

芹菜素防治 2 型糖尿病的研究进展

宋秀道¹, 马 锦^{2,*}

(1. 苏州市中医医院, 苏州市吴门医派研究院, 江苏苏州 215009;

2. 苏州大学附属儿童医院, 江苏苏州 215025)

摘要: 本文拟整合目前关于芹菜素用于预防和治疗 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 和肥胖的研究成果, 重点强调芹菜素可作用于 β 细胞、脂肪细胞、肝细胞以及骨骼肌细胞上的各种分子靶点, 调节不同的信号转导, 而保护 β 细胞功能和改善外周组织胰岛素敏感性, 对进一步开发芹菜素衍生的一些功能性食物作为糖尿病的替代疗法具有指导意义。同时讨论芹菜素药理作用研究中存在的争议, 以及后续研究中需要加强的方面。

关键词: 芹菜素 2 型糖尿病, 信号转导, 研究进展

Research progress on prevention and treatment of T2DM with apigenin

SONG Xiu-dao¹, MA Jin^{2,*}

(1. Suzhou Academy of Women Chinese Medicine, Suzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Suzhou 215009, China;

2. Children's Hospital of Soochow University, Suzhou 215025, China)

Abstract: This review attempts to integrate the current knowledge about apigenin for potential to treat and prevent diabetes and obesity also the mechanisms coupling signaling pathways manipulated by apigenin to improve β -cells function and insulin sensitive involving of the multitude of cell signaling pathways in pancreas, liver, skeletal muscle or adipose tissues were emphasized on. Apigenin shows great promise, which implies that apigenin derived from functional foods offer a novel and important approach for prevention of obesity and diabetes. The controversies and uncertainties in the pharmacology of apigenin that require resolution in future studies were also discussed.

Key words: apigenin; Type 2 diabetes mellitus; signaling pathways; research progress

中图分类号: TS201.1

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2017)09-0386-06

doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2017.09.066

随着人类生活水平及生活习惯的改变, 2 型糖尿病患者 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 迅速增加, 日益成为了严重威胁人类健康的慢性疾病。据 2015 年国际糖尿病联盟 (IDF) 公布的数据显示, 糖尿病死亡率大于艾滋病、结核病、疟疾死亡率的总和, 且全球糖尿病患者数量达 4.15 亿人^[1]。在我国患病人群中, 以 T2DM 为主, 占 93.7%, 其中成人 T2DM 占 90%, 且患者的平均身体质量指数 (BMI, Body Mass Index) 在 24 kg/m² 左右。但随着肥胖在全球儿童、青少年中蔓延, 2 型糖尿病不再是成人特有的“富贵病”, 近年来 18 岁以下的人群 T2DM 患病率显著增加, 且呈现逐年增长的趋势, 势头已超越儿童、青少年 1 型糖尿病 (T1DM)^[2]。因此, 糖尿病“年轻化”趋势是一个严重的社会公共健康问题, 应引起足够的重视。虽然对于 T2DM 的发病机制及治疗有一定的了解, 但是目前还缺乏统一的观点, 尤其针对儿童、青少年 T2DM 药物的开发研究十分有限。

芹菜素是人类饮食中主要的黄酮类化合物之一, 黄酮类化合物是植物色素的一大类, 主要由植物合成, 有一个共同的母核结构 2-苯基色原酮, 具体分为黄酮 (2-苯基色原酮)、黄酮醇、黄烷醇、黄烷酮、花色苷、二氢黄酮醇、异黄酮以及查尔酮八大类^[3]。流行病学研究及其 Meta 分析表明了富含黄酮类化合物的功能性食物的摄入对年龄与代谢相关疾病如癌症、心血管疾病、糖尿病、骨质疏松以及各种神经退行性病变起到积极预防和控制作用^[4-6]。因此, 近年来对黄酮类化合物在生理和病理状态下的生物学效应的研究越来越活跃, 这些化合物新的药理学活性也被逐渐发掘^[7-8]。大量体外及动物实验研究也充分表明饮食中黄酮类化合物可改善糖、脂代谢, 在防治糖尿病及其并发症方面有重要作用^[9-10]。芹菜素广泛存在于日常蔬菜 (如欧芹、洋葱、茶叶等)、水果 (橘子、植物性饮料、葡萄酒) 以及一些调味品 (如胡椒) 中^[11-12]。除普遍存在于日常饮食中之外, 芹菜素

收稿日期: 2016-10-28

作者简介: 宋秀道 (1990-), 男, 硕士, 药师, 研究方向: 天然产物活性研究, E-mail: songxiudao0109@163.com。

* 通讯作者: 马锦 (1989-), 女, 硕士, 药师, 研究方向: 临床药学, E-mail: majin0912@163.com。

基金项目: 苏州市“科教兴卫”青年科技项目 (KJXW2014027)。

也存在于传统的植物药中,如西番莲科植物西番莲(*Passiflora caerulea* L.)与菊科植物甘菊(*Chrysanthemum lavandulifolium* Ling et Shih),已经被用于治疗慢性病有几百年的历史^[9]。近年来有关芹菜素的抗氧化、抗炎、抗菌、抗病毒以及抗癌活性已经得到了广泛研究并已有相关综述报道^[13-15]。新近的大量文献报道了芹菜素的新的生物学活性,分子靶点以及作用机制。芹菜素及其衍生物在预防肥胖和糖尿病方面起到积极作用^[16-17]。本文综述最近5年内关于芹菜素用于预防和治疗糖尿病和肥胖的研究成果,重点论述芹菜素在保护胰岛 β 细胞功能和改善外周组织胰岛素敏感性方面的作用。芹菜素在防治代谢性紊乱方面显示出潜在的应用前景,因而芹菜素衍生的一些功能性食物都有用来作为糖尿病的替代疗法的可能。这些临床前研究是及时的与迫切的,为有效性的天然化合物进入临床阶段提供可靠的依据。

1 2型糖尿病发病机制及治疗

T2DM是遗传与环境因素共同作用形成的多基因遗传性复杂疾病,而基因和环境都是胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和 β 细胞功能障碍的重要决定因素。因此,目前普遍认为在成人与儿童T2DM发病机制中,IR与 β 细胞功能障碍都是发病的两个主要环节,但是对于确切的机制,在过去很长一段时间内存在争议。一部分学者认为IR是T2DM发病机制,而胰岛 β 细胞功能障碍是其后期的表现^[18]。然而,随着研究进一步发现,正常血糖波动是在一个非常窄的范围内进行的,且这种血糖稳态受体内胰岛素、血糖组成的反馈环调控^[19]。因此在生理状态下,为了维持血糖处于正常稳态,胰岛 β 细胞的分泌量和组织对胰岛素敏感性之间不断处于相互协调的动态。当胰岛素对靶组织的生理效应处于良好状态时, β 细胞只需要分泌适量的胰岛素即可维持基础状态及进食后血糖处于正常范围。然而当某种因素如肥胖等使胰岛素对靶组织的敏感性降低即出现IR, β 细胞需要代偿分泌更多的胰岛素来抵消IR,只有 β 细胞功能障碍,才会导致肝脏葡萄糖产生增多,肌肉和脂肪组织对葡萄糖的摄取减少,血糖开始升高^[20]。在儿童、青年中,由于饮食结构改变和体力活动减少,肥胖儿童有明显增多,而肥胖是IR重要的危险因素,与T2DM的发生发展密切相关^[21-22]。总的来说,肥胖伴IR者 β 细胞健康,可保持糖代谢正常,不出现糖耐量受损;而肥胖伴IR者 β 细胞有缺陷,即出现糖代谢异常;即便肥胖不伴IR者出现正常范围内的血糖水平增加,也是 β 细胞功能持续下降的结果。因此 β 细胞功能障碍是T2DM发病机制的中心环节。虽然我们对IR和 β 细胞功能障碍在T2DM发病过程中的重要性有了一定的了解,但是对于如何预防和治疗T2DM,我们还需要更长的研究。

T2DM发病率的增加刺激了许多安全降糖药物的出现。这些降糖药物主要目的是降低高血糖,尽可能使血糖接近正常水平,预防糖尿病并发症的发生,主要包括重组人胰岛素制剂、胰岛素促泌剂(有

些可以抑制胰高血糖素分泌)以及增强胰岛素敏感性的药物。这些药物在控制高血糖和T2DM的其他型症状方面发挥着广泛有效的作用。但是他们的治疗效果更多的体现在症状的控制,而且一些药物治疗的个体化差异以及副作用的发生导致治疗效果不佳^[23]。因此,需要进行更多的研究用于发现肥胖与糖尿病的更为有效的治疗方法,从天然产物中寻找具有改善代谢性紊乱作用的化合物的开发研究日益受到人们重视。

2 芹菜素抗糖尿病作用

2.1 改善糖尿病动物模型高血糖

Sunanda panda等^[16]研究发现,芹菜素(0.78 mg/kg)灌胃10 d可显著降低四氧嘧啶(streptozotocin, STZ)诱导的糖尿病大鼠空腹血糖水平。相似的,STZ诱导的糖尿病大鼠腹腔注射芹菜素(4 mg/kg)7 d,其空腹高血糖明显降低,口服糖耐量显著改善^[24]。因此,与许多口服的抗高血糖药物一样,芹菜素能够有效地控制糖尿病动物模型的高血糖水平。由于天然化合物的副作用相对少,大量新近的研究阐述了芹菜素在调控血糖稳态方面的作用,主要与其作用于调控血糖的胰岛、脂肪、肝脏以及骨骼肌组织有关。

2.2 保护胰岛 β 细胞功能

2.2.1 抗氧化作用 T2DM患者出现明显的胰岛 β 细胞数量减少^[25]。尽管 β 细胞减少的病理机制复杂,但糖脂毒性、氧化应激、内质网应激以及炎症是主要的损伤机制。临床上往往在常规降糖药物的干预基础上,应用抗氧化剂治疗糖尿病及其并发症^[26]。芹菜素(剂量 $>10 \mu\text{mol/L}$)能显著减弱2-脱氧-D核糖诱导的HIT-T15胰岛 β 细胞凋亡,且此抑制效应可能与其抗氧化作用以及对线粒体膜损伤的保护作用有关^[27]。已有研究报道芹菜素可通过抑制环氧酶-2的表达而发挥抗氧化作用^[28]。环氧酶-2是花生四烯酸转化为前列腺素过程中一个关键的酶,其过表达与胰腺癌的发生密切相关^[29]。另外,抗氧化剂可以保护细胞免受活性氧(ROS)自由基的损伤。ROS增加所产生的氧化应激使 β 细胞更容易死亡或发生功能障碍。而且,与其它类型的细胞相比, β 细胞含有的抗氧化酶表达水平更低,从而导致其抗氧化能力低。在许多细胞中,芹菜素可通过靶向线粒体凋亡途径减弱ROS诱导的细胞损伤^[30-31]。此外,氧化应激所引发的炎症也可以进一步改变正常 β 细胞的结构^[32],这提示芹菜素保护 β 细胞功能与其抗炎活性有关。

2.2.2 抗炎作用 在糖尿病及其并发症发生和发展中,慢性炎症是重要的因素之一^[33]。许多研究表明,促炎症因子如白介素(IL)-1 β 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 对诱导胰岛 β 细胞发生凋亡至关重要^[34]。芹菜素的抗炎作用已有大量文献报道^[35]。芹菜素可通过降低核因子 κB 的磷酸化水平^[36]、Toll样受体(TLR)4的表达^[37]、离子通道受体P2X7的表达^[38],来抑制核因子(NF)- κB 活化诱发的IL-1 β 和TNF- α 表达的增加。脂肪组织或胰岛组织IL-1 β 和TNF- α 过多产生易导致 β 细胞死亡和胰岛素抵抗的

发生。已有研究报道芹菜素干预后能够通过抑制 NF- κ B 活化与诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达,来保护 RIN β 细胞免受 IL-1 β 和干扰素- γ 诱导的凋亡作用^[39]。除了可使 NF- κ B 失活以外,芹菜素也能够通过调控多种信号通路来抑制 LPS 诱导的 IL-1 β 和 TNF- α 的产生,如抑制 caspase-1 和 ERK1/2 的活化^[40]。这些结果提示芹菜素保护 β 细胞功能可能通过抑制炎症信号通路,这也进一步提示了,炎症信号通路可能是芹菜素抗糖尿病的一个新的治疗靶点,值得进一步研究。

2.3 增强外周组织对胰岛素的敏感性,改善胰岛素抵抗与脂代谢异常

2.3.1 调节 AMPK 活性和相关基因表达 丝裂原活化蛋白激酶(AMPK)是一个丝氨酸和酪氨酸激酶,能够调控机体的能量平衡,是 T2DM 一线药物二甲双胍的主要靶点。二甲双胍增加外周组织对葡萄糖的摄取和利用,降低肝脏葡萄糖的输出,增加肝脏对胰岛素的敏感性,很少引起低血糖^[41]。基于这几方面的作用效应、毒性小以及安全性有效性较好,二甲双胍唯一被 WHO 批准用于儿童、青少年 T2DM 口服降糖药治疗^[42]。有研究报道,芹菜素处理能够增加肝癌 HepG2 细胞中 AMPK 的磷酸化水平,而且芹菜素诱导的磷酸化效应是二甲双胍的 200 倍^[43]。AMPK 磷酸化后可抑制下游蛋白乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)-1 与 ACC-2 的活性,而 ACC-1 与 ACC-2 分别是调控脂肪合成与脂肪酸氧化的关键酶^[44]。在 HepG2 细胞暴露于高糖条件下,芹菜素能够抑制 ACC 的磷酸化,降低脂质累积,此效应由 AMPK 介导^[43]。也有研究报道芹菜素能够明显的抑制高脂饮食对脂质调节的负效应,包括降低高脂饮食造成的体重增加,肝脏脂肪积累^[45]。另外,依赖 AMPK 的信号转导的激活能够诱导 cAMP 反应元件结合蛋白调控的转录协同激活因子 2 的磷酸化,从而调控磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)和葡萄糖-6-磷酸酶(G6Pase)的转录失活^[46-47]。PEPCK 和 G6Pase 是糖异生信号转导通路中的关键酶,PEPCK 和 G6Pase 基因表达上调时,糖异生增加,血糖水平升高,在调节血糖稳态方面起到关键作用,而糖异生过度激活时亦可导致代谢紊乱^[48]。在四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠模型中灌服芹菜素 10d 后,血糖水平显著降低,这与芹菜素抑制肝脏 G6Pase 的活性密切相关^[24]。然而,AMPK 活化是否是肝脏葡萄糖产生减少的必要因素依然不清楚。一些研究显示,AMPK 的活化能够增强骨骼肌、脂肪、肝脏、胰腺组织中葡萄糖转运蛋白(GLUT4)的表达以及膜转位^[49]。尽管 Ono 等^[50]报道了芹菜素能够活化大鼠脂肪组织 3T3-L1 细胞 AMPK,且呈剂量依赖性,但是研究者未进一步评价芹菜素对胰岛素刺激的糖摄取效应和 GLUT4 的表达。Nomur 等^[51]发现在 MC3T3-G2PA6 脂肪细胞中芹菜素与槲皮素能够通过抑制胰岛素依赖的 GLUT4 的膜转位而显著性抑制胰岛素刺激的糖摄取,并进一步阐述了芹菜素介导的效应归功于其阻碍胰岛素刺激的 PI3K/Akt 信号转导的激活,这与大多数报

道,芹菜素能够抑制肿瘤细胞 PI3K/Akt 信号转导相一致。Yang^[52]通过采用单分子力谱和荧光成像的方法进一步证实了芹菜素抑制胰岛素信号通路是通过阻断胰岛素与其受体的相互作用从而抑制胰岛素诱导的胰岛素受体发生二聚化作用。然而,在小鼠肌肉中 GLUT4 基因被破坏后可引起严重的 IR 和葡萄糖耐量降低^[53]。芹菜素可损害正常脂肪细胞 PI3K/Akt/GLUT4 转导是否又与芹菜素的降低糖尿病模型的高血糖效应相矛盾。因为 STZ 诱导的糖尿病大鼠腹腔注射芹菜素(1.5 mg/kg) 28 d,其骨骼肌组织 GLUT4 表达显著增加,空腹血糖水平降低^[54]。新近研究发现,槲皮素能够对在基础和胰岛素抵抗状态下胰岛素刺激的 GLUT4 的转位具有完全相反的效应^[55],这可能部分解释了这个争论。我们认为 PI3K 与 AMPK 信号转导介导的芹菜素调控胰岛素刺激的 GLUT4 的转位在不同的状态下可能是不同的,但是,精确的机制需要进一步的研究。

2.3.2 调节相关 miRNA 表达 MicroRNA(miRNA)是一类长度约为 22 nt 的内源性单链小 RNA。目前对 miRNA 相关疾病的研究显示,miRNA 参与糖尿病、肥胖以及肿瘤等大多数疾病的发病过程。近年来的研究已经表明了,miRNA 对血糖稳态的调节有重要作用,主要集中在对胰岛素分泌和 IR 的调控。miRNA103 和 miRNA 107 在肥胖小鼠中表达增加,沉默 miRNA103/107 可显著改善胰岛素敏感性与血糖稳态,而激活肝脏或脂肪中的 miRNA103/107 足以扰乱葡萄糖体内平衡^[56]。Ohno 等^[57]研究证实 miRNA103 过表达转基因小鼠腹腔注射 40 mg/kg 的芹菜素 14 d 可通过抑制 miRNA103 的成熟来改善糖耐量。另外,miRNA122 是一种肝脏特性的 miRNA,参与调节糖脂代谢平衡,而且研究发现循环中高 miRNA122 水平与胰岛素抵抗、肥胖、糖尿病等代谢异常性疾病密切相关^[58]。Shibata 等人研究发现芹菜素能抑制人肝细胞系 huh7miRNA122 的表达^[59],这提示 miRNA122 或可是芹菜素防治 T2DM 的潜在药物靶点。

2.4 作用 PPAR γ 、 α -葡萄糖苷酶以及 DPP-4 酶等降糖药靶点

过氧化酶体增殖物激活受体(PPAR γ)和 CCAAT/增强子结合蛋白 α (C/EBP α) 转录因子是调控成脂肪分化最重要的两个因子,其中 PPAR γ 已是用来治疗 T2DM 的噻唑烷二酮类降糖药的作用靶点。目前已证实脂肪细胞分化与糖脂代谢紊乱引起的许多疾病如糖尿病、肥胖、癌症等的发生、发展密切相关。研究发现,芹菜素能够显著性抑制 3T3-L1 前脂肪细胞分化,并进一步指出其与芹菜素能够降低 PPAR γ 和 C/EBP α 的表达密切相关^[60]。

α -葡萄糖苷酶抑制剂已被第三次亚太地区糖尿病治疗药物指南推荐为降低餐后血糖的一线药物。已有研究表明,芹菜素可显著抑制鼠肠 α -葡萄糖苷酶的活性^[61],这提示芹菜素可用于降低糖尿病患者的餐后血糖,也为糖尿病及其高危患者饮食管理提供科学依据。

二肽基肽酶 4 (DPP4) 抑制剂是目前备受关注的——一类新型口服降糖药。Jagan 等^[62]报道芹菜素能够与 DPP-4 酶活性位点的 Glu206 结合。并且进一步通过给予高糖和高脂饮食喂食的大鼠灌服芹菜素 (1.5 mg/kg) 30 d, 研究发现, 血清 DPP-4 酶活性下降与空腹血糖水平降低, 这提示 DPP4 酶或是芹菜素防治 T2DM 的潜在药物靶点, 值得进一步研究。

2.5 其它

芹菜素在抗糖尿病并发症方面也显示出一定程度的作用。糖尿病慢性并发症主要与大血管、微血管病变有关, 而研究发现芹菜素能够抑制高糖和 TNF- α 诱导的细胞间细胞粘附分子 (ICAM) -1、血管细胞粘附分子 (VCAM) -1 以及闭合素等血管内皮功能相关分子表达的增加^[63]。新近研究证实了 STZ 和高脂饮食共同诱导的糖尿病大鼠灌胃 50 mg/kg 的芹菜素 6 周可明显改善糖脂代谢与内皮细胞功能紊乱^[64]。

3 前景与展望

总之, 流行病学及体内外研究均证实了饮食中的芹菜素在防治糖尿病方面的作用, 具有潜在的应用前景。芹菜素主要通过作用胰岛与外周组织的信号通路发挥抗糖尿病作用, 如保护胰岛 β 细胞数量、功能与增加外周组织胰岛素敏感性。另外, 本文也主要综述芹菜素调控血糖平衡的分子机制。然而, 对芹菜素在体内的吸收、分布、代谢等研究甚少, 尤其是最新的一些研究证实黄酮类化合物在体内的代谢产物也具有调节血糖稳态的作用。因此, 对于芹菜素在体内的维护血糖平衡是否有一部分是由于其代谢产物的作用, 值得进一步研究。而且芹菜素的抗糖尿病作用研究大多处于体外实验和动物模型阶段, 与临床应用还有一定的距离, 还有待进一步研究。

参考文献

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, update 2015. 7th edn. <http://www.diabetesatlas.org/>.
- [2] 李茜, 李双庆. 儿童和青少年 2 型糖尿病的治疗发展现状 [J]. 中华全科医学, 2015, 13(3): 460-462.
- [3] Kale A, Gawande S, Kotwal S. Cancer phytotherapeutics: role for flavonoids at the cellular level [J]. Phytotherapy Research, 2008, 22(5): 567-577.
- [4] Graf B A, Milbury P E, Blumberg J B. Flavonols, flavones, flavanones, and human health: epidemiological evidence [J]. Journal of Medicinal Food, 2005, 8(3): 281-90.
- [5] Arts I C, Hollman P C. Polyphenols and disease risk in epidemiologic studies [J]. American Journal of Clinical Nutrition, 2005, 81(1 Suppl): 317S-325S.
- [6] Wedick N M, Pan A, Cassidy A, et al. Dietary flavonoid intakes and risk of type 2 diabetes in US men and women [J]. American Journal of Clinical Nutrition, 2012, 95(4): 925-33.
- [7] Harborne J B. The flavonoids: advances in research since 1980 [M]. Springer, 2013.
- [8] Romagnolo D F, Selmin O I. Flavonoids and cancer prevention: a review of the evidence [J]. Journal of Nutrition in

Gerontology and Geriatrics, 2012, 31(3): 206-238.

- [9] van Dam R M, Naidoo N, Landberg R. Dietary flavonoids and the development of type 2 diabetes and cardiovascular diseases: review of recent findings [J]. Current Opinion in Lipidology, 2013, 24(1): 25-33.
- [10] Babu P V A, Liu D, Gilbert E R. Recent advances in understanding the anti-diabetic actions of dietary flavonoids [J]. The Journal of Nutritional Biochemistry, 2013, 24(11): 1777-1789.
- [11] Hertog M G L, Kromhout D, Aravanis C, et al. Flavonoid Intake and Long-term Risk of Coronary Heart Disease and Cancer in the Seven Countries Study [J]. Archives of Internal Medicine, 1995, 155(4): 381-386.
- [12] Haytowitz D B, Bhagwat S, Harnly J, et al. Sources of Flavonoids in the US Diet Using USDA's Updated Database on the Flavonoid Content of Selected Foods [J]. US Department of Agriculture (USDA), Agricultural Research Service, Beltsville Human Nutrition Research Center, Nutrient Data Laboratory and Food Composition Laboratory, Beltsville, MD, 2006.
- [13] 林丽文, 辛勤. 芹菜素药理作用的研究进展 [J]. 中国热带医学, 2012, 12(8): 1023-1026.
- [14] 郭霜, 张晚霞, 余薇. 芹菜素药理作用的研究进展 [J]. 湖北科技学院学报: 医学版, 2016, 30(3): 273-276.
- [15] 辛丽丽, 张旭, 龚婕宁. 芹菜素抗癌机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(21): 335-341.
- [16] Panda S, Kar A. Apigenin (4', 5, 7-trihydroxyflavone) regulates hyperglycaemia, thyroid dysfunction and lipid peroxidation in alloxan-induced diabetic mice [J]. Journal of Pharmacy & Pharmacology, 2007, 59(11): 1543-1548.
- [17] Ju J U, Yun-Young C, Myung-Sook C. Apigenin Ameliorates Dyslipidemia, Hepatic Steatosis and Insulin Resistance by Modulating Metabolic and Transcriptional Profiles in the Liver of High-Fat Diet-Induced Obese Mice [J]. Nutrients, 2016, 8(5): E305.
- [18] Reaven G M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease [J]. Diabetes, 1988, 37(12): 1595-1607.
- [19] Kahn S E, Prigeon R L, McCulloch D K, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and β -cell function in human subjects [J]. Evidence for a Hyperbolic Function Diabetes, 1993, 42(11): 1663-1672.
- [20] Kahn S E, Cooper M E, Del P S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present and future [J]. Lancet, 2014, 383(9922): 1068-1083.
- [21] Caprio S. Insulin resistance in childhood obesity [J]. Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism, 2002, 15(4): 487-492.
- [22] Molnár D. The Prevalence Of The Metabolic Syndrome And Type 2 Diabetes Mellitus In Children And Adolescents International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders [J]. Journal of the International Association for the Study of Obesity, 2004, 28 suppl 3(6): S70-S74.
- [23] Schwartz M W, Seeley R J, Tschöp M H, et al. Cooperation between brain and islet in glucose homeostasis and diabetes [J].

Nature 2013 ,503:59-66.

[24] Rauter A P ,Martins A ,Borges C ,et al. Antihyperglycaemic and protective effects of flavonoids on streptozotocin - induced diabetic rats [J]. Phytotherapy Research 2010 ,24 suppl 2 (S2) : S133-S138.

[25] Rahier J ,Guiot Y ,Goebbels RM ,et al. Pancreatic β -cell mass in European subjects with type 2 diabetes. Diabetes Obesity & Metabolism 2008 ,10(Supplement s4) : 32-42.

[26] 王慧,郑宏庭. 糖尿病的抗氧化治疗与肿瘤 [J]. 中华内分泌代谢杂志 2016 ,32(10) : 799-802.

[27] Suh K S ,Oh S ,Woo J T ,et al. Apigenin Attenuates 2-Deoxy - D - ribose - Induced Oxidative Cell Damage in HIT - T15 Pancreatic beta-Cells [J]. Biological & Pharmaceutical Bulletin , 2012 ,35(1) : 121-126.

[28] Vanss R T ,Hong X ,Pelling J C. Inhibition of TPA-induced cyclooxygenase - 2 (COX - 2) expression by apigenin through downregulation of Akt signal transduction in human keratinocytes [J]. Molecular Carcinogenesis 2005 ,44(2) : 83-91.

[29] Ma J X ,Sun Y L ,Wang Y Q ,et al. Triptolide induces apoptosis and inhibits the growth and angiogenesis of human pancreatic cancer cells by downregulating cox-2 and vegf [J]. Oncology Research 2013 ,20(8) : 359-368.

[30] Jung W W. Protective effect of apigenin against oxidative stress - induced damage in osteoblastic cells [J]. International Journal of Molecular Medicine 2014 ,33(5) : 1327-1334.

[31] Zhang Q ,Cheng G ,Qiu H ,et al. The p53 - inducible gene 3 involved in flavonoid - induced cytotoxicity through the reactive oxygen species - mediated mitochondrial apoptotic pathway in human hepatoma cells [J]. Food & Function 2015 ,6(5) : 1518 -1525.

[32] Montane J ,Cadavez L ,Novials A. Stress and the inflammatory process: a major cause of pancreatic cell death in type 2 diabetes [J]. Diabetes Metab Syndr Obes 2014 ,7(2) : 25-34.

[33] 李秀钧, 鄢云红. 糖尿病是一种炎症性疾病? [J]. 中华内分泌代谢杂志 2003 ,19(4) : 251-253.

[34] Maedler K. Glucose - induced beta cell production of IL - 1beta contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets [J]. Journal of Clinical Investigation 2002 ,110(6) : 851-860.

[35] Paredes - Gonzalez X ,Fuentes F ,Jeffery S ,et al. Induction of Nrf2 - mediated Gene Expression by Dietary Phytochemical Flavones Apigenin and Luteolin [J]. Biopharmaceutics & Drug Disposition 2015 ,36(7) : 440-451.

[36] Nicholas C ,Batra S ,Vargo M A ,et al. Apigenin blocks lipopolysaccharide - induced lethality *in vivo* and proinflammatory cytokines expression by inactivating NF - kappaB through the suppression of p65 phosphorylation [J]. Journal of Immunology , 2007 ,179(10) : 7121-7127.

[37] Tingting Zhang ,Jingyuan Su ,Bingyu Guo ,et al. Apigenin protects blood - brain barrier and ameliorates early brain injury by inhibiting TLR4 - mediated inflammatory pathway in subarachnoid hemorrhage rats [J]. International Immunopharmacology 2015 ,28(1) : 79-87.

[38] Xiayun Chang ,He He ,Lingpeng Zhu ,et al. Protective effect

of apigenin on Freund' s complete adjuvant - induced arthritis in rats via inhibiting P2X7/NF - kappaB pathway [J]. Chemico - Biological Interactions 2015 ,236: 41-46.

[39] Kim E K ,Kwon K B ,Song M Y ,et al. Flavonoids protect against cytokine - induced pancreatic beta - cell damage through suppression of nuclear factor kappaB activation [J]. Pancreas , 2007 ,35(4) : e1-9.

[40] Zhang X ,Wang G ,Gurley E C ,et al. Flavonoid apigenin inhibits lipopolysaccharide - induced inflammatory response through multiple mechanisms in macrophages [J]. Plos One 2014 ,9(9) : e107072.

[41] Zhou G ,Myers R ,Li Y ,et al. Role of AMP - activated protein kinase in mechanism of metformin action [J]. The Journal of clinical investigation 2001 ,108(8) : 1167-1174.

[42] 刘丽. 儿童、青少年 2 型糖尿病口服降糖药治疗——二甲双胍获得批准 [J]. 实用糖尿病杂志 2004 ,12(3) : 10-12.

[43] Zang M ,Xu S ,Maitl K A ,et al. Original Article Polyphenols Stimulate AMP - Activated Protein Kinase ,Lower Lipids ,and Inhibit Accelerated Atherosclerosis in Diabetic LDL Receptor - Deficient Mice [J]. Iranian Journal of Medical Physics ,2005 ,55(8) : 2180-2191.

[44] Hardie D G. AMPK: A Target for Drugs and Natural Products With Effects on Both Diabetes and Cancer [J]. Diabetes 2013 ,62(7) : 2164-2172.

[45] Hoek - van den Hil EF ,van Schothorst EM ,van der Stelt I ,et al. Direct comparison of metabolic health effects of the flavonoids quercetin ,hesperetin ,epicatechin ,apigenin and anthocyanins in high - fat - diet - fed mice [J]. Genes Nutr 2015 ,10(4) : 469.

[46] Lochhead P A ,Salt I P ,Walker K S ,et al. 5 - aminoimidazole - 4 - carboxamide riboside mimics the effects of insulin on the expression of the 2 key gluconeogenic genes PEPCK and glucose - 6 - phosphatase [J]. Diabetes 2000 ,49(6) : 896-903.

[47] Shaw R J ,Lamia K A ,Vasquez D ,et al. The Kinase LKB1 Mediates Glucose Homeostasis in Liver and Therapeutic Effects of Metformin [J]. Science 2005 ,310: 1642-1646.

[48] Cao W ,Collins Q F ,Becker T C ,et al. p38 Mitogen - activated protein kinase plays a stimulatory role in hepatic gluconeogenesis [J]. Journal of Biological Chemistry ,2005 ,280(52) : 42731-42737.

[49] Hajiaghaalipour F ,Khalilpourfarshbafi M ,Arya A. Modulation of Glucose Transporter Protein by Dietary Flavonoids in Type 2 Diabetes Mellitus [J]. International Journal of Biological Sciences , 2015 ,11(5) : 508-524.

[50] Ono M ,Fujimori K. Antiadipogenic effect of dietary apigenin through activation of AMPK in 3T3 - L1 cells [J]. J Agric Food Chem 2011 ,59(24) : 13346-13352.

[51] Nomura M ,Takahashi T ,Nagata N ,et al. Inhibitory mechanisms of flavonoids on insulin - stimulated glucose uptake in MC3T3 - G2/PA6 adipose cells [J]. Biological & Pharmaceutical Bulletin 2008 ,31(7) : 1403-1409.

[52] Yang Y. Identifying the inhibitory mechanism of apigenin on the insulin ligand - receptor binding [J]. Medicinal Chemistry (下转第 395 页)

from powder diffraction data: molecular models of arabinan [J]. Carbohydrate Research 2005 340(5): 835-839.

[24] Mandal E K, Mandal S, Maity S, et al. Structural studies of an immunostimulating gluco-arabinan from seeds of *Caesalpinia bonduc* [J]. Carbohydrate Polymers 2013 92(1): 704-711.

[25] Yu L, Yu C, Zhu M, et al. Structural analysis of galactoarabinan from duckweed [J]. Carbohydrate Polymers 2015, 117: 807-812.

[26] Yoo H D, Kim D J, Paek S H, et al. Plant cell wall polysaccharides as potential resources for the development of novel prebiotics [J]. Biomolecules and Therapeutics, 2012, 20(4): 371-379.

[27] Van Laere K M J, Hartemink R, Bosveld M, et al. Fermentation of plant cell wall derived polysaccharides and their corresponding oligosaccharides by intestinal bacteria [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry 2000 48(5): 1644-1652.

[28] Al-Tamimi M, Palframan R J, Cooper J M, et al. *In vitro* fermentation of sugar beet arabinan and arabino-oligosaccharides by the human gut microflora [J]. Journal of Applied Microbiology, 2006, 100(2): 407-414.

[29] Holck J, Lorentzen A, Vigsnaes L K, et al. Feruloylated and nonferuloylated arabino-oligosaccharides from sugar beet pectin selectively stimulate the growth of *Bifidobacterium* spp. in human fecal *in vitro* fermentations [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry 2011 59(12): 6511-6519.

[30] Sulek K, Vigsnaes L K, Schmidt L R, et al. A combined metabolomic and phylogenetic study reveals putatively prebiotic effects of high molecular weight arabino-oligosaccharides when assessed by *in vitro* fermentation in bacterial communities derived

from humans [J]. Anaerobe 2014 28: 68-77.

[31] Moon J S, Shin S Y, Choi H S, et al. *In vitro* digestion and fermentation properties of linear sugar-beet arabinan and its oligosaccharides [J]. Carbohydrate Polymers 2015, 131: 50-56.

[32] 王晶. 短链脂肪酸对结肠肿瘤及其机制的影响 [J]. 饮食保健 2015(8): 217-218.

[33] Vigsnaes L K, Holck J, Meyer A S, et al. *In vitro* fermentation of sugar beet arabino-oligosaccharides by fecal microbiota obtained from patients with ulcerative colitis to selectively stimulate the growth of *Bifidobacterium* spp. and *Lactobacillus* spp [J]. Applied and environmental microbiology 2011 77(23): 8336-8344.

[34] Cordeiro L M C, de Fátima Reinhardt V, Baggio C H, et al. Arabinan and arabinan-rich pectic polysaccharides from quinoa (*Chenopodium quinoa*) seeds: Structure and gastroprotective activity [J]. Food Chemistry 2012, 130(4): 937-944.

[35] Mandal S, Patra S, Dey B, et al. Structural analysis of an arabinan isolated from alkaline extract of the endosperm of seeds of *Caesalpinia bonduc* (Nata Karanja) [J]. Carbohydrate Polymers 2011 84(1): 471-476.

[36] Al-Tamimi M A, Mudalal S, Rastall R A. Production of Short Chain Arabino-oligosaccharides by Hydrolysis of Arabinan Using a Commercial Mixed Glycanase Preparations [J]. J Nutr Food Sci, doi: 10.4172/2155-9600.1000481.

[37] Lenoir - Wijnkoop I, Sanders M E, Cabana M D, et al. Probiotic and prebiotic influence beyond the intestinal tract [J]. Nutrition review 2007 65(11): 469-489.

[38] 吴丹. 柑橘罐头生产工艺排放水资源化利用研究 [D]. 杭州: 浙江大学 2014.

(上接第 390 页)

Communication 2015 6(6): 1190-1195.

[53] Zisman A, Peroni O, Abel E, et al. Targeted disruption of the glucose transporter 4 selectively in muscle causes insulin resistance and glucose intolerance [J]. Nature Medicine 2000, 6(8): 924-928.

[54] Hossain C M, Ghosh M K, Satapathy B S, et al. Apigenin causes biochemical modulation, GLUT4 and Cd38 alterations to improve diabetes and to protect damages of some vital organs in experimental diabetes [J]. Am J Pharmacol Toxicol 2014 9(1): 39-52.

[55] Xu M, Hu J, Zhao W, et al. Quercetin differently regulates insulin-mediated glucose transporter 4 translocation under basal and inflammatory conditions in adipocytes [J]. Molecular Nutrition & Food Research 2014 58(5): 931-941.

[56] Trajkovski M, Hausser J, Soutschek J, et al. MicroRNAs 103 and 107 regulate insulin sensitivity [J]. Nature 2011, 474: 649-653.

[57] Ohno M, Shibata C, Kishikawa T, et al. The flavonoid apigenin improves glucose tolerance through inhibition of microRNA maturation in miRNA103 transgenic mice [J]. Scientific Reports 2013(3): 2553.

[58] Willeit P, Yin X, Kaudewitz D, et al. Circulating microRNA-122 is associated with incident metabolic syndrome and type-2

diabetes [J]. Circulation 2015, 132(Suppl 3): A17961.

[59] Shibata C, Ohno M, Otsuka M, et al. The flavonoid apigenin inhibits hepatitis C virus replication by decreasing mature microRNA122 levels. [J]. Virology 2014 462-463: 42-48

[60] Kim M A, Kang K, Lee H J, et al. Apigenin isolated from *Daphne genkwa* Siebold et Zucc. inhibits 3T3-L1 preadipocyte differentiation through a modulation of mitotic clonal expansion [J]. Life Sciences 2014, 101(2): 64-72.

[61] 刘春颖, 蒋淼, 屠洁, 等. 芹菜素对鼠肠 α -葡萄糖苷酶的抑制活性研究 [J]. 中国食品添加剂 2013(4): 90-95.

[62] Jagan K, Radika M K, Priyadarshini E, et al. A Study on the Inhibitory potential of DPP-IV Enzyme by apigenin through *in silico* and *in vivo* approaches [J]. Research Journal of Recent Sciences 2015(4): 22-29.

[63] Yamagata K, Miyashita A, Matsufuji H, et al. Dietary flavonoid apigenin inhibits high glucose and tumor necrosis factor α -induced adhesion molecule expression in human endothelial cells [J]. Journal of Nutritional Biochemistry, 2010, 21(2): 116-124.

[64] Bei R, Qin W, Wu F, et al. Apigenin and naringenin regulate glucose and lipid metabolism and ameliorate vascular dysfunction in type 2 diabetic rats [J]. European Journal of Pharmacology, 2016, 773: 13-23.