

天然植物挥发油干预2型糖尿病的机制研究进展

胡付豪¹, 梁新丽², 黄小英², 杨明², 马广强³, 韩飞^{1*}

(1. 江西中医药大学药学院, 南昌 330004;

2. 江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004;

3. 江西中医药大学生命科学学院, 南昌 330004)

[摘要] 2型糖尿病是以胰岛素分泌不足及胰岛素抵抗(IR)为主要病因的异质性疾病,且常伴随着并发症的出现。挥发油是从天然植物中提取的具有挥发性的油状液体,具有理气、止痛、抑菌、消炎等多种药理作用。近年来,关于天然植物挥发油及其有效成分治疗2型糖尿病的报道层出不穷,已成为治疗2型糖尿病研究的新方向之一。该文以天然植物挥发油及其有效成分为切入点,综合分析和总结了近年来国内外挥发油治疗2型糖尿病及其并发症的物质基础、作用机制及信号通路,着重阐述了挥发油及其有效成分如香芹酚、丹皮酚、 β -石竹烯等,通过保护胰岛 β 细胞、抑制 α -葡萄糖苷酶活性、调节肠道菌群丰度及多样性,以及调控葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路等多种途径抑制IR,多种作用机制改善2型糖尿病,以期挥发油干预2型糖尿病及新型绿色降糖药的开发提供一些参考和依据。

[关键词] 挥发油; 2型糖尿病; 胰岛素抵抗; 腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK); 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)11-0276-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230103

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20221129.1307.002.html>

[网络出版日期] 2022-11-29 17:27:02

Mechanism of Natural Plant Essential Oil in Intervention in Type 2 Diabetes Mellitus: A Review

HU Fuhao¹, LIANG Xinli², HUANG Xiaoying², YANG Ming², MA Guangqiang³, HAN Fei^{1*}

(1. School of Pharmacy, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 2. Key Laboratory of Modern Chinese Herbal Preparations, Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China; 3. School of Life Sciences, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

[Abstract] Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a heterogeneous disease with insulin deficiency and insulin resistance (IR) as the main etiology and is often accompanied by complications. Volatile oil is a volatile oily liquid extracted from natural plants, which has many pharmacological effects such as regulating Qi, relieving pain, inhibiting bacteria, and reducing inflammation. In recent years, there have been numerous reports on the treatment of T2DM by natural plant volatile oil and its effective components, which has become one of the new directions in the treatment of T2DM. With natural plant essential oil and its active components as

[收稿日期] 2022-08-25

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81560659,81860771);江西省教育厅科学技术研究项目(GJJ201219);江西省卫生健康委员会科技计划项目(202211411);江西中医药大学博士科研启动基金项目(2018WBZR011);大学生创新创业训练计划项目(S202110412003,202010412143,202110412003)

[第一作者] 胡付豪,在读硕士,从事中药新剂型与新技术研究,E-mail:510496820@qq.com

[通信作者] *韩飞,博士,副教授,硕士生导师,从事中药新剂型与新技术研究,Tel:0791-87118991,E-mail:hanfei8454871@163.com

the starting point, this paper comprehensively analyzed and summarized the material basis, mechanism, and signaling pathways of essential oil in the treatment of T2DM and its complications in China and abroad in recent years, and focused on the inhibitory effect of essential oil and its active components, such as carvacrol, paeonol, and β -caryophyllene, on IR to improve T2DM by protecting pancreatic β -cells, inhibiting α -glucosidase activity, regulating the abundance and diversity of intestinal microbiota, and regulating glucose transporter protein type4 (GLUT4), adenylate 5'-monophosphate-activated protein kinase (AMPK), phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt) signaling pathways to provide some references for the volatile oil intervention in T2DM and the development of new green antidiabetic drugs.

[Keywords] essential oil; type 2 diabetes mellitus (T2DM); insulin resistance (IR); adenylate-activated protein kinase (AMPK); phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt)

糖尿病已成为第3大严重威胁人类生命健康的慢性疾病,现代医学将糖尿病分为4种类型,分别为1型糖尿病(T1DM)、2型糖尿病(T2DM)、特殊类型糖尿病及妊娠期糖尿病。在这4种类型的糖尿病中,T2DM最为复杂,患者数量也最多,占糖尿病患者总人数的80%以上,而在T2DM患者中,存在胰岛素抵抗(IR)的人群高达70%以上,因此,抑制或消除IR,恢复细胞对胰岛素的敏感性,是治疗T2DM的关键^[1-2]。我国是世界上糖尿病患者数量最多的国家,数据显示,我国在2010年糖尿病患者已占全国总人口的9.7%^[3-4],至今已超过12%,将近1.6亿的国人饱受糖尿病的困扰,并且有16%的人处于糖尿病发病的边缘^[5]。由此可见,糖尿病已经严重威胁了我国民众生命健康和生活质量,应当引起广泛的关注和重视。

目前,对于T2DM的认识还不够完全,主要是因为T2DM患者人群异质性过大,范围太广;另外则是目前对于病因不明的糖尿病都暂时规划到T2DM中,这对于T2DM病因的确定又造成了困扰。现代医学认为T2DM是一种由多因素、多环节引起的慢性代谢性疾病,其根源为胰岛素分泌不足及IR。胰岛素分泌不足主要是由于胰岛 β 细胞受损;而导致IR的原因很多,主要包括遗传因素和环境因素,研究发现,家族患有T2DM病史的人群更容易患病;而环境因素较为复杂,主要包括年龄增长、生活方式、营养过剩、运动量过少、子宫内环境及应激、化学毒物等。

1 天然植物挥发油改善T2DM的研究现状

挥发油又称精油,是从天然植物中提取的具有挥发性的油状液体,主要包含单萜、倍半萜类化合物及其衍生物,以及小分子脂肪族类化合物,如烃、醇、脂类等。在传统中医药体系中,挥发油具有悠久的历史,具有理气、止痛、抑菌、消炎等多种

药理作用。

近年来,国内外关于挥发油类成分治疗或改善T2DM及其并发症的报道层出不穷。如传统中药剂型清肺泻肝汤^[6]、大柴胡汤、茯苓桂枝丸^[7]等在治疗T2DM、降血压、降血脂过程中,挥发油类成分也发挥着重要的作用。而单味中药的挥发油治疗T2DM的报道更多,如五味子油^[8]、百里香精油、肉桂挥发油等在改善T2DM及其并发症、调节糖脂代谢平衡等方面有着不俗的功效。而国外也有许多相关的研究,ALKHALIDY等^[9]研究发现长叶薄荷油以 $50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的剂量连续给药6周可降低肥胖大鼠的IR、改善糖耐量并促进肝糖原的合成;JAFARI等^[10]研究发现 $100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 剂量的绿孜然精油连续给药8周可改善T2DM患者的IR并降低血清中胰岛素浓度;SINGH等^[11]研究表明 $100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的丁香精油用药2周可通过多种途径促进T2DM小鼠葡萄糖转化、抑制葡萄糖生成,最终降低血糖。

国内外诸多报道证实,天然植物挥发油类成分对T2DM具有良好的改善作用,且天然植物挥发油类成分大多为中药精油,在中医药体系中具有悠久的历史,相比于传统化药具有绿色无毒、不良反应小的优点。虽然目前有专家对其安全性仍存在疑虑,但就其目前表现出的疗效不失为一种新型绿色降糖药的备用选择方案,从天然植物挥发油及其有效成分中发掘疗效可靠、安全性高的新型绿色降糖药具有一定的可行性。目前关于挥发油及其有效成分治疗T2DM的作用机制、信号通路并没有系统的论述。本文综合归纳了近年来国内外关于天然植物挥发油及其有效成分治疗T2DM的作用机制与信号通路,以期中药精油及天然植物挥发油治疗T2DM的研究提供一些理论依据和参考。

2 天然植物挥发油及其有效成分改善T2DM的机制研究

现代研究表明,天然植物挥发油可通过保护胰岛 β 细胞、抑制IR、调节肠道菌群、抑制 α -葡萄糖苷酶的活性等多种途径实现对T2DM的有益作用。

2.1 抑制 α -葡萄糖苷酶 α -葡萄糖苷酶是一种存在于动物肠道的水解酶,其可以水解双糖的 α -葡萄糖苷键,将二糖水解为单糖,增加血糖含量。抑制 α -葡萄糖苷酶的活性可减少葡萄糖产生,从源头上减少血糖含量,有效降低血糖浓度。SINGH等^[11]研究表明,丁香挥发油中的丁香酚等成分可抑制 α -葡萄糖苷酶的活性,抑制血糖浓度的上升;臧皓等^[12]研究表明,百里香精油($93.3\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$)及其有效成分 β -石竹烯($65.8\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$)、3-甲基-4-异丙基酚($64.6\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$)均具有抑制 α -葡萄糖苷酶活性的作用。

2.2 抑制IR IR会使葡萄糖无法正常向组织细胞转运,组织细胞缺少能量供应,机体会代偿性地释放更多的胰岛素,导致高胰岛素血症,进而引发氧化应激反应,在血液中产生大量的活性氧自由基,使得多种器官功能受损。此外,长时间的高负荷“运转”,会导致胰岛细胞受损,无法分泌足够的胰岛素,最终导致胰岛素分泌不足。再者,高胰岛素血症还是多种心血管疾病及代谢紊乱的诱因之一,其中糖脂代谢的紊乱最为严重^[13],可以说IR在糖尿病及其并发症的发生、发展过程中扮演着重要的角色。研究表明,天然植物挥发油抑制IR的主要途径为激活葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)、调节肠道菌群、上调腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)及磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路^[14]。

2.2.1 激活GLUT4 GLUT4是葡萄糖进入细胞的通道蛋白,存在于细胞内部,就像一座“吊桥”,胰岛素就是放下这座“吊桥”的开关。当胰岛素与受体结合后,细胞收到信号,将GLUT4从内部转移到细胞膜上,葡萄糖随即通过“桥面”以异化扩散的方式进入细胞,作为葡萄糖进入细胞的重要通道之一,GLUT4在葡萄糖向肝脏及组织细胞转运的中,具有举足轻重的地位^[15]。柴可夫等^[16]研究发现,五味子油可上调GLUT4 mRNA的表达,增强GLUT4对葡萄糖的转运能力,ANAND等^[17]提出肉桂挥发油中的肉桂醛($20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,给药2周)可激活GLUT4,从而改善外周组织及肝脏对葡萄糖的摄取,促进胰岛素分泌来治疗T2DM,该研究还发现,用肉桂醛体外孵育胰岛细胞可增强胰岛素的释放

量。此外,CAMACHO等^[18]研究发现,肉桂醛($250\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,给药5周)可激活瞬时受体电位A1-钙离子信号通道(TRPA1-Ca^{2+})胰岛素途径,抑制IR,胰岛素敏感性随之提高,ZUO等^[19]研究还发现,肉桂醛($40\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,给药8周)可通过诱导白色脂肪组织褐变,改善糖尿病小鼠的肥胖,进而间接抑制IR。

2.2.2 上调AMPK信号通路^[20-21] AMPK是维持机体糖脂平衡的主要激酶之一,AMPK激活后,可继续调控其下游信号通路,如GLUT4、核转录因子- κB (NF- κB)、叉头框蛋白O1(FoxO1)及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)等,通过增加葡萄糖蛋白通道数量、降低机体氧化应激水平、抑制炎症反应等多种途径降低IR,促进机体对葡萄糖的摄取和利用,从而达到降低血糖浓度的目的。AL-TRAD等^[22]发现 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 的丁香酚连续灌胃给药45 d可有效降低糖尿病模型鼠的空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白、甘油三酯、丙二醛和白细胞介素-6的浓度,同时经丁香酚处理后,大鼠骨骼肌GLUT4和AMPK含量显著提升,证明丁香酚可通过调节AMPK/GLUT4信号通路降低IR,刺激骨骼肌对葡萄糖的摄取,达到降血糖的目的。同时,HA DO等^[23]研究发现牡丹皮挥发油的主要成分丹皮酚($20\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)可上调AMPK信号通路,改善人肝癌细胞(HepG2)对葡萄糖的摄取及糖原的合成,并表示丹皮酚激活AMPK途径,具有逆转T2DM相关代谢异常的巨大潜力。

2.2.3 上调PI3K/Akt信号通路^[24-25] 此通路是机体调节糖脂代谢的一条重要途径,研究表明,胰岛素发挥其生理功能主要通过与其受体底物-2(IRS-2)结合,使IRS-2磷酸化,进而活化PI3K,使其完成由磷脂酰肌醇4,5-二磷酸(PIP2)向磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸(PIP3)的转化,最后激活Akt促进葡萄糖的转化^[26]。刘芸等^[27]的研究发现,给糖尿病小鼠腹腔注射香芹酚($20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$),连续6周后,糖尿病小鼠随机血糖浓度明显降低,并可改善小鼠主动脉血管重构,对糖尿病引起的心血管疾病有一定的改善作用,同时高、低剂量组小鼠血清中丙酮酸脱氢酶激酶1(PDK1)、Akt磷酸化水平明显高于模型组,证明香芹酚可上调PI3K/Akt信号通路,降低IR,改善糖尿病引发的心血管功能损伤。

2.2.4 其他 MURALI等^[28]与BACANLI等^[29]的研究发现的结果不谋而合,两项研究均表明甜橙、橘红精油的主要成分D-柠檬烯($50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,给

药4周)具有明显的抗氧化作用,而这种抗氧化作用是其抑制T2DM大鼠IR的关键。王丽婧等^[30]研究发现丹皮酚可降低大鼠血管内皮细胞(RAECs)的IR,促进RAECs对葡萄糖的摄取。苏祖清^[31]等通过高糖高脂饲料建立糖尿病大鼠模型,经白术挥发油($100\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)给药6周后,糖尿病大鼠高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)含量升高,而空腹胰岛素(FINS)、TC、FBG等多种指标参数降低,且当用量为二甲双胍的两倍时,产生的作用与二甲双胍接近,此研究表明白术挥发油可以抑制大鼠的IR、提高胰岛素敏感性,从而达到大鼠的糖脂代谢紊乱的目的,使血糖恢复正常水平。

2.3 影响肠道菌群 人体肠道内有大量的菌群,正常情况下有条不紊地发挥其生理功能,而一旦肠道菌群发生紊乱,这种平衡就会被打破。大量研究表明,肠道菌群在人体免疫功能和肥胖、IR、糖尿病等多种代谢性疾病中发挥着重要作用,如:胰高血糖素样肽-1(GLP-1)、胰高血糖素样肽-2(GLP-2)的分泌等都与肠道菌群有着密切的关联^[32-34]。彭喜春等^[35]给正常组大鼠注射肉桂精油($0.384\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 30 d)后,大鼠肠道梭菌属IV簇细菌及拟杆菌属细菌的数量、分布及多样性产生了明显变化,主要表现为结肠段拟杆菌属丰度的上升及梭菌属IV簇细菌的丰度及多样性降低,而大鼠的体质量也有所降低,因此推断肉桂精油对这两种细菌的影响是改善糖尿病及降低肥胖的作用机制之一。WANG等^[36]研究表明,紫苏油($1.84\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 给药4周)可以通过PI3K/Akt信号通路调控T2DM小鼠肠道菌群,降低IR、提升胰岛素水平,降低了小鼠的空腹血糖含量及体质量,使糖尿病小鼠的病情得到明显改善。SANNA等^[37]于2019年在*Nature Genetics*中发表了1篇关于肠道菌群与糖尿病关系的文章,该科研团队对来自荷兰的952名志愿者进行了全基因组、肠道宏基因组、粪便中短链脂肪酸含量、血糖指标等数据的收集和分析,试图找到“肠道微生物组-代谢产物-人体指标”之间的关联,肠道代谢产物指各菌属酵解产生的短链脂肪酸,主要包括乙酸、丙酸和丁酸,最终得出结论,肠道中短链脂肪酸的产生与T2DM有着较为密切的关联,其中丁酸产量的增加与胰岛素反应改善相关,而丙酸的产生及吸收异常可能与T2DM的发生率相关。张晓霞等^[38]研究表明,富含 α -亚麻酸的亚麻籽油可通过上调拟杆菌属(产丁酸的主要菌属之一)、下调厚壁菌门的丰度,促进T2DM大鼠肠道中短链脂肪酸的产生,抑制大

鼠肠道炎症反应并改善了T2DM。

以上研究结果表明,天然植物挥发油可通过调节肠道菌群构成,进而影响肠道中短链脂肪酸的产生,最终达到改善T2DM的目的。

2.4 保护胰岛 β -细胞 胰岛 β 细胞是产生胰岛素的唯一细胞, β 细胞受损是T2DM胰岛素分泌不足的主要原因,保护及修复胰岛 β 细胞是治疗糖尿病的手段之一。AKOLADE等^[39]研究表明虎尾兰叶精油($110\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 给药4 d)可以保护胰岛 β 细胞,并使糖尿病模型的小鼠空腹血糖含量达到正常水平。AN等^[40]研究表明,五味子油($1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 给药8周)可增强糖尿病大鼠胰腺组织抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤(Bcl-2)、胰腺十二指肠同源盒-1(PDX-1)的表达,并抑制凋亡基因胱天蛋白酶-3(Caspase-3)的表达,保护胰岛 β 细胞。PENG等^[41]研究发现,富含D-柠檬烯的柑橘、佛手等芸香科植物的挥发油,可保护胰岛 β 细胞,增加胰岛素分泌量。国外研究表明,薄荷精油能通过保护胰岛细胞、促进胰岛素分泌,进而达到降低糖尿病大鼠血糖的目的,同时对T2DM并发症具有改善作用^[42-43]。

天然植物挥发油及其有效成分降糖的作用机制,详见表1。

3 总结与展望

目前几乎市场上所有的降糖药都是在维持机体的血糖,需要长期服药,因此,低毒、有效、可长期服用已成为了降糖药需要攻克的难关。中药安全性高、不良反应小,可长期使用,这也是中医药传统的优势,因此,从天然植物中发掘可长期服用的新型降糖药具有重要意义。近年来国内外关于天然植物挥发油及其有效成分治疗T2DM的疗效、作用机制、信号通路的研究越来越多,表明天然植物挥发油治疗T2DM的优良作用得到国内外广大研究者的认可和重视,这为从天然植物挥发油中发掘绿色降糖药具有积极的推动作用。

挥发油类成分治疗T2DM的研究目前还处于实验动物阶段,且经口服的给药途径用药,这与挥发油传统的外用给药方式不同,这2种不同的给药方式对挥发油药理作用的发挥有着巨大的影响。挥发油外用时(香薰、透皮吸收等)主要发挥发汗解表、理气止痛、芳香开窍、祛风除湿、活血化瘀、杀菌消炎等药理作用。若要发挥其降血糖作用则需采用口服给药的方式,经此途径,挥发油的主要吸收位置在肠道,这对肠道菌群的物种组成及丰度都有一定的影响,肠道菌群与糖尿病、肥胖等多种代谢

表 1 天然植物挥发油及其有效成分降糖的作用机制
Table 1 Hypoglycemic mechanism of natural plant essential oil and its active components

挥发油	降糖成分	信号通路	降糖机制
百里香油	百里香酚、 β -石竹烯和 3-甲基-4-异丙基酚 ^[44]	—	抑制 α -葡萄糖苷酶活性 ^[12]
白术油	白术内酯 I、Ⅲ ^[45]	PI3K/Akt	上调 PI3K 的表达,抑制 IR;改善肠道菌群;保护胰岛 β 细胞 ^[32,45]
肉桂油	肉桂醛、 β -杜松烯、 α -依兰油烯 ^[36]	GLUT4	影响肠道菌群、调节糖脂代谢、抑制 IR ^[36,54]
紫苏油	β -石竹烯 ^[46]	PI3K/Akt	调控肠道菌群、抑制 IR、抑制 α -葡萄糖苷酶的活性 ^[36]
牛至油	香芹酚 ^[47-48]	PI3K/Akt	调节糖脂代谢、抑制 IR ^[55]
牡丹皮、赤芍油	丹皮酚 ^[49]	AMPK	降低 IR、保护胰岛 β 细胞 ^[24]
化橘红、甜橙皮油	D-柠檬烯 ^[50]	—	抑制瘦素、IR,调节糖脂代谢 ^[28]
白豆蔻油	β -石竹烯、 β -甜没药烯等 ^[51]	—	调控 MMP-2、TGF- β_1 、IGF-2 表达 ^[56]
薄荷油	β -石竹烯、柠檬烯 ^[52]	—	保护胰岛细胞、刺激胰岛素分泌 ^[40]
丁香油	丁香酚 ^[53]	GLUT4/AMPK	通过降低 IR、抑制 α -葡萄糖苷酶的活性 ^[23]
干姜、胡椒、高良姜油	α -胡椒烯、 α -依兰油烯、 α -法尼烯	—	调节脂代谢、提高胰岛素敏感性 ^[57]

性疾病有着密切的关联,2019 年发表在 *Nature Genetics* 上的文章已经证明过肠道菌群中的短链脂肪酸与 T2DM 的发病率有着密切的相关性,而天然植物挥发油在调节肠道菌群方面作用明显,通过挥发油对肠道菌群的影响,进而升高肠道内短链脂肪酸的含量,改善 T2DM 及 IR,或可成为中药精油治疗 T2DM 的新视角和突破口。同时挥发油还具有抑制肠道内 α -葡萄糖苷酶活性的作用,减少肠道内葡萄糖的产生,从源头降低血糖的输入。挥发油的有效成分经肠道上皮细胞进入血液循环被组织细胞吸收后,可以上调 GLUT4 mRNA 的表达,促进 AMPK、PI3K、Akt 等关键信号因子的产生,上调 GLUT4、AMPK、PI3K/Akt 信号通路,恢复组织细胞对胰岛素的敏感性,抑制 IR。

但是天然植物挥发油治疗 T2DM 的研究还有许多不足之处。首先,国内外的研究主要集中在具体疗效、作用机制及信号通路上,但关于“有效成分-作用靶点”的分子机制却少之又少,这可能是由于挥发油类成分多为复方,有效成分与靶点的结合往往表现出“多成分-多机制-多靶点”的网状交叉结构,较为复杂;此外,传统中药多为复方配伍,讲究“君臣佐使”的平衡搭配,对单味中药及其有效成分的作用靶点重视不够。其次,目前仍有部分专家对挥发油进入体内后的“安全有效性”存疑,不建议挥发油内服。因此,在以后的同类研究中,可适当增加对挥发油“有效成分-作用靶点”的分子机制、安全性及不良反应方面的探索,在证明挥发油具有降糖作用的同时,探究其深层次的作用方式,做到“知其然,也知其所以然”。任何药物的诞生都伴随着无

数研究人员艰苦卓绝的奋斗,绝大多数药物在改善身体机能的同时也会造成一定的不良反应,因此,从天然植物挥发油类中发掘新型降糖药还有许多难关要攻克。相信随着医疗科学水平的发展和国内外更多研究者的加入,对于挥发油有效成分的作用靶点和下游通路的研究会越来越来多,对于糖尿病发病机制和安全性的了解也会更加清晰。

虽然目前并没有挥发油类降糖药上市,但是国内外诸多研究表明,挥发油在改善 T2DM 上有着独特的优势,具有成为“绿色”降糖药的巨大潜力,从中发掘新型降糖药也具有重要意义。

[参考文献]

[1] PALUMBO C, NICOLACI N, LA MANNA A A, et al. Association between central diabetes insipidus and type 2 diabetes mellitus[J]. *Medicina (B Aires)*, 2018, 78(2):127-130.

[2] WAN J, LIU B. Construction of lncRNA-related ceRNA regulatory network in diabetic subdermal endothelial cells [J]. *Bioengineered*, 2021, 12 (1) : 2592-2602.

[3] HU Y S, FENG D K, JIE S W. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(25):2425-2426.

[4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4): 292-344.

[5] XU Y, WANG L, HE J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. *JAMA*, 2013, 310(9) : 948-959.

- [6] 李海玲,董陆玲,杨亚萍,等. 清肺泻肝汤治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病疗效观察[J]. 辽宁中医杂志,2022,49(9):105-108.
- [7] 黄洁桦. 大柴胡汤合桂枝茯苓丸治疗肥胖2型糖尿病肝胃郁热夹瘀证的临床研究[D]. 南宁:广西中医药大学,2020.
- [8] 黄妍,刘秀,陶薇,等. 五味子化学成分及抗2型糖尿病活性研究进展[J]. 中草药,2019,50(7):1739-1744.
- [9] ALKHALIDY H, SARHAN W, AL-GHARAIBEH M, et al. *Mentha longifolia* L. improves antioxidant status, glucose tolerance, insulin resistance and hepatic glucose production in diet-induced obesity[J]. Curr Dev Nutr,2021,5(Supplement 2):294-294.
- [10] JAFARI S, SATTARI R, GHAVAMZADEH S. Evaluation the effect of 50 and 100 mg doses of Cuminum cyminum essential oil on glycemic indices, insulin resistance and serum inflammatory factors on patients with diabetes type II : A double-blind randomized placebo-controlled clinical trial [J]. J Tradit Complement Med,2017,7(3):332-338.
- [11] SINGH P, JAYARAMAIAH R H, AGAWANE S B, et al. Potential dual role of eugenol in inhibiting advanced glycation end products in diabetes: Proteomic and mechanistic insights[J]. Sci Rep,2016,6:18798.
- [12] 臧皓,张露云,于帅,等. 百里香挥发油及其主要成分的生物活性研究[J]. 通化师范学院学报,2020,41(10):19-24.
- [13] 姚伟列,颜雅青,欧典强,等. 三酰甘油/高密度脂蛋白胆固醇比值与糖尿病并发症的关系研究进展[J]. 中国全科医学,2021,24(17):2224-2229.
- [14] 白颖,暴雪丽,赵丹丹,等. 中医药干预胰岛素抵抗机制研究进展[J]. 世界中医药,2021,16(7):1156-1160,1165.
- [15] 段浩茹,李瑞,李秋艳,等. 电针调节肝脏PPAR α 、GLUT4表达改善ZDF大鼠糖脂代谢的机制研究[J]. 针灸临床杂志,2021,37(8):64-69.
- [16] 柴可夫,覃志成,王亚丽. 北五味子油对糖尿病小鼠抗氧化及葡萄糖转运蛋白4 mRNA表达的影响[J]. 中医药学刊,2006,24(7):1199-1201.
- [17] ANAND P, MURALI K Y, TANDON V, et al. Insulinotropic effect of cinnamaldehyde on transcriptional regulation of pyruvate kinase, phosphoenolpyruvate carboxykinase, and GLUT4 translocation in experimental diabetic rats [J]. Chem Biol Interact,2010,186(1):72-81.
- [18] CAMACHO S, MICHLIG S, DE SENARCLENS-BEZENÇON C, et al. Anti-obesity and anti-hyperglycemic effects of cinnamaldehyde via altered ghrelin secretion and functional impact on food intake and gastric emptying[J]. Sci Rep,2015,5:7919.
- [19] ZUO J, ZHAO D, YU N, et al. Cinnamaldehyde ameliorates diet-induced obesity in mice by inducing browning of white adipose tissue [J]. Cell Physiol Biochem,2017,42(4):1514-1525.
- [20] JANSEN T, KVANDOVÁ M, DAIBER A, et al. The AMP-activated protein kinase plays a role in antioxidant defense and regulation of vascular inflammation [J]. Antioxidants (Basel), 2020, 9(6):525.
- [21] 叶婷,马国庆,魏明慧等. 黄芪多糖对糖尿病心肌病大鼠 AMPK-mTOR 通路的调控机制研究[J]. 世界中医药,2022,17(7):977-982.
- [22] AL-TRAD B, ALKHATEEB H, ALSMADI W, et al. Eugenol ameliorates insulin resistance, oxidative stress and inflammation in high fat-diet/streptozotocin-induced diabetic rat[J]. Life Sci,2019,216:183-188.
- [23] HA DO T, TRUNG T N, HIEN T T, et al. Selected compounds derived from Moutan Cortex stimulated glucose uptake and glycogen synthesis via AMPK activation in human HepG2 cells [J]. J Ethnopharmacol,2010,131(2):417-424.
- [24] HUANG X, LIU G, GUO J, et al. The PI3K/Akt pathway in obesity and type 2 diabetes [J]. Int J Biol Sci,2018,14(11):1483-1496.
- [25] 吴金梅,范颖,刘倩,等. 基于PI3K/Akt信号通路探讨黄芪葛根配伍对糖尿病大鼠骨骼肌糖代谢的影响[J]. 辽宁中医杂志,2019,46(6):1308-1311.
- [26] 彭孟凡,任珍,李鸣,等. 基于PI3K/Akt信号通路的小茴香总黄酮对多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗模型大鼠的影响[J]. 中华中医药杂志,2021,36(6):3229-3234.
- [27] 刘芸,马凯婷,袁晓悦,等. 香芹酚对STZ诱导的1型糖尿病小鼠主动血管重构的影响[J]. 中国药理学通报,2018,34(10):1439-1443.
- [28] MURALI R, KARTHIKEYAN A, SARAVANAN R. Protective effects of D-limonene on lipid peroxidation and antioxidant enzymes in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol,2013,112(3):175-181.
- [29] BACANLI M, ANLAR H G, AYDIN S, et al. D-limonene ameliorates diabetes and its complications in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Food Chem Toxicol,2017,110:434-442.
- [30] 王丽婧,孙浩. 丹皮酚对PA诱导的大鼠血管内皮细胞的胰岛素抵抗和氧化应激的拮抗作用[J]. 毒理学杂志,2020,34(2):150-154,175.
- [31] 苏祖清,曾科学,孙朝跃,等. 白术挥发油对代谢综合

- 征大鼠糖脂代谢的影响[J]. 亚太传统医药, 2018, 14(10): 4-7.
- [32] HAN X, WANG Y, ZHANG P, et al. Kazak faecal microbiota transplantation induces short-chain fatty acids that promote glucagon-like peptide-1 secretion by regulating gut microbiota in db/db mice[J]. Pharm Biol, 2021, 59(1): 1077-1087.
- [33] 郑礼胜, 邵文, 兰新新, 等. 基于肠道菌群新靶点的中药防治糖尿病研究进展[J]. 药物评价研究, 2017, 40(8): 1173-1181.
- [34] HUI S, HUANG L, WANG X, et al. Capsaicin improves glucose homeostasis by enhancing glucagon-like peptide-1 secretion through the regulation of bile acid metabolism via the remodeling of the gut microbiota in male mice[J]. FASEB J, 2020, 34(6): 8558-8573.
- [35] 彭喜春, 张志超, 黄丽珠, 等. 肉桂精油对大鼠肠道梭菌属IV簇菌群和拟杆菌群的影响[J]. 中草药, 2013, 44(4): 437-442.
- [36] WANG J, HE Y, YU D, et al. Perilla oil regulates intestinal microbiota and alleviates insulin resistance through the PI3K/Akt signaling pathway in type-2 diabetic KKAY mice[J]. Food Chem Toxicol, 2020, 135: 110965.
- [37] SANNA S, VAN ZUYDAM N R, MAHAJAN A, et al. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases[J]. Nat Genet, 2019, 51(4): 600-605.
- [38] 张晓霞, 穆静, 杨正飞. 富含 α -亚麻酸的亚麻籽油通过调节肠道菌群和抑制炎症改善大鼠2型糖尿病[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(10): 805.
- [39] AKOLADE J O, USMAN L A, OKEREKE O E, et al. Antidiabetic potentials of essential oil extracted from the leaves of *Hoslundia opposita* Vahl[J]. J Med Food, 2014, 17(10): 1122-1128.
- [40] AN L, WANG Y, WANG C, et al. Protective effect of *Schisandrae chinensis* oil on pancreatic β -cells in diabetic rats[J]. Endocrine, 2015, 48(3): 818-825.
- [41] PENG C H, KER Y B, WENG C F, et al. Insulin secretagogue bioactivity of finger citron fruit (*Citrus medica* L. var. *Sarcodactylis* Hort, Rutaceae)[J]. J Agric Food Chem, 2009, 57(19): 8812-8819.
- [42] LINARES-ESPINÓS E, HERNÁNDEZ V, DOMÍNGUEZ-ESCRIG J L, et al. Methodology of a systematic review[J]. Actas Urol Esp (Engl Ed), 2018, 42(8): 499-506.
- [43] FIGUEROA-PEREZ M G, PEREZ-RAMIREZ I F, ENCISO-MORENO J A, et al. Diabetic nephropathy is ameliorated with peppermint (*Mentha piperita*) infusions prepared from salicylic acid-elicited plants[J]. J Funct Foods, 2018, 43(1): 55-61.
- [44] 王娣, 程柏, 丁莉, 等. 百里香精油的提取工艺及化学成分分析[J]. 中国调味品, 2019, 44(7): 76-80, 94.
- [45] 何燕珊, 王秋红. 白术及其复方治疗糖尿病的药理研究及临床应用研究进展[J]. 广东药科大学学报, 2020, 36(1): 155-158, 封3.
- [46] WANG Z, TU Z, XIE X, et al. Perilla frutescens leaf extract and fractions: Polyphenol composition, antioxidant, enzymes (α -glucosidase, acetylcholinesterase, and tyrosinase) inhibitory, anticancer, and antidiabetic activities[J]. Foods, 2021, 10(2): 315.
- [47] 鲁翠芳, 杨斌, 姚冬梅, 等. 香芹酚对2型糖尿病小鼠星形胶质细胞损伤的保护作用[J]. 重庆医科大学学报, 2021, 46(12): 1486-1491.
- [48] 韩飞, 陈泣, 舒积成, 等. 湖北产牛至药材不同提取部位挥发油 GC-MS 分析[J]. 中草药, 2015, 46(13): 1887-1891.
- [49] 张淑雅, 李勇慧, 李佳, 等. 五种方法提取的牡丹皮挥发油成分比较[J]. 现代食品科技, 2020, 36(12): 103-110.
- [50] 王晓峰, 陈德斌, 刘美, 等. 利用 GC-MS 法测定不同产地化橘红的挥发油成分[J]. 大众科技, 2019, 21(10): 32-34, 76.
- [51] 邸胜达, 姜子涛, 李荣. 天然调味香料白豆蔻精油的研究进展[J]. 中国调味品, 2015, 40(1): 123-127.
- [52] 俞浩, 辛华夏, 陈浩, 等. 薄荷挥发油成分的气相色谱-质谱联用分析及抗衰老作用[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(1): 73-78.
- [53] 美丽, 朱懿敏, 罗晶, 等. 丁香化学成分、药效及临床应用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(15): 222-227.
- [54] 卫克昭, 姚平安, 刘晓宁, 等. 肉桂对糖尿病性心脏病大鼠的心脏保护作用[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(7): 69-74.
- [55] 麦云珮, 张淑允, 窦纪梁, 等. 香芹酚对 STZ 诱导的1型糖尿病小鼠糖脂代谢的影响[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(9): 1306-1310.
- [56] 陈红梅, 苏都那布其, 长春, 等. 白豆蔻挥发油对糖尿病肾病大鼠肾脏保护作用[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(9): 4227-4230.
- [57] 顾琦, 魏旭超, 刘露, 等. 基于网络药理学探讨辛热中药挥发油外用的药效物质基础及潜在分子机制[J]. 中草药, 2021, 52(5): 1383-1392.

[责任编辑 周冰冰]