细胞进行了细胞毒性检测。结果如图 2 所示,15、30、60  $\mu$ g/mL 浓度的 TASA 作用细胞 30 min 后,均对细胞无明显毒性作用,说明 TASA 具有成为降糖药的良好潜质。

### 2.3 TASA 促进 L6 骨骼肌细胞内 GLUT4 的转位

为进一步探究 TASA 促进 L6 骨骼肌细胞内葡萄糖摄取的作用机理,利用激光共聚焦显微镜监测 L6-myc-GLUT4-mOrange 细胞中 myc-GLUT4-mOrange 的荧光强度的动态变化,来反映 L6 骨骼肌细

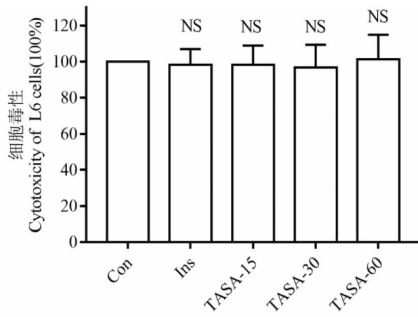


图2 TASA对L6细胞的毒性影响

Fig. 2 Toxic effect of TASA on L6 cells

胞中 GLUT4 的转位情况。如图 3A、3B 所示 (Basal 是指基础状态,即加药前状态),发现 30  $\mu\text{g}/\text{mL}$  TASA 作用细胞 1 min 时即能显著增加细胞膜上 myc-GLUT4-mOrange 荧光强度,且呈现时间依赖性,表明 TASA 能促进 GLUT4 易位到细胞膜上,进而促使 L6 骨骼肌细胞内葡萄糖摄取。

## 2.4 TASA 促进 L6 骨骼肌细胞中 GLUT4 的蛋白表达

利用 Western blot 检测 TASA 作用 L6 骨骼肌细胞后 GLUT4 的蛋白表达情况,实验结果发现,与对

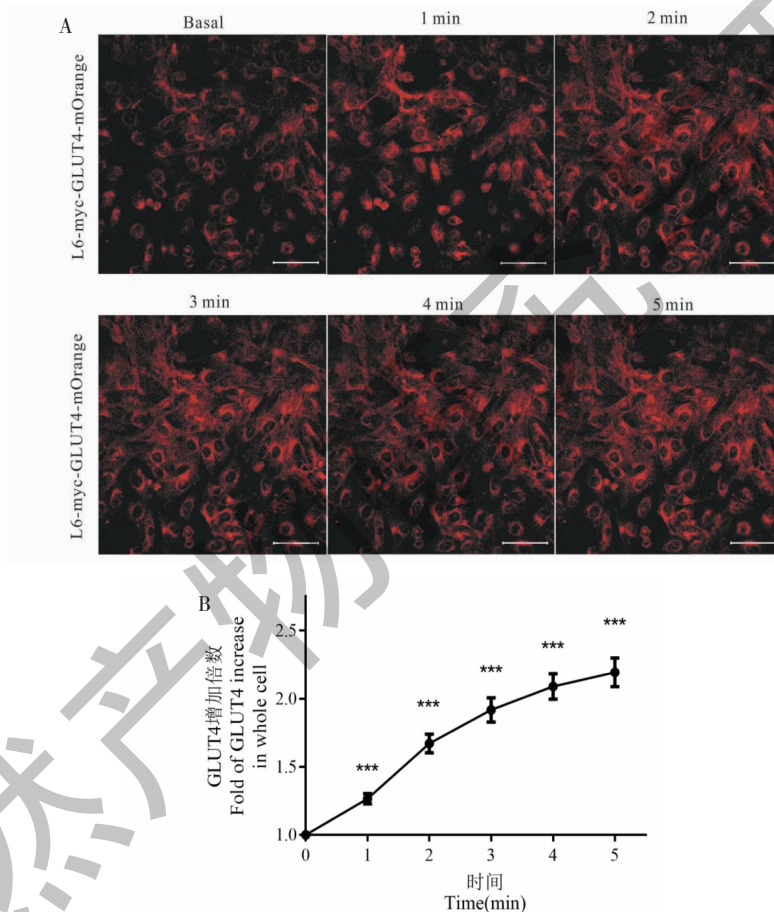


图3 TASA 处理对 L6 细胞内 GLUT4 的转位 (标尺:50  $\mu\text{m}$ )

Fig. 3 Effect of TASA treatment on translocation of GLUT4 in L6 cells (scale:50  $\mu\text{m}$ )

注:A. Confocal 监测 L6-myc-GLUT4-mOrange 细胞中 myc-GLUT4-mOrange 每分钟荧光强度动态变化;B. 加药处理后相对应的荧光变化曲线。

Note:A. Confocal was used to monitor the dynamic changes of fluorescence intensity per minute of myc-GLUT4-mOrange cells;B. The corresponding fluorescence curve after the treatment of adding medicine.

对照组相比,加入 100 nM 胰岛素的阳性对照组和分别加入 15、30、60  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的 TASA 作用细胞 30 min 后能够增加 GLUT4 的蛋白表达,且呈浓度依赖性(见图 4A、4B)。结果表明 TASA 能够促进 L6 细胞中 GLUT4 的蛋白表达水平增加。

## 2.5 TASA 增强了 L6 骨骼肌细胞内 AMPK 和 PKC 信号通路的磷酸化水平

体内 GLUT4 细胞膜转位受多种信号通路的影响,主要涉及磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K) 信号通路、腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 信号通路等。因此,

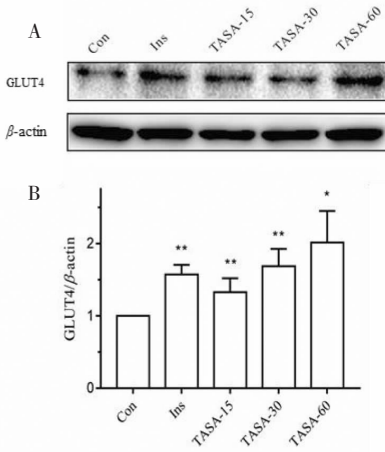


图4 TASA 处理对 L6 细胞内 GLUT4 蛋白表达影响  
Fig. 4 Effect of TASA treatment on GLUT4 protein expression in L6 cells

本研究进一步验证 TASA 促进 GLUT4 转位和表达是通过哪种信号通路。由蛋白磷酸化实验结果显示, TASA 能够增加 AMPK 和 PKC 信号通路中蛋白的磷酸化水平, 且呈浓度依赖性(见图 5A, 5B), 但经 TASA 处理后的细胞的 AKT 磷酸化现象没有显著变化(见图 5C)。这些发现支持了 TASA 是通过 AMPK 和 PKC 信号通路促进 GLUT4 表达和转位。

### 3 讨论与结论

2 型糖尿病 (T2DM) 是一种复杂的慢性糖代谢紊乱疾病, 其发病率一直呈上升趋势。目前针对 2 型糖尿病治疗的传统药物主要是二甲双胍、胰岛素、磺脲类药物及其他口服降糖药, 而新型的降糖药主要有胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 受体激动剂、二肽基肽酶 4 抑制剂 (DPP-4i) 等<sup>[14]</sup>, 这些药物或多或少都

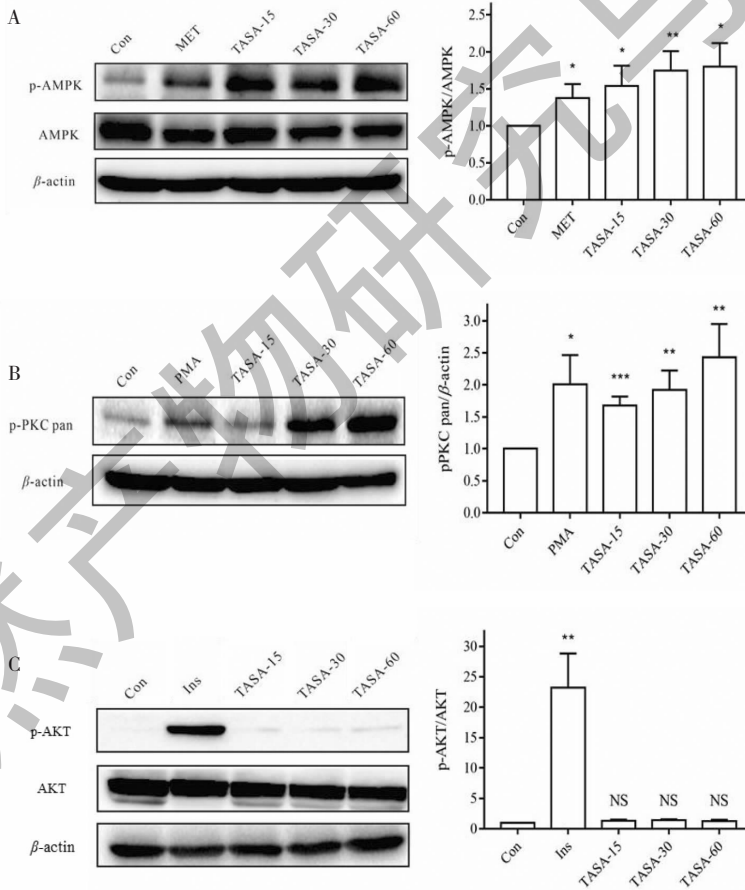


图5 TASA 通过促进 L6 细胞中 AMPK 和 PKC 信号通路的磷酸化诱导 GLUT4 表达

Fig. 5 TASA induced GLUT4 expression by promoting phosphorylation of AMPK and PKC signaling pathway in L6 cells

注: A. 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  阳性药二甲双胍 (MET) 和不同浓度 TASA 处理细胞 30 min 后, 其 AMPK 磷酸化水平显著升高; B. 200 nM 阳性药佛波酯 (PMA) 和不同浓度 TASA 处理细胞 30 min 后, 其 PKC 磷酸化水平显著升高; C. 不同浓度 TASA 处理细胞 30 min 后, 对 AKT 磷酸化水平无影响。Note: A. The phosphorylation level of AMPK increased significantly after 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  positive drug Metformin (MET) and different concentrations of TASA treatment for 30 min; B. The phosphorylation level of PKC increased significantly after 200 nM positive drug PMA and different concentrations of TASA treatment for 30 min; C. The phosphorylation of AKT was not affected by different concentrations of TASA for 30 min.

存在一定的副作用。而从天然植物中提取的传统药物已被证明比现代药物更经济,临床疗效好且副作用相对较少<sup>[15]</sup>,因此寻求相对安全的药用植物在糖尿病的治疗中已变得越来越重要。

中药治疗糖尿病的主要成分按化学结构可分为生物碱类、多糖类、皂苷类、黄酮类等几大类<sup>[16]</sup>。有研究表明,天然药物生物碱类成分中具有显著降血糖活性的异喹啉生物碱类小檗碱能增强胰岛素诱导的糖摄取及 GLUT4 转位,改善胰岛素抵抗<sup>[17]</sup>。哌啶生物碱类胡椒碱通过激活 L6 细胞内 AMPK 上游通路,进而磷酸化 AMPK 诱导 GLUT4 转位至质膜<sup>[18]</sup>。苦豆子总碱是从药用植物苦豆子中提取出的碱类,其是含有槐果碱、槐定碱、苦参碱等多种生物碱的总称<sup>[19]</sup>,现有的研究表明,苦豆子总碱在抗肿瘤、抗微生物、降血压等<sup>[20]</sup>方面起着一定药理作用,但还鲜有关于对糖尿病研究的报道。因此,本实验从苦豆子地上部位提取出总碱来研究其降糖作用。

体内 GLUT4 细胞膜转位受多种信号通路的影响,影响 GLUT4 转位的一个重要通路是胰岛素介导的信号效应通路,即胰岛素可与胰岛素受体 (insulin receptor, IR) 结合后,通过磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT) 通路调节糖原合成、葡萄糖的摄取和降解,从而发挥调节血糖的作用<sup>[21,22]</sup>。本实验以 L6 细胞为研究对象,发现 TASA 作用细胞后的 AKT 磷酸化水平没有显著变化,说明 TASA 的降糖作用不影响 AKT 通路。骨骼肌葡萄糖摄取还可以通过胰岛素非依赖性 AMPK 通路激活骨骼肌葡萄糖摄取和利用,其机理是 AMPK 被激活后,会引起 TBC1D1 的磷酸化,进而上调下游信号分子 GLUT4 的表达,并促进 GLUT4 从细胞内向细胞膜转运,增加细胞对葡萄糖的吸收和利用<sup>[23]</sup>。PKC 可分为多种激酶亚型包括典型 PKC (PKC- $\alpha$ 、PKC- $\beta$ 、PKC- $\gamma$ ), 新型 PKC (PKC- $\epsilon$ 、PKC- $\eta$ 、PKC- $\theta$ ) 和非典型 PKC (PKC- $\zeta$ 、PKC- $\lambda$ ), 研究表明使用 PKC- $\zeta$  抑制剂后,胰岛素刺激下的葡萄糖转运受到抑制,而 PKC- $\zeta$  的活化可增加葡萄糖转运<sup>[24]</sup>。本实验通过研究 TASA 对细胞 AMPK 和 PKC 通路影响,发现 AMPK 和 PKC 磷酸化水平均升高,提示 TASA 可能通过激活 AMPK 和 PKC 通路来进一步上调 GLUT4 表达。

综上所述,基于 GLUT4 为作用靶点,本实验围绕 TASA 对 GLUT4 的表达和转位作用展开研究,结

果发现 TASA 能够有效增加 L6 骨骼肌细胞内葡萄糖的摄取和 GLUT4 的转位和表达,由进一步的机制研究发现 TASA 作用 GLUT4 的蛋白表达是通过 AMPK 和 PKC 两种信号通路来促进。这些结果发掘出 TASA 在治疗糖尿病方面的潜力。然而该研究还缺乏 TASA 在活体水平上的相关实验,之后的研究将通过 TASA 作用于 2 型糖尿病小鼠模型来观测其对活体模型的血糖及相关指标的影响。

#### 参考文献

- 1 Yang L, Jiang Y, Zhang ZX, et al. The anti-diabetic activity of licorice, a widely used Chinese herb [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 263:113216.
- 2 Sheikhpour M, Abolfathi H, Khatami S, et al. The interaction between gene profile and obesity in type 2 diabetes: A review [J]. *Obes Med*, 2020, 18:1-7.
- 3 Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12:566-592.
- 4 Rorsman P, Ashcroft FM. Pancreatic  $\beta$ -cell electrical activity and insulin secretion; of mice and men [J]. *Physiol Rev*, 2017, 98(1):117-214.
- 5 Xiao D, Zhou T, Fu YJ, et al. MicroRNA-17 impairs glucose metabolism in insulin-resistant skeletal muscle via repressing glucose transporter 4 expression [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 838:170-176.
- 6 Minami S, Yokota N, Kawahara H. BAG6 contributes to glucose uptake by supporting the cell surface translocation of the glucose transporter GLUT4 [J]. *Biol Open*, 2020, 9(1):bio047324.
- 7 Fan JM. Recent Advance on the Regulation of GLUT4 Transport [J]. *Prog Mod Biomed (现代生物医学进展)*, 2008, 8:583-586.
- 8 Wang RZ, Deng XX, Gao QX, et al. *Sophora alopecuroides* L.: an ethnopharmacological, phytochemical, and pharmacological review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 248:112172.
- 9 Xiao Y, Hua YL, Jia YQ, et al. Effect of total alkaloids from *Sophora alopecuroides* on FXR, TGR5, CYP7A1 protein expression in colon and liver tissues of mice with ulcerative colitis [J]. *Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发)*, 2021, 33:1452-1462.
- 10 Wang HQ. Study on resource chemistry of *Sophora alopecuroides* L. [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine (南京中医药大学), 2014:8.
- 11 Chen XQ, Jiang XY, Liu JJ. Separation and Analysis Techniques and Methods of Components in Chinese Herbal Medi-

- cine[M]. Beijing:Chemical Industry Press(北京:化学工业出版社),2006:1-31.
- 12 Lv JJ,Zhou K,Li H,et al. Inhibitory effects of total alkaloid of sophora alopecuroides and its monomer on candida albicans [J]. Hebei J Tradit Chin Med(河北中医),2017,39:1695-1699.
  - 13 Jia YQ,Yuan ZW,Zhang XS,et al. Total alkaloids of *Sophora alopecuroides* L. ameliorated murine colitis by regulating bile acid metabolism and gut microbiota[J]. J Ethnopharmacol, 2020,255:112775.
  - 14 Yao JS,Sun ZL,Yuan Y. Advances in the treatment of type 2 diabetes mellitus with glucose-lowering medications;more attention to cardiovascular and renal outcomes[J]. Chin J Diabetes(中国糖尿病杂志),2021,29(3):224-228.
  - 15 Tran N,Pham B,Le L. Bioactive compounds in anti-diabetic plants:from herbal medicine to modern drug discovery[J]. Biology,2020,9(9):252.
  - 16 Bao L. Research progress of active ingredients in Chinese medicine against type 2 diabetes mellitus [J]. Lishizhen Med Mat Med Res(时珍国医国药),2017,28:1193-1195.
  - 17 Liu LZ,Cbeung SC,Lan LL,et al. Berberine modulates insulin signaling transduction in insulin-resistant cells[J]. Mol Cell Endocrinol,2010,317(1-2):148-153.
  - 18 Maeda A,Shirao T,Shirasaya D,et al. Piperine promotes glucose uptake through ROS-dependent activation of the CAMKK/AMPK signaling pathway in skeletal muscle [J]. Mol Nutr Food Res,2018,62(11):e1800086.
  - 19 Hao WL,Meng GD,Xie HX. Research progress on chemical constituents and pharmacological effects of *Sophora alopecuroides* L. [J]. Chin Pharm(中国药房),2016,27:1848-1850.
  - 20 Yang Y. Safety evaluation of the granular preparation of *Sophora alopecuroides* alkaloids for veterinary usage[D]. Yangzhou:Yangzhou University(扬州大学),2020:2-3
  - 21 Liu Y,Wei J,Ma KT,et al. Carvacrol protects against diabetes-induced hypercontractility in the aorta through activation of the PI3K/Akt pathway[J]. Biomed Pharmacother,2020,125:109825.
  - 22 Long MH,Zhang C,Xu DQ,et al. PM2.5 aggravates diabetes via the systemically activated IL-6-mediated STAT3/SOCS3 pathway in rats' liver [J]. Environ Pollut, 2020, 256: 113342.
  - 23 Hardie DG. AMPK; A target for drugs and natural products with effects on both diabetes and cancer[J]. Diabetes,2013,62:2164-2172.
  - 24 Bandyopadhyay G,Sajan MP,Kanoh Y,et al. PKC-zeta mediates insulin effects on glucose transport in cultured preadipocyte-derived human adipocytes [J]. J Clin Endocrinol Metab,2002,87:716-723.