

植物活性成分降血糖功效及作用机理研究进展

薛琛¹, 杨帆¹, 文祖会¹, 赵雯靓¹, 张谦锐¹, 徐智轩¹, 查印水^{2*}

¹浙江师范大学化学与生命科学学院, 浙江 金华

²国家林业和草原局华东调查规划设计院, 浙江 杭州

收稿日期: 2021年10月15日; 录用日期: 2021年11月3日; 发布日期: 2021年11月22日

摘要

糖尿病是目前继心血管、癌症之后的第三类非传染性疾病, 以发病率高、并发症多、致残率高、死亡率高为显著特点。天然植物性食物和传统草药在降血糖、糖尿病防治中发挥着重要作用。本文对糖尿病发病机制、临床用药、植物降血糖因子及作用机理等方面进行了综述, 思考现有研究不足的同时展望植物降血糖发展趋势, 旨在为植物中降血糖成分的研究与开发利用提供参考。

关键词

糖尿病, 药物, 植物降血糖功能因子, 机理

Research Progress on Hypoglycemic Effect and Mechanism of Plant Active Ingredients

Chen Xue¹, Fan Yang¹, Zuhui Wen¹, Wenliang Zhao¹, Qianrui Zhang¹, Zhixuan Xu¹, Yinshui Zha^{2*}

¹College of Chemistry and Life Science, Zhejiang Normal University, Jinhua Zhejiang

²East China Inventory and Planning Institute of National Forestry and Grassland Administration, Hangzhou Zhejiang

Received: Oct. 15th, 2021; accepted: Nov. 3rd, 2021; published: Nov. 22nd, 2021

Abstract

Diabetes is currently the third type of non-communicable disease after cardiovascular and cancer.

*通讯作者。

文章引用: 薛琛, 杨帆, 文祖会, 赵雯靓, 张谦锐, 徐智轩, 查印水. 植物活性成分降血糖功效及作用机理研究进展[J]. 药物化学, 2021, 9(4): 137-143. DOI: 10.12677/hjmce.2021.94017

It is characterized by high morbidity, multiple complications, high disability, and high mortality. Natural plant foods and traditional herbs play an important role in lowering blood sugar and preventing diabetes. This article reviews the pathogenesis of diabetes, clinical medications, plant hypoglycemic factors and mechanism of action, and considers existing research deficiencies, while looking forward to the development trend of plant hypoglycemia, aiming to provide research, development and utilization of hypoglycemic components in plants.

Keywords

Diabetes, Drugs, Plant Hypoglycemic Functional Factors, Mechanism

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

近年来,随着人们生活方式和饮食习惯的改变,糖尿病的发病率急剧增加,已成为全世界发病率最高的疾病之一。其中 II 型糖尿病是最常见的形式,它占有糖尿病患者数量的 90%~95% [1]。目前临床上使用的降血糖药物多为化学合成药物,此类药物虽见效快,但普遍存在着腹胀、腹痛、腹泻等不良反应[2]。而我国的植物资源丰富,从天然植物性食物和传统草药中筛选、分离的降血糖物质,因其安全无毒、来源丰富、具有开发价值而成为研究热点。本文将分别对糖尿病发病机制、临床用药、植物的降血糖功能因子及作用机理进行综述,以期对植物中新型、安全、可靠的降血糖成分研发提供新思路。

2. 糖尿病发病机制

糖尿病(DM)是一种较常见的内分泌代谢性疾病,是慢性高血糖状态导致的综合征,也是全球最流行的疾病之一,在临床上主要分为 I 型糖尿病和 II 型糖尿病,其中 II 型糖尿病(T2DM)患者占 90%以上。T2DM 发病机制复杂多样,目前认为的主要因素有:胰岛素抵抗(IR)、胰岛素反应性分泌障碍、肝脏糖异生增加、非免疫性胰岛素拮抗剂的存在和胰岛素分子化学性质的改变,以及上述因素的综合作用[3]。其中,IR 是 T2DM 的主要发病机制。Xiao 等[4]的研究表明,胰岛素基因移码突变造成的胰岛素分子结构异常、与胰岛素(INS)有拮抗作用激素的增多,均会干扰 INS 和胰岛素受体结合,引发受体前 IR。Wei 等[5]发现,胰岛素受体的数目下降、结构与功能异常,会引发 INS 生物活性下降或消失,造成受体 IR。Park 等[6]研究表明,葡萄糖转运蛋白-4 (GLUT4)减少及活性障碍会阻碍葡萄糖的转运并减少葡萄糖的利用,从而引起受体后 IR。此外,胰岛素底物家族异常、葡萄糖载体蛋白异常、细胞内葡萄糖磷酸化障碍等均会阻断 INS 信号传导,引发 IR 与糖脂代谢障碍。

3. 临床降血糖药物

目前临床上用于治疗糖尿病的药物很多,主要有以下四大类。

3.1. α -葡萄糖苷酶抑制剂

α -葡萄糖苷酶抑制剂是一种通过抑制肠道对糖的分解、吸收而抑制血糖的口服降糖药。此类药物是较为成熟的治疗糖尿病药物,在临床中应用广泛。目前临床应用的 α -葡萄糖苷酶抑制剂类药物有阿卡波糖、伏格列波糖、米格列醇等,此类药物适用于通过饮食和运动治疗控制不佳的 T2DM 患者,但缺点是

存在胃肠道反应、过敏反应、肝损害等不良反应，伴有肠道疾病的糖尿病患者不能使用此类药物[7]。韩春凤等[8]研究发现伏格列波糖联合维格列汀能有效改善胰岛 β 细胞功能，增加INS敏感性，减少INS降解，提高胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)水平，以改善INS水平。

3.2. 双胍类

双胍类降糖药物主要通过增加外周组织的葡萄糖利用率、促进组织葡萄糖无氧酵解、抑制胃肠道对葡萄糖的吸收，来降低血液中葡萄糖的含量，进而改善高血糖症状。常用的双胍类降糖药物有二甲双胍、苯乙双胍及正丁双胍等，此类药物主要适用于饮食治疗效果不理想的肥胖型T2DM患者和单独使用磺脲类药物治疗效果不佳的T2DM患者，但存在消化道反应、乳酸酸中毒、低血糖、过敏反应等不良反应[7]。Preiss等[9]的研究发现，T2DM患者在使用二甲双胍后，总GLP-1水平尤其是空腹状态下的GLP-1增加，INS分泌增多，且不受体重或血糖变化的影响，能在一定程度上增加胰岛素敏感性和保护胰岛 β 细胞功能。

3.3. 促泌剂

胰岛素促泌剂是促进胰岛素分泌的一类药物，目前主要分为磺酰脲类、格列奈类和二肽基肽酶-4抑制剂类三大类，其作用机制有相似点也有不同点。

磺酰脲类促泌剂是一类目前临床上比较常用的胰岛素促泌剂，代表药物有格列本脲(优降糖)、格列齐特(达美康)等。其与胰腺细胞表面的磺酰脲受体(SUR1)结合，促使 K^+ -ATP (KATP)通道关闭，导致细胞去极化而激活电压依赖性的L型 Ca^{2+} 通道，促使 Ca^{2+} 内流，从而刺激INS快速分泌，并抑制肝葡萄糖的合成[10]。格列奈类药物作用机制与磺酰脲类药物相似，也作用在胰岛 β 细胞膜上的KATP，但结合位点是胰岛 β 细胞膜上的36 kDa受体，这与磺酰脲不同，其刺激 β 细胞释放INS的作用依赖于血中葡萄糖水平[11]。代表药物有瑞格列奈和那格列奈等。二肽基肽酶-4抑制剂类药物通过抑制二肽基肽酶-4，减少GLP-1的降解，使GLP-1能更好地发挥作用而促进INS分泌，抑制肝糖原分解，抑制食欲，减轻体重。代表药物有西格列汀、沙格列汀、维格列汀等。临床研究表明，促泌剂会导致患者出现代谢和营养障碍、过敏反应、视觉异常、头晕头胀等不良反应[7]。

3.4. 增敏剂

胰岛素增敏剂是一类过氧化物酶增殖体激活受体(PPAR)的激动剂，能增强INS敏感性，降低机体胰岛素抵抗，使INS发挥正常作用。临床研究显示，增敏剂的主要不良反应为体重增加、水肿，在临床上也有肝功能损害、贫血、心血管系统损害、上消化道出血、皮炎、腮腺肿胀等报道[7]。胰岛素增敏剂的代表主要是噻唑烷二酮类药物，研究显示[12]，噻唑烷二酮类药物作用在胰岛素受体细胞内的靶位置后，能够显著抑制肝脏糖的生成，达到降低血糖水平和糖化血红蛋白水平目的。但是噻唑烷二酮类可能会引发体重显著增加、骨折发生率和心衰发生率上升等不良反应，因此在应用过程中对患有合并心衰和骨质疏松的糖尿病患者需禁用噻唑烷二酮类药物。IR的产生同其天然配体缺陷有关，目前研究者正极力寻找PPAR天然配体，以期为新的治疗途径提供借鉴和思路。

4. 植物降血糖功能因子及作用机理

目前，因化学药物合成快、效果好，临床用药仍以其为主，但鉴于糖尿病患者需要长期用药，化学合成药物具有一定的毒副作用，长期服用对患者的肠胃、肝脏存在潜在危险。因此，从植物特别是药食两用植物中寻找高效、低毒的具有降血糖活性的天然物质逐渐受到研究者和消费者的青睐。大量研究表明，一些植物具有良好的降血糖功效，功效成分根据其化学结构多为多糖、多酚、生物碱和皂苷这四大

类。下面对植物降血糖成分及作用机理的研究现状进行介绍。

4.1. 植物多糖

4.1.1. 植物多糖降血糖功效

植物多糖是由多个单糖分子通过糖苷键聚合、脱水所形成的含酮基或醛基的多羟基聚合物，广泛存在于植物的根茎叶中，从中药分离纯化得到的生物活性多糖已超过 200 种。近年来，植物多糖凭借良好的降血糖作用已成为糖尿病控制的研究热点。Du 等[13]研究五味子多糖对高脂高糖饲料联合链脲佐菌素 (STZ) 诱导的糖尿病大鼠的降血糖作用，发现其可以减轻糖尿病大鼠的体重并显著降低血清脂质和血糖水平。Fu 等[14]从蓝靛果中分离出酸性杂多糖 HEP-2，发现其对 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶有明显的抑制作用，并表现出竞争性抑制，支持了 HEP-2 作为糖尿病酶靶向治疗的降血糖剂的潜在用途。

4.1.2. 植物多糖降血糖机理

研究表明不同科属植物多糖的降血糖机制具有多样性，主要是通过调节关键酶活性、保护胰岛 β 细胞结构和功能以及调节信号通路等途径来降低血糖含量。南瓜中分离的多糖 SLWPP-3 [15]能增强 STZ 诱导的糖尿病大鼠血清、肝脏、肾脏和胰腺中的超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和过氧化氢酶(CAT)的活性，并降低丙二醛(MDA)水平，保护并修复胰岛 β 细胞，以此实现抗氧化和降血糖效果。Li 等[16]发现黄精多糖 PKPs-1 能显著增加胰岛素受体底物-1 (IRS-1)、磷酸肌醇 3-激酶(PI3K)和蛋白激酶 B(AKT)的表达，表明 PKPs-1 通过激活 PI3K/AKT 信号通路调节葡萄糖代谢。

4.2. 植物多酚

4.2.1. 植物多酚降血糖功效

多酚又称丹宁，是多羟基酚类化合物的总称，包括单宁或鞣质、没食子酸、原花青素、花青素、儿茶素、熊果苷、鞣花酸等，研究表明其具有良好的降血糖作用。马硕等[17]研究了金花茶叶的多酚对 II 型糖尿病大鼠血糖和胰腺的影响，结果显示金花茶叶多酚的高、中剂量均可以显著降低大鼠的空腹血糖值，且胰岛 β 细胞损伤程度明显降低，说明金花茶叶的多酚具有修复胰腺损伤，有效降低空腹血糖和改善葡萄糖耐受的作用。Prathapan 等[18]对木橘果肉提取物(AME)进行糖尿病相关参数评估，发现 AME 具有抑制超氧化物、羟基和一氧化氮自由基的能力，还可剂量依赖性抑制 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶活性并发挥重要的抗糖化潜能。这提示了植物多酚具有开发成降血糖产品的巨大潜力。

4.2.2. 植物多酚降血糖机理

有关植物多酚防治糖尿病的机理报道很多，就目前的研究成果来看，其主要机理是改善胰岛素受体敏感性，抑制葡萄糖转运载体和相关酶类的活性以及抗氧化作用。Qin 等[19]以高糖饲料喂养大鼠，同时持续灌胃绿茶多酚 6 周，发现绿茶多酚能够调节高糖饲料诱导的胰岛素应激信号通路，心肌中胰岛素受体、胰岛素受体底物、葡萄糖载体(Glut I、Glut IV)的表达均有提高。多酚类化合物白藜芦醇，是一种天然植物抗毒素，卢佳倩等[20]利用白藜芦醇对高脂饲料联合小剂量 STZ 诱导的 II 型糖尿病模型进行干预，发现白藜芦醇可刺激 IRS-1 酪氨酸磷酸化，提高 AKT 磷酸化水平，进而刺激糖原合成酶激酶-3 (GSK-3) 发生磷酸化，促进肝糖原合成，从而显著性降低空腹血糖水平。

4.3. 生物碱

4.3.1. 生物碱降血糖功效

生物碱是存在于植物体内的一类碱性含氮有机物化合物，具有复杂的氮杂环结构，是自然界中分布最广泛的天然产物之一。生物碱类化合物大多具有高效的药理作用和生理活性，是中草药主要有效成分，

现已有多种生物碱在临床上被用于高血压、痛风、疟疾等疾病的治疗。研究表明生物碱降血糖作用明显,胡雪芹[21]通过给 II 型糖尿病模型 db/db 小鼠连续灌胃 9 周桑叶的 1-脱氧野尻霉素(DNJ),发现桑叶 DNJ 对 db/db 小鼠的血糖有显著降低作用,并能降低血清中 INS 的含量,同时缓解 IR。蛋白酪氨酸磷酸酶 1B(PTP-1B)是治疗 II 型糖尿病的有效靶标, Ma 等[22]从鱼腥草分离得到四个对 PTP-1B 有显著抑制活性的生物碱,并证明其对肝有保护作用。

4.3.2. 生物碱降血糖机理

生物碱发挥作用的主要机制为上调胰岛素信号通路相关蛋白的表达,提高胰岛素敏感性,对抗氧化应激以及减轻脂毒性等。Li 等[23]研究表明,小檗碱能通过增加 db/db 小鼠肝葡萄糖激酶与葡萄糖激酶调节蛋白的解离,使肝脏中葡萄糖激酶和糖原水平增加,起到降血糖作用。

4.4. 植物皂苷

4.4.1. 植物皂苷降血糖功效

皂苷又称皂甙,是以类固醇和多环三萜为配基,寡糖为糖基的一类糖苷,广泛存在于自然界。根据其化学结构,可分为三萜皂苷和甾体皂苷两大类。植物中的皂苷具有降血糖、降血压、增强免疫力等多种保健功能,利用价值较高。甜菊苷是一种从植物甜叶菊中提取的二萜甜菊醇糖苷,已经显示对于治疗糖尿病有良好的作用。Yong 等[24]研究发现,苦瓜皂苷能有效调节 II 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠的空腹血糖及血脂水平。

4.4.2. 植物皂苷降血糖机理

研究表明,皂苷类物质主要通过抑制葡萄糖苷酶的活性,促进损伤胰岛的修复,抑制肝糖原分解并促进外周组织摄取葡萄糖,抑制小肠葡萄糖转运系统活性和 ATP 酶活性等途径达到降血糖效果。张易[25]研究发现,苦瓜皂苷可通过激活 IRS1-P13K-AKT 和 AMPK-ACC2-CPT1 信号通路,上调过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α)和 GLUT4 mRNA 的表达水平,同时抑制 PEPCK 和 c-Jun 氨基末端激酶 1 (JKN1) mRNA 的表达,进而调节细胞的糖脂代谢,改善 IR。

5. 展望

随着人口老龄化和社会环境的改变,加上饮食结构的失衡,糖尿病发病率逐年上升并趋向低龄化。对比市面上流通的化学合成降糖药物,植物中的降糖成分具有原料来源广、价格亲民、副作用较弱等优点,这些天然来源的“绿色”活性物质将有望为糖尿病治疗提供新思路。

关于植物降血糖功效成分的研究与开发,主要有以下问题亟待解决: 1) 原材料的选择。我国植物资源丰富,考虑到对人体的副作用,故应优先考虑无毒植物源降糖物质的开发尤其是药食两用植物,以保证原材料的安全性。2) 生物活性成分的确定及结构鉴定。现阶段对植物降糖活性的研究主要集中在植物粗提物上,然而粗提物成分复杂、有效成分占比低并且不明确,直接影响相关产品的研发及质量的保证,故需进一步分离纯化确定粗提物中的功效单体化合物以提升其利用价值。3) 植物降糖活性成分的降血糖机制研究。目前很多植物的降血糖机理尚未完全明确,大多只局限于探究其粗提物在体外抑制糖代谢相关酶活性的效果,然而人体内环境复杂,功效的发挥很可能是内环境多种因素综合作用的结果,因此必需结合体内实验,为降糖机理的研究提供更有效的实验评价平台。

展望未来,研究者可以将研究中心集中于从药食两用的植物中筛选具有降血糖功效的植物,确定其有效单体化合物,结合体内外实验探讨其降血糖机制,为安全、有效的植物源降血糖产品的开发提供可靠基础。

参考文献

- [1] Handelsman, Y., Muskiet, M.H.A. and Meneilly, G.S. (2019) Combining GLP-1 Receptor Agonists and Basal Insulin in Older Adults with Type 2 Diabetes: Focus on Lixisenatide and Insulin Glargine. *Advances in Therapy*, **36**, 3321-3339. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01126-x>
- [2] 范莉, 王业玲, 唐丽. 天然来源 α -葡萄糖苷酶抑制剂筛选方法的研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2016, 28(2): 313-321.
- [3] 王卫庆, 陆洁莉. 中国人群 2 型糖尿病分子机制[J]. 中国科学: 生命科学, 2018, 48(8): 840-846.
- [4] Xiao, X.Y., Liu, L.L., Xiao, Y., et al. (2019) Novel Frameshift Mutation in the Insulin (INS) Gene in a Family with Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY). *Journal of Diabetes*, **11**, 83-86. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12849>
- [5] Wei, C. and Burren, C.P. (2017) Diagnostic and Management Challenges from Childhood, Puberty through to Transition in Severe Insulin Resistance Due to Insulin Receptor Mutations. *Pediatric Diabetes*, **18**, 835-838. <https://doi.org/10.1111/peidi.12486>
- [6] Park, J.E., Park, J.Y. and Seo, Y.W. (2019) A New Chromanone Isolated from *Portulaca oleracea* L. Increases Glucose Uptake by Stimulating GLUT4 Translocation to the Plasma Membrane in 3T3-L1 Adipocytes. *International Journal of Biological Macromolecules*, **123**, 26-34. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.10.206>
- [7] 张红霞. 口服降糖药物不良反应研究进展[J]. 天津药学, 2017, 29(2): 75-82.
- [8] 韩春风, 王轩. α -葡萄糖苷酶抑制剂联合维格列汀治疗磺脲类药物无效 2 型糖尿病患者的临床疗效[J]. 中国处方药, 2020, 18(9): 86-87.
- [9] Preiss, D., Dawed, A., Welsh, P., et al. (2017) Sustained Influence of Metformin Therapy on Circulating Glucagon-Like Peptide-1 Levels in Individuals with and without Type 2 Diabetes. *Diabetes Obesity & Metabolism*, **19**, 356-363. <https://doi.org/10.1111/dom.12826>
- [10] George, G. (2013) Novel Therapies for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Part 2. Addressing the Incretin Defect in the Clinical Setting in 2013. *Journal of Diabetes*, **5**, 241-253. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12046>
- [11] 朱余兵, 陶宜富. 非磺酰脲类促胰岛素分泌剂那格列奈的研究进展[J]. 中国医药导报, 2016, 13(24): 62-65.
- [12] 段玲弟, 张莹莹, 邵松军, 等. 胰岛素治疗对糖尿病大鼠肾脏自噬水平及纤维化影响的观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(6): 498-502.
- [13] Du, X.X., Tao, X., Liang, S., et al. (2019) Hypoglycemic Effect of Acidic Polysaccharide from *Schisandra chinensis* on T2D Rats Induced by High-Fat Diet Combined with STZ. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, **42**, 1275-1281. <https://doi.org/10.1248/bpb.b18-00915>
- [14] Fu, X.T., Yang, H.H., Ma, C.L., et al. (2020) Characterization and Inhibitory Activities on α -Amylase and α -Glucosidase of the Polysaccharide from Blue Honeysuckle Berries. *International Journal of Biological Macromolecules*, **163**, 414-422. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.06.267>
- [15] Li, F., Wei, Y.L., Liang, L., et al. (2020) A Novel Low-Molecular-Mass Pumpkin Polysaccharide: Structural Characterization, Antioxidant Activity, and Hypoglycemic Potential. *Carbohydrate Polymers*, **251**, Article ID: 117090. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117090>
- [16] Li, R.S., Tao, A., Yang, R.M., et al. (2020) Structural Characterization, Hypoglycemic Effects and Antidiabetic Mechanism of a Novel Poly-Saccharides from *Polygonatum kingianum* Coll. et Hemsl. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **131**, Article ID: 110687. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110687>
- [17] 马硕, 蒲志军, 张小玲, 等. 金花茶多酚对 2 型糖尿病大鼠胰腺的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(18): 89-93.
- [18] Prathapan, A., Krishna, M.S., Nisha, V.M., et al. (2012) Polyphenol Rich Fruit Pulp of *Aegle marmelos* (L.) Correae inhibits Nutraceutical Properties to Down Regulate Diabetic Complications—An *in Vitro* Study. *Food Research International*, **48**, 690-695. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2012.06.008>
- [19] Qin, B., Polansky, M.M., Harry, D., et al. (2010) Green Tea Polyphenols Improve Cardiac Muscle mRNA and Protein Levels of Signal Pathways Related to Insulin and Lipid Metabolism and Inflammation in Insulin-Resistant Rats. *Molecular Nutrition & Food Research*, **54**, 14-23. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900306>
- [20] 卢佳倩, 赵耀鑫, 刘晓彤. 白藜芦醇对糖尿病及其并发症作用机制的研究进展[J]. 药物评价研究, 2018, 41(2): 334-339.
- [21] 胡雪芹. 桑叶 1-脱氧野尻霉素降糖降脂机理及其产生菌的筛选[D]: [博士学位论文]. 合肥: 合肥工业大学, 2017.
- [22] Ma, Q.G., Wei, R.R., Wang, Z.G., et al. (2017) Bioactive Alkaloids from the Aerial Parts of *Houttuynia cordata*. *Journal of Ethnopharmacology*, **195**, 166-172. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.11.013>

-
- [23] Li, M., Dang, Y.Q., Li, Q., *et al.* (2019) Berberine Alleviates Hyperglycemia by Targeting Hepatic Glucokinase in Diabetic db/db Mice. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 8003. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44576-7>
- [24] Yong, S.L., Xiao, K.L. and Jin, J.W. (2010) Effects of Total Saponins from Balsam Pear on Insulin Resistance, Adiponectin and Leptin in Rat Model of Type 2 Diabetes. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, **16**, 177-179.
- [25] 张易. 苦瓜提取物对 HepG2 胰岛素抵抗细胞的调节作用研究[D]: [硕士学位论文]. 镇江: 江苏大学, 2015.