

中药精油干预 2 型糖尿病的机制研究进展



胡付豪¹, 杨辉¹, 梁新丽², 黄小英², 杨明², 马广强³, 韩飞^{1,*}

¹江西中医药大学药学院, 江西南昌 330004

²江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室, 江西南昌 330004

³江西中医药大学生命科学学院, 江西南昌 330004

*通信作者: 韩飞, hanfei8454871@163.com

摘要: 2 型糖尿病(T2D)是以胰岛素分泌不足及胰岛素抵抗(IR)为主要病因的异质性疾病,且常伴随着并发症的出现。挥发油是从天然植物中提取的具有挥发性的油状液体,具有理气、止痛、抑菌、消炎等多种药理作用。近年来,关于天然植物挥发油及其有效成分治疗 2 型糖尿病的报道层出不穷,已成为治疗 2 型糖尿病研究的新方向之一。本文以天然植物挥发油及其有效成分为切入点,综合分析和总结了近年来国内外挥发油治疗 2 型糖尿病及其并发症的物质基础、作用机制及信号通路,着重阐述了挥发油及其有效成分如香芹酚、丹皮酚、 β -石竹烯等等,通过保护胰岛 β 细胞、抑制 α -葡萄糖苷酶活性、调节肠道菌群丰度及多样性,以及调控葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4)、腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK)、磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (AKT) 信号通路等多种途径抑制 IR,多种作用机制改善 2 型糖尿病,以期挥发油干预 2 型糖尿病及新型绿色降糖药的开发提供一些参考和依据。

关键词: 挥发油; 2 型糖尿病; 胰岛素抵抗; MAP; PI3K/AKT

DOI: 10.57237/j.cmrd.2022.01.003

Research Progress on the Mechanism of Natural Plant Essential Oil in the Intervention of Type 2 Diabetes Mellitus

Hu Fu-hao¹, Yang Hui¹, Liang Xin-li², Huang Xiao-ying², Yang Ming², Ma Guang-qiang³, Han Fei^{1,*}

¹Pharmacy College, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

²Key Laboratory of Modern Chinese Herbal Preparations Ministry of Education Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

³Basic Medical College, Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

*Corresponding author: Han Fei, hanfei8454871@163.com

Abstract: Type 2 diabetes mellitus (T2D) is a heterogeneous disease with insulin deficiency and insulin resistance (IR) as the main etiology, and is often accompanied by complications. Volatile oil is a volatile oil liquid extracted from natural plants, which has many pharmacological effects such as regulating qi, relieving pain, inhibiting bacteria and reducing inflammation. In recent years, there have been numerous reports on the treatment of type 2 diabetes by natural plant

volatile oil and its effective components, which has become one of the new directions in the treatment of type 2 diabetes. In this paper, the essential oil and its active components of natural plants are taken as the starting point, and the material basis, mechanism and signaling pathway of the essential oil in the treatment of type 2 diabetes mellitus and its complications at home and abroad in recent years are comprehensively analyzed and summarized. The essential oil and its active components such as carvacrol, paeonol, β -caryophyllene are emphatically elaborated. IR is inhibited by protecting pancreatic β -cells, inhibiting α -glucosidase activity, regulating the abundance and diversity of intestinal microbiota, and regulating glucose transporter 4 (GLUT4), adenylate activated protein kinase (AMPK), phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT) signaling pathways. Various mechanisms of action can improve type 2 diabetes mellitus, in order to provide some reference and basis for the intervention of volatile oil in type 2 diabetes mellitus and the development of new green antidiabetic drugs.

Keywords: Essential Oil; T2DM; IR; MAPK; PI3K/AKT

1 糖尿病概况

糖尿病已成为第三大严重威胁人类生命健康的慢性疾病, 现代医学将糖尿病分为四种类型, 分别为 1 型糖尿病 (T1DM)、2 型糖尿病 (T2DM)、特殊类型糖尿病以及妊娠期糖尿病。在这四种类型的糖尿病中, 2 型糖尿病最为复杂, 患者数量也最多, 占糖尿病患者总人数的 80% 以上, 而在 2 型糖尿病患者中, 存在胰岛素抵抗 (IR) 的人群高达 70% 以上, 因此, 抑制或消除 IR, 恢复细胞对胰岛素的敏感性, 是治疗 2 型糖尿病的关键[1, 2]。

我国是世界上糖尿病患者数量最多的国家, 数据显示, 我国在 2010 年糖尿病患者已占全国总人口的 9.7% [3, 4], 至今已超过为 12%, 将近 1.6 亿的国人饱受糖尿病的困扰, 并且有 16% 的人处于糖尿病发病的边缘 [5]。

由此可见, 糖尿病已经严重威胁到了人民生命健康和生活质量, 应当引起广泛的关注和重视。

2 现代医学对 2 型糖尿病病因的解读

目前, 我们对于 2 型糖尿病的认识还不够完全, 主要是因为 2 型糖尿病患者人群异质性过大, 范围太广; 另外则是目前对于病因不明的糖尿病都暂时规划到 2 型糖尿病中, 这对于 2 型糖尿病病因的确定又造成了困扰。现代医学认为 2 型糖尿病是一种由多因素、多环节引起的慢性代谢性疾病, 其根源为胰岛素分泌不足及 IR。胰岛素分泌不足主要是由于胰岛 β 细胞受损; 而导致 IR 的原因很多, 主要包括遗传因素和环境因素, 研究发现, 家族患有 2 型糖尿病病史的人群更容易患病; 而环境因

素较为复杂, 主要包括年龄增长、生活方式、营养过剩、运动量过少、子宫内环境及应激、化学毒物等等。

3 中药精油改善 2 型糖尿病的研究现状

挥发油又称精油, 是从天然植物中提取的具有挥发性的油状液体, 主要包含单萜、倍半萜类化合物及其衍生物, 以及小分子脂肪族类化合物, 如烃、醇、脂类等。在传统中医药体系中, 挥发油具有悠久的历史, 具有理气、止痛、抑菌、消炎等多种药理作用。近年来, 国内外关于挥发油类成分治疗或改善 2 型糖尿病及其并发症的报道层出不穷。如传统中药剂型清肺泻肝汤[6]、大柴胡汤、茯苓桂枝丸[7]等在治疗 2 型糖尿病、降血压、降血脂过程中, 挥发油类成分也发挥着重要的作用。而单味中药的挥发油治疗 2 型糖尿病的报道更多, 如五味子油[8]、百里香精油、肉桂挥发油等在改善 2 型糖尿病及其并发症、调节糖脂代谢平衡等方面有着不俗的功效。而国外也有许多相关的研究, Alkhalidy 等[9]研究发现长叶薄荷油以 $50 \text{ mg kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$ 的剂量连续给药 6 周可降低肥胖大鼠的 IR、改善糖耐量并促进肝糖原的合成; Karegar 等[10]研究发现 $100 \text{ mg kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$ 剂量的绿孜然精油连续给药 8 周可改善 2 型糖尿病患者的 IR 并降低血清中胰岛素浓度; Singh 等[11]研究表明 $100 \text{ mg kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$ 的丁香精油用药两周可通过多种途径促进 2 型糖尿病小鼠葡萄糖转化、抑制葡萄糖生成, 最终降低血糖。

国内外诸多报道证实了天然植物挥发油类成分对 2 型糖尿病具有良好的改善作用, 且天然植物挥发油大多

为中药精油，在中医药体系中具有悠久的历史，相比于传统化药具有绿色无毒、副作用小的优点。虽然目前有专家对其安全性仍存在疑虑，但就其目前表现出的疗效不失为一种新型绿色降糖药的备用选择方案，从天然植物挥发油及其有效成分中发掘疗效可靠、安全性高的新型绿色降糖药具有一定的可行性。目前关于挥发油及其有效成分治疗 2 型糖尿病的作用机制、信号通路并没有系统的论述。本文综合归纳了近年来国内外关于天然植物挥发油及其有效成分治疗 2 型糖尿病的作用机制与信号通路，以期对中药精油及天然植物挥发油治疗 2 型糖尿病的研究提供一些理论依据和参考。

4 中药精油及其有效成分改善 2 型糖尿病的机制研究

现代研究表明，天然植物挥发油可通过保护胰岛 β 细胞、抑制 IR、调节肠道菌群、抑制 α -葡萄糖苷酶的活性等多种途径实现对 2 型糖尿病的有益作用。

4.1 抑制 α -葡萄糖苷酶

α -葡萄糖苷酶是一种存在于动物肠道的水解酶，它可以水解双糖的 α -葡萄糖苷键，将二糖水解为单糖，增加血糖含量。抑制 α -葡萄糖苷酶的活性可减少葡萄糖产生，从源头上减少血糖含量，有效降低血糖浓度。臧皓[12]等研究表明，百里香精油(93.3 mg L^{-1})及其有效成分 β -石竹烯(65.8 mg L^{-1})、3-甲基-4-异丙基酚(64.6 mg L^{-1})均具有抑制 α -葡萄糖苷酶活性的作用；Singh 研究也表明，丁香挥发油中的丁香酚等成分可抑制 α -葡萄糖苷酶的活性，抑制血糖浓度的上升[11]。

4.2 抑制 IR

IR 会使葡萄糖无法正常向组织细胞转运，组织细胞缺少能量供应，机体会代偿性地释放更多的胰岛素，导致高胰岛素血症，进而引发氧化应激反应，在血液中产生大量的活性氧自由基，使得多种器官功能受损。此外，长时间的高负荷“运转”，会导致胰岛细胞受损，无法分泌足够的胰岛素，最终导致胰岛素分泌不足。再者，高胰岛素血症还是多种心血管疾病及代谢紊乱的诱因之一，其中糖脂代谢的紊乱最为严重[13]，可以说 IR 在糖尿病及其并发症的发生、发展过程中扮演者重要的角色。研究表明，天然植物挥发油抑制 IR 的主

要途径为激活 GLUT4、调节肠道菌群、上调 AMPK 以及 PI3K/AKT 信号通路[14]。

(1) 激活葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4)

如图 1 所示，GLUT4 是葡萄糖进入细胞的通道蛋白，存在于细胞内部，就像一座“吊桥”，胰岛素就是放下这座“吊桥”的开关。当胰岛素与受体结合后，细胞收到信号，将 GLUT4 从内部转移到细胞膜上，葡萄糖随即通过“桥面”以异化扩散的方式进入细胞，作为葡萄糖进入细胞的重要通道之一，GLUT4 在葡萄糖向肝脏以及组织细胞转运的中，具有举足轻重的地位[15]。柴可夫等[16]研究发现，五味子油可上调 GLUT4 mRNA 的表达，增强 GLUT4 对葡萄糖的转运能力，Anand, P 等[17]提出肉桂挥发油中的肉桂醛 ($20 \text{ mg kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$ ，给药 2 周)可激活 GLUT4，从而改善外周组织及肝脏对葡萄糖的摄取，促进胰岛素分泌来治疗 2 型糖尿病，该研究还发现，用肉桂醛体外孵育胰岛细胞可增强胰岛素的释放量。此外，Camacho, S 等[18]研究发现，肉桂醛 ($250 \text{ mg kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$ ，给药 5 周)可激活 TRPA1- Ca^{2+} 胰岛素途径，抑制 IR，胰岛素敏感性随之提高，Zou 等[19]研究还发现，肉桂醛 ($40 \text{ mg kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$ ，给药 8 周)可通过诱导白色脂肪组织褐变，改善糖尿病小鼠的肥胖，进而间接抑制 IR。

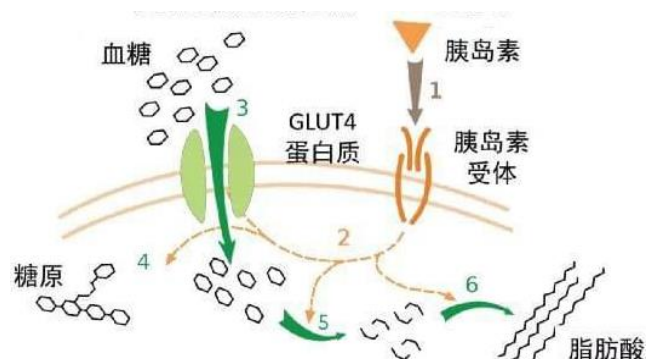


图 1 胰岛素激活 GLUT4 过程 (图片来源于 <http://m.zujuan.xkw.com>)

(2) 上调腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 信号通路 [20, 21]

如图 2 所示，AMPK 是维持机体糖脂平衡的主要激酶之一，AMPK 激活后，可继续调控其下游信号通路，如：GLUT4、核因子 (NF- κ B)、叉头框蛋白 O1 (Fox O1) 以及雷帕霉素靶蛋白 (m TOR) 等，通过增加葡萄糖蛋白通道数量、降低机体氧化应激水平、抑制炎症反应等多种途径降低 IR，促进机体对葡萄糖的摄取和利用，从而达到降低血糖浓度的目的。Bahaa

Al-Trad 等[22] 发现 $10 \text{ mg kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$ 的丁香酚连续灌胃给药 45 天可有效降低糖尿病模型鼠的空腹血糖、胆固醇、低密度脂蛋白、甘油三酯、丙二醛和白细胞介素-6 的浓度，同时经丁香酚处理后，大鼠骨骼肌 GLUT4 和 AMPK 含量显著提升，证明丁香酚可通过调节 AMPK/GLUT4 信号通路降低 IR，刺激骨骼肌对葡萄糖

的摄取，达到降血糖的目的。同时，Ha 等[23]研究发现牡丹皮挥发油的主要成分丹皮酚 ($20 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 可上调 AMPK 信号通路，改善人肝癌细胞 (HepG2) 对葡萄糖的摄取及糖原的合成，并表示丹皮酚激活 AMPK 途径，具有逆转 2 型糖尿病相关代谢异常的巨大潜力。

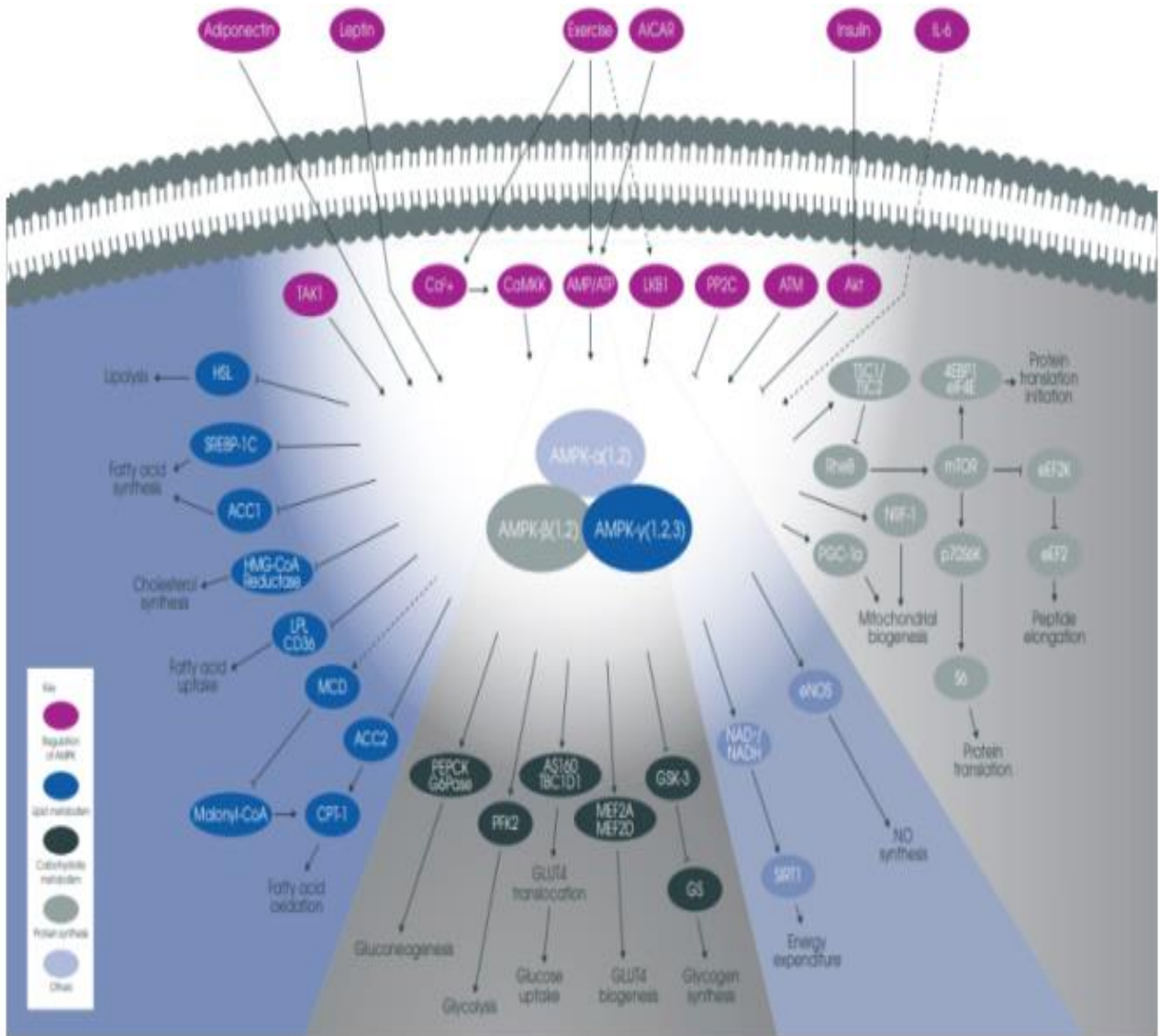


图 2 AMPK 信号通路 (图片来源于 www.abcam.cn)

(3) 上调磷脂酰肌醇 3-激酶 / 蛋白激酶 B (PI3K/AKT) 信号通路[24, 25]

此通路是调节糖脂代谢的一条重要途径，研究表明，胰岛素发挥其生理功能主要通过与胰岛素受体底物 2 (IRS-2) 结合，使 IRS-2 磷酸化，进而活化 PI3K，使其完成由磷脂酰肌醇 4, 5-二磷酸 (PIP2) 向磷脂酰肌醇 3, 4, 5-三磷酸 (PIP3) 的转化，最后激活 AKT

促进葡萄糖的转化[26]。刘芸[27]的研究发现，给糖尿病小鼠腹腔注射香芹酚 ($20 \text{ mg kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$)，连续 6 周后，糖尿病小鼠随机血糖浓度明显降低，并可改善小鼠主动脉血管重构，对糖尿病引起的心血管疾病有一定的改善作用，同时高、低剂量组小鼠血清中丙酮酸脱氢酶激酶 (PDK1)、AKT 磷酸化水平明显高于模型组，证明香芹酚可上调 PI3K/AKT 信号通路，降低 IR，改

善糖尿病引发的心血管功能损伤。

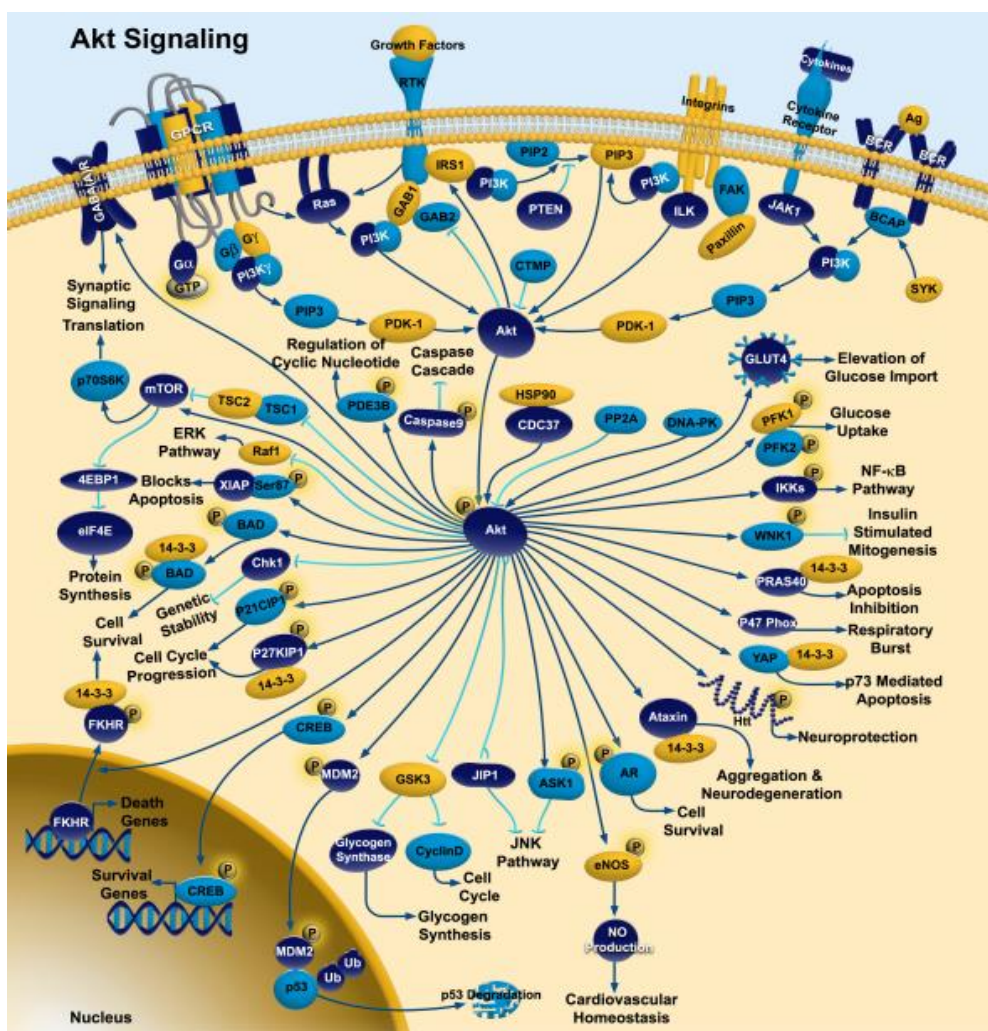


图3 PI3K/AKT 信号通路 (图片来源于 www.abcam.cn)

(4) 其他

Murali, R[28]与 Bacanli, M[29]的研究发现的结果不谋而合, 两项研究均表明甜橙、化橘红精油的主要成分 D-柠檬烯 (50 mg kg⁻¹ d⁻¹, 给药 4 周) 具有明显的抗氧化作用, 而这种抗氧化作用是其抑制 2 型糖尿病大鼠 IR 的关键。王丽婧等[30]研究发现丹皮酚可降低大鼠血管内皮细胞 (RAECs) 的胰岛素抵抗, 促进 RAECs 对葡萄糖的摄取。苏祖清[31]等通过高糖高脂饲料建立糖尿病大鼠模型, 经白术挥发油 (100 mg kg⁻¹ d⁻¹) 给药 6 周后, 糖尿病大鼠高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 含量升高, 而空腹胰岛素 (FINS)、甘油三酯 (TC)、空腹血糖 (FBG) 等多种指标参数降低, 且当用药量为二甲双胍的两倍时, 产生的作用与二甲双胍接近, 此研究表明白术挥发油可以抑制大鼠的 IR、

提高胰岛素敏感性, 从而达到大鼠的糖脂代谢紊乱的目的, 使血糖恢复正常水平。

4.3 影响肠道菌群

人体肠道内有大量的菌群, 正常情况下有条不紊地发挥其生理功能, 而一旦肠道菌群发生紊乱, 这种平衡就会被打破。大量研究表明, 肠道菌群在人体免疫功能和肥胖、IR、糖尿病等多种代谢性疾病中发挥着重要作用, 如: 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)、GLP-2 的分泌等都与肠道菌群有着密切的关联[32-34]。彭喜春[35]等给正常组大鼠注射肉桂精油 (0.3843 g kg⁻¹ d⁻¹, 30 d) 后, 大鼠肠道梭菌属 IV 簇细菌及拟杆菌属细菌和的数量、分布及多样性产生了明显变化, 主要表现为结肠段拟杆菌属丰度的上升及梭菌属 IV 簇细菌的丰度

及多样性降低, 而大鼠的体重也有所降低, 因此推断肉桂精油对这两种细菌的影响是改善糖尿病及降低肥胖的作用机制之一。Wang 等[36]研究表明, 紫苏油($1.84 \text{ g kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$, 给药 4 周)可以通过 PI3K/AKT 信号通路调控 2 型糖尿病小鼠肠道菌群, 降低 IR、提升胰岛素水平, 降低了小鼠的空腹血糖含量及体重, 使糖尿病小鼠的病情得到明显改善。Sanna 等[37]于 2019 年在《Nature genetics》中发表了一篇关于肠道菌群与糖尿病关系的文章, 该科研团队对来自荷兰的 952 名志愿者进行了全基因组、肠道宏基因组、粪便中短链脂肪酸含量、血糖指标等数据的收集和分析, 试图找到“肠道微生物组-代谢产物-人体指标”之间的关联, 肠道代谢产物指各菌属酵解产生的短链脂肪酸, 主要包括乙酸、丙酸和丁酸, 最终得出结论: 肠道中短链脂肪酸的产生与 T2DM 有着较为密切的关联, 其中丁酸产量的增加与胰岛素反应改善相关, 而丙酸的产生及吸收异常可能与 T2DM 的发生率相关。张晓霞[38]等研究表明, 富含 α -亚麻酸的亚麻籽油可通过上调拟杆菌属(产丁酸的主要菌属之一)、下调厚壁菌门的丰度, 促进 T2DM 大鼠肠道中短链脂肪酸的产生, 抑制大鼠肠道炎症反应并改善了 T2DM。

以上研究结果表明, 天然植物挥发油可通过调节

肠道菌群构成, 进而影响肠道中短链脂肪酸的产生, 最终达到改善 T2DM 的目的。

4.4 保护胰岛 β -细胞

胰岛 β 细胞是产生胰岛素的唯一细胞, β 细胞受损是 2 型糖尿病胰岛素分泌不足的主要原因, 保护及修复胰岛 β 细胞是治疗糖尿病的手段之一。Ako 等[39]研究表明虎尾兰叶精油 ($110 \text{ mg kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$, 给药 4 天) 可以保护胰岛 β 细胞, 并使糖尿病模型的小鼠空腹血糖含量达到正常水平。An 等[40]研究表明, 五味子油 ($1 \text{ mg kg}^{-1} \text{ d}^{-1}$, 给药 8 周) 可增强糖尿病大鼠胰腺组织抗凋亡蛋白 Bcl-2、胰腺十二指肠同源盒 (PDX-1) 的表达, 并抑制凋亡基因 Caspase-3 的表达, 保护胰岛 β 细胞。Peng 等[41]研究发现, 富含 D-柠檬烯的柑橘、佛手等芸香科植物的挥发油, 可保护胰岛 β 细胞, 增加胰岛素分泌量。国外研究表明, 薄荷精油能通过保护胰岛细胞、促进胰岛素分泌, 进而达到降低糖尿病大鼠血糖的目的, 同时对 2 型糖尿病并发症具有改善作用[42, 43]。

天然植物挥发油及其有效成分降糖的作用机制, 详见表 1。

表 1 天然植物挥发油及其有效成分降糖的作用机制

挥发油	降糖成分	信号通路	降糖机制
百里香	百里香酚、 β -石竹烯和 3-甲基		抑制 α -葡萄糖苷酶活性 ^[12]
油	-4-异丙基酚[44]	--	上调 PI3K 的表达, 抑制胰岛素抵抗; 改善肠道菌群; 保护胰岛 β 细胞[32, 45]
白术油	白术内酯 I、III[45]	PI3K/AKT	影响肠道菌群、调节糖脂代谢、抑制 IR[36, 55]
肉桂油	肉桂醛、 β -杜松烯、 α -依兰油烯[36]	GLUT4	调控肠道菌群、抑制 IR、抑制 α -葡萄糖苷酶的活性[36]
紫苏油	β -石竹烯[46]	PI3K/AKT	调节糖脂代谢、抑制 IR[55]
牛至油	香芹酚[47, 48]	PI3K/AKT	降低 IR、保护胰岛 β 细胞[24]
牡丹皮、赤芍油	丹皮酚[49]	AMPK	抑制瘦素、胰岛素抵抗, 调节糖脂代谢[28]
化橘红、甜橙皮油	D-柠檬烯[50]	----	调控 MMP-2、TGF- β 1、IGF-2 表达[56]
白豆蔻油	β -石竹烯、 β -甜没药烯等[51]	----	保护胰岛细胞、刺激胰岛素分泌[40]
薄荷油	β -石竹烯、柠檬烯[52]	----	通过降低 IR、抑制 α -葡萄糖苷酶的活性[23]
丁香油	丁香酚[53]	GLUT4/AMPK	
干姜油	α -胡椒烯[54]		
胡椒油	α -依兰油烯	----	调节脂代谢; 提高胰岛素敏感性[57]
高良姜油	α -法尼烯		

“----”表示: 还没有具体研究结论。

5 总结与展望

目前几乎市场上所有的降糖药都是在维持机体的

血糖, 需要长期服药, 因此, 有效、低毒、可长期服用已成为了新型降糖药的要求和特点。近年来国内外关于天然植物挥发油及其有效成分治疗 2 型糖尿病的疗效、作用机制、信号通路的研究越来越多, 表明天

然植物挥发油治疗 2 型糖尿病的优良作用得到国内外广大研究者的认可和重视, 这为发掘“绿色降糖药”起到了积极的推动作用。

目前, 挥发油类成分治疗 2 型糖尿病的研究还处于实验动物阶段, 且经口服给药途径用药, 与挥发油传统的给药方式不同, 这两种不同的给药方式对挥发油药理作用的发挥有着巨大的影响。挥发油外用时(香薰、透皮吸收等)主要发挥发汗解表、理气止痛、芳香开窍、祛风除湿、活血化瘀、杀菌消炎等药理作用。若要发挥其降血糖作用则需采用口服给药的方式, 经此途径, 挥发油的主要吸收位置在肠道, 这对肠道菌群的物种组成及丰度都有一定的影响, 肠道菌群与糖尿病、肥胖等多种代谢性疾病有着密切的关联, 2019 年发表在《Nature genetics》上的文章[58]已经证明过肠道菌群中的短链脂肪酸与 2 型糖尿病的发病率有着密切的相关性, 而天然植物挥发油在调节肠道菌群方面作用明显, 通过挥发油对肠道菌群的影响, 进而升高肠道内短链脂肪酸的含量, 改善 2 型糖尿病及 IR, 或可成为中药精油治疗 2 型糖尿病的新视角和突破口。同时挥发油还具有抑制肠道内 α -葡萄糖苷酶活性的作用, 减少肠道内葡萄糖的产生, 从源头降低血糖的输入。挥发油的有效成分经肠道上皮细胞进入血液循环被组织细胞吸收后, 可以上调葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) mRNA 的表达, 促进腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK)、磷脂酰肌醇 3 (PI3K)、蛋白激酶 B (AKT) 等关键信号因子的产生, 上调 GLUT4、AMPK、PI3K/AKT 信号通路, 恢复组织细胞对胰岛素的敏感性, 抑制胰岛素抵抗。

但是天然植物挥发油治疗 2 型糖尿病的研究还有许多不足之处。首先, 国内外的研究主要集中在具体疗效和作用机制上, 但关于“有效成分-作用靶点”的分子机制却少之又少, 这可能是由于挥发油类成分多为复方, 有效成分与靶点的结合往往表现出“多成分-多机制-多靶点”的网状交叉结构, 较为复杂; 同时传统中药多为复方配伍, 讲究“君臣佐使”的平衡搭配, 对单味中药及其有效成分的作用靶点重视不够。其次, 目前仍有部分专家对挥发油进入体内后的“安全性”仍存质疑, 不建议其内服。因此, 在以后的同类研究中, 应增加对挥发油“有效成分-作用靶点”的分子机制、安全性及不良反应方面的探索, 在证明挥发油具有降糖作用的同时, 考察其安全性是否达标。

虽然目前并没有挥发油类降糖药物上市, 但是国内外诸多研究表明, 天然植物挥发油在改善 2 型糖尿

病上有着独特的优势, 具有成为“绿色”降糖药的巨大潜力, 从中发掘新型降糖药也具有重要意义。相信随着医疗科学水平的发展和国内外更多研究者的关注, 对于挥发油有效成分的作用靶点和下游通路的研究会越来越精彩, 对于糖尿病发病机制和安全性的解读也会更加清晰。

基金项目

国家自然科学基金资助项目 (81560659, 81860771); 江西省教育厅科学技术研究项目 (GJJ201219); 江西中医药大学博士科研启动基金 (2018WBZR011); 大学生创新创业训练计划项目 (大学生创新创业训练计划项目 (S202110412003, 202010412025, 202110412028)。

参考文献

- [1] Palumbo C, Nicolaci N, Manna A, et al. Association between central diabetes insipidus and type 2 diabetes mellitus [J]. *Medicina*, 2018, 78 (2): 127-130.
- [2] Wan J, Liu B. Construction of lncRNA-related ceRNA regulatory network in diabetic subdermal endothelial cells [J]. *Bioengineered*, 2021, 12 (1): 2592-2602.
- [3] Zumin S. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. *The New England journal of medicine*, 2010, 362 (25): 2425- 2426.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38 (04): 292-344.
- [5] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and Control of Diabetes in Chinese Adults [J]. *Jama the Journal of the American Medical Association*, 2013, 310 (9): 948-958.
- [6] 李海玲, 董陆玲, 杨亚萍, 等. 清肺泻肝汤治疗 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病的疗效观察 [J]. *辽宁中医杂志*, 2022: 1-9.
- [7] 黄洁桦. 大柴胡汤合桂枝茯苓丸治疗肥胖 2 型糖尿病肝胃郁热夹瘀证的临床研究 [D]. 2020, 广西中医药大学.
- [8] 黄妍, 刘秀, 陶薇, 等. 五味子化学成分及抗 2 型糖尿病活性研究进展 [J]. *中草药*, 2019, 50(07): 1739-1744.
- [9] Alkhalidy H, Sarhan W, Al-Gharaibeh M, et al. Mentha Longifolia L. Improves Antioxidant Status, Glucose Tolerance, Insulin Resistance and Hepatic Glucose Production In Diet-Induced Obesity. *Current Developments in Nutrition*, 2021, 5 (Supplement_2): 294-294.

- [10] Karegar S J, Sattari R, Ghavamzadeh S. Evaluation the effect of 50 and 100mg doses of Cuminum cyminum essential oil on glycemic indices, insulin resistance and serum inflammatory factors on patients with diabetes type II: A double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *Journal of Traditional & Complementary Medicine*, 2017, 7 (3): 332-338.
- [11] Singh P, Jayaramaiah R H, Agawane S B, et al. Potential Dual Role of Eugenol in Inhibiting Advanced Glycation End Products in Diabetes: Proteomic and Mechanistic Insights. *Scientific Reports*, 2016, 6 (1): 18798-18811.
- [12] 臧皓, 张露云, 于帅, 等. 百里香挥发油及其主成分的生物活性研究 [J]. *通化师范学院学报*, 2020, 41(10): 19-24.
- [13] 姚伟列, 颜雅青, 欧典强, 等. 三酰甘油/高密度脂蛋白胆固醇比值与糖尿病并发症的关系研究进展 [J]. *中国全科医学*, 2021, 24 (17): 2232-2237.
- [14] 白颖, 暴雪丽, 赵丹丹, 等. 中医药干预胰岛素抵抗机制研究进展 [J]. *世界中医药*, 2021, 16 (7): 1156-1160+1165.
- [15] 段浩茹, 李瑞, 李秋艳, 等. 电针调节肝脏 PPAR α , GLUT4 表达改善 ZDF 大鼠糖脂代谢的机制研究 [J]. *针灸临床杂志*, 2021, 37 (8): 64-69.
- [16] 柴可夫, 覃志成, 王亚丽. 北五味子油对糖尿病小鼠抗氧化及葡萄糖转运蛋白 4mRNA 表达的影响[J]. *中医学刊*, 2006, 24 (07): 1199-1201.
- [17] Anand P, Murali K Y, Tandon V, et al. Insulinotropic effect of cinnamaldehyde on transcriptional regulation of pyruvate kinase, phosphoenolpyruvate carboxykinase, and GLUT4 translocation in experimental diabetic rats [J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2010, 186(1):72-81.
- [18] Camacho S, Michlig S, Senarclens-Bezen C D, et al. Anti-Obesity and Anti-Hyperglycemic Effects of Cinnamaldehyde via altered Ghrelin Secretion and Functional impact on Food Intake and Gastric Emptying [J]. *Scientific Reports*, 2015, 5 (1): 1-10.
- [19] Zuo J, Zhao D, Yu N, et al. Cinnamaldehyde Ameliorates Diet-Induced Obesity in Mice by Inducing Browning of White Adipose Tissue[J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2017, 42(4):1514-1525.
- [20] Jansen T, M Kvandová Daiber A, et al. The AMP-Activated Protein Kinase Plays a Role in Antioxidant Defense and Regulation of Vascular Inflammation [J]. *Antioxidants*, 2020, 9(6):525-541.
- [21] 李泳洁, 王江. AMPK 在糖尿病缺血性心脏病中的作用研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(08): 1601-1605.
- [22] Al-Trad B, Alkhateeb H, Alsmadi W, et al. Eugenol ameliorates insulin resistance, oxidative stress and inflammation in high fat-diet/streptozotocin-induced diabetic rat [J]. *Life Sciences*, 2018, 216(1): 183-188.
- [23] Ha D T, Trung T N, Hien T T, et al. Selected compounds derived from Moutan Cortex stimulated glucose uptake and glycogen synthesis via AMPK activation in human HepG2 cells [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2010, 131 (2): 417-424.
- [24] Huang X, Liu G, Guo J, et al. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes [J]. *International journal of biological sciences*, 2018, 14 (11): 1483-1496.
- [25] 吴金梅, 范颖, 刘倩, 等. 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨黄芩葛根配伍对糖尿病大鼠骨骼肌糖代谢的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46 (06): 1308-1311.
- [26] 彭孟凡, 任珍, 李鸣, 等. 基于 PI3K/AKT 通路的小茴香总黄酮对多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗模型大鼠的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2021. 36(06): 3229-3234.
- [27] 刘芸, 马凯婷, 袁晓悦, 等. 香芹酚对 STZ 诱导的 1 型糖尿病小鼠主动脉血管重构的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2018, 34 (10): 1439-1443.
- [28] Murali R, Karthikeyan A, Saravanan R, et al. Protective Effects of d-Limonene on Lipid Peroxidation and Antioxidant Enzymes in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2013. 112 (3): 175-181.
- [29] Bacanlı M, AH Gül, Aydin S, et al. d-limonene ameliorates diabetes and its complications in streptozotocin-induced diabetic rats. [J]. *Food & Chemical Toxicology An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 2017, 110 (1): 434-442.
- [30] 王丽婧, 孙浩. 丹皮酚对 PA 诱导的大鼠血管内皮细胞的胰岛素抵抗和氧化应激的拮抗作用 [J]. *毒理学杂志*, 2020, 34 (02): 69-73+94.
- [31] 苏祖清, 曾科学, 孙朝跃, 等. 白术挥发油对代谢综合征大鼠糖脂代谢的影响 [J]. *亚太传统医药*, 2018, 14(10): 10-13.
- [32] Han X, Wang Y, Zhang P, et al. Kazak faecal microbiota transplantation induces short-chain fatty acids that promote glucagon-like peptide-1 secretion by regulating gut microbiota in db/db mice. [J]. *Pharmaceutical biology*, 2021, 59(1): 1077-1087.
- [33] 郑礼胜, 邵文, 兰新新, 等. 基于肠道菌群新靶点的中药防治糖尿病研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2017, 40 (8): 1173-1181.
- [34] Hui S, Huang L, Wang X L, et al. Capsaicin improves glucose homeostasis by enhancing glucagon-like peptide-1 secretion through the regulation of bile acid metabolism via the remodeling of the gut microbiota in male mice. [J]. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2020, 34 (6). 8558-8573.

- [35] 彭喜春, 张志超, 黄丽珠, 等. 肉桂精油对大鼠肠道梭菌属 IV 簇菌群和拟杆菌群的影响 [J]. 中草药, 2013, 44 (4): 437-442.
- [36] Wang J, He Y, Yu D, et al. Perilla oil regulates intestinal microbiota and alleviates insulin resistance through the PI3K/AKT signaling pathway in type-2 diabetic KKAY mice [J]. Food and Chemical Toxicology, 2020, 135 (4): 110965-110974.
- [37] Sanna S, Zuydam N V, Mahajan A, et al. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases [J]. Nature Genetics, 2019, 51 (4): 600-605.
- [38] 张晓霞, 穆静, 杨正飞. 富含 α -亚麻酸的亚麻籽油通过调节肠道菌群和抑制炎症改善大鼠 2 型糖尿病 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35 (10): 805.
- [39] Akolade J O, Usman L A, Okereke O E, et al. Antidiabetic potentials of essential oil extracted from the leaves of *Hoslundia opposita* Vahl. [J]. Journal of Medicinal Food, 2014, 17 (10): 1122-1128.
- [40] Liping A, Yingping W, Chunmei W, et al. Protective effect of *Schisandrae chinensis* oil on pancreatic β -cells in diabetic rats. Endocrine, 2015, 48 (3): 818-825.
- [41] Peng C H, Ker Y B, Weng C F, et al. Insulin Secretagogue Bioactivity of Finger Citron Fruit (*Citrus medica* L. var. *Sarcodactylis* Hort, Rutaceae) [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2009.57(19): 8812-8819.
- [42] Mahendran G, Rahman L. Ethnomedicinal, phytochemical and pharmacological updates on Peppermint (*Mentha × piperita* L.)—A review [J]. Phytotherapy Research, 2020, 34 (9): 2088-2139.
- [43] Figueroa-Pérez M G, Pérez-Ramírez I F, Enciso-Moreno J A, et al. Diabetic nephropathy is ameliorated with peppermint (*Mentha piperita*) infusions prepared from salicylic acid-elicited plants [J]. Journal of Functional Foods, 2018, 43 (1): 55-61.
- [44] 王娣, 程柏, 丁莉, 等. 百里香精油的提取工艺及化学成分分析 [J]. 中国调味品, 2019. 44 (07): 76-80+94.
- [45] 何燕珊, 王秋红. 白术及其复方治疗糖尿病的药理研究及临床应用研究进展 [J]. 广东药科大学学报, 2020, 36 (01): 155-159.
- [46] Wang Z, Tu Z, Xie X, et al. Perilla frutescens Leaf Extract and Fractions: Polyphenol Composition, Antioxidant, Enzymes (α -Glucosidase, Acetylcholinesterase, and Tyrosinase) Inhibitory, Anticancer, and Antidiabetic Activities. Foods, 2021. 10 (2): 315-334.
- [47] 鲁翠芳, 杨斌, 姚冬梅, 等. 香芹酚对 2 型糖尿病小鼠星形胶质细胞损伤的保护作用 [J]. 重庆医科大学学报, 2021, 46 (12): 1486-1491.
- [48] 韩飞, 陈泣, 舒积成, 等. 湖北产牛至药材不同提取部位挥发油 GC-MS 分析 [J]. 中草药, 2015, 46 (13): 1887-1891.
- [49] 张淑雅, 李勇慧, 李佳, 等. 五种方法提取的牡丹皮挥发油成分比较 [J]. 现代食品科技, 2020, 36 (12): 103-110.
- [50] 王晓峰, 陈德斌, 刘美, 等. 利用 GC-MS 法测定不同产地化橘红的挥发油成分 [J]. 大众科技, 2019, 21 (10): 32-34.
- [51] 邸胜达, 姜子涛, 李荣. 天然调味香料白豆蔻精油的研究进展 [J]. 中国调味品, 2015. 40 (01): 123-127.
- [52] 俞浩, 辛华夏, 陈浩, 等. 薄荷挥发油成分的气相色谱-质谱联用分析及抗衰老作用 [J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32 (1): 73-78.
- [53] 美丽, 朱懿敏, 罗晶, 等. 丁香化学成分、药效及临床应用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25 (15): 222-227.
- [54] 卫克昭, 姚平安, 刘晓宁, 等. 干姜对糖尿病性心肌病大鼠的心脏保护作用 [J]. 上海中医药杂志, 2018, 52 (7): 69-74.
- [55] 麦云珮, 张淑允, 窦纪梁, 等. 香芹酚对 STZ 诱导的 1 型糖尿病小鼠糖脂代谢的影响 [J]. 中国药理学通报, 2016, 32 (9): 1306-1310.
- [56] 陈红梅, 苏都那布其, 长春, 等. 白豆蔻挥发油对糖尿病肾病大鼠肾脏保护作用 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32 (9): 4227-4230.
- [57] 顾琦, 魏旭超, 刘露, 等. 基于网络药理学探讨辛热中药挥发油外用的药效物质基础及潜在分子机制 [J]. 中草药, 2021, 52 (5): 1383-1392.
- [58] Sanna S, Zuydam N V, Mahajan A, et al. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases [J]. Nature Genetics, 2019, 51 (4): 600-605.

作者简介

胡付豪

(1996—), 男, 在读硕士, 研究方向: 中药新剂型与新技术。
510496820@qq.com

韩飞

(1981—), 男, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 中药新剂型与新技术。
hanfei8454871@163.com