

五味子多糖对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗及 AMPK/Nrf2/TXNIP 通路的影响

刘桢岢¹, 胡园园², 李雯翀¹, 陈毅光¹

(1. 东莞市松山湖中心医院内分泌代谢科, 广东 东莞 523326; 2. 华中科技大学协和深圳医院内分泌代谢科, 广东 深圳 518052)

摘要: **目的** 探讨五味子多糖对 2 型糖尿病 (T2DM) 大鼠胰岛素抵抗及单磷酸腺苷激活蛋白激酶/核因子 E2 相关因子 2/硫氧还蛋白互作蛋白 (AMPK/Nrf2/TXNIP) 通路的影响。**方法** Wistar 大鼠随机分为对照组、模型组、五味子多糖组、AMPK 抑制剂组、五味子多糖+AMPK 抑制剂组, 构建大鼠 T2DM 模型。检测大鼠空腹血糖 (FBG)、餐后 2 h 血糖 (P2BG), ELISA 法检测大鼠血清胰岛素、炎症因子水平, 计算胰岛素敏感指数 (ISI) 并检测胰岛素耐量, HE 染色观察大鼠胰腺组织病理学变化, Western blot 法检测大鼠胰腺组织 AMPK/Nrf2/TXNIP 通路相关蛋白表达。**结果** 与对照组比较, 模型组大鼠 FBG、P2BG、血清胰岛素、血糖和炎症因子水平以及胰腺组织 TXNIP、NLRP3 蛋白表达升高 ($P<0.05$), 胰腺组织受损较严重, ISI 值和胰腺组织 pAMPK/AMPK、Nrf2 蛋白表达降低 ($P<0.05$); 与模型组比较, 五味子多糖组大鼠 FBG、P2BG、血清胰岛素、血糖和炎症因子水平以及胰腺组织 TXNIP、NLRP3 蛋白表达降低 ($P<0.05$), 胰腺组织受损得到缓解, ISI 值和胰腺组织 pAMPK/AMPK、Nrf2 蛋白表达升高 ($P<0.05$); AMPK 抑制剂可减弱五味子多糖对 T2DM 大鼠胰岛素抵抗的改善作用 ($P<0.05$)。**结论** 五味子多糖对 T2DM 大鼠胰岛素抵抗有一定的缓解作用, 其机制可能与激活 AMPK/Nrf2/TXNIP 通路有关。

关键词: 五味子多糖; 2 型糖尿病 (T2DM); 胰岛素抵抗; AMPK/Nrf2/TXNIP 通路

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2024)02-0635-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.02.048

糖尿病是以高血糖为主要特征的代谢性疾病, 其特征是胰岛素分泌不足或对胰岛素代谢作用的敏感性降低。近年来, 2 型糖尿病 (T2DM) 的患病率在世界范围内不断增加, 到 2045 年将有大约 6.29 亿人患 T2DM^[1-2]。虽然当前的一些治疗策略可改善 T2DM, 但它们的副作用和耐受仍不能忽视。五味子是木兰科植物的果实, 含有多糖、木脂素等活性成分^[3-4], 具有保肝、抗肿瘤、抗氧化、抗炎、改善血糖等活性, 能降低 T2DM 大鼠炎症相关因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和空腹血糖 (FBG) 水平, 提高空腹胰岛素水平和糖耐量, 缓解胰岛素抵抗^[5]。胰岛素抵抗是 T2DM 的决定性因素^[1], 炎症会促进胰岛素抵抗^[6]。然而, 关于五味子多糖改善胰岛素抵抗的作用机制尚不清晰。单磷酸腺苷激活蛋白激酶 (AMPK) 在能量转换、葡萄糖代谢、脂肪代谢等过程中发挥作用, 激活 AMPK 相关通路对于改善 T2DM 小鼠机体炎症反应、脂质代谢、胰岛素抵抗具有积极作用^[7]。AMPK 磷酸化可促进核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 激活, 降低硫氧还蛋白互作蛋白 (TXNIP) 表达, 抑制机体炎症反应^[8]。本研究旨在探究五味子多糖治疗糖尿病的可能作用机制, 以期为临床治疗糖尿病提供理论依据。

1 材料

1.1 动物 SPF 级 Wistar 健康雄性大鼠, 购于省医学实验 (广东) 动物中心, 实验动物生产许可证号 SCXK (粤) 2018-0002, 鼠龄 6 周左右, 体质量 (170 ± 10) g。分笼饲养, 12 h/12 h 昼夜交替, 温度 25 $^{\circ}\text{C}$, 相对湿度 50%, 保持环境清洁。研究遵循“3R”原则并经东莞市松山湖中心医院动物伦理委员会批准 (伦理号 2020-0410)。

1.2 试剂 链脲佐菌素 (STZ)、AMPK 抑制剂 dorsomorphin (批号 T1507、T1977) 购于上海陶素生化科技有限公司; 五味子多糖 (纯度 $\geq 95\%$, 批号 RH704002) 购于上海融禾医药科技发展有限公司; TNF- α 、IL-6、IL-1 β ELISA 试剂盒, HE 染色试剂盒, BCA 蛋白浓度检测试剂盒 (批号 PT516、PI328、PI303、C0105S、P0012S) 购于上海碧云天生物科技有限公司; 大鼠胰岛素 ELISA 试剂盒、高效 RIPA 裂解液 (批号 SEKR-0033、R0010) 购于北京索莱宝科技有限公司; 兔源 AMPK、Nrf2、TXNIP、NLRP3、GAPDH 一抗、羊抗兔 IgG 二抗 (批号 ab32047、ab137550、ab188865、ab263899、ab8245、ab133470) 购于英国 Abcam 公司。

1.3 仪器 小动物血糖测试仪 (上海玉研科学仪器有限公司)

收稿日期: 2023-01-24

基金项目: 深圳市南山区科技研发和创意设计项目 (南科研卫 2018028 号); 东莞市社会发展科技重点项目 (20231800935462)

作者简介: 刘桢岢 (1983—), 女, 硕士, 副主任医师, 研究方向为糖尿病。Tel: 13592760151, E-mail: rzpi99@163.com

司); BX61 显微镜 (日本 Olympus 公司); XElx-800 酶标仪 (美国 Perkin Elmer 公司); 1659001 蛋白电泳仪、Trans-Blot Wistar 转膜仪 (美国 Bio-Rad 公司); GIS-500 凝胶成像仪 (杭州米欧仪器有限公司)。

2 方法

2.1 造模 Wistar 大鼠 50 只, 随机选取 10 只为对照组 (常规饲料喂养); 另 40 只构建 T2DM 大鼠模型^[9], 喂养高脂高糖饲料 (63.9% 普通饲料、20% 蔗糖、10% 猪油、5% 蛋黄粉、1% 胆固醇、0.1% 猪胆汁酸钠), 喂养 8 周后腹腔注射 25 mg/kg STZ, 72 h 后尾静脉取血, 以 FBG>7.1 mmol/L、餐后 2 h 血糖 (P2BG) >11.1 mmol/L 为造模成功。造模过程中出现大鼠死亡或不符合条件的现象, 及时挑选备用大鼠进行造模处理。

2.2 分组及给药 将造模成功的大鼠随机分为模型组、五味子多糖组、AMPK 抑制剂组、五味子多糖+AMPK 抑制剂组, 五味子多糖组大鼠每天灌胃给予 100 mg/kg 五味子多糖^[10], AMPK 抑制剂组大鼠每天腹腔注射 20 mg/kg AMPK 抑制剂 dorsomorphin^[11], 五味子多糖+AMPK 抑制剂组大鼠在灌胃给予五味子多糖后腹腔注射 dorsomorphin, 连续 4 周, 模型组及对照组大鼠给予等体积生理盐水。

2.3 大鼠 FBG、P2BG 检测 分别在给药前、给药第 2 周、给药第 4 周, 大鼠禁食 12 h, 取其空腹尾静脉血, 检测 FBG、P2BG。

2.4 大鼠胰岛素抵抗相关指标检测 末次给药结束后禁食 12 h, 取尾静脉血, 静置 20 min 后低温离心 15 min, 取血清, 按相关试剂盒说明书操作, 用 ELISA 法检测血清胰岛素水平, 计算胰岛素敏感指数 (ISI), 公式为 $ISI = \ln [1 / (\text{血清胰岛素水平} \times \text{FBG})]$ 。

每组取 4 只大鼠用于胰岛素耐量检测, 上午禁食 4 h 后, 腹腔注射胰岛素 0.5 U/kg, 在注射后 30、60、90 min 尾静脉取血检测血糖水平。

2.5 HE 染色观察大鼠胰腺组织病理损伤 每组取 6 只大鼠, 腹腔注射 10% 水合氯醛后处死, 剖开腹腔, 分离胰腺,

用生理盐水清洗, 部分冷冻保存备用; 部分置于 10% 多聚甲醛中固定 48 h, 将胰腺组织经过脱水、透明处理后包埋于融化的石蜡中, 待其凝固后修剪成合适形状并切成厚度约 4 μm 的切片, 行 HE 染色, 按相关试剂盒说明书操作, 封片、干燥后于光学显微镜下观察。

2.6 ELISA 法检测大鼠血清炎症因子水平 取“2.4”项下各组大鼠尾静脉血清, 按相关试剂盒说明书操作, 检测 TNF-α、IL-6、IL-1β 水平。

2.7 Western blot 法检测大鼠胰腺组织 AMPK/Nrf2/TXNIP 通路相关蛋白表达 取于-80℃冰箱保存的大鼠胰腺组织, 加入 RIPA 组织裂解液制成匀浆, 提取胰腺组织总蛋白, 采用 BCA 蛋白检测试剂盒检测蛋白浓度并定量, 高温加热变性后电泳分离蛋白质, 转膜后 5% 脱脂奶粉溶液封闭 2 h, 加入兔源一抗 p-AMPK (1:2 000)、AMPK (1:2 000)、Nrf2 (1:500)、TXNIP (1:1 000)、NLRP3 (1:1 000)、GAPDH (1:1 000), 4℃孵育过夜, TBST 清洗 3 次, 加入辣根过氧化物标记的二抗, 孵育 1 h, TBST 洗涤后显色、定影, 以 GAPDH 为内参, 对各组条带进行分析, 计算蛋白相对表达量。

2.8 统计学分析 通过 SPSS 23.0 软件进行处理, 数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD-*t* 法。*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 五味子多糖对 T2DM 大鼠 FBG、P2BG 水平的影响 与对照组比较, 模型组大鼠 FBG、P2BG 水平升高 (*P*<0.05); 给药第 2 周、第 4 周, 与对照组比较, 模型组大鼠 FBG、P2BG 水平升高 (*P*<0.05); 与模型组比较, 五味子多糖组和五味子多糖+AMPK 抑制剂组大鼠 FBG、P2BG 水平降低 (*P*<0.05), AMPK 抑制剂组大鼠 FBG、P2BG 水平升高 (*P*<0.05); 与五味子多糖组比较, AMPK 抑制剂组和五味子多糖+AMPK 抑制剂组大鼠 FBG、P2BG 水平升高 (*P*<0.05), 见表 1。

表 1 各组大鼠 FBG、P2BG 水平比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$, *n*=10)

组别	FBG			P2BG		
	给药前	给药第 2 周	给药第 4 周	给药前	给药第 2 周	给药第 4 周
对照组	5.30±1.01	5.07±0.95	5.21±1.08	6.48±1.15	6.32±1.17	6.29±1.13
模型组	19.49±3.06 [*]	16.05±2.54 [*]	16.06±2.38 [*]	22.23±3.46 [*]	17.96±3.45 [*]	16.98±2.54 [*]
五味子多糖组	19.50±3.03	8.18±1.06 [#]	6.97±1.34 [#]	22.38±3.36	9.49±1.96 [#]	9.03±1.68 [#]
AMPK 抑制剂组	19.68±3.61	19.44±3.43 ^{#△}	18.97±2.60 ^{#△}	22.03±3.15	22.68±3.23 ^{#△}	22.90±3.53 ^{#△}
五味子多糖+AMPK 抑制剂组	19.24±2.88	12.36±1.94 ^{#△}	10.18±1.16 ^{#△}	22.30±3.05	14.76±1.98 ^{#△}	13.30±1.68 ^{#△}

注: 与对照组比较, ^{*}*P*<0.05; 与模型组比较, [#]*P*<0.05; 与五味子多糖组比较, [△]*P*<0.05。

3.2 五味子多糖对 T2DM 大鼠胰岛素抵抗相关指标的影响 与对照组比较, 模型组大鼠血清胰岛素、血糖水平升高 (*P*<0.05), ISI 值降低 (*P*<0.05); 与模型组比较, 五味子多糖组和五味子多糖+AMPK 抑制剂组大鼠血清胰岛素、血糖水平降低 (*P*<0.05), ISI 值升高 (*P*<0.05), AMPK 抑制剂组大鼠血清胰岛素、血糖水平升高 (*P*<0.05), ISI 值降低 (*P*<0.05); 与五味子多糖组比较, AMPK 抑制剂组和五味子

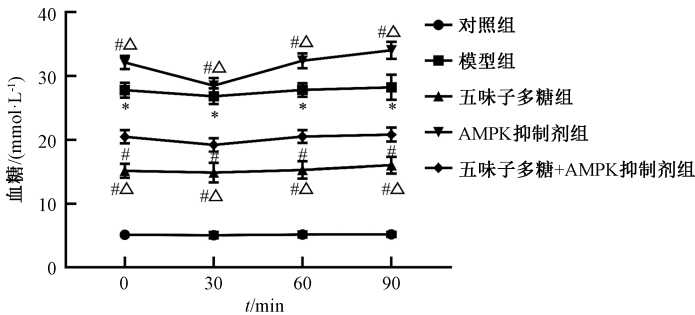
多糖+AMPK 抑制剂组大鼠血清胰岛素、血糖水平升高 (*P*<0.05), ISI 值降低 (*P*<0.05), 见表 2、图 1。

3.3 五味子多糖对 T2DM 大鼠血清 TNF-α、IL-6、IL-1β 水平的影响 与对照组比较, 模型组大鼠血清 TNF-α、IL-6、IL-1β 水平升高 (*P*<0.05); 与模型组比较, 五味子多糖组和五味子多糖+AMPK 抑制剂组大鼠血清 TNF-α、IL-6、IL-1β 水平降低 (*P*<0.05), AMPK 抑制剂组大鼠血清 TNF-α、

表 2 各组大鼠血清胰岛素水平及 ISI 比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	血清胰岛素/(mIU·L ⁻¹)	ISI 值
对照组	56.89±5.58	-5.69±0.18
模型组	75.21±7.38 [*]	-7.08±0.28 [*]
五味子多糖组	62.40±6.10 [#]	-6.07±0.25 [#]
AMPK 抑制剂组	83.31±8.44 ^{#△}	-7.37±0.33 ^{#△}
五味子多糖+AMPK 抑制剂组	68.50±6.82 ^{#△}	-6.54±0.32 ^{#△}

注：与对照组比较，* $P<0.05$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ ；与五味子多糖组比较， Δ $P<0.05$ 。



注：与对照组比较，* $P<0.05$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ ；与五味子多糖组比较， Δ $P<0.05$ 。

图 1 各组大鼠血糖水平比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

IL-6、IL-1 β 水平升高 ($P<0.05$)；与五味子多糖组比较，TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平升高 ($P<0.05$)，见表 3。AMPK 抑制剂组和五味子多糖+AMPK 抑制剂组大鼠血清

表 3 各组大鼠血清 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 水平比较 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	TNF- α	IL-6	IL-1 β
对照组	149.93±11.23	58.19±5.10	42.20±5.79
模型组	199.60±15.67 [*]	99.38±10.74 [*]	142.49±19.74 [*]
五味子多糖组	168.08±12.38 [#]	68.20±6.13 [#]	82.48±14.07 [#]
AMPK 抑制剂组	225.06±16.83 ^{#△}	112.06±12.30 ^{#△}	171.35±18.24 ^{#△}
五味子多糖+AMPK 抑制剂组	181.84±12.06 ^{#△}	86.30±10.34 ^{#△}	100.38±11.27 ^{#△}

注：与对照组比较，* $P<0.05$ ；与模型组比较，# $P<0.05$ ；与五味子多糖组比较， Δ $P<0.05$ 。

3.4 五味子多糖对 T2DM 大鼠胰腺组织形态学的影响 正常组大鼠胰腺组织结构完整，胰岛内细胞数量多，细胞排列致密均匀，无明显病变；与对照组比较，模型组大鼠胰腺组织受损较严重，胰岛形态不规则，胰岛细胞胞质减少，一些胰岛细胞还在细胞质中表现出液泡变性，炎症细胞浸润明显；AMPK 抑制剂组胰腺组织损伤程度较模型组加重，

胰岛细胞空泡变性和炎症细胞增多；与模型组比较，五味子多糖组大鼠胰腺逐渐恢复，胰岛细胞内细胞质明显增多，空泡变性和炎症细胞浸润减少；与五味子多糖组比较，五味子多糖+AMPK 抑制剂组大鼠胰腺组织损伤加重，较多胰岛细胞空泡变性，炎症细胞浸润增加，见图 2。

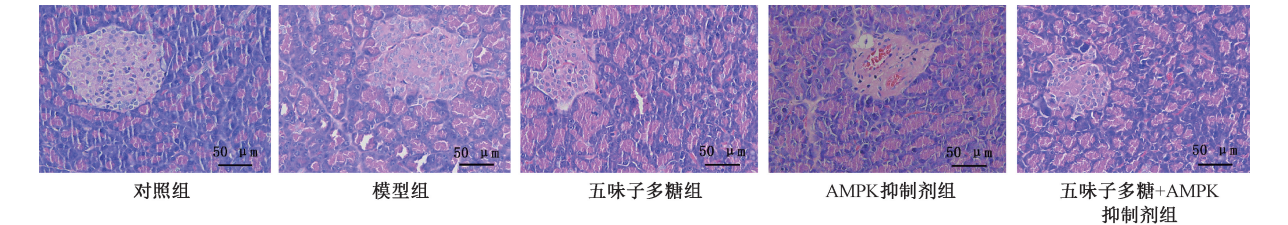


图 2 各组大鼠胰腺组织 HE 染色 ($\times 200$)

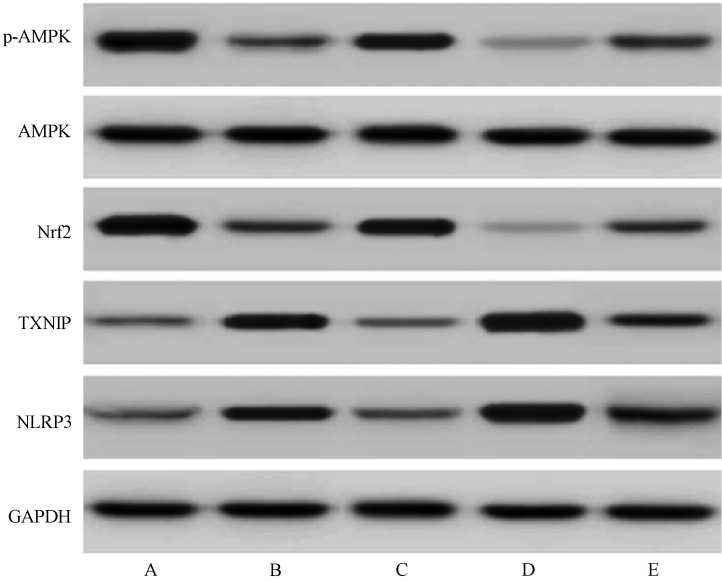
3.5 五味子多糖对 T2DM 大鼠胰腺组织 AMPK、Nrf2、TXNIP 蛋白表达的影响 与对照组比较，模型组大鼠胰腺组织 Nrf2 蛋白表达、p-AMPK/AMPK 比值降低 ($P<0.05$)，TXNIP、NLRP3 蛋白表达升高 ($P<0.05$)；与模型组比较，五味子多糖组和五味子多糖+AMPK 抑制剂组大鼠胰腺组织 Nrf2 蛋白表达、p-AMPK/AMPK 比值升高 ($P<0.05$)，TXNIP、NLRP3 蛋白表达降低 ($P<0.05$)，AMPK 抑制剂组

大鼠胰腺组织 Nrf2 蛋白表达、p-AMPK/AMPK 比值降低 ($P<0.05$)，TXNIP、NLRP3 蛋白表达升高 ($P<0.05$)；与五味子多糖组比较，AMPK 抑制剂组和五味子多糖+AMPK 抑制剂组大鼠胰腺 Nrf2 蛋白表达、p-AMPK/AMPK 比值降低 ($P<0.05$)，TXNIP、NLRP3 蛋白表达升高 ($P<0.05$)，见表 4、图 3。

表 4 各组大鼠胰腺组织 AMPK、Nrf2、TXNIP 蛋白表达比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=3$)

组别	p-AMPK/AMPK	Nrf2/GAPDH	TXNIP/GAPDH	NLRP3/GAPDH
对照组	1.40±0.23	1.43±0.24	0.24±0.04	0.22±0.04
模型组	0.38±0.07 [*]	0.41±0.08 [*]	0.95±0.18 [*]	0.94±0.16 [*]
五味子多糖组	0.94±0.16 [#]	0.96±0.15 [#]	0.36±0.06 [#]	0.40±0.08 [#]
AMPK 抑制剂组	0.23±0.06 ^{#△}	0.25±0.05 ^{#△}	1.31±0.20 ^{#△}	1.38±0.22 ^{#△}
五味子多糖+AMPK 抑制剂组	0.61±0.12 ^{#△}	0.64±0.11 ^{#△}	0.59±0.12 ^{#△}	0.61±0.11 ^{#△}

注：与对照组比较,^{*} $P<0.05$ ；与模型组比较,[#] $P<0.05$ ；与五味子多糖组比较,[△] $P<0.05$ 。



注：A~E 分别为对照组、模型组、五味子多糖组、AMPK 抑制剂组、五味子多糖+AMPK 抑制剂组。

图 3 各组大鼠胰腺组织 AMPK/Nrf2/TXNIP 通路相关蛋白条带图

4 讨论

近年来，T2DM 发病率呈现持续升高趋势，具有高致残率和高致死率。T2DM 发病机制复杂，其中胰岛素抵抗是主要病因之一，已知氧化应激、炎症反应等是胰岛素抵抗发生的重要机制。高脂饮食及小剂量注射 STZ 是目前常用的构建大鼠 T2DM 模型的方法^[8]，本研究采用此方法成功构建 T2DM 大鼠模型，显示高脂高糖饲料喂养及 STZ 可使大鼠产生高血糖、胰腺组织受损、胰岛素抵抗、炎症反应等多种不良影响。

近年来，天然活性物质在 T2DM 的治疗中具有积极作用，并得到国内外学者的广泛关注^[12-13]。五味子是木兰科植物，其成熟的果实中含有木脂素、挥发油、多糖等活性成分，具有保肝、抗肿瘤、抗氧化、抗炎、降血糖等作用^[14]。多糖是五味子的重要生物活性成分，多项研究表明五味子多糖具有改善血糖的作用，能缓解胰腺组织病变，降低大鼠血糖水平^[15]。Jin 等^[16]研究显示，五味子多糖可通过 AMPK 途径改善大鼠肝细胞中葡萄糖的糖消耗，并参与预防和缓解胰岛素抵抗。本研究结果显示，五味子多糖治疗的大鼠胰腺组织损伤得到一定缓解，大鼠 FBG、P2BG 以及血清胰岛素、炎症因子水平降低，ISI 值升高，提示五味子多糖可改善 T2DM 大鼠的血糖水平、胰腺组织损伤、胰

岛素抵抗及炎症反应，对于治疗 T2DM 具有一定的价值。

AMPK/Nrf2/TXNIP 通路与糖尿病、炎症反应联系密切，AMPK 是一种丝/苏氨酸蛋白激酶，参与调控胰岛素抵抗、葡萄糖代谢、脂肪代谢，在 T2DM、肥胖等代谢类疾病中低表达^[6,17]。多项研究表明，激活 AMPK 相关通路在改善 T2DM 小鼠胰岛素抵抗^[7]、调节糖尿病肝糖原代谢^[18]中发挥重要作用。Nrf2 为核转录因子，提高 Nrf2 表达可预防 T2DM 并发症，并发挥抗炎作用。TXNIP 调控 NLRP3 炎症小体和促炎因子，降低 TXNIP 表达可抑制 NLRP3 激活，从而降低 TNF-α、IL-6、IL-1β 等炎症因子水平，磷酸化的 AMPK 可促进 Nrf2 激活并抑制 TXNIP 表达，对于抑制炎症反应具有积极意义^[19-21]。本研究结果显示，T2DM 大鼠胰腺组织 p-AMPK/AMPK、Nrf2 蛋白表达较对照组降低，TXNIP、NLRP3 蛋白表达升高，经过五味子多糖治疗后，大鼠胰腺组织 p-AMPK/AMPK、Nrf2 蛋白表达升高，TXNIP、NLRP3 蛋白表达降低；并且在五味子多糖干预的基础上，使用 AMPK 抑制剂可减弱五味子多糖对 T2DM 大鼠胰岛素抵抗的改善作用，表明五味子多糖具有一定的激活 AMPK/Nrf2 通路，抑制 TXNIP、NLRP3 表达的作用。以上结果提示五味子多糖可能通过调控 AMPK、Nrf2，抑制 TXNIP 发挥抗糖尿病作用。

综上所述，五味子多糖对 T2DM 大鼠胰岛素抵抗有一定的缓解作用，可能是通过激活 AMPK/Nrf2/TXNIP 通路实现，但相关机制复杂，是否有其他通路间接参与介导，仍需深入研究。

参考文献:

[1] Sampath Kumar A, Maiya A G, Shastry B A, *et al.* Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2019, 62(2): 98-103.

[2] Tanase D M, Gosav E M, Neculae E, *et al.* Role of gut microbiota on onset and progression of microvascular complications of type 2 diabetes (T2DM) [J]. *Nutrients*, 2020, 12(12): 3719-3744.

[3] An L P, Wang Y P, Wang C M, *et al.* Protective effect of *Schisandrae chinensis* oil on pancreatic β -cells in diabetic rats [J]. *Endocrine*, 2015, 48(3): 818-825.

[4] Wang C M, Yuan R S, Zhuang W Y, *et al.* Schisandra polysaccharide inhibits hepatic lipid accumulation by downregulating expression of SREBPs in NAFLD mice [J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15(1): 195-203.

[5] Qiao Z J, Du X X, Zhuang W Y, *et al.* Schisandra chinensis scidic polysaccharide improves the insulin resistance in type 2 diabetic rats by inhibiting inflammation[J]. *J Med Food*, 2020, 23(4): 358-366.

[6] Gutiérrez-Rodelo C, Roura-Guiberna A, Olivares-Reyes J A. Mecanismos moleculares de la Resistencia a la Insulina; Una Actualización[J]. *Gac Med Mex*, 2017, 153(2): 214-228.

[7] Wang K, Liang Y T, Su Y, *et al.* DhHP-6 ameliorates hepatic oxidative stress and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus through the PI3K/AKT and AMPK pathway [J]. *Biochem J*, 2020, 477(12): 2363-2381.

[8] Yu J, Wang W N, Matei N, *et al.* Ezetimibe attenuates oxidative stress and neuroinflammation *via* the AMPK/Nrf2/TXNIP pathway after MCAO in rats[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020(1): 4717258-4717271.

[9] 王 栩, 张智龙, 杨元庆, 等. 针刺对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞形态学的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(1): 45-49.

[10] 杜兴旭, 乔子敬, 杨 硕, 等. 五味子多糖对 2 型糖尿病大鼠血清中炎症因子的影响及其作用机制[J]. 吉林大学学报 (医学版), 2020, 46(1): 50-55.

[11] 李晓悦, 袁 峰, 杨现会, 等. 脊髓 AMPK 信号通路在右美托咪定减轻大鼠神经病理性痛中的作用[J]. 中华麻醉学杂志,

2015, 35(10): 1238-1240.

[12] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants[J]. *Lancet*, 2016, 387(10027): 1513-1530.

[13] 华娟安, 孟 靓, 孟智睿, 等. 中成药治疗 2 型糖尿病用药规律及作用靶点分析[J]. 世界中医药, 2023, 18(5): 692-698; 703.

[14] Yuan R S, Tao X, Liang S, *et al.* Protective effect of acidic polysaccharide from *Schisandra chinensis* on acute ethanol-induced liver injury through reducing CYP2E1-dependent oxidative stress [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99(1): 537-542.

[15] Du X X, Tao X, Liang S, *et al.* Hypoglycemic effect of acidic polysaccharide from schisandra chinensis on T2D rats induced by high-fat diet combined with STZ[J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(8): 1275-1281.

[16] Jin D, Zhao T, Feng W W, *et al.* Schisandra polysaccharide increased glucose consumption by up-regulating the expression of GLUT-4[J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 87(1): 555-562.

[17] Park S Y, Jin M L, Ko M J, *et al.* Anti-neuroinflammatory effect of emodin in LPS-stimulated microglia: involvement of AMPK/Nrf2 activation[J]. *Neurochem Res*, 2016, 41(11): 2981-2992.

[18] Ban Q F, Cheng J J, Sun X M, *et al.* Effect of feeding type 2 diabetes mellitus rats with synbiotic yogurt sweetened with monk fruit extract on serum lipid levels and hepatic AMPK (5' adenosine monophosphate-activated protein kinase) signaling pathway[J]. *Food Funct*, 2020, 11(9): 7696-7706.

[19] Golpour P, Nourbakhsh M, Mazaherioun M, *et al.* Improvement of NRF2 gene expression and antioxidant status in patients with type 2 diabetes mellitus after supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids: A double-blind randomised placebo-controlled clinical trial [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 162(1): 108120-108145.

[20] Wu W Y, Li Y D, Cui Y K, *et al.* The natural flavone acacetin confers cardiomyocyte protection against hypoxia/reoxygenation injury *via* AMPK-mediated activation of Nrf2 signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9(1): 497-512.

[21] Li Y, Li J, Li S S, *et al.* Curcumin attenuates glutamate neurotoxicity in the hippocampus by suppression of ER stress-associated TXNIP/NLRP3 inflammasome activation in a manner dependent on AMPK[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 286(1): 53-63.