

铁皮石斛治疗糖尿病的药理机制研究进展*

胡学芳^{1,3}, 彭川^{1,3}, 秦灵灵², 吴丽丽³, 刘铜华^{3**}

(1. 成都中医药大学临床医学院 成都 610075; 2. 北京中医药大学科技处 北京 100029; 3. 北京中医药大学中医养生学重点实验室 北京 100029)

摘要: 石斛是我国名贵中草药之一,铁皮石斛是中药石斛的上品,古代诸多医籍记载其具有治疗糖尿病的功效,作为“药食两用”的中药之一,铁皮石斛被广泛应用。现代药理研究表明,铁皮石斛具有抗肿瘤、抗疲劳、调节免疫、抗衰老以及降糖降脂的作用,在临床运用中,铁皮石斛同样具有平衡糖脂代谢、改善胰岛素抵抗、促进胰岛素分泌、提高胰岛细胞功能的作用,并具有一定的防治糖尿病并发症的作用。目前缺乏铁皮石斛治疗糖尿病的药理机制的系统综述,为更加全面了解现阶段铁皮石斛治疗糖尿病的药理作用,为进一步的药理研究提供参考依据,使其更好的应用于临床,故综述铁皮石斛防治糖尿病的药理作用机制研究进展。

关键词: 铁皮石斛 糖尿病 糖脂代谢 氧化应激 肠道菌群

doi: 10.11842/wst.20230429001 中图分类号: R285 文献标识码: A

糖尿病是以慢性高血糖、胰岛素抵抗或胰岛素分泌不足为特征,并伴随糖脂代谢紊乱的一种内分泌疾病。近30年来,我国糖尿病患病率显著上升,但该病的知晓率及治愈率仍处于低水平^[1]。而国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)数据显示^[2],预计到2045年,全球糖尿病患病人数将达到7.83亿。长期的高血糖状态将导致心脏、脑、肾、眼等组织器官的损害,伴发各类并发症如糖尿病心血管疾病、糖尿病认知功能障碍、糖尿病肾病等,是糖尿病致死致残的主要原因^[3]。而我国正步入老龄化社会,糖尿病造成的社会经济负担不言而喻^[4]。糖尿病的首选防治方式即为生活方式干预、口服药物、胰岛素注射等,而单纯的生活方式干预,患者的依从性又难以保证,口服药物及长期胰岛素注射的副作用又难以避免。因此,积极开发“药食两用”的中药已成为防治糖尿病的重要方向。

石斛是我国名贵中草药之一,被誉为“九大仙草”之首^[5],而铁皮石斛在《神农本草经》中被誉为上品,在

《中华人民共和国药典》一部2010年版以后的所有版本中,铁皮石斛均单独成目^[6],其药用部分为新鲜或干燥茎,味甘、微寒,具有益胃生津、滋阴清热的功效。近代张锡纯《医学衷中参西录》^[7]指出“消渴即西医所谓糖尿病”,关于其病机的主流观点为阴虚燥热,即阴虚为本,燥热为标^[8],这也与铁皮石斛的功效不谋而合,且石斛自古也是治疗消渴的常用中草药之一。铁皮石斛作为“药食两用”的一味中药,在云南、贵州、浙江、湖南等地被广泛应用^[9],具有潜在的保健作用^[10]。现代药理研究发现铁皮石斛具有抗衰老、抗癌、抗疲劳,调节机体免疫、糖脂代谢紊乱的作用^[11]。关于其调节糖脂代谢及机制研究多围绕改善胰岛素抵抗、调节胰岛细胞功能、缓解氧化应激、改善炎症等方面展开。目前缺乏对铁皮石斛的药理作用的系统综述。因此系统综述铁皮石斛防治糖尿病的药理作用,为药物的进一步开发及临床用药提供科学依据。

收稿日期:2023-04-29

修回日期:2023-09-08

* 北京中医药大学横向课题(1130065120002): 中医药防治内分泌代谢病平台建设与创新中药和保健产品研发,负责人:刘铜华。

** 通讯作者:刘铜华,本刊编委,教授,主任医师,博士生导师,主要研究方向:中医药防治内分泌及代谢性疾病的实验及临床研究。

1 各类医籍对石斛治疗糖尿病的记录

石斛自古以来就是治疗糖尿病的一味常用中药^[12],早在《神农本草经》中就有记载。《本草纲目》言“俗方最以补虚,主治伤中,除痹下气,补五脏虚劳羸瘦,强阴益精;厚肠胃,补内绝不足,逐皮肤邪热瘕气,治男子腰脚软弱,健阳,补肾益力,壮筋骨,暖水脏,轻身延年”等^[13];魏晋《名医别录》记载“益精补内绝不足,平胃气,一名禁生,一名杜兰,一名石遂”;据文献考证,“禁生、杜兰、石遂”均指石斛。《本草备要》中“石斛养胃圣药,鲜者性更凉,润燥生津”。历代医书中多有关于石斛运用于治疗消渴的记载。明代张介宾《景岳全书》中记载“石斛,此药有二种……其味轻清和缓,有从容分解之妙,故能退火养阴,除烦清肺下气,亦止消渴热汗”。《本草纲目拾遗》记载“霍石斛……解暑醒脾,止咳利水,益人气力”;《得配本草》中记载“石斛,入足太阴、少阴,……兼入足阳明经,清肾中浮火而摄元气,除胃中虚热而止烦渴”。《中药大辞典》中也记载“石斛,生津益胃,清热养阴。用于热病伤津,口干烦渴,病后虚热,阴伤目暗”。石斛在多本医籍均有不同的记载,但心脏、肝、脾、肺、肾五脏之病,皆有应用,而各式应用石斛的方剂,逾数百个。金元朱丹溪正式提出:消渴分为“上消、中消、下消”。《证治准绳·杂病》中记载石斛与黄芪、生地等配伍可治疗下消之证;同时多版的《中华人民共和国药典》中“石斛夜光丸”均可用于治疗糖尿病视网膜病变或糖尿病型白内障。上述医籍记载均提示石斛被广泛应用于糖尿病的治疗。

2 铁皮石斛防治糖尿病的临床研究

目前关于铁皮石斛防治糖尿病的临床研究多数围绕降低血糖、改善胰岛细胞功能、预防糖尿病肾病等方面展开。王璟等^[14]对110例2型糖尿病患者进行

随机单盲对照、安慰剂试验,发现给予2型糖尿病患者铁皮石斛粉(水冲服)每天4g,2个月后,相对安慰剂组,患者空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(p2hBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)较治疗前显著降低($P < 0.05$),且治疗组空腹胰岛素(FINS)、2h胰岛素(2hINS)、胰岛素细胞功能指数(Homa- β)较治疗前显著升高($P < 0.05$),治疗组胰岛素抵抗指数(Homa-IR)较治疗前显著降低($P < 0.05$)。证实铁皮石斛可降低2型糖尿病患者血糖,改善患者胰岛功能。吴俊等^[15]同样发现给予2型糖尿病患者铁皮石斛(水提物)每天10g,3个月后,铁皮石斛联合二甲双胍治疗组的FBG、HbA1c较单用二甲双胍治疗组、单用铁皮石斛治疗组均显著下降($P < 0.01$),而单用铁皮石斛治疗组与对照组(二甲双胍组)的空腹血糖值无显著性差异($P > 0.05$),提示铁皮石斛可能与二甲双胍的降糖作用相当。黄帆等^[16]对68例2型糖尿病进行随机对照试验,治疗组在胰岛素基础上,同时予以铁皮石斛(水提物)每天20g,28天后治疗组与对照组相比,FBG、2hBG、HbA1c显著下降($P < 0.05$)。成纤维生长细胞因子-2(FGF-2)是导致糖尿病肾脏损伤和纤维化的炎症反应调控因子。刘冬等^[17]对120例正常白蛋白尿期2型糖尿病患者对照试验,试验组在常规干预的基础上,给予铁皮石斛每天10g,6个月后,试验组的HbA1c、FGF-2、尿白蛋白/肌酐比值(UACR)等均低于治疗前及对照组($P < 0.05$),提示铁皮石斛降低血糖,并可能通过降低血清FGF-2水平,起到预防正常白蛋白尿2型糖尿病患者肾脏损伤的作用。上述研究提示铁皮石斛有降糖、乃至可能预防糖尿病肾脏损伤的作用。以上临床研究中均未发现严重不良反应,但有关铁皮石斛单药治疗糖尿病的临床试验较少,并且仍缺乏高质量的临床试验进一步验证其对于糖尿病的临床疗效及安全性。有关铁皮石斛防治糖尿病的临床试验总结如表1。

表1 铁皮石斛防治糖尿病的临床试验总结

干预措施	方法	受试者	试验周期	结果	参考文献
铁皮石斛粉 4 g·d ⁻¹	随机安慰剂对照	110例	2月	显著降低FBG、2hBG、HbA1c、Homa-IR、FINS、2hFINS、Homa- β 显著上升	[14]
铁皮石斛 10 g·d ⁻¹	随机对照	90例	12周	有效降低T2DM患者FBG、HbA1c,有效改善患者症状,铁皮石斛单用与二甲双胍效果相当	[15]
铁皮石斛 20 g·d ⁻¹ (水煎服)+优泌乐 25 g·d ⁻¹	随机对照	68例	28天	与对照组相比,治疗组FBG、2hBG、HbA1c显著降低	[16]
铁皮石斛 10 g·d ⁻¹ (水煎服)+常规西药治疗	-	120例	6月	铁皮石斛可能通过降低血清FGF-2水平,预防正常白蛋白尿期T2DM患者肾脏损伤	[17]

3 铁皮石斛治疗糖尿病的实验研究

铁皮石斛成分众多,包括糖类、黄酮类、生物碱类、酚酸类。其作用机制多样,现有的研究表明,铁皮石斛可通过平衡糖脂代谢、改善胰岛素抵抗、促进胰岛素分泌、提高胰岛细胞功能、调节肠道菌群、抑制氧化应激反应、减轻炎症反应等的机制,进而发挥治疗糖尿病的作用。

3.1 调节糖脂代谢

糖脂代谢紊乱可导致胰岛细胞功能损伤,从而加剧疾病进展^[18]。现代药理研究显示铁皮石斛具有调节糖脂代谢的作用。王云威等^[19]研究发现,予以四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠铁皮石斛多糖灌胃4周后,与模型组相比,实验组小鼠的糖化血清蛋白浓度及空腹血糖浓度显著下降,且实验组小鼠的甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)较模型组显著下降,高密度脂蛋白(HDL-C)较模型组升高,说明铁皮石斛可改善糖尿病糖脂代谢。寇战利等^[20]同样也发现,予以糖尿病大鼠铁皮石斛多糖灌胃30天后,与模型组相比,实验组的TG、TC、LDL-C显著降低,HDL-C提高,同时发现肝脏组织中磷酸化的胰岛素受体底物2(p-IRS2)、磷酸化的人磷脂酰肌醇三羟基酶(p-PI3K)、蛋白激酶B(p-AKT)高表达,提示铁皮石斛可通过IRS2/PI3K/AKT改善大鼠糖脂代谢。汪汉香^[21]通过胰岛素抵抗细胞模型验证铁皮石斛多糖可通过PI3K/AKT信号通路改善糖脂代谢。过氧化物酶体增殖物活化受体 γ (PPAR- γ)是过氧化物酶体增殖物活化受体家族中的一员,在糖脂代谢中发挥重要作用,可提高外周组织对胰岛素的敏感性以此调节糖脂代谢^[22]。研究发现予以糖尿病小鼠二甲双胍联合铁皮石斛给药8周后,小鼠皮下脂肪组织PPAR- γ 高表达,提示铁皮石斛联合二甲双胍可通过上调PPAR- γ 的表达,从而改善糖脂代谢^[23]。Liu等^[24]的研究发现铁皮石斛多糖可显著影响胰高血糖素介导的信号通路环腺苷/蛋白激酶(cAMP-PKA)和蛋白激酶/叉头框蛋白O1(AKT-FoxO1),促进肝糖原的合成,抑制肝脏糖异生。然而,Zheng等^[25]的研究发现铁皮石斛水提物可促进糖尿病小鼠肝脏糖异生,并且可增加机体氨基酸的代谢,提示铁皮石斛治疗糖尿病可能还与增加机体能量代谢有关。Chen等^[26]发现铁皮石斛葡甘露聚糖可降低糖尿病肾病大鼠FBG、糖化血清白蛋白、LDL-C、TC、非酯化脂肪酸(NEFA),还可降低血清肌酐、尿素、

尿酸、蛋白尿及酮体等,提示其不仅可改善糖脂代谢,还可改善肾功能,发挥抗糖尿病肾病的作用。此外,Wang等^[27]发现铁皮石斛多糖可促进糖尿病小鼠肝脏及肌肉组织中糖原合成激酶3 β (GSK-3 β)、糖原合成酶(GS)、葡萄糖转运体4(GLUT4)的表达,促进肝糖原及肌糖原合成,同时还可调节肝脏组织中丙酮酸激酶(PK)、己糖激酶(HK)、磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK)活性,促进糖酵解,从而发挥抗糖尿病的作用。此外,Yang等^[28]发现铁皮石斛多糖可缓解糖尿病大鼠肝脏脂肪沉积,发挥改善脂代谢的作用。而在胰腺及肝脏之外,Chen等^[29]研究发现铁皮石斛多糖可促进T2DM大鼠胰高血糖素样肽1(GLP-1)的分泌,进而调节血糖水平。同时,Kuang等^[30]的研究发现,铁皮石斛多糖可能是通过钙离子/钙调蛋白/钙调蛋白依赖激酶II(Ca²⁺/Ca M/Ca MKII)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号途径,从而刺激GLP-1分泌。此外,10-11双加氧酶2(TET2)是修复糖尿病神经元损伤的重要靶点之一,研究发现铁皮石斛可通过改善腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)磷酸化和线粒体功能,调控TET2功能,对糖尿病神经元凋亡起到预防作用^[31]。上述多项研究发现铁皮石斛可改善糖脂代谢,其机制包括改善胰岛素敏感性、促进糖原合成、增加机体能量代谢、促进肠促胰素的分泌等。

3.2 改善胰岛 β 细胞功能

对于糖尿病的发病机制,胰岛 β 细胞功能失调与胰岛素抵抗的重要性已被讨论多年,机体葡萄糖代谢稳态离不开胰岛 β 细胞功能与胰岛素敏感组织之间的交互,而关于胰岛 β 细胞功能的发挥又与 β 细胞的数量及其分泌胰岛素功能密切相关^[32]。吴昊妹等^[33]通过予以正常小鼠、肾上腺性糖尿病小鼠、链脲佐菌素(STZ)糖尿病大鼠铁皮石斛,通过免疫组化方式发现给药大鼠胰岛 β 细胞增多, α 细胞数量减少,同时铁皮石斛还可使肾上腺性高血糖小鼠血糖降低、肝糖原含量增加,具有明显的降血糖作用,而对正常小鼠血糖水平无影响。同时发现铁皮石斛的降糖作用可能与促进STZ引起的胰岛 β 细胞损伤的修复,促进其分泌胰岛素、抑制胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素相关。Fang等^[34]证实铁皮石斛多糖提取物可提高糖尿病小鼠Homa- β 指数,并可提高 β 细胞中的胰岛素含量,并可降低 α 细胞的胰高血糖素含量。总之,铁皮石斛可通过增加胰岛 β 细胞的数量、减少 α 细胞数量、促进胰岛素的分泌、

抑制胰高血糖素的分泌、修复胰岛细胞损伤等,进而改善胰岛细胞功能。

3.3 改善胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是对胰岛素敏感的外周组织,主要包括肝脏、肌肉及脂肪组织对胰岛素的敏感性降低的表现^[35]。其主要通过胰岛素信号转导途径影响外周组织对胰岛素的敏感性^[36],从而影响机体糖脂代谢。Zeng等^[37]的研究发现铁皮石斛可降低高脂饮食及STZ诱导的糖尿病小鼠的Homa-IR指数,同时可提高磷酸化胰岛素受体底物1(p-IRS1)、过氧化物酶增殖物受体 α (PPAR- α)、转化生长因子 β 1(TGF- β 1)、磷酸化氨基末端蛋白激酶(p-JNK)等胰岛素相关受体及信号途径高表达,从而改善胰岛素抵抗。PPAR- γ 是胰岛素增敏剂噻唑烷二酮类的分子靶点,激动PPAR- γ 可改善机体胰岛素抵抗^[38]。Qu等^[39]通过体内外实验证实铁皮石斛多糖可通过提高PPAR- γ 表达,缓解肥胖相关的胰岛素抵抗。总之,铁皮石斛可缓解糖尿病胰岛素抵抗,从而改善机体代谢稳态。

3.4 抗炎

普遍认为,慢性低度炎症与糖尿病及相关代谢性疾病的发生发展密切相关^[40-41],与炎症反应会抑制胰岛素信号通路表达相关^[41],进而影响机体代谢状态。研究表明,炎症因子如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素(IL)、IL-6、IL-10、血管紧张素等相关因子在体内异常表达可诱导糖尿病及其并发症的发生^[42]。研究显示铁皮石斛具有抗炎的作用,并且还可通过调节肠道菌群稳态和短链脂肪酸水平,进而减轻肠道屏障破坏及过度炎症反应^[43]。李静文等^[44]的研究发现,铁皮石斛多糖可降低糖尿病视网膜病变大鼠体内的炎症因子(TNF- α 、IL-6)的表达,抑制血管内皮细胞因子(VEGF)以及核因子 κ B(NF- κ B)信号途径表达,其降低炎症因子表达可能与NF- κ B通路有关。同时,张志豪^[45]通过体内外实验研究发现,铁皮石斛水提物可明显改善糖尿病对心肌细胞的损伤,其作用机制可能与抑制氧化应激反应、下调炎症细胞因子(NF- κ B、TNF- α 、IL- β)表达减轻炎症反应、抑制心肌细胞凋亡及减少心肌细胞纤维化有关。窦萌萌^[46]通过体内外实验同样发现,铁皮石斛水提物可增加心肌细胞SOD含量,减少MDA含量,降低ROS产生,同时可减少炎症细胞的产生,提示铁皮石斛对缺血造成的心肌损伤改善作用可能与改善氧化应激、减轻炎症有关。Zheng等^[25]的研

究发现铁皮石斛膳食纤维可降低小鼠血清炎症因子IL-1 β 、TNF- α 水平,并会促进小鼠结肠、肝脏及白色脂肪组织中IL-10的大量释放,降低血清脂酶(LPS)水平,下调炎症反应。Yang等^[28]证实铁皮石斛多糖可降低T2DM大鼠肝脏组织中IL-6、TNF- α 水平,提高IL-10的水平。总之,铁皮石斛可通过降低炎症因子表达,从而减轻机体炎症反应。

3.5 改善氧化应激

当接受不同刺激时,机体会应激性产生自由基从而扰乱机体抗氧化防御机能,出现氧化应激现象,氧化应激是指活性氧(ROS)、活性氮(RNS)的产生与机体内抗氧化防御系统清除之间失衡,导致ROS与RNS产生过多,从而使机体组织细胞及蛋白核酸等生物大分子出现损伤^[47]。慢性高血糖可通过影响线粒体功能从而促进氧化应激^[48],研究发现,氧化应激是2型糖尿病发生发展的重要因素^[49-50]。关于铁皮石斛的代谢组学研究表明,铁皮石斛具备抗氧化能力,其成分包括黄酮类、生物碱类、酚酸类^[51]。同时,不同浓度的铁皮石斛发酵液可有效提高细胞的总抗氧化能力,发酵液中糖类化合物包括葡萄糖、半乳糖、鼠李糖、阿拉伯糖等。此外,发酵液中还包括6种以芹菜素苷为主的黄酮类化合物及4种酚酸,包括没食子酸、原儿茶酸、儿茶酚等^[52]。此外,铁皮石斛提取物可显著下调小鼠血乳酸、血尿素氮,促进体内氧化与抗氧化平衡^[53]。而在关于糖尿病的研究中,铁皮石斛依然具有较好的抗氧化能力。王云威等^[19]研究证实铁皮石斛多糖可显著提高T2DM小鼠总抗氧化能力、超氧化物歧化酶(SOD)活力、过氧化氢酶(CAT)活力,提高机体抗氧化能力。Hou等^[54]的研究发现,铁皮石斛可显著提高糖尿病小鼠血清中谷胱甘肽过氧化物酶含量,提示铁皮石斛或因具有抗氧化应激的作用从而阻止糖尿病及并发症的发展。石梅兰^[55]通过予以高糖诱导的人脐静脉内皮细胞,与对照组相比,实验组细胞的ROS成分显著降低、SOD活力显著增加、培养液中一氧化氮(NO)水平显著升高,且都呈浓度依赖性,提示铁皮石斛多糖可抑制高糖诱导的人脐静脉内皮细胞氧化应激损伤。前文论述可知高血糖环境可使体内氧自由基增加,从而增加体内氧化应激^[48]。铁皮石斛的抗氧化作用与降糖作用一致,研究发现,自由基所引起的过氧化物反应,产生过氧化脂质(LPO),导致生物膜脆性增加,胞质内

RNA减少,维持细胞代谢从而使得细胞萎缩死亡,而SOD可清除自由基。有临床研究发现,石斛合剂可显著提高阴虚热盛、气阴两虚型人体SOD活性,降低LPO水平,具有抗氧化应激作用^[56]。此外,自由基还可导致胰岛 β 细胞的损伤,导致胰岛功能下降,从而使机体糖代谢紊乱。Zheng等^[25]发现铁皮石斛膳食纤维可增加SOD活力,并可降低还原性辅酶II(NADPH)氧化酶2和氧化酶4(NOX2和NOX4)表达,从而抑制肥胖小鼠肝细胞氧化应激压力。Yang等^[28]证实铁皮石斛肝脏组织中SOD、CAT、总抗氧化能力(T-AOC),铁皮石斛多糖组的SOD活性要显著高于二甲双胍组。Chen等^[57]研究证实铁皮石斛多糖可通过提高T2DM大鼠SOD、T-AOC活性,降低MDA水平,从而缓解氧化应激损伤。总之,铁皮石斛可通过多种方式减轻机体氧化应激反应。铁皮石斛防治糖尿病的机制研究总结见表2。

3.6 调节肠道菌群

肠道微生物群落是人类遗传和代谢多样性的重要来源^[58],研究发现2型糖尿病患者肠道菌群异常^[59],包括菌群结构、低度内毒素血症、短链脂肪酸(SCFA)、支链氨基酸(BCAA)以及胆汁酸等的代谢紊乱^[60]。肠道菌群及其代谢产物如SCFA等已作为治疗糖尿病的靶点之一。肠内分泌L-细胞释放的GLP-1可调节饮食、葡萄糖/能量代谢^[61],并与胰岛 β 细胞的存活与增殖也密切相关^[62]。研究发现SCFAs可调节肠道GLP-1分泌^[63],还可调节机体炎症反应、机体血糖代谢^[64]。Fang等^[34]的研究证实低分子质量的铁皮石斛多糖可显著提高糖尿病小鼠肠道微生物群的SCFAs水平,并使厚壁菌门与拟杆菌门比例下降,使肠道有益菌如乳酸杆菌、双歧杆菌以及阿克曼氏菌丰度增加。同时,Zheng等^[25]的研究发现铁皮石斛膳食纤维通过降低Bilophila的相对丰度和增加阿克曼氏菌、双歧杆菌和Muribaculum的相对丰度以此调节肥胖小鼠的肠道菌群结构。Chen等^[57]利用多组学方法发现铁皮石斛葡甘露聚糖可减少T2DM大鼠的肠道微生物BCAA合成相关基因的丰度,并改善宿主BACC代谢。Wang等^[65]发现铁皮石斛可调节T2DM小鼠肠道微生物组成,并可增加关键菌群如阿克曼氏菌群及Parabacteroides的丰度。总之,铁皮石斛可通过调节肠道菌群结构从而改善机体代谢稳态。

石斛自古就用于糖尿病的防治,而铁皮石斛是石斛中的佳品,从目前已有的实验研究数据可知,研究对象包含有铁皮石斛多糖、铁皮石斛水提物、铁皮石斛多糖提取物、铁皮石斛膳食纤维等,其防治糖尿病药效机制较广泛,包括改善糖脂代谢、提高线粒体能量代谢、减轻胰岛素抵抗、抑制氧化应激反应、减轻炎症反应、调节肠道菌群等。

4 小结与展望

糖尿病发病率逐年递增,其带来的社会经济压力已成为世界性的卫生公共难题,因此,积极寻找防治糖尿病的有效途径变得尤为关键。中医药在治疗糖尿病方面已具有上千年的历史。石斛自古以来就是治疗糖尿病的常用药物之一,具有滋阴清热、益胃生津的作用,铁皮石斛是石斛中的上品,被誉为“九大仙草”之一,具有潜在的保健作用。临床研究表明铁皮石斛具有改善患者糖脂代谢、缓解胰岛素抵抗、改善胰岛细胞功能、促进胰岛素分泌、对糖尿病肾脏损伤起到保护作用。而药理机制研究同样发现,其具有平衡机体糖脂代谢、改善线粒体能量代谢、缓解胰岛细胞功能、缓解胰岛素抵抗、减轻炎症反应、改善氧化应激、抑制肝脏糖异生、促进肝糖原的合成、调节肠道菌群结构等作用,并具有一定的治疗糖尿病并发症的作用,包括糖尿病肾病、糖尿病心肌病变、糖尿病神经病变等。

石斛作为防治糖尿病的一味常用中草药,其药理作用不可忽视,具有潜在的保健、治疗糖尿病的作用。但是关于治疗糖尿病的临床研究数量还较为有限,并缺乏高质量的研究证据,同时临床实际用药剂量也存在差异,因此该药物的进一步临床推广应用还需更多的探索。铁皮石斛成分多样,包含糖类、黄酮类、生物碱类、酚酸类等。现有的研究内容中,关于铁皮石斛具体成分的药效机制研究还较为欠缺,此外,铁皮石斛多糖作为铁皮石斛的主要活性成分,药理机制研究较为广泛,但也并非是单体,而是由多种单糖组成,因此,为了解其具体成分的药理作用机制,还需要更多的药效研究证据,同时其药物剂量的规范应用还需要更多研究进行探索,为该药物的进一步开发利用及临床精细用药提供更多便利,为糖尿病的防治探索更多途径。

表2 铁皮石斛防治糖尿病的药理机制研究

药理机制	实验药物	动物模型	实验结果	参考文献
改善糖脂代谢	铁皮石斛多糖	STZ 诱导的 ICR 小鼠、SD 大鼠	降低TG、TC、LDL-C浓度,提高糖耐量、HDL-C浓度,降低FBG、FINS,与IRS2/PI3K/AKT信号通路相关。	[19-20]
	铁皮石斛多糖	HepG2模型及高能量诱导的BALA/c小鼠	显著降低FBG,抑制GSK-3 β 活性,提高糖耐量,提高GS活性,增加肝糖原含量,与PI3K/AKT信号通路相关。	[21]
	铁皮石斛水提物	MKR小鼠	降低随机血糖,提高糖耐量。	[23]
	铁皮石斛多糖	STZ诱导的BALA/c小鼠、C57BL/6J小鼠	促进糖原合成,并抑制肝脏糖异生,降低TC、TG浓度,调节GSK-3 β 、GS、GLUT-4活性,并调节肝脏PK、HK、PEPCK活性,并与PI3K/AKT信号通路、cAMP-PKA及AKT/FoxO1信号通路相关。	[24,27]
	铁皮石斛膳食纤维	高脂诱导的肥胖小鼠	提高能量代谢,增加肝糖原的合成,降低LDL-C。	[25]
	铁皮石斛葡甘露聚糖	高脂及STZ诱导的Wistar大鼠	降低LDL-C、TC、TG、NEFA、FBG、糖化血清蛋白,同时可降低血尿酸、肌酐、尿素,并可降低尿糖、蛋白尿、尿酮体,并可修复肾小球结构。	[26]
	铁皮石斛多糖	STZ诱导的Wistar大鼠、DM大鼠	改善肝脏脂质沉积,改善脂肪酸(FA)、甘油酯、甘油磷脂代谢。促进大鼠GLP-1分泌,降低FBG水平,上调Ca ²⁺ /CaM/Ca ²⁺ MII和AMPK信号途径。	[28-30]
改善胰岛 β 细胞能	铁皮石斛浸膏	STZ诱导的SD大鼠	增加胰岛 β 细胞,降低 α 细胞含量。	[33]
	铁皮石斛多糖	STZ诱导的T2DM小鼠	提高Homa- β 指数,并可提高 β 细胞中的胰岛素含量,并可降低 α 细胞分泌的胰高血糖素含量。	[34]
改善胰岛素抵抗	铁皮石斛水提物	MKR小鼠及H-PA和H-Glu诱导的MIN6细胞	刺激胰岛素分泌,改善胰岛素抵抗,上调IRS1/PI3K/AKT信号通路。	[23]
	铁皮石斛多糖	HepG2细胞、高糖高脂饮食/STZ诱导的BALA/c小鼠、ICR小鼠	降低Homa-IR指数,显著提高胰岛素敏感指数(ISI),上调PI3K/AKT信号通路。	[19-21,27]
	铁皮石斛多糖	3T3-L1细胞、C2C12细胞、高脂诱导的C57BL6小鼠	提高PPAR- γ 表达,改善肥胖相关的胰岛素抵抗。	[39]
	铁皮石斛水提物	STZ及高脂饮食诱导的DM小鼠	降低Homa-IR指数,同时可提高p-IRS1、ppar- α 、TGF- β 1、p-JNK等胰岛素相关受体及信号途径高表达,从而改善胰岛素抵抗。	[37]
抑制炎症反应	铁皮石斛多糖、水提物	STZ诱导的Wistar大鼠、SD大鼠、DM小鼠及H9c2细胞	降低IL-6、TNF- α 、IL- β 表达,提高IL-10水平,下调NF- κ B通路表达。	[28,44-45]
减轻氧化应激反应	铁皮石斛多糖	STZ诱导的ICR小鼠、SD大鼠、Wistar大鼠、DM大鼠	显著提高T-AOC、SOD、CAT活力,降低MDA水平,修复胰腺、肝脏及肾脏氧化损伤。	[19-20,28,30,57]
	铁皮石斛膳食纤维	高脂诱导的肥胖小鼠	增加SOD活力,并可降低还原性辅酶II(NADPH)氧化酶2和氧化酶4(NOX2和NOX4)表达。	[25]
	铁皮石斛水提物	STZ诱导的DM小鼠及H9c2细胞	降低LDH、MDA含量,提高T-SOD活力,减轻糖尿病心肌细胞损伤。	[45]
	铁皮石斛提取物	高糖诱导HUVECs细胞	显著提高SOD、NO活力,降低ROS含量,且成浓度依赖性,缓解人脐静脉内皮细胞氧化损伤。	[55]
调节肠道菌群	铁皮石斛葡甘露聚糖	高脂及STZ诱导的Wistar大鼠	降低肠道微生物BCAA生物合成基因丰度,改善宿主BACC代谢。	[57]
	铁皮石斛水提物	高脂诱导的肥胖小鼠	降低Bilophila的相对丰度和增加阿克曼氏菌,双歧杆菌和Muribaculum的相对丰度以此调节肥胖小鼠的肠道菌群结构。	[25]
	铁皮石斛多糖	STZ诱导T2DM小鼠	提高肠道微生物群的SCFAs水平,并是厚壁菌门与拟杆菌门比例下降,并可使肠道有益菌如乳酸杆菌、双歧杆菌以及阿克曼氏菌丰度增加。	[34]
	铁皮石斛多糖	BKS. Cg-Dock7m +/+Leprdb/Nju T2DM小鼠	增加关键菌群如阿克曼氏菌群及Parabacteroides的丰度。	[58]

参考文献

- 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版). 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119.
- 刘培, 王鹏飞, 王科, 等. 基于PI3K/Akt通路的中药治疗糖尿病研究进展. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(5): 220-228.
- Xu Y. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults. *JAMA*, 2013, 310(9): 948.
- 李玲, 邓晓兰, 赵兴兵, 等. 铁皮石斛化学成分及药理作用研究进展. 肿瘤药学, 2011, 1(2): 90-94.
- 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 282-283.
- 张锡纯. 医学衷中参西录. 北京: 化学工业出版社, 2018: 195.
- 赵进喜, 王世东, 黄为钧. 中医药防治糖尿病及其并发症研究述评. 世界中医药, 2017, 12(1): 10-15.
- 王家祺, 柴剑波, 刘利亚, 等. 试点食药物质铁皮石斛在我国3个省份食用习惯调查分析. 中国食物与营养, 1-6 [2024-02-03]. <https://doi.org/10.19870/j.cnki.11-3716/ts.20230224.001>.
- 郑祥, 吕圭源, 陈素红. 铁皮石斛辨证保健的应用研究. 中华中医药杂志, 2023, 38(2): 737-741.
- 王治丹, 代云飞, 罗尚娟, 等. 铁皮石斛化学成分及药理作用的研究进展. 华西药学杂志, 2022, 37(4): 472-476.
- 朱琳琳. 中医药治疗糖尿病研究进展. 北京: 北京中医药大学硕士学位论文, 2013.
- 周忠瑜, 蒲婷婷, 张蕾, 等. 石斛属植物抗糖尿病本草学、物质基础及作用机制研究进展. 中草药, 2022, 53(18): 5934-5944.
- 王璟, 董志春, 楼丽颖, 等. 铁皮石斛粉对2型糖尿病患者胰岛功能改善的临床研究. 新中医, 2021, 53(12): 90-93.
- 吴俊, 庄煌辉, 毛志田, 等. 龙虎山铁皮石斛治疗2型糖尿病的临床疗效比较. 江西中医药, 2017, 48(5): 45-47.
- 黄帆, 陈晓帆. 铁皮石斛配合胰岛素治疗2型糖尿病30例. 福建中医药, 2014, 45(6): 43.
- 刘冬, 蒋峰华, 唐平易, 等. 铁皮石斛对正常白蛋白尿期2型糖尿病患者血清FGF-2及肾损伤的影响. 临床合理用药杂志, 2022, 15(19): 60-62.
- Weir G C. Glucolipotoxicity, β -cells, and diabetes: The emperor has no clothes. *Diabetes*, 2020, 69(3): 273-278.
- 王云威, 王景雪. 铁皮石斛多糖对2型糖尿病小鼠降糖降脂的作用. 食品科学, 2020, 41(21): 127-132.
- 寇战利, 陈社论, 刘冰林, 等. 铁皮石斛多糖对糖尿病大鼠脂代谢异常的改善作用及机制. 广州中医药大学学报, 2021, 38(11): 2462-2468.
- 汪汉香. 铁皮石斛多糖改善高脂高糖饮食小鼠糖代谢紊乱的作用及机制研究. 武汉: 华中科技大学硕士学位论文, 2018.
- 杨智, 刘昭前. PPAR γ 在脂肪细胞分化和糖脂代谢中的作用. 国际病理科学与临床杂志, 2008, 28(1): 14-18.
- 陈瑛波, 宋丹, 吴晋, 等. 铁皮石斛对小鼠和胰岛瘤细胞胰岛素抵抗的改善作用. 吉林大学学报(医学版), 2018, 44(4): 709-717.
- Liu Y, Yang L, Zhang Y, et al. *Dendrobium officinale* polysaccharide ameliorates diabetic hepatic glucose metabolism via glucagon-mediated signaling pathways and modifying liver-glycogen structure. *J Ethnopharmacol*, 2020, 248: 112308.
- Zheng H, Ji H, Fan K, et al. Targeting gut microbiota and host metabolism with *Dendrobium officinale* dietary fiber to prevent obesity and improve glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Mol Nutr Food Res*, 2022, 66(10): e2100772.
- Chen H H, Nie Q X, Hu J L, et al. Glucomannans alleviated the progression of diabetic kidney disease by improving kidney metabolic disturbance. *Mol Nutr Food Res*, 2019, 63(12): e1801008.
- Wang K, Wang H, Liu Y, et al. *Dendrobium officinale* polysaccharide attenuates type 2 diabetes mellitus via the regulation of PI3K/Akt-mediated glycogen synthesis and glucose metabolism. *J Funct Foods*, 2018, 40: 261-271.
- Yang J R, Chen H H, Nie Q X, et al. *Dendrobium officinale* polysaccharide ameliorates the liver metabolism disorders of type II diabetic rats. *Int J Biol Macromol*, 2020, 164: 1939-1948.
- Chen H, Nie Q, Hu J, et al. Metabolism amelioration of *Dendrobium officinale* polysaccharide on type II diabetic rats. *Food Hydrocolloid*, 2020, 102: 105582.
- Kuang M T, Li J Y, Yang X B, et al. Structural characterization and hypoglycemic effect via stimulating glucagon-like peptide-1 secretion of two polysaccharides from *Dendrobium officinale*. *Carbohydr Polym*, 2020, 241: 116326.
- Chen L, He X, Wang H X, et al. *Dendrobium officinale* polysaccharide prevents neuronal apoptosis via TET2-dependent DNA demethylation in high-fat diet-induced diabetic mice. *Int J Biol Macromol*, 2023, 233: 123288.
- Samuel V T, Shulman G I. Mechanisms for insulin resistance: Common threads and missing links. *Cell*, 2012, 148(5): 852-871.
- 吴昊姝, 徐建华, 陈立钻, 等. 铁皮石斛降血糖作用及其机制的研究. 中国中药杂志, 2004, 29(2): 69-72.
- Fang J, Lin Y, Xie H, et al. *Dendrobium officinale* leaf polysaccharides ameliorated hyperglycemia and promoted gut bacterial associated SCFAs to alleviate type 2 diabetes in adult mice. *Food Chem*, 2022, 13: 100207.
- Taylor R. Insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes*, 2012, 61(4): 778-779.
- Pessin J E, Saltiel A R. Signaling pathways in insulin action: Molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest*, 2000, 106(2): 165-169.
- Zeng J, Li D N, Li Z B, et al. *Dendrobium officinale* attenuates myocardial fibrosis via inhibiting EMT signaling pathway in HFD/STZ-induced diabetic mice. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(5): 864-872.
- Chatterjee P K. Hepatic inflammation and insulin resistance in pre-

- diabetes—further evidence for the beneficial actions of PPAR- γ agonists and a role for SOCS-3 modulation. *Br J Pharmacol*, 2010, 160(8): 1889–1891.
- 39 Qu J, Tan S Y, Xie X Y, *et al.* *Dendrobium officinale* polysaccharide attenuates insulin resistance and abnormal lipid metabolism in obese mice. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 659626.
- 40 Baker R G, Hayden M S, Ghosh S. NF- κ B, inflammation, and metabolic disease. *Cell Metab*, 2011, 13(1): 11–22.
- 41 Wellen K E, Hotamisligil G S. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest*, 2005, 115(5): 1111–1119.
- 42 Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha T E, *et al.* Diabetes mellitus and inflammation. *Curr Diab Rep*, 2013, 13(3): 435–444.
- 43 Xu L, Zeng X X, Liu Y A, *et al.* Effect of *Dendrobium officinale* polysaccharides on central nervous system disease: Based on gut microbiota. *Int J Biol Macromol*, 2023, 240: 124440.
- 44 李静文, 李国文, 秦瑜, 等. 铁皮石斛多糖对糖尿病大鼠视网膜炎症因子表达干预的研究. *中国中医眼科杂志*, 2016, 26(1): 7–11.
- 45 张志豪. 铁皮石斛水提物对糖尿病性心肌病保护作用及其机制的初步研究. 重庆: 西南大学硕士学位论文, 2017.
- 46 窦萌萌. 基于体外体内实验分析铁皮石斛水提物对心肌缺血的保护作用. 重庆: 西南大学硕士学位论文, 2016.
- 47 Reddy V P, Zhu X W, Perry G, *et al.* Oxidative stress in diabetes and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2009, 16(4): 763–774.
- 48 Bo J S, Xie S Y, Guo Y, *et al.* Methylglyoxal impairs insulin secretion of pancreatic β -cells through increased production of ROS and mitochondrial dysfunction mediated by upregulation of UCP₂ and MAPKs. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 2029854.
- 49 Grindel A, Guggenberger B, Eichberger L, *et al.* Oxidative stress, DNA damage and DNA repair in female patients with diabetes mellitus type 2. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0162082.
- 50 Fardoun R Z. The use of vitamin E in type 2 diabetes mellitus. *Clin Exp Hypertens*, 2007, 29(3): 135–148.
- 51 Luo Z F, Liu L, Nie Q, *et al.* HPLC-based metabolomics of *Dendrobium officinale* revealing its antioxidant ability. *Front Plant Sci*, 2023, 14: 1060242.
- 52 Yu G, Xie Q F, Su W F, *et al.* Improvement of antioxidant activity and active ingredient of *Dendrobium officinale* via microbial fermentation. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1061970.
- 53 Cai M, Zhu H, Xu L, *et al.* Structure, anti-fatigue activity and regulation on gut microflora *in vivo* of ethanol-fractional polysaccharides from *Dendrobium officinale*. *Int J Biol Macromol*, 2023, 234: 123572.
- 54 Hou S Z, Liang C Y, Liu H Z, *et al.* *Dendrobium officinale* Prevents early complications in streptozotocin-induced diabetic rats. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 1–10.
- 55 石梅兰. 铁皮石斛对高糖环境下HUVECs氧化应激损伤的保护作用. 衡阳: 南华大学硕士学位论文, 2012.
- 56 施红, 黄玲, 章小宛, 等. 石斛复方制剂的抗氧化功能和降低血糖作用. *福建中医学院学报*, 1997, 7(3): 27–29.
- 57 Chen H H, Nie Q X, Hu J L, *et al.* Multiomics approach to explore the amelioration mechanisms of glucomannans on the metabolic disorder of type 2 diabetic rats. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(8): 2632–2645.
- 58 Yatsunenkov T, Rey F E, Manary M J, *et al.* Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 2012, 486(7402): 222–227.
- 59 Allin K H, Tremaroli V, Caesar R, *et al.* Aberrant intestinal microbiota in individuals with prediabetes. *Diabetologia*, 2018, 61(4): 810–820.
- 60 Musso G, Gambino R, Cassader M. Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes. *Annu Rev Med*, 2011, 62: 361–380.
- 61 Katsurada K, Yada T. Neural effects of gut- and brain-derived glucagon-like peptide-1 and its receptor agonist. *J Diabetes Investig*, 2016, 7(Suppl 1): 64–69.
- 62 Priyadarshini M, Wicksteed B, Schiltz G E, *et al.* SCFA receptors in pancreatic β cells: Novel diabetes targets? *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27(9): 653–664.
- 63 Tolhurst G, Heffron H, Lam Y S, *et al.* Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes*, 2012, 61(2): 364–371.
- 64 李琳琳, 杨浩, 王焯. 肠道菌群代谢产物短链脂肪酸与2型糖尿病的关系. *新疆医科大学学报*, 2017, 40(12): 1517–1521.
- 65 Wang S, Li X Y, Shen L. Modulation effects of *Dendrobium officinale* on gut microbiota of type 2 diabetes model mice. *FEMS Microbiol Lett*, 2021, 368(5): fnab020.

Research Progress on the Pharmacological Mechanism of *Dendrobium Officinale* in the Treatment of Diabetes Mellitus

HU Xuefang^{1,3}, PENG Chuan^{1,3}, QIN Lingling², WU Lili³, LIU Tonghua³

(1. School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China;

2. Department of Science and Technology, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

3. Key Laboratory of Health Care of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract: Dendrobium is one of the valuable Chinese herbs in China, and Dendrobium officinale is the top grade of Dendrobium, which is recorded in many ancient medical texts as having the efficacy of treating diabetes. Modern pharmacological research shows that Dendrobium has the effects of anti-tumor, anti-fatigue, immune regulation, anti-aging, and regulation of glycolipid metabolism. In clinical application, Dendrobium officinale also has the function of balancing glucose and lipid metabolism, improving insulin resistance, promoting insulin secretion, improving the function of islet cells, and has a certain role in the prevention and treatment of diabetic complications. At present, there is a lack of systematic review of the pharmacological mechanism of Dendrobium officinale in the treatment of diabetes. In order to understand the pharmacological action of Dendrobium officinale in the treatment of diabetes more comprehensively, and to provide a reference for further pharmacological research, so that it can be better applied in clinics, this paper reviews the research progress of the pharmacological mechanism of Dendrobium officinale in the treatment of diabetes.

Keywords: Dendrobium officinale, Diabetes mellitus, Glycolipid metabolism, Oxidative stress, Intestinal flora

(责任编辑: 刘玥辰)