

引用:曹成玲,张蓓蓓,于身存,司尚安,张桂菊.栀子活性成分改善肥胖相关胰岛素抵抗的作用机制研究进展[J].中医药导报,2023,29(3):124-129.

栀子活性成分改善肥胖相关胰岛素抵抗的作用机制研究进展*

曹成玲¹,张蓓蓓¹,于身存²,司尚安¹,张桂菊¹

(1.山东中医药大学第一临床医学院,山东 济南 250000;

2.山东中医药大学中医学院,山东 济南 250000)

[摘要] 归纳总结栀子活性成分治疗肥胖相关胰岛素抵抗的作用机制,认为栀子活性成分丰富且安全,药理作用广泛。其中环烯醚萜苷类、藏红花苷类和有机酸酯类主要通过3种途径来改善肥胖相关胰岛素抵抗:阻止胰岛素抵抗相关促炎性细胞因子及脂肪因子释放,对抗氧化应激,减轻机体炎症损伤,纠正肥胖相关代谢紊乱;激活胰岛素信号传导通路,提高胰岛素敏感性,保护胰岛细胞功能,维持体内葡萄糖稳态;抑制异位脂质沉积,逆转腹型肥胖人群胰岛素抵抗,改善糖脂代谢障碍,并降低肥胖患者体质量指数。

[关键词] 栀子;有效成分;药食同源;肥胖;胰岛素抵抗

[中图分类号] R259.87 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2023)03-0124-06

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2023.03.024

Research Progress on the Mechanism of Active Ingredients of Zhizi (Gardeniae Fructus) in Improving Obesity Related Insulin Resistance

CAO Chengling¹, ZHANG Beibei¹, YU Shencun², SI Shang'an¹, ZHANG Guiju¹

(1.The First Clinical Medical College of Shandong University of Chinese Medicine,

Ji'nan Shangdong 250000, China;

2.College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Chinese Medicine,

Ji'nan Shangdong 250000, China)

[Abstract] The mechanism of the active ingredients of Zhizi (Gardeniae Fructus) in the treatment of obesity related insulin resistance was summarized, and it was believed that the active ingredients of Zhizi (Gardeniae Fructus) were rich and safe, with extensive pharmacological effects. Among them, iridoid glycosides, saffron glycosides and organic esters mainly improve obesity-related insulin resistance through three ways. Firstly, Prevent the release of pro-inflammatory factors and adipose factors related to insulin resistance, combat oxidative stress, reduce the inflammatory damage of the body, and correct obesity-related metabolic disorders. Secondly, activate insulin signal transduction pathway, improve insulin sensitivity, protect islet cell function, and maintain glucose homeostasis in vivo. Thirdly, inhibit ectopic lipid deposition, reverse insulin resistance of abdominal obesity, improve glucose and lipid metabolism disorder, and reduce body mass index of obese patients.

[Keywords] Zhizi (Gardeniae Fructus); active ingredients; medicine and food homology; obesity; insulin resistance

*基金项目:2020年度山东省中医药科技项目(2020Z01),项目名称:泻黄散加减干预肥胖幼鼠胰岛素抵抗与PI3K-Akt信号通路机制研究;山东省医药卫生科技发展计划项目(2018WS189),项目名称:父母养育行为HM法干预学龄期儿童单纯性肥胖病的综合评价;国家中医药管理局2015年度国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题(JDZX2015141),项目名称:中医高质量降压长效模式的转化应用研究

通信作者:张桂菊,E-mail:13685316296@163.com

栀子,味苦,性寒,归心、肺、三焦经,有泻火除烦、清热利湿、凉血解毒之功。《神农本草经》载栀子为中品,言其“主五内邪气,胃中热气”;《本草纲目》言其“解五种黄病,利五淋,通小便,解消渴”。栀子在《食疗本草》《饮膳正要》等多部食疗专著中均有记载,同时也是首批药食两用药材之一。此外,临床上栀子豉汤、黄连解毒汤、丹栀逍遥丸等多个含有栀子的复方常用于治疗代谢性疾病,可有效缓解机体胰岛素抵抗状态,帮助肥胖人群控制体重^[1-3]。

肥胖已经成为一种世界性的流行性疾病,严重威胁着人们的健康,影响青少年儿童的身心发展。预计到2030年全球肥胖患病率将高达51%^[4]。肥胖患者体内脂肪含量过多且分布异常,同时脂肪组织过度释放的游离脂肪酸、促炎性细胞因子和活性氧等可诱导胰岛素抵抗发生发展^[5],从而增加多种肥胖相关疾病的风险。目前国内外研究显示栀子药理活性广泛,而且其提取物和有效成分可多靶点、多通路、多途径逆转肥胖状态下的胰岛素抵抗,调节内分泌系统动态平衡,助肥胖患者实现减重目标。因此,本文对栀子有效成分改善肥胖相关胰岛素抵抗的作用进行梳理归纳,期望为临床防治肥胖相关胰岛素抵抗提供新思路,并为促进药食两用资源产品研发提供合理依据。

1 肥胖相关性胰岛素抵抗机制

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是指组织中胰岛素介导的葡萄糖代谢缺陷,这种病理状态表现为脂肪、肝脏、骨骼肌等外周胰岛素靶组织对葡萄糖利用障碍^[6-7]。IR是肥胖、2型糖尿病(T2DM)、高脂血症、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、动脉粥样硬化性心脏病等多种慢性非传染性疾病的病理基础,流行病学表明IR在肥胖人群中最为常见^[8-12]。目前肥胖相关IR的具体机制仍在探索中。有研究^[13-14]表明肥胖状态下的慢性低度炎症、异位脂质沉积、脂肪因子分泌异常、内质网应激和线粒体功能障碍等因素均可导致胰岛素效应通路传导异常,诱导机体产生IR。

1.1 炎症因子与肥胖相关IR 肥胖是一种慢性、全身性、低度炎症状态。KUNZ H E等^[15]对39名非糖尿病成年人的巨噬细胞数量进行评估,并测量腹部脂肪组织中炎症因子的表达。结果表明随着体质指数(BMI)的增加,受试者脂肪组织巨噬细胞(ATM)数量和白细胞介素-6(IL-6)浓度增加、全身性炎症标志物[包括C反应蛋白(CRP)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]升高、体内胰岛素敏感性降低,这表明炎症因子是肥胖诱导IR的重要媒介。LAUTERBACH M A等^[16]研究发现,肥胖状态下ATM过度积聚,同时其M1型巨噬细胞可分泌大量促炎性细胞因子[包括TNF- α 、IL-6和趋化因子(MCP-1)等],刺激脂肪组织发生局部炎症反应,扰乱胰岛素信号转导途径。其中,高水平TNF- α 可诱导胰岛素受体底物-1(IRS-1)丝氨酸磷酸化,并下调磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)激活信号,降低葡萄糖转运蛋白4(GLUT-4)表达,导致胰岛素介导的葡萄糖代谢出现障碍^[17]。同时,过度表达的MCP-1又会加剧ATM聚集,刺激M2表型巨噬细胞向M1表型巨噬细胞快速转变,触发炎症级联放大效应,同时长期持续释放的多种促炎性细胞因子能诱导脂肪、肝脏、骨骼肌等组织发生特异性炎症,降低机

体胰岛素的敏感性,破坏全身性葡萄糖稳态^[18]。

1.2 异位脂质沉积与肥胖相关IR 肥胖的主要病理改变是脂肪组织堆积过多和脂肪分布异常,越来越多的研究证实脂肪异位沉积是肥胖诱导IR的关键因素^[19]。肥胖状态下体内脂肪组织分解加快,游离脂肪酸(FFA)被过度释放并超出皮下脂肪组织的代谢能力和储存能力,过量循环的FFA向非脂肪细胞输送。最终FFA被酯化为甘油三酯(TG)积聚在肝脏、骨骼肌、心脏以及胰腺等非脂肪器官中,形成异位脂质沉积,从而导致局部或全身IR^[20]。TILLANDER V等^[21]发现肝脏内生物活性脂质的积累与肝脏胰岛素抵抗的发生发展密切相关。其中,二酰基甘油(DAG)含量增加可诱导蛋白激酶C ϵ (PKC ϵ)活化,并通过Thr-1160磷酸化降低胰岛素受体激酶活性;磷脂酰过量合成可抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体2(mTORC2)活性,阻碍mTORC2介导的蛋白激酶B(Akt)在Ser473位点磷酸化,从而抑制胰岛素信号级联。骨骼肌在脂质供应过剩的情况下,DAG和神经酰胺可激活骨骼肌中PKC ϵ ;PKC ϵ 在丝氨酸残基上磷酸化IRS-1,从而损害骨骼肌中PI3K和胰岛素信号传导^[22]。

1.3 脂肪因子与肥胖相关IR 脂肪组织是人体主要的能量储存部位,也是一种活跃的内分泌器官,可分泌多种生物活性因子参与自身糖脂代谢。肥胖状态下脂肪组织功能紊乱、脂质过度堆积可导致脂肪细胞肥大、缺氧和细胞死亡增加,脂联素、瘦素、视黄醇结合蛋白4(RBP4)等脂肪因子分泌失调与胰岛素分泌及其敏感性关系密切。脂联素是一种代谢保护因子,其表达水平随着体质量的增加而减少,高脂联素水平能够降低肥胖代谢异常风险^[23]。脂联素可通过结合受体AdipoR1和AdipoR2介导胰岛素增敏作用,增加外周组织摄取葡萄糖;此外,脂联素还能够直接影响 β 细胞分泌胰岛素^[24-25]。瘦素作为“脂肪抑制因子”,主要作用是抑制食物摄入和促进能量消耗。循环血浆中瘦素含量通常与脂肪量呈正相关。肥胖状态下循环瘦素水平增加,但这些瘦素无法发挥生物效应,即机体产生瘦素抵抗。RAMÍREZ-VÉLEZ R等^[26]发现青少年肥胖IR程度与肝脏脂肪变性呈正相关,而这种相关性是由血清瘦素介导的。RBP4是既是肝因子又是脂肪因子,循环和脂肪组织中RBP4含量在肥胖相关代谢性疾病中显著升高^[27]。KILI-CARSLAN M等^[28]发现肥胖相关IR女性的血清RBP4水平与抑制脂肪分解、肝葡萄糖输出和外周葡萄糖代谢之间呈负相关,其机制可能是高水平的RBP4通过Toll样受体/JNK通路激活免疫细胞和释放促炎性细胞因子,进而抑制胰岛素信号传导^[29]。

2 栀子活性成分和药用价值研究现状

药食同源中药栀子来源于茜草科植物栀子(*Gardenia jasminoides* Eills)的成熟果实。其化学成分复杂,主要含有环烯醚萜类、二萜类、机酸酯类、黄酮类和挥发油等成分^[30]。现代研究证实栀子有效成分具有保肝利胆^[31]、降糖、抗炎^[32-33]、抗粥样动脉硬化^[34]、抗抑郁^[35]等多种药理活性,临床上常用于治疗糖尿病及其并发症、非酒精性脂肪肝、结肠炎、缺血性脑卒中、睡眠障碍、抑郁症、阿尔茨海默病等多种疾病。

随着《既是食品又是药品的物品名单》发布,研发栀子相关的保健食品逐渐增多。截至2022年2月在国家市场监督管理总局

理总局网站可检索到 80 个与栀子相关的保健食品,主要保健功能为辅助保护化学性肝损伤、改善胃肠道功能、增强免疫力、提高睡眠质量、辅助降糖调脂等。

3 栀子有效成分治疗肥胖相关性胰岛素抵抗的进展

3.1 环烯醚萜苷类 栀子苷(Gardenoside)又称京尼平苷,是栀子环烯醚萜苷类中主要的活性成分。其能够对抗氧化应激,减轻线粒体功能障碍,促进 IR 状态下细胞自噬,调节胰岛素底物受体及葡萄糖转运蛋白水平,改善胰岛素信号传导缺陷;促进 β 细胞再生,保护 β 细胞功能,增加胰岛素分泌;加速 Txnip 蛋白降解,抑制脂肪细胞因子合成,提高全身胰岛素敏感性,维持机体葡萄糖稳态。

关莉莉^[36]采用饱和脂肪酸棕榈酸(PA)诱导建立 L02 肝细胞 IR 模型,探讨京尼平改善细胞 IR 的相关机制。京尼平是京尼平苷的代谢产物,可显著降低模型细胞内活性氧(ROS)水平,升高线粒体膜电位和 ATP 水平,改善肝细胞线粒体功能障碍,提升肝脏胰岛素敏感性,促进肝细胞糖代谢;其可抑制 c-Jun 氨基端激酶(JNK)的激活,降低 PA 诱导的 SAPK/JNK 过度磷酸化,进而增强 Akt 磷酸化,恢复胰岛素信号传导。姚冬冬等^[37]为研究栀子苷降糖机制,采用腹腔注射链脲佐菌素(STZ)联合高脂食料(HFD)构建糖尿病小鼠 IR 模型。结果表明,栀子苷能够上调模型小鼠肝脏中磷酸化蛋白激酶 B(p-Akt)和磷酸化糖原合成酶激酶-3(p-GSK-3 β)水平,减轻胰岛素受体下游 Akt 信号通路障碍,缓解肝脏胰岛素抵抗;其能够修复高糖状态下胰岛结构的病理改变,促进 β 细胞增殖,实现降糖作用。周洁等^[38]采用高浓度胰岛素处理人肝癌细胞(HepG2),探究栀子苷对胰岛素抵抗 HepG2 细胞的影响。与模型组相比,栀子苷组胰岛素受体(InsR)mRNA 表达量显著升高,核因子 κ B(NF- κ B)mRNA 表达量显著下降,这表明栀子苷可能是通过上调 InsR 表达水平和下调 NF- κ B 水平来改善 IR 细胞内胰岛素信号转导。JIANG H 等^[39]证实京尼平苷可通过 P62/NF- κ B/GLUT-4 通路促进细胞自噬来抑制 IR。研究显示,京尼平苷能够显著上调胰岛素抵抗 HepG2 细胞中 LC3 II 蛋白表达,下调 P62 蛋白和 NF- κ B 表达,提高 IR 状态下细胞自噬活性,进而激活 P62/NF- κ B/GLUT-4 通路,逆转 NF- κ B 对 GLUT-4 表达的抑制作用,从而减轻 HepG2 细胞的胰岛素抵抗。ZHAO W 等^[40]为探讨京尼平苷改善 IR 与硫化蛋白相互作用蛋白(Txnip)的相关性,采用高葡萄糖/胰岛素制备 3T3-L1 脂肪细胞 IR 模型。研究发现,京尼平苷可通过蛋白酶体途径加速 Txnip 蛋白降解,上调 IRS-1 蛋白水平,加速 GLUT-1 从细胞质向细胞膜易位,并减弱 3T3-L1 脂肪细胞中胰岛素抵抗诱导的 IRS-1 和 Akt(Thr308)磷酸化,从而改善胰岛素信号传导,促进脂肪细胞摄取葡萄糖。LIU J X 等^[41]提出了栀子苷可通过调节脂肪因子 RBP4 水平改善血糖稳态的新机制。研究人员予 HFD 喂养的小鼠腹腔注射栀子苷 4 周,发现栀子苷能够显著降低模型组小鼠的体质量和血糖水平,减少肝糖原储存,还能够抑制小鼠原代肝细胞中 RBP4 的合成和分泌,扰乱循环中 RBP4 的稳态,进而增强肝脏和骨骼肌内 Akt(S473)和 GSK-3 β 磷酸化,改善 RBP4 介导的全身胰岛素敏感性失调。

3.2 二萜类 藏红花素(Crocin)又称藏红花苷、西红花苷,存在于栀子活性成分二萜类中,是栀子的特征性成分之一。藏红花素可上调腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号传导,促进脂肪酸 β 氧化,加速体内脂肪代谢,抑制内脏脂肪堆积并改善血脂谱。其抗氧化活性能够抑制肝脏内氧化应激反应,阻止肝脏脂质积聚和肝损伤,进而减轻肝脏 IR 和葡萄糖代谢障碍,还能够激活 AMPK-CDK5-PPAR γ 信号通路,提高胰岛素敏感性,改善肥胖状态下的糖脂代谢参数,降低外周血炎症标记物 hs-CRP、TNF- α 等含量,抑制 IR 相关促炎性细胞因子释放。

SHIRALI S 等^[42]为研究藏红花素对胰岛素抵抗和血脂的影响,采用腹腔注射 STZ 构建糖尿病 IR 大鼠模型。结果显示,藏红花素可显著降低模型组大鼠血清葡萄糖、晚期糖基化终产物和空腹血清胰岛素水平,减小胰岛素抵抗指数(HOMA-IR);其能够降低糖尿病大鼠血清总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)含量,增加高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)含量,调节脂质代谢紊乱。YARIBEYGI H 等^[43]发现藏红花素具有强大的抗氧化活性,可显著提升 T2DM 大鼠肝内超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)活性,减少丙二醛(MDA)、自由基产生,调节氧化平衡和防止氧化损伤。氧化应激被认为是脂质代谢异常诱导 IR 形成的重要环节^[44],所以藏红花素增强机体抗氧化防御系统的作用有助于减缓外周组织 IR 的发生发展。LUO L 等^[45]以 Leprdb/db 小鼠为模型研究藏红花素对非酒精性脂肪性肝病的影响。结果显示,藏红花素能够激活 AMPK 信号并下调肝脏中 mTOR 表达,促进脂肪酸 β 氧化,加速脂肪分解,同时能抑制脂肪合成,降低肝组织中 TG 含量,减轻肝脏脂质积聚和形态损伤,从而有助于逆转肝脏 IR 状态。葡萄糖耐量试验(OGTT)和胰岛素耐量试验(IPITT)显示藏红花素能够降低葡萄糖和胰岛素负荷后不同时间点的血糖水平,并缩小曲线下面积(AUC)。这表明藏红花素可提高 NAFLD 状态在胰岛素生物效应,减轻机体糖脂代谢紊乱。FANG K 等^[46]发现藏红花素可通过调节 AMPK-CDK5-PPAR γ 信号通路提高胰岛素敏感性。实验证实,藏红花素能够激活野生型糖尿病小鼠 AMPK 信号,下调细胞周期蛋白依赖性激酶 5(CDK5)蛋白水平,降低过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)磷酸化,提高 CDK5/PPAR γ 信号传导的靶基因(包括 adiponectin mRNA、Txnip mRNA、Nr1d2 mRNA、Ddx17 mRNA、Rybpl mRNA 和 Nr3c1 mRNA)表达,从而调节胰岛素信号和脂肪细胞分化,保护糖脂代谢功能。BEHROUZ V 等^[47]采用临床随机对照试验评估藏红花素补充剂对 T2DM 患者炎症标志物的影响。该研究表明,T2DM 患者每日补充 30 mg 藏红花素可明显降低外周血炎症介质 hs-CRP、TNF- α 、NF- κ B 水平,抑制 IR 相关促炎性细胞因子释放,从而有效阻止 T2DM 及相关疾病进程。

3.3 有机酸酯类 绿原酸(chlorogenic acid,CGA)广泛分布于杜仲、金银花、茶叶等草本植物中,栀子中有机酸酯类含量也很高。CGA 具有降血糖、调血脂、抗炎、抗氧化等多种生物活性。其可通过激活 AMPK 抑制肝脏内葡萄糖-6-磷酸酶(G6-Pase)活性,减少肝糖异生,提高肝脏胰岛素敏感性;促进 GLUT4 表达和质膜易位,刺激胰岛素信号传导,增强骨骼肌

摄取葡萄糖;阻止ATM释放促炎性细胞因子,缓解肥胖诱发的炎症损伤;抑制C-JunN-末端激酶(JNK)通路,减轻NAFLD状态下自噬损伤,并减少异位脂肪堆积和肝损伤,逆转外周组织IR状态;激活AKT/GSK-3 β /FOXO1信号通路,磷酸化AKT下游蛋白GSK-3 β 和叉头框转录因子O1(FOXO1),从而改善胰岛素信号传导障碍,调控糖代谢。

ONG K W等^[48]发现CGA可能通过脂肪因子脂联素诱导AMPK磷酸化来实现抗糖尿病和抗血脂作用。该研究证明,CGA可通过激活AMPK来抑制肝脏中G6-Pase表达和活性,减少糖异生,降低T2DM模型db/db小鼠OGTT试验中曲线下胰岛素面积(AUC_{insulin})和葡萄糖面积(AUC_{glucose}),提高胰岛素生物效应,改善肥胖和IR相关的葡萄糖不耐受和高胰岛素血症;CGA能增加GLUT4表达和质膜易位,刺激骨骼肌对葡萄糖的摄取,逆转糖尿病小鼠骨骼肌IR;AMPK磷酸化能使ACC失活,抑制脂肪酸从头合成和胆固醇合成,降低db/db小鼠血清中FFA、TG和TC水平,减少异位脂质沉积并减轻体质量,逆转机体IR状态。MA Y等^[49]通过构建HFD诱导的肝脂肪变性伴IR肥胖小鼠模型,探究CGA干预肥胖相关代谢障碍的作用机制。结果表明,CGA能够降低白色脂肪组织中巨噬细胞特异性标记基因F4/80 mRNA、Cd68 mRNA、Cd11c mRNA和Cd11b mRNA表达水平,阻断肥胖诱导的慢性炎症和巨噬细胞浸润;其能够降低肝脏内PPAR γ mRNA表达水平,并抑制脂肪酸转运蛋白Cd36和Fabp4基因表达,减少血液中TG和TC含量,从而阻止肝脏脂肪堆积,改善血浆脂质分布;其还能抑制HFD诱导的胰腺Insulin1 mRNA和Insulin2 mRNA表达水平的上升,恢复肥胖小鼠的胰岛素敏感性,进而降低HOMA-IR并改善肥胖相关的高胰岛素血症。YAN H等^[50]发现CGA可通过抑制JNK通路激活,减轻NAFLD模型大鼠自噬损伤并逆转IR。Western blotting检测显示,CGA能够下调肌肉、脂肪和肝脏组织中p-JNK1/JNK1蛋白表达水平,降低肝脏自噬相关标志物LC3-I、LC3-II、Beclin-1、Atg3和Atg5水平,减轻肝损伤,还能够下调高脂饮食诱导的p-IRb、p-IRS-1和p-Akt表达,从而抑制机体自噬并减轻IR,提高机体调节血糖的能力。GAO J等^[51]以胰岛素处理的HepG2细胞为载体,探讨CGA改善葡萄糖代谢的潜在机制。实验证实,CGA能在其关键激活位点与AKT的PH结构域结合后,磷酸化AKT Ser473位点并激活AKT,增强其下游分子GSK-3 β 和FOXO1磷酸化,同时能下调GSK-3 β 的酶活性,改善胰岛素信号传导障碍,促进CGA对葡萄糖代谢的调节。ZUÑIGA L Y等^[52]为评估CGA对葡萄糖耐量受损(IGT)患者的影响,进行了一项随机双盲临床试验。与安慰剂组相比,CGA组受试者的空腹血糖、负荷后2 h血糖和胰岛素生成指数均显著降低,表明CGA能够增加IGT患者的胰岛素敏感性并减少胰岛素分泌;同时CGA组受试者BMI明显下降,TG、TC和LDL-C水平也明显降低,提示CGA具有良好的抗肥胖和降血脂作用。

4 小结与展望

肥胖是目前席卷全球的公共卫生危机,给各国医疗保健系统带来了巨大的经济负担。IR是一种隐匿、复杂的代谢紊

乱,西医学已经证实IR是肥胖及其相关慢性非传染性疾病的发生机制之一,因此有效防治肥胖、阻断机体IR进展是药物治疗领域的研究热点。栀子作为一种潜在的胰岛素增敏剂,能够多靶点、多通路、多途径改善肥胖相关IR。其多种活性成分具有强大的抗氧化活性,能减少自由基产生,增强肝脏抗氧化防能力,恢复氧化还原状态并防止氧化损伤。其还能够调节炎症因子分泌,阻止TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等IR相关促炎性细胞因子释放,抑制促炎症蛋白参与炎症反应;上调脂肪细胞内IRS-1、GLUT1等胰岛素分子表达,激活胰岛素受体后Akt信号通路,改善肥胖状态下脂肪、肝脏、骨骼肌等组织IR;降低脂肪因子RBP4水平并干扰其循环,诱导AMPK磷酸化,促进脂肪细胞内Txnip降解,调控葡萄糖转运通路INS-INSR-IRS-PI3K-AKT-GLUT,改善胰岛素在机体代谢过程中信号转导缺陷,纠正糖脂代谢紊乱;降低肝脏内G6-Pase活性,增加骨骼肌内GLUT-4水平,抑制JNK通路活性,提高外周组织对胰岛素的敏感性和反应性,维持糖脂代谢稳态;双向调节机体自噬,抑制异位脂质沉积,改善血脂谱,有效控制HFD引起的体质量增加。栀子作为药食两用药材,具有食用性和药用性的独特优势。近几十年的临床研究和实验研究多聚焦于栀子防治心血管系统、消化系统和中枢神经系统疾病。

参考文献

- [1] 苟芳,张红军,王洁,等.黄连解毒汤通过抑制TGF- β 信号通路减轻2型糖尿病大鼠肝脂肪变性和纤维化研究[J].陕西中医,2022,43(2):170-176.
- [2] 曹康迪,胡帅航,王烁,等.栀子豉汤的研究进展[J].中华中医药学刊,2022,40(6):182-185.
- [3] 梁实,彭文盈,徐红.丹栀逍遥丸联合二甲双胍对多囊卵巢综合征患者相关因子指标的影响[J].海南医学院学报,2018,24(13):1261-1263,1267.
- [4] FINKELSTEIN E A, KHAVJOU O A, THOMPSON H, et al. Obesity and severe obesity forecasts through 2030[J]. Am J Prev Med,2012,42(6):563-570.
- [5] AHMED B, SULTANA R, GREENE M W. Adipose tissue and insulin resistance in obese[J]. Biomed Pharmacother, 2021,137:111315.
- [6] BROWN A E, WALKER M. Genetics of insulin resistance and the metabolic syndrome[J]. Curr Cardiol Rep,2016,18(8):75.
- [7] JAMES D E, STÖCKLI J, BIRNBAUM M J. The aetiology and molecular landscape of insulin resistance[J]. Nat Rev Mol Cell Biol,2021,22(11):751-771.
- [8] WANG T G, LU J L, SHI L X, et al. Association of insulin resistance and β -cell dysfunction with incident diabetes among adults in China: A nationwide, population-based, prospective cohort study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol,2020,8(2):115-124.
- [9] HAN T, LAN L, QU R, et al. Temporal relationship

- between hyperuricemia and insulin resistance and its impact on future risk of hypertension[J]. *Hypertension*, 2017, 70(4):703-711.
- [10] CHOI W G, CHOI W, OH T J, et al. Inhibiting serotonin signaling through HTR2B in visceral adipose tissue improves obesity-related insulin resistance[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(23):e145331.
- [11] CHARATCHAROENWITTHAYA P, TANSAKUL E, CHAIYASOOT K, et al. Dietary composition and its association with newly diagnosed nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance[J]. *Nutrients*, 2021, 13(12): 4438.
- [12] 肖显超.肥胖相关性胰岛素抵抗研究:从流行病学到基因组学[D].长春:吉林大学, 2015.
- [13] SAMUEL V T, SHULMAN G I. Mechanisms for insulin resistance: Common threads and missing links[J]. *Cell*, 2012, 148(5):852-871.
- [14] YANG Y L, ZHOU W W, WU S, et al. Intestinal flora is a key factor in insulin resistance and contributes to the development of polycystic ovary syndrome [J]. *Endocrinology*, 2021, 162(10):bqab118.
- [15] KUNZ H E, HART C R, GRIES K J, et al. Adipose tissue macrophage populations and inflammation are associated with systemic inflammation and insulin resistance in obesity[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2021, 321(1):E105-E121.
- [16] LAUTERBACH M A, WUNDERLICH F T. Macrophage function in obesity-induced inflammation and insulin resistance[J]. *Pflugers Arch*, 2017, 469(3-4):385-396.
- [17] AKASH M S H, REHMAN K, LIAQAT A. Tumor necrosis factor- α : Role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(1):105-110.
- [18] UNAMUNO X, GÓMEZ-AMBROSI J, RODRÍGUEZ A, et al. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity[J]. *Eur J Clin Invest*, 2018, 48(9):e12997.
- [19] PATEL P, ABATE N. Body fat distribution and insulin resistance[J]. *Nutrients*, 2013, 5(6):2019-2027.
- [20] MORIGNY P, HOUSIER M, MOUISEL E, et al. Adipocyte lipolysis and insulin resistance[J]. *Biochimie*, 2016, 125:259-266.
- [21] TILLANDER V, MINIAMI A, ALVES-BEZERRA M, et al. Thioesterase superfamily member 2 promotes hepatic insulin resistance in the setting of glycerol-3-phosphate acyltransferase 1-induced steatosis[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(6):2009-2020.
- [22] SARABHAI T, KOLIARI C, MASTROTOTARO L, et al. Dietary palmitate and oleate differently modulate insulin sensitivity in human skeletal muscle[J]. *Diabetologia*, 2022, 65(2):301-314.
- [23] 陈倩楠,伍丽,朱益民,等.肥胖者血清脂联素水平与代谢状况的关系[J].*华中科技大学学报(医学版)*, 2021, 50(6): 778-782.
- [24] MOON H U, HA K H, HAN S J, et al. The association of adiponectin and visceral fat with insulin resistance and β -cell dysfunction[J]. *J Korean Med Sci*, 2019, 34(1): e7.
- [25] GHANBARI M, LAMUKI M S, HABIBI E, et al. *Artemisia annua* L. extracts improved insulin resistance via changing adiponectin, leptin and resistin production in HFD/STZ diabetic mice[J]. *J Pharmacopuncture*, 2022, 25(2):130-137.
- [26] RAMÍREZ-VÉLEZ R, GONZÁLEZ-RUÍZ K, GONZÁLEZ-JIMÉNEZ E, et al. Serum leptin as a mediator of the influence of insulin resistance on hepatic steatosis in youths with excess adiposity[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2021, 31(4):1308-1316.
- [27] NONO NANKAM P A, BLÜHER M. Retinol-binding protein 4 in obesity and metabolic dysfunctions[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, 531:111312.
- [28] KILICARSLAN M, DE WEIJER B A, SIMONYTÉ SJÖDIN K, et al. RBP4 increases lipolysis in human adipocytes and is associated with increased lipolysis and hepatic insulin resistance in obese women[J]. *FASEB J*, 2020, 34(5):6099-6110.
- [29] FLORES-CORTEZ Y A, BARRAGÁN-BONILLA M I, MENDOZA-BELLO J M, et al. Interplay of retinol binding protein 4 with obesity and associated chronic alterations (Review)[J]. *Mol Med Rep*, 2022, 26(1):244.
- [30] 史永平,孔浩天,李昊楠,等.栀子的化学成分、药理作用研究进展及质量标志物预测分析[J].*中草药*, 2019, 50(2): 281-289.
- [31] 付小梅,王芳,刘婧,等.栀子抗肝内胆汁淤积有效部位筛选及其化学成分研究[J].*中成药*, 2021, 43(10):2825-2829.
- [32] CHEN X Y, JIANG W W, LIU Y L, et al. Anti-inflammatory action of geniposide promotes wound healing in diabetic rats[J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1):294-299.
- [33] 黄潇,刘婧,吴建华,等.基于灰色关联法分析栀子提取物抗炎作用谱效关系[J].*中成药*, 2020, 42(1):233-237.
- [34] SHEN D, ZHAO D Z, YANG X, et al. Geniposide against atherosclerosis by inhibiting the formation of foam cell and lowering reverse lipid transport via p38/MAPK signaling pathways[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 864:172728.
- [35] RUAN J, LIU L, SHAN X, et al. Anti-depressant effects

- of oil from fructus gardeniae via PKA-CREB-BDNF signaling[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(4): BSR20190141.
- [36] 关莉莉. 京尼平改善线粒体功能障碍及其对肝细胞胰岛素敏感性的影响[D]. 大连: 大连医科大学, 2014.
- [37] 姚冬冬, 舒雯, 杨蕾, 等. 栀子苷降糖作用及相关机制研究[J]. *中草药*, 2014, 45(8): 1121-1125.
- [38] 周洁, 李世朋, 冯凯祥, 等. 栀子苷对胰岛素抵抗HepG2细胞的胰岛素受体及核因子 κ B的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(5): 362-365.
- [39] JIANG H, MA Y, YAN J, et al. Geniposide promotes autophagy to inhibit insulin resistance in HepG2 cells via P62/NF- κ B/GLUT-4[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5): 7237-7244.
- [40] ZHAO W, PU M, SHEN S, et al. Geniposide improves insulin resistance through AMPK-mediated Txnip protein degradation in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2021, 53(2): 160-169.
- [41] LIU J X, SONG C M, NIE C, et al. A novel regulatory mechanism of geniposide for improving glucose homeostasis mediated by circulating RBP4[J]. *Phytomedicine*, 2022, 95: 153862.
- [42] SHIRALI S, ZAHRA BATHAIE S, NAKHJAVANI M. Effect of crocin on the insulin resistance and lipid profile of streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Phytother Res*, 2013, 27(7): 1042-1047.
- [43] YARIBEYGI H, MOHAMMADI M T, SAHEBKAR A. Crocin potentiates antioxidant defense system and improves oxidative damage in liver tissue in diabetic rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 98: 333-337.
- [44] 金磊, 杨帆, 董雨函, 等. 高脂诱导BRL-3A细胞胰岛素抵抗中氧化应激的作用[J]. *山西医科大学学报*, 2020, 51(1): 69-74.
- [45] LUO L, FANG K, DAN X, et al. Crocin ameliorates hepatic steatosis through activation of AMPK signaling in db/db mice[J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1): 11.
- [46] FANG K, GU M. Crocin improves insulin sensitivity and ameliorates adiposity by regulating AMPK-CDK5-PPAR γ signaling[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 9136282.
- [47] BEHROUZ V, SOHRAB G, HEDAYATI M, et al. Inflammatory markers response to crocin supplementation in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial[J]. *Phytother Res*, 2021, 35(7): 4022-4031.
- [48] ONG K W, HSU A, TAN B K H. Anti-diabetic and anti-lipidemic effects of chlorogenic acid are mediated by ampk activation[J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85(9): 1341-1351.
- [49] MA Y, GAO M, LIU D. Chlorogenic acid improves high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance in mice[J]. *Pharm Res*, 2015, 32(4): 1200-1209.
- [50] YAN H, GAO Y Q, ZHANG Y, et al. Chlorogenic acid alleviates autophagy and insulin resistance by suppressing JNK pathway in a rat model of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Biosci*, 2018, 43(2): 287-294.
- [51] GAO J, HE X, MA Y, et al. Chlorogenic acid targeting of the AKT PH domain activates AKT/GSK3 β /FOXO1 signaling and improves glucose metabolism[J]. *Nutrients*, 2018, 10(10): E1366.
- [52] ZUÑIGA L Y, ACEVES-DE LA MORA M C A, GONZÁLEZ-ORTIZ M, et al. Effect of chlorogenic acid administration on glycemic control, insulin secretion, and insulin sensitivity in patients with impaired glucose tolerance[J]. *J Med Food*, 2018, 21(5): 469-473.

(收稿日期: 2022-07-05 编辑: 罗英姣)