

中药多糖防治糖尿病及其并发症的作用机制研究进展

陈锋, 张帆, 郝二伟, 莫柳英, 谢金玲, 李泽宇, 王星圆, 曹瑞, 侯小涛*, 邓家刚*
(广西中医药大学 广西中药药效研究重点实验室, 广西农作物废弃物功能成分研究协同创新中心,
广西中医药科学实验中心, 南宁 530200)

[摘要] 糖尿病是一种由于胰岛素分泌不足而引起的代谢性疾病,主要表现为高血糖。持续的高血糖会引起眼、肾、心脏、血管和神经等的慢性损伤或者功能障碍。多糖是由10个以上的相同或不同种类的单糖分子通过糖苷键聚合而成的高分子碳水化合物,具有来源广泛、安全性高、不良反应小等优点。中药多糖作为中药重要的有效成分之一,具有免疫调节、抗氧化、抗肿瘤、降血糖等多重生物活性。而结构直接关系到生物活性,多糖的高级结构以一级结构为基础,探究多糖的一级结构是联系降血糖及改善糖尿病并发症的关键任务。该文对中药多糖一级结构的单糖组成进行归纳,着重阐述了中药多糖通过增加胰岛素的分泌和释放、增加胰岛 β 细胞数量、上调胰岛素受体水平、改善糖脂代谢、抑制炎症反应、减轻氧化应激损伤和调控磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、环磷酸腺苷(cAMP)/蛋白激酶(PKA)、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路改善糖尿病的作用机制;同时,也总结了中药多糖对糖尿病肾病、糖尿病心肌病、糖尿病眼病、糖尿病周围神经病变的防治作用,以期对中药多糖干预糖尿病及其并发症的新药开发与临床应用提供理论基础。

[关键词] 中药多糖; 糖尿病; 糖尿病并发症; 糖尿病肾病; 糖尿病心肌病; 作用机制; 结构

[中图分类号] R2-0;R33;R289;R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)12-0256-11

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221037

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220325.1808.010.html>

[网络出版日期] 2022-03-28 13:54

Action Mechanism of Chinese Medicine Polysaccharides in Prevention and Treatment Diabetes and Its Complications: A Review

CHEN Feng, ZHANG Fan, HAO Er-wei, MO Liu-ying, XIE Jin-ling, LI Ze-yu, WANG Xing-yuan,
CAO Rui, HOU Xiao-tao*, DENG Jia-gang*

(Guangxi University of Chinese Medicine Guangxi Key Laboratory of Efficacy Study on Chinese Meteria,
Guangxi Collaborative Innovation Center of Study on Functional Ingredients of Agricultural Residues,
Guangxi Scientific Research Center of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, China)

[Abstract] Diabetes is a metabolic disease mainly characterized by hyperglycemia due to inadequate insulin secretion. And persistent hyperglycemia can cause chronic damage or dysfunction of eyes, kidneys, heart, blood vessels and nerves. Polysaccharides are high molecular carbohydrates polymerized by glycosidic bonds from more than 10 monosaccharide molecules of the same or different types. They have the advantages of wide sources, high safety and low toxic and so on. As one of the important effective components of traditional Chinese medicine, polysaccharides have biological activities such as immune regulation, anti-oxidation, anti-

[收稿日期] 2022-02-20

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82060762);广西科技基地和人才专项广西中药药效研究重点实验室建设项目(19-050-39);2020年农作物废弃物功能成分研究协同创新中心项目(CICAR2020);中国-东盟传统药物研究国际合作联合实验室建设(二期)(桂科AD19110155)

[第一作者] 陈锋,在读硕士,从事中药基本理论与药效筛选研究,E-mail:861561406@qq.com

[通信作者] * 邓家刚,教授,博士生导师,从事中药理论及中药药效筛选研究,E-mail:dengjg53@126.com;

* 侯小涛,教授,博士生导师,从事中药活性成分与质量控制研究

tumor, lowering blood sugar and so on. The structure is directly related to biological activities, and the advanced structure of polysaccharides is based on the primary structure. Exploring the primary structure of polysaccharides is the key task of lowering blood sugar and improving diabetic complications. This paper summarizes the monosaccharide composition of the primary structure of Chinese medicine polysaccharides, and the mechanism of Chinese medicine polysaccharides improving diabetes is emphasized by increasing the secretion and release of insulin, increasing the islet β cell number, upregulating insulin receptor level, improving glucose and lipid metabolism, inhibiting inflammatory response, improving oxidative stress and regulating phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt), mitogen activated protein kinase, cyclic adenosine monophosphate (cAMP)/protein kinase A (PKA) and adenosine monophosphate activated protein kinase (AMPK) signaling pathways. At the same time, we also summarized the prevention and treatment of Chinese medicine polysaccharides in diabetic nephropathy, diabetic cardiomyopathy, diabetic ophthalmopathy and diabetic peripheral neuropathy, in order to provide a theoretical basis for new drug development and clinical application of Chinese medicine polysaccharides in the intervention of diabetes and its complications.

[Keywords] Chinese medicine polysaccharide; diabetes; diabetic complications; diabetic nephropathy; diabetic cardiomyopathy; mechanism of action; structure

糖尿病是由遗传、环境变化等多种因素导致胰腺 β 细胞功能障碍和外周胰岛素抵抗,从而引起葡萄糖代谢紊乱和慢性低度炎症,其中以慢性高血糖为主要特征^[1],是继心血管疾病和癌症之后第三大主要的严重威胁人类健康的疾病。根据2021年全球糖尿病地图数据显示,2021年全球成年糖尿病患者数量达到5.37亿例,相对于2019年,糖尿病患者增加了7400万例,约有670万人死于糖尿病或糖尿病并发症。预计到2045年,糖尿病患病率将上升至12.2%,患病人数将增加到7.83亿例^[2]。持续高血糖与长期代谢紊乱将导致心、脑、微血管、肾脏、眼、神经等器官或组织的损害,即并发糖尿病心血管病变、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、糖尿病神经病变等慢性并发症,是导致糖尿病患者致残、致死的主要原因^[3]。中医认为,糖尿病属“消渴症”,病机主要在于阴津亏耗,燥热偏胜,而以阴虚为本,燥热为标^[4]。目前,中医治疗糖尿病以滋阴清热法、活血祛瘀法、益气生津法、泻下润燥法、清热解毒法为主;西药治疗仍是以口服降血糖药物为主,长期服用易产生耐药性,不能有效地控制其并发症的发生、发展。

中药多糖作为一种天然活性物质,具有多途径、多靶向性、不良反应小的优点,通过多种机制、多环节整体调节糖尿病及慢性并发症^[5]。本文对近年来中药多糖防治糖尿病及并发症的作用及相关机制的研究进行系统归纳,旨在为开发更多具有治疗糖尿病及其并发症的天然多糖类药物提供方向和思路。

1 中药多糖的组成及结构

中药多糖由10个以上的相同或不同种类的单糖分子组成的聚合糖高分子碳水化合物^[6]。其单糖以糖苷键相连接,常见的糖苷键有 α -1,4-、 β -1,3-、 β -1,4-和 α -1,6-苷键。结构单位可以连成直链,也可以形成支链,直链一般以 α -1,4-苷键和 β -1,4-苷键连成,支链多为 α -1,6-苷键^[7]。研究发现,大多数具有生物活性的多糖都以(1 \rightarrow 3)糖苷键连接,具有 β (1 \rightarrow 3)-D-葡聚糖的主链结构,同时带有一些侧链,具有一定的分支度和相对分子质量范围,且糖基上还连接有一些特殊的官能团^[8]。

中药多糖的组成中葡萄糖(Glc)、果糖(Fru)、半乳糖(Gal)、阿拉伯糖(Ara)、木糖(Xyl)、鼠李糖(Rha)、甘露糖(Man)等为最常见的单糖分子,此外还含有半乳糖醛酸(GalA)、葡萄糖醛酸(GlcA)、岩藻糖(Fuc)和核糖(Rib),不同中药多糖的单糖组成比例存在较大差异。

2 中药多糖防治糖尿病的作用及机制

中药多糖能够促进胰岛素的分泌和释放、上调胰岛素受体(INSR)、改善糖脂代谢、抑制炎症反应、减轻氧化应激损伤,其分子作用机制与调控磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、环磷酸腺苷(cAMP)/蛋白激酶A(PKA)、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)等信号通路相关。

2.1 增加胰岛 β 细胞数量,促进胰岛素的分泌和释放 糖尿病的发病原因主要是胰岛 β 细胞功能受损而导致胰岛素(Ins)分泌量减少,因此,增加胰岛 β

细胞数量及促进胰岛素分泌是治疗糖尿病的有效手段^[9]。胰岛 β 细胞是一种主要位于胰岛中央部的内分泌细胞,能够分泌胰岛素,当胰岛 β 细胞数量不足、功能受损,导致胰岛素分泌不足。 β 细胞的增殖与凋亡决定了 β 细胞的数量。因此,抑制细胞凋亡对维持或增加 β 细胞数量至关重要。B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)和胱天蛋白酶-3(Caspase-3)是目前已知的细胞凋亡中重要的调控基因。研究发现^[10-11],黄芪多糖能够增大2型糖尿病(T2DM)大鼠的胰岛体积增大,促进胰岛细胞Bcl-2的表达,抑制胰岛 β 细胞凋亡,增加胰岛内 β 细胞的数量,从而改善胰岛 β 细胞功能受损。任春久等^[12]证实桑叶多糖处理大鼠胰岛细胞瘤细胞(INS-1),能明显提高INS-1细胞的活力,促进Bcl-2的表达,抑制Caspase-3的表达,以降低高糖诱导的INS-1凋亡,增加胰岛素的分泌。

2.2 上调胰岛素受体(INSR),减轻胰岛素抵抗

INSR是Ins的受体蛋白,位于胰岛素发挥作用的靶细胞膜上,与INS结合后可使细胞膜上的转运通路开放,葡萄糖在转运子的协助下进入细胞内经过一系列的生物化学反应,在线粒体中代谢。INSR对Ins的响应能力减弱将导致肌肉和脂肪组织摄取葡萄糖能力降低,从而诱发糖尿病及严重的糖尿病并发症。于竹芹等^[13]通过腹腔注射(ip)四氧嘧啶(ALX)诱导T2DM小鼠模型,海带多糖干预治疗2周后,小鼠肝脏和胰腺组织中INSR着色明显增强,INSR蛋白表达水平显著升高,INSR mRNA丰度表达水平明显升高。姜梦如^[14]通过给予高脂高糖饲料联合ip链脲佐菌素(STZ)复制T2DM模型,发现蓝刺头多糖可上调糖尿病大鼠肝脏、胰腺INSR、IRS-1、IRS-2水平,改善糖尿病大鼠模型肝脏及胰腺组织损伤,减轻胰岛素抵抗。体外降血糖研究发现^[15],麦冬多糖可通过上调INSR mRNA和蛋白水平的表达,增加葡萄糖的消耗量,发挥降血糖的生物学效应。

2.3 改善糖脂代谢 糖尿病以血糖水平异常升高为主要疾病特征,异常的血糖代谢进而引发血脂代谢紊乱,导致血浆中甘油三酯(TG)和胆固醇(TC)升高,以及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高^[16]。研究发现,玄参^[17]、牛蒡根^[18]、玉竹^[19]、泽泻^[20]、当归^[21]等中药多糖可以显著降低大鼠空腹血糖(FBG)、TC、TG、LDL-C水平,升高HDL-C水平,对T2DM的治疗具有积极作用。另外玄参多糖和玉竹多糖还可有效升高胰岛素水平和C-肽的分泌量,降低糖化血红蛋白

(GHb)水平,玉竹多糖还具有提高丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)的作用;泽泻多糖降低糖化血清蛋白(GSP),明显升高肝脏脂联素受体 α (Adipo R2)、过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR α) mRNA水平和蛋白表达水平;玉米须多糖^[22]可通过促进叉头框蛋白O1(FoxO1)的磷酸化,阻止FoxO1与过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α)结合,减少磷酸烯醇丙酮酸羧化激酶(PEPCK)及葡萄糖-6-磷酸酶(G6Pase)的表达,从而抑制大鼠的肝脏糖异生过程抑制糖异生,减少肝细胞脂肪样变性,增加肝糖原含量发挥抗糖尿病的作用。当归多糖尚能调节T2DM大鼠脂代谢水平,增加血清脂肪因子脂联素(ADPN)的含量,降低瘦素(LEP)、抵抗素(RSTN)含量,且对脂肪组织有一定的修复和保护作用。

高糖高脂饲料联合小剂量STZ方式诱导T2DM小鼠模型,发现黄精多糖^[23]和铁皮石斛多糖^[24]具有降低血糖、血清胰岛素、胰高血糖素(glucagon)、TC、TG和LDL-C水平,增加HDL-C水平,在一定程度上改善糖尿病引起糖脂代谢紊乱的情况。绞股蓝多糖^[25]可通过调节 α -葡萄糖苷酶(α -glucosidase)活性,进而影响肝脏葡萄糖转运蛋白2(GLUT2)的表达,降低糖尿病小鼠模型空腹血糖。

2.4 抗炎 T2DM被公认为一种慢性低度炎症状态^[26]。炎症反应通过各种转录因子介导的分子途径、氧化应激反应等激活各种促炎症介质,如白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、大量趋化因子和脂肪因子,通过干扰胰岛素信号通路从而诱导胰岛素抵抗^[27]。研究发现,知母多糖^[28]、五味子酸性多糖^[29]、枸杞多糖等均能够显著减少糖尿病大鼠血清IL-6、TNF- α 的水平,改善慢性炎症,从而修复胰岛 β 细胞损伤。此外,五味子酸性多糖可显著降低血清中IL-1 β 、C反应蛋白(CRP)和核转录因子- κ B(NF- κ B)水平及在肝组织中的mRNA表达,抑制磷酸化c-Jun氨基末端蛋白激酶(p-JNK)和NF- κ B蛋白的上调;枸杞多糖^[30]可诱导髓源抑制性细胞(MDSCs)在外周血、肾脏和脾脏中的募集,降低血浆中白细胞介素-17A(IL-17A)的表达;铁皮石斛多糖^[31]明显降低糖尿病大鼠肝组织中IL-6和TNF- α 的浓度,并增加白细胞介素-10(IL-10)的水平。在对糖尿病小鼠炎症模型的研究中,发现灵芝多糖^[32]、杜仲多糖^[33]显著降低血清中IL-1 β 、IL-6和TNF- α 的浓度,杜仲多糖还能降低胰腺组织中Toll样受体4(TLR4)、NF- κ B蛋白

的表达。甘蔗叶多糖^[34]通过降低NOD小鼠血清中白细胞介素-2(IL-2)、TNF- α 的含量,改善机体内的炎症反应,预防糖尿病的发生、发展。

2.5 减轻氧化应激损伤 氧化应激是糖尿病及其并发症发生、发展的主要因素之一。过氧化氢酶(CAT)、超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)是常用来评价体内的氧化应激水平的重要标志物。研究发现,黄连多糖^[35]、桑叶多糖^[36]、紫苏叶多糖^[37]、秋葵多糖^[38]、甘蔗叶多糖^[34]、铁皮石斛多糖^[31]等能够显著增加糖尿病动物模型中的谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、SOD和CAT活性,减少MDA

含量,提高糖尿病大鼠抗氧化物酶的活性和降低脂质过氧化物的含量,从而增强清除自由基的能力。另外桑叶多糖有效降低糖尿病大鼠8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)水平,提高线粒体的细胞色素C氧化酶(CCO)和琥珀酸脱氢酶(SDH)活性^[39];甘蔗叶多糖还能降低NOD小鼠血清中一氧化氮(NO)含量。研究发现,核因子E₂相关因子2(Nrf2)调节的内源性抗氧化系统的激活可改善外周组织胰岛素敏感性。党参多糖^[40]、秋葵多糖显著增强Nrf2、血红素氧合酶-1(HO-1)和醌氧化还原酶1(NQO1)的mRNA水平。中药多糖防治糖尿病的作用机制见表1。

表1 中药多糖防治糖尿病的作用机制

Table 1 Mechanism of Chinese medicine polysaccharide in preventing and curing diabetes mellitus

中药多糖	药理作用	作用机制	实验模型	给药剂量/浓度
黄芪多糖	增加胰岛β细胞数量	Bcl-2 ↑、Bax ↓	高脂+ip 0.035 g·kg ⁻¹ STZ, SD大鼠	0.7 g·kg ⁻¹
桑叶多糖	增加胰岛素的分泌	Bcl-2 ↑、Caspase-3 ↓	33.0 mmol·L ⁻¹ 葡萄糖, INS-1细胞	0.1 g·L ⁻¹
海带多糖	改善胰岛素抵抗	INSR ↑	ip 0.05 g·kg ⁻¹ ALX, 昆明种小鼠	3.0 g·kg ⁻¹
蓝刺头多糖		INSR ↑、IRS-1 ↑、IRS-2 ↑	高脂高糖+ip 0.025 g·kg ⁻¹ STZ, SD大鼠	0.025、0.05、0.1 g·kg ⁻¹
麦冬多糖		INSR ↑	胰岛素抵抗肝癌细胞(HepG2)	0.1、0.2、0.4 g·L ⁻¹
玄参多糖	改善糖脂代谢	TC ↓、TG ↓、LDL-C ↓、GHb ↓、HDL-C ↑	高脂+静脉注射(iv) 0.03 g·kg ⁻¹ STZ, Wistar大鼠	0.08、0.16、0.32 g·kg ⁻¹
牛蒡根多糖		TC ↓、TG ↓、LDL-C ↓、PKC- α ↓、PKC- β ↓	高糖高脂+ip 0.06 g·kg ⁻¹ STZ, SD大鼠	0.1、0.2 g·kg ⁻¹
玉米须多糖		FBG ↓、LDL-C ↓、PGC-1 α ↓、PEPCK ↓、ZDF大鼠 G6Pase ↓、p-FoxO1/FoxO1 ↑		0.5 g·kg ⁻¹
玉竹多糖		ALT ↓、AST ↓、TC ↓、TG ↓、LDL-C ↓、HDL-C ↑、INS ↑	高脂+ip 0.03 g·kg ⁻¹ STZ, SD大鼠	1.0、2.0、4.0 g·kg ⁻¹
泽泻多糖		FBG ↓、GSP ↓、TC ↓、TG ↓、LDL ↓、HDL ↑、Adipo R2 ↑、PPAR α ↑	高脂饲料+ip 0.035 g·kg ⁻¹ STZ, SD大鼠	0.1、0.2、0.4 g·kg ⁻¹
铁皮石斛多糖		TC ↓、TG ↓、LDL ↓、HDL ↑、Ins ↓	ip 0.1 g·kg ⁻¹ ALX, ICR小鼠	0.15、0.3、0.45 g·kg ⁻¹
茯苓多糖		glucagon ↓、TC ↓、TG ↓、LDL-C ↓、HDL-C ↑	高糖高脂+ip 0.1 g·kg ⁻¹ STZ, 昆明种小鼠	0.05、0.1、0.2 g·kg ⁻¹
绞股蓝多糖		α -glucosidase ↓、GLUT2 ↑	ip 0.04 g·kg ⁻¹ STZ, 昆明种小鼠	1.0 g·L ⁻¹
当归多糖		TC ↓、TG ↓、LDL-C ↓、LEP ↓、RSTN ↓、ADPN ↑、HDL-C ↑	高糖高脂+ip 0.025 g·kg ⁻¹ STZ, SD大鼠	0.1、0.2、0.4 g·kg ⁻¹
知母多糖	抗炎作用	IL-6 ↓、TNF- α ↓	ip 0.06 g·kg ⁻¹ STZ, SD大鼠	0.05、0.1、0.2 g·kg ⁻¹
五味子酸性多糖		IL-1 β ↓、IL-6 ↓、TNF- α ↓、CRP ↓、NF- κ B ↓、p-JNK ↓	高脂+ip 0.03 g·kg ⁻¹ STZ, Wistar大鼠	0.025、0.05、0.1 g·kg ⁻¹
灵芝多糖		IL-1 β ↓、IL-6 ↓、TNF- α ↓	高脂, C57BL/6小鼠	-

续表 1

中药多糖	药理作用	作用机制	实验模型	给药剂量/浓度
枸杞多糖		IL-17A ↓、TNF-α ↓、IL-6 ↓	高脂+ip 0.035 g·kg ⁻¹ STZ, SD大鼠	0.4 g·kg ⁻¹
甘蔗叶多糖		IL-2 ↓、TNF-α ↓	NOD小鼠	7.0 g·kg ⁻¹
杜仲多糖		TNF-α ↓、L-8 ↓、IL-6 ↓、TLR4 ↓、NF-κB ↓	ip 0.12 g·kg ⁻¹ STZ, 昆明种小鼠	0.125、0.25、0.5 g·kg ⁻¹
黄连多糖	抗氧化应激	GSH ↑、GSH-Px ↑、SOD ↑、CAT ↑、MDA ↓	ip 0.03 g·kg ⁻¹ STZ, Wistar大鼠	0.05、0.1、0.2 g·kg ⁻¹
桑叶多糖		8-OHdG ↓、MDA ↓、SOD ↑、CAT ↑、GSH-Px ↑、CCO ↑、SDH ↑	高脂高糖+ip 0.035 g·kg ⁻¹ STZ, Wistar大鼠	0.4 g·mL ⁻¹
秋葵多糖		SOD ↑、CAT ↑、GSH-Px ↑、MDA ↓、Nrf2 ↑、HO-1 ↑、NQO1 ↑、SOD2 ↑	高脂+ip 0.1 g·kg ⁻¹ STZ, C57BL/6小鼠	0.2、0.4 g·kg ⁻¹
知母多糖		MDA ↓、CAT ↑、SOD ↑	ip 0.06 g·kg ⁻¹ STZ, SD大鼠	0.05、0.1、0.2 g·kg ⁻¹
紫苏叶多糖		MDA ↓、SOD ↑、CAT ↑、GSH-Px ↑	ip 0.06 g·kg ⁻¹ STZ, 昆明种小鼠	0.2、0.4 g·kg ⁻¹
铁皮石斛多糖		总抗氧化能力(T-AOC) ↑、SOD ↑、CAT ↑、MDA ↓	-	0.02、0.04、0.08、0.16 g·kg ⁻¹
党参多糖		MDA ↓、GSH/GSSG ↑、SOD ↑、CAT ↑、Nrf2 ↑、HO-1 ↑、NQO1 ↑	HFHS(66.5%的AIN-93饮食、10%的猪油、20%的蔗糖、2.5%的胆固醇和1%的胆酸钠), C57BL/6小鼠	0.1 g·kg ⁻¹
甘蔗叶多糖		MDA ↓、NO ↓、GSH-Px ↑、SOD ↑	NOD小鼠	7.0 g·kg ⁻¹

注: ↑. 上升/上调/促进; ↓. 下降/下调/抑制(表2、表3同)

2.6 调控相关的信号通路

2.6.1 PI3K/Akt 信号通路 PI3K/Akt 信号通路是胰岛素作用的主要信号转导通路。一方面, Akt 是 PI3K 的直接下游分子, 磷酸化 Akt(p-Akt) 通过促进葡萄糖转运蛋白 4(GLUT4) 向质膜的转运, 增加细胞葡萄糖的摄取^[41]。另一方面, 其还可通过抑制糖原合成酶激酶 3β(GSK3β) 的磷酸化来有效地调节糖原合成^[42]。紫苏叶多糖^[37]、麦冬多糖^[15]显著上调 PI3K/Akt 信号通路中 PI3K、Akt、p-Akt 蛋白的表达, 促进 GLUT4 向细胞膜的转运, 从而促进葡萄糖的转运和吸收。

胰岛素受体激活导致 PI3K 的 p85 亚基磷酸化, 然后级联激活 Akt, 随后磷酸化 GSK3β, GSK3β 是负责调节肝脏葡萄糖代谢的主要因素。黄秋葵多糖^[43]、铁皮石斛多糖^[44]调节上调 PI3K、Akt、GSK3β 蛋白的磷酸化水平, 提高 GLUT4 蛋白表达水平, 促进糖原合成, 改善糖代谢障碍, 降低血糖水平。

2.6.2 MAPK 信号通路 MAPK 信号通路包含一个由 JNK、细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2) 和 p38 构成的核心。其中 JNK MAPK 的激活与促进外周胰岛素抵抗、抑制胰岛素产生和分泌以及增加胰岛细胞凋亡的中枢信号转导相关; p38 MAPK 的激活

会触发胰腺 β 细胞功能障碍和细胞凋亡, 并提高胰岛素水平以响应体外的氧化应激和细胞因子^[45]。桑葚多糖^[46]、杜仲叶多糖^[47]均能够下调 p-JNK、p-p38 和 Caspase-3 蛋白的表达, 抑制胰岛细胞的凋亡, 改善胰腺 β 细胞功能, 提高胰岛素分泌和释放。此外, 桑葚多糖还可上调糖尿病小鼠的 Bcl-2 蛋白表达和下调 Bax 蛋白表达。

2.6.3 cAMP/PKA 信号通路 环磷酸腺苷(cAMP) 是细胞内第二信使, 通过激活 cAMP 依赖性蛋白激酶(PKA) 发挥多种生物学效应, 在肠促胰素如胰高血糖素样肽-1(GLP-1) 的刺激下, PKA 被激活以通过磷酸化 C 反应元件结合蛋白(CREB)、ATP 敏感钾通道(KATP)、GLUT2 来促进胰岛素的转录和分泌。铁皮石斛多糖通过下调糖尿病小鼠肝脏 cAMP/PKA 信号通路相关蛋白胰高血糖素、胰高血糖素受体(GCGR)、腺苷酸环化酶(AC)、蛋白磷酸酶激酶催化亚基-C(PKA-C) 和 p-PKA 表达水平, 调节肝糖原代谢相关酶的表达^[48]。WANG 等^[49]研究证实绿茶多糖在体外可上调胰高血糖素样肽-1 受体(GLP-1R)、PKA、胰十二指肠同源框因子(PDX-1)、GLUT2 和葡萄糖激酶(GCK) 的转录, 促进胰岛素的分泌。

2.6.4 AMPK 信号通路 AMPK是由 α 、 β 、 γ 3种亚基组成,在机体能量代谢的调节中扮演关键角色的异源三聚体复合物。上游相关激酶可以通过磷酸化 α 亚基的 Thr172 位点实现对 AMPK 的激活^[50]。大量的研究证明,AMPK 在调节糖脂代谢、抗炎、抗氧化应激等多方面发挥重要作用,有利于改善机体胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞损伤,被认为是治疗糖尿病的重要靶点^[51]。AMPK 可以作为机体能量感受器,通过激活或抑制多种下游因子调节能量代谢。

黄芪多糖^[52]提高 p-AMPK(Thr172)、磷酸化乙酰辅酶 A 羧化酶(p-ACC)(Ser79)的表达、AMPK 活性以及 p-AMPK/AMPK 和 p-ACC/ACC 值,提高细胞内腺苷酸(AMP)浓度及 AMP/腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)值,通过肿瘤抑制因子肝激酶 B1(LKB1)或者钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶 β (CaMKK β)活化 AMPK。活化后的 AMPK 减少葡萄糖、脂肪酸、胆固醇的生物合成,增加葡萄糖的摄取利用和脂肪酸的 β 氧化,改善胰岛素抵抗^[53]。部分通路见图 1。

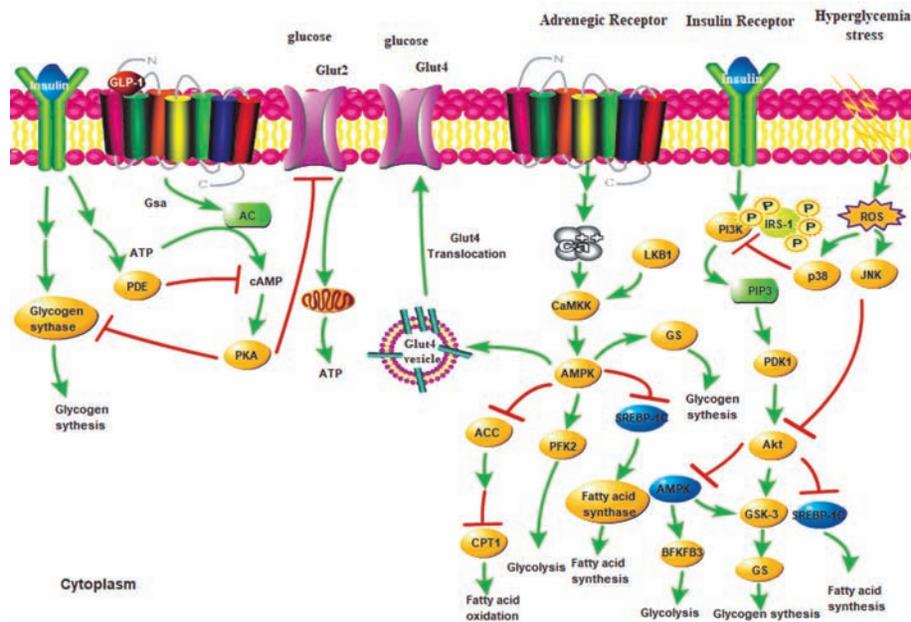


图 1 部分与糖尿病相关的信号通路

Fig. 1 Some of signal pathways related to diabetes

3 中药多糖防治糖尿病并发症的作用机制

3.1 糖尿病肾病(DN) DN是糖尿病患者以持续出现微量白蛋白为特征性疾病,与慢性炎症反应、氧化应激、糖脂代谢紊乱、肾脏血流动力学改变等多种因素相关,涉及多种细胞因子和信号传导通路,影响肾小管及其间质纤维化的程度^[54-55]。目前,中药多糖干预DN的研究多集中在当归多糖、黄芪多糖、枸杞多糖等,主要涉及抗氧化应激、抑制炎症反应、抑制肾脏纤维化和抑制细胞凋亡等作用,从而延缓肾组织损伤。具体的作用机制见表 2。

3.2 糖尿病心肌病(DCM) DCM被认为一种独立的糖尿病并发症,是一类由高血糖和胰岛素抵抗引起的心肌结构和功能改变的原发性、特异性心肌病变^[64]。目前,普遍认为心肌细胞糖脂代谢障碍、氧化应激、心肌纤维化、心肌细胞异常凋亡、炎症反应等为糖尿病心肌病的主要发病机制。中药多糖防治 DCM 的相关作用机制见表 3。

3.3 糖尿病眼病(DR) DR是一类因糖尿病引起的致盲疾病,主要是视网膜毛细血管内皮受损引起的病理性改变,以及微血管堵塞、经血视网膜屏障功能受损所造成渗透导致的视网膜水肿,形成的新生血管、青光眼、白内障等多种眼部疾病^[77]。齐若等^[78]研究发现银杏叶多糖可增加高脂饮食损伤后存活神经节细胞数目,增强 MMP-9 及诱导型一氧化氮合酶(iNOS)mRNA 的表达,从而减轻视网膜神经节细胞的损伤。石斛多糖降低糖尿病视网膜病变大鼠视网膜内炎症因子 IL-6、TNF- α 、NF- κ B 的蛋白表达,升高紧密连接蛋白(ZO-1、Occludin、Claudin-5)表达水平,而抑制血管内皮生长因子(VEGF)表达上调并改善糖尿病大鼠血-视网膜屏障的通透性^[79]。WANG 等^[80]使用高糖刺激的人视网膜上皮细胞(ARPE-19)细胞建立糖尿病视网膜病变模型,发现黄精多糖通过降低 ARPE-19 内 ROS 产生和 MDA 含量并增加 SOD 和 GSH-Px 的活性来减轻

表 2 中药多糖防治糖尿病肾病的相关作用机制

Table 2 Mechanism of Chinese medicine polysaccharide in preventing and treating diabetic nephropathy

中药多糖	作用	作用机制	参考文献
毛水苏多糖	抗氧化应激,抑制炎症反应	SOD ↑、GSH-Px ↑、CAT ↑、MDA ↓、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1) ↓、IL-1β ↓、IL-6 ↓	[56]
牡丹皮多糖	抑制肾脏纤维化,抑制炎症反应	纤连蛋白(Fn) ↓、IV型胶原(Col IV) ↓、细胞间黏附分子-1(ICAM-1) ↓、VCAM-1 ↓	[57]
青钱柳多糖	抗氧化应激,抑制肾脏纤维化	SOD ↑、CAT ↑、GSH-Px ↑、GSH ↑、晚期糖基化终末产物(AGEs) ↓、TGF-β ₁ ↓	[58]
当归多糖	调控 TLR4/NF-κB 通路	TLR4 ↓、MyD88 ↓、NF-κB ↓、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1) ↓、TNF-α ↓、白细胞介素-1(IL-1) ↓	[59]
黄芪多糖	抑制炎症反应,抑制细胞凋亡	血清趋化因子配体 10(CXCL10) ↓、基质金属蛋白酶-9(MMP-9) ↓、IL-6 ↓、TNF-α ↓、p-AMPK ↑、PGC-1α ↑、沉默信息调节因子 1(SIRT1) ↓、Caspase-9 ↓	[60] [61]
枸杞多糖	调控 TLR4/MyD88 通路	TNF-α ↓、IL-6 ↓、IL-10 ↓、TLR4 ↓、Myd88 ↓、NF-κB ↓	[62]
茯苓多糖	调控 p38 MAPK/PPARγ 通路	p-p38 MAPK ↓、PPARγ ↑	[63]

表 3 中药多糖防治糖尿病心肌病的相关作用机制

Table 3 Mechanism of Chinese medicine polysaccharide in preventing and treating diabetic cardiomyopathy

中药多糖	作用	作用机制	参考文献
黄芪多糖	上调自噬水平,抑制内质网应激 凋亡	微管相关蛋白 1 轻链 3(LC3) ↑、选择性自噬接头蛋白(p62) ↓、活化转录因子 6(ATF6) ↓、蛋白激酶 R 样内质网激酶(PERK) ↓	[65] [66]
	抗氧化应激	活性氧(ROS) ↓、硝基酪氨酸(Nitrotyrosine) ↓、8-OHdG ↓、SOD ↑、GSH-Px ↑、MDA ↓、NO ↓、SOD2 ↑	[67]
	调控神经调节蛋白-1(NRG1)-PI3K/Akt 信号通路	p-NRG1 ↑、具有受体酪氨酸激酶活性的跨膜糖蛋白(ErbB2)p-ErbB ↑、p-Akt ↑、p-PI3K ↑	[68]
红芪多糖	抑制心肌细胞凋亡	Bcl-2 ↑、Bax ↓、Caspase-3 ↓	[69]
	抗心肌纤维化	TGF-β ₁ ↓、I 型胶原(Col I) ↓	[70]
	抑制心肌炎症反应	TNF-α ↓、NF-κB ↓、MMP-9 ↓	[71]
黄精多糖	降低心肌脂肪积累,抑制心肌炎症反应	TG ↓、TC ↓、LDL ↓、HDL ↑、TLR4 ↓、NF-κB ↓、巨噬细胞迁移抑制因子(MIF) ↓	[72]
甘蔗叶多糖	抑制心肌细胞凋亡	Bcl-2 ↑、Bax ↓、Caspase-3 ↓、p-Akt/Akt ↑、p-PI3K/PI3K ↑	[73]
枸杞多糖	调控 NF-κB 信号通路	Calpain-1 ↓、IL-6 ↓、TNF-α ↓、ICAM-1 ↓、VCAM-1 ↓、TLR-4 ↓、NF-κB ↑、核转录因子-κB 抑制蛋白 α(IκBα) ↑、p65 ↓	[74]
马齿苋多糖	抑制心肌细胞凋亡,抗氧化应激	Bax ↑、Bcl-2 ↑、p-Akt ↑、p-ErbB2 ↑、NRG-1 ↑、SOD ↑、CAT ↑、GSH-Px ↑、MDA ↓	[75]
白芨多糖	抑制心肌细胞内质网应激凋亡	PI3K ↑、p-Akt ↑、GRP78 ↓、PERK ↓、磷酸化真核细胞翻译起始因子(p-eIF2α) ↓、Caspase-12 ↓	[76]

高糖诱导的氧化应激,降低 Bax 表达和 Caspase-3 活性,并增加了 Bcl-2 表达来减少细胞凋亡。

3.4 糖尿病周围神经病变(DPN) 近 50% 的糖尿病患者会出现神经病变,其主要形式是 DPN,是糖尿病最常见的微血管并发症^[81]。发生的机制仍然是血糖代谢紊乱引起的细胞因子氧化应激和免疫炎症反应等^[77]。何流等^[82]研究发现红芪多糖通过调控高迁移率族蛋白 1(HMGB1)-TLR4/NF-κB 炎

症信号通路轴,降低神经组织中的 HMGB1、TLR4、NF-κB、IL-1β 蛋白及 mRNA 表达,减轻炎症反应导致的神经组织损伤。周夏慧等^[83]通过分析当归多糖对 DPN 大鼠 TLR4/MyD88/NF-κB 通路抑制影响,结果发现当归多糖显著降低大鼠 MDA、IL-6、髓鞘碱性蛋白(MBP)、TNF-α 及 CRP 含量,提高 CAT、SOD 及 GSH-Px 含量,显著降低大鼠 NF-κB、MyD88 及 TLR4 mRNA 表达,降低炎症因子水平,减轻神经

的氧化应激损伤有关。研究发现,枸杞多糖可明显升高糖尿病大鼠坐骨神经中的LC3、Beclin1蛋白表达量,降低p62蛋白的表达,显著减少坐骨神经中哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、p-mTOR、磷酸化70核糖体蛋白S6激酶(p70S6K)、p-p70S6K蛋白表达水平,抑制糖尿病大鼠坐骨神经中mTOR/p70S6K通路,提高糖尿病大鼠坐骨神经中的自噬水平^[84]。

4 总结与展望

糖尿病及其慢性并发症已成为严重影响人类生命健康的热点话题,由于糖尿病及其慢并发症病因、病机的复杂多变,单一靶点、单向作用降糖药物无法达到满意的治疗效果。近年来,中药多糖在糖尿病的相关研究中备受关注,作为中药活性成分的重要物质之一,具有多途径、多靶点、多环节的作用特点,在防止糖尿病的发生、发展、传变方面有着自身独特的优势。本文综述了中药多糖通过促进胰岛素的分泌和释放,上调INSR水平,改善糖脂代谢紊乱,抑制炎症反应、减轻氧化应激损伤,并调控PI3K/Akt、AMPK、MAPK、cAMP/PKA等信号通路共同发挥治疗糖尿病的作用机制。另外从上调自噬水平、抗氧化应激、抑制细胞凋亡、抗纤维化、抑制炎症反应等角度充分阐述中药多糖如何防治糖尿病慢性并发症的发生、发展。

然而,中药多糖的研究和开发仍面临着严峻的挑战。中药多糖的化学结构与其药理药效密切相关,目前对于中药多糖结构解析以一级结构的测定为主,包含相对分子质量大小、单糖组成及摩尔比、糖残基排列顺序、糖苷键链接方式、糖残基取代基团等。对于中药多糖高级结构的表征仍然处于摸索阶段,无法准确预测中药多糖的构效关系,寻找以活性为导向的中药多糖功能性片段,为多糖构效关系的研究提供思路。

中药多糖干预糖尿病及慢性并发症是多靶点、多途径协同作用的结果。如何筛选中药多糖调控的关键信号通路、核心靶点,这将是中药多糖在疾病研究中所面临的又一难题。可以考虑应用现代的技术手段,通过网络药理学的方法预测中药多糖可能发生作用的核心靶点,以及核心靶点显著富集的信号通路作为研究通路;最后,结合动物实验或者体外细胞实验,给予佐证。此外,中药多糖的研究仍局限于动物层面和体外细胞实验。在中药多糖的临床研究中,可以根据中药多糖的药性特点,合理配伍,扩大中药多糖的临床应用范围。相信随着对中药多糖研究的深入,更多新的长效、高效的

多糖药物将会被发现,为人类健康做出重要贡献。

[参考文献]

- [1] ZHOU Z, SUN B, YU D, et al. Gut microbiota: An important player in type 2 diabetes mellitus[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12(8): 34485.
- [2] 郭立新. 2021年糖尿病领域年度重大进展回顾[J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(1): 1-8.
- [3] 刘培, 王鹏飞, 王科, 等. 基于PI3K/Akt通路的中药治疗糖尿病研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(5): 220-228.
- [4] 陈潜. 中医药防治糖尿病及其并发症研究述评[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(85): 16829.
- [5] 孟祥云, 郭树明, 杨丽霞. 中药植物多糖对2型糖尿病胰岛素抵抗的作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(8): 220-225.
- [6] CEDRIC D T, ANDREE F, PHILIPPE M. Galactans: An overview of their most important sourcing and applications as natural polysaccharides [J]. Braz Arch Biol Techn, 2011, 54(6): 1075-1092.
- [7] WANG J H, ZUO S R, LUO J P, et al. Structural analysis and immuno-stimulating activity of an acidic polysaccharide from the stems of dendrobium nobile lindl [J]. Molecules, 2017, 22(4): 611.
- [8] 刘淑贞, 周文果, 叶伟建, 等. 活性多糖的生物活性及构效关系研究进展[J]. 食品研究与开发, 2017, 38(18): 211-218.
- [9] 赵春霖, 黄景文, 金莉莉, 等. 促胰岛素分泌活性肽对胰岛β细胞作用的分子机制[J]. 中国细胞生物学学报, 2016, 38(8): 1025-1030.
- [10] 唐思梦, 杨泽民, 陈伟强, 等. 黄芪多糖保护胰岛β细胞改善大鼠2型糖尿病[J]. 第二军医大学学报, 2017, 38(4): 482-487.
- [11] 周海燕. 黄芪多糖对2型糖尿病大鼠胰岛内质网应激及Bcl-2和Bax表达影响的研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2015.
- [12] 任春久, 王彦文, 崔为正, 等. 桑叶多糖通过抑制高糖诱导的INS-1细胞凋亡促进胰岛素分泌[C]. 全国蚕桑资源多元化利用学术研讨会, 2014, 7: 54-60.
- [13] 于竹芹, 帅莉, 李晓丹, 等. 海带多糖对糖尿病小鼠胰岛素受体表达的影响[J]. 青岛大学医学院学报, 2015, 51(2): 141-145.
- [14] 姜梦如. 蓝刺头多糖B对实验性II型糖尿病大鼠降糖作用及机制研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2017.
- [15] GONG YJ, ZHANG J, GAO F, et al. Structure features and *in vitro* hypoglycemic activities of polysaccharides from different species of Maidong [J]. Carbohydr

- Polym, 2017, 173(5):215-222.
- [16] 付兢颖,张云. 基于网络药理学探究黄芪-黄连药对治疗2型糖尿病的机制[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(18):4808-4815.
- [17] 郑园园,王健,蒋剑平,等. 玄参多糖对2型糖尿病大鼠糖脂代谢及肝胰岛素信号通路的影响[J]. 中草药, 2020, 51(6):1586-1592.
- [18] LI X, ZHAO Z, KUANG P, et al. Regulation of lipid metabolism in diabetic rats by *Arctium lappa* L. polysaccharide through the PKC/NF- κ B pathway[J]. Int J Biol Macromol, 2019, 136(6):115-122.
- [19] 周骏,惠晓亮,毛滢,等. 玉竹多糖对2型糖尿病大鼠糖脂代谢的影响及机制研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(10):1181-1187.
- [20] 钱增堃,崔凡,凌云熹,等. 泽泻多糖对糖尿病大鼠肝脏糖脂代谢的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(11):117-125.
- [21] 孟祥云,张之弘,汪永锋,等. 当归多糖对糖尿病大鼠脂代谢及脂肪因子的影响[J]. 西部中医药, 2021, 34(11):33-36.
- [22] 胡玉立,丁雷,李梅,等. 玉米须多糖对糖尿病大鼠的糖脂代谢及PGC-1 α 蛋白糖异生信号通路的影响[J]. 环球中医药, 2021, 14(6):1000-1006.
- [23] 赵宏丽,许燕,赵红岩,等. 黄精多糖对2型糖尿病大鼠SREBP-1c和SCD-1蛋白表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(1):106-109.
- [24] 王云威,王景雪. 铁皮石斛多糖对2型糖尿病小鼠降糖降脂的作用[J]. 食品科学, 2020, 41(21):127-132.
- [25] WANG Z, ZHAO X, LIU X, et al. Anti-diabetic activity evaluation of a polysaccharide extracted from *Gynostemma pentaphyllum* [J]. Int J Biol Macromol, 2018, 126(12):209-214.
- [26] AURORA M, LOURDES Z, ROBERTO Z M E, et al. Inflammation and atherogenic markers in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Clin Investig Arterioscler, 2021, S0214-9168(21):76.
- [27] MARC Y D, STEVEN E S. Type 2 diabetes as an inflammatory disease[J]. Nat Rev Immunol, 2011, 11(2):98-107.
- [28] 刘印,陈兆杰. 知母多糖治疗糖尿病大鼠[J]. 中成药, 2017, 39(9):1761-1765.
- [29] QIAO Z J, DU X X, ZHUANG W Y, et al. *Schisandra chinensis* acidic polysaccharide improves the insulin resistance in type 2 diabetic rats by inhibiting inflammation[J]. J Med Food, 2020, 23(4):358-366.
- [30] 卢海霞,张晓霞,朱丽丽,等. 枸杞多糖对2型糖尿病大鼠外周血、肾脏与脾脏髓源抑制性细胞及血浆炎症因子的影响[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(11):2600-2605.
- [31] YANG J, CHEN H, NIE Q, et al. *Dendrobium officinale* polysaccharide ameliorates the liver metabolism disorders of type II diabetic rats[J]. Int J Biol Macromol, 2020, 164(8):1939-1948.
- [32] XU S, DOU Y, YE B, et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharides improve insulin sensitivity by regulating inflammatory cytokines and gut microbiota composition in mice[J]. J Funct Foods, 2017, 38(9):545-552.
- [33] 苏卓,郭诚,梁韬. 杜仲多糖对链脲佐菌素致糖尿病小鼠的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(14):159-162.
- [34] 郝二伟,何耀涛,侯小涛,等. 甘蔗叶多糖对非肥胖性糖尿病小鼠的预防作用及其机制[J]. 华西药理学杂志, 2018, 33(5):481-484.
- [35] 姜爽. 黄连多糖的提取、分离及抗大鼠2型糖尿病作用的实验研究[D]. 长春:吉林大学, 2013.
- [36] 任春久. 桑叶多糖MLP对糖尿病大鼠胰岛 β 细胞氧化应激损伤的保护作用及其机制研究[D]. 青岛:山东农业大学, 2015.
- [37] 孙广平,袁丽,方晓琳,等. 紫苏叶多糖对糖尿病模型小鼠胰腺组织氧化应激及PI3K/Akt/GLUT4信号通路的影响[J]. 中国药房, 2020, 31(15):1874-1879.
- [38] WEN N, LU S Y, XU X B, et al. A polysaccharide-based micelle-hydrogel synergistic therapy system for diabetes and vascular diabetes complications treatment [J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2019, 100(2):94-103.
- [39] LIU C G, MA Y P, ZHANG X J. Effects of mulberry leaf polysaccharide on oxidative stress in pancreatic β -cells of type 2 diabetic rats [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(10):2482-2488.
- [40] ZHANG Y, WANG H, ZHANG L, et al. *Codonopsis lanceolata* polysaccharide CLPS alleviates high fat/high sucrose diet-induced insulin resistance via anti-oxidative stress [J]. Int J Biol Macromol, 2020, 145(9):944-949.
- [41] LEE H, LIM Y. Tocotrienol-rich fraction supplementation reduces hyperglycemia-induced skeletal muscle damage through regulation of insulin signaling and oxidative stress in type 2 diabetic mice [J]. J Nutr Biochem, 2018, 57(3):77-85.
- [42] SHEN K P, LIN H L, YEN H W, et al. Eugenosedin-A improves glucose metabolism and inhibits MAPKs expression in streptozotocin/nicotinamide-induced diabetic rats[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2018, 34(3):142-149.

- [43] LIAO Z, ZHANG J, LIU B, et al. Polysaccharide from Okra (*Abelmoschus esculentus* L. Moench) improves antioxidant capacity via PI3K/Akt pathways and Nrf2 translocation in a type 2 diabetes model[J]. *Molecules*, 2019, 24(10):1907-1917.
- [44] WANG K, WANG H, LIU Y, et al. *Dendrobium officinale* polysaccharide attenuates type 2 diabetes mellitus via the regulation of PI3K/Akt-mediated glycogen synthesis and glucose metabolism [J]. *J Funct Foods*, 2018, 40(11):261-271.
- [45] HE X, GAO F, HOU J, et al. Metformin inhibits MAPK signaling and rescues pancreatic Aquaporin 7 expression to induce insulin secretion in type 2 diabetes mellitus [J]. *J Biol Chem*, 2021, 297(2):101002.
- [46] XU L, YANG F, WANG J, et al. Anti-diabetic effect mediated by *Ramulus mori* polysaccharides [J]. *Carbohydr Polym*, 2015, 117(9):63-69.
- [47] 郎茜, 龚蕾, 叶婧, 等. 杜仲叶多糖对糖尿病大鼠的降血糖作用[J]. *现代食品科技*, 2020, 36(10):27-32, 78.
- [48] LIU Y, YANG L, ZHANG Y, et al. *Dendrobium officinale* polysaccharide ameliorates diabetic hepatic glucose metabolism via glucagon-mediated signaling pathways and modifying liver-glycogen structure[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 248(11):2308.
- [49] WANG H, SHI S, BAO B, et al. Structure characterization of an arabinogalactan from green tea and its anti-diabetic effect[J]. *Carbohydr Polym*, 2015, 124(1):98-108.
- [50] 程明慧, 秦虹. AMPK在糖尿病防控中的作用机制研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2021(9):1208-1212.
- [51] MENG Q, QI X, FU Y, et al. Flavonoids extracted from mulberry (*Morus alba* L.) leaf improve skeletal muscle mitochondrial function by activating AMPK in type 2 diabetes[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 248(11):2326.
- [52] 刘坚. 黄芪多糖通过AMPK介导的AS160磷酸化刺激葡萄糖摄取的机制研究[D]. 武汉: 武汉大学, 2012.
- [53] HERZIG S, SHAW R J. AMPK: Guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(2):121-135.
- [54] 桑小溪. 糖尿病肾病发病机制的研究进展[J]. *当代医学*, 2019, 25(17):193-194.
- [55] 宋建波, 廖晖, 李元平. 基于网络药理学探讨黄芪治疗糖尿病肾病作用机制[J]. *中草药*, 2020, 51(11):2988-2996.
- [56] 孙宏莱, 刘悦, 刘德江, 等. 毛水苏多糖对糖尿病小鼠肾脏的保护作用[J]. *食品工业科技*, 2021, 42(17):373-380.
- [57] LIAN Y P, ZHU M M, CHEN J, et al. Characterization of a novel polysaccharide from Moutan Cortex and its ameliorative effect on AGEs-induced diabetic nephropathy [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 176(2):589-600.
- [58] XIA X C, MAO D X, DAI H M, et al. Effect of *Cyclocarya paliurus* polysaccharides on streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats [J]. *J Tradit Chin Med*, 2020, 40(6):956-964.
- [59] 白宇, 杨丽霞, 贺云, 等. 当归多糖通过TLR4/NF- κ B信号通路对糖尿病肾病大鼠的影响[J]. *中成药*, 2021, 43(3):755-760.
- [60] 周广举, 李宜臻, 彭雅茗, 等. 黄芪多糖注射液对糖尿病肾病患者尿液CXCL10、E-cadherin及MMP-9水平的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2021, 33(1):94-97, 107.
- [61] 徐雪垠. 黄芪多糖通过AMPK/SIRT1/PGC-1 α 途径对糖尿病肾病肾小管上皮细胞线粒体的影响[J]. *山东医药*, 2020, 60(5):33-37.
- [62] 曲芳莹, 边义莹, 于洋, 等. 枸杞多糖通过TLR4/MyD88通路抑制糖尿病肾病大鼠炎症反应[J]. *解剖科学进展*, 2020, 26(4):378-382.
- [63] 李佳丹, 周迪夷. 茯苓多糖对db/db小鼠肾脏保护作用及其对p38 MAPK/PPAR γ 信号通路的影响[J]. *中国中医药科技*, 2019, 26(3):346-350.
- [64] 王丽君. 糖尿病性心脏病的中西医研究概况[J]. *甘肃医药*, 2021, 40(6):486-489.
- [65] 侯赛红, 孙树芹, 徐万群, 等. 黄芪多糖对糖尿病心脏病大鼠心肌细胞凋亡的影响[J]. *青岛大学学报: 医学版*, 2020, 56(3):293-296.
- [66] SUN S, YANG S, AN N, et al. *Astragalus* polysaccharides inhibits cardiomyocyte apoptosis during diabetic cardiomyopathy via the endoplasmic reticulum stress pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 238(11):1857.
- [67] 孙奇林, 鞠婧, 王浩, 等. 黄芪多糖干预糖尿病心肌氧化应激的实验研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40(2):196-203.
- [68] CHANG X, LU K, WANG L, et al. *Astragalus* polysaccharide protects diabetic cardiomyopathy by activating NRG1/ERBB pathway [J]. *Biosci Trends*, 2018, 12(2):149-156.
- [69] 黄康, 周艺蕾, 李强, 等. 黄芪多糖对糖尿病心脏病db/db小鼠心肌纤维化的抑制作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(18):1985-1987.

- [70] 金智生,王东旭,和彩玲,等. 红芪多糖对 db/db 小鼠糖尿病心肌病心肌组织 TGF- β_1 与 I 型胶原蛋白表达的影响[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(2): 74-77.
- [71] 金智生,王东旭,和彩玲,等. 红芪多糖对 db/db 小鼠糖尿病心肌病心肌 NF- κ B p65 与 MMP-9 表达的影响[J]. 暨南大学学报: 自然科学与医学版, 2017, 38(5): 380-386.
- [72] 陈婷婷,王国贤,付婷婷,等. 黄精多糖对 I 型糖尿病大鼠心肌炎症的保护作用[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(4): 86-90.
- [73] 刘丹,林锷,侯小涛,等. 甘蔗叶多糖对心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡的抑制作用及其机制[J]. 山东医药, 2018, 58(17): 5-8.
- [74] LIU Q Q, HAN Q Q, LU M L, et al. *Lycium barbarum* polysaccharide attenuates cardiac hypertrophy, inhibits calpain-1 expression and inhibits NF- κ B activation in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(1): 509-516.
- [75] 白羽,王燕,张心雨,等. 马齿苋多糖对糖尿病心肌病大鼠的影响[J]. 中成药, 2021, 43(10): 2858-2862.
- [76] 王建营,李晶,于飞,等. 白芨多糖对心肌梗死大鼠 PI3K/Akt/GRP78 信号通路及心肌细胞内质网应激凋亡的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(1): 108-112.
- [77] 蓝晓步,周刚,孙玉红. 糖尿病并发症的发病机制及其药物治疗研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(5): 178-181.
- [78] 齐若,周利晓,顾志敏,等. 银杏叶多糖对高脂饮食诱导的糖尿病视网膜病变保护作用及机制[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(9): 2200-2202.
- [79] 李静文. 石斛多糖对糖尿病大鼠视网膜保护作用的研究[D]. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2016.
- [80] WANG W J, LI S, SONG M X. *Polygonatum sibiricum* polysaccharide inhibits high glucose-induced oxidative stress, inflammatory response, and apoptosis in RPE cells [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2021, 275(15): 1-8.
- [81] HICKS C W, SELVIN E. Epidemiology of peripheral neuropathy and lower extremity disease in diabetes[J]. *Curr Diab Rep*, 2019, 19(10): 86.
- [82] 何流,金智生,张磊,等. 红芪多糖对糖尿病周围神经病变 ob/ob 小鼠高迁移率族蛋白 1-Toll 样受体 4 信号通路的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(7): 657-660.
- [83] 周夏慧,王庆来,朱雪梅,等. 当归多糖对 DPN 大鼠 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路抑制影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(12): 1340-1347.
- [84] LIU S Y, CHEN L, LI X C, et al. *Lycium barbarum* polysaccharide protects diabetic peripheral neuropathy by enhancing autophagy via mTOR/p70S6K inhibition in Streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *J Chem Neuroanat*, 2018, 89(12): 37-42.

[责任编辑 孙丛丛]