◇ 综述与讲座 ◇

http://www.cjcpt.com
2026 Aug; 31(8): 1135-1143

中药单体靶向调控糖尿病相关信号转导通路的分子药理学机制研究进展

张媛君[1,2]，马　婧[1]，刘菊香[1]，权金星[1,2]

[1]甘肃省人民医院内分泌科；

[2]甘肃省代谢性疾病临床医学研究中心，兰州 730000，甘肃

摘要　2 型糖尿病（type 2 diabetes，T2DM）是常见的异质性疾病，随着人口老龄化和社会经济发展引起的生活方式改变，T2DM 发病率逐年上升，且其发病机制复杂，现有药物治疗时，难以同时保证疗效显著而副作用低。中药单体因来源广泛、药理活性丰富和相对安全等特点，具有广阔的应用前景。本文综述了核因子 Kappa B（nuclear factor kappa-B，NF-κB）、磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B，Akt）、腺苷酸活化蛋白激酶（adenosine monophosphate-activated protein kinase，AMPK）、核转录因子红系 2 相关因子 2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2，Nrf2）/ 抗氧化反应元件（antioxidant response element，ARE）等信号通路在 T2DM 发病中的作用机制、中药单体对这些通路的调控机制进展及面临的挑战。

关键词　中药单体；糖尿病；信号通路；桔梗皂苷 D；姜黄素

中图分类号：R587.1
文献标志码：A
文 章 编 号：1009-2501(2026)08-1135-09
doi: 10.12092/j.issn.1009-2501.2026.08.014

随着社会经济发展、生活方式改变和人口老龄化，2 型糖尿病（type 2 diabetes，T2DM）患病率显著上升，全球约有 5.37 亿成年人患有糖尿病，预计到 2045 年这一数字将上升至 7.83 亿[1]，胰岛素抵抗、β 细胞功能障碍和氧化应激损伤是 T2DM 的核心病理机制，由于 T2DM 发病机制尚不完全清楚，高致残率和高死亡率使全球面临重大公共卫生挑战[2]。目前西药疗效单一，副作用较大，因此选择降糖效果好，且兼有靶器官保护和并发症治疗的药物成为日益突出的需求。研究人员已从中药中分离提取出多种具有生物活性的中药单体，部分中药单体可通过靶向调控信号通路防治 T2DM。因此本文综述了核因子 Kappa B（nuclear factor kappa-B，NF-κB）、磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B，Akt）、腺苷酸活化蛋白激酶（adenosine monophosphate-activated protein kinase，AMPK）、核转录因子红系 2 相关因子 2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2，Nrf2）/抗氧化反应元件（antioxidant response element，ARE）等信号通路及相关中药单体在 T2DM 病理机制中的作用，以为糖尿病的治疗提供新的思路。

1　NF-κB 信号通路

NF-κB 是 Rel 蛋白家族的一员，该家族包括五种相关蛋白：NF-κB1/p50、NF-κB2/p52、RelA/p65、RelB 和 cRel，负责调控与炎症和免疫相关的多个基因。这些 Rel 蛋白家族成员能够形成同源或异源二聚体，进入细胞核并与 κB 位点结合，激活特定基因表达。通常情况下这些二聚体在细胞质中和 NF-κB 的抑制剂 IκB 结合，处于非激活状态。在各种病理条件的刺激下，通过多泛素化降解 IκB 蛋白，才使得 NF-κB 激活，发挥调节免疫、炎

2025-11-28 收稿　2026-03-27 修回
国家自然科学基金地区基金项目（81860091）；甘肃省重点研发计划项目（25YFFA047）；甘肃省卫生健康行业项目（GSWSKY2025-06）；甘肃省基础研究计划-软科学专项（26JRZA147）
张媛君，女，副主任医师，研究方向：中西医结合防治内分泌与代谢性疾病研究。
E-mail: 840734151@qq.com
权金星，通信作者，男，主任医师，博士生导师，研究方向：中西医结合防治内分泌与代谢性疾病研究。
E-mail: quanjxxt@163.com

症、细胞增殖或凋亡等作用。因此 NF-κB 的活性受到蛋白激酶、蛋白磷酸酶、蛋白酶体、泛素化和 DNA 结合等多环节的调控，天然化合物可通过上述任一靶点非选择性地抑制 NF-κB 活性，成为 NF-κB 抑制剂[3]。

NF-κB 通路在糖尿病并发症的恶化中扮演着关键角色，当通路失调时 β 细胞稳态失衡，加速胰腺 β 细胞凋亡、激活体内炎症和氧化应激反应[3]。研究表明，一些中药单体化合物通过抑制 NF-κB 通路来抑制导致组织损伤的基因激活，实现抗炎、抗凋亡、抑制氧化应激等特性，从而通过降低血糖水平和调节胰岛素抵抗来延缓糖尿病并发症的进展[4]。

1.1 姜黄素 姜黄素（curcumin, CUR）是一种在姜黄中发现的天然酸性多酚化合物，具有抗氧化、心肝保护、抗炎、免疫调节、降血糖等多种药理学作用[5]。动物实验显示姜黄素给药显著降低了 T2DM 大鼠的空腹血糖（fasting blood glucose, FBG），减少胰腺组织破坏、降低凋亡指数。姜黄素可下调促炎因子（如 IL-1β、IL-6、TNF-α）及脂质过氧化产物丙二醛（malondialdehyde, MDA）的表达，同时增强内源性抗氧化酶—超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）和抗氧化酶谷胱甘肽过氧化物酶（antioxidant enzymes glutathione peroxidase, GSH-Px）活性，并抑制凋亡相关蛋白半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3（Caspase-3）/Bax 介导的 β 细胞凋亡，最终改善胰岛素分泌功能[6]。姜黄素通过阻断 NF-κB 通路保护胰岛 β 细胞免受炎症和凋亡的损伤，从而维持胰岛功能，为糖尿病治疗提供了新的天然药物选择。

一项为期 12 个月的随机对照试验发现，姜黄素（1 500 mg/d）能显著抑制炎症反应（降低 TNF-α、IL-6 水平）和氧化应激（减少 MDA，提升 GSH-Px 活性）[7]。Asghari 等[8]在纳入 100 名参与者为期 12 周的临床研究中发现，姜黄素（尤其是纳米制剂）在 T2DM 患者中能显著降低炎症标志物 hs-CRP 的水平并增强抗氧化能力，同时降低低密度脂蛋白（low-density lipoprotein, LDL）水平，但对血糖控制指标糖化血红蛋白（HbA1c）的影响不显著。姜黄素作为亲电抗氧化剂，还能够淬灭活性氧（ROS）并中断细胞因子反馈回路。这些临床研究结果与动物实验数据高度一致，支持姜黄素作为辅助干预策略，通过调控炎症和氧化应激途径，潜在延缓糖尿病并发症进展，但其长期临床效益需进一步大样本研究验证。

1.2 陈年大蒜提取物 陈年大蒜提取物（aged garlic extract, AGE）是大蒜的主要活性成分，含有从大蒜素到 S-烯丙基-半胱氨酸的广谱生物活性化合物，具有抗氧化、抗菌、抗癌特性，是药物活性化合物的杰出天然储库[9]。在 Ali 等[10]用 STZ 诱导的糖尿病大鼠模型中，AGE 治疗显著降低随机血糖和曲线下面积（area under the curve, AUC），提升血清胰岛素水平，增加 β 细胞面积及胰岛素原（Ins1/Ins2）转录，并通过灭活 K_{ATP} 通道和升高 β 细胞 ATP 水平促进胰岛素分泌；同时，TUNEL 染色和 Caspase-3 测定还证实了 AGE 治疗组较糖尿病对照组胰腺 β 细胞凋亡明显减少，保持了胰腺结构完整性，最终改善胰岛素合成、分泌和血糖稳态。在 NF-κB 基因敲低的胰岛细胞中，AGE 的保护作用被钝化，表明其胰腺保护作用依赖于 NF-κB 信号通路。这些发现为 AGE 作为糖尿病治疗中胰腺 β 细胞保护剂的潜在应用提供了关键实验证据。

一项双盲随机对照试验评估了 AGE 对 T2DM 患者内皮功能的短期影响，结果显示 AGE 组（2 400 mg/d，持续 3 个月）的心踝血管指数显著降低（平均降低 0.71±1.27 单位，*vs*.安慰剂组 0.13±0.94 单位，$P<0.05$），表明 AGE 能有效改善 T2DM 患者动脉僵硬度和内皮功能[11]。然而另一项双盲安慰剂对照交叉研究，评估了 AGE 在 26 名心血管高风险 T2DM 患者中的短期效果（4 周，每日 1 200 mg），结果显示其对内皮功能、氧化应激、血管炎症及胰岛素抵抗等关键指标均无显著改善[12]，这与先前研究结果相矛盾，提示 AGE 的临床效果可能依赖于干预剂量（2 400 mg/d *vs*. 1 200 mg/d）和持续时间（3 个月 *vs*. 4 周），需进一步研究以明确其在不同治疗方案下的适用性。

2 PI3K/Akt 信号通路

脂酰肌醇 3-激酶（PI3K）是胰岛素受体底物（IRS）的靶点，是一种具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性的细胞内磷脂酰肌醇激酶，Akt 是 PI3K 下游的主要效应器，作为激酶，它主要通过磷酸化下游底物（如其他激酶、转录因子和信号蛋白）的丝氨酸

或苏氨酸来调节胰岛素代谢活动[13]。当体内的胰岛素与受体结合时，受体被激活并识别胰岛素受体底物 1(IRS-1)且与之结合，继而通过调节亚基捕获 PI3K，共同催化磷脂酰肌醇 4，5−二磷酸(PIP2)在细胞膜上转化为磷脂酰肌醇 3，4，5-三磷酸(PIP3)，继而招募磷脂酰肌醇依赖性激酶 1(PDK1)磷酸化 Akt 的 Thr308 和 Ser473 位点，最终激活 Akt[14]。

Feng 等[15]研究表明 PI3K/Akt 信号通路的激活能够磷酸化叉头转录因子 1(FoxO1)和促进 GLUT4 摄取葡萄糖，抑制两种关键糖原生成酶—磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)和葡萄糖 6-磷酸酶(G6Pase)的表达，进而抑制糖异生，改善胰岛素抵抗且降低血糖水平。研究发现 PI3K/Akt 信号通路在胰岛素信号传导和葡萄糖代谢调节中起着关键作用，并参与了 T2DM 的发生和发展。

2.1　白杨素　白杨素是一种黄酮类化合物，具有抗氧化、抗炎、降脂和保肝等作用[16]。为了探索白杨素治疗 T2DM 的潜在机制，Zhou 等[17]通过体内和体外实验系统阐明了白杨素改善 T2DM 的作用机制。体内研究表明，白杨素可显著降低 HFD/STZ 诱导的 T2DM 小鼠胰岛素抵抗稳态模型评估(HOMA-IR)水平，使肝脏、肌肉和附睾脂肪组织中 p-IRS-1 和 p-Akt 表达明显升高，高剂量组 AUC 较模型组降低 23.4%。同时，白杨素治疗显著降低肝脏 MDA 水平(低剂量 39.0%，高剂量 56.1%)，并提高 SOD、过氧化氢酶(catalase，CAT)活性及谷胱甘肽 S-转移酶(glutathione S-Transferase，GST)水平，表明其可有效缓解氧化应激。此外，糖原合成关键蛋白 p-GS 及糖异生酶 G6Pase、PEPCK 的 mRNA 表达显著下调。体外实验进一步证实，白杨素可逆转 IR-HepG2 细胞糖原含量降低，通过上调 p-Akt(Ser473)和 p-IRS-1(Tyr612)表达，促进 GSK-3β(Ser9)磷酸化，进而降低 p-GS(Ser641)水平，最终改善糖原合成并抑制糖异生。综上所述，白杨素通过激活 PI3K/Akt 信号通路，协同降低胰岛素抵抗和氧化应激，可能成为预防 T2DM 进展的潜在药物。

2.2　白藜芦醇　白藜芦醇是一种天然的多酚化合物，存在于葡萄、浆果和花生等植物中，基于其抗氧化、抗炎、降血糖特性，对糖尿病及其并发症具有一定的保护作用[18]。Sun 等[19]发现白藜芦醇可显著降低 T2DM 血糖水平，其核心机制在于激活 Sirt1，经 NAD+依赖性脱乙酰作用激活 PGC-1α，进而上调 PI3K 及 p-Akt 表达，抑制肝脏 FoxO1 和 G6Pase 表达，提高胰岛素敏感性。进一步研究证实，白藜芦醇通过激活 PI3K-Akt/p-FoxO1 信号通路，抑制糖异生关键酶 PEPCK 和 G6Pase 的表达，从而缓解糖异生过程，改善 T2DM 胰岛素抵抗。Ding 等[20]采用网络药理学(整合 PubChem、TCMSP、GeneCards 等多数据库靶点筛选及 KEGG 通路富集分析)与实验相结合的方法，发现白藜芦醇通过激活 PI3K-Akt 信号通路调控炎症因子表达、促进血管再生和组织修复，上述研究表明白藜芦醇通过调控 PI3K/Akt 信号通路在糖尿病血糖管理和伤口治疗中具有潜在应用价值。

2.3　桑叶提取物　桑叶提取物是从桑树的叶子中提取的天然化合物，由黄酮类化合物、生物碱和植物化学物质组成，因其降糖、降脂、抗氧化潜力而作为改善 T2DM 和心血管疾病的预防性免疫增强剂[21]。Cai 等研究发现，桑叶提取物可显著降低 T2DMFBG 及 HOMA-IR 水平，其核心机制在于激活 IRS-1/PI3K 信号通路，增加骨骼肌 IRS-1 磷酸化，上调 IRS-1、PI3K 和 Glut-4 的 mRNA 及蛋白表达，从而改善胰岛素抵抗和葡萄糖代谢。此外，桑叶提取物还能降低总胆固醇(total cholesterol，TC)、甘油三酯(triglycerides，TG)和 LDL 水平，发挥调脂作用[22]。也有研究发现桑叶提取物有助于餐后血糖控制，将其掺入乳糖水解牛奶中，可能成为 T2DM 患者有前景的饮食干预[23]。桑叶提取物通过调控 PI3K/Akt 信号通路改善胰岛素敏感性及糖脂代谢紊乱，在 T2DM 及心血管疾病的预防和治疗中具有潜在应用价值。

3　AMPK 信号通路

腺苷酸激活的蛋白激酶(AMPK)是一种异三聚体复合物，由三个亚基组成：α(催化亚基)、β 和 γ(调节亚基)。α 亚基包含一个激酶结构域和一个重要的残基(Thr172)。β 亚基含有碳水化合物的结合位点，使 AMPK 与糖原结合。此外，γ 亚基作为 AMP/ADP 比值变化的传感器[24]，当细胞能量水平下降时，AMP(腺苷一磷酸)增加而 ADP(腺苷二磷酸)减少，AMP 与 γ 亚基结合，三聚

体结构发生变构，暴露出 N 端 Thr172 残基，此时 AMPK 的主要上游激酶 LKB1 直接与其结合，激活 AMPK。另外，钙离子/钙调素依赖性蛋白激酶 β（CAMKKβ）是 AMPK 的另一个重要上游激酶。在钙离子浓度升高的情况下，CAMKKβ 能够直接磷酸化 AMPK 的 α 亚基，从而激活 AMPK[25]。

研究表明，AMPK 激活后，通过促进葡萄糖和脂肪酸的氧化以及刺激线粒体的生成，影响下游一系列目标蛋白—乙酰辅酶 A 羧化酶（ACC）和雷帕霉素的哺乳动物靶标（mTORC1）[26]。通过激活 AMPK 通路可调节细胞的代谢状态，改善胰岛素敏感性，减轻氧化应激和炎症损伤，深刻影响胰岛 β 细胞的结构与功能，在 T2DM 中发挥调节血糖作用[27]。

3.1 月桂木姜碱 月桂木姜碱作为从油槁树皮中分离的主要生物碱[28]，属于天然 AMPK 激活剂，可通过抑制肝细胞 ATP 生成，诱导 AMPKα 亚基 Thr172 磷酸化，进而上调 GLUT4 表达并抑制糖异生关键酶（PEPCK、G6Pase）和 GSK-3β 的活性，从而改善胰岛素敏感性、调节血脂并减轻氧化应激[29]。这一作用机制与多种天然产物激活 AMPK 通路的模式一致，已有系统综述指出，植物来源的生物碱常通过 LKB1-AMPK 轴发挥代谢调控作用[30]。值得注意的是，AMPK 靶向策略正逐步迈向临床转化，例如直接 AMPK 激活剂 PF-06409577 在啮齿类及非人灵长类模型中显著改善非酒精性脂肪肝病并降低胆固醇水平，为 AMPK 通路作为代谢综合征治疗靶点提供了强有力的转化证据[31]。然而，针对糖尿病的 AMPK 靶向治疗尚未见人类临床试验报道，其在糖尿病领域的临床转化仍需进一步探索。

3.2 桔梗皂苷 D 桔梗皂苷 D（platycodin D，PD）是从桔梗根中分离得到的一种三萜皂苷类化合物，具有抗炎、降脂、抗凝血等多重药理活性，临床广泛应用于呼吸系统疾病及肿瘤的治疗[32]。有研究发现，PD 可显著降低 T2DM 血糖水平，改善糖脂代谢紊乱，其核心机制在于激活 AMPK 信号通路。具体而言，PD 可活化 LKB1 并与 AMPK 结合，促进 AMPK 磷酸化，进而下调糖异生关键限速酶 PCK1 和 G6Pase 的表达，抑制肝糖原分解及细胞内葡萄糖生成；同时促进 ACC 磷酸化和 CPT-1 表达上调，增强葡萄糖摄取利用。上述结果表明，PD 通过调控 AMPK 信号通路改善胰岛素敏感性及葡萄糖耐量，在 T2DM 治疗中具有潜在应用价值[33]。

4 Nrf2/ARE 信号通路

核因子红细胞 2 相关因子 2（Nrf2）是 cap‘n’ collar 家族的一员，是一种由 605 个氨基酸组成的转录因子，由位于染色体 2q31.2 区域的 NFE2L2 基因编码。Nrf2 包含 7 个高度保守的 Nrf2-ECH 同源（Neh）结构域，命名为 Neh1 至 Neh7，其对调节 Nrf2 的功能和活性至关重要[34]。抗氧化反应元件（ARE）是由 41 个碱基对组成的序列，类似于 DNA 中含有亮氨酸拉链元件的结合基序。Neh1 结构域及其碱性亮氨酸拉链基序允许 Nrf2 与 ARE 序列结合，当 Nrf2 与细胞保护基因启动子区域中的上游顺式调控 ARE 序列结合时，它会触发多种解毒酶的转录。在没有应激的情况下，Nrf2 的活性受到其天然抑制剂 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1（Keap1）的抑制[35]。

Nrf2/ARE 通路是调节细胞氧化还原平衡的主要媒介，且在调节糖尿病的氧化应激和葡萄糖稳态中起着关键作用[36]，通过减少胰岛 β 细胞氧化损伤及改善胰岛素敏感性来延缓糖尿病相关并发症的发生[37]。

4.1 麦冬皂苷 D 麦冬皂苷 D（ophiopogon-D，OP-D）是从麦冬根茎中分离出来的一种罕见的 C27 甾体糖苷，具有心血管保护、免疫调节、抗癌等药理作用[38]。Zhang 等[39]研究发现，OP-D 可显著改善 T2DM 胰岛 β 细胞功能，其核心机制在于激活 Nrf2/ARE 信号通路。具体而言，OP-D 可下调 Keap1 表达，促进 Nrf2 核转位，进而上调下游抗氧化酶 HO-1 和 NQO1 的表达，降低 MDA 水平，提高 SOD 和 GSH-Px 活性，从而减轻氧化应激损伤。同时，OP-D 可调节凋亡相关蛋白表达，升高 Bcl-2，降低 Bax 和 Caspase-3，抑制胰岛 β 细胞凋亡及线粒体功能障碍，最终提高胰岛素分泌能力。特异性 Nrf2 抑制剂 ML385 可阻断 OP-D 的上述保护作用，进一步证实了其机制依赖于 Nrf2/ARE 通路的激活。上述结果表明，OP-D 通过调控 Nrf2/ARE 信号通路减轻胰岛 β 细胞氧化应激和凋亡，改善胰岛素分泌功能，在 T2DM 治疗中具有潜在应用价值。

4.2　三叶草素　三叶草素(trilobatin, TLB)是一种来自多穗柯叶子的天然黄酮苷类化合物,具有抗炎、抗氧化和抑制黑色素合成等药理活性[40]。

在糖尿病治疗方面, Shi 等[41]通过动物实验,发现 TLB 可通过激活 Nrf2/ARE 信号通路发挥抗糖尿病作用。其作用机制在于下调 Keap1 蛋白表达,促进 Nrf2 核转位,进而上调下游抗氧化酶 GSH-Px、SOD、HO-1 和 NQO-1 的表达,增强机体抗氧化能力;同时调节胰岛素信号通路,降低 IRS-1 丝氨酸磷酸化和 GSK-3β 酪氨酸磷酸化水平,促进 Akt 活化,从而改善胰岛素抵抗。此外, TLB 还能保护胰岛结构与功能,增加胰岛细胞数量,促进胰岛素分泌,并有效调节脂质代谢紊乱,降低血清 TG、LDL-C 水平,升高 HDL-C 水平。综上所述, TLB 通过激活 Nrf2/ARE 信号通路,从抗氧化、改善胰岛素敏感性及保护胰岛功能等多途径发挥抗糖尿病作用,具有良好的临床应用前景。

基于上述研究证据,表 1 系统对比了不同中药单体在改善胰岛素抵抗、抑制氧化应激及调节糖脂代谢中的共性与特性;同时,图 1 所示的简化机制图揭示了 NF-κB、PI3K/Akt 等通路并非孤立运行,而是通过交叉调控共同影响胰岛 β 细胞功能与外周组织胰岛素敏感性。

表 1　中药单体靶向 T2DM 相关通路的药理机制

Tab.1　Pharmacological mechanisms of traditional Chinese medicine monomers targeting pathways related to type 2 diabetes

信号通路	有效成分	作用对象	作用方式(给药剂量、方式;给药周期)	作用机制	作用	参考文献
NF-κB	姜黄素	SD大鼠	动物实验: 200 mg/kg, 腹腔注射; 1 次/d, 4周	下调RAGE、JNK/p-JNK、NF-κB和p-NF-κB的表达	抑制胰岛β细胞炎症和凋亡, 减轻氧化应激, 改善胰腺功能	[6]
	陈年大蒜提取物	Wistar大鼠	动物实验: 250 mg/kg, 灌胃; 1 次/d, 8周	下调TLR-4和NF-κB水平	促进β细胞质量升高, 抑制氧化应激, 减轻炎症反应, 抑制胰岛β细胞凋亡, 保护胰腺功能	[9]
	白杨素	C57BL/6J小鼠 HepG2细胞	动物实验: 15、30 mg/kg, 1 次/d, 5周 细胞实验: 10、15 μmol/L, 24 h	上调p-AMPKThr172、p-IRS1Tyr612、p-Akt Ser473、GSK-3β Ser9, 下调 p-GSSer641	调节糖脂代谢, 改善糖原合成, 抑制糖异生, 降低胰岛素抵抗, 改善氧化应激	[14]
PI3K/Akt	白藜芦醇	ob/ob小鼠 HK-2细胞	动物实验: 10 mg/kg, 10周 细胞实验: 10 μmol/L, 12 h	上调PI3K、p-Akt、p-FoxO1、Sirt1、PGC-1α, 下调PEPCK、G6Pase	促进葡萄糖生成, 抑制达格列净诱导的肾脏糖异生	[17]
	桑叶提取物	Sprague-Dawley大鼠	动物实验: 2、7g/kg灌胃, 1次/d, 4周	上调IRS-1、PI3K和Glut-4的表达, 降低TC、TG及HOMA-IR水平	改善胰岛素抵抗和葡萄糖代谢, 降低血脂	[19]
AMPK	月桂木姜碱	db/db小鼠 HL-7 702细胞	动物实验: 50、100、200 mg/kg, 灌胃, 1次/d, 8周 细胞实验: 1.25、2.5和5 μmol/L, 间隔24 h	上调ADP/ATP比值、p-LKB1、p-AMPK及GLUT4水平, 下调PEPCK、G6Pase及GSK-3β水平。降低TG、ROS、LDL-C水平, HDL-C水平升高	缓解胰岛素抵抗、改善脂质代谢、减少细胞氧化损伤、调节肠道菌群平衡	[24]

续表 1

信号通路	有效成分	作用对象	作用方式（给药剂量、方式；给药周期）	作用机制	作用	参考文献
AMPK	桔梗皂苷D	C57BL/6小鼠	动物实验：2.5、5 mg/kg，灌胃，1次/d，8周	下调PCK1和G6Pase表达，上调p-ACC和CPT-1表达	降低肝糖原分解，改善糖脂代谢紊乱，改善葡萄糖耐量和胰岛素敏感性	[26]
Nrf2/ARE	麦冬皂苷D	大鼠胰腺INS-1细胞	细胞实验：50 μmol/L H_2O_2处理2 h、OP-D（5、10、20 μmol/L）及10 μmol/L ML385干预24 h	下调Keap1表达，上调Nrf2、HO-1和NQO1表达；Bcl-2表达升高，Bax、MDA和Caspase 3表达明显下降，SOD和GSH-Px水平升高	抑制β细胞氧化应激和凋亡，抑制线粒体功能障碍，增强胰岛素分泌	[31]
	三叶草素	KK-Ay小鼠	动物实验：TLB（10、20 mg/kg）灌胃，2次/d，28周	下调Keap1表达，上调Nrf2和Akt水平；GSH-Px、SOD、HO-1和NQO-1、GLUT2的表达升高，p-IRS-1和p-GSK-3β表达下降	改善胰岛素抵抗和脂质代谢紊乱，增强细胞抗氧化能力	[33]

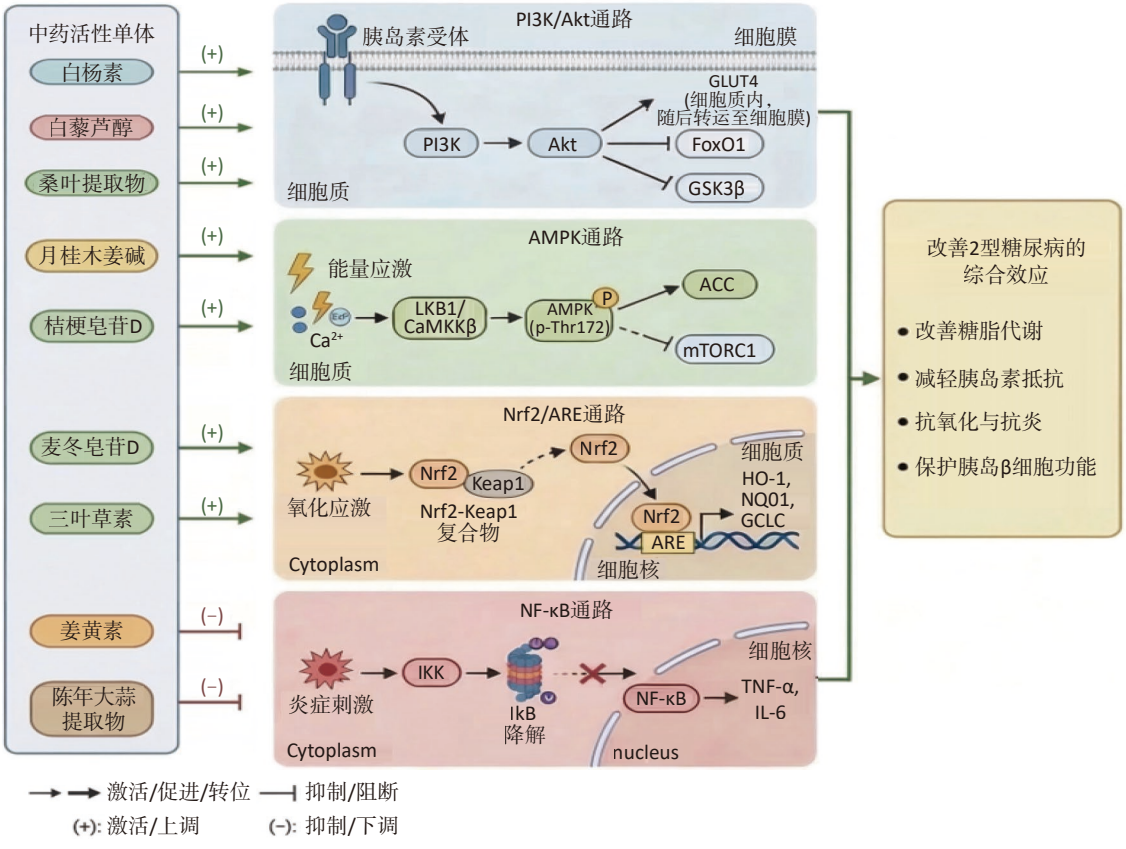


图 1　中药单体靶向调控 T2DM 相关通路的简化机制图

Fig.1　Simplified mechanistic diagram of herb monomer-targeted T2DM pathway regulation

5　讨论

中药单体通过靶向调控糖尿病相关信号通路，在改善糖原合成、抑制糖异生、减轻氧化应激和炎症损伤、抑制胰岛 β 细胞凋亡及降低胰岛素抵抗等方面展现出显著疗效。此外，其在改善脂

质代谢紊乱、维持细胞代谢稳态方面也显示出良好潜力。与现有临床药物相比，中药单体的核心价值在于其“多靶点、低毒性、并发症防控”的综合优势，为 T2DM 治疗提供了互补于西药的新策略，尤其在糖尿病肾病、心肌病等难治性并发症领域具有不可替代的干预潜力。

然而，中药单体在临床应用及推广过程中仍面临诸多挑战。首先，中药单体可能同时影响多个信号通路，其代谢途径和潜在毒副作用需进一步系统研究[42]。其次，糖尿病的疾病异质性制约了试验设计，目前尚缺乏多中心、大样本的临床试验，难以准确评估细胞水平或动物模型中观察到的疗效是否适用于人体，限制了研究结论向临床的直接转化。再次，药代动力学和生物利用度研究仍需深入，以明确其在人体内的吸收、分布和代谢特性。

针对上述挑战，未来研究应重点关注以下方向：(1)开展随机对照临床试验，系统验证中药单体的疗效和安全性，探索其在不同类型糖尿病患者中的适用性；(2)结合大数据分析和人工智能技术，高效探索中药单体与信号通路之间的潜在关系，预测疗效和风险，显著提高研究效率和准确性[43]；(3)加强跨学科合作，利用化学合成技术对中药单体进行结构修饰，优化制剂工艺，提高其活性和生物利用度；(4)深入研究中药单体的潜在机制和药理学特性，为糖尿病的综合治疗提供新的思路和视角。

综上所述，中药单体靶向相关通路在预防和治疗 T2DM 方面显示出巨大的潜力，但仍需在机制研究、临床验证及制剂优化等方面取得突破。随着研究的不断深入，中药单体有望为 T2DM 的精准治疗和并发症防控提供更为有效的解决方案。

参考文献

[1] Ogurtsova K, Guariguata L, Barengo NC, et al. IDF diabetes Atlas: global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021 [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 183(1): 109-118.

[2] Ortiz-Martínez M, González-González M, Martagón AJ, et al. Recent developments in biomarkers for diagnosis and screening of Type 2 diabetes mellitus [J]. Curr Diab Rep, 2022, 22(3): 95-105.

[3] Yadav JP, Verma A, Pathak P, et al. Phytoconstituents as modulators of NF-κB signalling: investigating therapeutic potential for diabetic wound healing [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 173: 117058.

[4] Sahukari R, Punabaka J, Bhasha S, et al. Plant compounds for the treatment of diabetes, a metabolic disorder: NF-κB as a therapeutic target [J]. Curr Pharm Des, 2020, 26(39): 4955-4969.

[5] Wasim R, Azmi S, Owais M, et al. Curcumin in type 2 diabetes mellitus: a natural approach to modulating metabolic dysfunction [J]. Drug Res (Stuttg), 2025, 75(7): 251-260.

[6] Qihui L, Shuntian D, Xin Z, et al. Protection of curcumin against streptozocin-induced pancreatic cell destruction in T2D rats [J]. Planta Med, 2020, 86(2): 113-120.

[7] Yaikwawong M, Jansarikit L, Jirawatnotai S, et al. Curcumin for inflammation control in individuals with Type 2 diabetes mellitus and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a randomized controlled trial [J]. Nutrients, 2025, 17(12): 1972.

[8] Asghari KM, Saleh P, Salekzamani Y, et al. The effect of curcumin and high-content eicosapentaenoic acid supplementations in type 2 diabetes mellitus patients: a double-blinded randomized clinical trial [J]. Nutr Diabetes, 2024, 14(1): 14.

[9] Yang QQ, Fan JD, Liu CY, et al. Physiological and transcriptome analysis of changes in endogenous hormone contents and related synthesis and signaling genes during the heat stress in garlic (Allium sativum L.) [J]. BMC Plant Biol, 2025, 25(1): 464.

[10] Ali SI, Elkhalifa AME, Nabi SU, et al. Aged garlic extract preserves beta-cell functioning via modulation of nuclear factor kappa-B (NF-κB)/Toll-like receptor (TLR)-4 and sarco endoplasmic reticulum calcium ATPase (SERCA)/Ca2+ in diabetes mellitus [J]. Diabetol Metab Syndr, 2024, 16(1): 110.

[11] Hamal S, Cherukuri L, Birudaraju D, et al. Short-term impact of aged garlic extract on endothelial function in diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Exp Ther Med, 2020, 19(2): 1485-1489.

[12] Atkin M, Laight D, Cummings MH. The effects of garlic extract upon endothelial function, vascular inflammation, oxidative stress and insulin resistance in adults with type 2 diabetes at high cardiovascular risk. A pilot double blind randomized placebo controlled trial [J]. J Diabetes Complications, 2016, 30(4): 723-727.

[13] Yang L, Hu Y, Zhou G, et al. Erianin suppresses hepatocellular carcinoma cells through down-regulation of PI3K/AKT, p38 and ERK MAPK signaling pathways [J]. Biosci Rep, 2020, 40(7): BSR20193137.

[14] Yang YY, Qi JJ, Jiang SY, et al. Esculin ameliorates obesity-induced insulin resistance by improving adipose tissue remodeling and activating the IRS1/PI3K/AKT/GLUT4 pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 319(Pt 2): 117251.

[15] Feng Y, Ren Y, Zhang X, et al. Metabolites of traditional Chinese medicine targeting PI3K/AKT signaling pathway for hypoglycemic effect in type 2 diabetes [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1373711.

[16] Oggero J, Gasser FB, Zacarías SM, et al. PEGylation of chrysin improves its water solubility while preserving the in vitro biological activity [J]. J Agric Food Chem, 2023, 71(49): 19817-19831.

[17] Zhou YJ, Xu N, Zhang XC, et al. Chrysin improves glucose and lipid metabolism disorders by regulating the AMPK/PI3K/AKT signaling pathway in insulin-resistant HepG2 cells and HFD/STZ-induced C57BL/6J mice [J]. J Agric Food Chem, 2021, 69(20): 5618-5627.

[18] Ahmadzadeh AM, Aliabadi MM, Mirheidari SB, et al. Beneficial effects of resveratrol on diabetes mellitus and its complications: focus on mechanisms of action [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2025, 398(3): 2407-2442.

[19] Sun X, Cao Z, Ma Y, et al. Resveratrol attenuates dapagliflozin-induced renal gluconeogenesis via activating the PI3K/Akt pathway and suppressing the FoxO1 pathway in type 2 diabetes [J]. Food Funct, 2021, 12(3): 1207-1218.

[20] Youjun D, Huang Y, Lai Y, et al. Mechanisms of resveratrol against diabetic wound by network pharmacology and experimental validation [J]. Ann Med, 2023, 55(2): 2280811.

[21] Ning L, Liu S, Gao L, et al. Influence of dietary fermented Folium mori on growing performance, lipometabolism and disease resistance of golden pompano Trachinotus ovatus [J]. Fish Shellfish Immunol, 2022, 128(9): 398-404.

[22] Cai S, Sun W, Fan Y, et al. Effect of mulberry leaf (Folium Mori) on insulin resistance via IRS-1/PI3K/Glut-4 signalling pathway in type 2 diabetes mellitus rats [J]. Pharm Biol, 2016, 54(11): 2685-2691.

[23] Sun Y, Zhang Y, Niu X, et al. Postprandial glycemic effects of lactose-hydrolyzed milk supplemented with mulberry leaf and corn silk extracts in adults with type 2 diabetes: a randomized crossover trial [J]. Clin Nutr ESPEN, 2025, 67(3): 549-554.

[24] Kido K, Eskesen NO, Henriksen NS, et al. AMPKγ3 controls muscle glucose uptake in recoveryfrom exercise to recapture energy stores [J]. Diabetes, 2023, 72(10): 1397-1408.

[25] Tokumitsu H, Sakagami H. Molecular mechanisms underlying Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase kinase signal transduction [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(19): 11025.

[26] 苏蓓蓓, 杨丽霞, 梁永林, 等. 大黄糖络丸通过AMPK_mTOR_ULK1通路调控糖尿病肾病小鼠足细胞自噬的作用机制研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(3): 260-269.

[27] Steinberg GR, Hardie DG. New insights into activation and function of the AMPK [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2023, 24(4): 255-272.

[28] Tan YF, Wang RQ, Wang WT, et al. Study on the pharmacokinetics, tissue distribution and excretion of laurolitsine from Litsea glutinosa in Sprague-Dawley rats [J]. Pharm Biol, 2021, 59(1): 884-892.

[29] Yong Z, Ruiqi W, Yanan Y, et al. Laurolitsine ameliorates type 2 diabetes by regulating the hepatic LKB1-AMPK pathway and gut microbiota [J]. Phytomedicine, 2022, 106: 154423.

[30] Vazirian M, Nabavi SM, Jafari S, et al. Natural activators of adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase (AMPK) and their pharmacological activities [J]. Food Chem Toxicol, 2018, 122(12): 69-79.

[31] Esquejo RM, Salatto CT, Delmore J, et al. Activation of Liver AMPK with PF-06409577 corrects NAFLD and lowers cholesterol in rodent and primate preclinical models [J]. EBioMedicine, 2018, 31(5): 122-132.

[32] Song Y, Lv X, Ding C, et al. Research progress on the bioactivity of platycodin D from *Platycodon grandiflo-ras* [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2025, 398(8): 9673-9701.

[33] Shen Q, Zhong YT, Liu XX, et al. Platycodin D ameliorates hyperglycaemia and liver metabolic disturbance in HFD/STZ-induced type 2 diabetic mice [J]. Food Funct, 2023, 14(1): 74-86.

[34] Ebrahimi R, Mohammadpour A, Medoro A, et al. Exploring the links between polyphenols, Nrf2, and diabetes: a review [J]. Biomed Pharmacother, 2025, 186:

118020.
[35] Robertson RP. Nrf2 and antioxidant response in animal models of Type 2 diabetes [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(4): 3082.
[36] 王文娟, 齐鸣瑞, 田利民. Nrf2 在糖尿病心肌病中的作用及中药干预研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(10): 1163-1170.
[37] Qin S, Chen Z, Wen Y, et al. Phytochemical activators of Nrf2: a review of therapeutic strategies in diabetes [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2022, 55(1): 11-22.
[38] Chen KQ, Wang SZ, Lei HB, et al. Ophiopogonin D: review of pharmacological activity [J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1401627.
[39] Zhang H, Kang X, Ruan J, et al. Ophiopogonin D Improves Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction in Pancreatic β Cells Induced by Hydrogen Peroxide through Keap1/Nrf2/ARE Pathway in Diabetes Mellitus [J]. Chin J Physiol, 2023, 66(6): 494-502.
[40] He M, Zhang Y, Zhai Y, et al. Trilobatin regulates glucose metabolism by ameliorating oxidative stress and insulin resistance in vivo and in vitro [J]. J Pharm Pharmacol, 2025, 77(2): 236-248.
[41] Shi YL, Zhang YP, Luo H, et al. Trilobatin, a natural food additive, exerts anti-type 2 diabetes effect mediated by Nrf2/ARE and IRS-1/GLUT2 signaling pathways [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 828471.
[42] Guo C, Huang Q, Wang Y, et al. Therapeutic application of natural products: NAD(+) metabolism as potential target [J]. Phytomedicine, 2023, 114: 154768.
[43] Singla RK, Joon S, Sinha B, et al. Current trends in natural products for the treatment and management of dementia: computational to clinical studies [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2023, 147: 105106.

Advances in the molecular pharmacological mechanisms of Chinese herbal monomers targeting diabetes-related signal transduction pathways

ZHANG Yuanjun[1,2], MA Jing[1], LIU Juxiang[1], QUAN Jinxin[1,2]

[1] Department of Endocrinology, Gansu Provincial People's Hospital; [2] Gansu Clinical Research Center for Metabolic Diseases, Lanzhou 730000, Gansu, China

ABSTRACT Type 2 diabetes (T2DM) is a common heterogeneous disease. With the change of lifestyle caused by aging population and social and economic development, the incidence rate of T2DM is increasing year by year, and its pathogenesis is complex. It is difficult to ensure significant efficacy and low side effects when existing drugs are used. Traditional Chinese medicine monomers have broad application prospects due to their wide sources, rich pharmacological activity, and relative safety. This article reviews the mechanisms of action of signaling pathways such as NF-κB, PI3K/Akt, AMPK, and Nrf2/ARE in the pathogenesis of T2DM, the progress of regulatory mechanisms of traditional Chinese medicine monomers on these pathways, and the challenges they face.

KEYWORDS monomers of traditional Chinese medicine; diabetes; signal pathway; kikyosaponin D; curcumin