

天然活性成分对糖尿病的调控作用及其 相关基因的研究进展

常燕飞, 李爱珍*

(内蒙古医科大学附属医院, 呼和浩特 010050)

摘要: 糖尿病是一种常见的内分泌代谢性疾病。目前, 天然活性物质对糖尿病治疗的药理活性和机制在不断探索中, 主要体现在抗病毒、抗肿瘤、抗氧化、抑菌、降糖、降压、预防冠心病及动脉粥样硬化等作用, 同时基因可作为糖尿病治疗的靶标。本文主要综述了苷类、生物碱类、多糖类及黄酮类化合物对糖尿病的相关调控作用, 同时对糖尿病相关基因做了简单介绍。目前临床医学通过采用药物、抗体、生物或物理因子等对糖尿病基因作用网络的重要节点进行作用, 使其崩裂或改变, 这使糖尿病的治疗能达到较好的效果。随着现代分子生物学及制药工程的发展, 进一步深入研究明确天然活性物质的药理、毒理作用及其相应作用机制, 对挖掘其商业和临床价值都意义匪浅。

关键词: 天然活性成分; 糖尿病; 调控作用; 基因; 降血糖; 胰岛素

Research progress of natural active ingredient for diabetes control and its related gene

CHANG Yan-Fei, LI Ai-Zhen*

(Inner Mongolia Medical College Affiliated Hospital, Hohhot 010050, China)

ABSTRACT: Diabetes is a common endocrine and metabolic diseases. At present, the natural active substances of new pharmacology and mechanisms have been in the continuous exploration, mainly reflected in the antiviral, antitumor, antiox-idant, antibacterial, reducing bloodsugar, reducing blood pressure, prevention of atherosclerosis and coronary heart disease and so on. Genes can be targets of diabetes treatment. This article mainly summarized the relevant regulation of nucleoside, alkaloids, polysaccharide and flavonoids on diabetes, at the same time the genes related with diabetes were simply introduced. The development of modern clinical medicine adopted drugs, antibodies, biological or physical factors to affect on the network of important nodes of the diabetes genes, making it crack or change, which could achieve good results in the treatment of diabetes. With the development of molecular biological and pharmaceutical engineering, further study of specific natural active substances of the pharmacological, toxicological effects and the mechanism can be carried out, so as to excavate its business and clinical value immensely.

KEY WORDS: natural active ingredients; diabetes mellitus; regulating effect; gene; hpyerglycemic; insulin

*通讯作者: 李爱珍, 硕士, 副主任医师, 主要研究方向为糖尿病。E-mail: xiayue061622@sohu.com

*Corresponding author: LI Ai-Zhen, Master, Associate Chief Physician, Inner Mongolia Medical College Affiliated Hospital, Hohhot 010050, China. E-mail: xiayue061622@sohu.com

1 引言

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是由遗传和环境因素相互作用引起的常见病,临床以高血糖为主要标志,是由于胰岛素分泌和(或)作用缺陷引起的。长期的碳水化合物、脂肪、蛋白质代谢紊乱可引起多系统的损害,导致眼、肾、神经、心脏等组织器官慢性进行性病变、功能减退及衰竭。病情严重或应激时可发生急性严重代谢紊乱^[1]。糖尿病分为 1 型糖尿病 T1DM、2 型糖尿病 T2DM、其他特殊类型糖尿病(胰岛 β 细胞功能的基因缺陷、胰岛素作用的基因缺陷、胰腺外分泌疾病、内分泌疾病、药物或化学品所致的糖尿病、感染、不常见免疫介导性糖尿病、其他与糖尿病相关的遗传综合征)和妊娠期糖尿病 GDM。糖尿病是常见病、多发病,是严重威胁人类健康的世界性公共卫生问题。随着我国经济的高速发展,目前我国已成为患糖尿病的第一大国^[2]。临床主要以 T2DM 为主^[3]。T2DM 型糖尿病是从以胰岛素抵抗为主伴胰岛素进行性分泌不足到以胰岛素进行性分泌不足为主伴胰岛素抵抗的疾病,已成为严重威胁人类健康的疾病之一。

目前临床应用的化学合成降糖药均有不同程度的副作用。因此,从作用温和、毒副作用小的天然植物提取物中依据不同的靶点筛选和发现治疗 T2DM 型糖尿病的活性成分成为国内外学者的研究热点。在参考国内外有关天然活性物质对糖尿病的研究文献的基础上,本研究综述了天然药用植物中提取的天然有效成分对糖尿病进行调控以及糖尿病相关基因方面的研究进展。

2 天然活性成分分类及对糖尿病的调控

2.1 苷类

苷类植物被认为是最有效的抗糖尿病植物之一,其成分对糖尿病的降血糖作用是通过保护和修复胰岛 β 细胞或者增加胰岛素敏感性来促进胰岛素分泌,改善血脂和血糖代谢,降低糖尿病患者的血糖,从而达到有效的治疗目的。苦味皂苷具有良好的降糖作用。它不是通过抑制 α -葡萄糖苷酶的活性来降低血糖,而是利用其有效化合物成分使受损的胰岛 β 细胞恢复正常的分泌功能,并可以通过刺激肝糖原合成来降低血糖^[4]。Murotomi 等^[5]研究发现,橄榄苦苷能降低 4 周龄肥胖 II 型糖尿病小鼠的血糖峰值,提高其糖耐量,降低其氧化应激反应和糖尿病所引起的焦虑,但对糖尿病小鼠体重无明显影响。Sangi 等^[6]以链脲佐菌素来制备糖尿病小鼠模型,采用 3 mg/kg 和 5 mg/kg 的橄榄苦苷连续 56 d 腹腔注射,发现这两个剂量下的橄榄苦苷干预组在第 4 周时,其血糖水平较模型组显著降低,其机制可能与提升钠依赖的葡萄糖转运体浓度有关,但并未改善链脲佐菌素所致的胰腺病理学损伤。从知母(*Anemarrhena*

asphodeloides)中提取的知母皂苷具有 α -葡萄糖苷酶抑制剂的作用,能够显著提高小鼠糖耐量,降低餐后血糖。知母皂苷还能够显著降低 ALX 糖尿病小鼠血糖,其作用机制可能与促进已损伤 β 细胞的修复与再生、增强胰岛的分泌功能有关^[7]。

2.2 生物碱类

生物碱类化合物也具有较好的降血糖作用。生物碱类化合物可通过抑制糖异生,促进糖酵解且抗抵高血糖素降糖;促进胰岛 β 细胞再生和分泌;增强白细胞吞噬功能;清除氧自由基;抑制 α -受体,扩张外周血管,改善微循环;降脂、抗血小板聚积^[8]。桑树来源的多羟基生物碱类化合物、黄酮类化合物、多糖类化合物等成分具有降血糖活性,这些活性物质可以调控过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR γ)、葡萄糖转运体 4(GLUT4)、腺苷酸活化蛋白激酶(activated protein kinase, AMPK)等的表达及多种信号通路,改善脂肪、肝脏、骨骼肌组织的胰岛素抵抗及抑制胰岛细胞的凋亡等。桑叶总生物碱是从桑叶中提取出来的,用柱层析法将桑叶水提取物进行分离,并利用体外糖苷酶抑制模型对活性部位进行跟踪研究,结果表明,桑叶提取物中生物碱、黄酮、多糖等部位均有糖苷酶抑制活性,其中生物碱组分活性最强,它能有效抑制正常小鼠和槲皮素对链脲霉素(streptozocin, STZ)诱导的糖尿病小鼠通过灌服淀粉引起的血糖升高^[9]。麻黄生物碱和麻黄草本(*ephedrae herba*)对 STZ 糖尿病小鼠有降糖效果,能使 STZ 所致的萎缩的胰岛细胞恢复再生,促进胰岛细胞分泌胰岛素,从而达到治疗糖尿病高血糖的效果^[10]。

从粉防己(*Stephania*)植物中分离得到的防己醇灵为双苄基异喹啉类生物碱,防己醇灵能以剂量依赖的方式明显降低糖尿病模型鼠的血糖水平。在粉防己的双苄基异喹啉类生物碱的 7-O-位置脱甲基或者双苄基异喹啉类化合物加上 2'-N-氧化物或 2-N-氧化物,都增强了这类化合物的降糖效果^[11]。T2DM 型糖尿病为一组异质性疾病,其患者体内会出现明显的脂肪组织代谢紊乱与胰岛素抵抗作用,而从桑树中提取的活性成分可以显著改善此作用,其具体作用机制有 2 个方面,即抑制脂肪细胞的增殖和分化抑制丝裂原活化蛋白酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB)的信号通路,进而下调下游因子细胞周期蛋白 D₁ 的表达来抑制前脂肪细胞的增殖^[12-14]。

2.3 多糖类

多糖类(polysaccharide)是构成生命的 4 大基本物质之一。其降血糖的作用主要体现在可促进胰岛素的分泌和提高人体组织对胰岛素的敏感性上,如植物的种子、茎和叶组织、动物粘液、昆虫及甲壳动物的壳真菌、细菌的胞内胞外等。多糖具有抗肿瘤、抗炎、抗病毒、降血糖和抗衰老等功效。具有养阴作用的中药冬虫夏草中就含有大量的

多糖 CSP-1^[15,16]。该成分在进入人体后,可刺激胰岛 β 细胞,使胰岛 β 细胞释放胰岛素。桑叶中就有丰富的多糖,并有明显的降血糖作用,这使国内外许多科学家对其产生了兴趣。欧阳臻等^[16]通过实验得出,桑叶中多糖组分复杂,各种组分的含量相差较大。通过大量的实验结果可以将多糖的降糖机制归纳成以下几点:(1)促进胰岛素分泌;(2)促进糖原合成或抑制糖原分解;(3)拮抗能促进血糖升高的激素;(4)促进外周组织和靶器官对糖的利用;(5)防止脂质过氧化;(6)增加胰岛素受体或提高其亲和力,提高对胰岛素的敏感性;(7)改善微循环。苦瓜多糖大分子量苦瓜多糖的降糖效果较好,可显著降低 STZ 糖尿病小鼠的血糖葡萄糖耐量及肝糖原的含量,通过减弱 STZ 对胰岛 β 细胞的损伤或改善受损 β 细胞的功能,从而起到调节血糖的作用^[17,18]。山药多糖可明显降低糖尿病大鼠血糖并升高 C 肽值,其对糖尿病的治疗作用与增加胰岛素分泌、改善受损的胰岛 β 细胞功能有关^[19]。

2.4 生物酮类

黄酮类化合物通过在胰、肝、骨骼肌中不同的细胞信号传导途径来发挥其抗糖尿病作用。该化合物还可通过影响 β -细胞的质量和功能以及能量代谢和胰岛素对外周组织的敏感性来发挥作用^[20]。槲皮素能降低血清中总胆固醇(total cholesterol, TC)、脂蛋白(LQ)-a 和载脂蛋白 B(ApoB)的含量,升高载脂蛋白 A I(ApoA I)和高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL-C)的含量,并可降低血清丙二醛含量,具有改善糖尿病大鼠脂质代谢异常,提高机体抗氧化能力的作用^[21]。大豆异黄酮通过抑制 α -葡萄糖苷酶的作用来降血糖,具有良好的抗血小板凝集活性,从而可以延缓糖尿病性心血管病变的发生发展^[22]。葛根素除了能降低血液粘稠度,改善微循环,还能够激活肾上腺的 α -肾上腺素受体,促进 β -内啡肽分泌,从而降低血糖^[23]。

3 对糖尿病相关基因的研究

3.1 相关基因介绍

1型或2型糖尿病均是由遗传因素和环境因素共同参与发病的,存在明显的遗传异质性,具有家族遗传倾向,临床上有许多种的遗传综合征可伴有糖尿病(Down 综合征、Turner 综合征、强直性肌营养不良等)^[24]。1型糖尿病遗传易感性涉及多个基因,其中包括 HLA 基因和非 HLA 基因,现尚未被完全识别。在2型糖尿病已发现多种明确的基因突变,如胰岛素基因、胰岛素受体基因、葡萄糖激酶基因和线粒体基因等。现已知9号染色体上的 CDKN2A、CDKN2B 基因和定位在3号染色体上的 IGF2BP2 基因、CDKAL1 基因及 TCF7L2、SLC30A8、HHEX、PPARG、KCNJ11、SREBF2 和 FTO 基因等^[25]。其中位于染色体9p

位置上的 CDKN2A/2B 基因是胰岛 β 细胞复制调节剂 CDK4 的抑制基因,可抑制 CDK4 活性,导致胰岛发育不全,造成胰岛素分泌功能受损,而胰岛素分泌功能受损是引起 T2DM 发病的关键因素^[26,27]。

糖尿病是多种基因共同导致的。目前的主要研究方向是先找易感基因,再搞清其多基因作用网络和网络中每个节点(或基因)的功能和调控机制参与的作用,最后分析、评估其对糖尿病的易感程度。根据易感基因多态性对个体进行糖尿病易感性评估也存在可能^[28-30]。

3.2 天然活性物质对基因的调控

众所周知,中药中有许多天然活性成分。关于糖尿病的治疗在我国有着悠久的历史,近年来国内外学者均立足于此,从作用温和、毒副作用小的天然植物提取物中,依据不同的靶点筛选发现治疗2型糖尿病的活性成分,以期研发出专一性强、价格低廉、毒副作用小的天然药物^[31,32]。现已发现,天然产物中糖类、萜类、酚类、黄酮类、皂苷类等成分对 PTP1B 有抑制作用。石雪萍等^[33]实验研究表明,苷类物质中 α -蒎烯醇-3-O- β -D-吡喃葡萄糖苷、19(R)-蒎基-25-二甲氧基-5 β -葫芦烷-6,23-二烯-3 β ,25-羟基-5、19-环氧酯-3-O- β -D-吡喃葡萄糖苷、葫芦烷-5-烯-3 β ,22,23,24,25-五羟基-3-O-3- β -D-吡喃葡萄糖基-(1 \rightarrow 6)-D-吡喃葡萄糖苷(苦瓜素 A, momordicoside A)对 PTP1B 有不同程度的抑制活性。

Yue 等^[34]从芸香科九里香属调料九里香(*Murraya koenigii* L. Spreng)中提取分离出具有 PTP1B 抑制作用的化合物 mahanine、马汉九里香碱(mahanimbine)和 8,8'-biskoenigine,拮抗剂的半抑制浓度 IC₅₀ 分别为 1.773、1.875 和 2.286 μ mol/L。孙婧^[35]以 PTP1B 为治疗2型糖尿病的靶点,通过体外筛选在厚朴制剂中找到对 PTP1B 有抑制作用的有效成分和厚朴酚,IC₅₀ 为(63.43 \pm 1.07) μ mol/L。较其他几种 PTP 抑制剂,和厚朴酚对 PTP1B 的抑制效果具有很好的专一性。动力学分析表明,和厚朴酚对 PTP1B 的抑制类型为可逆的竞争性抑制。多酚类、皂苷和三萜类对腺苷酸活化蛋白激酶(activated protein kinase, AMPK)有激动作用。研究发现,绿茶多酚中的表没食子儿茶素没食子酸酯、辣椒多酚和染料木黄酮可以通过激活 AMPK 或 AMPK-LKB1 通路,降低体内脂类的合成、增强脂肪酸氧化、抑制脂肪细胞分化并促进其凋亡,从而发挥抗肥胖以及抗糖尿病的作用^[36]。陈旭冰^[37]研究发现,罗汉果中的三萜类葫芦素苷元能够激活 AMPK 信号传导通路从而降低血糖。Gao^[38]等研究发现,PPAR 激动剂人参皂苷 Re 在 3T3-L1 脂肪细胞中,通过直接增加 PPAR γ 2 及其应答基因、脂联素、胰岛素受体底物-1(IRS-1)和脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白(Ap2 蛋白)的表达,抑制 TNF- α 的产生及增加 GLUT4 转运来促进葡萄糖摄取和分配^[39]。

4 小 结

天然活性物质新的药理活性和机制在不断探索中, 主要体现在抗病毒、抗肿瘤、抗氧化、抑菌、降糖、降压、预防冠心病及动脉粥样硬化等方面^[40]。通过对近年来治疗 T2DM 型糖尿病的化合物进行检索发现, 共检索到 111 篇对 T2DM 型糖尿病有治疗作用的新化合物, 其中 101 篇文献中提到的化合物治疗糖尿病机制主要与抑制 PTP1B 活性有关; 7 篇报道的活性物质与激活 AMPK 有关; 1 篇报道的活性物质与激活 PPAR 有关^[41]。

基因研究已成为现在的研究热点, 因为基因可作为糖尿病治疗的靶标, 这为糖尿病的治疗带来了新希望。随着现代分子生物学、制药工程的发展以及实验技术水平的提高, 进一步明确天然活性物质的药理、毒理作用及其相应作用机制, 将有助于其商业和临床价值的挖掘, 提升天然活性物质的开发利用前景^[42,43]。理论上采用药物、抗体、生物或物理因子封闭、抑制或刺激糖尿病基因作用网络的每个重要节点, 使糖尿病网络崩解或改变, 能够达到有效的治疗效果。现在许多生物医学家已选择了某些糖尿病基因作用网络的每个重要节点靶标, 为 2 型糖尿病治疗方案和研发新药提供依据, 已取得了不同程度的效果和进展。目前临床上不少药物都是通过这样的思路筛选出来的^[44]。

目前, 临床上治疗 2 型糖尿病的临床用药仍有着各种局限性。而现在所研究的天然产物分子是经过选择性进化的, 能够与生物大分子结合, 表现出良好的活性^[45]。根据现有研究结果, 学者有必要在天然药物中发现新的、低毒的、更高效的具有靶点活性的化合物进行药效学研究并阐明降糖机制, 为研制出安全稳定、效果显著、毒副作用小、质量可控、服用方便的 2 型糖尿病新药提供理论依据与基础, 使糖尿病的治疗能达到较好的效果^[46-48]。对基因的多态性与易感性的研究及其相关基因糖尿病的调控, 在基因水平治疗糖尿病及其并发症并研制相关药物, 对相关人群有害基因筛选及防治都具有重要意义^[49-51]。

参考文献

- [1] Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, *et al.* Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 103(2): 137-149
- [2] Poomalar GK. Changing trends in management of gestational diabetes mellitus [J]. *World J Diabetes*, 2015, 6(2): 284-295.
- [3] Kaul N, Ali S. Genes, genetics, and environment in type 2 diabetes: implication in personalized medicine [J]. *DNA Cell Biol*, 2016, 35(1): 1-12.
- [4] 石雪萍, 姚惠源. 苦瓜皂甙降糖机理研究[J]. *食品科学*, 2008, 29(2): 366-367.
Shi XP, Yao HY. Momordica saponins hypoglycemic mechanism [J]. *Food Sci*, 2008, 29 (2): 366-367
- [5] Murotomi K, Umeno A, Yasunaga M, *et al.* Oleuropein-rich diet attenuates hyperglycemia and impaired glucose tolerance in type 2 diabetes model mouse [J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(30): 6715-6722.
- [6] Sangi SM, Sulaiman MI, El-Wahab MF, *et al.* Antihyperglycemic effect of thymoquinone and oleuropein, on streptozotocin-induced diabetes mellitus in experimental animals [J]. *Pharm Mag*, 2015, 11(Suppl 2): S251-252.
- [7] Waltner LM, Wang XL, Law BK, *et al.* Epigallocatechingallate, a constituent of green tea, represses hepatic glucose production [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(38): 34933-34940.
- [8] 王虎. 天然降糖有效成分及药理作用的研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2009, 1, 29(12): 1032-1034.
Wang H. Natural hypoglycemic effective component and pharmacological action of study on the effect of progress [J]. *Chin Hosp Pharm J*, 2009, 1, 29(12): 1032-1034.
- [9] 原爱红, 马骏, 蒋晓峰, 等. 桑叶中糖苷酶抑制活性组分的筛选及体外活性研究[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2005, 26(4): 8-11.
Yuan AH, Ma J, Jiang XF, *et al.* Glycosidase inhibitory activity of mulberry leaves selection and *in vitro* activity of component [J]. *J Tongji Univ (Med Sci Ed)*, 2005, 26(4): 8-11.
- [10] Xiu LM, Miura AB, Yamamo K, *et al.* Pan creatinase regeneration by ephedrine in mice with streptozotocin-induced diabetes [J]. *Am J Chin Med*, 2001, 29(4): 493-500.
- [11] Tsutsumi T, Kobayashi S, Liu YY, *et al.* Anti-hyperglycemic effect of fang chino line isolated from stephania tetrandradix in streptozotocin in diabetic mice [J]. *Biol Pharm Bull*, 2003, 26(3): 313-317.
- [12] Yang YY, Yang XD, Xu B, *et al.* Chemical constituents of Morus alba and their inhibitory effect on 3T3-L1 preadipocyte proliferation and differentiation [J]. *Fitoterapia*, 2014, 98: 222-227.
- [13] Mitterberger MC, Zwerschke W. Mechanisms of resveratrol induced inhibition of clonal expansion and terminal adipogenic differentiation in 3T3-L1 preadipocytes [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2013, 68(11): 1356-1376.
- [14] Wu CH, Lin MC, Wang HC, *et al.* Rutin inhibits oleic acid induced lipid accumulation via reducing lipogenesis and oxidative stress in hepatocarcinoma cells [J]. *J Food Sci*, 2011, 76(2): 65-72.
- [15] 赵文竹. 玉米须功能因子活性评价及其降血糖机理研究[D]. 长春: 吉林大学, 2014
Zhao WZ. Factor evaluation of the activity of corn silk and hypoglycemic mechanisms [D]. Changchun: Jilin University, 2014.
- [16] 欧阳臻, 陈钧, 李永辉. 桑叶多糖的分离纯化及组成研究[J]. *食品科学*, 2005, 26(3): 181.
Ouyang Z, Chen J, Li YH. Study on the isolation, purification and composition of polysaccharide from mulberry leaves [J]. *Food Sci*, 2005, 26(3): 181.
- [17] 吴忠忱. 中药活性成分的降血糖作用及其治疗 II 型糖尿病研究进展[J]. *中国中医杂志*, 1998, 23(2): 118.
Wu ZY. Hypoglycemic effect of active components of Chinese medicine and its progress of research on treatment of type diabetes mellitus [J]. *Chin J Tradit Chin Med*, 1998, 23(2): 118.
- [18] 董英, 张慧慧. 苦瓜多糖降血糖活性成分的研究[J]. *营养学报*, 2008, 30(1): 54-55.

- Don Ying, Zhang HH. Study on hypoglycemic constituents of momordica charantia polysaccharides [J]. *J Nutr*, 2008, 30(1): 54–55.
- [19] 胡国强, 杨保华, 张忠泉. 山药多糖对大鼠血糖及胰岛释放的影响[J]. *山东中医杂志*, 2004, 23(4): 230–231.
- Hu GQ, Yang BH, Zhang ZQ. Chinese Yam polysaccharides effect on blood glucose and insular function in rats [J]. *Shandong J Tradit Chin Med*, 2004, 23(4): 230–231.
- [20] Babu PVA, Liu DM, Gilbert ER. Recent advances in understanding the anti-diabetic actions of dietary flavonoids [J]. *J Nutr Biochem*, 2013, 24(11): 1777–1789.
- [21] 李红辉, 朱建华, 李家富, 等. 槲皮素对实验性糖尿病大鼠脂质异常的作用[J]. *中国糖尿病杂志*, 2001, 9(2): 75–86.
- Li HH, Zhu JH, Li JF, *et al.* Quercetin effects on lipid abnormality in experimental diabetic rats [J]. *Chin J Diab*, 2001, 9(2): 75–86.
- [22] Quan JS, Yin XZ, Kanazaw T, *et al.* Inhibition of alpha-glucosidase and alpha-amylase by soybean isoflavonoids [J]. *J Med Sci Yanbian Univ*, 2001, 24(4): 239–242.
- [23] Chen WC, Hagakawa S, Yamamoto T, *et al.* Mediation of beta-endorphin by the isoflavone puerarin to lower plasma glucose in streptozotocin induced diabetic rats [J]. *Planta Med*, 2004, 70(2): 113–116.
- [24] 毕言锋. 基于高分辨质谱技术的 β -受体激动剂在猪体内的代谢研究[D]. 北京: 中国农业大学, 2014.
- Bi YF. High resolution mass spectrometry based on beta-agonists *in vivo* metabolism studies [D]. Beijing: China Agriculture University, 2014.
- [25] Huang S, Ye H, Guo W. CDK4/6 inhibitor suppresses gastric cancer with CDKN2A mutation [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(7): 11692–1170.
- [26] 梅劫, 王海莲, 刘运强. CDKN2A/2B 的单核苷酸多态性与妊娠妇女糖耐量异常的相关性分析[J]. *中华内分泌外科杂志*, 2014, 8(3): 189–192.
- Mei J, Wang HL, Liu YQ. Single nucleotide polymorphism of CDKN2A/2B and analysis of correlation between abnormal glucose tolerance in pregnancy women [J]. *Chin J Endocrinol Surgery*, 2014, 8(3): 189–192.
- [27] Wheeler E, Barroso I. Genome-wide association studies and type 2 diabetes [J]. *Brief Funct Genomics*, 2011, 10(2): 52–60.
- [28] Noctor E, Dunne FP. Type 2 diabetes after gestational diabetes: The influence of changing diagnostic criteria [J]. *World J Diabetes*, 2015, 6(2): 234–244.
- [29] Amira T, Al-Zaben GS, Moncef K. Gender-dependent associations of CDKN2A/2B, KCNJ11, POLI, SLC30A8, and TCF7L2 variants with type 2 diabetes in (North African) Tunisian Arabs [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 103(3): e40–43.
- [30] Poomalar GK. Changing trends in management of gestational diabetes mellitus [J]. *World J Diabetes*, 2015, 6(2): 284–295.
- [31] Choi SH, Lee HC. Long-term, antidiabetogenic effects of GLP-1 gene therapy using a double-stranded, adeno-associated viral vector [J]. *Gene Therapy*, 2011, 18(2): 155–163.
- [32] Huang S, Ye H, Guo W. CDK4/6 inhibitor suppresses gastric cancer with CDKN2A mutation [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(7): 11692–11700.
- [33] 石雪萍, 姚惠源, 张卫明. 苦瓜皂苷的分离及 PTP1B 抑制活性[J]. *陕西师范大学学报*, 2008, 36(4): 68–71.
- Shi XP, Yao HY, Zhang WM. Isolation of saponins from momordica charantia and PTP1B inhibitory activity [J]. *J Shaanxi Norm Univ*, 2008, 36(4): 68–71.
- [34] Yue JY, Su GY, Zhao YQ. Research progress on natural products on new targets of type 2 diabetes [J]. *Chin Tradit Herbal Drugs*, 2015, 21: 26.
- [35] 孙婧. 厚朴酚对 STZ 诱导的 2 型糖尿病小鼠的降糖作用及机理的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2013.
- Sun J. Magnolol on type 2 diabetes induced by STZ in mice studies on hypoglycemic effect and mechanism [D]. Changchun: Jilin University, 2013.
- [36] Xu Y, Wang LM, He J, *et al.* Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. *JAMA*, 2013, 310(9): 948–958.
- [37] 陈旭冰. 两种葫芦科植物的三萜类化学成分研究[D]. 上海: 华东理工大学, 2012.
- Chen XB. Two study on triterpenes chemical constituents of cucurbitaceous plants [D]. Shanghai: East China Inst Technol, 2012.
- [38] Gao Y, Yang M F, Su Y, *et al.* Ginsenoside reduce insulin resistance through activation of PPAR- γ pathway and inhibition of TNF- α production [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147(2): 509–516.
- [39] Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, *et al.* Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis [J]. *Nat Genet*, 2010, 42(7): 579–589.
- [40] Ren C J, Zhang Y, Cui W Z, *et al.* A polysaccharide extract of mulberry leaf ameliorates hepatic glucose metabolism and insulin signaling in rats with type 2 diabetes induced by high fat-diet and streptozotocin [J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 72(8): 951–959.
- [41] Yue JY, Su GY, Zhao YQ. Research progress on natural products on new targets of type 2 diabetes [J]. *Chin Tradit Herbal Drugs*, 2015, 21: 26.
- [42] Baharv E, Alihosaini. Prophylactic and therapeutic effects of oleuropein on reperfusion-induced arrhythmia in anesthetized rat [J]. *Iran Biomed J*, 2016, 20(1): 41–48.
- [43] 刘永贵, 解学星, 吴疆, 等. 治疗 2 型糖尿病的新靶点药物研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2015, 30(2): 222–227.
- Liu YG, Xie XX, Wu J, *et al.* New target for drugs to treat type 2 diabetes advances [J]. *Mod Med Clin*, 2015, 30(2): 222–227.
- [44] Engel M, Hoffmann T, Wagner L, *et al.* The crystal structure of dipeptidyl peptidase IV (CD26) reveals its functional regulation and enzymatic mechanism [J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2003, 100(9): 5063–5068.
- [45] Alicic RZ, Tuttle KR. Novel therapies for diabetic kidney disease [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2014, 21(2): 121–133.
- [46] Karalliedde J, Maltese G, Hill B, *et al.* Effect of renin-angiotensin system blockade on soluble Klotho in patients with type 2 diabetes, systolic hypertension, and albuminuria [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(11): 1899–1905.
- [47] Bala S, Petrask J, Mundkur S, *et al.* Circulating micro RNAs in exosomes indicate hepatocyte injury and inflammation in alcoholic, drug-induced, and inflammatory liver diseases [J]. *Hepatology*, 2012, 56(5): 1946–1957.
- [48] Alvarez ML, Distefano JK. The role of non-coding RNAs in diabetic nephropathy: potential applications as biomarkers for disease development and progression [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 99(1):

1-11 .

- [49] Zhang Z, Luo X, Ding S, *et al.* MicroRNA-451 regulates p38 MAPK signaling by targeting of YWHAZ and suppresses the mesangial hypertrophy in early diabetic nephropathy [J]. *FEBS Lett*, 2012, 586(1): 20-26 .
- [50] Fujita PA, Rhead B, Zweig AS, *et al.* The UCSC genome browser database: update 2011 [J]. *Nucl Acids Res*, 2011, 39(Database issue): 876-882 .
- [51] Frost RJ, Olson EN. Control of glucose homeostasis and insulin sensitivity by the Let-7 family of microRNAs [J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2011, 108(52): 21075-21080 .

(责任编辑: 姚菲)

作者简介

常燕飞, 副主任护师, 主要研究方向为糖尿病。

E-mail: wuchipaxing@sohu.com

李爱珍, 硕士, 副主任医师, 主要研究方向为糖尿病。

E-mail: xiayue061622@sohu.com