

- Expert Opin Investig Drugs*, 2010, 19(10): 1297-1307.
- [15] Zhang Q, Xiao X H, Feng K, *et al.* Berberine moderates glucose and lipid metabolism through multipathway mechanism [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011, 2011: 924851.
- [16] Wang C M, Hsu Y M, Jhan Y L, *et al.* Structure elucidation of procyanidins isolated from *Rhododendron formosanum* and their anti-oxidative and anti-bacterial activities[J]. *Molecules*, 2015, 20(7): 12787-12803.
- [17] Chen L, Yang Y, Yuan P L, *et al.* Immunosuppressive effects of A-type procyanidin oligomers from *Cinnamomum tamala*[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 365258.
- [18] Huh G W, Park J H, Kang J H, *et al.* Flavonoids from *Lindera glauca* Blume as low-density lipoprotein oxidation inhibitors [J]. *Nat Prod Res*, 2014, 28(11): 831-834.
- [19] Panickar K S, Qin B, Anderson R A. Ischemia-induced endothelial cell swelling and mitochondrial dysfunction are attenuated by cinnamtannin D1, green tea extract, and resveratrol *in vitro* [J]. *Nutr Neurosci*, 2015, 18(7): 297-306.
- [20] Wang T, Sun P, Chen L, *et al.* Cinnamtannin D-1 protects pancreatic β -cells from palmitic acid-induced apoptosis by attenuating oxidative stress [J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(22): 5038-5045.
- [21] Tsai P L, Tsai T H. Hepatobiliary excretion of berberine[J]. *Drug Metab Dispos*, 2004, 32(4): 405-412.
- [22] Shitan N, Tanaka M, Terai K, *et al.* Human MDR1 and MRP1 recognize berberine as their transport substrate[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2007, 71(1): 242-245.
- [23] Zumdick S, Deters A, Hensel A. *In vitro* intestinal transport of oligomeric procyanidins (DP 2 to 4) across monolayers of Caco-2 cells[J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(7): 1210-1217.

白藜中性多糖 ATP1-1 对 1 型糖尿病小鼠糖代谢的影响

郑诗嘉, 杨慧文, 程轩轩*, 周露, 肖祝华, 潘育方

(广东药科大学中药学院, 国家中医药管理局岭南药材生产与开发重点研究室, 国家中药材产业技术体系广州综合试验站, 广东省南药规范化种植与综合开发工程技术研究中心, 广东广州 510006)

摘要: 目的 考察白藜中性多糖 ATP1-1 对 1 型糖尿病小鼠糖代谢的影响。方法 链脲佐菌素诱导 1 型糖尿病小鼠模型后, 将 50 只成模小鼠随机分成模型组、二甲双胍组 (185 mg/kg) 及 ATP1-1 高、中、低剂量组 (60、40、20 mg/kg), 每组 10 只, 各组灌胃给药 4 周; 另取 10 只正常小鼠作为正常对照组。末次给药前, 进行空腹血糖测试及口服葡萄糖糖耐量试验, qRT-PCR 法和 Western blot 法检测小鼠肝脏 *GLUT1*、*PEPCK*、*G6Pase* mRNA 及蛋白表达。结果 与模型组比较, ATP1-1 高、中剂量组口服葡萄糖耐量明显改善 ($P < 0.01$), 空腹血糖及 *PEPCK*、*G6Pase* mRNA、蛋白表达显著下降 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), *GLUT1* mRNA 表达显著上升 ($P < 0.01$); ATP1-1 高剂量组 *GLUT1* 蛋白表达显著上升 ($P < 0.05$), 但中剂量组无明显变化 ($P > 0.05$)。结论 ATP1-1 可有效降低 1 型糖尿病小鼠血糖, 提高耐受性, 修复受损糖代谢, 其机制可能与提高 *GLUT1* 表达、促进糖酵解和肝糖原合成、降低 *PEPCK* 和 *G6Pase* 表达来抑制糖异生有关。

关键词: 白藜; 中性多糖 ATP1-1; 糖代谢; 1 型糖尿病

中图分类号: R966

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2018)12-2618-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.12.002

Effects of neutral polysaccharide ATP1-1 from *Acanthopanax trifoliatum* on glucose metabolism in type 1 diabetic mice

ZHENG Shi-jia, YANG Hui-wen, CHENG Xuan-xuan*, ZHOU Lu, XIAO Zhu-hua, PAN Yu-fang
(State Administration of Traditional Chinese Medicine Key Laboratory for Production & Development of Medicinal Materials in Lingnan; Guangzhou Compre-

收稿日期: 2018-05-26

基金项目: 国家自然科学基金 (青年科学基金) 资助项目 (81503217); 广东省自然科学基金项目 (2017A030313623); 广东省科技计划项目 (2016ZC0172)

作者简介: 郑诗嘉 (1992—), 女, 硕士生, 从事中药化学成分与药理活性研究。Tel: 13242848687, E-mail: jiangshi1115@163.com

* 通信作者: 程轩轩 (1978—), 女, 博士, 副教授, 从事中药化学成分与药理活性研究。E-mail: gdxyxexx@126.com

hensive Experimental Station for State Industrial Technology System of Chinese Materia Medica; Guangdong Provincial Engineering Technology Research Center for Standardized Planting and Comprehensive Development of Southern Medicinal Plants; School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT: AIM To investigate the effects of neutral polysaccharide ATP1-1 from *Acanthopanax trifoliatum* (L.) Merr. on glucose metabolism in type 1 diabetic mice. **METHODS** Fifty streptozotocin-induced type 1 diabetes mouse models randomly assigned into model group, metformin group (185 mg/kg) and high-dose, medium-dose, low-dose ATP1-1 groups (60, 40, 20 mg/kg), with ten mice in each group, were subsequently given 4-week corresponding intragastric administration; another ten normal mice were assigned into the normal control group. Before the last administration, tests of fasting blood glucose and oral glucose tolerance were performed, qRT-PCR and western blot for detection of mRNA and protein expressions of GLUT1, PEPCK, G6Pase in mice livers were applied as well. **RESULTS** Compared with the model group, both the high-dose and medium-dose ATP1-1 groups demonstrated obviously improved oral glucose tolerance ($P < 0.01$), significantly decreased fasting blood glucose, mRNA and protein expressions of PEPCK, G6Pase ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and markedly increased GLUT1 mRNA expression ($P < 0.01$). Significantly increased protein expression of GLUT1 was only observable in the high-dose ATP1-1 group ($P < 0.05$), but nothing obvious happened to the medium-dose ATP1-1 group ($P > 0.05$). **CONCLUSION** Reduction of blood glucose, increase of tolerability, and repair of damaged glucose metabolism, these effects of ATP1-1 on type 1 diabetic mice may be related to its power in inhibiting gluconeogenesis, that is to increase GLUT1 expression, promote glycolysis and hepatic glycogen synthesis, and reduce both PEPCK and G6Pase expressions.

KEY WORDS: *Acanthopanax trifoliatum* (L.) Merr.; neutral polysaccharide ATP1-1; glucose metabolism; type 1 diabetes

糖尿病是目前患病率极高的一种慢性病,需长期使用药物控制,但这会产生严重的不良反应^[1-2],故近年来越来越多的人开始研究中药提取物及其有效部位的降血糖活性。植物多糖作为一种纯天然产物,来源广泛,具有毒副作用小、不产生耐药性等优点,备受研究者重视,它参与生命细胞各种活动,对促进机体特异性、非特异性免疫都有广泛影响^[3],但相关实验大多以粗多糖为研究对象,而且其作用机制尚未明确^[4]。

白藜 *Acanthopanax trifoliatum* (L.) Merr. 为五加科五加属攀援状灌木,味辛、苦,性凉^[5],具有清热解暑、祛风逐湿、消瘀止血止痛、补中益气等功效^[6],其茎部位多糖含有量最高^[7],课题组前期对该成分进行分离纯化,获得了分子量均一的中性多糖 ATP1-1,具有明显的降糖效果^[8-10]。为了深入探讨 ATP1-1 降糖机制,本研究以小剂量多次注射链脲佐菌素诱导的 1 型糖尿病小鼠为模型,通过观察该成分对小鼠肝组织 GLUT1、PEPCK、G6Pase mRNA 及蛋白表达水平的影响,探讨其对糖代谢的影响和降糖机制。

1 材料

1.1 动物 SPF 级 C57BL/6 雄性小鼠,体质量

20~22 g,购于广东省动物实验中心,动物许可证号 SCXK(粤)2013-0002。

1.2 试剂 白藜采自广东恩平,经广东药科大学刘基柱副教授鉴定为五加科植物白藜 *Acanthopanax trifoliatum* (L.) Merr.,标本保存于广东药科大学中药学院标本馆。链脲佐菌素(批号 C1616118,aladdin 公司);二甲双胍(批号 1404031004,石家庄市普力制药有限公司);Trizol(批号 108306,美国 Invitrogen 公司);primeScript RT reagent Kit (Perfect Real Time)、SYBR Premix Ex Taq II (Tli RNaseH Plus)试剂盒[宝生物工程(大连)有限公司];RIPA 裂解液(北京雷根生物技术有限公司);PVDF 膜(美国 Millipore 公司);蛋白 Marker、BCA 蛋白浓度测定试剂盒、ECL 化学发光液(美国 Thermo Scientific 公司);Western blotting 抗体兔抗鼠 GLUT1 一抗、兔抗 β -tubulin(美国 Cell Signaling Technology 公司);兔抗鼠 G6Pase 一抗、兔抗鼠 PEPCK 一抗(英国 Abcam 公司);羊抗兔二抗(美国 Genetex 公司);引物由上海生工合成。

1.3 仪器 T100™ Thermal cycler PCR(美国 Bio-Rad 公司);Applied Biosystems StepOnePlus Real-Time PCR 仪(美国 ABI 公司);血糖测试仪、血

糖试纸(安稳型,长沙三诺生物传感技术股份有限公司);超低温冰箱(中科美菱低温科技有限公司);Nano-100微量分光光度计(杭州奥盛仪器有限公司);5418R低温高速离心机(德国Eppendorf公司);蛋白电泳系统(美国Bio-Rad公司);TS-1脱色摇床(海门市麒麟医用仪器厂);Muliskan MK3酶标仪(美国Thermo Fisher Scientific公司)。

2 方法

2.1 供试药液制备

2.1.1 ATP1-1 取白筋粗多糖适量,溶于蒸馏水,离心上清液,经DEAE-52纤维素柱(3.5 cm × 60 cm)进行初步分离,蒸馏水洗脱后,苯酚-硫酸法跟踪检测洗脱液中多糖含有量,收集洗脱液,即得。取适量冷冻干燥后的ATP1-1溶于1 mL去离子水中,加入SephadexG-75层析柱,去离子水洗脱,苯酚-硫酸法绘制洗脱曲线得到对称单峰,高效渗透凝胶色谱法检测纯度和分子量,发现它为单一对称峰(数均分子量 $M_n = 2\ 270$,重均分子量 $M_w = 2\ 310$,分布宽度 $D = 1.02^{[10]}$)。再对其进行富集、浓缩、冷冻干燥,0 °C下保存。

2.1.2 二甲双胍 精密称取二甲双胍375 mg,粉碎,双蒸水溶解,配制成质量浓度为25 g/L,现用现配。

2.2 造模与给药 选取小鼠80只,适应性喂养3 d后随机选取10只作为正常对照组,其余禁食不禁水12 h后连续5 d注射50 mg/kg链脲佐菌素建立1型糖尿病模型。注射结束7 d后,小鼠禁食不禁水10 h,采集尾静脉血测空腹血糖,以空腹血糖 > 11.1 mmol/L 视为造模成功。待模型稳定后,将成模小鼠随机分成模型组、二甲双胍组(185 mg/kg)及ATP1-1高、中、低剂量组(60、40、20 mg/kg),灌胃给药(模型组和正常对照组灌胃给予等体积双蒸水),连续4周。其间小鼠正常饮食,自由饮水。

2.3 指标测定

2.3.1 空腹血糖、口服葡萄糖糖耐量 末次给药后,小鼠禁食不禁水10 h,测定各组空腹血糖,根据式(1)计算血糖抑制率。灌胃葡萄糖2 g/kg后,测定30、60、120 min血糖,根据式(2)计算口服葡萄糖糖耐量(a、b、c、d分别代表0、30、60、120 min血糖)。

$$\text{血糖抑制率} = [(\text{给药前空腹血糖值} - \text{给药结束后空腹血糖值}) / \text{给药前空腹血糖值}] \times 100\% \quad (1)$$

$$\text{血糖曲线下面积} = (a + 2b + 3c + 2d) / 4 \quad (2)$$

2.3.2 小鼠肝脏 GLUT1、PEPCK、G6Pase mRNA 表达 取冻存的各组肝脏样本100 mg,加入1 mL Trizol 裂解并匀浆,静置5 min,加入200 μL 氯仿,涡旋混匀静置10 min,4 °C、12 000 r/min 离心15 min,取上清液,加入等体积预冷的异丙醇,混匀后静置5 min,4 °C、12 000 r/min 离心10 min,弃上清,沉淀加入1 mL 无酶的75%乙醇洗涤,4 °C、7 500 r/min 离心5 min,洗涤2次,弃上清,沉淀室温挥干后,加入适量灭菌后DEPC水溶解。取1 μg 总RNA,按照cDNA合成试剂盒操作说明书合成cDNA。PCR反应所用引物由primer 5软件设计,并由生工生物工程(上海)股份有限公司合成,其中β-actin为内参基因,引物序列见表1。qRT-PCR反应条件为95 °C预变性5 min,95 °C变性15 s,60 °C退火30 s,60 °C延伸30 s,40个循环。

表1 引物序列

Tab. 1 Primer sequences

基因		引物序列(5'→3')
G6Pase	正向	AATCTCCTCTGGGTGGC
	反向	TGCTGTAGTAGTCGGTGTCC
PEPCK	正向	ATGGGCTGTTTGTAGGACCA
	反向	CCGAAGTTGTAGCCGAAGAA
GLUT1	正向	GCTTCTGCTCATCAATCGT
	反向	CTGCCGACCCTCTTCTTTC
β-actin	正向	GGGAAATCGTGCGTGACATTA
	反向	TTGCCGATAGTGATGACCTGA

2.3.3 小鼠肝脏 GLUT1、PEPCK、G6Pase 蛋白表达 取冻存的各组肝脏样本50 mg,加入1 mL RIPA 蛋白裂解液,冰上匀浆,每隔5 min 超声20 s。裂解30 min后,4 °C、12 000 r/min 离心20 min,取上清,BCA法检测蛋白含有量。各组取20 μg 上样,10% SDS-PAGE 电泳后湿法电转,恒流250 mA冰上转膜90 min至PVDF膜上,5%脱脂奶粉室温封闭1 h,TBST清洗3次,加入兔抗鼠GLUT1(1:500稀释)、G6Pase(1:500稀释)、PEPCK(1:500稀释)一抗,4 °C孵育过夜,回收一抗,TBST清洗3次,加入兔二抗,室温振摇1 h,回收二抗,TBST清洗3次,加入ECL化学发光试剂,将PVDF膜放入暗盒中,压上X胶片,取出胶片后显影、定影、清洗。然后,通过Image J软件将条带灰度值数字化,目的条带与内参条带灰度比值为各目的蛋白相对表达量。

2.4 统计学分析 通过SPSS 17.0软件进行处理,

数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 多组间比较采用 One-Way ANOVA 分析, 两组间比较用 Dunnett-*t* 检验。 $P < 0.05$ 为具有显著性差异, $P < 0.01$ 为具有极显著性差异。

3 结果

3.1 ATP1-1 对小鼠血糖的影响

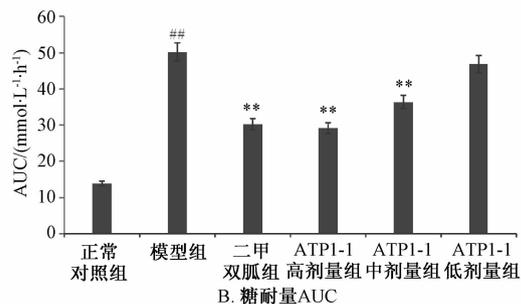
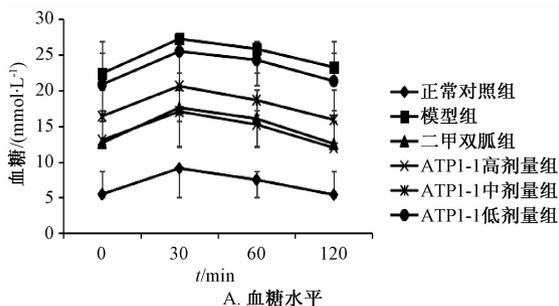
表 2 ATP1-1 对小鼠空腹血糖的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab. 2 Effect of ATP1-1 on mice fasting blood glucose ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	给药前血糖/(mmol·L ⁻¹)	给药后血糖/(mmol·L ⁻¹)	血糖抑制率/%
正常对照组	—	6.60 ± 0.38	5.45 ± 0.52 **	17.42
模型组	—	21.54 ± 0.97 ^{##}	22.42 ± 1.08 ^{##}	-4.09
二甲双胍组	185	20.24 ± 1.07	12.65 ± 1.21 **	37.50
ATP1-1 高剂量组	60	20.50 ± 1.16	13.05 ± 1.96 **	36.34
ATP1-1 中剂量组	40	20.64 ± 1.61	16.40 ± 1.31 **	20.54
ATP1-1 低剂量组	20	21.20 ± 1.02	20.85 ± 1.30	1.65

注:与正常对照组比较,^{##} $P < 0.01$;与模型组比较,^{**} $P < 0.01$

3.2 ATP1-1 对小鼠口服葡萄糖耐量的影响 图 1 A 显示, 各组小鼠灌胃葡萄糖后血糖在 30 min 达峰值, 30 ~ 60 min 缓慢下降, 60 ~ 120 min 快速下降。图 1B 显示, 与模型组相比, 二甲双胍组及 ATP1-1 高、低剂量组糖耐量 AUC 显著减小 ($P < 0.01$)。



注:与正常对照组比较,^{##} $P < 0.01$;与模型组比较,^{**} $P < 0.01$

图 1 ATP1-1 对小鼠 OGTT 的影响

Fig. 1 Effect of ATP1-1 on mice OGTT

3.3 ATP1-1 对小鼠 GLUT1、PEPCK、G6Pase mRNA 表达的影响 图 2 显示, 与正常对照组比较, 模型组的 GLUT1、PEPCK、G6Pase mRNA 表达有显著差异 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 二甲双胍

组小鼠给药前空腹血糖 > 11.1 mmol/L, 与正常对照组比较有极显著差异 ($P < 0.01$), 而各给药组与模型组比较无显著差异 ($P > 0.05$), 表明造模成功。与模型组比较, 二甲双胍组及 ATP1-1 高、中剂量组空腹血糖均显著下降 ($P < 0.01$), 血糖抑制率分别为 37.50%、36.34%、20.54%。

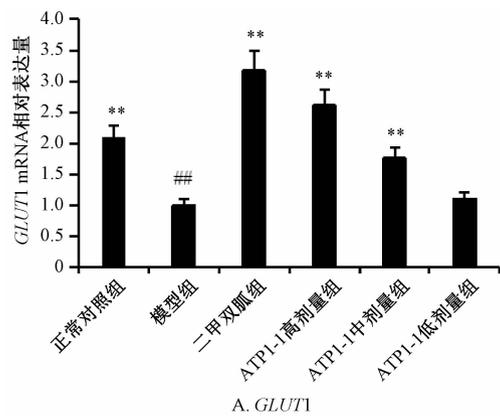
组及 ATP1-1 高、中剂量组 GLUT1 mRNA 表达显著升高 ($P < 0.01$), G6Pase、PEPCK mRNA 表达显著下降 ($P < 0.01$)。

3.4 ATP1-1 对小鼠 GLUT1、PEPCK、G6Pase 蛋白表达的影响 图 3 显示, 与正常对照组比较, 模型组 GLUT1 蛋白表达显著降低 ($P < 0.05$), PEPCK、G6Pase 蛋白表达显著升高 ($P < 0.05, P < 0.01$); 与模型组比较, 二甲双胍组及 ATP1-1 高、中剂量组 PEPCK、G6Pase 蛋白表达显著降低 ($P < 0.05, P < 0.01$), 二甲双胍组及 ATP1-1 高剂量组的 GLUT1 蛋白显著升高 ($P < 0.05$), 但中剂量组无显著差异 ($P > 0.05$)。

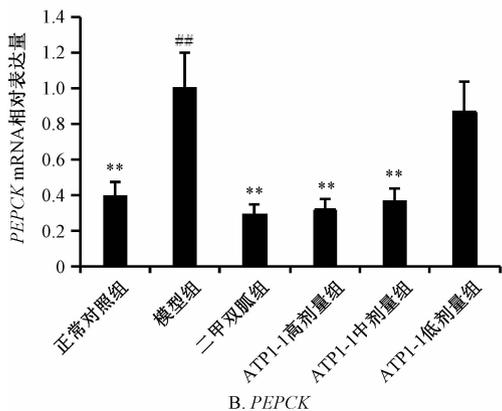
4 讨论

糖尿病是一种血糖代谢紊乱的全身慢性代谢性疾病, 其特点为患者病程长、并发症多等, 随着患病率增加, 对社会、经济发展会产生严重影响, 已成为国内外研究的热点之一^[11]。目前研究表明, 一些活性成分的降糖机制主要体现在增加糖代谢、增加胰岛素水平、增加胰岛素敏感性等方面^[12]; 课题组前期证实, 白藜中性多糖 ATP1-1 有明显降糖效果, 能有效地增加肝糖原, 并且通过 PCR 技术初步明确该成分能提高葡萄糖转运体 2 (GLUT2) 和葡萄糖激酶 (GK) 表达, 降低 G6Pase 表达, 推测其降糖机制可能与肝脏对葡萄糖的转化有关^[13]。

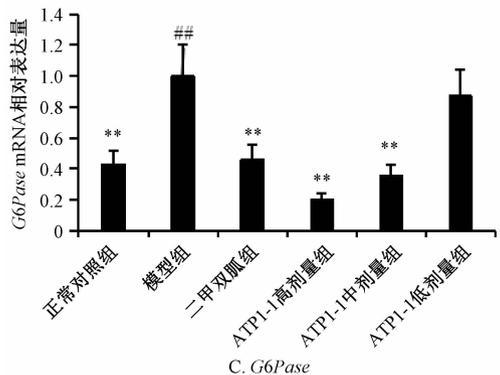
肝脏是葡萄糖稳态的关键调节器^[14], 血浆葡萄糖水平在很大程度上取决于肝脏 (主要) 和骨骼肌中葡萄糖/糖原转化^[15]。本实验采用链脲佐菌素诱导的 1 型糖尿病小鼠模型, 发现 60、40 mg/kg



A. GLUT1



B. PEPCK



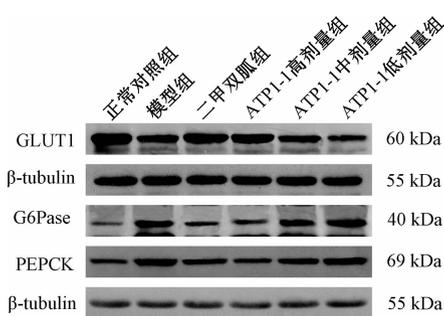
C. G6Pase

注：与正常对照组比较，## $P < 0.01$ ；与模型组比较，** $P < 0.01$

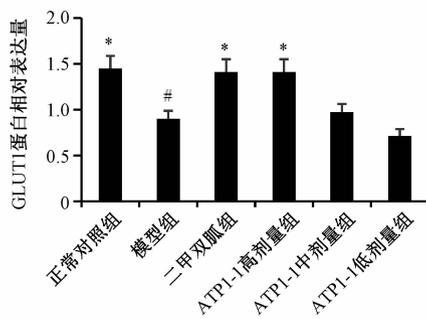
图2 ATP1-1对小鼠 GLUT1、PEPCK、G6Pase mRNA 表达的影响

Fig. 2 Effects of ATP1-1 on mice mRNA expressions of GLUT1, PEPCK and G6Pase

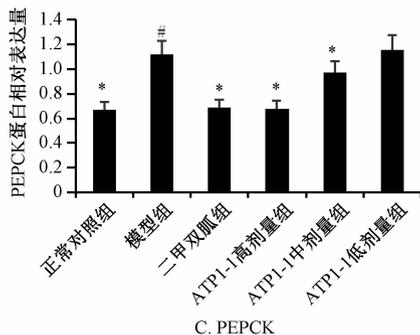
ATP1-1 能明显降低血糖，并提高耐受性，该成分可降低餐后葡萄糖吸收，推测可能与改善葡萄糖转运有关。前期实验结果已初步证明，ATP1-1 能提高 GLUT2 表达^[9]，后者是肝脏最主要的葡萄糖转运体^[16]，而 GLUT1 是糖代谢中重要的葡萄糖转运体，几乎存在于人体每个细胞中^[17]，其活性增加能促进糖酵解^[13]。为了进一步了解 ATP1-1 降糖机制和转运体的关系，本实验选取 GLUT1 mRNA 及蛋白进行研究，发现该成分在 60 mg/kg 剂量下能



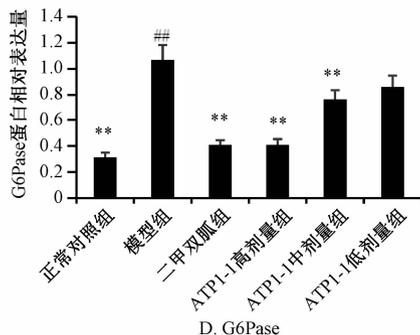
A. 蛋白条带



B. GLUT1



C. PEPCK



D. G6Pase

注：与正常对照组比较，# $P < 0.05$ ，## $P < 0.01$ ；与模型组比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$

图3 ATP1-1对小鼠 GLUT1、PEPCK、G6Pase 蛋白表达的影响

Fig. 3 Effects of ATP1-1 on mice protein expressions of GLUT1, PEPCK and G6Pase

有效提高肝脏 GLUT1 mRNA 及蛋白表达，通过促进糖酵解以减少葡萄糖生成，并促进肝细胞摄取葡萄糖，继而促使肝糖原的合成，降低血糖，结合给药后的血糖可知，该剂量下降糖效果更佳，可能与

其更能增加转运体表达有关。

PEPCK、G6Pase 是肝脏糖异生的关键酶，糖异生会使血糖上升，两者激活或过表达有助于肝葡萄糖产生，导致高血糖水平^[18]，而抑制其表达可通过干扰葡萄糖产生来降低血糖。本实验发现，60、40 mg/kg ATP1-1 可使 G6Pase、PEPCK mRNA 及蛋白表达显著下降，表明该成分可抑制 1 型糖尿病小鼠糖异生，从而抑制其血糖上升。

综上所述，白藜中性多糖 ATP1-1 可降低 1 型糖尿病小鼠血糖，提高其糖耐量，并具有一定剂量依赖性，其降糖机制可能为促进糖酵解而减少葡萄糖生产，促使肝细胞摄取葡萄糖而合成肝糖原，抑制糖异生，从而达到调节糖代谢、降低血糖、改善糖尿病症状的目的。

参考文献：

[1] Adikari A, Bhowal T, Ray M, *et al.* Investigation of adverse drug reactions related to metformin use in patients of type 2 diabetes mellitus in a tertiary care hospital in Kolkata, West Bengal, India[J]. *Explorat Ani Med Res*, 2013, 3(2): 117-122.

[2] 唐治丽. 中西医结合治疗糖尿病临床疗效分析[J]. *亚太传统医药*, 2013, 9(11): 90-91.

[3] 郭浩杰, 杨严格, 安 乐, 等. 中药多糖的分子修饰及其药理活性研究进展[J]. *中草药*, 2015, 46(7): 1074-1080.

[4] 侯小涛, 何耀涛, 杜正彩, 等. 降糖植物多糖来源及其降糖活性研究[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(2): 358-360.

[5] 中国科学院《中国植物志》编辑委员会. 中国植物志[M]. 北京: 科学出版社, 1978: 112-113.

[6] 张 焜, 程书朋, 武文敬, 等. 藜菜化学成分、生物活性及其安全性研究进展[J]. *海峡药学*, 2017, 29(4): 1-5.

[7] 蔡凌云, 黎云祥, 陈 蕉, 等. 白藜多糖的提取工艺和含量

比较[J]. *光谱实验室*, 2009, 26(2): 251-257.

[8] 杨慧文, 周 露, 张旭红, 等. 白藜茎多糖对链脲佐菌素致糖尿病小鼠的降血糖作用研究[J]. *现代食品科技*, 2017, 33(5): 52-57.

[9] 周 露, 杨慧文, 程轩轩, 等. 白藜中性均一多糖对链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠降糖作用机制研究[J]. *食品工业科技*, 2017, 38(17): 288-291.

[10] 程轩轩, 张旭红, 杨慧文, 等. 白藜多糖的分离纯化及抗氧化活性研究[J]. *中草药*, 2017, 48(20): 4219-4223.

[11] Anon. IDF Congress 2017-Shaping the future of diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 126: 317-319.

[12] 柯仲成, 侯雪峰, 贾晓斌. 基于活性成分的降血糖中药应用思路及方法探讨[J]. *中草药*, 2016, 47(10): 1797-1805.

[13] Meyer J A, Froelich J M, Reid G E, *et al.* Metal-activated C-peptide facilitates glucose clearance and the release of a nitric oxide stimulus via the GLUT1 transporter[J]. *Diabetologia*, 2008, 51(1): 175-182.

[14] Coskun T, Bina H A, Schneider M A, *et al.* Fibroblast growth factor 21 corrects obesity in mice[J]. *Endocrinology*, 2008, 149(12): 6018-6027.

[15] Véniant M M, Hale C, Helmering J, *et al.* FGF21 promotes metabolic homeostasis via white adipose and leptin in mice[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e40164.

[16] 汪建辉, 欧 瑜. 葡萄糖激酶与糖尿病[J]. *药物生物技术*, 2012, 19(6): 552-556.

[17] Ge X, Chen C, Hui X, *et al.* Fibroblast growth factor 21 induces glucose transporter-1 expression through activation of the serum response factor/Ets-like protein-1 in adipocytes [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(40): 34533-34541.

[18] Dong Y, Gao G R, Fan H Y, *et al.* Activation of the liver X receptor by agonist T0901317 improves hepatic insulin resistance via suppressing reactive oxygen species and JNK pathway[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0124778.