

皂苷类化合物降血糖作用及其机制研究进展

王月¹, 苏蓉¹, 刘振华¹, 董琦^{2*}

¹青海大学医学院, 西宁 810016;

²中国科学院西北高原生物研究所, 西宁 810008

摘要:糖尿病是一种代谢和内分泌紊乱性疾病, 随着发病率的不断升高对人类的健康造成威胁。近年来皂苷类化合物因其降血糖生物活性而被广泛关注, 降糖活性的调节可通过多个靶点和信号通路实现, 主要包括胰岛素信号通路、基于碳水化合物的代谢途径、内质网应激调节通路、PPAR 调节通路和游离脂肪酸促进胰岛素分泌以及多通路联合作用。本文着重从降糖信号通路入手, 就近十年来皂苷类化合物降血糖作用及其作用机制进行综述, 为皂苷类化合物降糖活性的进一步开发和应用, 以及糖尿病的治疗和预防提供参考。

关键词:皂苷; 降血糖; 作用机制; 信号通路

中图分类号: R285

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2023)1-0159-12

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2023.1.017

Research progress on hypoglycemic effect and mechanism of saponins

WANG Yue¹, SU Rong¹, LIU Zhen-hua¹, DONG Qi^{2*}

¹Medical College of Qinghai University, Xining 810016, China;

²Northwest Institute of Plateau Biology, Chinese Academy of Sciences, Xining 810008, China

Abstract: Diabetes is a metabolic and endocrine disorder, which poses a threat to human health with the increasing incidence of diabetes. In recent years, saponins have attracted wide attention because of their hypoglycemic activity. The regulation of hypoglycemic activity of saponins can be achieved through multiple targets and signal pathways, including insulin signaling pathway, carbohydrate-based metabolic pathway, endoplasmic reticulum stress regulatory pathway, PPAR regulatory pathway and free fatty acid promoting insulin secretion and multiple pathways. Starting with the hypoglycemic signal pathway, this article reviews the hypoglycemic effect and mechanism of saponins in recent ten years, in order to provide reference for the further development and application of hypoglycemic activity of saponins, as well as the treatment and prevention of diabetes.

Key words: saponins; hypoglycemic; mechanism; signal pathway

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是一种以血糖升高为特征的代谢性疾病, 常伴随一系列累及多个组织器官的并发症, 最常见的如肾病、视网膜病变、神经病变、性功能障碍和心肌病等, 可导致糖尿病患者遭受心脏病发作、中风、失明、肾功能衰竭及截肢等危害, 总体生活质量下降^[1,2]。根据国际糖尿病联盟发布的最新版《全球糖尿病地图 (IDF Diabetes Atlas)》显示, 全球糖尿病 (20 ~ 79 岁) 粗患病率为 9.3%, 约 4.63 亿成人患有糖尿病, 正发展成为继癌症、心脑血管疾病之后危害人类健康的第三大杀

手^[3]。

越来越多的研究证实, 糖尿病的发病机制与各种信号通路有关, 如胰岛素信号通路^[4]、碳水化合物代谢通路^[5]、内质网应激相关通路^[6]、涉及胰岛素分泌^[7]和 PPAR 调节^[8]的通路以及染色质修饰通路^[9], 这些信号通路已成为治疗糖尿病新药物靶点的主要来源, 例如, 胰岛素增敏药物双胍 (二甲双胍) 和噻唑烷二酮类 (罗格列酮和吡格列酮) 多年来通过作用于以上通路用于糖尿病的治疗, 但是这些抗糖尿病药物服用后陆续发现了临床副作用^[10]。近年来中药及其活性成分与合成化合物相比结构多样性更大、副作用小, 在治疗糖尿病这一慢性疾病方面彰显出巨大的优势和潜力, 可成为生物活性剂的主要来源, 并在新药研究先导化合物的发现中发挥

收稿日期: 2022-05-31

接受日期: 2022-09-20

基金项目: 2020 年中国科学院西部之光项目 (1.14)

* 通信作者 Tel: 86-013997035620; E-mail: qdong@nwpb.cas.cn

关键作用。研究较多的天然产物包括生物碱、酚类、萜类、黄酮类、皂苷类、多糖等均具有显著的抗糖尿病作用,其中,大量实验证实多数抗糖尿病药用植物的降血糖活性归因于皂苷的存在^[11-13]。

皂苷由非糖的三萜或甾体皂苷元与糖基部分结合而成,因具有抗炎^[14]、抗病毒^[15]、抗肿瘤^[16]、降血糖^[17]及调节脂质稳态^[18]等多种生物活性而受到广泛关注,其中,降血糖作用通过多个靶点和信号通路进行调节,主要涉及胰岛素信号通路、基于碳水化合物的代谢途径、内质网应激调节通路、PPAR 调节通路、游离脂肪酸促进胰岛素分泌以及多通路联合调节。本文主要以皂苷降血糖活性涉及的信号通路为线索,对皂苷类化合物的降血糖作用进行综述,明确体内与糖尿病治疗相关的作用机理和有效机制,探索合理高效的靶点与通路用于预防糖尿病对全球健康的威胁,加深对皂苷类化合物生物活性的认识,以为防治糖尿病发挥借鉴作用。

1 皂苷类化合物的降血糖活性及其作用机制

1.1 胰岛素信号通路

1.1.1 葡萄糖转运通路(INS-INSR-IRS-PI3K-AKT-GLUT4)

胰岛素(insulin, INS)与其受体(insulin receptor, INSR)结合,引发 INSR 构象的变化并激活固有的酪氨酸激酶活性,促使胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)在内的多个底物磷酸化,进而通过激活下游信号分子作用于相应通路发挥降糖作用^[19](见图1)。

IRS 作用于磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(protein kinase B, PKB 又称 AKT),依次激活 PI3K 和 AKT 的活性后借助葡萄糖转运蛋白4(glucose-transporter 4, GLUT4)促使脂肪和骨骼肌等细胞对葡萄糖的吸收和摄取增多^[20]。研究发现,人参皂苷 Rb₁^[21]使 IRS-1 的磷酸化和 PI3K 的活性明显增强,利用 GLUT4-绿色荧光蛋白在中国仓鼠卵巢细胞中的转染证实了 GLUT4 的增强易位,有助于阐明人参皂苷的降糖作用和抗糖尿病特性,进一步支持人参在糖尿病治疗中的重要作用。Guo 等^[22]在骨骼肌细胞系 C2C12 和高脂肪饮食诱导的糖尿病 KKAY 小鼠中分析三七总皂苷的抗糖尿病作用,研究发现三七总皂苷增强了 p-IRS1、p-PI3K、p-AKT 和 GLUT4 在 C2C12 和 KKAY 小鼠肌肉中的蛋白表达,有助于改善胰岛素抵抗,挽救糖尿病肌肉病理损伤。瓦草

五环三萜皂苷^[23]是一种新发现的胰岛素敏感性增强剂,从药效学、病理学、基因水平和蛋白质水平揭示瓦草五环三萜治疗 2 型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)的可能机制,发现瓦草五环三萜通过上调 IRS-1/PI3K/AKT 途径调节 GLUT4 的表达降低血糖水平,表明瓦草五环三萜是一种快速缓解胰岛素抵抗、增强胰岛素敏感性的潜在候选药物,在降糖方面具有很大的潜力。An 等^[24]发现山茱萸中分离得到的皂苷可以显著改善高脂肪饮食和链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠的症状,表现为改善糖脂代谢、减轻炎症和氧化应激,从机制上讲可通过调节 INSR、GLUT4、PI3K 和 AKT 相关的信号通路来降低糖尿病小鼠的高脂血症和高血糖,可作为一种潜在的天然产品用于治疗糖尿病,有望作为防治糖尿病的功能性食品成分。

1.1.2 糖原合成通路(INS-INSR-IRS-PI3K-AKT-GSK3 β)

激活的 AKT 促使糖原合成中的关键酶丝氨酸/苏氨酸激酶(glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β)磷酸化,显著抑制 GSK3 β 的活性, GSK3 β 对糖原合成酶(general synthesizer, GS)发挥负调控作用, GSK3 β 被抑制后作用于 GS 使其活性升高,促进糖原合成用于降低血糖水平发挥降糖疗效^[25](见图1)。

研究发现人参皂苷 Rg₁ 作用于 IRS-1/AKT/GSK3 β 信号通路,表现为 AKT 和 GSK3 β 的磷酸化增加,可以减少葡萄糖的输出用于缓解胰岛素抵抗,同时发现可对高磷酸化诱导的糖尿病视网膜病变发挥治疗作用^[26,27]。人参皂苷 Rg₅^[28]可以降低糖尿病 db/db 小鼠中 GSK3 β 的表达和增加 GS 的表达来增加肝糖原的储存,此外,可以显著上调 IRS-1、PI3K 和 AKT 的磷酸化,以增强肝脏组织中的胰岛素转导来减轻肝胰岛素抵抗并改善葡萄糖耐量,表明人参皂苷 Rg₅ 可能是治疗 T2DM 的潜在植物化学物质。除人参皂苷外, Liu 等^[29]在 HepG2 细胞中用棕榈酸诱导建立胰岛素抵抗模型,实验发现罗汉果皂苷 5 μ mol/L 可以显著恢复葡萄糖代谢和胰岛素抵抗,通过实时聚合酶链式反应和蛋白质印迹分析表明罗汉果皂苷可以上调 PI3K、GS 的表达发挥降糖疗效,为罗汉果皂苷相关产品的开发奠定了理论基础,也为皂苷的功能研究提供了参考。

1.1.3 抑制蛋白酪氨酸磷酸酶 1B(PTP1B)

蛋白酪氨酸磷酸酶 1B(protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B)最初从人胎盘蛋白提取物中分离,

定位于内质网的细胞质表面,可使 INS 和 IRS 的酪氨酸激酶位点去磷酸化,发挥负调控作用阻碍胰岛素的正常调节,已成为治疗 T2DM 的药物靶标^[30]。研究发现 PTP1B 基因敲除小鼠的肌肉和肝脏可表现出更高的胰岛素敏感性,因此可通过 PTP1B 基因敲除或采用 PTP1B 抑制剂提高机体胰岛素的表达^[31](见图 1)。

齐墩果酸及其衍生物是典型的 PTP1B 抑制剂, Liu 等^[32]合成了 24 种糖取代型齐墩果酸衍生物,在体外评价了其对 PTP1B 抑制和胰岛素致敏反应的影响,结果显示齐墩果酸及其衍生物对 PTP1B 表现出中度至良好的抑制活性,可用于糖尿病的治疗。

除齐墩果酸外,Zhou 等^[33]研究了黄芪甲苷对胰岛素抵抗细胞和非酒精性脂肪性肝病模型的影响,药物团模型匹配和分子对接的初步结果表明黄芪甲苷和 PTP1B 可以通过氢键很好地结合,酶动力学实验表明黄芪甲苷是 PTP1B 的有效和特异性抑制剂,为黄芪甲苷改善胰岛素抵抗提供了新的方向。Klo-mann 等^[34]拟确定苦味的生物活性化合物和生物化学机制对 T2DM 的影响,利用 db/db 小鼠进行分组考察,结果显示皂苷部分使骨骼肌细胞质基质中 PTP1B 活性降低了 25%,解释了苦瓜在胰岛素抵抗和 T2DM 中的抗糖尿病作用涉及的生化机制,为胰岛素敏感性增加提供了机制信息。

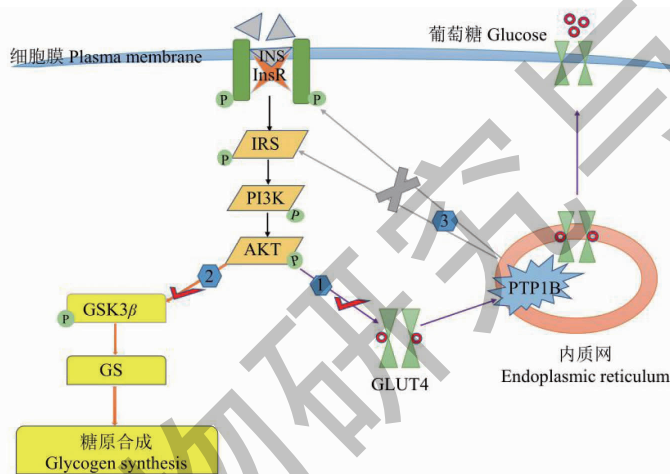


图 1 胰岛素信号通路作用机制

Fig. 1 Mechanism of insulin signaling pathway

1.2 基于碳水化合物的代谢途径

1.2.1 AMPK 调节作用

AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是碳水化合物代谢通路调节的中枢,在维持全身能量平衡中起着关键作用,AMPK 可通过以下途径调节碳水化合物代谢发挥降糖作用^[35](见图 2):

(1)激活的 AMPK 使糖异生酶包括葡萄糖-6-磷酸酶(glucose-6-phosphate, G6Pase)和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvatecarboxykinase, PEP-CK)失活,介导葡萄糖生成减少发挥降血糖作用。关于人参皂苷通过作用于 AMPK 调节糖异生的研究已被大量关注,人参皂苷化合物 K^[36]、人参皂苷 Rb₃^[37] 和人参皂苷 Rk₃^[38] 均已被证实提高了 AMPK 信号蛋白的表达,抑制了糖异生的关键蛋白 PEP-CK、G6Pase 的表达,对 T2DM 小鼠具有特异而强烈

的降血糖作用,这些数据支持人参皂苷制剂具有预防和治理 T2DM 潜力的假设,可以促使对皂苷类化合物降糖作用的潜在机制的探索。除人参皂苷外, Xu 等^[39]探索薯蓣皂苷对胰岛素诱导的 HepG2 细胞、棕榈酸诱导的 AML12 细胞、高脂饮食和链脲佐菌素诱导的 T2DM 大鼠以及自发 2 型糖尿病 KK-Ay 小鼠糖脂代谢紊乱的影响,研究其机制发现薯蓣皂苷降低了 PEPCK 和 G6Pase 的基因水平,证实薯蓣皂苷在体内外通过改善糖脂代谢紊乱而具有明显的抗 T2DM 作用。Feng 等^[40]使用苏木精和伊红染色观察茴香皂苷对胰岛素抵抗大鼠肝脏的保护作用,采用逆转录聚合酶链式反应分析与葡萄糖代谢和炎症因子相关基因的 mRNA 表达模式,发现其降低了肝脏中 G6pase 和 PEPCK 等糖异生相关基因的表达,提示茴香皂苷可作为预防糖代谢异常的有效药物。

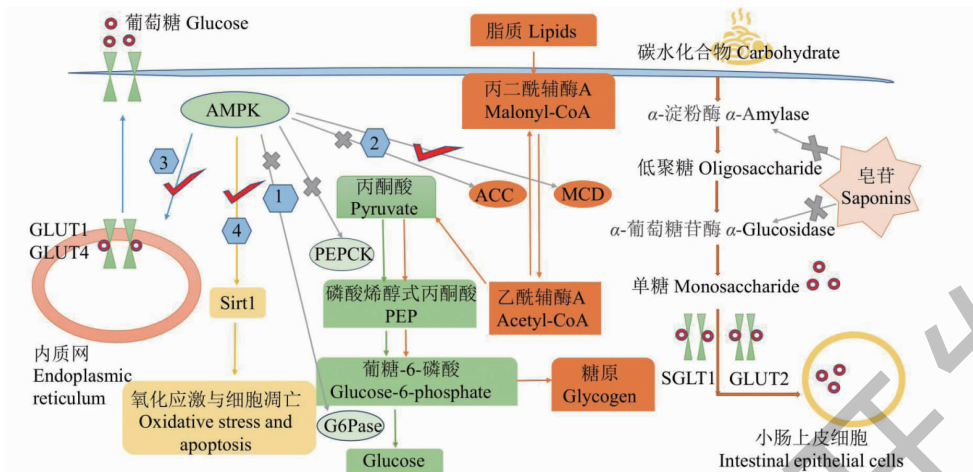


图2 基于碳水化物的代谢途径作用机制

Fig. 2 Mechanism of metabolic pathway based on carbohydrate

(2) AMPK 激活后通过作用于脂肪酸代谢途径相关酶发挥作用,可抑制乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase, ACC) 和激活丙二酰辅酶 A 脱羧酶 (malonyl-CoA decarboxylase, MCD) 使丙二酰辅酶 A 的表达减弱,进而刺激脂类物质代谢使乙酰辅酶 A 增多,糖原合成增加,葡萄糖生成减少。研究发现人参皂苷 F₂^[41] 和人参皂苷 Rg₂^[42] 可在体内和体外显著促进 AMPK 和 ACC 的磷酸化。Zheng 等^[43] 使用原代小鼠肝细胞和 HepG2 细胞研究民间药物槭藤 (*Entada phaseoloides* (L.) Merr.) 治疗 T2DM 的潜在机制,发现槭藤富含的皂苷组分通过促进 AMPK 的激活增加 ACC 的磷酸化抑制其活性,这项工作为槭藤通过激活 AMPK 信号通路抑制肝脏糖原生发挥抗糖尿病作用提供了证据,提示槭藤是治疗 T2DM 的一种有潜力的中药。Liu 等^[44] 探讨西洋参中的丙二酰基人参皂苷对高脂饮食/链脲佐菌素诱导的 T2DM 小鼠的降糖作用及其机制,经过 5 周的小鼠实验发现丙二酰基人参皂苷改善了葡萄糖耐量和胰岛素抵抗,蛋白质印迹法分析表明可通过 AMPK/ACC 途径改善 T2DM 小鼠的糖脂代谢,为丙二酰基人参皂苷作为一种潜在的功能食品用于 T2DM 的治疗提供了参考。

(3) 激活 AMPK 后可借助葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter type 1, GLUT1) 和葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 将葡萄糖运输至细胞内使葡萄糖的摄取和应用增多。Yu 等^[45] 以链脲佐菌素与高脂肪饮食诱导的 T2DM 大鼠研究穿龙薯蓣 (*Discorea nipponica* Makino) 皂苷对 T2DM 的影响和可能的机制,以

生化参数、靶蛋白和基因为参考,实验发现穿龙薯蓣皂苷上调了 AMPK 和 GLUT4 的蛋白表达,在未来有望开发为治疗糖尿病的新型强效药物。Bai 等^[46] 试图探索苦瓜总皂苷如何影响棕榈酸处理的 HepG2 细胞和葡萄糖处理的秀丽隐杆线虫的葡萄糖和脂质代谢,数据表明可通过上调 GLUT4 表达促进葡萄糖摄取,证实苦瓜总皂苷在 HepG2 细胞系和秀丽隐杆线虫中表现出调节能量代谢的能力。Kim 等^[47] 探索绞股蓝分离得到的绞股蓝皂苷 L 和绞股蓝皂苷 Li 对 L6 骨骼肌细胞 AMPK 激活的影响,结果表明两种绞股蓝皂苷显著增加了 L6 骨骼肌细胞的 GLUT4 基因表达和葡萄糖摄取活性,提供了与绞股蓝皂苷 L 和绞股蓝皂苷 Li 活性相关的新信息,并强调了它们作为调节代谢紊乱潜在治疗剂的潜在用途。

(4) 沉默调节蛋白 1 (sirtuin1, Sirt1) 对葡萄糖稳态具有促进作用,可以提高机体对胰岛素抵抗的代谢适应,同时可以增强肝脏对胰岛素的敏感性^[48]。有研究表明 AMPK/Sirt1 通路的紊乱可导致抗氧化活性降低,加速氧化应激的失衡使胰腺 β 细胞在高糖环境中发生凋亡,因此可通过改善 AMPK/Sirt1 通路发挥降糖疗效^[49]。Gong 等^[50] 评估了黄芪甲苷在糖尿病小鼠和胰岛素抵抗 HepG2 细胞中的降血糖作用和可能机制,用高通量 16S rRNA 基因测序分析胰岛素信号通路特定成员的分子机制,揭示了黄芪甲苷作为抗糖尿病化合物通过调节 AMPK/Sirt1 发挥降血糖作用,可为黄芪甲苷作为一种新的潜在的 T2DM 治疗药物奠定基础。Lou 等^[51] 使用 Sirt1 酶活性检测试剂盒初步评估从五叶草 (*Lotus cornic-*

ulatus Linn.) 纯化的 33 种皂苷的 Sirt1 激动剂活性, 结果表现出令人满意的 Sirt1 激动剂活性。Tang 等^[52]旨在重点研究人参皂苷 Rd 的 AMPK/Sirt1 相互作用, 发现人参皂苷 Rd 促进了 AMPK 的激活和 Sirt1 的表达, 以 AMPK/Sirt1 相互依赖的方式逆转了高葡萄糖诱导的 NOX2 激活、氧化应激、线粒体功能障碍和内皮细胞凋亡。

1.2.2 抑制 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶活性

食物中富含的碳水化合物经口腔或胃肠道中一系列 α -淀粉酶消化水解转化为低聚糖, 随后 α -葡萄糖苷酶作用于非还原末端 α -1,4-糖苷键使低聚糖水解开成葡萄糖等能被小肠上皮细胞直接吸收的单糖, 借助小肠中的钠依赖性葡萄糖协同转运蛋白 1 (sodium-glucose cotransporter 1, SGLT1) 和葡萄糖转运蛋白 2 (glucose transport protein 2, GLUT2) 将单糖转移至小肠上皮细胞^[53] (见图 2)。因此降糖类化合物可通过抑制 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶活性使葡萄糖从碳水化合物中释放减弱, 延迟葡萄糖吸收用于抑制餐后血糖。

Huang 等^[54]评价头花蓼 (*Polygonum capitatum* Buch. Ham. ex D. Don) 分离株的 α -淀粉酶抑制活性, 研究发现头花蓼分离得到的两种三萜皂苷类, 包括 $2\alpha, 3\beta, 6\beta, 24$ -tetrahydroxy-olean-13-en-28-oic acid 28-O- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 3)-O- α -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-O- β -D-glucopyranosyl ester 和 $2\alpha, 3\beta, 24$ -trihydroxy-olean-13-en-28-oic acid 28-O- α -L-rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-O- β -D-glucopyranosyl-(1 \rightarrow 4)-O- β -D-glucopyranosyl ester 对 α -淀粉酶的活性分别为 $(51.9 \pm 2.8)\%$ 和 $(38.1 \pm 2.2)\%$, 结合亲和力分别为 -9.4 kcal/mol 和 -7.8 kcal/mol , 与分子对接分析一致, 可以通过阻断 α -淀粉酶活性显示出充当降血糖剂的效力。Dong 等^[55]建立了基于固相微萃取和超高效液相色谱/质谱法的 α -葡萄糖苷酶抑制化合物的体外快速筛选方法, 用该方法评估了从藜麦麸皮中提取的黄酮类和皂苷类化合物的 α -葡萄糖苷酶结合活性, 实验结果表明这些化合物对 α -葡萄糖苷酶具与阿卡波糖相当的强抑制作用, 提出藜麦麸皮是 α -葡萄糖苷酶抑制剂的潜在天然来源。Luo 等^[56]旨在从黄精中提取皂苷并研究其降血糖作用, 在评估降血糖能力的实验中发现黄精皂苷最初可以抑制 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶的活性, 后通过 HepG2 细胞观察皂苷对胰岛素抵抗的影响, 证实黄精可能在调节糖尿病方面发挥重要作用, 可以发展

成为一种有前途的糖尿病预防和治疗的天然材料。

1.3 内质网应激调节通路

内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 与糖尿病的发生高度相关, 导致 ERS 的刺激因素包括营养缺乏、病毒感染、热休克、ROS 和炎症细胞因子等, 这种干扰导致内质网中未折叠或错折叠的蛋白大量积累而引发一种细胞胁迫响应机制称为未折叠蛋白反应 (The unfolded protein response, UPR)^[57]。UPR 有三条重要的信号通路, 包括蛋白激酶样内质网激酶 (protein kinase R-like ER kinase, PERK)、肌醇需求酶 1 (inositol requiring enzyme 1, IRE1) 和激活转录因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6)^[58]。研究发现抑制 ERS 相关的炎症通路和氧化应激反应可以防止胰岛 β 细胞受损, 保障胰岛素的正常表达进而预防和治疗糖尿病。

1.3.1 内质网应激和炎症相关途径

ERS 时引发 UPR 后进一步激活炎症信号, 由炎症信号诱导的细胞凋亡会导致大量的胰岛 β 细胞缺失, 抑制胰岛素的正常表达导致糖尿病的发生。UPR 的 IRE1 信号启动后与肿瘤坏死因子受体相关因子 2 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 2, TRAF2) 联结作用于凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1), ASK1 与 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNKs) 相互作用后 JNKs 可引起白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 和激酶蛋白 1 (activator protein 1, AP-1) 等多种炎症因子表达, 进一步诱导更严重的炎症反应促使胰岛 β 细胞凋亡, 同时 JNKs 可导致胰岛素受体底物 (IRS-1/2) Ser307 磷酸化, 抑制胰岛素的正常表达^[59,60]。另一种途径 IRE1、PERK 和 ATF6 可激活核转录因子 (nuclear factor kappa-B, NF- κ B), NF- κ B 转移到细胞核内参与炎症基因的转录调控, 可激活炎症小体 (nucleotide-binding oligomerization domain, leucine-rich repeat and pyrin domain-containing 3, NLRP3)、促凋亡基因 (cysteine-specific proteinase-1, Caspase-1) 和白细胞介素-1 β 等诱发炎症导致胰岛 β 细胞受损, 产生胰岛素抵抗^[61] (见图 3)。因此具有降糖作用的化合物可通过抑制 ERS 与炎症相关通路, 保障胰岛 β 细胞活性及胰岛素受体底物正常信号转导, 维持胰岛素降糖疗效。

Zhong 等^[62]研究表明酸枣仁皂苷 A 通过下调 PERK、IRE1 和促凋亡基因 Caspase-12 的表达抑制

由 ERS 介导的细胞凋亡用于预防 2 型糖尿病肾病。Roh 等^[63]表明人参皂苷 Mc_1 通过降低 JNK 磷酸化水平治疗棕榈酸酯诱导的脂毒性后的人肝母细胞瘤细胞的内质网应激、细胞死亡和胰岛素信号受损。Deng 等^[64]采用蛋白质印迹法发现黄芪甲苷可以通过 JNK 途径使糖尿病酮症酸中毒幼鼠血糖水平降低并增加血清胰岛素分泌。Song 等^[65]证实人参皂苷化合物 K 通过抑制 NLRP3 炎症小体的活化和 NF- κ B 信号通路在高脂饮食/链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠中对糖尿病肾病具有保护作用。Prasad 等^[66]表明薯蓣皂苷可降低链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠主动脉中的促炎细胞因子 TNF- α 、IL-1、IL-6 和 IL-4 的表达,抑制 ERS 引起的主动脉炎症。Zhu 等^[67]表明人参皂苷 Rg_5 通过抑制 NLRP3 炎症小体的活化减少炎症反应以减轻糖尿病小鼠的肾损伤,可作为预防或控制糖尿病肾损伤的潜在化合物。

1.3.2 氧化应激相关的 Keap1-Nrf2 信号通路

氧化应激是一种由体内活性氧簇 ROS 生成增加的生化过程与机体抗氧化防御系统之间的失衡所介导的代谢功能障碍,发生氧化应激时导致内质网氧化还原状态失衡触发 ERS,同时 ERS 会产生大量

活性氧加剧氧化应激,对胰腺 β 细胞产生细胞毒作用,降低胰岛素表达^[68]。

PERK 的底物核因子红系相关因子 2 (nuclear factor erythroid2-related factor 2, Nrf2) 是氧化还原状态的主要调节因子,在细胞防御氧化应激时可抵消体内积累的 ROS^[69]。Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (recombinant Kelch like ECH associated protein 1, Keap1) 是 Nrf2 的负调控因子,在生理条件下 Keap1 与存在于细胞质的 Nrf2 结合并抑制其活性^[70]。当细胞暴露在 ERS 状态时,PERK 使 Nrf2 磷酸化促进 Keap1 的解离,游离的 Nrf2 迁移至细胞核内与编码抗氧化酶靶基因启动子中的抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 结合促进抗氧化基因的转录,抗氧化酶主要包括 NADPHB 苯醌氧化还原酶 (NAD(P)H quinone dehydrogenase 1, NQO1)、血红素加氧酶-1 (heme oxygenase 1, HO-1) 和谷胱甘肽 S-转移酶 (glutathione s-transferase, GST) (见图 3)。因此防治糖尿病可通过激活 Keap1-Nrf2 信号通路利用抗氧化酶抑制 ROS 的过度产生,减轻内源性氧化应激对胰腺 β 细胞的损伤。

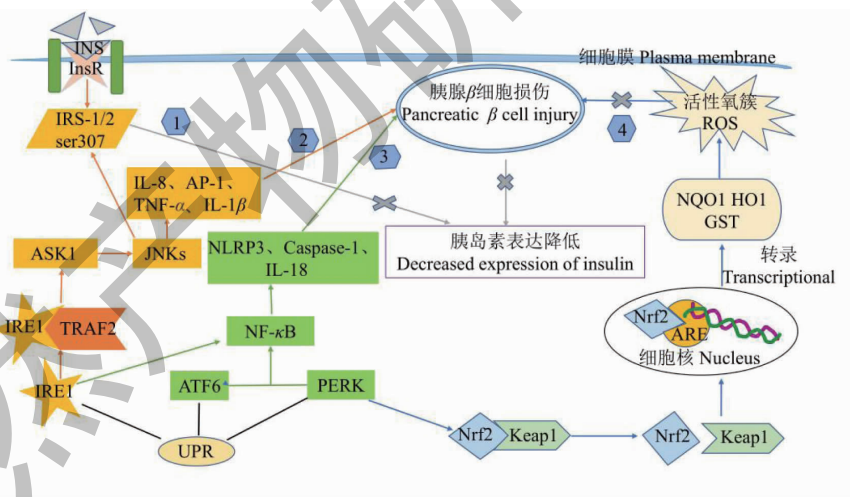


图 3 内质网应激调节通路作用机制

Fig. 3 Mechanism of endoplasmic reticulum stress regulatory pathway

Gao 等^[71]研究发现人参皂苷 Rg_1 通过调节 Keap1/Nrf2/HO-1 途径保护小鼠免受链脲佐菌素诱导的 I 型糖尿病,可作为预防 I 型糖尿病发生和发展的潜在药物。Zhang 等^[72]证实三七皂苷通过上调 Nrf2 介导的 HO-1 表达保护 db/db 小鼠免受糖尿病肾病的损伤。Gao 等^[73]研究绞股蓝总皂苷对糖尿病大鼠的降糖作用,发现绞股蓝总皂苷促进 Nrf2 进

一步移位到细胞核内,激活 Nrf2 在链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠肝细胞核中的表达。Su 等^[74]发现黄芪甲苷通过增加 Nrf2 的表达和降低 Keap1 蛋白水平促进了抗氧化应激能力,改善了糖尿病大鼠的足细胞损伤。Liu 等^[75]探讨人参皂苷 Rh_4 明显改善高脂饮食/链脲佐菌素诱导的 T2DM 小鼠血糖水平的作用机制,结果表明人参皂苷 Rh_4 增加了 Nrf2 的表

达和 Nrf2 核转位,上调了 HO-1 和 NQO1 的表达,保护胰腺 β 细胞免受损伤进而使胰岛素分泌增加。

1.4 PPAR 调节通路

过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors,PPARs)可作为糖脂平衡的重要调节因子以及治疗糖尿病等代谢性疾病的重要靶点。PPARs 可分为三类:PPAR α 、PPAR δ 和 PPAR γ ,PPAR α 多存在于肝脏、心脏和肾脏,作用于脂肪酸和脂类代谢过程;PPAR γ 多在脂肪、肌肉和巨噬细胞中表达,参与脂肪生成和脂类储存及增加胰岛素敏感性和糖代谢;PPAR δ 表达广泛,调控脂肪氧化和能量消耗^[76]。

据报道,激活的 PPAR γ 与维甲酸 X 受体(retinoid X receptor,RXR)结合,再与靶基因启动子上游的 PPAR 特异性反应元件(project pokemon rom editor 2,PPRE)联接,调控与 T2DM 关联的下游靶基因的转录激活,使糖脂代谢相关基因表达增多^[77]。PPAR γ 激动剂可促进脂肪细胞分化及调节胰岛素作用细胞因子脂联素的表达增强胰岛素敏感性,同时 PPAR γ 激活后可增强糖代谢过程 GLUT-1 和 GLUT-4 的表达,促进肝脏和骨骼肌对葡萄糖的摄取^[78](见图 4)。因此对糖尿病的治疗大多通过对 PPAR γ 受体的激活或抑制其磷酸化实现血糖水平

降低,同时有研究表明与糖尿病相关的心血管疾病可通过激活 PPAR α 实现^[79]。

在 3T3-L1 细胞中,研究人员采用实时聚合酶链式反应发现人参皂苷 Rg₅ + Rk₁ 混合物可以减少脂质积累并上调 PPAR γ 的表达^[80]。Sharif 等^[81]研究黄芪皂苷混合物的抗糖尿病作用,结果显示可通过激活 PPAR γ 信号转导发挥降糖疗效。Montanari 等^[82]测定了紫花苜蓿属植物中一系列皂苷和皂苷元的 PPAR γ 结合亲和力和反式激活活性,发现三萜皂苷元是一种潜在的 PPAR γ 部分激动剂。Liu 等^[83]表明三七皂苷阻止了高糖诱导的内皮细胞中 PPAR γ 的下调,通过 PPAR γ 介导的途径对高糖诱导的内皮细胞损伤具有预防作用,可为糖尿病血管并发症的治疗提供潜在的选择。Gao 等^[84]研究发现人参皂苷 Re 通过直接激活 PPAR γ 途径及增加其反应基因脂联素的表达发挥降低胰岛素抵抗的作用。El Dine 等^[85]检测到分离得到的节鱼腥草皂苷(1-4 部分)对 PPAR γ 的激活倍数不超过 1.5 倍,1 和 3 部分对 PPAR α 的激活程度分别为 2.25 倍和 1.86 倍,表明分离的皂苷抗糖尿病作用可能不仅仅是激活 PPAR γ ,与糖尿病密切相关的心血管疾病可能通过激活 PPAR α 达成。

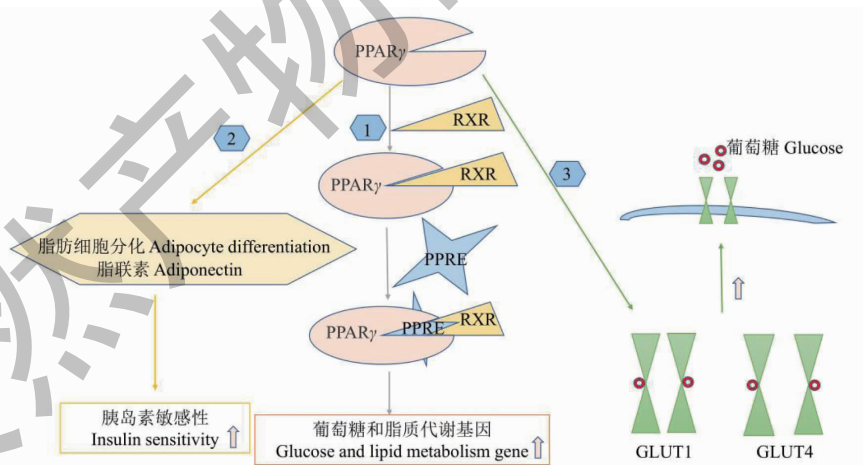


图 4 PPAR 调节通路作用机制

Fig. 4 Mechanism of PPAR regulatory pathway

1.5 游离脂肪酸促进胰岛素分泌

通常葡萄糖水平升高会引起糖酵解和呼吸作用增强导致 ATP/ADP 的比值升高,增高的比值可上调钙离子水平刺激胰岛素的分泌^[35]。游离脂肪酸(free fatty acid,FFA)是机体的重要信号分子,研究

发现孤立的 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor,GPCR)通常包括 GPR40 和 GPR120 可充当游离 FFA 受体,通过作用于相应通路升高细胞内钙离子水平使胰岛素的分泌增加^[86]。

GPR40 主要在胰腺 β 细胞和胰岛表达,其与游

离 FFA 结合后通过 G-蛋白信号级联刺激细胞内钙聚集^[86]。GPR120 主要存在于肠道和脂肪细胞中,与游离 FFA 结合后刺激胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 的分泌, GLP-1 与其受体 GLP-1R 结合后激活腺苷环化酶 (adenylate cyclase, AC) 促使环磷腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) 水平上升, 进一步激活 cAMP 依赖的蛋白激酶 A (protein kinase A system, PKA) 和 cAMP 调节的鸟嘌呤核苷酸交换因子 2 (Epac2)^[87,88]。PKA 导致 L 型电压依赖性钙通道 (voltage dependent calcium channel, VDCC) 的开放和 ATP 敏感性钾通道 (ATP-sensitive potassium channel, KATP) 的关闭, 从而产生动作电位引起钙内流^[89]。Epac2 通过激活 RAS 相关蛋白 1 (RAS-associated protein 1, RAPI) 后作用于磷酸酯酶 C (phospholipase C, PLC), PLC 将膜上的脂酰肌醇 4,5-二磷酸 (phosphatidylinositol (4,5) bisphosphate, PIP2) 分解形成两个信使 1,4,5-三磷酸肌醇 (inositol 1,4,5-trisphosphate, IP3) 和二酰甘油 (diacyl glycerol, DAG), IP3 和 DAG 后分别通过 3-磷酸肌醇受体 (inositol 1,4,5-triphosphate receptor, IP3R)

和雷诺丁受体 (ryanodine, RYR) 增加钙离子水平刺激胰岛素的分泌^[90] (见图 5)。

Cui 等^[91]探索千瓣津皂苷 IVa 对糖尿病大鼠胰腺 β 细胞的促胰岛素作用, 结果显示千瓣津皂苷 IVa 通过 GPR40 介导的钙离子水平刺激胰岛素的分泌, 具有被开发成 T2DM 治疗剂的新潜力。Liu 等^[92]研究发现人参总皂苷显著增加了 GLP-1 的分泌, 大剂量人参总皂苷处理可提高葡萄糖负荷诱导的门静脉 GLP-1 水平, 并伴随着肠道 GLP-1 含量的增加进而改善胰岛素抵抗。Lundqvist 等^[93]研究绞股蓝属中草药提取物达玛烷型三萜皂苷诱导胰岛素分泌的机制, 结果表明对大鼠胰岛素分泌的刺激是通过胰岛 β 细胞中与葡萄糖偶联刺激分泌中的 PKA、KATP 和 VDCC 步骤所介导。Kim 等^[94]对人参皂苷 Rg₃ 的 GLP-1 释放能力进行筛选, 通过药理学方法和 RNA 干扰技术抑制细胞信号级联反应发现人参皂苷 Rg₃ 对 NCI-H716 细胞 GLP-1 的分泌作用最强, 10 $\mu\text{mol/L}$ 的人参皂苷 Rg₃ 可显著增加胰岛素的产生用于降低小鼠的血糖。

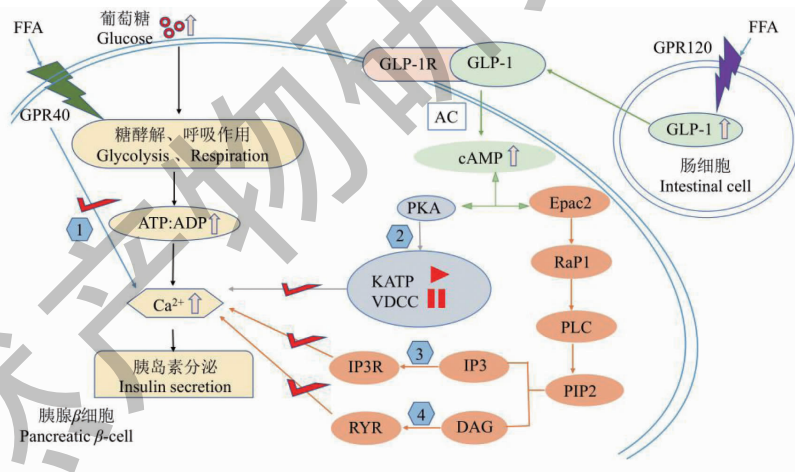


图 5 游离脂肪酸促进胰岛素分泌作用机制

Fig. 5 Mechanism of free fatty acids promoting insulin secretion

1.6 多通路联合调节

机体降糖的各个通路可从不同途径有效地调节血糖水平, 同时各通路之间可联合调节, 协同合作地通过各种机制从不同方面更有效地发挥降糖疗效, 实现血糖平衡。

Xu 等^[95]探讨膳食人参皂苷 T₁₉ 对胰岛素抵抗的 HepG2 细胞和链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠糖脂代谢的调节作用, 结果表明 AMPK 和 PI3K 通路

共同参与调节糖脂代谢。Lu 等^[96]研究黄精总皂苷对糖尿病大鼠的血糖调节机制, 全基因组表达谱显示黄精总皂苷上调胰岛素信号通路中 GLUT4 的表达, 下调 G6Pase 的表达, 在肝脏中 AMPK 表达增加, 同时促进了脂肪组织 PPAR γ 的表达。Yu 等^[97]发现人参皂苷 Rg₁ 通过激活 AKT/GSK3 β /Nrf2 途径保护 H9C2 细胞免受高葡萄糖/棕榈酸酯诱导的损伤。Barky 等^[98]旨在研究海参皂苷的抗糖尿病活性, 实验结果显示海参皂苷可显著降低 α -淀粉酶、脂联

素、IL-6 和 TNF- α 的含量。Yuan 等^[99]研究表明,知母皂苷 B-II 可通过 IRS-1/PI3K/Akt 和 NF- κ B 途径改善 HepG2 细胞中棕榈酸酯诱导的胰岛素抵抗和炎症反应。Luo 等^[100]发现皂苷及其次级代谢物对代谢综合征包括胰岛素抵抗、肥胖、空腹血糖水平升高等症状有预防作用,有效靶标涉及 PPAR 和 AMPK 等信号通路。Lin 等^[101]发现黄芪甲苷通过调节 Sirt1 和 Akt/GSK3 β /Nrf2 信号通路改善链脲佐菌素诱导的胰腺 β 细胞凋亡和功能障碍。

2 总结与展望

本文就皂苷类化合物对糖尿病治疗的关键信号通路进行总结,这些信号通路已成为治疗糖尿病相关新药靶点的主要来源,为皂苷在降血糖方面提供了进一步的证据,使皂苷具有开发为抗糖尿病药物先导化合物及新型抗糖尿病新药的潜力,以期为糖尿病的治疗提供理论依据和多样化的可能性,在一定程度上促进了中草药活性成分开发的研究进展。

糖尿病的发病机制纷繁复杂且充满挑战,开发安全有效的抗糖尿病药物目前仍存在些许问题:(1)尽管目前已摸索出相关作用通路,但疾病机制的复杂性表明,基于单一靶点的糖尿病治疗策略仍存在明显的缺陷,越来越多的研究证实,糖尿病的发病机制与多种信号通路联合作用有关,但相关通路联合作用的影响因素尚不明确,仍需不断细化与摸索;(2)人们普遍认为遗传和环境因素都与糖尿病的发病和发展有关,然而该病的特殊病因和确切的致病机制尚不完全清楚,皂苷治疗后相应的体内代谢过程、量效关系、毒理学等方面需要在未来研究中进一步定义;(3)目前对其疗效的研究大多还停留在动物实验阶段,多为观察现象和机制推测水平,临床研究明显不足,某些机制仍是一种可能性的推测,在一定程度上限制了实验结果的准确性和重复性。今后随着现代化学和生物学等技术的不断发展,将皂苷降血糖机理的临床研究与现代科学方法和调控手段相结合,进一步开展深入的物质基础、药理作用机制及毒理学评价等研究,皂苷类化合物抗糖尿病的研究开发必将显示出更加广阔的应用前景。

参考文献

- Cole JB, et al. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications[J]. Nat Rev Nephrol, 2020, 16:377-390.
- Zhang ZP et al. Effects of vitexin on antioxidant enzyme activity and related gene expression in type 1 diabetic mice [J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2022, 34: 623-629.
- Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 138:271-281.
- Huang XF, et al. Obesity, the PI3K/Akt signal pathway and colon cancer[J]. Obes Rev, 2009, 10:610-616.
- Hardie DG. AMP-activated protein kinase as a drug target [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2007, 47:185-210.
- Ozcan U, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes [J]. Science, 2004, 306: 457-461.
- Frayn KN, et al. Adipose tissue fatty acid metabolism and cardiovascular disease [J]. Curr Opin Lipidol, 2005, 16:409-415.
- Balint BL, et al. Selective modulators of PPAR activity as new therapeutic tools in metabolic diseases [J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2006, 6:33-43.
- Gray SG, et al. Role of histone and transcription factor acetylation in diabetes pathogenesis [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2005, 21:416-433.
- Moller DE. New drug targets for type 2 diabetes and the metabolic syndrome [J]. Nature, 2001, 414:821-827.
- Guo Y et al. Research progress on the mechanism of natural flavonoids in treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2017, 29: 1805-1811.
- Yoshikawa M, et al. Medicinal flowers. III. Marigold. (1): hypoglycemic, gastric emptying inhibitory, and gastroprotective principles and new oleanane-type triterpene oligoglycosides, calendasaponins A, B, C, and D, from Egyptian *Calendula officinalis* [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 2001, 49:863-870.
- Zhang TT, et al. Active ingredients of traditional Chinese medicine in the treatment of diabetes and diabetic complications [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2012, 21:1625-1642.
- Sonfack G, et al. Saponin with antibacterial activity from the roots of *Albizia adianthifolia* [J]. Nat Prod Res, 2021, 35: 2831-2839.
- Figueiredo GG, et al. Steroidal saponins from the roots of *Solanum sisymbriifolium* Lam. (Solanaceae) have inhibitory activity against dengue virus and yellow fever virus [J]. Braz J Med Biol Res, 2021, 54:e10240.
- Xu J, et al. A review of anti-tumour effects of ginsenoside in gastrointestinal cancer [J]. J Pharm Pharmacol, 2021, 73: 1292-1301.
- Chai Y, et al. Effects of Polygonatum sibiricum saponin on hyperglycemia, gut microbiota composition and metabolic profiles in type 2 diabetes mice [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 143:112155.

- 18 Wang Y, et al. Ginsenosides regulation of lysophosphatidylcholine profiles underlies the mechanism of Shengmai Yin in attenuating atherosclerosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 277:114223.
- 19 Saltiel AR. Insulin signaling in health and disease[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131: e142241.
- 20 Fazakerley DJ, et al. GLUT4 On the move [J]. *Biochem J*, 2022, 479:445-462.
- 21 Shang W, et al. Ginsenoside Rb₁ stimulates glucose uptake through insulin-like signaling pathway in 3T3-L1 adipocytes [J]. *J Endocrinol*, 2008, 198:561-569.
- 22 Guo X, et al. *Panax notoginseng* saponins alleviate skeletal muscle insulin resistance by regulating the IRS1-PI3K-AKT signaling pathway and GLUT4 expression [J]. *FEBS Open Bio*, 2019, 9:1008-1019.
- 23 Zhang C, et al. A new insulin-sensitive enhancer from *Silene viscidula*, WPTS, treats type 2 diabetes by ameliorating insulin resistance, reducing dyslipidemia, and promoting proliferation of islet β cells [J]. *Pharm Res*, 2021, 165:105416.
- 24 An S, et al. Total saponins isolated from Corni Fructus via ultrasonic microwave-assisted extraction attenuate diabetes in mice [J]. *Foods*, 2021, 10:670.
- 25 Wang L, et al. Glycogen synthesis and beyond, a comprehensive review of GSK3 as a key regulator of metabolic pathways and a therapeutic target for treating metabolic diseases [J]. *Med Res Rev*, 2022, 42:946-982.
- 26 Ying Y, et al. Neuroprotective effects of ginsenoside Rg₁ against hyperphosphorylated Tau-induced diabetic retinal neurodegeneration via activation of IRS-1/Akt/GSK3 β signaling [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67:8348-8360.
- 27 Fan X, et al. Investigations on the effects of ginsenoside-Rg₁ on glucose uptake and metabolism in insulin resistant HepG2 cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 843:277-284.
- 28 Wei Y, et al. Ginsenoside Rg₅ relieves type 2 diabetes by improving hepatic insulin resistance in db/db mice [J]. *J Funct*, 2020, 71:104014.
- 29 Liu X, et al. Mogrosin derivatives exert hypoglycemic effects by decreasing blood glucose level in HepG2 cells and alleviates insulin resistance in T2DM rats [J]. *J Funct*, 2019, 63:103566.
- 30 Nandi S, et al. Potential inhibitors of protein tyrosine phosphatase (PTP1B) enzyme: promising target for type-II diabetes mellitus [J]. *Curr Top Med Chem*, 2020, 20:2692-2707.
- 31 Kumar A, et al. Protein tyrosine phosphatase (PTP1B) ; a promising drug target against life-threatening ailments [J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2020, 13:17-30.
- 32 Liu QC, et al. Synthesis and biological evaluation of oleanolic acid derivatives as PTP1B inhibitors [J]. *Eur J Med Chem*, 2013, 63:511-522.
- 33 Zhou X, et al. Astragaloside IV inhibits protein tyrosine phosphatase 1B and improves insulin resistance in insulin-resistant HepG2 cells and triglyceride accumulation in oleic acid (OA)-treated HepG2 cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 268:113556.
- 34 Klomann SD, et al. Antidiabetic effects of bitter melon extracts in insulin-resistant db/db mice [J]. *Br J Nutr*, 2010, 104:1613-1620.
- 35 Liu Q, et al. Small molecules from natural sources, targeting signaling pathways in diabetes [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1799:854-865.
- 36 Wei S, et al. Ginsenoside compound K suppresses the hepatic gluconeogenesis via activating adenosine-5' monophosphate kinase: a study *in vitro* and *in vivo* [J]. *Life Sci*, 2015, 139:8-15.
- 37 Meng F, et al. Ginsenoside Rb₃ strengthens the hypoglycemic effect through AMPK for inhibition of hepatic gluconeogenesis [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13 5:2551-2557.
- 38 Liu Y, et al. Ginsenoside Rk3 ameliorates high-fat-diet/streptozotocin induced type 2 diabetes mellitus in mice via the AMPK/Akt signaling pathway [J]. *Food Funct*, 2019, 10:2538-2551.
- 39 Xu LN, et al. Effect and possible mechanisms of dioscin on ameliorating metabolic glycolipid metabolic disorder in type-2 diabetes [J]. *Phytomedicine*, 2020, 67:153139.
- 40 Feng M, et al. *Anemarrhena* saponins attenuate insulin resistance in rats with high-fat diet-induced obesity via the IRS-1/PI3K/AKT pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 277:114251.
- 41 Zhou J, et al. Ginsenoside F₂ suppresses adipogenesis in 3T3-L1 cells and obesity in mice via the AMPK pathway [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69:9299-9312.
- 42 Liu H, et al. Ginsenoside Rg₂ inhibits adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes and suppresses obesity in high-fat-diet-induced obese mice through the AMPK pathway [J]. *Food Funct*, 2019, 10:3603-3614.
- 43 Zheng T, et al. *Entada phaseoloides* extract suppresses hepatic gluconeogenesis via activation of the AMPK signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 193:691-699.
- 44 Liu Z, et al. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of malonyl ginsenosides from American ginseng (*Panax quinquefolius* L.) on type 2 diabetic mice [J]. *ACS Omega*, 2021, 6:33652-33664.
- 45 Yu H, et al. Potent effects of the total saponins from *Dioscorea nipponica* Makino against streptozotocin-induced type 2 diabetes mellitus in rats [J]. *Phytother Res*, 2015, 29:228-240.
- 46 Bai J, et al. Effects of bitter melon saponin on the glucose and

- lipid metabolism in HepG2 cell and *C. elegans* [J]. *J Food Quality* 2020,2020;8860356.
- 47 Kim YH, et al. Efficacy of *Gynostemma pentaphyllum* extract in anti-obesity therapy [J]. *Rec Nat Prod*, 2020, 14; 116-128.
- 48 Banks AS, et al. SirT1 gain of function increases energy efficiency and prevents diabetes in mice [J]. *Cell Metab*, 2008, 8;333-341.
- 49 Liao Z, et al. The anti-nephritic activity of a polysaccharide from okra (*Abelmoschus esculentus* (L.) Moench) via modulation of AMPK-Sirt1-PGC-1 α signaling axis mediated anti-oxidative in type 2 diabetes model mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 140;568-576.
- 50 Gong P, et al. Hypoglycemic effect of astragaloside IV via modulating gut microbiota and regulating AMPK/SIRT1 and PI3K/AKT pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 281; 114558.
- 51 Lou YY, et al. New dammarane-type triterpenoid saponins from *Gynostemma pentaphyllum* and their Sirt1 agonist activity [J]. *Bioorg Chem*, 2021, 116;105357.
- 52 Tang K, et al. Ginsenoside Rd ameliorates high glucose-induced retinal endothelial injury through AMPK-STRT1 interdependence [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 179;106123.
- 53 Blaschek W. Natural products as lead compounds for sodium glucose cotransporter (SGLT) Inhibitors [J]. *Planta Med*, 2017, 83;985-993.
- 54 Huang D, et al. Bio-guided isolation of two new hypoglycemic triterpenoid saponins from *Polygonum capitatum* [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15;5001-5010.
- 55 Dong Q, et al. Identification of α -glucosidase inhibitors from the bran of *Chenopodium quinoa* Willd. by surface plasmon resonance coupled with ultra-performance liquid chromatography and quadrupole-time-of-flight-mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B*, 2021, 1181;122919.
- 56 Luo J, et al. Hypoglycemic effects and modulation of gut microbiota of diabetic mice by saponin from *Polygonatum sibiricum* [J]. *Food Funct*, 2020, 11;4327-4338.
- 57 Read A, et al. The unfolded protein response: an overview [J]. *Biology (Basel)*, 2021, 10;384.
- 58 Oakes S A, et al. The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology [J]. *Annu Rev Pathol*, 2015, 10;173-194.
- 59 Özcan U, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes [J]. *Science*, 2004, 306; 457-461.
- 60 Feng J, et al. The role of JNk signaling pathway in obesity-driven insulin resistance [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13;1399-1406.
- 61 Yamazaki H, et al. Activation of the Akt-NF- κ B pathway by subtilase cytotoxin through the ATF6 branch of the unfolded protein response [J]. *J Immunol*, 2009, 183; 1480-1487.
- 62 Zhong Y, et al. Jujuboside A ameliorates high fat diet and streptozotocin induced diabetic nephropathy via suppressing oxidative stress, apoptosis, and enhancing autophagy [J]. *Food Chem Toxicol*, 2022, 159;112697.
- 63 Roh E, et al. Ginsenoside Mc₁ improves liver steatosis and insulin resistance by attenuating ER stress [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 259;112927.
- 64 Deng LL. Astragaloside IV as potential antioxidant against diabetic ketoacidosis in juvenile mice through activating JNK/Nrf2 signaling pathway [J]. *Arch Med Res*, 2020, 51; 654-663.
- 65 Song W, et al. Protective effect of ginsenoside metabolite compound K against diabetic nephropathy by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and NF- κ B/p38 signaling pathway in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 63;227-238.
- 66 Prasad M, et al. Diosgenin inhibits ER stress-induced inflammation in aorta via iRhom2/TACE mediated signaling in experimental diabetic rats; an *in vivo* and *in silico* approach [J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 358;109885.
- 67 Zhu Y, et al. Protective effect of ginsenoside Rg₅ against kidney injury via inhibition of NLRP3 inflammasome activation and the MAPK signaling pathway in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Pharmacol Res*. 2020, 155; 104746.
- 68 Delmastro MM, et al. Oxidative stress and redox modulation potential in type 1 diabetes [J]. *Clin Dev Immunol*, 2011, 2011;593863.
- 69 Loboda A, et al. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases; an evolutionarily conserved mechanism [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73; 3221-3247.
- 70 Lou Y, et al. Inhibition of the Keap1/Nrf2 signaling pathway significantly promotes the progression of type 1 diabetes mellitus [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021;7866720.
- 71 Gao Y, et al. Ginsenoside Rg₁ protects mice against streptozotocin-induced type 1 diabetic by modulating the NLRP3 and Keap1/Nrf2/HO-1 pathways [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 866;172801.
- 72 Zhang B, et al. Notoginsenoside R₁ protects db/db mice against diabetic nephropathy via upregulation of Nrf2-mediated HO-1 expression [J]. *Molecules*, 2019, 24;247.
- 73 Gao D, et al. Hypoglycemic effect of *Gynostemma pentaphyllum* saponins by enhancing the Nrf2 signaling pathway in STZ-inducing diabetic rats [J]. *Arch Pharm Res*, 2016, 39; 221-230.

- 74 Su J, et al. Astragaloside II ameliorated podocyte injury and mitochondrial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:638422.
- 75 Liu Y, et al. G-Rh₄ improves pancreatic β -cells dysfunction *in vivo* and *in vitro* by increased expression of Nrf2 and its target genes [J]. *Food Chem Toxicol*, 2021, 148:111925.
- 76 Montaigne D, et al. PPAR control of metabolism and cardiovascular functions [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18:809-823.
- 77 Li X, et al. Distinct mechanisms of glucose lowering by specific agonists for peroxisomal proliferator activated receptor gamma and retinoic acid X receptors [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280:38317-38327.
- 78 He JH, et al. Progress in the discovery of naturally occurring anti-diabetic drugs and in the identification of their molecular targets [J]. *Fitoterapia*, 2019, 134:270-289.
- 79 Frkic RL, et al. The therapeutic potential of inhibiting PPAR γ phosphorylation to treat type 2 diabetes [J]. *J Biol Chem*, 2021, 297:101030.
- 80 Yesmin Simu S, et al. Ginsenoside Rg₅:Rk1 exerts an anti-obesity effect on 3T3-L1 cell line by the downregulation of PPAR γ and CEBP α [J]. *Iran J Biotechnol*, 2017, 15:252-259.
- 81 Al Sharif M, et al. Molecular determinants of PPAR γ partial agonism and related *in silico/in vivo* studies of natural saponins as potential type 2 diabetes modulators [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 112:47-59.
- 82 Montanari R, et al. Screening of saponins and sapogenins from *Medicago* species as potential PPAR γ agonists and X-ray structure of the complex PPAR γ caulophyllogenin [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:27658.
- 83 Liu J, et al. Notoginsenoside Fc attenuates high glucose-induced vascular endothelial cell injury via upregulation of PPAR- γ in diabetic Sprague-Dawley rats [J]. *Vascul Pharmacol*, 2018, 109:27-35.
- 84 Gao Y, et al. Ginsenoside Re reduces insulin resistance through activation of PPAR- γ pathway and inhibition of TNF- α production [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147:509-516.
- 85 El Dine RS, et al. PPAR α and γ activation effects of new nor-triterpenoidal saponins from the aerial parts of *Anabasis articulata* [J]. *Planta Med*, 2019, 85:274-281.
- 86 Hara T, et al. Novel selective ligands for free fatty acid receptors GPR120 and GPR40 [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2009, 380:247-255.
- 87 Leech CA, et al. Epac2-dependent rap1 activation and the control of islet insulin secretion by glucagon-like peptide-1 [J]. *Vitam Horm*, 2010, 84:279-302.
- 88 Hirasawa A, et al. Free fatty acids regulate gut incretin glucagon-like peptide-1 secretion through GPR120 [J]. *Nat Med*, 2005, 11:90-94.
- 89 Sharma D, et al. Recent updates on GLP-1 agonists: current advancements & challenges [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108:952-962.
- 90 Gromada J, et al. Cellular regulation of islet hormone secretion by the incretin hormone glucagon-like peptide 1 [J]. *Pflugers Arch*, 1998, 435:583-594.
- 91 Cui J, et al. Insulinotropic effect of chikusetsu saponin IVa in diabetic rats and pancreatic β -cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 164:334-339.
- 92 Liu C, et al. Association of GLP-1 secretion with anti-hyperlipidemic effect of ginsenosides in high-fat diet fed rats [J]. *Metabolism*, 2014, 63:1342-1351.
- 93 Lundqvist LCE, et al. Profiling and activity screening of dammarane-type triterpen saponins from *Gynostemma pentaphyllum* with glucose-dependent insulin secretory activity [J]. *Sci Rep*, 2019, 9:627.
- 94 Kim KS, et al. The aglycone of ginsenoside Rg₃ enables glucagon-like peptide-1 secretion in enteroendocrine cells and alleviates hyperglycemia in type 2 diabetic mice [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:18325.
- 95 Xu J, et al. Dietary ginsenoside T₁₉ supplementation regulates glucose and lipid metabolism via AMPK and PI3K pathways and its effect on intestinal microbiota [J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68:14452-14462.
- 96 Lu JM, et al. Antidiabetic effect of total saponins from *Polygonatum kingianum* in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 179:291-300.
- 97 Yu H, et al. Rg₁ protects H9C2 cells from high glucose/palmitate-induced injury via activation of AKT/GSK-3 β /Nrf2 pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24:8194-8205.
- 98 El Barky AR, et al. Anti-diabetic activity of *Holothuria thomasi* saponin [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84:1472-1487.
- 99 Yuan YL, et al. Timosaponin B-II ameliorates palmitate-induced insulin resistance and inflammation via IRS-1/PI3K/Akt and IKK/NF- κ B pathways [J]. *Am J Chin Med*, 2016, 44:755-769.
- 100 Luo Z, et al. A review of saponin intervention in metabolic syndrome suggests further study on intestinal microbiota [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 160:105088.
- 101 Lin Y, et al. Astragaloside IV ameliorates streptozotocin induced pancreatic β -cell apoptosis and dysfunction through SIRT1/P53 and Akt/GSK3 β /Nrf2 signaling pathways [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2022, 15:131-140.