



典型黄酮类化合物改善胰岛素抵抗研究进展*

郭胜男¹, 张莉², 吴深涛¹, 刘弘毅^{3Δ}

1 天津中医药大学第一附属医院内分泌科, 天津 300380;

2 天津河东盛世众康医院中医科; 3 云南中医药大学第一附属医院内分泌科

[摘要] 选取黄酮类化合物中4种典型的化合物黄芩苷、黄芩素、槲皮素和芦丁,就其改善胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)的作用及机制进行综述,指出这4种黄酮类化合物主要通过降糖、降脂、抗炎、抗氧化、影响胰岛素信号通路、改善内质网应激等方式改善IR,治疗2型糖尿病,未来临床可以黄酮类化合物作为抗糖尿病药物进行开发应用。

[关键词] 2型糖尿病;胰岛素抵抗;黄酮类化合物;黄芩苷;黄芩素;槲皮素;芦丁

[中图分类号] R284.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2022)11-0144-05

Research Progress of Typical Flavonoids Improving Insulin Resistance

GUO Shengnan¹, ZHANG Li², WU Shentao¹, LIU Hongyi^{3Δ}

1 Endocrinology Department, First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300380, China;

2 TCM Department, Hedong District Shengshi Zhongkang Hospital;

3 Endocrinology Department, The First Affiliated Hospital of Yunnan University of Chinese Medicine

Abstract The action of improving IR and the mechanism of four typical flavonoids including baicalin, baicalein, quercetin and rutin were summarized after they were chosen, it was pointed out that the four flavonoids could improve IR and treat type two diabetes mellitus (T2DM) mainly by lowering the glucose and lipid, anti-inflammatory effects, oxidation resistance, affecting insulin signaling pathway, and improving endoplasmic reticulum stress, in the future, flavonoids could be developed and utilized as antidiabetic drug in clinic.

Keywords type two diabetes mellitus; insulin resistance; flavonoids; baicalin; baicalein; quercetin; rutin

近年来,随着经济的快速发展和人们生活水平的提高,全球2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的患病人数呈爆炸式增长,据预测,全世界成年人(20~79岁)的糖尿病(diabetes mellitus, DM)患病率将达到6.4%,到2030年将增加到7.7%,达到4.39亿成年人。2010—2030年,在发展中国家,成年人中DM患者人数增加了69%,发达国家增加了20%^[1]。

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和胰岛素分泌受损是T2DM发生、发展的病理生理基础,导致IR的因素很多,如肥胖、高脂血症、炎症、氧化应激增强、线粒体功能障碍和非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)等。目前,临床改善IR的药物有噻唑烷二酮类和双胍类,虽然能够改善外周组织对胰岛素的敏感性,但副作用大,会增加体质量和导致水肿,严重者会增加骨折和心衰风险,甚至危及生命。因此,寻找安全、有效、无毒副作用的改善IR的药物成为研究者关注的重点。

目前生物医学研究人员和临床医学工作者都在寻找维持正常血糖和改善胰岛素敏感性的治疗方法。中药治疗具有多层次、多途径、多靶点和多环节等特点,在发病机制较复杂的代谢疾病的治疗中有独特优势。因此,越来越多的研究人员把目光聚集在纯天然且毒副作用较小的中药方面。

黄酮类化合物是一类广泛存在于自然界植物和中草药中的以2-苯基色原酮为基本母核的化合物,种类较多,主要分为黄酮、异黄酮、黄酮醇、黄烷酮、黄烷醇、查尔酮和花青素等。黄酮类化合物大部分与糖结合成苷类形式存在,也有少部分以游离形式存在^[2]。近年来研究表明,黄酮类化合物具有抗氧化、抗癌、抗病毒、抗炎、降脂、降血糖和改善IR等生物学活性^[3]。前期研究证实,番石榴叶总黄酮具有降低BALB/C小鼠血糖及改善其胰岛素信号通路的作用^[4]。黄酮类化合物中4种典型的化合物黄芩苷、黄芩素、槲皮素和芦丁均可通过降糖、降脂、抗氧化、抗炎以及影响胰岛素信号通路等多种途径改善IR。现就近年来4种典

型黄酮类化合物改善 IR 的作用及机制综述如下。

1 黄芩苷与 IR

黄芩苷是从传统中草药黄芩中提取的重要黄酮类化合物,具有抗氧化、抗肿瘤、抗炎、清热解毒及调节免疫等作用^[5-6]。近年来发现,黄芩苷具有降糖、降脂及改善代谢等的药理作用^[7-8]。

黄芩苷能通过抑制活性氧介导的损伤,防止线粒体膜极化损害,发挥抗 DM 活性,保护机体免受 DM 及其并发症损害^[9];黄芩苷纳米脂质体能降低大鼠总空腹血糖、总胆固醇和甘油三酯^[10];XI 等^[6]研究发现黄芩苷能改善 IR 小鼠血脂紊乱,降低高血糖和空腹血清胰岛素水平,从而改善糖耐量和胰岛素耐量异常。

另有研究表明,黄芩苷降糖降脂作用可能与激活腺苷酸活化蛋白激酶有关^[11]。刘娅群^[12]研究发现,黄芩苷能改善 2 种 T2DM 小鼠的 IR 和胰岛功能,促进肝脏和骨骼肌对胰岛素的敏感性,刺激胰岛素分泌,其机制可能与调节肝脏和骨骼肌 AMPK/蛋白激酶 B/糖原合成酶激酶-3 信号通路有关;另一方面,黄芩苷能够改善高脂饮食 T2DM 大鼠的 IR,可能与其调节肝脏钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶/AMPK/乙酰辅酶 A 羧化酶通路和骨骼肌 AMPK/ACC 脂肪酸从头合成通路有关。

细胞实验研究表明,黄芩苷的体外降糖作用是通过影响葡萄糖转运蛋白增加葡萄糖摄取,增加糖元合成进而加快糖的消耗从而改善肝脏的 IR 状态^[13-14]。另有体外研究表明:黄芩苷可增加 BRL-3A 细胞对葡萄糖的摄取利用,减轻脂质代谢紊乱,从而改善 IR,具体作用机制可能与其诱导细胞自噬有关^[15]。动物实验进一步证实,当机体出现 IR 时,细胞自噬被抑制,而升高肥胖小鼠肝脏自噬水平后,IR 能得到明显改善,说明黄芩苷改善 IR 的机制与诱导自噬有关^[16]。

白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)升高后增加 IR,诱发肝细胞脂肪变性,促进炎症发生^[17]。黄芩苷能够减少肿瘤坏死因子 α 、IL-1 β 、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)等炎症因子产生,其机制可能是通过增强谷胱甘肽和超氧化物歧化酶活性,进而减轻 NAFLD 模型大鼠的脂肪变性和炎症反应,发挥其通过抗炎改善 IR 的作用^[18]。

研究发现过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor- γ , PPAR- γ)是葛根芩连汤治疗 T2DM 的靶点,可改善 IR^[14],现代研究显示黄芩苷是葛根芩连汤

中的重要活性成分之一,可能通过此靶点改善 IR^[19]。

综上所述,黄芩苷具有较好的改善细胞和实验动物 IR 的作用,与其抗氧化、抗炎、降糖、降脂、诱导自噬及改善葡萄糖调节蛋白等有关,研究主要集中在其对肝脏及骨骼肌 IR 的改善作用方面,对脂肪、胰腺及肠道等其他器官的影响研究较少,因此,应进一步研究黄芩苷在其他器官改善 IR 的相关机制,为临床抗糖尿病药物的开发提供依据。

2 黄芩素与 IR

黄芩素是我国传统中药黄芩中含量最高的黄酮类化合物之一。

研究表明,高脂饮食导致的肥胖大鼠,黄芩素可以降低其 FBG,减少胰岛 β 细胞凋亡,减轻胰岛 β 细胞功能紊乱,改善葡萄糖耐受性和胰岛素水平。同样,黄芩素可以保护 INS382/13 细胞及人胰岛的活力,促进其分泌功能^[20-21];另一方面,黄芩素还可通过下调血糖血脂改善 T2DM SD 大鼠的 IR^[22]。

黄芩素可通过抑制高糖诱导的细胞通路激活,下调其下游炎症分子表达,减少成分堆积。提示黄芩素改善 IR 与抑制炎症信号通路的激活密切相关^[23]。进一步探究显示,黄芩素对高脂引起的肝脏脂肪变性有保护作用,可能与它抑制高脂引起的游离脂肪酸、炎症因子(如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)的大量释放,促进具保护性的脂联素合成、分泌有关^[24];另一方面与其调节血脂、肝脂质、抑制脂质过氧化产物的产生和提高机体清除自由基的能力相关^[25]。还可能与最终抑制 cleaved Caspase-3 的表达有关^[26]。

此外,黄芩素对营养性肥胖大鼠模型具有较好的减肥作用,并对营养饲料诱导的瘦素抵抗具有改善作用,进而增加胰岛素作用靶器官的敏感性,改善 IR^[27]。另外,黄芩素可通过减少细胞因子信号传导抑制因子的表达、增加胰岛素受体底物 1 和 AKT1 的磷酸化水平、降低 GSK3 β 的磷酸化水平和增加肝糖原水平来改善 IR^[28]。动物实验表明^[29],富含黄芩素的黄芩-黄连药对可通过调控 MAPK/PI3K/AKT 信号通路改善 T2DM 大鼠的葡萄糖和脂肪代谢,从而改善 IR,可能是黄芩素改善代谢的机制之一。

总之,黄芩素一方面可通过降糖、降脂、保护胰岛 β 细胞、提高靶器官对胰岛素的敏感性来改善 IR;另一方面主要通过调控 MAPK/PI3K/AKT 信号通路实现抗炎、抗氧化,降低 IR 指数。黄芩素对 PPAR- γ 、内质网应激及自噬等是否也有调控作用应进一步研究确认。此外,黄芩素对 T2DM 患者

的疗效及有效浓度和有效剂量还有待进一步研究。

3 槲皮素与IR

槲皮素是一种五羟基黄酮,存在于很多植物及中草药的叶、花和果实中,如芦荟,具有一定抗氧化、抗炎作用^[30],也可通过减少脂质合成和抑制炎症因子释放改善IR。

槲皮素可降低空腹高血糖和HOMA-IR指数,从而改善肝脏IR^[31]。体外实验表明,槲皮素可抑制脂多糖诱导小鼠RAW264.7细胞炎症,其机制可能与调节tol1样受体4信号通路有关,进而抑制细胞炎症介质、炎症细胞因子和趋化因子^[32]。动物实验发现,槲皮素能通过调控PI3K/AKT/NF- κ B信号通路改善非酒精性脂肪性肝炎大鼠肝组织脂肪变性程度,减轻肝脏炎症,改善肝脏IR。

此外,槲皮素还可通过增加肝脏脂联素和脂联素受体2表达改善肝脏功能、炎症和血脂等,发挥其抗炎及调控脂质代谢进而改善IR的作用^[33]。

槲皮素主要是通过降糖、降脂及抗炎改善IR,但主要集中在体外实验,有关这类物质体内活性的研究有限,体内实验也只针对肝脏的研究较多。因此,一方面要研究槲皮素如何在其他脏器(如脂肪、骨骼肌、胰腺等)改善IR,另一方面针对关键靶点进行体内活性的研究是主要方向。

4 芦丁与IR

芦丁是槲黄素的一个配糖体,槲黄素属黄酮类,芦丁是典型的黄酮类化合物,广泛存在于植物界,如槐米、荞麦等药用植物中,具有抗氧化、调节糖脂代谢及血管保护的作用,对炎症亦有治疗作用^[34-35]。VEERAPUR等^[36]研究表明富含芦丁的桂皮提取物能够改善链脲霉素诱导的DM大鼠IR状况。

氧化应激和炎症可诱发IR^[37],是T2DM发病的主要机制。芦丁主要通过抗氧化应激和炎症反应减轻IR,进而治疗DM。

4.1 芦丁抗氧化改善IR 研究发现,翻白草总黄酮、芦丁及其组合物有较好改善IR的能力,可能与其提高SOD、谷胱甘肽过氧化物酶活力,降低MDA含量有关^[38]。中草药的治疗机制是多种治疗机制共同发挥作用。槐米芦丁不仅能增强T2DM小鼠的抗氧化能力,进而改善IR,还能降低DM小鼠血糖,改善小鼠体质量下降趋势,降低血清中TC、TG含量,抑制糖脂代谢紊乱^[39]。

研究发现,芦丁和二甲双胍可降低丙二醛和炎症因子水平,增加抗氧化酶过氧化氢酶、GPX和SOD活性,提示芦丁具有与二甲双胍相同的抗氧

化应激和抗炎作用^[40-41]。王兰等^[39]发现芦丁可提高T2DM大鼠体内SOD活力,降低MDA含量,缓解氧化应激。曲克芦丁具有抗氧化作用,能清除由于氧化应激和脂质过氧化产生的过多自由基和超氧离子,有减弱氧化应激的作用,同时还具有抗炎作用^[42],中药的治疗作用是多途径、多靶点、多层次共同起效。

4.2 芦丁抗炎改善IR 芦丁另一方面通过抑制炎症因子的释放改善IR和治疗DM。GAO等^[43]研究表明芦丁能改善高脂饮食诱导的小鼠脂肪细胞炎症反应、促进白色脂肪组织棕色化,从而改善IR。芦丁可降低TNF- α 蛋白表达。改善大鼠肝脏形态,表明芦丁可通过减少炎症因子的数量进而改善DM的病理状态,具有一定抗炎作用。

4.3 其他途径 芦丁除了通过抗氧化和抗炎改善IR外,还能影响胰岛素信号通路、促进脂肪细胞分化和改善内质网应激等多种途径改善IR。杨静博等^[44]研究发现槐米芦丁能够调节糖尿病db/db小鼠的胰岛素信号通路相关蛋白表达,减轻小鼠肝脏IR,可提高db/db小鼠糖耐量,同时强化葡萄糖代谢酶磷酸果糖激酶以及丙酮酸脱氢酶的活性,在此基础上Akt(Ser 473)以及Akt(Thr 308)磷酸化水平升高,改善葡萄糖利用水平。Hsu等^[45]研究提示在骨骼肌细胞中芦丁能激活胰岛素信号通路从而增加GLUT4对糖的摄取。

现有研究结果支持内质网应激是导致慢性代谢性疾病的重要机制之一^[46]。运动联合芦丁干预能够降低内质网应激标识蛋白蛋白质二硫键异构酶和肌醇必需酶1 α 的表达,改善高脂饮食诱导的磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶表达水平的升高,并能升高过氧化物酶体增殖物活化受体协同刺激因子1 α 表达水平,改善NAFLD引起的IR^[47]。

体外实验发现,芦丁能促进3T3-L1前脂肪细胞分化,促进分化的脂肪细胞吸收葡萄糖^[48]。动物实验表明,芦丁能改善高脂饲养SAMP8小鼠胰岛素耐量受损状况。且芦丁干预能升高脂肪组织P-Aktser473和P-AMPK蛋白表达,可能是其改善IR的另一机制^[49]。另有细胞实验发现,芦丁能降低脂肪变性HepG2细胞TG含量,在转录和翻译水平上增加细胞内PPAR- α 表达,并且能抑制TG合成过程途径中二酰基甘油酰基转移酶的表达^[50]。

以上体内外实验结果表明,芦丁从不同层次、不同途径、不同靶点来改善IR,如抗炎、抗氧化、影响胰岛素信号通路以及改善内质网应激等,但其对T2DM脂代谢的关键靶点过氧化物酶体增殖物

激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)研究甚少,PPAR是DM脂代谢研究中的关键靶点,在参与体内血糖平衡调节的同时,可促进脂肪细胞分化和脂肪生成,增加机体对胰岛素的敏感性,是改善IR、治疗T2DM的关键靶点,未来应重点研究芦丁对过氧化物酶体增殖物激活受体的调控作用。

5 总结及展望

IR及T2DM的发病机制尚未完全明确,其治疗药物的研发前景广阔。黄酮类化合物具有明确的抗DM作用,其副作用低、来源广泛、成分天然(部分可药食两用)以及多层次、多途径、多靶点的药理活性受到人们的青睐,这4种黄酮类化合物均具有改善IR及治疗T2DM的作用,其主要通过降糖、降脂、抗炎、抗氧化、影响胰岛素信号通路、改善内质网应激等方式起作用。前期临床研究及基础研究(体内和体外)证明化浊解毒方具有降糖降脂及改善IR的作用^[51-52],方中黄芩、黄连、柴胡等中草药含有黄酮类化合物,如黄芩素、黄芩苷、槲皮素等,发挥改善IR和治疗T2DM作用可能与其影响PPAR及二酰基甘油酰基转移酶2表达有关;而且该方对多氯联苯暴露大鼠的IR具有改善作用^[53],具有解“环境污染之毒”的作用,可能也与黄酮类化合物的功效有关,具体机制正在研究中。

近年来,全球胰岛素抵抗和T2DM人群庞大,本文综述了国内外典型黄酮类化合物改善IR的部分分子机制,在中医理论指导下,可为临床研究抗DM药物提供思路 and 方向,为临床实验方案的设计提供支持,也为新药研发提供证据支撑。改善IR的黄酮类化合物主要定位在胰岛素增敏剂研发方面,但另一方面又要注意预防低血糖的问题。

目前,对于黄酮类化合物的研究多停留在细胞和动物实验阶段,有关临床报道较少,转化科研能力差,而如何利用现代药物制备方法改善工艺,靶向精准治疗以提高疗效,将是临床试验及应用推广的关键。因此,深入研究4种典型黄酮类化合物的药理作用及作用机制对开发抗DM中药复方或单体具有重要价值。

参考文献

- [1] SHAW J E, SICREE R A, ZIMMET P Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 87(1): 4-14.
- [2] 曾理. 黄酮类化合物对 α -葡萄糖苷酶和非酶糖基化的抑制作用研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2017.
- [3] 常化松, 袁雯雯, 玄红专, 等. 黄酮类化合物吸收代谢及其对胃肠道功能影响研究进展[J]. *食品工业科技*, 2019, 9(4): 1-12.
- [4] 郭胜男, 刘洪斌, 李东华, 等. 番石榴叶总黄酮对糖尿病小鼠肝脏葡萄糖代谢及胰岛素信号通路的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(4): 166-170.
- [5] XI Y L, WU M Z, LI H X, et al. Baicalin attenuates high fat diet-induced obesity and liver dysfunction: dose-response and potential role of CaMKK β /AMPK/ACC pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(6): 2349-2359.
- [6] XI Y L, LI H X, CHEN C, et al. Baicalin attenuates high fat diet-induced insulin resistance and ectopic fat storage in skeletal muscle, through modulating the protein kinase B/Glycogen synthase kinase 3 beta pathway[J]. *Chin J Nat Med*, 2016, 14(1): 48-55.
- [7] 朱水兰, 黎宇, 严奉东, 等. 油酸诱导胰岛素抵抗HepG2细胞模型优化及小檗碱、黄芩苷、葛根素和甘草苷的体外降糖作用研究[J]. *药物评价研究*, 2017, 40(10): 1402-1407.
- [8] 章常华, 马广强, 邓永兵, 等. 葛根芩连汤对KK-Ay糖尿病小鼠血浆中LPS、TNF- α 、IL-6及肠道菌群的影响[J]. *中草药*, 2017, 48(8): 1611-1616.
- [9] CHIRUMBOLO S, BJORKLUND G. Chrysin and baicalin in diabetic nephropathy[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2017, 51: 156.
- [10] SHI F, WEI Z, ZHAO Y Y, et al. Nanostructured lipid carriers loaded with baicalin: an efficient carrier for enhanced antidiabetic effects[J]. *Pharmacogn Mag*, 2016, 12(47): 198-202.
- [11] 张艳丽, 王聪, 朱雷蕾, 等. 黄芩苷药理作用研究进展[J]. *河南中医*, 2019, 39(9): 1450-1454.
- [12] 刘娅群. 黄芩苷对2型糖尿病糖脂代谢的影响及机制研究[D]. 南京: 东南大学, 2017.
- [13] 涂璐, 朱水兰, 周小妹. 黄芩苷、小檗碱和葛根素体外胰岛素抵抗细胞差异化降糖作用研究[J]. *中国中药杂志*, 2018, 43(20): 4097-4103.
- [14] 丁美林, 董宏利, 江国荣, 等. 黄芩-黄连配伍治疗2型糖尿病的研究概述[J]. *中国药房*, 2019, 30(17): 2440-2444.
- [15] 郝有丽, 周杰, 聂超, 等. 黄芩苷诱导自噬改善胰岛素抵抗[J]. *生物加工过程*, 2019, 17(6): 630-634.
- [16] YAN H, GAO Y Q, ZHANG Y. Inhibition of JNK suppresses autophagy and attenuates insulin resistance in a rat model of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(1): 180-186.
- [17] LAMBERTUCCI F, ARBOATTI A, SEDLMIER M G, et al. Disruption of tumor necrosis factor alpha receptor 1 signaling accelerates NAFLD progression in mice upon a high-fat diet[J]. *J Nutr Biochem*, 2018, 58: 17-27.
- [18] 艾正琳, 洪珊, 胡居龙, 等. 黄芩苷治疗非酒精性脂肪性肝炎大鼠抗炎的疗效[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2019, 57(7): 55-60.
- [19] XU J, LIAN F M, ZHAO L H, et al. Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula[J]. *ISME J*, 2015, 9(3): 552-562.
- [20] 郭阳艳. 黄芩素对大鼠胰岛素分泌的作用及机制研究[D]. 晋中: 山西医科大学, 2018.

- [21] FU Y, LUO J, JIA Z Q, et al. Baicalein protects against type 2 diabetes via promoting islet β -cell function in obese diabetic mice[J]. Int J Endocrinol, 2014, 2014: 846742.
- [22] 刘洋, 赵广良, 张硕. 黄芩素对2型糖尿病大鼠糖脂代谢和肾功能的影响及其作用机制[J]. 西部中医药, 2016, 29(10): 23-26.
- [23] 邓茜. NF- κ B和Fc γ R在糖尿病肾病中的作用及黄芩素干预研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
- [24] 陈美珍, 陈简庆, 吴红莲. 黄芩素对肥胖小鼠体脂及胰岛素抵抗的作用研究[J]. 西南医科大学学报, 2019, 42(6): 527-532.
- [25] 彭蕾, 顾振纶, 薛仁宇, 等. 黄芩素对大鼠高脂血症性脂肪肝的防治作用研究[J]. 中成药, 2011, 33(3): 414-418.
- [26] 魏雪芳, 林绍彬, 熊红萍, 等. 黄芩素对糖尿病大鼠胰岛功能的影响及其机制探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(19): 2933-2935.
- [27] 李恒华, 黄崇刚, 罗金萍, 等. 黄芩素对肥胖模型大鼠减肥作用及机制的研究[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(4): 44-48.
- [28] 周鹏, 华芳, 王茜. 黄芩-黄连药对有效成分防治2型糖尿病的实验研究进展[J]. 广东化工, 2019, 46(13): 75-76.
- [29] CUI X, QIAN D W, JIANG S, et al. Scutellariae Radix and Coptidis Rhizoma improve glucose and lipid metabolism in T2DM rats via regulation of the metabolic profiling and MAPK/PI3K/Akt signaling pathway[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(11): 3634.
- [30] PAPIEZ M A, KRZYSCIAK W. The antioxidant quercetin protects HL-60 cells with high myeloperoxidase activity against pro-oxidative and apoptotic effects of etoposide[J]. Acta Biochim Pol, 2014, 61(4): 795-799.
- [31] 李博文, 赵亮, 王勇, 等. 槲皮素、山柰酚和芦丁对高果糖和高脂饮食诱导的大鼠代谢综合征的影响(英文)[J]. 食品科学, 2019, 40(17): 223-233.
- [32] 任改艳, 张步有, 黄剑林. 槲皮素对LPS诱导小鼠RAW264. 7细胞炎症的保护作用[J]. 中成药, 2019, 41(8): 1795-1799.
- [33] 刘鸣昊, 张丽慧, 马庆亮, 等. 槲皮素对非酒精性脂肪性肝炎大鼠的影响[J]. 中成药, 2019, 41(8): 1820-1825.
- [34] 李聪伟, 李倩, 郭兰, 等. 芦丁对1型糖尿病小鼠肝功能及肝组织形态学的影响[J]. 四川大学学报(医学版), 2018, 49(3): 384-387.
- [35] 回瑞华, 侯冬岩, 李铁纯, 等. 芦丁、槲皮素和桑色素抗氧化性的比较分析[J]. 鞍山师范学院学报, 2019, 21(4): 38-41.
- [36] VEERAPUR V P, PRATAP V, THIPPESWAMY B S, et al. Polyphenolic enriched extract of cassia glauca lamk, improves streptozotocin-induced type-1 diabetes linked with partial insulin resistance in rats[J]. J Ethnopharmacol, 2017, 198: 489-498.
- [37] 饶海, 周镁, 秦拴梅, 等. 黔产千里光提取物总生物碱的含量测定及抗菌作用研究(英文)[J]. Agricultural Science & Technology, 2013, 14(10): 1417-1420.
- [38] 孙琛, 翟西峰, 王力, 等. 翻白草总黄酮和芦丁组合物的降血糖作用研究[J]. 中国慢性病预防与控制, 2015, 23(9): 695-697.
- [39] 王兰, 蓝璟, 龚频, 等. 槐米芦丁对II型糖尿病小鼠的保护作用研究[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(2): 335-338.
- [40] 潘敬芳, 刘云涛, 简磊. 芦丁对糖尿病小鼠降血糖作用研究[J]. 解放军药学报, 2016, 32(3): 243-245.
- [41] 孟徐兵, 梁伟时, 薛宁, 等. 芦丁延缓糖尿病并发症进程的研究现状[J]. 中国高科技, 2019, 38(2): 44-46.
- [42] 闫帅峰, 王继红, 刘莉, 等. 曲克芦丁和苦荞对大鼠酒精性脂肪肝的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(1): 36-37.
- [43] GAO M M, MA Y J, LIU D X. Rutin suppresses palmitic acids triggered inflammation in macrophages and blocks high fat diet-induced obesity and fatty liver in mice[J]. Pharm Res, 2013, 30(11): 2940-2950.
- [44] 杨静博, 梁伟时, 魏敏, 等. 槐米芦丁对db/db小鼠肝胰岛素信号通路相关蛋白表达和肝损伤的影响[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(89): 52.
- [45] HSU C Y, SHIH H Y, CHIA Y C, et al. Rutin potentiates insulin receptor kinase to enhance insulin-dependent glucose transporter 4 translocation[J]. Mol Nutr Food Res, 2014, 58(6): 1168-1176.
- [46] ZHANG Q, LI Y, LIANG T T, et al. ER stress and autophagy dysfunction contribute to fatty liver in diabetic mice[J]. Int J Biol Sci, 2015, 11(5): 559-568.
- [47] 张莹, 吕梦莲, 芮业华, 等. 芦丁联合运动改善肥胖小鼠肝组织内质网应激及糖异生关键蛋白的机制研究[J]. 营养学报, 2018, 40(2): 162-166.
- [48] 张伟云, 王青, 向云亚, 等. 芦丁对3T3-L1前脂肪细胞分化的作用[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(1): 90-94.
- [49] 蔡令凯, 吕梦莲, 芮业华, 等. 芦丁调节高脂饮食诱导的SAMP8小鼠脂肪组织功能的机制研究[J]. 营养学报, 2018, 40(6): 583-586.
- [50] 潘然, 丁滨, 胡林峰, 等. 芦丁通过调控TG代谢途径抑制肝细胞脂肪变性的作用机制研究[J]. 云南中医学院学报, 2015, 38(5): 1-6.
- [51] 王斌, 郭金玲, 罗昆, 等. 化浊解毒法干预2型糖尿病合并高脂血症临床研究[J]. 山东中医杂志, 2011, 30(5): 304-306.
- [52] ZHANG Q H, HUANG Y Y, LI X J, et al. Tangduqing Granules attenuate insulin resistance and abnormal lipid metabolism through the coordinated regulation of PPAR γ and DGAT2 in Type 2 Diabetic Rats[J]. J Diabetes Res, 2019, 2019: 7403978.
- [53] 郭胜男, 刘弘毅, 吴深涛. 化浊解毒方对多氯联苯暴露大鼠胰岛素抵抗及糖脂代谢的影响[J]. 吉林中医药, 2020, 40(3): 371-374.

收稿日期: 2020-08-16

*基金项目: 国家自然科学基金地区基金(81760856); 云南省应用基础研究计划青年项目(2017FD174); 云南省应用基础研究计划中医联合面上项目(2018FF001-053)。

作者简介: 郭胜男(1989—), 女, 博士学位, 主治医师。研究方向: 糖尿病及其并发症的中西医结合防治。

△通讯作者: 刘弘毅(1987—), 男, 博士学位, 硕士研究生导师, 副教授, 副主任医师。研究方向: 糖尿病及其并发症的中医药防治。