

白藜芦醇治疗糖尿病的分子作用机制研究进展^Δ

韦晓^{1,2*},汪奇峰^{1,2},黄慧^{1,2},刘超^{1,2#}(1.南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科,南京 210028; 2.江苏省中医药研究院内分泌与代谢病研究中心,南京 210028)

中图分类号 R587.1;R966 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)18-2576-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.18.28

摘要 目的:了解白藜芦醇治疗糖尿病分子作用机制研究进展,为其后续深入研究及临床应用提供参考。方法:以“Resveratrol”“Diabetes”“白藜芦醇”“糖尿病”等为检索词,对PubMed、中国知网、万方数据库、维普数据库等收录的2008—2018年发表的文献进行组合检索,综述白藜芦醇治疗糖尿病分子作用机制研究进展。结果:共查阅文献200余篇,获得有效文献39篇。白藜芦醇为多酚类化合物,化学名为3,4',5-三羟基芪,主要存在于桑椹、虎杖、花生、葡萄等植物中,是一种天然的具有降糖活性的成分。在1型糖尿病模型动物中,白藜芦醇不仅能有效降低链脲佐菌素对胰岛B细胞的毒性作用,还能减轻自身免疫对胰岛B细胞的破坏,从而能够有效缓解胰腺炎症反应,改善胰岛B细胞功能。在2型糖尿病研究中发现,白藜芦醇能够通过增加葡萄糖转运蛋白4向细胞膜转移,抑制细胞内核因子κB信号通路改善炎症反应,激活组蛋白去乙酰化酶1(SIRT1)和一磷酸腺苷依赖的蛋白激酶(AMPK)信号通路,从而缓解骨骼肌、肝脏和脂肪组织的胰岛素抵抗;此外,白藜芦醇还能够缓解胰岛B细胞的氧化应激和内质网应激,发挥保护胰岛B细胞功能的作用。结论:白藜芦醇是一种多机制、多通路、多靶点、多器官作用的天然降糖活性成分,其改善糖尿病的作用主要是通过激活细胞内的SIRT1和AMPK通路实现的。白藜芦醇作为糖尿病治疗药物虽已被研究证明有效,但其分子作用机制及临床应用都需要更多的证据尤其是临床研究证据进一步支持。

关键词 白藜芦醇;糖尿病;胰岛素抵抗;胰岛B细胞;分子作用机制

糖尿病是由遗传和环境因素共同引起的一组以糖代谢紊乱为主要表现的临床综合征,胰岛素缺乏和胰岛功能障碍为其主要临床特征^[1]。治疗糖尿病的口服降糖药种类繁多,包括双胍类药物、磺脲类药物、胰岛素促泌剂、胰岛素增敏剂以及近年来上市的二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂等^[2],但这些常用降糖药多为化学药,有引发低血糖的风险,且存在消化道反应、肝肾损伤等毒副作用^[3],因此临床上需要更多疗效优良、不良反应小的糖尿病治疗新药以供选择。近年来,采用自然疗法改善代谢性疾病状态逐渐成为研究热点^[4],研究者对从传统中医药领域寻找糖尿病治疗新药的关注度越来越高。

在众多天然来源的降糖活性成分中,白藜芦醇(Resveratrol)是研究热点之一,它是一种天然多酚类化合物,化学名为3,4',5-三羟基芪,主要存在于桑椹、虎杖、花生、葡萄等植物中,在红葡萄酒中含量也较高^[5-6]。白藜芦醇具有多种药理学活性,能保护心血管和神经系统、调节免疫、抗氧化、抗肿瘤和减轻体重等;除此之外,近十年来还发现其可应用于糖尿病治疗领域^[7]。因此,本课题组以“Resveratrol”“Diabetes”“白藜芦醇”“糖尿病”等为检索词,对PubMed、中国知网、万方数据库、维普数据库等收录的2008—2018年发表的文献进行组

合检索(共查阅文献200余篇,获得有效文献39篇),总结白藜芦醇治疗糖尿病分子作用机制研究进展,旨在为其后续深入研究及临床应用提供参考。

1 白藜芦醇治疗1型糖尿病的研究

1型糖尿病为自身免疫性糖尿病,患者的胰岛B细胞因被自身免疫系统攻击而受到破坏,不能正常合成和分泌胰岛素,从而导致血糖升高,主要表现为胰岛素成分分泌受损和胰岛功能不足^[8]。1型糖尿病患者通常需要终身注射胰岛素,弥补自身无法合成胰岛素的缺陷,故抑制胰岛B细胞凋亡与保护其正常功能为治疗1型糖尿病的关键环节。临床研究中尚未发现能有效逆转1型糖尿病患者胰岛B细胞凋亡的有效方法,但在基础研究中发现,白藜芦醇可以有效保护1型糖尿病模型动物的胰岛B细胞功能^[9-11]。

1型糖尿病主要表现为胰岛素的绝对缺乏,这会引引起肝糖原合成减少和葡萄糖利用率降低^[9]。在基础实验中,常利用链脲佐菌素(STZ)特异性破坏动物的胰岛B细胞或利用自发性糖尿病易感动物(如NOD小鼠),建立1型糖尿病模型。Sadi G等^[10]对SD大鼠采用STZ建立1型糖尿病模型后发现,大鼠血糖明显升高,表明造模成功。给予白藜芦醇后,模型大鼠血糖明显下降,提示白藜芦醇对大鼠1型糖尿病有良好的改善作用;同时,大鼠肝脏细胞内胰岛素信号通路被激活,继而激活其下游的磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(PKB)通路,提升了肝脏摄取葡萄糖的能力,这种激活作用可能是白藜芦醇抗STZ诱导的1型糖尿病的重要机制。

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81471010);江苏省基础研究计划(自然科学基金)面上研究项目(No.BK2012887)

* 助理研究员,硕士。研究方向:糖尿病与代谢性疾病。电话:025-52362131。E-mail:weixiaosci@foxmail.com

通信作者:主任医师,博士。研究方向:内分泌疾病。电话:025-52362131。E-mail:liuchao@nfmcn.com

白藜芦醇不仅能够降低 STZ 对胰岛 B 细胞的毒性作用,还可以减轻自身免疫对胰岛 B 细胞的破坏。研究发现,以 NOD 小鼠建立 1 型糖尿病模型后,小鼠表现出胰腺炎症反应,同时还表现出胰岛细胞数量减少、胰岛 B 细胞功能下降等现象;而给予白藜芦醇后,可以抑制小鼠胰腺炎症反应,增加其胰岛细胞数量并增强胰岛细胞功能,这一过程与白藜芦醇下调炎症相关蛋白趋化因子受体 6(CCR6)的表达有关,后者可能为白藜芦醇抑制胰腺炎症反应的分子靶点^[11]。

以上研究表明,白藜芦醇能够对抗 STZ 诱导的和自身免疫性 1 型糖尿病,其通过缓解胰腺炎症反应、改善胰岛 B 细胞功能,从而起到改善 1 型糖尿病的作用。但目前相关研究仍然较少,并且缺少相应临床研究,故白藜芦醇用于治疗 1 型糖尿病的可行性还需要更多证据支持。

2 白藜芦醇治疗 2 型糖尿病的研究

2 型糖尿病的发病过程较为复杂,其临床特征为患者存在胰岛素抵抗。胰岛素受体缺乏、胰岛素信号通路被抑制及其下游调控蛋白表达紊乱等都会导致胰岛素抵抗的发生。2 型糖尿病前期表现为胰岛素的相对不足,导致高胰岛素血症;后期进行性发展为胰岛 B 细胞凋亡,导致胰岛素的绝对不足^[5]。在 2 型糖尿病的研究中发现,白藜芦醇可以通过激活胰岛素信号通路、调控其下游蛋白表达,从而缓解胰岛素抵抗,并发挥保护胰岛 B 细胞功能的作用^[12]。

白藜芦醇多靶点多效应的作用很好地匹配了 2 型糖尿病发病的复杂性,因此具有极大的潜在临床价值。一项临床研究将 66 例 2 型糖尿病患者随机分为对照组和干预组,对照组患者给予安慰剂(全惰性微纤维素),干预组患者每天给予白藜芦醇 1 g,连续给药 45 d^[13]。结果显示,白藜芦醇治疗后可以显著减轻 2 型糖尿病患者的体质量并降低其胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和糖化血红蛋白水平。祖国医学也有运用虎杖、桑椹等含白藜芦醇的药物治疗糖尿病的经验。例如,复方虎杖颗粒中的主要药味虎杖,其具有保护肝脏细胞、调节糖脂代谢的作用^[14]。又如,葛根虎杖温胆汤和黄连温胆汤对痰湿型 2 型糖尿病患者具有很好的疗效,能有效改善患者空腹血糖、餐后血糖、中医证候等指标^[15]。这些研究都提示,白藜芦醇在调节糖脂代谢、改善糖尿病症状方面有一定的临床应用潜力。

2.1 白藜芦醇对胰岛素抵抗的作用

胰岛素的靶器官有骨骼肌、肝脏和脂肪组织等,其通过与细胞膜上的胰岛素受体结合以激活胰岛素受体底物蛋白(IRS),从而发挥降低血糖的生物效应;如果胰岛素无法与其受体结合或者结合后无法激活 IRS,则会

发生胰岛素抵抗^[16]。对高脂饮食诱导的 2 型糖尿病模型大鼠、db/db 小鼠、恒河猴进行研究后发现,白藜芦醇均能有效缓解上述模型动物的胰岛素抵抗^[17-19]。

2.1.1 白藜芦醇对骨骼肌胰岛素抵抗的作用 胰岛素相关的葡萄糖转运有 75% 都由骨骼肌承担,骨骼肌细胞中的葡萄糖转运蛋白 4(GLUT4)为葡萄糖运载单元,它是一种膜蛋白,受胰岛素信号通路所调节,其信号如果不能激活 GLUT4,则会导致血糖水平升高^[20]。研究发现,采用白藜芦醇对高脂饮食诱导的 2 型糖尿病模型大鼠进行干预,可增加大鼠的糖耐量水平,降低其血清胰岛素水平,有效缓解胰岛素抵抗;同时,体外试验也证明,白藜芦醇缓解胰岛素抵抗的机制是通过增加微囊蛋白 3(CAV-3)的表达,从而使 GLUT4 从细胞质向细胞膜转移,继而增加肌细胞对葡萄糖的转运能力^[17]。

白藜芦醇能增加骨骼肌细胞对葡萄糖的转运能力是其改善胰岛素抵抗的有力证据;此外,其还可以改善细胞内线粒体功能和促进脂质的 β 氧化。研究发现,在代谢异常模型成纤维细胞中会发生氧化应激和线粒体功能紊乱,采用白藜芦醇进行干预后,可促进细胞线粒体内脂肪酸的 β 氧化过程,使胞内脂类物质更好地被代谢,避免脂类物质在细胞内堆积造成氧化应激,从而有效改善骨骼肌的胰岛素抵抗^[21]。除此之外,白藜芦醇还能通过减轻炎症因子介导的慢性炎症以缓解胰岛素抵抗。Wang N 等^[22]采用牛主动脉内皮细胞(BAECs)模拟肌肉组织中微血管上皮细胞,在细胞培养过程中加入白藜芦醇进行干预后发现,白藜芦醇能活化细胞 PKB 信号通路,上调内皮细胞一氧化氮合酶(eNOS)的表达,降低细胞内过氧化物含量,减轻肿瘤坏死因子 α (TNF- α)诱导的细胞炎症反应,从而缓解炎症引起的肌肉组织的胰岛素抵抗。

2.1.2 白藜芦醇对肝脏胰岛素抵抗的作用 白藜芦醇除了能够改善骨骼肌细胞的胰岛素抵抗,还能减轻肝细胞的胰岛素抵抗和肝脏的脂肪变性。Côté CD 等^[23]研究发现,*sirt1* 基因沉默大鼠与高脂饮食诱导的 2 型糖尿病模型动物同样表现出肝糖原合成减少和胰岛素抵抗,这些现象都与肝细胞内组蛋白去乙酰化酶(SIRT1)和一磷酸腺苷依赖的蛋白激酶(AMPK)信号通路的抑制相关,提示 *sirt1* 基因在 2 型糖尿病的发生发展中起到重要作用。该研究发现,采用白藜芦醇干预后,可以提高模型动物肝细胞内烟酰胺腺嘌呤二核苷酸氧化态/还原态(NAD⁺/NADH)的比值,激活 SIRT1 和 AMPK 信号通路,从而缓解胰岛素抵抗。

AMPK 为细胞内能量代谢的关键调控通路,其信号减弱会导致胰岛素敏感性降低,以二甲双胍为代表的许多糖尿病治疗药物缓解胰岛素抵抗的机制即为激活

AMPK 信号通路^[24]。与双胍类药物类似,白藜芦醇亦能激活 AMPK 信号通路。Alberdi G 等^[25]采用 SD 大鼠建立 2 型糖尿病模型后发现,大鼠肝脏发生脂类物质堆积,氧化呼吸反应相关酶类(如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、酰基辅酶 A、脂肪酸合酶)的表达水平明显降低。而给予白藜芦醇干预 6 周后,以上酶类表达水平均明显上升,肝细胞中脂肪堆积明显减少,同时 AMPK 磷酸化水平升高,故此通路的激活可能是白藜芦醇改善肝脏胰岛素抵抗的关键。

白藜芦醇还能抑制肝细胞的炎症信号通路。Zhang H 等^[26]利用四氯化碳诱导小鼠肝脏纤维化以激活其肝细胞内核因子 κ B(NF- κ B)信号通路,采用白藜芦醇干预后发现,小鼠肝细胞中 PI3K 和 PKB 的表达水平升高,NF- κ B 的活化水平和白细胞介素 1 β (IL-1 β)的生成量降低,肝脏的氧化应激损伤和炎症反应得以改善,而这可能对白藜芦醇缓解肝细胞的胰岛素抵抗起到积极作用。

2.1.3 白藜芦醇对脂肪组织胰岛素抵抗的作用 脂肪组织的代谢紊乱在 2 型糖尿病的发生发展过程中扮演着十分重要的角色。正常情况下,脂肪组织是储存能量和脂类的器官,但脂类物质的过分堆积会导致体质量超标甚至肥胖;脂类物质可通过多种途径加重脂肪细胞的胰岛素抵抗,游离脂肪酸的增加是其中最为关键的途径,它会引起脂肪细胞内的内质网应激、氧化应激和炎症反应,从而降低脂肪细胞对胰岛素的敏感性。Bruckbauer A 等^[28]通过研究证实,C57/BL 小鼠经高脂饮食诱导建立 2 型糖尿病模型后,其脂肪组织存在胰岛素抵抗,且 SIRT1 信号通路被抑制;而以白藜芦醇干预后,小鼠脂肪组织内的 SIRT1 蛋白被激活,胰岛素抵抗得以缓解。Qiang L 等^[29]研究发现,过氧化物酶体增生物激活受体(PPAR γ)是白色脂肪向棕色脂肪转化的关键调控蛋白,白藜芦醇能够通过去乙酰化白色脂肪中的 PPAR γ 蛋白,抑制解偶联蛋白的表达,使白色脂肪棕色化,达到调节脂类水平的目的。此外,通过对 *sirt1* 基因沉默小鼠研究发现,白藜芦醇和热量限制都能够激活成纤维细胞生长因子 21(FGF21),进而增加脂类物质的消耗、减少脂质堆积,从而减轻小鼠体质量和改善胰岛素抵抗^[30]。

2.2 白藜芦醇对胰岛 B 细胞功能的作用

白藜芦醇通过多种机制对胰岛 B 细胞发挥保护作用:其能够缓解胰岛素抵抗,降低胰岛素基因的表达,避免胰岛 B 细胞超负荷合成胰岛素;能够降低血糖和血脂水平,防止高糖、高脂对胰岛 B 细胞造成的“糖毒性”“脂毒性”^[31]。不仅如此,白藜芦醇还能够缓解胰岛 B 细胞的氧化应激和内质网应激^[32-34]。这些作用共同减轻了 2 型糖尿病病理过程中胰岛 B 细胞的功能损伤。

Zhang J 等^[32]研究发现,白藜芦醇能降低高脂饮食诱

导的 2 型糖尿病模型小鼠的糖脂代谢水平、胰岛细胞质量、脂质含量、氧化应激水平、胰腺脂肪含量等,且小鼠胰岛 B 细胞数量明显增加、胰岛素分泌功能明显改善,而上述作用与白藜芦醇抑制胰岛 B 细胞内的解偶联蛋白 2(UCP-2)有关。Do GM 等^[18]采用 db/db 小鼠建立 2 型糖尿病模型后研究发现,与正常 C57/BL 小鼠相比,模型小鼠的胰岛 B 细胞内产生了胱天蛋白酶 3(Caspase-3)剪切体和多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶(PARP)剪切体,发生了细胞凋亡。而白藜芦醇的干预能够通过升高胰岛 B 细胞内凋亡相关蛋白 B 细胞淋巴瘤因子 2(Bcl-2)与 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)的比值,从而发挥抑制胰岛 B 细胞凋亡、保护胰岛 B 细胞功能的作用。

2.2.1 白藜芦醇对胰岛 B 细胞氧化应激的作用 胰岛素抵抗、胰岛 B 细胞功能损伤都与细胞内发生的氧化应激水平上升相关,故氧化应激为 2 型糖尿病的重要病理机制之一^[33]。在体外和体内研究中均证实,白藜芦醇作为一种植物类多酚,具有显著的抗氧化作用:白藜芦醇能够激活人类单核细胞 THP-1 细胞和 STZ 诱导的糖尿病模型大鼠体内的叉头框转录因子 O 亚族 1(FOXO1)信号通路;以白藜芦醇对 THP-1 细胞作用 48 h 后,能使 SIRT1 的表达增加,继而激活 FOXO1 通路;对糖尿病模型大鼠给予白藜芦醇干预后,能够上调大鼠体内超氧化物歧化酶 1(SOD1)和 SOD2 的表达水平,减少丙二醛的生成,还能增加谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的表达,有利于促进 H₂O₂ 等过氧化物分解,促进 GSH 的生成^[34-36]。以上作用均能够清除细胞内的活性氧簇,降低机体氧化应激水平。

2.2.2 白藜芦醇对胰岛 B 细胞内质网应激的作用 内质网应激的产生会加重胰岛素抵抗,诱导胰岛 B 细胞凋亡,促进 2 型糖尿病的发生与发展^[37]。白藜芦醇对内质网的功能具有保护作用,它能够激活 SIRT1 通路,上调活化转录因子 4(ATF4)的表达,而 ATF4 表达的增加会激活真核细胞转录起始因子 2 α (eIF2 α),阻碍蛋白激酶 R 样内质网激酶(PERK)诱导的未折叠蛋白反应(UPR)途径,从而缓解内质网应激^[38]。白藜芦醇缓解内质网应激的机制与激活细胞自噬相关。自噬是近年细胞内代谢调控的研究热点,它既可作为清除细胞内“垃圾”的有力工具,又可诱发细胞 II 型程序性死亡^[39]。自噬激活后会缓解内质网应激,保护内质网功能,从而提高细胞膜表面 GLUT4 的数量,缓解胰岛素抵抗。白藜芦醇激活细胞自噬的作用可能与其激活 AMPK 和 PI3K/PKB 途径有关。当胰岛 B 细胞发生内质网应激时,白藜芦醇可以通过激活细胞自噬保护细胞免于凋亡,从而改善 2 型糖尿病。

3 结语

大量研究证实,白藜芦醇是一种多机制、多通路、多靶点、多器官作用的天然降糖活性成分,能够有效缓解骨骼肌、肝脏和脂肪组织的胰岛素抵抗,保护胰岛B细胞功能,其作用主要是通过激活细胞内的SIRT1和AMPK通路实现的。其作为糖尿病的治疗药物虽已被研究证明有效,但仍有很多问题尚未明确。首先,白藜芦醇治疗糖尿病的临床证据太少,与动物实验相比,目前还缺乏严谨的具有说服力的临床研究结果,因此需要更多临床研究明确白藜芦醇对人体的确切效果;其次,白藜芦醇在治疗糖尿病过程中的副作用尚不明确,其具体不良反应也尚属未知;再次,许多含白藜芦醇的中药复方等虽然已用于临床,但其组成成分复杂,白藜芦醇在其中所发挥的具体作用及治疗效果是否会被其他成分干扰还不得而知。综上所述,在糖尿病治疗领域,白藜芦醇因其诸多特点已经引起了医药研究者的重视,相信随着相关研究的不断深入,其分子作用机制及临床应用都将得到更多的证据支持。

参考文献

[1] 黄慧,韦晓,陈国芳,等. 热量限制改善2型糖尿病患者胰岛素抵抗及胰岛功能的分子机制[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2017, 37(6): 415-417.

[2] STEIN SA, LAMOS EM, DAVIS SN. A review of the efficacy and safety of oral antidiabetic drugs[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2013, 12(2): 153-175.

[3] ROUSSEL R, LORRAINE J, RODRIGUEZ A, et al. Overview of data concerning the safe use of antihyperglycemic medications in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease[J]. *Adv Ther*, 2015, 32(11): 1029-1064.

[4] CHUNG JH, MANGANIELLO V, DYCK JR. Resveratrol as a calorie restriction mimetic: therapeutic implications[J]. *Trends Cell Biol*, 2012, 22(10): 546-554.

[5] SZKUDELSKI T, SZKUDELSKA K. Resveratrol and diabetes: from animal to human studies[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852(6): 1145-1154.

[6] KU CR, LEE HJ, KIM SK, et al. Resveratrol prevents streptozotocin-induced diabetes by inhibiting the apoptosis of pancreatic β -cell and the cleavage of poly (ADP-ribose) polymerase[J]. *Endocr J*, 2012, 59(2): 103-109.

[7] ZHU X, WU C, QIU S, et al. Effects of resveratrol on glucose control and insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis[J]. *Nutr Metab: Lond*, 2017. DOI: 10.1186/s12986-017-0217-z.

[8] ATKINSON MA, EISENBARTH GS, MICHELS AW. Type 1 diabetes[J]. *Lancet*, 2014, 383(9911): 69-82.

[9] PETERSEN MC, VATNER DF, SHULMAN GI. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(10): 572-587.

[10] SADI G, PEKTAŞ MB, KOCA HB, et al. Resveratrol improves hepatic insulin signaling and reduces the inflammatory response in streptozotocin-induced diabetes[J]. *Gene*, 2015, 570(2): 213-220.

[11] LEE SM, YANG H, TARTAR DM, et al. Prevention and treatment of diabetes with resveratrol in a non-obese mouse model of type 1 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(5): 1136-1146.

[12] ABBASI OSHAGHI E, GOODARZI MT, HIGGINS V, et al. Role of resveratrol in the management of insulin resistance and related conditions: mechanism of action[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2017, 54(4): 267-293.

[13] MOVAHED A, NABIPOUR I, LIEBEN LOUIS X, et al. Antihyperglycemic effects of short term resveratrol supplementation in type 2 diabetic patients[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013. DOI: 10.1155/2013/851267.

[14] 狄红杰,褚晓秋,胡咏新,等. 复方虎杖方治疗非酒精性脂肪肝炎的临床研究[J]. 中医临床杂志, 2016, 8(30): 64-66.

[15] 黄廷耀. 葛根虎杖温胆汤治疗痰湿型2型糖尿病临床研究[J]. 中医学报, 2014, 29(11): 1573-1574.

[16] KIM J, BILDER D, NEUFELD TP. Mechanical stress regulates insulin sensitivity through integrin-dependent control of insulin receptor localization[J]. *Genes Dev*, 2018, 32(2): 156-164.

[17] TAN Z, ZHOU LJ, MU PW, et al. Caveolin-3 is involved in the protection of resveratrol against high-fat-diet-induced insulin resistance by promoting GLUT4 translocation to the plasma membrane in skeletal muscle of ovariectomized rats[J]. *J Nutr Biochem*, 2012, 23(12): 1716-1724.

[18] DO GM, JUNG UJ, PARK HJ, et al. Resveratrol ameliorates diabetes-related metabolic changes via activation of AMP-activated protein kinase and its downstream targets in db/db mice[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2012, 56(8): 1282-1291.

[19] BERNIER M, WAHL D, ALI A, et al. Resveratrol supplementation confers neuroprotection in cortical brain tissue of nonhuman primates fed a high-fat/sucrose diet[J]. *Ageing: Albany NY*, 2016, 8(5): 899-916.

[20] FUJIWARA Y, TSUKAHARA C, IKEDA N. Oleuropein improves insulin resistance in skeletal muscle by promoting the translocation of GLUT4[J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2017, 61(3): 196-202.

[21] AIRES V, DELMAS D, LE BACHELIER C, et al. Stilbenes and resveratrol metabolites improve mitochondrial fatty acid oxidation defects in human fibroblasts[J]. *Or-*

- phanet *J Rare Dis*, 2014. DOI: 10.1186/1750-1172-9-79.
- [22] WANG N, KO SH, CHAI W, et al. Resveratrol recruits rat muscle microvasculature via a nitric oxide-dependent mechanism that is blocked by TNF- α [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 300(1): e195-e201.
- [23] CÔTÉ CD, RASMUSSEN BA, DUCA FA, et al. Resveratrol activates duodenal Sirt1 to reverse insulin resistance in rats through a neuronal network[J]. *Nat Med*, 2015, 21(5): 498-505.
- [24] RENA G, HARDIE DG, PEARSON ER. The mechanisms of action of metformin[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(9): 1577-1585.
- [25] ALBERDI G, RODRÍGUEZ VM, MACARULLA MT, et al. Hepatic lipid metabolic pathways modified by resveratrol in rats fed an obesogenic diet[J]. *Nutrition*, 2013, 29(3): 562-567.
- [26] ZHANG H, SUN Q, XU T, et al. Resveratrol attenuates the progress of liver fibrosis via the Akt/nuclear factor- κ B pathways[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(1): 224-230.
- [27] PRIETO D, CONTRERAS C, SÁNCHEZ A. Endothelial dysfunction, obesity and insulin resistance[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2014, 12(3): 412-426.
- [28] BRUCKBAUER A, ZEMEL MB, THORPE T, et al. Synergistic effects of leucine and resveratrol on insulin sensitivity and fat metabolism in adipocytes and mice[J]. *Nutr Metab: Lond*, 2012. DOI: 10.1186/1743-7075-9-77.
- [29] QIANG L, WANG L, KON N, et al. Brown remodeling of white adipose tissue by SIRT1-dependent deacetylation of PPAR γ [J]. *Cell*, 2012, 150(3): 620-632.
- [30] LI Y, WONG K, GILES A, et al. Hepatic SIRT1 attenuates hepatic steatosis and controls energy balance in mice by inducing fibroblast growth factor 21[J]. *Gastroenterology*, 2014, 146(2): 539-549.
- [31] HOUTKOOPER RH, PIRINEN E, AUWERX J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13(4): 225-238.
- [32] ZHANG J, CHEN L, ZHENG J, et al. The protective effect of resveratrol on islet insulin secretion and morphology in mice on a high-fat diet[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 97(3): 474-482.
- [33] AHMAD W, IJAZ B, SHABBIRI K, et al. Oxidative toxicity in diabetes and Alzheimer's disease: mechanisms behind ROS/RNS generation[J]. *J Biomed Sci*, 2017. DOI: 10.1186/s12929-017-0379-z.
- [34] YUN JM, CHIEN A, JIALAL I, et al. Resveratrol upregulates SIRT1 and inhibits cellular oxidative stress in the diabetic milieu: mechanistic insights[J]. *J Nutr Biochem*, 2012, 23(7): 699-705.
- [35] WU L, ZHANG Y, MA X, et al. The effect of resveratrol on FOXO1 expression in kidneys of diabetic nephropathy rats[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(9): 9085-9093.
- [36] ZHOU X, CHEN M, ZENG X, et al. Resveratrol regulates mitochondrial reactive oxygen species homeostasis through Sirt3 signaling pathway in human vascular endothelial cells[J]. *Cell Death Dis*, 2014. DOI: 10.1038/cddis.2014.530.
- [37] YAZICI D, SEZER H. Insulin resistance, obesity and lipotoxicity[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 960: 277-304.
- [38] LIU LQ, FAN ZQ, TANG YF, et al. The resveratrol attenuates ethanol-induced hepatocyte apoptosis via inhibiting ER-related caspase-12 activation and PDE activity in vitro [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2014, 38(3): 683-693.
- [39] PARK SY, LEE HR, LEE WS, et al. Cilostazol modulates autophagic degradation of β -amyloid peptide via SIRT1-coupled LKB1/AMPK α signaling in neuronal cells[J]. *PLoS One*, 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0160620.0634.

(收稿日期: 2018-01-19 修回日期: 2018-07-30)

(编辑: 段思怡)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊, 欢迎投稿、订阅