

· 药学进展 ·

影响肝糖代谢的中药活性成分抗糖尿病研究进展*

岳颖^{1,2}, 周琚^{1,2}, 贾正平², 李茂星², 张汝学^{1,2}

(1. 兰州大学药学院, 兰州 730000; 2. 兰州军区兰州总医院全军高原环境损伤防治重点实验室、国家中医药管理局临床中药学重点学科, 兰州 730050)

摘要 2 型糖尿病发病率逐年增长, 是危及人类健康的全球性疾病。肝脏是机体能量平衡、糖脂代谢和胰岛素作用的重要靶器官, 通过调节和控制糖尿病患者肝脏葡萄糖代谢对维持正常血糖状态十分重要。基于肝糖代谢在糖尿病发生发展中的重要作用, 该文以糖异生、糖酵解和糖原合成分解为主的多个代谢途径作为主要的研究思路, 以肝脏糖代谢过程中的关键酶作为防治糖尿病的重要靶点, 对中药治疗糖尿病的有效成分及相关抗糖尿病作用机制进行综述。

关键词 中药活性成分; 糖尿病; 肝糖代谢; 关键酶

中图分类号 R282; R587.1

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2018)04-0465-05

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2018.04.014

糖尿病现已成为现代社会最为常见的慢性疾病和造成死亡的重要原因^[1]。其致病原因因为胰岛素调节异常导致机体糖脂代谢稳态被破坏^[2], 碳水化合物代谢机能的缺陷以及机体生理系统为纠正糖代谢失衡促使内分泌系统过度活化, 最终导致内分泌代谢的失控诱发高血糖^[3]。肝脏是机体能量平衡、糖脂代谢和胰岛素作用的重要靶器官, 通过调节和控制糖尿病患者肝脏葡萄糖代谢对维持正常血糖状态十分重要。肝脏糖代谢过程以糖异生、糖酵解和糖原合成分解等多个代谢途径为主。将肝糖代谢作为主要的研究思路, 糖代谢过程中关键酶成为防治糖尿病的重要靶点^[4]。同时, 由于合成药物多具有多种不良反应和禁忌证, 世界卫生组织 (WHO) 提倡研发和使用天然植物成分治疗 2 型糖尿病^[2]。而中医药防治糖尿病拥有几千年的临床实践, 经过不断发展与创新, 逐渐形成系统的理论学术体系。与西药相比, 尽管中药降糖作用相对缓慢, 但可促进人体内的整体调节, 并且降糖作用持久, 且顾及病程发展和预防病后, 具有西药不可替代的作用, 近年来逐渐成为治疗糖尿病的主要研究方向。笔者依据以上理论对肝糖代谢就中医药及其有效成分对肝脏糖代谢的主要途径的几种关键酶的作用和研究进展进行综述。

1 葡萄糖激酶 (glucokinase, GK) 及其中药激动药

肝脏中的 GK 参与葡萄糖磷酸化, 在肝脏糖酵解

收稿日期 2016-11-02 修回日期 2017-02-20

基金项目 * 国家自然科学基金资助项目 (81173620, 30772773)

作者简介 岳颖 (1993-), 女, 甘肃人, 硕士, 研究方向: 药理学。E-mail: 17794204203@163.com。

通信作者 张汝学 (1963-), 男, 甘肃陇南人, 主任药师, 研究方向: 药理学。E-mail: ruxuezh@126.com。

过程中, GK 催化第一步反应使葡萄糖转变成葡萄糖-6-磷酸葡萄糖, 加速糖原的合成及葡萄糖代谢^[5]; GK 在胰腺中是葡萄糖的敏感器, 促进高浓度葡萄糖状态下胰岛 β 细胞分泌胰岛素^[6]。GK 通过促进肝脏葡萄糖的代谢和胰岛素分泌的双重作用机制来改善糖耐量异常, 提高胰岛细胞功能, 降低血糖, 改善糖尿病症状^[6]。因此研究开发 GK 的激动药是治疗 2 型糖尿病的一个有效途径。

1.1 中药有效成分 玄参科植物地黄新鲜或干燥块根中 15% 醇提物地黄寡糖可以提高 GK 的活性, 增加其基因的表达式, 达到对肝糖代谢的调节目^[5]。百合科植物湖北麦冬水提物麦冬多糖可以显著增加 GK 的基因表达式, 通过促进葡萄糖消耗达到调节糖代谢的作用^[7]; 肉桂多酚能够促进 GK 的活性, 提高胰岛素的敏感性, 从而促进肝细胞对葡萄糖的利用, 降低血糖水平^[8]。益母草碱和黄连的有效成分小檗碱可增加 GK 的 mRNA 表达, 直接影响 GK 酶的含量, 加强肝脏中糖利用的同时又抑制了肝糖产生, 起到直接降低血糖的作用^[9-10]。从葫芦巴种子中发现天然甾体皂苷的糖苷配基薯蓣皂苷配基可以明显降低血糖, 主要是通过增强 GK 的活性及葡萄糖的利用率, 最终增加糖酵解, 达到降糖的目的^[2]。由鼠李糖、阿拉伯糖、甘露糖、乳糖、葡萄糖组成的多聚糖——薏仁多糖等均可增加 GK 的活性, 改善糖代谢紊乱及胰岛素抵抗, 但其具体机制尚未明确, 待进一步的研究^[11]。

1.2 中药有效部位 苦丁茶水提取物中 100% 醇提组分可以提高 GK 的基因表达式, 增加糖酵解, 达到降低血糖的目的^[12]。凤丹皮及其不同组分可显著改善 GK 在 2 型糖尿病小鼠体内的糖代谢, 其中凤丹皮多糖成分能够显著升高 GK 的同时抑制葡萄糖-6-磷酸酶

(glucose-6-phosphatase, G-6-P) 在肝脏中表达水平, 从而改善耐糖量, 治疗高血糖^[13]。蚕蛹油是从蚕蛹中提取出来的含有多种高级脂肪酸甘油酯的油状液体, 富含 α -亚麻酸、油酸、亚油酸等多种人体必需不饱和脂肪酸^[14]。研究证实, 蚕蛹油可促进 GK 的活性, 从而改善糖尿病大鼠的代谢异常, 降低高血糖。芦荟提取物增加 GK 的活性, 改善糖代谢紊乱及胰岛素抵抗, 但其具体机制尚未明确, 待进一步的研究^[15]。

2 G-6-P 及其中药抑制药

G-6-P 是所有参与糖代谢酶中极为重要的一类酶, 是糖异生和糖原分解最后一步反应的限速酶。糖原在肝脏组织细胞中水解生成葡萄糖-1-磷酸, 葡萄糖-1-磷酸通过变位反应后又转变成为葡萄糖-6-磷酸^[16]。葡萄糖-6-磷酸可直接参与糖酵解, 也可进入内质网通过 G-6-P 水解作用产生葡萄糖, 最后释放进入血液, 也是肝脏组织里糖异生的两大关键酶之一^[16], 若 G-6-P 活性增强, 导致肝葡萄糖生成进一步增加, 加重葡萄糖代谢失衡, 其基因表达水平和活性的变化直接影响到肝脏内生糖的输出及血糖的变化^[17]。肝脏 G-6-P 活性的异常升高和活性增强是 2 型糖尿病肝糖输出增加的主要原因, 也是肝脏胰岛素抵抗的主要原因。因此, G-6-P 是治疗糖尿病的一个重要靶点^[18]。

2.1 中药有效成分 黄芪甲苷 IV^[19]、肉桂多酚^[8]、益母草碱^[9]、桑树枝条韧皮部位的提取物^[20]等通过降低 G-6-P 的 mRNA 的表达, 降低 G-6-P 的活性, 抑制肝糖原的分解和葡萄糖的氧化, 降低了内源性葡萄糖的生成, 改善了肝脏的胰岛素抵抗状态。葫芦巴种子中的薯蓣皂苷配基可以积极调配 G-6-P, 抑制其 mRNA 的活性, 增加胰岛素的水平来降低血糖水平^[20]。

以人参二醇皂苷为底物, 用蜗牛酶转化结合效应面分析方法, 成功制备人参皂苷 Compound K, 可有效激活腺苷一磷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 活性, 抑制糖异生关键基因 G-6-P 的表达而抑制肝脏过度糖异生, 减少内源性葡萄糖输出, 降低空腹血糖^[21]。小檗碱可以通过抑制线粒体作用, 升高 AMP/ATP 值, 增强 AMPK 的活性, 间接抑制 G-6-P 蛋白表达量, 同时抑制 G-6-P 的 Fork head 蛋白转录因子 FOXO1 的活性, 其转录 RNA 也大幅度减少, 不依赖胰岛素作用的抑制糖异生^[10]。

从中药槟榔果中提取的生物碱槟榔碱^[22], 可以抑制 G-6-P 及相关的转录因子的过度表达, 抑制糖异生的过度活化, 发挥降糖作用。地黄寡糖^[5]、凤丹皮多糖^[13]以及湖北麦冬多糖^[6]等, 通过抑制 G-6-P 的活性及其基因的表达量来降低糖原分解, 减少糖异生, 减少

肝糖输出, 最终达到降低血糖的目的。丹参提取物中的脂类成分——15, 16-二氢丹参酮 I 通过降低由于胰岛素抵抗引起的 G-6-P 基因表达异常增多来改善血糖代谢异常^[23]。栀子苷有效作用于糖尿病大鼠, 通过抑制 G-6-P 的活性来起到降低血糖的作用, 有治疗 2 型糖尿病的潜在作用^[24]。百里醌^[25]、胡芦巴碱^[26]以及从粗老绿茶中提取的茶多糖^[27]等都可降低 G-6-P 的活性, 来达到降低血糖的目的, 但其具体机制尚未明确。栲精又称为槲皮素、五羟基黄酮, 是一种抗氧化物质, 通过抑制对 G-6-P 的两个催化亚基 (G6PC) 和转运亚基 (G6PT) 的 mRNA 的表达, 并可逆转由高血糖引起的 G-6-P 的活性异常, 可作为一种 G-6-P 基因表达和活性的抑制药用于糖尿病的治疗^[28]。

2.2 中药有效部位 桦褐孔菌的水提物通过激活 AMPK 增加 SHP (短异源二聚体配体) 的表达, 影响肝细胞核因子 HNF4 和 Forkhead 蛋白转录因子 FOXO1 的转录活性, 降低肝组织 G-6-P 的表达, 抑制肝糖异生, 减少葡萄糖的生成, 降低空腹血糖^[29]。苦丁茶水提物的醇提组分可以显著下调 G-6-P 的基因表达来抑制糖原分解, 降低肝脏葡萄糖含量^[12]。

3 磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (phosphoenolpyruvate carboxy kinase, PEPCK) 及其中药抑制药

PEPCK 是体内糖原异生的关键酶, 也是肝脏糖异生的限速酶之一。糖尿病高血糖时 PEPCK 活性明显增加, 使糖异生增快, 血糖升高, 而胰高血糖素、糖皮质激素及肾上腺素、甲状腺素等可活化升高 PEPCK 表达量, 因此抑制 PEPCK 的活性有利于降低高血糖^[12]。

3.1 中药有效成分 人参皂苷 Compound K 可以显著抑制肝细胞肝糖异生途径关键核转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1α , PGC- 1α)、FOXO1、HNF4 α 蛋白表达, 从而抑制 PEPCK 的活性及其蛋白表达而抑制糖异生, 减少葡萄糖生成量^[24]。生物碱类物质槟榔碱, 其低剂量 ($1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 可抑制 PEPCK 及相关的转录因子 PGC- 1α 、FOXO1 的过度表达, 抑制糖异生的过度活化, 发挥降糖作用^[25]。小檗碱抑制线粒体作用, 升高 AMP/ATP 值, 增强 AMPK 的活性, 间接抑制 G-6-P 的蛋白表达量和 FOXO1 的活性, 大幅度减少转录 RNA, 抑制糖异生而不依赖于胰岛素的作用^[10]。由于胰岛素抵抗可引起 PEPCK 基因表达异常增多。丹参提取物 15, 16-二氢丹参酮 I 可显著改善并降低异常增多的 PEPCK 基因表达量^[23]。益母草碱、熊果酸等均可改善高血糖下的 PEPCK 表达紊乱, 降低 PEPCK 的 mRNA 表达量来达到调节血糖的作用, 而对正常状态

的 PEPCK 的 mRNA 的表达无影响^[9]。肉桂多酚通过抑制 PEPCK 的活性并抑制 PEPCK 的 mRNA 表达,抑制肝糖异生调节血糖^[8]。

3.2 中药有效部位 桦褐孔菌水提物通过激活腺苷酸活化蛋白激酶来降低肝组织糖异生关键酶 PEPCK 的表达,进而抑制肝糖异生,减少葡萄糖的生成,降低空腹血糖^[29]。桑枝皮 10%~90% 醇提物通过抑制 PEPCK 的活性并抑制 PEPCK 的 mRNA 表达,抑制肝糖异生调节血糖^[20]。

4 糖原磷酸化酶 (glycogen phosphorylase, GP) 及其中药抑制药

GP 是催化糖原降解的关键酶,具有催化糖原的磷酸降解作用,GP 使糖原分子从非还原端逐个断开, α -1,4-糖苷键移去葡萄糖基,直至临近糖原分子 α -1,6-糖苷键分支点前 4 个葡萄糖基处,葡萄糖通过 GP 从糖原上释放 1-磷酸葡萄糖。抑制 GP 的活性,可以达到减少糖原降解的目的,减少肝脏葡萄糖的生成,从而起到降低血糖的作用。肝脏中血糖浓度可直接控制 GP 的活性,葡萄糖与 GP 结合使其从活化状态变为钝化状态,此外胰岛素和胰高血糖素对糖原磷酸化酶也有调控作用^[30]。因此对 GP 活性和表达的抑制对降低血糖有着重要作用。

中药有效成分黄芪甲苷 IV 可以降低 2 型糖尿病状态下的 GP 的活性,减少 GP 的 mRNA 表达量,同时其蛋白表达量也有所降低,这可有效减少糖原的降解,减少肝脏葡萄糖的生成,达到了降低血糖治疗糖尿病的目的^[19]。当归多糖、长春花提取物、苦瓜提取物等都被证实具有 GP 活性抑制作用,但其具体作用机制有待进一步深入研究^[31-34]。研究发现,熊果酸及其衍生物,没食子酸、栀子苷通过降低 GP 的活性来达到抑制肝糖生成及输出^[35-36]。研究发现,科罗索酸和山楂酸等五环三萜化合物是天然、低毒的新型 GP 抑制药^[37]。以齐墩果酸为起始原料分别合成的阿江榄仁酸、贝萼皂苷元、常春藤酮酸,其生物活性研究证明皆具有抑制 GP 活性的作用,是中等强度 GP 的抑制药^[38]。

5 糖原合成酶激酶-3 (glycogen synthase kinase, GSK) 及其中药抑制药

GSK 作为糖原合成酶 (glycogen synthase, GS) 激酶,是一种丝/苏氨酸蛋白激酶,具有多种生物学作用,如:参与细胞信号转导、蛋白质合成、细胞增殖、分化、粘附和凋亡等^[38]。GSK-3 具有两种异构体, GSK-3 α 和 GSK-3 β 。GSK-3 α 主要调节肝糖原合成及沉积,对肌细胞糖原代谢作用弱;在静息细胞中, GSK-3 β 可以

使 GS 的丝氨酸位点磷酸化,从而抑制 GS 的活性,减少糖原的合成。同时胰岛素又可间接抑制 GSK-3 β 的活性,胰岛素可通过 PI3K/PKB 通路使蛋白激酶 B (PKB/Akt) 活化和聚集,活化的 PKB 使 GSK-3 β 的丝氨酸位点磷酸化后失活,阻止 GSK-3 对底物如真核起始因子 2B (eIF2B)、GS 的磷酸化,从而激活糖原合成酶,促进糖原合成^[39]。GSK-3 β 的活性增强或异常高表达可导致胰岛素抵抗。近年来的研究中,在 2 型糖尿病动物模型中, GSK-3 β 抑制药通过增加糖原合成、抑制肝脏糖异生而减少葡萄糖输出,从而增强胰岛素敏感性并改善血糖水平。因此, GSK-3 β 被认为是治疗 2 型糖尿病新型有效靶点。

中药有效成分以乙醇为提取剂从甘草根中提取的甘草黄酮,可显著降低糖尿病肝脏组织中 GSK-3 β 蛋白的表达量,增强肝组织的糖原合成,由此改善糖尿病的胰岛素抵抗^[40]。葡萄籽提取物原矢车菊素 B2 (procyanidin B2) 治疗 2 型糖尿病可显著抑制凋亡和细胞内氧化产物的产生,同时增加 GSK-3 β 的磷酸化^[41]。白藜芦醇、石榴花酚及玉米须多糖皆可影响 GSK-3 β 的活性,以此来达到降低血糖的目的^[24,42-43]。牡丹皮被广泛用于糖尿病的治疗,在高糖诱导的胰岛素抵抗 HepG2 细胞模型中,牡丹皮提取物中的多种化合物均可以通过 AMPK 通路来影响磷酸化 GSK-3 β ,同时抑制 G-6-P 的活性,增加肝细胞葡萄糖摄取和糖原合成,改善胰岛素抵抗的症状^[44]。肝脏糖代谢相关酶所涉及的中药分类见表 1。

6 结束语

以糖酵解、糖异生和糖原合成分解为主的肝糖代谢途径中,糖异生是体内近一半葡萄糖消耗及重要器官的能量供应;糖酵解可以迅速为机体代谢极为活跃的部位(如:神经、骨髓)供能,成熟的红细胞更是仅仅依靠糖酵解为其供能;肝糖原的合成与分解在机体血糖的调节及维持其恒定更是意义重大^[4]。基于这一明确的理论,目前国内外学者对糖代谢酶进行了广泛的研究,许多具有降血糖作用的中药被发现其有效成分可作为天然的激动药或抑制药,作用机制也逐渐明确。中药含有的复合有效成分(如:多糖、生物碱、黄酮、有机酸等)可作用于肝糖代谢的不同途径及不同的关键酶,形成多途径、多靶点的综合作用,充分发挥中医药的优势,也为中医药治疗糖尿病提供更多研究思路与可能性。

尽管目前发现基于肝糖代谢发挥降糖作用的中药、复方制剂和化学成分较多,但还存在不少问题:①重复性的基础研究偏多,而高质量的临床试验较少;②

表 1 影响肝脏糖代谢相关酶所涉及的中药分类

治疗糖尿病的机制	酶激动药或抑制药类型	
	提取物及单体化合物	单味中药
激动 GK 活性	多糖类:地黄寡糖 ^[5] 、麦冬多糖 ^[7] 、薏仁多糖 ^[15] 、茶多糖 ^[27] ; 酚苷:肉桂多酚 ^[8] ; 碱:小檗碱 ^[10] 、益母草碱 ^[9]	山药 ^[26] 、枸杞 ^[26] 、山萸肉 ^[26] 、地黄 ^[14] 、麦冬 ^[16] 、薏仁 ^[15] 、苦丁茶 ^[11] 、桂皮 ^[16] 、风丹皮 ^[12] 、蚕蛹油 ^[13] 、芦荟 ^[14]
抑制 G-6-P 活性	酚苷:黄芪甲苷 ^[19] 、栀子苷 ^[23] 、肉桂多酚 ^[8] 、人参皂苷 ^[21] ; 碱:小檗碱 ^[10] 、益母草碱 ^[9] 、槟榔碱 ^[25] 、胡芦巴碱 ^[26] ; 醇类:白藜芦醇 ^[29]	桑枝皮 ^[20] 、栲精 ^[28] 、桦褐孔菌 ^[29] 、黄芪 ^[19] 、风丹皮 ^[12] 、丹参 ^[23] 、益母草 ^[16] 、槟榔 ^[22] 、胡芦巴 ^[26] 、酸枣仁叶、苦丁茶 ^[14]
抑制 PEPCK 活性	酚苷:人参皂苷 ^[21] 、肉桂多酚 ^[15] ; 碱:小檗碱 ^[17] 、槟榔碱 ^[22] 、益母草碱 ^[35] ; 酸:熊果酸 ^[40] ; 醇类:白藜芦醇 ^[29]	桑枝皮 ^[2] 、生山楂 ^[37] 、桦褐孔菌 ^[33] 、槟榔 ^[22]
抑制 GP 活性	酚苷:黄芪甲苷 ^[19] 、栀子苷 ^[24] ; 酸:齐墩果酸 ^[34] 、阿江榄仁酸 ^[34] 、没食子酸 ^[35] 、常春藤酮酸 ^[34] 、熊果酸 ^[40] 、科罗素酸和山碴酸 ^[35] ; 多糖:当归多糖 ^[31]	黄芪 ^[19] 、大花紫薇、橄榄、山楂 ^[35] 、番石榴 ^[35] 、常春藤 ^[32] 、苦瓜 ^[33]
抑制 GSK-3β 活性	酚苷:石榴花酚 ^[42] ; 醇类:白藜芦醇 ^[24] ; 多糖:玉米须多糖 ^[43] ; 酮类:甘草黄酮 ^[40]	车前子、牡丹皮 ^[44] 、葡萄籽 ^[41] 、石榴花 ^[42] 、玉米须 ^[43] 、甘草 ^[40]

大多中医药的临床试验没有进行严格的随机对照,且用药剂量、剂型和疗程方面没有统一的标准;③多年来没有作用更加突出的新的单味中药、提取物或复方制剂被发现;④缺乏深入的降糖作用机制研究,多停留在现象观察和机制推测水平,已发现中药的作用机制大多基于对酶的活性及其基因的表达研究上,无法完全得到世界医药领域的认可;⑤中药的各类有效成分(如:酮类、生物碱、多糖、有机酸等)对肝糖代谢是否具有特异性或针对性的作用机制,有待发现整理。各种问题的解决无疑为对今后的研究工作指明一定的方向。未来,中药治疗糖尿病的研究中,应继续深入研究探讨肝糖代谢分子机制,与糖尿病发病机制之间的关系;筛选药物和提取天然活性成分应着眼于研制疗效确切、起效快、剂量小的中草药制剂;研究工作应多利用先进的科学技术,例如:计算机辅助设计、研发特异性抑制药等;考虑多个靶点有效成分的结合使用,发挥中医药多靶点、多途径的治疗优势。

参考文献

[1] BRUNETTI A,CHIEFARI E,FOTI D. Recent advances in the molecular genetics of type 2 diabetes mellitus[J].World J Diab,2014,5(2):128-140.

[2] SARAVANAN G,PONMURUGAN P,DEEPA M A, et al. Modulatory effects of diosgenin on attenuating the key enzymes activities of carbohydrate metabolism and glycogen content in *Streptozotocin*-induced diabetic rats[J].Can J Diabetes,2014,38(6):409-414.

[3] RAFAELA R,VICTORIA J,MIWON A,et al. Sterol regulatory element-binding protein-1 (SREBP-1) is required to regulate glycogen synthesis and gluconeogenic gene expression in mouse liver[J].J Biol Chem,2014,289(9):5510-5517.

[4] 韩向晖,季光.肝脏糖异生的分子机制研究进展[C].第二十次全国中西医结合消化系统疾病学术会议暨消化疾病诊治进展学习班论文汇编,2008:3659-3665.

[5] 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[J].中草药,2012,43(2):1184-1187.

[6] 雷蕾,刘泉,申竹芳.以葡萄糖激酶为靶点的 2 型糖尿病药物研究现状[J].中国新药杂志,2011,20(3):213-218.

[7] 肖作奇.湖北麦冬多糖质量控制与抗糖尿病活性研究[D].武汉:华中科技大学,2014:1-120.

[8] 徐洁,钟丽娟.肉桂对 2 型糖尿病大鼠肝糖原、肌糖原的影响[J].中国中医药科技,2007,14(3):171-172.

[9] 黄慧.益母草碱(SCM-198)对 2 型糖尿病治疗作用的初步研究及其可能的机制探讨[D].上海:复旦大学,2011:29-35.

[10] XIA X,YAN J,SHEN Y et al. Berberine improves glucose metabolism in diabetic rats by inhibition of hepatic gluconeogenesis[J].PLoS One,2011,6(2):e16556.

[11] 徐梓辉,周世文,黄林清,等.薏苡仁多糖对实验性 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响[J].中国糖尿病杂志,2002,10(1):44-48.

[12] 彭晓辉.海南苦丁茶提取物对二型糖尿病小鼠降血糖作用及其机制的研究[D].武汉:湖北中医药大学,2013:1-56.

[13] 王松笛.风丹皮降血糖的活性成分研究[D].武汉:湖北中医药大学,2012:1-45.

[14] 谢园沁,陈伟平,胡嘉磊.蚕蛹油对糖尿病大鼠血糖和糖代谢相关酶的影响[J].中草药,2012,43(6):1136-1141.

[15] 万金志,张军丽,乔悦昕,等.芦荟抗糖尿病作用的研究进展[J].中国新药杂志,2005,14(12):1407-1410.

[16] 褚伟,祁友松,张雯娟.丁香等中药对 2 型糖尿病大鼠糖代谢的影响[J].中国医院药学杂志,2006,26(12):1472-1475.

- [17] KUMAR M, RAWAT P, KHAN M F, et al. Phenolic glycosides from dodecadeniagrandidiflora and their glucose-6-phosphatase inhibitory activity [J]. *Fitoterapia*, 2010, 81 (6): 475–479.
- [18] LEONID K, MANAMLEY N, SNYDER W, et al. AMG 151 (ARRY-403), a novel glucokinase activator, decreases fasting and postprandial glycemia in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 18: 245–252.
- [19] LYU 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 [J]. *Phytother Res*, 2010, 24(2): 219–223.
- [20] 房蒙. 桑树枝条韧皮部提取物的体内降血糖作用及其机制探讨 [D]. 苏州: 苏州大学, 2013: 1–66.
- [21] 李伟. 人参皂苷 Compound K 对 2 型糖尿病的降血糖作用及肝糖异生信号转导通路调控 [D]. 长春: 吉林大学, 2012: 1–127.
- [22] 姚起鑫. 槟榔碱通过 CAR、PXR 改善高糖诱导的 2 型糖尿病大鼠肝糖代谢紊乱 [D]. 衡阳: 南华大学, 2010: 1–48.
- [23] LIU Q, YU Z, LIN Z, et al. Danshen extract 15, 16-dihydrotanshinone I functions as a potential modulator against metabolic syndrome through multi-target pathways [J]. *J Steroid Biochem*, 2010, 120(4/5): 155–163.
- [24] 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* [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30(2): 202–207.
- [25] PARI L, SANKARANARAYANAN C. Beneficial effects of thymoquinone on hepatic key enzymes in *Streptozotocin*-nicotinamide induced diabetic rats [J]. *Life Sci*, 2009, 85(s23–26): 830–834.
- [26] YOSHINARI O, IGARASHI K. Anti-diabetic effect of trigonelline and nicotinic acid, on KK-A(y) mice [J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17(20): 2196–2202.
- [27] 芮莉莉, 萧建中, 程义勇. 茶多糖对 2 型糖尿病小鼠降糖作用研究 [J]. *中日友好医院学报*, 2005, 19(2): 93–96.
- [28] 孙颖, 刘德敏, 赵慧茹, 等. 栝精对葡萄糖-6-磷酸酶基因表达及活性的影响 [J]. *天津医药*, 2007, 35(12): 918–920.
- [29] 常影. 桦褐孔菌在 2 型糖尿病大鼠对传导通路的影响 [D]. 延吉: 延边大学, 2013: 1–47.
- [30] SOARES A F, CARVALHO R A, VEIGA F J, et al. Restoration of direct pathway glycogen synthesis flux in the STZ-diabetes rat model by insulin administration [J]. *Am J Physiol-Endoc M*, 2012, 303(7): 875–885.
- [31] 杨秋香. 当归多糖对 2 型糖尿病预防及治疗作用的初步研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2013: 1–99.
- [32] RASINENI K, BELLAMKONDA R, SINGAREDDY S R, et al. Antihyperglycemic activity of *Catharanthus roseus* leaf powder in *Streptozotocin*-induced diabetic rat [J]. *Pharmacognosy Res*, 2010, 2(3): 195–197.
- [33] SEKAR D S, SIVAGNANAM K S. Antidiabetic activity of *Momordica charantia* seeds on *Streptozotocin* induced diabetic rats [J]. *Pharmazie*, 2005, 60(5): 383–387.
- [34] WEN X A, LIU J, ZHANG L Y, et al. Synthesis and biological evaluation of arjunolic acid, bayogenin, hederagonic acid and 4-epihederagonic acid as glycogen phosphorylase inhibitors [J]. *Chin J Nat Med*, 2010, 8(6): 441–448.
- [35] PUNITHAVATHI V R, PRINCE P S M, KUMAR R, et al. Antihyperglycaemic, antilipidperoxidative and antioxidant effects of gallic acid on *Streptozotocin* induced diabetic Wistar rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 650(1): 465–471.
- [36] 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* [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30(2): 202–208.
- [37] LIU J, WANG X, CHEN Y P, et al. Maslinic acid modulates glycogen metabolism by enhancing the insulin signaling pathway and inhibiting glycogen phosphorylase [J]. *Chin J Nat Med*, 2014, 12(4): 259–265.
- [38] KIM J J Y, TAN Y, XIAO L, et al. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate enhance glycogen synthesis and inhibit lipogenesis in hepatocytes [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013(3): 920128–920129.
- [39] KIM K M, LEE K S, LEE G Y, et al. Anti-diabetic efficacy of KICG1338, a novel glycogen synthase kinase-3 β inhibitor, and its molecular characterization in animal models of type 2 diabetes and insulin resistance [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 11(3): 4–21.
- [40] 金鑫, 赵海燕, 马永平. 甘草黄酮对 2 型糖尿病大鼠肝脏中 GSK-3 β 蛋白表达的影响 [J]. *天然产物研究与开发*, 2014, 26(3): 419–422.
- [41] 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 [J]. *Metabolism*, 2010, 59(4): 512–519.
- [42] YIN J, ZUBERI A, GAO Z, et al. Shilianhua extract inhibits GSK-3 β and promotes glucose metabolism [J]. *Am J Physiol Endoc M*, 2009, 296(6): E1275.
- [43] 张艳. 玉米须多糖提取工艺参数优化及玉米须多糖 5 降血糖作用和机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2012: 1–153.
- [44] DO THI H, TRINH NAM T, TRAN THI H, et al. Selected compounds derived from *Moutan Cortex* stimulated glucose uptake and glycogen synthesis via AMPK activation in human HepG2 cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 47(47): 209–216.