

食药资源成分降血糖作用及机理研究进展

曹蓉¹, 柴洋洋^{1,2*}

(1. 东北林业大学生命科学学院, 黑龙江哈尔滨 150040)

(2. 黑龙江省森林食品资源利用重点实验室, 黑龙江哈尔滨 150040)

摘要: 近来糖尿病的发病率逐年攀升, 西药治疗持续时间长, 存在许多不良反应。因此, 研发具有高效、低毒的天然降血糖成分成为当前的热点研究领域。该文综述了天然食药资源中常见的多糖、皂苷等活性成分的单糖降血糖效果, 并总结了它们与其他降血糖物质协同的降糖作用, 从促进胰岛素分泌、提高胰岛素敏感性、改善糖代谢, 抑制糖吸收和调控肠道菌群四个方面综述了食药资源成分降血糖的作用机制, 以期开发具有生物活性的降血糖药物提供依据。开发降血糖活性功效成分的相关研究已经取得了很大的进展, 未来可以深入探究天然降血糖成分的分子机制, 寻找更加创新的治疗策略, 并加强临床实验以验证其在人体内的安全性和有效性。

关键词: 食药资源; 糖尿病; 协同作用; 降血糖机制

文章编号: 1673-9078(2025)02-373-384

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2025.2.0115

Research Progress on the Hypoglycemic Effect and Mechanism of the Components from Food and Medicinal Resources

CAO Rong¹, CHAI Yangyang^{1,2*}

(1. College of Life Sciences, Northeast Forestry University, Harbin 150040, China)

(2. Key Laboratory of Forest Food Resources Utilization of Heilongjiang Province, Harbin 150040, China)

Abstract: Recently, the incidence of diabetes mellitus has been increasing year by year, and the duration of western drug treatment is short though there are many adverse reactions. Therefore, the development of natural hypoglycemic ingredients with high efficiency and low toxicity has become a hot research field. In this paper, we reviewed the individual hypoglycemic effects of common active ingredients such as polysaccharides and saponins in natural food and drug resources, summarized their synergistic hypoglycemic effects with other hypoglycemic substances, and reviewed the hypoglycemic mechanisms of the components in food and drug resources in four aspects, namely, promotion of insulin secretion, enhancement of insulin sensitivity, improvement of glucose metabolism, inhibition of glucose absorption, and modulation of intestinal flora, to provide a basis for the development of hypoglycemic agents with biological activities. Much progress has been made in the development of hypoglycemic active ingredients, and in the future, the molecular mechanism of natural hypoglycemic ingredients can be explored in depth to discover more innovative therapeutic strategies, and to strengthen the clinical trials to verify their safety and efficacy in the human body.

Key words: food and medicine resources; diabetes mellitus; synergy; hypoglycemic mechanism

引文格式:

曹蓉, 柴洋洋. 食药资源成分降血糖作用及机理研究进展[J]. 现代食品科技, 2025, 41(2): 373-384.

CAO Rong, CHAI Yangyang. Research progress on the hypoglycemic effect and mechanism of the components from food and medicinal resources [J]. Modern Food Science and Technology, 2025, 41(2): 373-384.

收稿日期: 2024-01-24

基金项目: 国家自然科学基金项目 (32000252); 国家重点研发计划项目 (2022YFD1600500)

作者简介: 曹蓉 (2001-), 女, 本科生, 研究方向: 食品科学, E-mail: caorong2001@nefu.edu.cn

通讯作者: 柴洋洋 (1986-), 女, 博士, 副教授, 研究方向: 植物资源精深加工和功能食品开发, E-mail: chaiyang824@163.com

糖尿病是一种慢性代谢功能异常疾病，患者往往表现出血糖高于正常水平，长期的高血糖会对眼、足、肾和心血管等造成损害，可引起肾衰竭、失明、心血管疾病和糖尿病性肝病等多种糖尿病并发症^[1]，严重时可致死。目前临床上糖尿病的治疗以化学药物为主，常用的有格列本脲、二甲双胍、吡格列酮、阿卡波糖等，口服降糖药的降糖效果确实显著，但会带来低血糖、体重增加、不良肠胃反应、肝肾毒性和抗体抗药性等毒副作用，如二甲双胍和磺脲类药物联合治疗可能会增加心血管并发症发生的风险^[2]；使用胰岛素药物通常会因暂时或持续的胰岛素浓度过高而导致体质量增加，对心血管产生不利影响，从而使疾病恶化^[3]。现代医学中使用的降血糖药物存在着药物依赖性、耐药性等诸多问题，并且产生可能的医疗并发症以及高昂的治疗费用，而天然产物衍生的药物具有较低的毒性和副作用^[4]，非药物治疗的趋势正在增加。

食药资源是指广泛存在于自然界中可药食两用的植物资源，具有潜在的药用价值和保健作用。这些资源通常包含多种化学成分，如多糖、黄酮类化合物、生物碱、多肽等，它们被认为对人类健康有积极的影响。大众对糖尿病的认知程度逐渐加深，

预防意识不断提高，将食药物质引入到合理膳食中更容易被人接受，有助于预防糖尿病。如李伟等^[5]以蓝靛果、黄精和桦树茸为主要原料，通过动物试验最终研制出了一种新型降糖保健品。与化学药物相比，从食药资源中提取的天然降血糖成分具有毒副作用小、温和持久的优点，能有效改善患者血糖和糖化血红蛋白水平及生活质量^[6]，其降血糖机制有多靶点、多途径和多通路网络效应等特点。

从天然食药资源中提取活性降血糖成分的研究越来越深入，很多食药资源中的多糖、皂苷、黄酮等活性成分已被证实具有降血糖作用^[7]，除了研究单一活性物质的降血糖作用机制外，研究者们也开始重视两种或多种降血糖活性成分联合使用对血糖的调节效果，食药资源联合使用的降糖作用具有很大的研究空间。本文通过收集近年来大量与食药资源降血糖相关的文献资料，对几种食药资源活性成分的降血糖作用、食药资源成分的联合降血糖以及降血糖机制等方面的研究进行了综述，旨在为食药资源的精深加工和深度开发利用提供依据，为今后研究预防糖尿病和控制血糖的方法提供新思路。

表1 具有降血糖活性多糖的降糖机制

Table 1 Hypoglycemic mechanisms of polysaccharides with hypoglycemic activity

研究目标	单糖组成	试验模型	主要降血糖机制	文献
山茱萸 (<i>Cornus officinalis</i>) 多糖	甘露糖、半乳糖醛酸、葡萄糖、木糖、半乳糖和阿拉伯糖	RIN-m5f 细胞、STZ 诱导的高血糖小鼠	对 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶的抑制作用，促进胰岛 β 细胞增殖、增加胰岛素分泌	[12]
羊栖菜 (<i>Sargassum fusiforme</i>) 多糖	葡萄糖、甘露糖、半乳糖、葡萄糖醛酸、岩藻糖	HepG2 细胞模型	减弱由脂质堆积引起的胰岛素抵抗，抑制 α -葡萄糖苷酶的活性，调节肠道微生物群	[13,14]
桑黄 (<i>Sanghuangporus spp.</i>) 多糖	葡萄糖	IR-HepG2 细胞模型	调节肝脏糖代谢两种关键酶——己糖激酶和丙酮酸激酶	[15]
铁皮石斛 (<i>Dendrobium officinale</i>) 多糖	甘露糖、葡萄糖、核糖、鼠李糖、阿拉伯糖、木糖、半乳糖	高脂高糖小鼠	降低 HFD/STZ 诱导的糖尿病小鼠的血清胰高血糖素水平，减少与 GCGR 的结合，减少蛋白激酶 A 的表达，进一步抑制 cAMP-PKA 信号通路，促进糖原合成，改善肝糖原结构的稳定性并且减轻肝组织病理改变和微泡脂肪改变，减轻 HFD/STZ 糖尿病小鼠的胰岛损伤	[16,17]
灵芝 (<i>Ganoderma lucidum</i>) 多糖 F31	葡萄糖、甘露糖、木糖、阿拉伯糖和半乳糖	db/db 小鼠模型、3T3-L1 细胞模型	在 db/db 小鼠模型中下调了腺苷、半乳糖醇和甘油磷酸胆碱，上调了精氨酸、脯氨酸、花生四烯酸、肌酸、天冬氨酸、亮氨酸、苯丙氨酸和鸟氨酸 8 种关键化合物，通过增加 Caspase-3、Caspase-6 和 Bax、降低 Bcl-2，来促进附睾脂肪中的细胞凋亡，在 3T3-L1 前脂肪细胞上，F31 通过降低线粒体膜电位来诱导细胞早期凋亡	[18,19]

1 食药资源降血糖活性成分

1.1 多糖类

1.1.1 多糖降血糖活性研究

多糖是维持人体健康的重要成分。多糖具有多种生物和药理活性，有很高的应用价值，如免疫调节、抗肿瘤、抗氧化、抗衰老及降血糖作用。多糖的降血糖活性与多糖的分子结构、分子量、单糖组成及其摩尔比、溶解度等有关。有研究指出，多糖可以通过调控相关消化酶活性^[8]，常见的有抑制 α -葡萄糖苷酶和 α -淀粉酶活性的作用^[9]，调节肝脏糖代谢、促进肝糖原合成、改善肠道微生物菌群^[10,11]等作用从而表现降血糖活性，也可直接调节胰岛 β 细胞活性，增加胰岛素敏感性，提高胰岛素浓度，增强抗氧化应激来发挥降血糖作用。表1总结了部分具有降血糖活性的多糖的单糖组成及主要降糖机制。

从多糖结构来看，绝大部分具有降血糖作用的多糖都含有葡萄糖、甘露糖和半乳糖，个别单糖的缺失和增加会对降血糖活性产生影响。Wang等^[12]研究发现山茱萸多糖中半乳糖醛酸的存在会促进RIN-m5f的细胞增殖和胰岛素分泌。桑黄多糖中仅含有葡萄糖但仍对肝脏糖代谢有较好效果^[20]。从高等植物、蘑菇和藻类等自然资源中提取的多糖在糖尿病治疗中都具有巨大的应用潜力，并为未来发现和开发具有医疗价值的新型化合物提供了丰富的来源。

1.1.2 多糖与其他降血糖成分协同作用研究

不同降血糖成分之间的协同效果取决于他们之间的相互作用，各成分间不同浓度的复配所产生的效果不同。多糖类化合物由于其广受性常常与其他物质联合用于糖尿病的预防与治疗。在一项试点随机临床试验中发现双心护理联合海藻多糖能使冠心病和糖尿病患者血糖水平和病变发生率低于单独的海藻多糖治疗^[21]。四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠通过刺五加与二甲双胍联合使用能够降低血糖、血脂、总胆红素和尿素水平，还能增加体重、促进肝糖原形成、提高超氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione Peroxidase, GPX)水平，实验结果表明两者协同能使糖尿病大鼠的某些病理生理参数

恢复到正常水平^[22]。

发酵巴戟天的多糖和寡糖有较好的抑制 α -葡萄糖苷酶和 α -淀粉酶活性的作用，其多糖和寡糖联合使用时，随着药物作用浓度增大，联合作用指数(Combination Index, CI)减小，促进IR-HepG2细胞中葡萄糖的消耗。表明复配后会随着浓度的增大使协同作用更加显著^[23]。灵芝多糖联合菊粉可增加骨骼肌中p85、葡萄糖转运体的表达，促进骨骼肌细胞吸收大量葡萄糖，达到降糖的目的^[24]。黄芪多糖与二甲双胍联用，比二甲双胍单独治疗更加能够促进胰岛素的分泌，从而具有更好的降糖效果^[25]。灵芝多糖^[26]、枸杞多糖^[27]与二甲双胍联用也可到达降血糖的效果。李瑞刚^[28]利用高脂多糖联合链脲佐菌素(Streptozotocin, STZ)建立糖尿病大鼠模型，研究表明红参多糖和人参皂苷Rb1单独给药的降血糖活性相对较差，协同给药时随着红参多糖含量的增加，协同降血糖作用增加。Li等^[29]发现人参多糖可以通过抑制中间生物转化产物G-LXXV和G-XVII的形成来改变人参皂苷Rb1的生物转化途径，简化了人参皂苷Rb1的生物转化途径。

1.2 皂苷类

1.2.1 皂苷降血糖活性研究

皂苷是由三萜或螺旋甾烷组成的糖苷，广泛分布于单子叶植物和双子叶植物中^[30]，如人参、黄精、三七等。皂苷具有抗胃肠道疾病、抗炎症、抗癌、免疫调节和降血糖等多种功效，被广泛应用于药物和保健品制造中。皂苷的降糖作用是通过多种途径实现的，具有良好的靶点和手段。皂苷不仅能够直接刺激胰岛素分泌、提高胰岛素水平维持正常血糖，还能抑制肠道对糖分的吸收、调节血脂、改善糖耐受能力，具有显著的降血糖作用(表2)。

除植物性食药资源中的皂苷活性成分被证明有降血糖效果外，一些海洋动物中的天然活性物质也存在降血糖功效，如在Barky等^[38]的研究中发现海参中的皂苷类化合物使链脲佐菌素诱导的大白鼠异常生化参数正常化，并能保留胰腺组织内胰岛细胞的正常组织学结构。皂苷作为一种天然活性成分，其降糖机制多样，可以增加肝糖原含量，抑制肝糖原活性、提高机体抗氧化活性等，食药资源中的皂苷作为抗糖尿病药物的天然来源具有重要的研究价值和诱人的发展前景。

表 2 皂苷对降血糖的作用和机制

Table 2 The role and mechanism of saponins on hypoglycemia

研究目标	实验对象	功效	降血糖机制	文献
西洋参 (<i>Panax quinquefolius</i>) 丙二酞基人参皂苷	高脂饮食联合 STZ 诱导 T2DM 小鼠模型	提高葡萄糖耐受能力, 改善机体胰岛素抵抗, 改善肝脏组织的外观形态, 并且减轻肝脏、胰岛等组织病理性损伤	激活 PI3K/Akt 信号通路, 激活 AMPK/ACC 信号通路, 诱导 ACC 磷酸化增加, 提高 GLUT4 蛋白的表达水平	[31]
人参 (<i>Panax ginseng</i>) 皂苷 Rk3 和 Rh4	HFD/STZ 诱导 T2DM 小鼠模型	改善胰岛素敏感性、改善糖脂代谢紊乱; 改善 β 细胞功能, 促进胰岛素分泌	激活 AMPK/Akt 信号通路抑制肝脏糖异生; 诱导胰岛组织 Nrf2 的核移位, 激活 HO-1、NQO1 和 GCLC 的表达, 抑制胰岛的氧化损伤	[32]
茶籽皂苷	STZ 诱导的 T2DM 小鼠模型	有效降低血糖, 修复糖尿病小鼠胰岛、肝脏组织细胞形态, 改善葡萄糖耐受	—	[33]
人参皂苷 Rb1	HFD/STZ 诱导的雄性大鼠, Caco-2 细胞	改善胰岛素敏感性, 肝脏质量和肝脏甘油三酯含量降低	减少脂肪堆积, 抑制细胞脂肪分解	[34]
黄精 (<i>Polygonatum sibiricum</i>) 皂苷	HepG2 细胞, STZ 诱导的 ICR/昆明雄性小鼠	缓解 HepG2 细胞的胰岛素抵抗, 初步改善肝细胞损伤, 降低了糖尿病小鼠的血糖水平	促进 IR-HepG2 细胞胞内糖原的合成, 增强己糖激酶和丙酮酸激酶活性, 降低血清脂多糖和糖化血红蛋白水平, 促进 GLUT-4 的作用, 并激活 GSK-3 β 和糖原合成酶蛋白, 调节小鼠肠道微生物群	[35,36]
黄芪 (<i>Astragalus membranaceus</i>) 皂苷 IV	HepG2 细胞, STZ 诱导的昆明雄性小鼠	改善 T2DM 小鼠血脂、血糖、胰岛素抵抗及氧化应激水平的异常	调节肠道菌群, 调节 AMPK/SIRT1 和 PI3K/AKT 信号通路	[37]

1.2.2 皂苷与其他降血糖成分协同作用研究

皂苷类化合物降血糖能力强, 能与其他化合物协同作用以达到更佳的效果。除与多糖协同外, 于海坤等^[39]将苦瓜皂苷、乳清蛋白胃蛋白酶水解物 (Whey Protein Pepsin Hydrolysates, WPPHs) 和乳清蛋白胰蛋白酶水解物 (Whey Protein Trypsin Hydrolysates, WPTHs) 进行复配, 通过体外消化模拟试验发现, 当两者的复配体积比为 1:1 时, 有协同抑制二肽基肽酶 (Dipeptidyl Peptidase-IV, DPP-IV) 活性作用, 并且协同的抑制效果显著高于两者单纯累加, 该研究有利于促进 DPP-IV 抑制类降血糖功能性产品的研发。正如前面所提到的, 海参皂苷对于改善葡萄糖代谢紊乱有着显著作用, 但是由于海参本身存在的毒素限制了其在降血糖方面的应用。然而, 与富含二十碳五烯酸的磷脂协同作用能通过多种机制缓解肥胖相关的胰岛素抵抗问题, 包括显著抑制吞噬细胞对白色脂肪组织的浸润、降低炎症因子水平、减少肝糖异生、增加肝糖原的合成以及促进葡萄糖的摄取, 从而多方面缓解肥胖相关的胰岛素抵抗^[40]。苦瓜皂苷与小檗碱 (Berberine, BBR) 联合能够降低糖尿病机体中总胆固醇 (Total Cholesterol, TC)、甘油三酯 (Triglyceride, TG), 明显改善耐糖量, 降低 2 型糖尿病 (Diabetes Mellitus

Type 2, T2DM) 机体内血糖水平, 其降糖效果高于单独苦瓜皂苷干预, 说明皂苷与 BBR 协同降糖效果显著^[41]。另有研究表明, 苦瓜皂苷、南瓜多糖和苦荞黄酮联用能够显著提高 HepG2/IR 细胞的活性, 降低葡萄糖耗量, 有良好的降糖效果, 且苦瓜皂苷联合南瓜多糖或者苦荞黄酮使用能够更好地改善细胞活性, 优于单一成分的效果^[42]。

1.3 黄酮类化合物

1.3.1 黄酮类降血糖作用研究

黄酮类化合物是以 2-苯基色原酮为基本骨架衍生的一类黄色色素, 在植物中广泛存在。黄酮类化合物有良好的抗氧化、抗炎、抗癌、降血脂、降血糖和清除自由基作用, 黄酮类化合物具有不同程度的聚合、共轭和羟基化等化学反应, 其治疗效果常与结构相关。动物模型和体外研究表明其具有预防糖尿病及其并发症的能力, 并且作用时间持久, 其降血糖主要机制包括促进胰岛素分泌、提高胰岛素敏感性、抑制糖异生、抵抗脂质过氧化和影响 β 细胞功能等^[43]。芦丁、异黄酮、花青素等被认为是黄酮类化合物中具有较强降血糖作用的代表性物质。

芦丁又称槲皮素-3-O-芦丁苷。通过减少小肠对碳水化合物的吸收、增加组织对葡萄糖的摄入, 发

挥抗糖尿病作用。芦丁能够改善 T2DM 患者的代谢参数、脑源性神经营养因子以及炎症和氧化应激因子^[44]。研究表明, 丛生竹麻竹提取物中的芦丁能够下调 db/db 小鼠的葡萄糖-6-磷酸酶 (Glucose 6-phosphate, G6P) 和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 1 的表达来激活 AKT 信号通路并减少葡萄糖产生^[45]。Sapna 等^[46]利用高葡萄糖刺激 Caco 细胞, 后经黄酮处理, 结果表明, 黄酮处理可以增加细胞活力并减少细胞对葡萄糖的摄取。黄芩中提取的黄芩素不仅有抗炎、降血脂的功效, 研究证明其能改善糖代谢、激活胰岛素信号通路^[47], 在治疗糖尿病中发挥有效作用。大多数研究表明, 许多天然黄酮类化合物在预防糖尿病和降血糖方面具有显著效果, 但其作用机制和副作用尚需进一步阐明。

1.3.2 黄酮类化合物与其他降血糖成分协同作用研究

黄酮类化合物与其他降血糖成分的协同作用可以增强降血糖效果, 有望成为降血糖的新策略。桑枝黄酮和黄芩素分别与 1-DNJ 联用可协同对 α -葡萄糖苷酶产生抑制, 降低血糖^[48]。研究发现芦丁与维生素 C 协同能通过降低空腹血糖变化百分比以及改善低密度脂蛋白胆固醇和总胆固醇水平使 T2DM 患者的生活质量和身体功能得到显著改善^[49]。

1.4 其它

除上述三种生物活性成分外, 从食药资源中提取的其他成分也具有降血糖作用。一些研究发现, 西红花水提物能够降低男性 T2DM 患者肌钙蛋白 T 和心型脂肪酸蛋白结合水平, 提高 GPX 活性^[50], 其水醇提取物对 T2DM 患者具有保护肾脏和肝脏的作用^[51,52]。玫瑰多酚和甘薯茎叶多酚能增强糖原合成和葡萄糖代谢相关酶的活性, 此外, 桑叶生物碱也有很好的降糖效果^[53,54]。血糖控制不佳的 T2DM 患者接受 BBR 治疗后, 降低了受试者的糖化血红蛋白, 改善了他们的胰岛素抵抗^[55]; BBR 还具有低胃肠道吸收和高安全性, 不良反应少, 人体耐受能力强^[56]。

动物实验中, 有研究表明 BBR 与益生元联合使用可持续降低糖尿病 db/db 小鼠的 FBG, 改善糖耐量, 维持肠道屏障完整性^[57], Cao 等^[58]的研究证实了这一点。Dong 等^[59]建立小鼠肠道微生物的体外模型将黄芩素和阿卡波糖联合使用, 发现两者合用通过降低淀粉水解产物中残留淀粉的比例和减少

阿卡波糖的用量来降低产气量, 进而降低与产气相关的肠道细菌相对丰度的机制降低糖尿病前期发展为 T2DM 的风险。赵梦雅^[60]在体外实验分析苦荞 D-手性肌醇与多酚类化合物协同降糖作用时发现, D-手性肌醇与多酚能协同抑制 α -葡萄糖苷酶活性, 增加胰岛素抵抗细胞葡萄糖消耗量, 降低胞内葡萄糖产生, 减少糖异生, 增加糖原合成。二甲双胍和 BBR 对治疗糖尿病有协同作用, 其作用机制在于显著改变肠道微生物群的组成^[61], 使糖尿病小鼠的肝糖原恢复到健康小鼠的稳定结构, 通过 cAMP/PKA 信号通路降低了糖尿病肝脏中的糖原磷酸化酶 (Glycogen Phosphorylase, GP) 水平, 并降低了 GP 与 db/db 小鼠糖原的亲合力, 减缓肝糖原的降解, 改善血糖稳态, 对糖尿病的治疗有良好的效果。

2 食药资源成分降血糖作用主要机理

2.1 促进胰岛素分泌

胰岛素作为一个关键激素, 在调节血糖水平中起到至关重要的作用, 胰岛素在体内的合成、分泌作用受到严格调节。胰岛素分泌不足是引发高血糖的主要因素之一, 胰岛素的缺失或功能异常会导致糖尿病等代谢疾病的发生。因此, 胰岛素的生物学研究和临床应用具有重要的医学意义。某些天然活性成分可以通过刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素, 延长 β 细胞寿命、抑制 β 细胞凋亡, 保护胰岛 β 细胞结构和功能等途径促进胰岛素分泌, 增加胰岛素在体内的含量。

2.1.1 刺激 β 细胞分泌胰岛素

各种天然活性成分已经被证明可以直接刺激胰岛素的分泌, 这些成分可能通过与胰岛 β 细胞上的特定受体结合, 触发细胞内信号通路, 促进胰岛素的合成和释放^[62]。天然活性成分还可以刺激 β 细胞内的钙离子流入, 钙离子通道的激活会导致细胞内钙离子浓度升高, 从而促进胰岛素的释放^[63]。苦瓜中的提取物具有显著降低血糖作用, 有研究发现苦瓜具有类胰岛素功能, 能直接促进胰岛素分泌, 并与胰岛素受体相互作用, 显示出完全替代治疗的潜力^[64]。胰高糖素样肽-1 (Glucagon-Like Peptide-1, GLP-1) 是在活性成分消化刺激后由肠道分泌的一种多肽类激素, 这种天然活性成分通过 GLP-1 受体刺激 β 细胞分泌胰岛素, 参与人体内血糖平衡调节^[65]。黄连的主要活性成分 BBR 靶向结合胰岛 β

细胞上的 KCNH6 蛋白, 与 KCNH6 蛋白分子特异性结合并显著加速通道闭合, 进而抑制 KCNH6 通道电流, BBR 在高糖条件下直接和急性地促进 β 细胞的胰岛素胞吐作用, 增加胰岛素的分泌^[66], 临床试验证实 BBR 不影响正常人群的基础胰岛素分泌, 它是一种葡萄糖依赖的胰岛素促分泌剂, 用于治疗糖尿病而不引起低血糖^[67]。

2.1.2 抑制 β 细胞凋亡

1 型和 2 型糖尿病都涉及到 β 细胞质量的恶化^[68]。一项研究表明, β 细胞质量减少 40% 就足以在 20 岁时引起糖尿病的临床症状^[69]。糖尿病患者的 β 细胞质量减少, 其背后的原因是 β 细胞凋亡增加^[70]。在 T2DM 的发病过程中, β 细胞质量和功能的丧失是由于 β 细胞逐渐去分化为类似于内分泌祖细胞的结果, 去分化最近被确定为导致 β 细胞衰竭的主要过程之一^[71], 类泛素蛋白修饰分子 (Small Ubiquitin-like Modifier, SUMO) 化修饰失调可能导致 T2DM 中 β 细胞衰竭^[72], C/EBP 同源蛋白 (C/EBP Homologous Protein, CHOP) 缺乏改善了 ERK5 抑制介导的 STZ 诱导的高血糖和胰岛 β 细胞凋亡的恶化^[73], 神经支配与 β 细胞之间也存在直接相互作用^[74], 胰岛 β 细胞在葡萄糖、细胞因子、ER 应激和磺脲类等各种刺激下发生细胞凋亡。人的 β 细胞复制似乎主要发生在出生后不久, 在儿童早期发现的 β 细胞数量可能接近于在余生中保留的全部 β 细胞数^[75]。抑制 β 细胞死亡的小分子可能具有治疗潜力, 可作为传统糖尿病疗法的辅助手段^[76]。

食药资源活性成分可以通过调节细胞凋亡相关蛋白的表达, 抑制凋亡信号通路的激活, 从而减少 β 细胞的凋亡。青钱柳的叶子提取物通过调节 MAPK 和 Akt 途径防止糖尿病小鼠胰岛 β 细胞凋亡, 发挥强大的降血糖作用, 用 STZ 刺激 NIT-1 细胞建立的一种体外胰岛 β 细胞凋亡模型经过干预后, 实验数据表明青钱柳提取物对 STZ 诱导的 NIT-1 细胞凋亡的保护作用也是通过调节这两个信号通路介导的^[77]。白藜芦醇治疗可降低 db/db 小鼠肾小管细胞的 β 细胞凋亡并减弱 ER 应激^[78], 大豆肽 Vglycin 通过促进 β 细胞的增殖、抑制细胞的凋亡和去分化对糖尿病的防治产生积极作用^[79]。

2.1.3 保护胰岛细胞功能

胰岛 β 细胞的主要功能是合成、储存和分泌适量胰岛素以维持正常血糖^[80], 胰岛 β 细胞还具有感知血液中的葡萄糖浓度变化的能力。胰岛 β 细胞功

能障碍是 T2DM 发病的主要因素。T2DM 患者的胰岛 β 细胞功能平均每年下降 2%, 病程超过 2 年的患者显著下降^[81]。胰岛 β 细胞功能障碍的机制十分复杂, 包括慢性非特异性炎症反应、氧化应激、内质网应激和线粒体功能障碍等^[82-85]。此外, 多个易感基因的变异与胰岛 β 细胞功能障碍密切相关^[86]。

食药资源的多种天然活性成分具有良好的抗氧化、抗炎活性; 例如维生素 C、维生素 E、多酚类化合物等作为抗氧化剂可以中和自由基, 减轻氧化应激对 β 细胞的损伤, 保护细胞膜和细胞器免受氧化损伤^[87-89]; 黄酮类化合物具有抗炎功效, 可以减轻炎症反应, 降低胰岛 β 细胞受到炎症损伤的风险, 维护细胞的正常功能^[90]。琥珀酰聚糖 riclin 通过调节巨噬细胞对 1 型糖尿病 (Type 1 Diabetes Mellitus, T1DM) 小鼠 Th2 和 Th1 分化的影响来恢复 β 细胞功能, 预防 T1DM 模型中 β 细胞免疫损伤^[91]。南瓜多糖可以通过抑制 NF- κ B mRNA 过表达和下调 iNOS mRNA 表达引起的 NO 水平降低, 对 STZ 损伤的胰岛 β 细胞有明显的保护作用, 可以提高细胞的存活率并降低细胞损伤的程度, 最终降低胰岛中细胞损伤, 并增加胰岛 β 细胞数量, 从而对 STZ 受损的胰岛 β 细胞发挥保护作用^[92]。

2.2 提高胰岛素敏感性

当细胞对胰岛素的敏感性降低时, 就会出现胰岛素抵抗, 这导致细胞对胰岛素的响应减弱, 葡萄糖不能有效进入细胞, 导致血糖升高, 从而存在发展为糖尿病的风险。胰岛素受体是一种位于细胞膜上的蛋白质, 激活的胰岛素受体磷酸化特定的下游信号蛋白, 启动一系列信号传导通路, 最终导致葡萄糖的摄取、利用和存储^[93]。葡萄糖转运体 (Glucose Transporter, GLUT) 在细胞膜上调节葡萄糖的进出, 从而影响细胞内外的葡萄糖浓度平衡, GLUT 在维持正常的胰岛素敏感性方面起着关键作用^[94]。GLUT-4 是一种在脂肪细胞和肌肉细胞中表达的葡萄糖转运体, 在胰岛素的作用下从细胞内转移到细胞膜上, 促进葡萄糖进入细胞^[95]。GLUT-4 表达增多会增加细胞对胰岛素的敏感性, 更好调节葡萄糖进入细胞。

食药资源中天然活性成分可以改善细胞对胰岛素的敏感性, 增加细胞对胰岛素的响应, 使胰岛素能更有效地促进葡萄糖进入细胞, 从而降低血糖水平。已有研究表明, 香芹酚可通过增加胰岛素受体水平来提高靶细胞对胰岛素的敏感性^[96]。其次, 一

些活性成分在胰岛素与其受体结合后发挥作用，以改善信号转导过程。黄精多糖可减少炎症细胞因子的分泌，促进 IR-3T3-L1 脂肪细胞 GLUT-4 的表达和葡萄糖的摄取，减轻 3T3-L1 脂肪细胞的胰岛素抵抗^[97]。

2.3 改善糖代谢，抑制糖吸收

糖代谢涉及到葡萄糖在体内的分解、合成和储存等过程。其中包括糖酵解、糖异生、戊糖磷酸途径、糖原合成、糖原分解^[98]和胰岛素调节等过程。胰岛素是调节糖代谢的关键激素，它促进细胞对葡萄糖的摄取和利用，抑制糖异生^[99]。糖吸收是指在消化道中将葡萄糖从食物中吸收到血液中的过程，肠道中的葡萄糖通过 GLUT 被吸收到肠上皮细胞，进而进入血液循环。一些药物和天然成分可以影响糖分子的吸收速度，如 α -葡萄糖苷酶抑制剂可以减缓碳水化合物消化，抑制糖吸收，从而降低血糖水平并维持健康^[100]。

2.3.1 抑制 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶活性

1,4- α -D-葡聚糖水解酶，通常被称为 α -淀粉酶^[101]。葡萄糖苷酶是生物体内糖代谢途径中的重要成员之一。在人体中， α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶参与膳食淀粉和糖分解成葡萄糖的过程。两种酶的功能异常会导致糖尿病的出现，同时 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶也是多种药物与抑制剂治疗糖尿病的关键靶点，用以维持人体内正常糖代谢。食药资源中天然来源的多糖、黄酮类化合物、多酚类化合物已被证实能够抑制 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶活性^[101-103]，从而缓解胰岛素抵抗并降低血糖含量，例如，金银花浆果多糖对 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶具有显著的抑制作用，并显示出竞争性抑制动力学^[104]。

2.3.2 提高关键酶活性

肝脏在维持代谢稳态方面起着关键作用，调节葡萄糖的正常摄取和合成，这些过程可以在细胞内划分为储存、氧化和分泌途径，对调节血糖水平起着重要作用。在调节肝脏糖代谢中发挥主要作用的关键酶有葡萄糖激酶 (Glucokinase, GK)、G6P 和丙酮酸激酶 (Pyruvate Kinase, PK)。GK 是己糖激酶家族的成员，在肝脏中，GK 通过将葡萄糖转化为糖原控制血糖^[105]。GK 有三种构象，其中封闭形式和开放形式分别对应于开放式接收状态和封闭式处理状态，是决定葡萄糖是否转化为葡萄糖-6-磷酸

的两种状态^[106]。PK 的激活被预测会诱发代谢短路，这将对肝脏和其他组织产生有利的影响^[107]。给予富含花青素的黑莓汁使 STZ 处理的 Wistar 大鼠 G6P 升高程度降低，葡萄糖激酶活性明显升高，有利于葡萄糖的正常代谢^[108]。研究发现，桑叶中的生物碱、黄酮和多糖单独治疗 T2DM 时可以提高 PK 和丙氨酸氨基转移酶的水平，显著降低 TG 和 TC 的水平，调节葡萄糖、氨基酸和脂质代谢。

2.3.3 增加肝糖原含量

糖原合成是人体肝脏中葡萄糖利用的主要途径，葡萄糖可以直接或间接合成肝糖原，糖原分解和糖原合成都受到复杂的调节机制的影响；一个有用的简化是将葡萄糖视为肝糖原分解的主要抑制因子，将胰岛素视为体内肝糖原合成的主要激活因子^[109]。在糖耐量受损的患者中，将葡萄糖储存为糖原的能力降低^[110]。食药资源成分能够提高糖耐量，增加糖原含量，并抑制糖原分解。大多数活性成分通过调节糖代谢的相关途径和通路信号来增加肝糖原含量，人体内肝糖原含量受多种因素调节。

2.4 调控肠道菌群

之前的研究已经表明，宿主与肠道微生物之间是一种互惠互利的共生关系^[111]。Zhang 等^[112]的研究发现糖尿病前期和 T2DM 患者的肠道微生物组失衡，并且在属和纲水平上与正常人群不同，属水平的普雷沃氏菌和 *Alloprevotella* 相对丰度显著高于正常水平；其他研究证明糖尿病患者肠道内长双歧杆菌、*Coprobacillus* 和特异韦荣菌出现显著降低，罗氏菌属、卟啉单胞菌属水平显著升高，肠道微生物群的组成和多样性可能在人类糖尿病的病因中发挥作用^[113]。Yang 等^[114]通过对肠道菌群和临床指标的深入分析，发现基于肠道菌群的糖尿病诊断甚至优于基于空腹血糖的糖尿病，并且首次建立了结合临床指标的糖尿病患者肠道菌群诊断模型。多糖、皂苷等已被证实具有调节肠道菌群的作用^[13,14,36]。

3 总结与展望

食药资源成分的开发在糖尿病治疗方面具有巨大的潜力，作为一种慢性代谢性疾病，糖尿病目前尚无法被完全根治，通常需依赖长期药物治疗。饮食干预是治疗这种疾病最基本和最重要的治疗策略。食药资源成分作为一种低成本、高安全性、疗

效稳定的策略,在预防和治疗糖尿病方面具有重要意义。本文综述了食药资源降血糖作用的活性成分及其作用机制。多糖、皂苷和黄酮等活性成分一直是研究的热点,其降血糖的主要机制包括促进胰岛素分泌、提高胰岛素敏感性、改善糖代谢,抑制糖吸收和调控肠道菌群。此外,为了评估活性成分的联合功效,本文还报道了与其他降血糖物质协同的降糖效果。食药资源中的活性成分因其来源广泛且安全,已被广泛应用于开发降血糖保健食品。这些产品的剂型主要包括片剂、胶囊剂、颗粒剂和口服液。例如青钱柳经深加工制备成颗粒冲剂,已被证明对糖尿病患者的血糖控制具有显著作用^[115]。另外,在148种含有黄芪的辅助降血糖保健品配方中,黄芪、黄芪提取物和葛根是应用最广泛的三种药物成分^[116]。多通路多靶点为糖尿病的治疗提供更多可能性,食药资源中的天然活性成分联合降糖保健品及药物的研究有很广阔的发展前景。

近年来的研究进展为进一步研究食药资源在药物应用中的潜力奠定了基础。然而,糖尿病的发病机制与许多因素有关,仍具有不确定性。因此,在开发有效的化合物用于降糖治疗时,应充分考虑各种食药资源活性成分降糖作用的特点和益处。克服慢性疾病是一项重要的任务,未来应加强多学科和跨学科的合作,综合利用生物、化学等技术手段对食药资源活性成分的功能及作用机理进行深入研究,推动天然降糖成分及其协同作用的研究和应用,使食药资源成分的使用达到天然、安全、高效,成为治疗糖尿病的新手段,为其在医药和功能食品领域的市场化应用提供依据。

参考文献

- [1] MADDALONI E, MORETTI C, MIGNOGNA C, et al. Adult-onset autoimmune diabetes in 2020: An update [J]. *Maturitas*, 2020, 137: 37-44.
- [2] GEBRIE D, GETNET D, MANYAZEWA T. Cardiovascular safety and efficacy of metformin-SGLT2i versus metformin-sulfonylureas in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Scientific Reports*, 2021, 11(1): 137.
- [3] RUSSELL-JONES D, KHAN R. Insulin-associated weight gain in diabetes--causes, effects and coping strategies [J]. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 2007, 9(6): 799-812.
- [4] PATLE D, VYAS M, KHATIK GL. A review on natural products and herbs used in the management of diabetes [J]. *Current Diabetes Reviews*, 2021, 17(2): 186-197.
- [5] 李伟,牟书才,王海峰,等.一种协同降糖组合物以及一种降糖保健品:中国,202310120523.9[P].2023-5-5.
- [6] WEI J P, WANG Q H, ZHENG H J, et al. Research progress on non-drug treatment for blood glucose control of type 2 diabetes mellitus [J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 2018, 24(10): 723-727.
- [7] CHANU NR, GOGOI P, ALOM BARBHUIYA P, et al. Natural flavonoids as potential therapeutics in the management of diabetic wound: a review [J]. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2023, 23(8): 690-710.
- [8] SHAO T L, YUAN P C, ZHU L, et al. Carbon nanoparticles inhibit A-glucosidase activity and induce a hypoglycemic effect in diabetic mice [J]. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 2019, 24(18): 3257-3266.
- [9] DAUB CD, MABATE B, MALGAS S, et al. Fucoidan from *Ecklonia maxima* is a powerful inhibitor of the diabetes-related enzyme, alpha-glucosidase [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 151: 412-420.
- [10] YUAN Y, ZHOU J I, ZHENG Y F, et al. Beneficial effects of polysaccharide-rich extracts from *Apocynum venetum* leaves on hypoglycemic and gut microbiota in type 2 diabetic mice [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2020, 127: 110182.
- [11] RU Y, CHEN X, WANG J, et al. Structural characterization, hypoglycemic effects and mechanism of a novel polysaccharide from *Tetrastigma hemsleyanum* Diels et Gilg [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019, 123: 775-783.
- [12] WANG D Y, LI C X, FAN W C, et al. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of a polysaccharide from *Fructus Corni* in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019, 133: 420-427.
- [13] JIA R B, LI Z R, WU J, et al. Physicochemical properties of polysaccharide fractions from *Sargassum fusiforme* and their hypoglycemic and hypolipidemic activities in type 2 diabetic rats [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 147: 428-438.
- [14] LI Z R, JIA R B, WU J, et al. *Sargassum fusiforme* polysaccharide partly replaces acarbose against type 2 diabetes in rats [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2021, 170: 447-458.
- [15] CHENG J W, SONG J L, WEI H L, et al. Structural characterization and hypoglycemic activity of an intracellular polysaccharide from *Sanghuangporus sanghuang mycelia* [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 164: 3305-3314.
- [16] LIU Y G, YANG L L, ZHANG Y, et al. *Dendrobium officinale* polysaccharide ameliorates diabetic hepatic glucose metabolism via glucagon-mediated signaling pathways and modifying liver-glycogen structure [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2020, 248: 112308.

- [17] 李杰,章金辉,叶庆生,等.大苞鞘石斛和铁皮石斛多糖提取及其免疫调节作用比较[J].中国食品学报,2019,19(1):89-95.
- [18] XIAO C, WU Q P, ZHANG J M, et al. Antidiabetic activity of *Ganoderma lucidum* polysaccharides F31 down-regulated hepatic glucose regulatory enzymes in diabetic mice [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2017, 196: 47-57.
- [19] JIAO J Q, YONG T Q, HUANG L H, et al. A *Ganoderma lucidum* polysaccharide F31 alleviates hyperglycemia through kidney protection and adipocyte apoptosis [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2023, 226: 1178-1191.
- [20] LV Q Y, LIN J R, WU X Y, et al. Novel active compounds and the anti-diabetic mechanism of mulberry leaves [J]. Frontiers in Pharmacology, 2022, 13: 986931.
- [21] HU Y L, WANG Y, AN F W, et al. The efficacy of double-heart nursing in combination with seaweed polysaccharide for patients with coronary heart disease complicated with diabetes: a pilot, randomized clinical trial [J]. Disease Markers, 2022, 2022:2159660.
- [22] FU J F, FU J F, YUAN J, et al. Anti-diabetic activities of *Acanthopanax senticosus* polysaccharide (ASP) in combination with metformin [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2012, 50(3): 619-623.
- [23] 黄少杰,罗志锋,陶倩,等.发酵巴戟天中多糖和寡糖降血糖作用研究[J].食品与发酵工业,2022,48(7):43-49.
- [24] 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]. The Journal of Nutritional Biochemistry, 2018, 57: 77-85.
- [25] 刘佳佳,李丹丹,赵翊,等.黄芪多糖联合二甲双胍对衰老糖尿病小鼠肝脏mRNA表达谱的影响及功能分析[J].时珍国医国药,2020,31(5):1043-1046.
- [26] 乔进,施凯,陈惠,等.灵芝多糖联合二甲双胍对2型糖尿病大鼠炎症因子及胸主动脉血管细胞黏附分子-1表达的影响[J].中南药学,2020,18(6):978-981.
- [27] 李冬娟,鹿丽,王月,等.枸杞多糖联合二甲双胍治疗2型糖尿病患者的疗效及对免疫功能的影响[J].中国老年学杂志,2017,37(14):3470-3472.
- [28] 李瑞刚.红参多糖对人参皂苷代谢的影响及其与人参皂苷协同降血糖作用的研究[D].长春:长春中医药大学,2019.
- [29] LI J, LI R G, LI N, et al. Mechanism of antidiabetic and synergistic effects of ginseng polysaccharide and ginsenoside Rb1 on diabetic rat model [J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2018, 158: 451-460.
- [30] LIU J, HENKEL T. Traditional Chinese medicine (TCM): are polyphenols and saponins the key ingredients triggering biological activities? [J]. Current Medicinal Chemistry, 2002, 9(15): 1483-1485.
- [31] 李嘉欣.西洋参花蕾中丙二酰基人参皂苷对2型糖尿病小鼠降糖作用及机制研究[D].长春:吉林农业大学,2021.
- [32] 刘瑶.人参皂苷Rk3/Rh4降糖作用及机制研究[D].西安:西北大学,2021.
- [33] 刘芷君,林玲,雷郑延,等.茶籽皂苷对链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠血糖的影响[J].食品科学,2020,41(19):179-184.
- [34] YU X Z, YE L F, ZHANG H, et al. Ginsenoside Rb1 ameliorates liver fat accumulation by upregulating perilipin expression in adipose tissue of db/db obese mice [J]. Journal of Ginseng Research, 2015, 39(3): 199-205.
- [35] CHEN Z F, LUO J Y, JIA M J, et al. *Polygonatum sibiricum* saponin exerts beneficial hypoglycemic effects in type 2 diabetes mice by improving hepatic insulin resistance and glycogen synthesis-related proteins [J]. Nutrients, 2022, 14(24): 5222.
- [36] LUO J Y, CHAI Y Y, ZHAO M, et al. Hypoglycemic effects and modulation of gut microbiota of diabetic mice by saponin from *Polygonatum sibiricum* [J]. Food & Function, 2020, 11(5): 4327-4338.
- [37] GONG P, XIAO X Y, WANG S, et al. Hypoglycemic effect of astragaloside IV via modulating gut microbiota and regulating AMPK/SIRT1 and PI3K/AKT pathway [J]. Journal of ethnopharmacology, 2021, 281: 114558.
- [38] EL Barky AR, HUSSEIN SA, ALM-ELDEEN AA, HAFEZ YA, MOHAMED TM. Anti-diabetic activity of *Holothuria thomasi* saponin [J]. Biomed Pharmacother, 2016, 84: 1472-1487.
- [39] 于海坤,热罕古丽,吴尚仪,等.苦瓜皂苷与乳清蛋白水解物协同对二肽基肽酶-IV的抑制活性[J].现代食品科技,2022,38(3):63-73.
- [40] HAN X Q, ZHANG L Y, DING L, et al. Synergistic effect of sea cucumber saponins and EPA-enriched phospholipids on insulin resistance in high-fat diet-induced obese mice [J]. Food & Function, 2019, 10(7): 3955-3964.
- [41] 陈松瑞.苦瓜皂苷与黄连素混合物对II型糖尿病小鼠的降血糖作用及预防糖尿病并发症的实验研究[D].武汉:湖北中医药大学,2013.
- [42] 靳晓明.苦瓜皂苷、南瓜多糖和苦荞黄酮提取物降糖降脂功效及联合作用研究[D].天津:天津农学院,2014.
- [43] AL DUHAIDAHAWI D, HASAN SA, AL ZUBAIDY HFS. Flavonoids in the treatment of diabetes: clinical outcomes and mechanism to ameliorate blood glucose levels [J]. Current Diabetes Reviews, 2021, 17(6): e120720188794.
- [44] BAZYAR H, MORADI L, ZAMAN F, ZARE JAVID A. The effects of rutin flavonoid supplement on glycemic status, lipid profile, atherogenic index of plasma, brain-derived neurotrophic factor (BDNF), some serum inflammatory, and

- oxidative stress factors in patients with type 2 diabetes mellitus: A double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Phytotherapy research: PTR*, 2023, 37(1): 271-284.
- [45] LUO K, HUANG W T, QIAO L S, et al. *Dendrocalamus latiflorus* and its component rutin exhibit glucose-lowering activities by inhibiting hepatic glucose production via AKT activation [J]. *Acta pharmaceutica Sinica. B*, 2022, 12(5): 2239-2251.
- [46] SHARMA S, TRIPATHI P, SHARMA J, DIXIT A. Flavonoids modulate tight junction barrier functions in hyperglycemic human intestinal Caco-2 cells [J]. *Nutrition*, 2020, 78: 110792.
- [47] GAO L Y, TANG H, ZENG Q F, et al. The anti-insulin resistance effect of scutellarin may be related to antioxidant stress and AMPK α activation in diabetic mice [J]. *Obesity Research & Clinical Practice*, 2020, 14(4): 368-374.
- [48] 余娜. 黄酮与1-DNJ协同抑制 α -葡萄糖苷酶的作用及机制[D]. 大连: 大连理工大学, 2020.
- [49] RAGHEB SR, EL WAKEEL LM, NASR MS, SABRI NA. Impact of Rutin and Vitamin C combination on oxidative stress and glycemic control in patients with type 2 diabetes [J]. *Clinical Nutrition ESPEN*, 2020, 35: 128-135.
- [50] ALIREZA B, SAEED S, SHIRIN A, et al. Interactive effect of Saffron extracts and aerobic training on Glutathione Peroxidase (GPX) and Malondialdehyde (MDA) in men with type2 diabetes [J]. *Journal of Nutritional Sciences and Dietetics*, 2017, 3(1): 4.
- [51] MILAJERDI A, JAZAYERI S, BITARAFAN V, et al. The effect of saffron (*Crocus sativus* L.) hydro-alcoholic extract on liver and renal functions in type 2 diabetic patients: A double-blinded randomized and placebo control trial [J]. *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism*, 2017, 9: 6-11.
- [52] XING B C, LI S L, YANG J X, et al. Phytochemistry, pharmacology, and potential clinical applications of saffron: A review [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2021, 281: 114555.
- [53] LIU Z H, YANG Y, DONG W J, et al. Investigation on the enzymatic profile of mulberry alkaloids by enzymatic study and molecular docking [J]. *Molecules*, 2019, 24(9): 1776.
- [54] ZHANG L W, SU S L, ZHU Y, et al. Mulberry leaf active components alleviate type 2 diabetes and its liver and kidney injury in db/db mice through insulin receptor and TGF- β /Smads signaling pathway [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019, 112: 108675.
- [55] YIN J, XING H L, YE J P. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 2008, 57(5): 712-717.
- [56] YE Y, LIU X F, WU N H, et al. Efficacy and safety of berberine alone for several metabolic disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2021, 12: 653887.
- [57] LI C N, WANG X, LEI L, et al. Berberine combined with stachyose induces better glycometabolism than berberine alone through modulating gut microbiota and fecal metabolomics in diabetic mice [J]. *Phytotherapy Research: PTR*, 2020, 34(5): 1166-1174.
- [58] CAO H, LI C N, LEI L, et al. Stachyose improves the effects of berberine on glucose metabolism by regulating intestinal microbiota and short-chain fatty acids in spontaneous type 2 diabetic kky mice [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, 11: 578943.
- [59] DONG Y S, SUI L P, YANG F, et al. Reducing the intestinal side effects of acarbose by baicalin through the regulation of gut microbiota: an *in vitro* study [J]. *Food Chemistry*, 2022, 394: 133561.
- [60] 赵梦雅. 苦荞D-手性肌醇与多酚类化合物协同降糖作用机制研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2020.
- [61] LYU Y F, LI D, YUAN X P, et al. Effects of combination treatment with metformin and berberine on hypoglycemic activity and gut microbiota modulation in db/db mice [J]. *Phytomedicine*, 2022, 101: 154099.
- [62] KIM HS, LEE D, SEO YH, et al. Chemical constituents from the roots of *Angelica reflexa* that improve glucose-stimulated insulin secretion by regulating pancreatic β -cell metabolism [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(4): 1239.
- [63] BARDY G, VIRSOLVY A, QUIGNARD JF, et al. Quercetin induces insulin secretion by direct activation of L-type calcium channels in pancreatic beta cells [J]. *British Journal of Pharmacology*, 2013, 169(5): 1102-1113.
- [64] RICHTER E, GEETHA T, BURNETT D, et al. The effects of momordica charantia on type 2 diabetes mellitus and alzheimer's disease [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(5): 4643.
- [65] LEE YS, JUN HS. Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells [J]. *Metabolism*, 2014, 63(1): 9-19.
- [66] GU J J, GAO F Y, ZHAO T Y. A preliminary investigation of the mechanisms underlying the effect of berberine in preventing high-fat diet-induced insulin resistance in rats [J]. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*, 2012, 63(5): 505-513.
- [67] ZHAO M M, LU J, LI S, et al. Berberine is an insulin secretagogue targeting the KCNH6 potassium channel [J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1): 5616.
- [68] PRASAD MK, MOHANDAS S, RAMKUMAR KM. Dysfunctions, molecular mechanisms, and therapeutic strategies of pancreatic β -cells in diabetes [J]. *Apoptosis*, 2023, 28(7-8): 958-976.
- [69] KLINKE DJ. Extent of beta cell destruction is important but insufficient to predict the onset of type 1 diabetes mellitus [J].

- PLoS One, 2008, 3(1): e1374.
- [70] BUTLER AE, JANSON J, BONNER-WEIR S, et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2003, 52(1): 102-110.
- [71] ACCILI D. Insulin action research and the future of diabetes treatment: the 2017 banting medal for scientific achievement lecture [J]. *Diabetes*, 2018, 67(9): 1701-1709.
- [72] HE X Y, LAI Q H, CHEN C, et al. Both conditional ablation and overexpression of E2 SUMO-conjugating enzyme (UBC₂) in mouse pancreatic beta cells result in impaired beta cell function [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(4): 881-895.
- [73] NAM DH, HAN JH, LIM JH, et al. CHOP deficiency ameliorates ERK₅ inhibition-mediated exacerbation of streptozotocin-induced hyperglycemia and pancreatic β -cell apoptosis [J]. *Molecules and Cells*, 2017, 40(7): 457-465.
- [74] CINTI F, MEZZA T, SEVERI I, et al. Noradrenergic fibers are associated with beta-cell dedifferentiation and impaired beta-cell function in humans [J]. *Metabolism*, 2021, 114: 154414.
- [75] BASILE G, KULKARNI RN, MORGAN NG. How, when, and where do human β -cells regenerate? [J]. *Current Diabetes Reports*, 2019, 19(8): 48.
- [76] LUNDH M, SCULLY SS, MANDRUP-POULSEN T, et al. Small-molecule inhibition of inflammatory β -cell death [J]. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2013, 3(3): 176-184.
- [77] XIAO H T, WEN B, NING Z W, et al. *Cyclocarya paliurus* tea leaves enhances pancreatic β cell preservation through inhibition of apoptosis [J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 9155.
- [78] ZHANG J, DONG X J, DING M R, et al. Resveratrol decreases high glucose-induced apoptosis in renal tubular cells via suppressing endoplasmic reticulum stress [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2020, 22(5): 4367-4375.
- [79] JIANG H, TONG Y X, YAN D J, et al. The soybean peptide vglycin preserves the diabetic β -cells through improvement of proliferation and inhibition of apoptosis [J]. *Scientific Reports*, 2015, 5: 15599.
- [80] HANNON TS, KAHN SE, UTZSCHNEIDER KM, et al. Review of methods for measuring β -cell function: Design considerations from the Restoring Insulin Secretion (RISE) Consortium [J]. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 2018, 20(1): 14-24.
- [81] GAO Z X, YAN W, FANG Z H, et al. Annual decline in β -cell function in patients with type 2 diabetes in China [J]. *Diabetes/metabolism Research and Reviews*, 2021, 37(2): e3364.
- [82] YANG Y, KIM JW, PARK HS, et al. Pancreatic stellate cells in the islets as a novel target to preserve the pancreatic β -cell mass and function [J]. *Journal of Diabetes Investigation*, 2020, 11(2): 268-280.
- [83] YING W, FU W X, LEE YS, et al. The role of macrophages in obesity-associated islet inflammation and β -cell abnormalities [J]. *Nature reviews. Endocrinology*, 2020, 16(2): 81-90.
- [84] WEIR GC, GAGLIA J, BONNER-WEIR S. Inadequate β -cell mass is essential for the pathogenesis of type 2 diabetes [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(3): 249-256.
- [85] SONG Z Y, MA J, LU Y H, et al. The protective role of the MKP-5-JNK/P38 pathway in glucolipotoxicity-induced islet β -cell dysfunction and apoptosis [J]. *Experimental Cell Research*, 2019, 382(1): 111467.
- [86] SCHEEN AJ. Pathophysiology of insulin secretion [J]. *Annales d'endocrinologie*, 2004, 65(1): 29-36.
- [87] SANTOS KLB, BRAGANÇA VAN, PACHECO LV, et al. Essential features for antioxidant capacity of ascorbic acid (vitamin C) [J]. *Journal of Molecular Modeling*, 2021, 28(1): 1.
- [88] NIKI E, NOGUCHI N. Antioxidant action of vitamin E *in vivo* as assessed from its reaction products with multiple biological oxidants [J]. *Free Radical Research*, 2021, 55(4): 352-363.
- [89] GASMI A, MUJAWDIYA PK, NOOR S, et al. Polyphenols in metabolic diseases [J]. *Molecules*, 2022, 27(19): 6280.
- [90] AL-KHAYRI JM, SAHANA GR, NAGELLA P, et al. Flavonoids as potential anti-inflammatory molecules: a review [J]. *Molecules*, 2022, 27(9): 2901.
- [91] DING Z, CHENG R, YANG Y, et al. The succinoglycan riclin restores beta cell function through the regulation of macrophages on Th1 and Th2 differentiation in type 1 diabetic mice [J]. *Food & Function*, 2021, 12(22): 11611-11624.
- [92] CHEN S, KHAN BM, CHEONG KL, et al. Pumpkin polysaccharides: Purification, characterization and hypoglycemic potential [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019, 139: 842-849.
- [93] THIEL G, GUETHLEIN LA, RÖSSLER OG. Insulin-responsive transcription factors [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(12): 1886.
- [94] STRINGER DM, ZAHRADKA P, TAYLOR CG. Glucose transporters: cellular links to hyperglycemia in insulin resistance and diabetes [J]. *Nutrition Reviews*, 2015, 73(3): 140-154.
- [95] HERMAN R, KRAVOS NA, JENSTERLE M, et al. Metformin and insulin resistance: a review of the underlying mechanisms behind changes in GLUT4-mediated glucose transport [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(3): 1264.
- [96] ZHAO W, CHEN L, ZHOU H, et al. Protective effect of carvacrol on liver injury in type 2 diabetic db/db mice [J]. *Molecular Medicine reports*, 2021, 24(5): 741.
- [97] CAI J L, ZHU Y L, ZUO Y J, et al. *Polygonatum sibiricum* polysaccharide alleviates inflammatory cytokines and promotes glucose uptake in high-glucose- and high-insulin-induced 3T3-L1 adipocytes by promoting Nrf2 expression [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2019, 20(4): 3951-3958.

- [98] GUO P T, LI Y, ESLAMFAM S, et al. Discovery of novel genes mediating glucose and lipid metabolisms [J]. *Current Protein & Peptide Science*, 2017, 18(6): 609-618.
- [99] NORTON L, SHANNON C, GASTALDELLI A, et al. Insulin: The master regulator of glucose metabolism [J]. *Metabolism*, 2022, 129: 155142.
- [100] HOSSAIN U, DAS AK, GHOSH S, et al. An overview on the role of bioactive α -glucosidase inhibitors in ameliorating diabetic complications [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2020, 145: 111738.
- [101] PROENÇA C, RIBEIRO D, FREITAS M, et al. Flavonoids as potential agents in the management of type 2 diabetes through the modulation of α -amylase and α -glucosidase activity: a review [J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2022, 62(12): 3137-3207.
- [102] LV Q Q, CAO J J, LIU R, et al. Structural characterization, α -amylase and α -glucosidase inhibitory activities of polysaccharides from wheat bran [J]. *Food Chemistry*, 2021, 341(Pt 1): 128218.
- [103] RIYAPHAN J, PHAM DC, LEONG MK, et al. In silico approaches to identify polyphenol compounds as α -glucosidase and α -amylase inhibitors against type-II diabetes [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(12): 1877.
- [104] FU X T, YANG H H, MA C L, et al. Characterization and inhibitory activities on α -amylase and α -glucosidase of the polysaccharide from blue honeysuckle berries [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 163: 414-422.
- [105] REN Y X, LI L, WAN L, et al. Glucokinase as an emerging anti-diabetes target and recent progress in the development of its agonists [J]. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2022, 37(1): 606-615.
- [106] CHOI JM, SEO MH, KYEONG HH, et al. Molecular basis for the role of glucokinase regulatory protein as the allosteric switch for glucokinase [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110(25): 10171-10176.
- [107] STARLING S. Pyruvate kinase regulates insulin secretion [J]. *Nature Reviews. Endocrinology*, 2021, 17(1): 3.
- [108] TONY SK, HASSAN MS, ISMAIL HA, et al. Effect of anthocyanin-rich blackberry juice on endoplasmic reticulum stress in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2023, 30(32): 79067-79081.
- [109] PETERSEN MC, VATNER DF, SHULMAN GI, et al. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease [J]. *Nature Reviews. Endocrinology*, 2017, 13(10): 572-587.
- [110] ADEVA-ANDANY MM, PÉREZ-FELPETE N, FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ C, et al. Liver glucose metabolism in humans [J]. *Bioscience Reports*, 2016, 36(6): e00416.
- [111] YANG H T, XIU W J, LIU J K, et al. Gut microbiota characterization in patients with asymptomatic hyperuricemia: probiotics increased [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 7263-7275.
- [112] ZHANG Z W, TIAN T, CHEN Z, et al. Characteristics of the gut microbiome in patients with prediabetes and type 2 diabetes [J]. *PeerJ*, 2021, 9: e10952.
- [113] WANG L, YU X W, XU X Q, et al. The fecal microbiota is already altered in normoglycemic individuals who go on to have type 2 diabetes [J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2021, 11: 598672.
- [114] YANG H T, LIU J K, XIU W J, et al. Gut microbiome-based diagnostic model to predict diabetes mellitus [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 12521-12534.
- [115] 李婷婷, 吴彩娥, 方升佐, 等. 青钱柳冲剂对糖尿病小鼠的降血糖功效[J]. *食品科学*, 2012, 33(15): 287-290.
- [116] 李香串, 乔丽芳, 任飒. 基于关联规则法研究黄芪在保健食品配方中的应用规律[J]. *山西医科大学学报*, 2019, 50(1): 40-49.