

基于炎症学说探讨迎春花总黄酮对T2DM模型小鼠胰岛功能的影响及可能机制[△]

陈晓萌^{1*}, 范田², 孙俊¹, 马培志^{1#} (1. 河南省人民医院药学部, 郑州 450003; 2. 河南省省直第一医院药剂科, 郑州 450003)

中图分类号 R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)22-3079-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.22.11

摘要 目的:探讨迎春花总黄酮(TFJN)对2型糖尿病(T2DM)模型小鼠胰岛功能的影响及可能机制。方法:取昆明种小鼠10只作为空白组,以普通饲料喂养;其余75只小鼠作为造模组,以高脂高糖饲料喂养4周结合单次舌下静脉注射链脲佐菌素以复制T2DM模型。取造模成功小鼠,随机分为模型组、盐酸二甲双胍组(阳性对照,350 mg/kg)和TFJN低、中、高剂量组(100、200、400 mg/kg,以生药量计),每组10只。空白组和模型组小鼠均灌胃等体积生理盐水,各给药组小鼠均灌胃相应药物,每日1次,连续6周。分别于造模后(给药前)和给药后2、4、6周检测各组小鼠的空腹动态血糖水平,采用苏木精-伊红染色法观察其胰腺组织形态学特征,采用酶联免疫吸附测定法检测其血清胰岛素(INS)、胰岛素自身抗体(IAA)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素1 β (IL-1 β)、IL-6、IL-18、C反应蛋白(CRP)、瘦素(LP)、脂联素(ADPN)含量。结果:与空白组比较,模型组小鼠胰腺组织中胰岛萎缩、边界模糊,胞浆不丰富且体积变小;其空腹动态血糖水平(给药后各时间点)、IAA、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-18、CRP、LP含量均显著升高,INS、ADPN含量均显著降低($P<0.01$)。与模型组比较,各给药组小鼠胰腺组织上述症状均有所减轻;其空腹动态血糖水平(盐酸二甲双胍组给药后2、4、6周,TFJN各剂量组给药后4、6周)、IAA、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-18、CRP、LP含量均显著降低,INS、ADPN含量均显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论:TFJN可修复T2DM模型小鼠的受损胰腺组织、降低其血糖水平、提高胰岛素敏感性,其作用机制可能与减少小鼠体内炎症因子的分泌有关。

关键词 迎春花;总黄酮;2型糖尿病;血糖;胰岛素;炎症因子;机制;小鼠

Effects of Total Flavonoids of *Jasminum nudiflorum* on Pancreatic Islet Function of T2DM Model Mice and Its Possible Mechanism Based on Inflammation Theory

CHEN Xiaomeng¹, FAN Tian², SUN Jun¹, MA Peizhi¹ (1. Dept. of Pharmacy, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China; 2. Dept. of Pharmacy, the First Hospital of Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the effects of total flavonoids of *Jasminum nudiflorum* (TFJN) on pancreatic islet function in type 2 diabetes mellitus (T2DM) model mice and its possible mechanism. METHODS: Totally 10 Kunming mice were included in blank group and given normal diet. Other 75 mice were included in model group and given high-lipid and high-glucose diet for 4 weeks combined with streptozotocin once via sublingual vein to induce T2DM model. After modeling, the mice were randomly divided into model group, metformin hydrochloride group (positive control, 350 mg/kg), TFJN low-dose, medium-dose and high-dose groups (100, 200, 400 mg/kg, by crude drug), with 10 mice in each group. Blank group and model group were given constant volume of normal saline intragastrically; administration groups were given relevant medicine intragastrically; once a day, for consecutive 6 weeks. The level of fasting dynamic blood glucose was measured after modeling (before medication) and 2, 4, 6 weeks after medication. The histomorphological characteristics of pancreatic tissue were observed by HE staining. The contents of serum insulin (INS), insulin cell antibody (IAA), TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-18, CRP, leptin (LP) and adiponectin (ADPN) were measured by ELISA. RESULTS: Compared with blank group, islet atrophy, blurred boundary, insufficient cytoplasm and smaller volume of pancreatic tissue were observed in model group. The fasting dynamic blood glucose level (at different time points after medication), the contents of IAA, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-18, CRP and LP were increased significantly, while the contents of INS and ADPN were decreased significantly ($P<0.01$). Compared with model group, above symptoms of pancreatic tissue in administration groups were relieved, and the fasting dynamic blood glucose level (2, 4, 6 weeks after administration in metformin hydrochloride group, 4, 6 weeks after administration in TFJN groups), the contents of IAA, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-18, CRP and LP were decreased significantly, while the contents of INS and ADPN were increased significantly ($P<0.05$ or $P<0.01$). CONCLUSIONS: TFJN can repair the damaged pancreas of mice with T2DM, reduce the level of blood

[△] 基金项目:河南省科学技术厅科技发展计划项目(No.1721023-10102)

* 主管药师, 硕士。研究方向:临床药理学。电话:0371-65897521。E-mail:yujianmi0102@126.com

通信作者:副主任药师, 硕士。研究方向:临床药理学。电话:0371-65897521。E-mail:gghzyy@126.com

glucose, and improve the sensitivity of the body to insulin, the mechanism of which may be associated with reducing the secretion of inflammatory factors.

KEYWORDS *Jasminum nudiflorum*; Total flavonoids; Type 2 diabetes mellitus; Blood glucose; Insulin; Inflammatory factor; Mechanism; Mice

2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)是临床上糖尿病发病率最高的一种类型,以胰岛素相对缺乏且胰腺受损为主要特征^[1-2]。据世界卫生组织(WHO)最新统计数据显示,2015年全球T2DM的发病人数已达1.5亿人次,病死人数逐年递增,预计在今后的5~10年内发病人数将翻倍^[3-4]。近年来研究发现,炎症反应在T2DM的发生过程中发挥着重要的作用,已成为学者关注的焦点之一^[5]。2011年,有研究者证实,T2DM是一种以胰岛素抵抗为特征的慢性炎症性疾病,通过抗炎治疗可有效改善T2DM患者的糖代谢紊乱^[6]。目前,临床针对T2DM的抗炎药物主要包括非甾体类抗炎药、白细胞介素受体拮抗药及其他靶向制剂等,上述药物虽已成为T2DM抗炎治疗的新手段,且抗炎效果明显,但存在靶点相对单一、不良反应多等不足^[6]。中医在治疗糖尿病方面遵循整体观念和辨证论治思想,具有多靶点、多途径、不良反应少的优势,在T2DM抗炎方面的应用前景广阔^[7]。中药黄酮类化合物以其广泛的药理活性而备受研究者的关注,相关研究指出,该类化合物具有抗炎、调节免疫、抗肿瘤、抗菌、抗病毒、降血脂、降血压、护肝、抗氧化、抗凝血等作用^[8]。

迎春花(*Jasminum nudiflorum* Lindl.)又名金腰带、黄素馨,为木犀科素馨属植物,主产于我国西北部及西藏东南部地区。《中华本草》中记载,该药具有清热解毒、活血消肿之功效,主要化学成分包括裂环烯醚萜类、黄酮类、花色苷类、多糖类、脂肪酸类和挥发性成分等^[9]。其黄酮类化合物含量丰富,提取量(65%乙醇)可达115.25 mg/g^[10]。目前,针对迎春花的研究主要集中于保护心血管系统、抗菌及抗病毒、抗肿瘤、抗氧化、清除自由基等方面^[11]。本课题组前期采用主要含有黄酮类化合物的迎春花水提液对T2DM模型小鼠进行干预,发现其可明显降低小鼠血清动态血糖水平,升高血清胰岛素(INS)水平。鉴于上述研究,本课题组以迎春花总黄酮(TFJN)为对象,从炎症学说出发,初步探讨其对T2DM模型小鼠胰岛功能的影响及可能的降糖机制,旨在为TFJN在糖尿病治疗方面的应用提供实验依据,也为迎春花的进一步开发利用提供参考。

1 材料

1.1 仪器

越捷型血糖仪(广州市中谦医疗器械有限公司); EL10A型全自动酶标仪(山东博科生物产业有限公司); LSM700型激光共聚焦显微镜(德国Zeiss公司);

TGL-21M型高速冷冻离心机(上海卢湘仪离心机仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

TFJN浸膏[陕西斯诺特生物技术有限公司;含量:50.8%(即每100 g药材得TFJN浸膏50.8 g)];盐酸二甲双胍片(阳性对照,天津太平洋制药有限公司,批号:20170418,规格:0.25 g);链脲佐菌素(STZ,美国Sigma公司,批号:S0130);生理盐水(上海亚朔安工业用品销售中心,批号:20160713);INS、胰岛素自身抗体(IAA)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素1 β (IL-1 β)、IL-6、IL-18、C反应蛋白(CRP)、瘦素(LP)、脂联素(ADPN)试剂盒均购自苏州卡尔文生物科技有限公司(批号分别为E20160421A、E20160515A、E20160820A、E20160914A、E20161021A、E20160716A、E20160318A、E20160412A、E20160510A);苏木精-伊红(HE)染色液(北京索莱宝科技有限公司,批号:G112);二甲苯、无水乙醇等试剂均为分析纯,水为蒸馏水。

1.3 动物

SPF级昆明种小鼠85只[雄性,6周龄,体质量220~240 g,动物生产许可证号:SCXK(鲁)20140007]以及普通饲料、高脂高糖饲料(含1.5%胆固醇、0.25%胆酸钠、10%猪油、5%蔗糖、83.25%普通饲料)均由济南朋悦实验动物繁育有限公司提供。

2 方法

2.1 分组、造模与给药

所有小鼠均适应性喂养1周后,随机挑选10只作为空白组,以普通饲料喂养;其余75只作为造模组,以高脂高糖饲料喂养。喂养4周后,造模组小鼠禁食不禁水一晚,次日单次舌下静脉注射STZ 75 mg/kg以复制T2DM模型,空白组小鼠同法单次舌下静脉注射等体积生理盐水。1周后,使用血糖仪检测造模组小鼠空腹动态血糖水平,取该值为16.7~22 mmol/L且伴有多饮、多食、多尿等症状(即造模成功)的小鼠50只,随机分为模型组、盐酸二甲双胍组(阳性对照,350 mg/kg,以生理盐水为溶剂;剂量参考本课题组前期预实验结果并按动物体表面积换算而得)以及TFJN低、中、高剂量组(100、200、400 mg/kg,以生药量计,以生理盐水为溶剂;剂量参考本课题组前期预实验结果并按动物体表面积换算而得),每组10只。空白组和模型组小鼠均灌胃等体积生理盐水,各给药组小鼠均灌胃相应药物;给药体积均为2 mL/100 g,每天1次,连续6周。

2.2 相关指标检测

分别于造模后(给药前)以及给药后第2、4、6周,采用血糖仪检测各组小鼠的空腹动态血糖水平。末次给药前,所有小鼠均禁食、不禁水一晚,于次日灌胃生理盐水或相应药物2 h后,在腹主动脉取血适量,分离血清,采用酶联免疫吸附法以全自动酶标仪检测其血清INS、IAA、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-18、CRP、LP、ADPN含量,严格按照相应试剂盒说明书操作。采血后,处死各组小鼠,摘取其胰腺组织适量,置于10%甲醛溶液中固定48 h以上,脱水,石蜡包埋,切片(厚度约为4~6 μ m),行HE染色后,使用激光共聚焦显微镜观察组织病理变化。

2.3 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间数据比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD检验或Games-Howell法。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 TFJN对T2DM模型小鼠空腹动态血糖水平的影响

与空白组比较,模型组小鼠各时间点空腹动态血糖水平均显著升高($P < 0.01$)。与模型组比较,盐酸二甲双胍组小鼠给药后2、4、6周以及TFJN各剂量组小鼠给药后4、6周空腹动态血糖水平均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),详见表1。

表1 TFJN对T2DM模型小鼠空腹动态血糖水平的影响($\bar{x} \pm s, n=10, \text{mmol/L}$)

Tab 1 Effects of TFJN on fasting dynamic blood glucose level in T2DM model mice ($\bar{x} \pm s, n=10, \text{mmol/L}$)

组别	造模后(给药前)	给药后2周	给药后4周	给药后6周
空白组	4.76 \pm 0.79	5.21 \pm 0.82	5.86 \pm 0.98	5.97 \pm 0.81
模型组	18.36 \pm 2.02**	24.17 \pm 0.89**	21.74 \pm 2.07**	23.65 \pm 1.87**
盐酸二甲双胍组	19.97 \pm 2.92	16.37 \pm 1.37 [#]	17.67 \pm 1.49 [#]	14.11 \pm 2.34 [#]
TFJN低剂量组	19.90 \pm 2.60	23.43 \pm 3.07	19.56 \pm 1.64 [#]	18.10 \pm 2.49 [#]
TFJN中剂量组	20.39 \pm 2.98	22.33 \pm 3.58	18.74 \pm 1.76 [#]	14.63 \pm 2.83 [#]
TFJN高剂量组	20.14 \pm 2.71	20.32 \pm 2.97	18.56 \pm 1.63 [#]	14.21 \pm 1.88 [#]

注:与空白组比较,** $P < 0.01$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$

Note: vs. blank group, ** $P < 0.01$; vs. model group, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$

0.01

3.2 TFJN对T2DM模型小鼠血清INS、IAA含量的影响

与空白组比较,模型组小鼠血清INS含量显著降低,IAA含量显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,各给药组小鼠血清INS含量均显著升高,IAA含量均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),详见表2。

3.3 TFJN对T2DM模型小鼠胰腺组织形态学的影响

与空白组比较,模型组小鼠胰腺组织中胰岛萎缩、边界模糊,胞浆不丰富且体积变小;与模型组比较,各给药组

小鼠胰腺组织上述症状均有不同程度的改善,胰腺受损情况有所减轻,胰岛边界较清晰,胞浆较丰富,详见图1。

表2 TFJN对T2DM模型小鼠血清INS、IAA含量的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab 2 Effects of TFJN on serum contents of INS and IAA in T2DM model mice ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	INS, mU/L	IAA, μ U/mL
空白组	74.96 \pm 7.10	188.26 \pm 24.53
模型组	51.52 \pm 7.28**	374.60 \pm 36.03**
盐酸二甲双胍组	69.76 \pm 12.78 [#]	297.36 \pm 37.08 [#]
TFJN低剂量组	60.57 \pm 6.61 [#]	344.37 \pm 26.32 [#]
TFJN中剂量组	63.12 \pm 6.89 [#]	327.97 \pm 35.31 [#]
TFJN高剂量组	67.61 \pm 8.23 [#]	324.13 \pm 32.27 [#]

注:与空白组比较,** $P < 0.01$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$

Note: vs. blank group, ** $P < 0.01$; vs. model group, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$

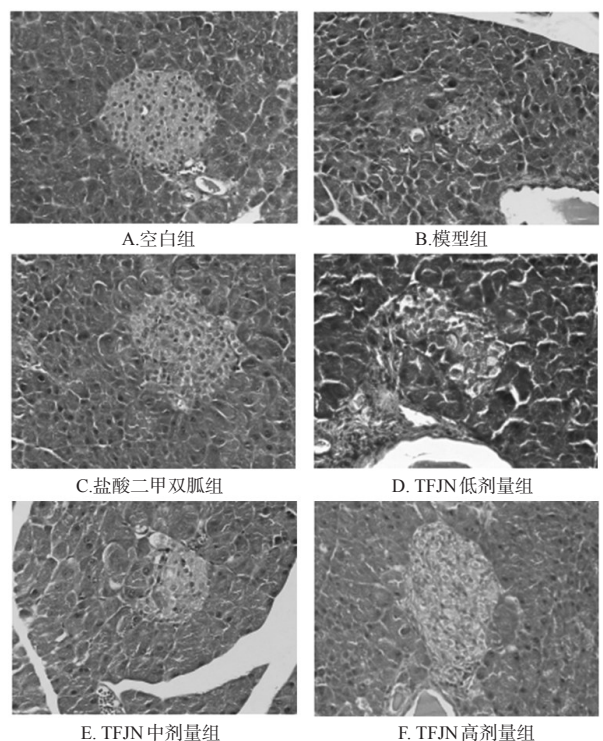


图1 TFJN对T2DM模型小鼠胰腺组织形态学影响的显微图(HE染色, $\times 400$)

Fig 1 Micrographs of the effects of TFJN on histomorphology of pancreatic tissue in T2DM model mice (HE staining, $\times 400$)

3.4 TFJN对T2DM模型小鼠血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-18、CRP含量的影响

与空白组比较,模型组小鼠血清中TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-18、CRP含量均显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,各给药组小鼠上述指标均显著降低($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),详见表3。

3.5 TFJN对T2DM模型小鼠血清LP、ADPN含量的影响

与空白组比较,模型组小鼠血清中LP含量显著升

高,ADPN含量显著降低($P<0.01$);与模型组比较,各给药组小鼠血清LP含量均显著降低,ADPN含量均显著升高($P<0.01$ 或 $P<0.05$),详见表4。

表3 TFJN对T2DM模型小鼠血清TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-18、CRP含量的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

Tab 3 Effects of TFJN on serum contents of TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-18 and CRP in T2DM model mice($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	TNF- α , pg/mL	IL-1 β , pg/mL	IL-6, pg/mL	IL-18, pg/mL	CRP, ng/mL
空白组	1 115.55 \pm 152.77	143.25 \pm 18.61	132.52 \pm 18.56	117.91 \pm 16.69	507.43 \pm 65.43
模型组	1 666.79 \pm 184.39**	306.17 \pm 49.53**	233.27 \pm 27.35**	269.83 \pm 47.61**	827.38 \pm 106.63**
盐酸二甲双胍组	1 225.01 \pm 172.74**	184.64 \pm 20.85**	188.10 \pm 22.49**	157.30 \pm 18.93**	656.44 \pm 54.58**
TFJN低剂量组	1 505.65 \pm 124.96**	237.34 \pm 43.62*	210.64 \pm 20.55*	211.79 \pm 41.66*	711.52 \pm 75.75*
TFJN中剂量组	1 410.04 \pm 175.24**	205.84 \pm 19.87**	206.27 \pm 20.20**	180.61 \pm 17.94**	700.31 \pm 63.25*
TFJN高剂量组	1 358.53 \pm 147.73**	183.62 \pm 31.38**	199.78 \pm 25.40**	168.19 \pm 29.46**	684.71 \pm 63.01**

注:与空白组比较, ** $P<0.01$;与模型组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

Note: vs. blank group, ** $P<0.01$; vs. model group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

表4 TFJN对T2DM模型小鼠血清LP、ADPN含量的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

Tab 4 Effects of TFJN on serum contents of LP and ADPN in T2DM model mice ($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	LP, ng/mL	ADPN, ng/mL
空白组	2.24 \pm 0.43	1 309.68 \pm 218.96
模型组	4.84 \pm 0.45**	978.73 \pm 175.73**
盐酸二甲双胍组	3.21 \pm 0.36**	1 235.01 \pm 186.04**
TFJN低剂量组	3.99 \pm 0.51**	1 125.31 \pm 152.14*
TFJN中剂量组	3.63 \pm 0.32**	1 177.39 \pm 108.58**
TFJN高剂量组	3.29 \pm 0.28**	1 198.13 \pm 151.72**

注:与空白组比较, ** $P<0.01$;与模型组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

Note: vs. blank group, ** $P<0.01$; vs. model group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

4 讨论

4.1 炎症反应与T2DM的关联

炎症反应在T2DM中的意义已成为众多学者关注的热点之一,但其导致T2DM发生的具体机制尚未完全明确^[12]。与感染性或自身免疫性炎症反应相比,T2DM炎症是一种非特异性、慢性低度的亚临床炎症反应,且临床多见部分非特异性炎症因子水平异常升高的现象。有研究指出,与T2DM相关的炎症因子主要包括免疫反应细胞(如淋巴细胞、白细胞、单核细胞等)、细胞因子(如TNF- α 、IL-1 β 、IL-6等)和急性反应蛋白(如CRP等)^[13]。上述炎症因子与T2DM胰岛素抵抗的发生密切相关,其作为引发胰岛素抵抗的始动因子,可抑制胰岛素受体酪氨酸激酶的活性,从而减少胰岛素受体底物的合成与表达,阻止胰岛素的信号转导,最终导致胰岛素抵抗的发生及恶化^[14];此外,炎症因子也可促进B淋巴细胞分化,产生过量的免疫球蛋白G,导致胰岛B细胞凋亡,使胰岛素分泌受阻,最终导致T2DM的发生。由此

可见,控制T2DM患者机体炎症因子的分泌对该症的防治具有极其重要的影响。

4.2 检测指标的选择及结果分析

本研究在血糖水平监测的基础上,对胰岛相关指标(INS、IAA)以及炎症相关指标(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-18、CRP、LP、ADPN)进行了检测。其中,炎症因子TNF- α 对机体胰岛素信号转导具有重要的调节作用,其可通过与胰岛素受体上的丝/苏氨酸位点结合来增强底物的磷酸化,从而产生胰岛素抵抗^[15-16]。IL-1 β 是由多种细胞分泌的单核因子,在胰岛内部主要由巨噬细胞、胰岛B细胞分泌,该因子的过多分泌可导致胰岛B细胞凋亡^[17]。IL-6由脂肪组织分泌,可减少细胞表面葡萄糖转运蛋白4的表达,从而加速胰岛素受体底物1的酪氨酸磷酸化,最终诱导胰岛素抵抗的发生^[18]。IL-18作为一种促炎细胞因子,与糖尿病多种并发症尤其是糖尿病肾病的发生密切相关,其分泌的增加可诱导细胞凋亡,严重损伤肾小球,同时可促进前列腺素释放,减弱肾小球滤过作用,使蛋白漏出增多^[19]。有研究证实,IL-18亦参与了糖尿病微血管病变的整个过程^[20]。CRP是肝脏分泌的一种极性反应蛋白,其含量受TNF- α 和IL-6的调控,同时CRP也可反馈性地刺激单核细胞释放上述炎症因子,刺激内皮细胞产生单核细胞趋化蛋白1,增加致炎作用^[21]。正常情况下,胰岛素可抑制CRP的释放;但在胰岛素抵抗的状态下,CRP受到的抑制作用逐渐减弱,导致T2DM患者机体内CRP水平升高^[22]。LP和ADPN是脂肪组织特异性分泌的两种炎症因子。其中,LP作为蛋白质类激素的一种,与胰岛素的产生密切相关,并可在脂肪和胰岛B细胞之间产生调节作用,控制胰岛素的释放;同时,胰岛素又可促使机体释放更多的LP,两者形成一个双向的反馈环^[23]。ADPN对胰岛细胞具有调节作用,在低血糖状态下可对胰岛素的分泌产生抑制作用;相反,当机体处于高血糖状态时,ADPN则可促进胰岛细胞分泌胰岛素^[24]。

本课题组在前期实验的基础上,以T2DM模型小鼠为对象,基于炎症学说初步探讨了TFJN对小鼠胰腺功能的影响及可能机制。结果显示,与空白组比较,模型组小鼠胰岛萎缩、边界模糊,胞浆不丰富且体积变小,其空腹动态血糖水平(给药后各时间点)、IAA、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-18、CRP、LP含量均显著升高,INS、ADPN含量均显著降低。这提示模型小鼠血糖水平异常,胰腺组织受到损伤,可能与其体内炎症因子分泌异常有关。经药物干预后,各给药组小鼠胰腺受损情况有所减轻,胰岛边界较清晰,其空腹动态血糖水平(盐酸二甲双胍组给药后2、4、6周,TFJN各剂量组给药后4、6周)、IAA、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-18、CRP、LP含量均显著降低,INS、ADPN含量均显著升高。这提示TFJN对小鼠受损

胰腺具有一定的修复作用,可有效降低其血糖水平和血清 IAA 含量,提高胰岛素敏感性,可能与 TFJN 可减少 T2DM 模型小鼠体内炎症因子的表达有关。有研究指出,炎症因子可能通过核因子 κ B 抑制蛋白激酶/核因子 κ B (IKK/NF- κ B)通路、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)通路、细胞因子信号抑制物(SOCS)通路等来阻滞胰岛素信号的转导,从而引发胰岛素抵抗^[25],但 TFJN 是通过何种通路来发挥上述作用的仍有待后续研究予以确证。

综上所述,TFJN 可修复 T2DM 模型小鼠的受损胰腺组织,降低其血糖水平,提高胰岛素敏感性,其作用机制可能与减少小鼠体内炎症因子的分泌有关。本研究虽为中药治疗 T2DM 提供了新的思路,但具体机制仍有待从分子或基因水平进行深入探讨。

参考文献

[1] 钟艳梅,钟静君,朱建成,等.知母有效组分的安全性及其对 2 型糖尿病大鼠血糖血脂水平的影响[J].中药新药与临床药理,2017,28(5):594-599.

[2] 郑慧婷,李克宁,陈驰,等.基于 ¹H-NMR 人参煎治疗 2 型糖尿病大鼠的胰腺代谢组学研究[J].中国中药杂志,2018,43(14):3012-3017.

[3] 王晓芹,邓小燕,于晓斌,等.茶多酚通过降脂、抗炎、抗氧化以及调控 TGF- β /Smad 信号通路缓解 2 型糖尿病[J].中药药理与临床,2018,34(3):46-50.

[4] 杨立芳,邓丽姚,姜明国,等.毛果鱼藤石油醚提取物对 2 型糖尿病小鼠炎症因子及血脂的影响[J].中草药,2019,42(1):170-174.

[5] QUINONES A, LOBAEH I, MADURO GA JR, et al. Diabetes and ischemic heart disease death in people age 25-54: a multiple-cause-of-death analysis based on over 400 000 deaths from 1990 to 2008 in New York City[J]. *Clin Cardiol*, 2015, 38(2):114-120.

[6] 周燕萍,周姝含,吕文亮,等.王氏连朴饮加味方对糖尿病大鼠血清 CRP、TNF- α 、IL-6 及血脂影响的实验研究[J].时珍国医国药,2018,29(10):2362-2364.

[7] 王宏伟,苏轲,谢波,等.黄连对链脲佐菌素诱导的 2 型糖尿病大鼠模型炎症因子的影响[J].中国当代医药,2018,25(36):35-37.

[8] 王志程,杨丽霞,李雪英,等.镰形棘豆总黄酮对 2 型糖尿病 KKAY 小鼠血糖和胰岛素抵抗的作用[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(22):114-117.

[9] 王佩珩,周宜君,张洪志,等.迎春花的有效化学成分及其生物学活性研究概况[J].黑龙江农业科学,2015(6):152-155.

[10] 任雪峰,林敏,周梅,等.迎春花中总黄酮含量的测定研究[J].农林科技,2009,38(2):61、107.

[11] 白璧辉,王瑜,潘虎,等.迎春花研究概况[J].中兽医医药杂志,2015(3):72-74.

[12] 王焯,朱向东.葛根芩连汤对 2 型糖尿病 ZDF 大鼠 CRP、TNF- α 、IL-6 的影响[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(21):130-134.

[13] 李俊燕,顾逸梦,陈清光,等.健脾清化方调节肠道 Th1 和 Th17 免疫细胞型转录因子及炎症因子改善 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗[J].中华中医药杂志,2018,33(7):2770-2772.

[14] 陈静.炎症因子在糖尿病视网膜病变中的作用研究[D].昆明:昆明医科大学,2016.

[15] 柯向梅,王森,张彦延,等.蒙花散对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的作用研究[J].中成药,2017,39(4):813-816.

[16] 梁洁,金青青,黄团心,等.龙眼叶乙酸乙酯提取物对 2 型糖尿病大鼠降血糖作用机制的研究[J].中华中医药杂志,2019,34(2):563-568.

[17] 迟鹏威. TNF- α 、IL-1 β 、HOMA-IR 水平变化与 2 型糖尿病发病相关性分析及作用机制研究[J].实验与检验医学,2018,36(4):596-598、608.

[18] 戴建峰,陈美娟,郭睿.黄连素对 2 型糖尿病大鼠 CRP、IL-6、TNF- α 、脂联素的影响[J].中国伤残医学,2014,22(5):34-36.

[19] 王翠英.药物联合治疗糖尿病肾病对患者血清内脂素、IL-18 水平的影响分析[J/CD].临床医药文献电子杂志,2018,5(98):55-56.

[20] 姚建宇,焦雪琴. IL-6 和 IL-18 与 2 型糖尿病患者大血管病变的关系[J].河北医药,2015,37(19):2988-2989.

[21] 马凌云,孙凌玉,康静蕊,等. 2 型糖尿病与炎症因子 CRP、TNF- α 、IL-6 的关系[J].临床医药文献杂志,2017,4(56):11052.

[22] 翟春梅,贾博宇,王知斌,等. Nrf2-NF- κ B 通路轴及表观遗传学调控与中药(天然药物)治疗 2 型糖尿病[J].中国中药杂志,2016,41(23):4314-4317.

[23] 师林,柯斌,杨玉彬,等.健脾化湿方对脾虚痰湿型肥胖 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠脂肪因子的影响[J].中草药,2017,40(4):921-924.

[24] 徐欢,胡欣,温玉洁,等.血清脂联素、瘦素、白细胞介素-18 的变化在初发 2 型糖尿病患者中的意义[J].华夏医学,2014,27(6):45-48.

[25] PAN Y, WANG Y, ZHAO Y, et al. Inhibition of JNK phosphorylation by a novel curcumin analog prevents high glucose-induced inflammation and apoptosis in cardiac myocytes and the development of diabetic cardiomyopathy[J]. *Diabetes*, 2014, 63(10):3497-3511.

(收稿日期:2019-03-28 修回日期:2019-08-26)

(编辑:张元媛)