

木姜叶柯降血糖作用研究进展

李文娟¹, 吴伟¹, 万敏¹, 李腾¹, 陈苏梅², 姚于飞^{3*}

(1. 南昌大学食品科学与技术国家重点实验室, 江西南昌 330047)(2. 南昌大学未来技术学院, 江西南昌 330031)
(3. 江西中医药大学附属医院, 江西南昌 330006)

摘要: 木姜叶柯俗称甜茶, 具有降血糖、降血脂、抗氧化、抗炎及抗肿瘤等作用, 2017 年被审批为新资源食品。研究表明, 根皮苷、根皮素、三叶苷等二氢查尔酮是木姜叶柯主要的活性成分, 被证实具有降血糖作用。糖尿病是一种常见的, 以持续性高血糖为主要特征的慢性代谢性疾病, 现有降血糖药物应用有一定的限制条件, 且伴有各种副作用。木姜叶柯作为一种天然资源且具有长期食用的降血糖应用基础, 极具研究和开发价值。该研究探讨了木姜叶柯甜味的主要来源与其能量低的显著特点, 并综述了降血糖作用。进一步从胰岛素抵抗、葡萄糖转运、调控酶类活性、抗氧化防御和糖尿病并发症等方面总结了木姜叶柯的降血糖作用及其作用机制, 并分析了目前木姜叶柯研究存在分子靶点不明确、研究内容单一等问题。最后, 对木姜叶柯相关潜在分子机理进行了展望, 为木姜叶柯降血糖作用及高值化应用研究提供了理论依据。

关键词: 木姜叶柯; 糖尿病; 降血糖作用; 降血糖机制

文章篇号: 1673-9078(2022)04-292-297

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2022.4.0684

Research Progress on Hypoglycemic Effects of *Lithocarpus litseifolius*

LI Wenjuan¹, WU Wei¹, WAN Min¹, LI Teng¹, CHEN Sumei², YAO Yufei^{3*}

(1.State Key Laboratory of Food Science and Technology, Nanchang University, Nanchang 330047, China)

(2.School of Future Technology, Nanchang University, Nanchang 330031, China)

(3.Affiliated Hospital of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330006, China)

Abstract: *Lithocarpus litseifolius*, called “sweet tea”, has already been approved as a new food material since 2017. This tea possesses significant activities such as hypoglycemic, hypolipidemic, anti-oxidation, anti-inflammatory and anti-tumor activities. The main active compounds are phlorizin, phloretin, trilobatin and other dihydrochalcones, and its hypoglycemic activities is focused in this review. Persistent hyperglycemia is demonstrated to be common characterization in diabetes which is classified into a chronic metabolic syndrome. Generally, there are some restrictions and side effects on the application of existing hypoglycemic drugs in patients with diabetes. Recently, *Lithocarpus litseifolius* displays potent research and development value due to its health benefits on hypoglycemic effects with a long history. This article explains the generation of its sweetness in association with its low calories, and summarizes the hypoglycemic activities. Furthermore, the relevant mechanisms of *Lithocarpus litseifolius* are closely linked to improvement of insulin resistance, glucose transport, regulating enzyme activity, antioxidant defense and diabetic complications. In addition, the present research challenges are mentioned including unclear molecular target and research content limitation. Meanwhile, the related molecular mechanisms referring to hypoglycemic activities of *Lithocarpus litseifolius* are prospected. Together, this review can provide theoretical basis for *Lithocarpus litseifolius* to investigate hypoglycemic effects and promote its high value application.

Key words: *Lithocarpus litseifolius*; diabetes mellitus; hypoglycemic effects; hypoglycemic mechanisms

引文格式:

李文娟,吴伟,万敏,等.木姜叶柯降血糖作用研究进展[J].现代食品科技,2022,38(4):292-297,+281

LI Wenjuan, WU Wei, WAN Min, et al. Research progress on hypoglycemic effects of *Lithocarpus litseifolius* [J]. Modern Food Science and Technology, 2022, 38(4): 292-297, +281

收稿日期: 2021-07-05

基金项目: 国家自然科学基金项目 (31872900; 81860713)

作者简介: 李文娟 (1982-), 女, 博士, 教授, 研究方向: 食品科学与工程, E-mail: liwenjuan8211@126.com

通讯作者: 姚于飞 (1982-), 男, 主治医师, 硕士研究生, 研究方向: 天然产物活性与开发, E-mail: ncu330yyf@163.com

糖尿病 (Diabetes mellitus, DM) 是一种常见的、以高血糖为主要特征的代谢性疾病, 仅次于心血管疾病和肿瘤的第三大慢性病。因其发病率、死亡率、致残率高, 已成为 21 世纪最具挑战性的健康问题^[1]。国际糖尿病联盟公布全球患糖尿病人数高达 4.51 亿, 且接近 50% 的患者没有确诊; 根据卫计委统计, 预估到 2045 年中国糖尿病患者将达到史无前例的 1.47 亿人, 位居世界首位。另外糖尿病所导致的一系列微血管及大血管并发症, 易累及心血管、神经、视网膜、肾等, 严重威胁人们的健康与生命。因此, 糖尿病及其并发症已成为中国人亦是全球人类生活和生存的共同威胁^[2]。当下, 糖尿病的防治主要通过调控饮食同时口服如磺脲类、双胍类、格列奈类胰岛素促分泌剂等降血糖药物和注射门冬胰岛素、甘精胰岛素、赖脯胰岛素等胰岛素类药物来控制血糖水平。这些药物在临床的应用中, 一定程度上延缓了糖尿病及其并发症的发展, 但很难彻底治愈糖尿病; 同时这些药的使用还有很多限制条件, 且伴有低血糖、腹痛腹泻、肾脏病变等副作用。因此, 糖尿病的防治仍然是目前研究的热点与难点^[3]。近年来, 一些具有降血糖作用的天然资源也受到关注, 逐步成为糖尿病防治研究的一个重要分支。木姜叶柯 (*Lithocarpus litseifolius*), 是一种药食同源的天然茶饮, 其叶子冲泡后带有明显甜味, 长期饮用木姜叶柯茶具有生津止渴, 降血糖的作用。因此, 作为一种天然茶饮品, 木姜叶柯对身体副作用小, 容易被大众接受, 是较为理想的天然降血糖资源^[4]。为此, 本综述结合最近几十年间相关的中英文文献, 从木姜叶柯的介绍、主要活性成分及降血糖的机制等方面进行综述, 为糖尿病的预防管理及木姜叶柯的应用提供理论依据。

1 木姜叶柯简介

木姜叶柯为壳斗科, 柯属乔木, 高可达 20 m, 为山地常绿林树种, 广泛分布于越南、缅甸、老挝以及中国秦岭南坡以南四川、湖南、云南各省。木姜叶柯叶一年可以收获 2~3 次, 因其冲泡后, 口感甘甜也被称为甜茶^[5], 被誉为兼具茶、糖、药一体的“树上虫草”。作为一种天然茶饮, 木姜叶柯迄今有 1500 多年的食用历史, 在《本草纲目》和《茶经》中均有所记载, 且于 2017 年 6 月被审批为我国的新资源食品^[6]。研究已证明, 木姜叶柯具有降血糖、降血压、降脂及抗氧化、抑菌、抗炎、抑制癌细胞抗肿瘤等作用^[7], 特别是其降血糖作用已得到广泛认可。二氢查尔酮是木姜叶柯释放出甜味的主要来源, 其甜度是蔗糖的三百倍并且热量极低。由于二氢查尔酮在体内的代谢模式与蔗糖

截然不同, 不仅不会升高血糖, 相反被证实具有显著的降血糖作用^[8]。刘韞滔等^[9]以链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠为研究对象, 发现木姜叶柯乙醇提取物具有较好的降血糖活性。木姜叶柯是我国茶文化的重要组成部分, 但一直以来以野生资源为主, 市场占有率不高。最近, 对木姜叶柯降血糖作用的研究深入以及人工木姜叶柯快繁矮化技术的推广, 解决了木姜叶柯资源短缺的问题^[10]。

2 木姜叶柯的主要活性成分

木姜叶柯含有多种活性成分, 主要含黄酮类、三萜类、多酚类化合物以及其他色素、微量元素、氨基酸等活性成分。二氢查尔酮是木姜叶柯甜味的主要来源, 属于黄酮类化合物, 在叶子中的含量高达 7%。二氢查尔酮主要包括: 根皮苷、三叶苷、根皮素, 其中根皮苷和三叶苷互为同分异构体, 另外根皮苷能通过乳糖酶-根皮苷水解酶、 β -葡萄糖苷酶和肠道菌群的代谢作用转化为根皮素^[11,12]。数据显示: 从 130 g 木姜叶柯粗提取物中大约能获得 6.4 mg 纯度为 96.7% 的根皮苷、48.4 mg 纯度为 98.4% 的三叶苷和 4.7 mg 纯度为 98.1% 的根皮素, 其中三叶苷的甜度是普通蔗糖的 300 倍。此外, 二氢查尔酮的含量与木姜叶柯叶的采收地点、采收时间、叶龄及提取工艺等因素相关^[13,14]。文献报道^[15], 木姜叶柯中的嫩叶, 一直是传统甜茶加工的首选原材料, HPLC 检测显示嫩叶中三叶苷的含量明显高于老叶, 达到 24.35%。研究证实, 木姜叶柯中的二氢查尔酮在糖尿病及其并发症的防治中具有显著的生物学活性^[16]。目前, 以根皮苷为先导化合物合成的降血糖药物坎格列净, 已作为葡萄糖转运体抑制剂应用于临床^[17]。

3 木姜叶柯的降血糖作用

糖尿病主要分为 1 型和 2 型糖尿病: 1 型糖尿病为自身免疫性疾病, 其特征是自身反应性 T 细胞的激活和随后产生的胰岛素破坏胰岛 β 细胞; 糖尿病人群以 2 型糖尿病为主, 为胰岛素分泌或胰岛素作用的相对或绝对不足引起的, 主要与碳水化合物和脂质的代谢紊乱有关^[18]。持续性的高血糖是糖尿病的主要特征, 累及身体多个器官, 健康危害极大。近年来, 对木姜叶柯研究的逐渐深入, 发现木姜叶具有较好的降血糖活性功能, 其中甜茶叶提取物的降血糖作用要好于单独使用三叶苷和根皮苷。Dong 等^[19]通过对四氧嘧啶诱导的糖尿病模型小鼠喂食木姜叶柯提取物, 持续 18 d 后, 结果显示木姜叶柯能有效的降低糖尿病小鼠的血糖水平。Hou 等^[20]应用 1 型和 2 型糖尿病大鼠

中研究了木姜叶柯叶的降血糖作用。木姜叶柯叶提取物水提取物 (ST-1), 乙醇提取物 (ST-2), 富含黄酮类化合物的成分 (ST-3) 经口喂食糖尿病大鼠 4 周, 生化参数、肝脏和胰腺组织形态学显示: 木姜叶柯具有降血糖作用, 且对 1 型和 2 型糖尿病大鼠均具有保护作用。在糖尿病大鼠中, 与 ST-1 和 ST-2 相比, ST-3 对血糖, 血清蛋白, 胆固醇, 甘油三酸酯, 丙二醛, 超氧化物歧化酶, 和肝功能减退的调节作用更好。ST-3 给药四个星期也显著降低了空腹血清胰岛素和 C 肽水平, 并改善了胰岛素耐受性, 提示木姜叶柯叶中富含类黄酮的成分对 1 型和 2 型糖尿病都有显著的保护作用。作为一种降血糖的天然资源, 研究已证实, 木姜叶柯降血糖作用机制具有多效应、多途径互作效应^[21]

(图 1), 主要包括以下方面: (1) 抑制胰岛素抵抗; (2) 抑制肠道葡萄糖转运; (3) 调控葡萄糖代谢相关的酶活性; (4) 抑制氧化应激, 提高抗氧化防御; (5) 改善高血糖介导的并发症。另外还有研究表明木姜叶柯中的根皮苷能改变肠道菌群从而间接的改善糖尿病, 这个观点还需要未来更多的实验来证实^[22]

3.1 木姜叶柯抑制胰岛素抵抗

胰岛素是调节血糖和维持正常血糖水平的关键性因素, 人体血糖水平的调节取决于胰岛素分泌水平, 当胰岛素抵抗发生时, 胰岛素作用就会变得迟缓, 使得其没有足够的能力完成葡萄糖代谢, 从而导致血糖水平过高, 导致并加重糖尿病^[23]。Zhou 等^[24]以诱导的高脂饮食肥胖大鼠为实验对象, 通过喂食不同剂量的木姜叶柯最后得出木姜叶柯中的根皮苷可通过激活周期素依赖性激酶-5 (cdk-5) 和抑制过氧化物酶体增殖激活受体-c (PPAR-c), 提高胰岛素敏感性, 促进 3T3L1 细胞的葡萄糖的摄取。Wang 等^[25]也通过实验

发现木姜叶柯还可以提高胰岛素受体 (IR) 和胰岛素受体底物 (IRS) 的表达。此外, 木姜叶柯中的根皮素还能通过促进 GLUT4 的转运和激活 L6 肌管中的 PI3K/Akt 通路来增强葡萄糖耐受性。另外, 一些炎症因子介导炎症, 也会影响脂质代谢和胰岛素受体信号, 降低胰岛素敏感性, 并触发胰岛素抵抗。白介素-6 (IL-6) 作为一种促炎症细胞因子, 会阻断胰岛素受体信号的表达, 降低胰岛素的活性。有研究表明, 木姜叶柯中的根皮素能显著的降低炎症因子 IL-6 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 的水平及其他炎症介质一氧化氮 (NO) 等, 从而间接的抑制胰岛素抵抗^[26]。

3.2 木姜叶柯抑制肠道葡萄糖转运

Na⁺-葡萄糖共转运体 (SGLTs) 和易化葡萄糖转运体 (GLUTs) 是体内葡萄糖转运的主要载体。SGLTs 可促进肾脏对葡萄糖的重吸收, 使得糖尿病患者体内的葡萄糖不能通过尿液排除, 导致血糖浓度过高。木姜叶柯中的根皮苷可以通过抑制 SGLTs 从而降低肾脏对葡萄糖的重吸收, 有助于葡萄糖通过尿液排出, 降低血糖浓度^[27]。Katsuda 等^[28]研究表明木姜叶柯中的根皮苷是 SGLT1 和 SGLT2 的特异性和竞争性抑制剂, 能够通过下调肠道和肾脏吸收葡萄糖, 恢复正常血糖水平并使胰岛素敏感性正常化, 进而改善糖尿病大鼠高血糖、高血压和糖尿病肾病并发症的发生。Nagata 等^[29]发现根皮苷可诱导食蟹猴肾脏葡萄糖排泄来降低血糖。然而, 由于根皮苷难以吸收, 在体内会被代谢为根皮素等原因, 导致其发挥作用有限。另外根皮苷还会抑制 GLUT, 并可能通过 SGLT1 抑制引起睾丸吸收不良, 因此根皮苷不能单独作为合适的糖尿病治疗剂^[30]。

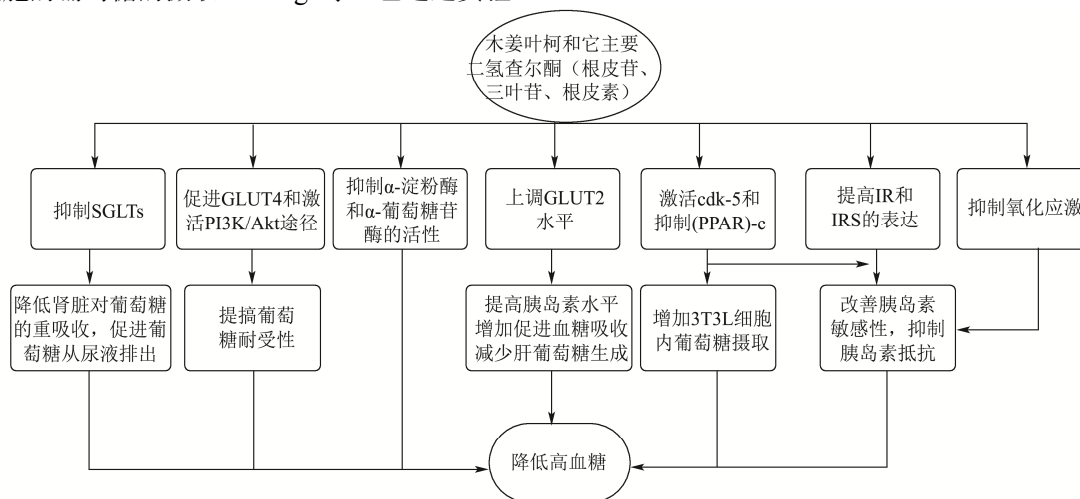


图 1 木姜叶柯的降血糖机理

Fig.1 Hypoglycemic mechanism of *Lithocarpus litseifolius*

3.3 木姜叶柯调控酶类的活性

α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶是直接参与淀粉和糖原代谢的最重要的酶,在促进膳食糖水解诱导餐后血糖水平升高起着关键作用。抑制 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶活性可以抑制葡萄糖的释放,减少葡萄糖的吸收^[31]进而控制餐后高血糖。现在,像阿卡波糖等已经作为 α -淀粉酶、 α -葡萄糖苷酶的抑制剂用于控制 2 型糖尿病的血糖水平。但是由于对胰淀粉酶的过度抑制,导致结肠内未消化的碳水化合物细菌异常发酵会产生服药后腹胀、胀气等副作用。研究表明,木姜叶柯中根皮素对 α -葡萄糖苷酶也有抑制作用,三叶苷具有抑制 α -葡萄糖苷酶和 α -淀粉酶的作用。Dong 等^[32]通过 Lineweaver-Burk 图分析表明,三叶苷对 α -葡萄糖苷酶和 α -淀粉酶具有非竞争性抑制作用。其中对 α -葡萄糖糖苷酶有较强的抑制性,对 α -淀粉酶有中度抑制性。三叶苷即抑制了 α -葡萄糖苷酶又避免了因过度抑制胰淀粉酶而导致的副作用,可作为一种控制餐后血糖的潜在资源。 11β -HSD1 是一种主要调节细胞内的皮质醇水平的酶,由于皮质醇的分泌会对糖代谢产生影响,所以临床上把皮质醇水平作为监控糖尿病患者血糖情况的重要指标之一,另外抑制肝脏和脂肪组织中 11β -HSD1 的含量可以作为一种治疗糖尿病和代谢综合征的潜在方法,木姜叶柯中分离出来 5 种环菠萝烷衍生物,发现能显著地抑制 11β -HSD1 的活性,证明木姜叶柯对糖尿病防治有着积极的作用^[33]。

3.4 木姜叶柯提高抗氧化防御

大量证据表明,持续的高血糖可以引起大量活性氧(ROS)产生,致自由基/抗氧化物平衡失调,导致氧化应激。氧化应激在 2 型糖尿病的并发症、启动 β 细胞损伤和胰岛素抵抗中起着重要的推动作用。研究表明,木姜叶柯及其二氢查尔酮具有很强的抗氧化性,其中根皮素的抗氧化基团为 2,6-二羟基苯乙酮。根皮苷和根皮素的抗氧化差异主要是由于在根皮素 2-OH 的位置上根皮苷与 β -D-葡萄糖苷形成糖基化从而减少了酚羟基的数量,导致根皮苷的抗氧化性要低于根皮素^[34]。研究发现,木姜叶柯提取物具有很强的抗氧化性,其中 DPPH 清除自由基的能力为 50.5~72.5 g trolox/100 g DW, ABTS 自由基清除活性约为 43.2~77.7 g trolox/100 g DW,和 FRAP 活性约 5.0~10.6 g butylated hydroxytoluene/100 g DW^[35]。另外, Sun 等^[36]也发现木姜叶柯中的二氢查耳酮,包括根皮苷,三叶苷和根皮素也可以有效清除 DPPH 自由基。FRAP, DPPH 和 ABTS 的配对比较值表明,根皮素具有最高

的抗氧化剂活性,其次是根皮苷和三叶苷。另外,在细胞实验中木姜叶柯及其二氢查尔酮也表现出抗氧化活性。Gao 等^[37]发现,在过氧化氢刺激的人神经母细胞瘤中,木姜叶柯能通过激活沉默的 Sirt3 通路,减少细胞质和线粒体中的 ROS 的积累来增加细胞的活力。这些结果表明,二氢查尔酮是木姜叶柯中的主要抗氧化剂,其抗氧化机制主要通过激活 ERK、AMPK、NRF2 和 SIRT3 信号通路,最终提高细胞的抗氧化防御能力,达到间接的降血糖作用。

3.5 木姜叶柯改善高血糖介导的并发症

长期的高血糖可引起脑、心、肾、眼球、血管等多处组织器官的损伤和病变,导致心肌病变、肾病、视网膜病变、神经病变等糖尿病并发症^[38]。糖尿病并发症的发生与众多机制有关如醛糖还原酶(AR)诱导的多元醇途径、己糖胺途径、晚期糖基化终末产物(AGEs)的生成、晚期糖基化终末产物的受体和蛋白激酶 C 异构体等,其中 AR 诱导的多元醇途径和晚期糖基化终末产物的形成被认为是晶状体和神经等组织中诱导氧化应激的主要因素^[39]。木姜叶柯中的根皮素可以降低血糖水平,降低醛糖还原酶的活性,从而改善糖尿病的继发并发症。Sampath 等^[40]通过对低脂饮食和高脂饮食的小鼠进行试验,结果显示:高脂饮食相比与低脂饮食组,发生白内障和醛糖还原酶(AR)活性较低的几率增加 4 倍,在给予根皮素之后能显著降低小鼠血糖水平、晚期糖基化终末产物积累和 AR 活性,缓解糖尿病并发症的发生。另外研究表明,木姜叶柯中的根皮苷也可改善其他糖尿病并发症,包括肾病、神经病变、心肌病、肝损伤、血管疾病和视网膜病变^[41]。

4 总结与展望

糖尿病是一种以持续性高血糖为特征代谢紊乱的慢性疾病,严重危害生命健康。木姜叶柯作为一种天然茶饮品,不仅有显著的降血糖作用还有长期饮用的降血糖应用基础,在糖尿病防治研究中,具有广阔的发展前景。本文从胰岛素抵抗、葡萄糖转运、调控酶类活性、抗氧化防御和糖尿病并发症等方面概括了木姜叶柯的降血糖作用,并阐述了其主要活性成分及作用机理。然而,目前对于木姜叶柯的研究和开发还存在以下几个问题:(1)虽然木姜叶柯及其主要的二氢查尔酮的潜在的分子机制如 PI3K-Akt 和 MAPK 信号已被研究,但是其潜在的分子靶点仍然需要更深一步的探索。(2)木姜叶柯对糖尿病的预防与治疗还只体现在民间的使用经验中,目前,其内在特异性的作用

模式不明、也没有系统的人群数据、并且其对人类的安全剂量也没有确定。(3)木姜叶柯的研究主要集中于其所含二氢查尔酮,对木姜叶柯中的其他组分如多糖及其降血糖功能缺乏深一步的研究。因此,为了更好地了解木姜叶柯的功能,今后不仅需要优化对二氢查尔酮的提取工艺、还需要对其体外和体内以及临床的生物活性以及其他活性组分多糖做进一步系统的研究。因此,木姜叶柯作为一种天然的宝贵资源,其特有的甜味和潜在的降血糖功能,仍然有很大的研究和开发空间。

参考文献

- [1] 付王威,吴睿婷,万敏,等.白扁豆非淀粉多糖对II型糖尿病大鼠的降血糖降血脂作用[J].现代食品科技,2021,37(8):1-7, 35
FU Wangwei, WU Ruiting, WAN Min, et al. Hypoglycemic and antihyperlipidemic effects of non-starch polysaccharide from *Dolichos lablab* L in type II diabetic rats [J]. Modern Food Science and Technology, 2021, 37(8): 1-7, 35
- [2] 杨玉洁,刘静宜,谭艳,等.多糖降血糖活性构效关系及作用机制研究进展[J].食品科学,2021,42(23):355-363
YANG Yujie, LIU Jingyi, TAN Yan, et al. Research progress on the structure-activity relationship and hypoglycemic mechanism of polysaccharide [J]. Food Science, 2021, 42(23): 355-363
- [3] 李露,张贤益,汤小芳,等.膳食中碳水化合物与代谢综合征的研究进展[J].食品科学,2019,40(7):268-273
LI Lu, ZHANG Xianyi, TANG Xiaofang, et al. Advances in understanding dietary carbohydrates and metabolic syndrome [J]. Food Science, 2019, 40(7): 268-273
- [4] 张亚洲,马建,周福才,等.木姜叶柯老叶的提取工艺研究[J].中药材,2018,41(4):946-948
ZHANG Yazhou, MA Jian, ZHOU Fucui, et al. Study on the extraction process of the old leaves of *Lithocarpus litseifolius* [J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2018, 41(4): 946-948
- [5] 张毅,宁正祥,董华强,等.多穗柯总黄酮的连续逆流提取研究[J].现代食品科技,2011,27(5):550-552
ZHANG Yi, NING Zhengxiang, DONG Huaqiang, et al. Continuous countercurrent extraction of flavonoids from *Lithocarpus polystachyus* Rehd [J]. Modern Food Science and Technology, 2011, 27(5): 550-552
- [6] 2017年食品行业相关标准法规动态信息[J].标准生活, 2017,8:88-91
Information on relevant standards and regulations of the food industry in 2017 [J]. Standard Life, 2017, 8: 88-91
- [7] WANG Mengke, LIU Xing, ZHANG Zejie, et al. Phytochemicals and bioactive analysis of different sweet tea (*Lithocarpus litseifolius* [Hance] Chun) varieties [J]. Journal of Food Biochemistry, 2021, 45(3): e13183
- [8] 游晓莹.多穗柯化学成分研究[D].广州:暨南大学,2019
YOU Xiaoying. Study on chemical constituents of *Lithocarpus litseifolius* [D]. Guangzhou: Jinan University, 2019
- [9] 刘韞滔,黄伟民,李诚,等.木姜叶柯全发酵茶的活性成分及其降血糖活性研究[J].食品与发酵工业,2020,46(20):53-60
LIU Yuntao, HUANG Weimin, LI Cheng, et al. Active components and hypoglycemic activities of the whole fermentation tea of *Lithocarpus litseifolius* [J]. Food and Fermentation Industries, 2020, 46(20): 53-60
- [10] 彭勇,周君,黄宇潮,等.基于文献计量的木姜叶柯国内研究现状分析[J].江西科学,2020,38(4):607-610
PENG Yong, ZHOU Jun, HUANG Yuchao, et al. A bibliometric analysis on research of *Lithocarpus litseifolius* [J]. Jiangxi Science, 2020, 38(4): 607-610
- [11] 雷鸣,徐应淑,徐凡,等.多穗石柯化学成分及药理作用研究进展[J].中药药理与临床,2017,33(6):176-180
LEI Ming, XU Yingshu, XU Fan, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological effect of *Lithocarpus polystachys* (Wall.) Rehd [J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Medicine, 2017, 33(6): 176-180
- [12] 唐健民,朱成豪,高丽梅,等.响应面法优化多穗石柯总黄酮提取工艺及抗氧化活性研究[J].安徽农业科学,2020,48(1): 181-185
TANG Jianmin, ZHU Chenghao, GAO Limei, et al. Optimization of extraction process and antioxidant activity of total flavonoids from *Lithocarpus polystachyus* Rehd by response surface methodology [J]. Anhui Agric. Science, 2020, 48(1): 181-185
- [13] CHEN Zhenhua, ZHANG Rujun, WU Jian, et al. New dihydrochalcone glycosides from *Lithocarpus litseifolius* and the phenomenon of C-H→C-D exchange observed in NMR spectra of phenolic components [J]. Journal of Asian Natural Products Research, 2009, 11(6): 508-513
- [14] 罗颖,黄帅,杨雪彬,等.木姜叶柯老叶根皮苷的抗氧化及抑菌活性研究[J].中国食品添加剂,2021,32(2):51-57
LUO Ying, HUANG Shuai, YANG Xuebin, et al. Research on the extraction technology and antioxidant activities of phlorizin from *Lithocarpus litseifolius* [J]. China Food Additives, 2021, 32(2): 51-57

- [15] DONG Huaqiang, NING Zhengxiang, YU Lijing, et al. Preparative separation and identification of the flavonoid phlorhizin from the crude extract of *Lithocarpus polystachyus* Rehd [J]. *Molecules*, 2007, 12(3): 552-562
- [16] Ehrenkranz J R, Lewis N G, Ronald Kahn C, et al. Phlorizin: a review [J]. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2005, 21(1): 31-38
- [17] 郭宗儒.由根皮苷到坎格列净的上市[J].*药学报*,2015,50(5):633-634
- GUO Zongru. Launch of phlorizin to canagliflozin [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2015, 50(5): 633-634
- [18] Vatanen Tommi, Franzosa Eric A, Schwager Randall. The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study [J]. *Nature*, 2018, 562(7728): 589
- [19] DONG Huaqiang, NING Zhengxiang, YU Lijing, et al. Anti-hyperglycemia and effects of flavonoid phloridzin from *Lithocarpus polystachyus* Rehd. on diabetic model mice [J]. *Food Science*, 2006, 27(12): 714-718
- [20] HOU Shaozhen, CHEN Shuxian, HUANG Song, et al. The hypoglycemic activity of *Lithocarpus polystachyus* Rehd. leaves in the experimental hyperglycemic rats [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2011, 138(1): 142-149
- [21] Ruilin N, Tanaka T, Zhou J, et al. Phlrizin and trilobatin sweet dihydrochalcone-glucosides from leaves of *Lithocarpus litseifolius* (Hance) Rehd. (Fagaceae) [J]. *Agricultural and Biological Chemistry*, 1982, 46(7): 1933-1934
- [22] Mei Xueran, Zhang Xiaoyu, Wang Zhanguo, et al. Insulin sensitivity-enhancing activity of phlorizin is associated with lipopolysaccharide decrease and gut microbiota changes in obese and type 2 diabetes (db/db) mice [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2016, 64(40): 7502-7511
- [23] Rossetti L, Shulman G I, Zawulich W, et al. Effect of chronic hyperglycemia on *in vivo* insulin-secretion in partially pancreatectomized rats [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 1987, 80(4): 1037-1044
- [24] ZHOU Caijie, HUANG Song, LIU Jiangqi, et al. Sweet tea leaves extract improves leptin resistance in diet-induced obese rats [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2013, 145(1): 386-392
- [25] Wang Shunping, Lin Shihchao, Li Shiming, et al. Potent antiarthritic properties of phloretin in murine collagen-induced arthritis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 9831263
- [26] Feng M, Liu F, Xing J, et al. Anemarrhena saponins attenuate insulin resistance in rats with high-fat diet-induced obesity via the IRS-1/PI3K/AKT pathway [J]. *Ethnopharmacol*, 2021, 277: 114251
- [27] 韦宝伟,刘布鸣,曾宪彪,等.木姜叶柯总黄酮对大小鼠血糖和糖耐量的影响[J].*现代药物与临床*,2012,27(1):19-22
- WEI Baowei, LIU Buming, ZENG Xianbiao, et al. Effects of total flavonoids from *Lithocarpus litseifolius* on blood sugar level and glucose tolerance in rats and mice [J]. *Drugs and Clinic*, 2012, 27(1): 19-22
- [28] Katsuda Yoshiaki, Sasase Toohiko, Tadaki Hironobu, et al. Contribution of hyperglycemia on diabetic complications in obese type 2 diabetic SDT fatty rats: effects of SGLT inhibitor phlorizin [J]. *Experimental Animals*, 2015, 64(2): 161-169
- [29] Nagata Takumi, Suzuki Masayuki, Fukazawa Masanori, et al. Competitive inhibition of SGLT2 by tofogliflozin or phlorizin induces urinary glucose excretion through extending splay in cynomolgus monkeys [J]. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2014, 306(12): F1520-F1533
- [30] Mudaliar S, Polidori D, Zambrowicz B, et al. Sodium-glucose cotransporter inhibitors: effects on renal and intestinal glucose transport: from bench to bedside [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(12): 2344-2353
- [31] Meng Yonghong, Su Anping, Yuan Shuang, et al. Evaluation of total flavonoids, myricetin, and quercetin from *Hovenia dulcis* Thunb. as inhibitors of α -amylase and α -glucosidase [J]. *Plant Foods for Human Nutrition*, 2016, 71(4): 444-449
- [32] ZHANG Yi, NING Zhengxiang, DONG Huaqiang. Inhibitory potential of trilobatin from *Lithocarpus polystachyus* Rehd against key enzymes linked to type II diabetes and its antioxidant activity [J]. *Food Science*, 2011, 32(5): 32-35
- [33] PENG Kesong, PAN Yong, LI Jieli, et al. 11β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11β -HSD1) mediates insulin resistance through JNK activation in adipocytes [J]. *Scientific Reports*, 2016, 6(1): 1-10
- [34] Shang Ao, Liu Hongyan, Luo Min, et al. Sweet tea (*Lithocarpus polystachyus* rehd.) as a new natural source of bioactive dihydrochalcones with multiple health benefits [J]. *Critical Review in Food Science and Nutrition*, 2020, 8: 1-18