

# HepG2细胞胰岛素抵抗模型建立及在 筛选天然有效多糖中的应用\*

姜慰<sup>1</sup>, 史茜<sup>2</sup>, 刘晓颖<sup>1</sup>, 付玉兰<sup>1</sup>, 李金耀<sup>1</sup>, 王为兰<sup>1†</sup>

(1. 新疆大学 生命科学与技术学院 新疆生物资源基因工程重点实验室, 新疆 乌鲁木齐 830017;

2. 新疆生产建设兵团医院 检验科, 新疆 乌鲁木齐 830063)

**摘要:** 探讨高糖、地塞米松、胰岛素诱导肝细胞HepG2胰岛素抵抗模型(IR-HepG2)的建立方法, 检测杏鲍菇多糖、红枣多糖和枸杞多糖体外改善肝细胞胰岛素抵抗的作用, 评估3种多糖的降糖效果. 选择不同浓度的地塞米松、胰岛素及两者联合作用, 在高糖培养条件下诱导HepG2胰岛素抵抗, MTT法检测不同诱导剂对HepG2细胞活性的影响, 葡萄糖氧化酶法测定细胞葡萄糖消耗量, 同时检测去除诱导剂后, IR-HepG2细胞模型的稳定性. 以3种天然多糖处理IR-HepG2细胞, 检测其对细胞活力及胰岛素抵抗的影响. 结果表明: 在高糖培养条件下, 诱导剂为地塞米松(3.75  $\mu\text{mol/L}$ )联合胰岛素(0.001  $\mu\text{mol/L}$ )可成功诱导IR-HepG2细胞模型, 且对细胞活性无显著影响, 模型能够在72 h内保持稳定. 枸杞多糖具有更好的降糖效果.

**关键词:** 胰岛素抵抗; HepG2细胞; 杏鲍菇多糖; 红枣多糖; 枸杞多糖

**DOI:** 10.13568/j.cnki.651094.651316.2022.12.22.0001

**中图分类号:** TS201.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-7675(2023)04-0461-06

**引文格式:** 姜慰, 史茜, 刘晓颖, 付玉兰, 李金耀, 王为兰. HepG2细胞胰岛素抵抗模型建立及在筛选天然有效多糖中的应用[J]. 新疆大学学报(自然科学版)(中英文), 2023, 40(4): 461-466.

**英文引文格式:** JIANG Wei, SHI Qian, LIU Xiaoying, FU Yulan, LI Jinyao, WANG Weilan. Establishment of insulin resistance model of HepG2 cells and application in selection of active natural polysaccharides[J]. Journal of Xinjiang University(Natural Science Edition in Chinese and English), 2023, 40(4): 461-466.

## Establishment of Insulin Resistance Model of HepG2 Cells and Application in Selection of Active Natural Polysaccharides

JIANG Wei<sup>1</sup>, SHI Qian<sup>2</sup>, LIU Xiaoying<sup>1</sup>, FU Yulan<sup>1</sup>, LI Jinyao<sup>1</sup>, WANG Weilan<sup>1</sup>

(1. Xinjiang Key Laboratory of Biological Resources and Genetic Engineering, School of Life Science and Technology, Xinjiang University, Urumqi Xinjiang 830017, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Hospital of Xinjiang Production and Construction Corps, Urumqi Xinjiang 830063, China)

**Abstract:** To explore the establishment of insulin resistance model of HepG2(IR-HepG2) induced by high glucose, dexamethasone and insulin, to detect the effect of *Pleurotus eryngii* polysaccharides, *Ziziphus jujuba* polysaccharides and *Lycium barbarum* polysaccharides on improving insulin resistance of liver cells in vitro, and to analyze the effect of three polysaccharides on hypoglycemic. Different concentrations of dexamethasone, insulin and their combination were selected to induce the insulin resistance of HepG2 cells in high glucose culture. MTT method was used to detect the effect of different inducers on the activity of HepG2 cells. Glucose oxidase method was used to detect

\* 收稿日期: 2022-12-22

**基金项目:** 新疆维吾尔自治区自然科学基金“肉苁蓉苯乙醇苷改善脂肪细胞胰岛素抵抗的作用及机理研究”(2020D01C070); 新疆维吾尔自治区重点实验室开放课题“管花肉苁蓉苯乙醇苷调控代谢性炎症改善脂肪胰岛素抵抗的作用及其机制”(2021D04019).

**作者简介:** 姜慰(1997-), 女, 硕士生, 从事药食资源功能活性及机体健康的研究, E-mail: jiangw1219@126.com.

**† 通讯作者:** 王为兰(1987-), 女, 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要从事药食资源功效与营养健康的研究, E-mail: ww1@xju.edu.cn.

the glucose content in the supernatant of cell culture. At the same time, the stability of IR-HepG2 cell model was detected after removing inducers. IR-HepG2 cells were treated with three kinds of natural polysaccharides at different concentrations. The effects of polysaccharides on cell viability and insulin resistance were detected by MTT and glucose oxidase methods respectively. Dexamethasone(3.75  $\mu\text{mol/L}$ ) combined with insulin(0.001  $\mu\text{mol/L}$ ) can successfully induce IR-HepG2 cell model in high glucose culture condition, and has no significant effect on cell activity, and the model can keep stable within 72 hours. *Lycium barbarum* polysaccharides had better hypoglycemic effects in vitro.

**Key words:** insulin resistance; HepG2 cells; *Pleurotus eryngii* polysaccharides; *Ziziphus jujuba* polysaccharides; *Lycium barbarum* polysaccharides

## 0 引言

糖尿病是一种发病率较高的慢性代谢紊乱疾病,其发病率在全球范围内呈稳步上升趋势,严重危害人体健康<sup>[1]</sup>.目前,我国患糖尿病人数最多,其中II型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)占糖尿病患者总人数的90%~95%<sup>[2]</sup>.肝脏是胰岛素的主要靶组织,维持肝脏葡萄糖输出与储存的生理稳态.人肝癌细胞系HepG2因具有正常人肝细胞的多种功能而被广泛用于高血糖和糖尿病的研究<sup>[3]</sup>.胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)是T2DM典型的病理特征和疾病基础,持续存在于T2DM发生发展的全过程,并起着推动性作用<sup>[4]</sup>;IR主要特征是机体靶组织对胰岛素的敏感性降低及胰岛素分泌相对缺乏,导致目标组织中葡萄糖的摄取和利用减少<sup>[5]</sup>.因此,提高胰岛素敏感性已成为治疗T2DM的一个关键目标.

针对II型糖尿病患者开发的药物主要包括双胍类、磺脲类、噻唑烷二酮类、 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂、胰岛素增效药-胰高血糖素样肽-1受体激动剂等<sup>[6-7]</sup>.注射胰岛素是目前临床口服降糖药不能达到血糖控制效果时II型糖尿病患者常用的治疗方法<sup>[8]</sup>.但长期口服降糖药物或与胰岛素联用易造成患者靶器官钝化、药效低、血糖波动幅度大,还会产生体重增加、水肿、心衰、胃肠道反应及低血糖或乳酸中毒等副作用<sup>[9]</sup>.因此,研究开发新型安全高效、毒副作用较小的治疗药物是现阶段糖尿病治疗的重要任务<sup>[10]</sup>.多糖是一种或多种单糖由糖苷键连接的天然大分子物质,是生物高分子家族中最重要的成员之一<sup>[11-12]</sup>.据报道,植物多糖具有抗氧化、抗肿瘤、抗炎、抗病毒、降血脂、降血糖等多种药理作用<sup>[13]</sup>.本文探讨IR-HepG2模型的建立方法,并应用IR-HepG2模型对3种天然多糖的体外降糖活性进行比较,为胰岛素抵抗细胞模型的建立及多糖降糖药物的研发奠定基础.

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料与试剂

人肝癌细胞系HepG2细胞和杏鲍菇多糖(*Pleurotus eryngii* polysaccharides, PEPS,多糖含量为53.85%)、红枣多糖(*Ziziphus jujuba* polysaccharides, ZJPS,多糖含量为87.6%)、枸杞多糖(*Lycium barbarum* polysaccharides, LBPS,多糖含量为99.7%)均源于新疆大学新疆生物资源基因工程重点实验室;DMEM高糖培养基、磷酸缓冲液(PBS)、3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐(MTT)、二甲基亚砜(DMSO)和地塞米松(Dexamethasone, Dex)均购于Gibco公司;胎牛血清购于ABW公司;胰岛素(Insulin, INS)购于诺和诺德中国制药有限公司;二甲双胍(Metformin, Met)购于Solarbio公司;葡萄糖检测试剂盒购于上海荣盛生物科技有限公司.

### 1.2 仪器与设备

细胞恒温培养箱:美国Thermo公司;超低温冰箱、超净台、台式离心机:美国Beckman公司;全波长酶标仪:美国Bio-Rad公司.

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 HepG2细胞培养

将从液氮罐中取出的HepG2细胞快速融解,加入含双抗、10%胎牛血清的高糖DMEM培养基,放置在37 $^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$ 的恒温培养箱中,取对数生长期的细胞进行实验.

#### 1.3.2 样品预处理

将地塞米松溶于无水乙醇配制成浓度为2 mmol/L的溶液,4 $^{\circ}\text{C}$ 保存备用,使用前稀释至终浓度为1.25、2.5、3.75  $\mu\text{mol/L}$ .胰岛素注射剂4 $^{\circ}\text{C}$ 保存备用,使用前稀释至终浓度为0.1、0.01、0.001  $\mu\text{mol/L}$ .将MTT溶于PBS中配制成浓度为1 g/mL的溶液,使用前稀释至终浓度为0.5 mg/mL.称取一定量的多糖溶于超纯水中配制成浓度为20 mg/mL的多糖溶液,置于-20 $^{\circ}\text{C}$ 保存,使用前稀释至终浓度为200、400、800  $\mu\text{g/mL}$ .

### 1.3.3 不同诱导剂对HepG2细胞活性的影响

以不同剂量的地塞米松、胰岛素单独作用及联合作用处理HepG2细胞, 设置顺铂 (Cisplatin, DDP) 为阳性对照, MTT法检测诱导剂对HepG2细胞活性的影响. 将处于对数生长期的HepG2细胞以5 000个/孔的密度接种于96孔板中培养24 h; 将1.25、2.5、3.75  $\mu\text{mol/L}$ 地塞米松和0.1、0.01、0.001  $\mu\text{mol/L}$ 胰岛素及地塞米松联合胰岛素处理细胞48 h, 弃上清, 每孔加入100  $\mu\text{L}$  0.5 mg/mL MTT溶液, 37  $^{\circ}\text{C}$  孵育4 h, 1 200 r/min离心7 min, 弃上清, 加入150  $\mu\text{L}$  DMSO, 摇床振荡15 min, 使甲臜充分溶解, 检测各孔490 nm处光密度值 (OD).

### 1.3.4 HepG2细胞胰岛素抵抗模型的建立及葡萄糖消耗量的测定

将HepG2细胞以5 000个/孔的密度接种于96孔板中培养12 h后, 无血清高糖DMEM培养基饥饿培养8 h进行同步化. 分别用含地塞米松 (1.25、2.5、3.75  $\mu\text{mol/L}$ )、胰岛素 (0.1、0.01、0.001  $\mu\text{mol/L}$ )、地塞米松联合胰岛素的无血清高糖DMEM培养基处理细胞, 并设置无血清高糖DMEM空白对照组, 37  $^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$ 恒温培养箱中孵育, 分别于24 h、48 h收集上清, 以葡萄糖氧化酶法测定其中葡萄糖含量, 并计算葡萄糖消耗量: 葡萄糖消耗量 ( $\text{mmol/L}$ ) = 25  $\text{mmol/L}$  - 上清液中的葡萄糖含量 ( $\text{mmol/L}$ ).

### 1.3.5 HepG2细胞胰岛素抵抗模型稳定性的研究

胰岛素抵抗模型诱导48 h后, 将含诱导剂的培养基更换为无诱导剂、含10% FBS的高糖DMEM培养基, 37  $^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$ 恒温培养箱中分别培养24 h、48 h; 再次检测细胞培养上清中的葡萄糖含量并计算葡萄糖消耗量.

### 1.3.6 3种天然多糖对HepG2细胞活性的影响

将处于对数生长期的HepG2细胞以5 000个/孔的密度接种于96孔板中, 培养24 h后, 设置DDP为阳性对照, PEPS (200、400、800  $\mu\text{g/mL}$ )、ZJPS (200、400、800  $\mu\text{g/mL}$ )、LBPS (200、400、800  $\mu\text{g/mL}$ ) 分别处理HepG2细胞48 h后, 弃上清, 每孔加入100  $\mu\text{L}$  0.5 mg/mL MTT溶液, 37  $^{\circ}\text{C}$  孵育4 h, 1 200 r/min离心7 min, 弃上清, 加入150  $\mu\text{L}$  DMSO, 摇床振荡15 min, 使甲臜充分溶解, 检测各孔490 nm处光密度值 (OD).

### 1.3.7 3种天然多糖对HepG2细胞胰岛素抵抗的影响

依照上述方法建立IR-HepG2细胞模型, 设置阴性对照组 (Control)、IR-HepG2模型组 (IR)、阳性对照组 (DDP); 药物处理组: Met; 多糖组: PEPS、ZJPS、LBPS; 分别于24 h、48 h后检测细胞培养上清中的葡萄糖含量并计算葡萄糖消耗量.

## 1.4 统计学处理

统计处理采用Prism 5.0软件, 所有数据均以“平均值 $\pm$ 标准差”表示. 单因素方差分析 (ANOVA) 和Tukey多重比较检验进行统计学分析, 所有实验均为3次独立重复实验结果 ( $n=3$ );  $P < 0.05$ 为差异显著,  $P < 0.01$ 为差异极显著, 数据有统计学意义.

## 2 结果与分析

### 2.1 建立地塞米松、胰岛素单独处理及联合作用的最佳浓度

不同诱导剂对HepG2细胞活性影响的结果如图1所示. 1.25、2.5、3.75  $\mu\text{mol/L}$ 地塞米松处理HepG2细胞48 h后均显著降低其细胞活性 (图1(a)); 而0.1、0.01  $\mu\text{mol/L}$ 胰岛素处理HepG2细胞48 h可显著提高细胞活性, 0.001  $\mu\text{mol/L}$ 胰岛素处理48 h对HepG2细胞活性无显著影响 (图1(b)). 当1.25、2.5、3.75  $\mu\text{mol/L}$ 地塞米松与0.1、0.01、0.001  $\mu\text{mol/L}$ 胰岛素联合作用48 h时, 对细胞的活性均无显著影响 (图1(c)).

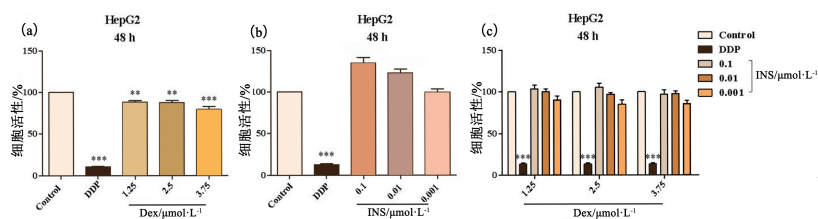


图 1 地塞米松和 (或) 胰岛素对HepG2细胞活性的影响

注: (a) 为Dex对HepG2细胞活性的影响; (b) 为INS对HepG2细胞活性的影响; (c) 为Dex联合INS对HepG2细胞活性的影响. \*表示DDP、Dex、INS诱导组与Control组相比差异显著 ( $P < 0.05$ ), \*\* ( $P < 0.01$ )、\*\*\* ( $P < 0.001$ ) 表示与Control组相比差异极显著.

## 2.2 HepG2细胞胰岛素抵抗模型的建立

本文分别在不同诱导时间检测了不同诱导剂对细胞葡萄糖消耗量的影响. 如图2(a~c)所示, 作用24 h, 仅地塞米松、胰岛素单独诱导组HepG2细胞葡萄糖的消耗量无明显变化. 而在地塞米松与胰岛素联合诱导组发现, 随着地塞米松浓度的增加, HepG2细胞葡萄糖的消耗量呈现一定的下降趋势, 但非显著性差异(图2(c)). 作用48 h时, 与对照组相比, 1.25、3.75  $\mu\text{mol/L}$ 地塞米松处理及0.001  $\mu\text{mol/L}$ 胰岛素可显著降低HepG2细胞葡萄糖的消耗量(图2(d~f),  $P < 0.05$ ). 地塞米松与胰岛素联合诱导时, 相比对照组, 各处理组葡萄糖消耗量显著降低, 其中3.75  $\mu\text{mol/L}$ 地塞米松与0.001  $\mu\text{mol/L}$ 胰岛素联合处理HepG2细胞48 h时, 降低葡萄糖消耗的作用最为显著(图2(f),  $P < 0.01$ ).

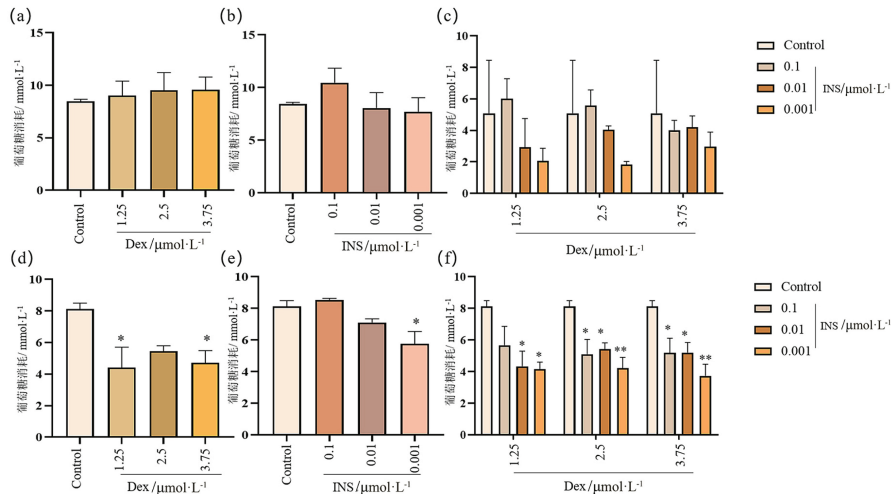


图2 地塞米松和(或)胰岛素对IR-HepG2葡萄糖消耗的影响

注:(a)为Dex作用24 h对IR-HepG2葡萄糖消耗的影响;(b)为INS作用24 h对IR-HepG2葡萄糖消耗的影响;(c)为Dex联合INS作用24 h对IR-HepG2葡萄糖消耗的影响;(d)为Dex作用48 h对IR-HepG2葡萄糖消耗的影响;(e)为INS作用48 h对IR-HepG2葡萄糖消耗的影响;(f)为Dex联合INS作用48 h对IR-HepG2葡萄糖消耗的影响. \*表示Dex、INS诱导组与Control组相比差异显著( $P < 0.05$ ), \*\* ( $P < 0.01$ ), \*\*\* ( $P < 0.001$ )表示与Control组相比差异极显著;下同.

## 2.3 HepG2细胞胰岛素抵抗模型稳定性的测定

为进一步验证IR-HepG2细胞模型的稳定性, 去除诱导剂后更换为10% FBS的高糖DMEM培养基继续培养, 结果如图3所示. 地塞米松与胰岛素联合诱导IR-HepG2细胞模型24 h、48 h、72 h后, 模型具有显著的稳定性, 分别检测葡萄糖消耗量, 结果表明: IR-HepG2模型组与对照组相比均维持稳定的低葡萄糖消耗状态, 且可以稳定维持至少72 h.

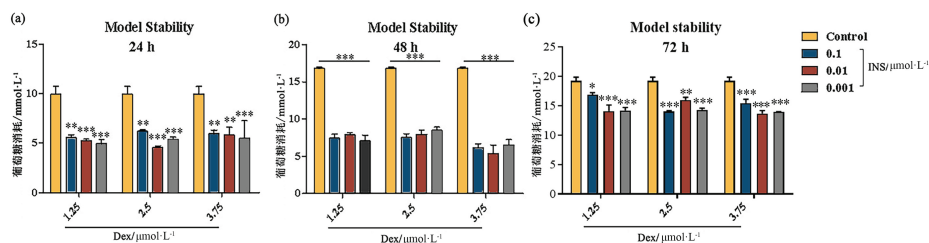


图3 地塞米松联合胰岛素诱导IR-HepG2细胞模型的稳定性

注:(a)为Dex联合INS诱导IR-HepG2后24 h稳定性;(b)为Dex联合INS诱导IR-HepG2后48 h稳定性;(c)为Dex联合INS诱导IR-HepG2后72 h稳定性.

## 2.4 3种天然多糖对HepG2细胞无毒性作用

如图4(a)所示, 与对照组相比, 800  $\mu\text{g/mL}$  PEPS ( $P < 0.01$ )、800  $\mu\text{g/mL}$  ZJPS ( $P < 0.05$ )显著促进HepG2细胞活性. PEPS (200、400  $\mu\text{g/mL}$ )、ZJPS (200、400  $\mu\text{g/mL}$ )、LBPS (200、400、800  $\mu\text{g/mL}$ )处理48 h对HepG2细胞活性均无显著影响. 因此, 可选择试验浓度条件下的各组多糖进行下一步研究.

## 2.5 3种天然多糖对HepG2细胞胰岛素抵抗的改善作用

如图4所示,与对照组相比,800  $\mu\text{g}/\text{mL}$  LBPS显著促进IR-HepG2模型葡萄糖的消耗(图4(b)). 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  PEPS ( $P < 0.05$ )、800  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ZJPS ( $P < 0.01$ ) 和400、800  $\mu\text{g}/\text{mL}$  LBPS ( $P < 0.01$ ) 作用细胞48 h时,发现其均能显著促进IR-HepG2模型葡萄糖的消耗(图4(c)),其中LBPS与PEPS、ZJPS相比,在体外发挥降糖作用的时间更迅速,且在较低剂量即可发挥较显著的降糖作用,具有更好的降糖效果与降糖潜力。

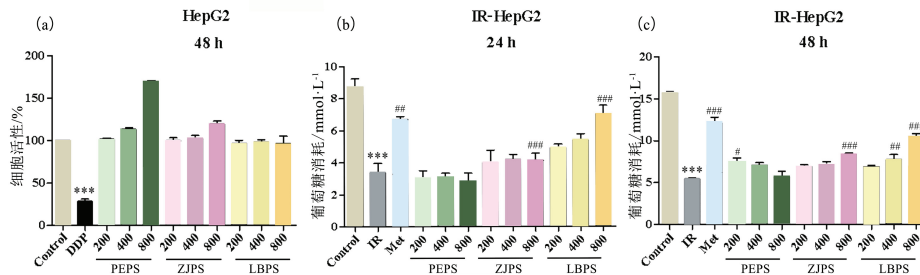


图4 多糖对HepG2细胞活性及对IR-HepG2葡萄糖消耗的影响

注:(a)为PEPS、ZJPS、LBPS处理48 h对HepG2细胞活性的影响;(b)为PEPS、ZJPS、LBPS作用24 h对IR-HepG2葡萄糖消耗的影响;(c)为PEPS、ZJPS、LBPS作用48 h对IR-HepG2葡萄糖消耗的影响。\*表示DDP、IR组与Control组相比差异显著( $P < 0.05$ ),\*\*( $P < 0.01$ )、\*\*\*( $P < 0.001$ )表示DDP、IR组与Control组相比差异极显著;#表示Met、PEPS、ZJPS、LBPS处理组与IR组相比差异显著( $P < 0.05$ ),##( $P < 0.01$ )、###( $P < 0.001$ )表示与IR组相比差异极显著。

## 3 讨论

胰岛素抵抗是指机体胰岛素不能正常地发挥生物学功能。一般来说,当一定浓度的胰岛素不能有效刺激外周靶器官的葡萄糖摄取和利用时,就会发生胰岛素抵抗,机体糖耐量受损,最终导致糖尿病<sup>[14]</sup>。肝脏作为人体最大的代谢调节器官,在T2DM过程中发挥重要作用。HepG2细胞是人肝癌细胞系,因具有正常人肝细胞的多种功能而被广泛用于高血糖和糖尿病的研究<sup>[15]</sup>,是国内外公认的广泛用于胰岛素抵抗研究的细胞模型,其细胞表面表达胰岛素受体,在代谢合成等方面与人体肝细胞相似,且能弥补人肝细胞体外培养活性的缺陷<sup>[16]</sup>。因此,诱导HepG2细胞胰岛素抵抗可用于糖尿病发病机制研究与药物筛选。目前,用于IR-HepG2的诱导剂主要有胰岛素、高糖、地塞米松、IL-6、TNF- $\alpha$ 等,但存在细胞活性降低、诱导模型的稳定性差等缺点。如地塞米松是一种糖皮质激素,可损伤细胞葡萄糖转运通路,影响葡萄糖的摄取和利用,导致胰岛素抵抗,但高浓度时对细胞活性有较大损伤。采用胰岛素诱导IR-HepG2最为常见,但去除诱导剂后模型的稳定性较差。而高浓度葡萄糖会使活性氧等过度增加,机体出现氧化损伤,这被认为是糖尿病发生、发展的主要因素。因此,本文在高糖条件下,采用地塞米松联合胰岛素诱导IR-HepG2细胞模型。结果表明:3.75  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 地塞米松与0.001  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 胰岛素联合处理HepG2细胞48 h,与对照组相比可显著降低葡萄糖消耗量( $P < 0.01$ ),且在72 h维持稳定的胰岛素抵抗状态。

二甲双胍是目前应用最广泛的抗糖尿病药物<sup>[17]</sup>。二甲双胍通过抑制肝脏糖异生降低糖尿病患者的血糖<sup>[18]</sup>。但其具有一定的副作用,迫切需要开发安全低毒高效的降糖药物以弥补市场上降糖药物的缺陷。本文以二甲双胍为阳性对照,比较杏鲍菇多糖、红枣多糖、枸杞多糖的体外降糖作用,为筛选更为安全有效的天然降糖药物奠定基础。植物多糖因其来源广泛、安全低毒且具有抗氧化、抗肿瘤、抗炎、抗病毒、降血脂、降血糖等多种药理作用受到了各国学者广泛关注。多糖的生物活性与其结构密切相关。有研究报道杏鲍菇多糖能改善糖尿病小鼠的代谢紊乱<sup>[19]</sup>,枸杞多糖能显著降低四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠的空腹血糖<sup>[20]</sup>,红枣多糖能显著改善果糖诱导的胰岛素抵抗小鼠的高血糖、高血脂症状<sup>[21]</sup>,然而不同种类多糖降糖效果的差异缺乏统一的比较。本文应用IR-HepG2细胞模型对杏鲍菇多糖、红枣多糖、枸杞多糖的体外降糖作用进行比较。结果表明:在同等条件下枸杞多糖可在较低剂量发挥降血糖作用,且发挥降糖作用与杏鲍菇多糖、红枣多糖相比更为迅速,具有良好的降糖潜力。然而其降糖机理及多糖结构与其降糖活性的关系还有待进一步探究。

综上所述,饥饿处理HepG2细胞8 h,在高糖条件下应用地塞米松(3.75  $\mu\text{mol}/\text{L}$ )联合胰岛素(0.001  $\mu\text{mol}/\text{L}$ )诱导48 h,成功建立IR-HepG2模型,且该诱导条件对细胞活性无显著影响,可在72 h内保持稳定,弥补了其它药

物诱导的稳定性差、细胞活性降低的缺点,为糖尿病细胞模型的研究奠定了基础。3种天然多糖均具有改善IR-HepG2的效果,体外降糖作用结果显示枸杞多糖降糖效果优于杏鲍菇多糖和红枣多糖,为多糖降糖药物的开发及作用机制研究奠定了基础。

### 参考文献:

- [1] WANG Y T, LIN D B, WANG X L, et al. The impact of a novel peach gum-derived polysaccharide on postprandial blood glucose control in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2017, 98: 379-386.
- [2] KOKIL G R, VEEDU R N, RAMM G A, et al. Type 2 diabetes mellitus: limitations of conventional therapies and intervention with nucleic acid-based therapeutics[J]. *Chemical Reviews*, 2015, 115(11): 4719-4743.
- [3] CHEN L, LIN X J, TENG H. Emulsions loaded with dihydromyricetin enhance its transport through Caco-2 monolayer and improve anti-diabetic effect in insulin resistant HepG2 cell[J]. *Journal of Functional Foods*, 2020, 64: 103672.
- [4] ARNOLDS S, HEISE T, FLACKE F, et al. Common standards of basal insulin titration in type 2 diabetes[J]. *Journal of Diabetes Science & Technology*, 2013, 7(3): 771-788.
- [5] KARIYA T, TAKAHASHI K, ITAGAKI D, et al. Scallop mantle extract inhibits insulin signaling in HepG2 cells[J]. *Food Science & Nutrition*, 2019, 7(6): 2159-2166.
- [6] HU X, WANG S, XU J, et al. Triterpenoid saponins from *Stauntonia chinensis* ameliorate insulin resistance via the AMP-activated protein kinase and IR/IRS-1/PI3K/Akt pathways in insulin-resistant HepG2 cells[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2014, 15(6): 10446-10458.
- [7] THOMSEN S K, ANNE R, BENOIT H, et al. Type 2 diabetes risk alleles in PAM impact insulin release from human pancreatic  $\beta$ -cells[J]. *Nature Genetics*, 2018, 50(8): 1122-1131.
- [8] SUKALINGAM K, GANESAN K, PONNUSAMY K. Evaluation of antidiabetic activity of polyherbal formulations on type 2 diabetic patients: a single blinded randomized study[J]. *International Journal of Medical Sciences*, 2015, 2: 90-98.
- [9] 赵婧, 袁驰, 周春丽, 等. 南瓜多糖降血糖作用研究进展[J]. *食品研究与开发*, 2014, 35(7): 108-110.
- [10] DO AMARAL A E, PETKOWICZ C L O, MERCE A L R, et al. Leishmanicidal activity of polysaccharides and their oxovanadium(IV/V) complexes[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry: Chimie Therapeutique*, 2015, 90: 732-741.
- [11] ZONG A Z, CAO H Z, WANG F S. Anticancer polysaccharides from natural resources: a review of recent research[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2012, 90(4): 1395-1410.
- [12] DONG B X, HADINOTO K. Direct comparison between millifluidic and bulk-mixing platform in the synthesis of amorphous drug-polysaccharide nanoparticle complex[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2017, 523(1): 42-51.
- [13] LEAL-LOPES C, VELLOSO F J, CAMPOPIANO J C, et al. Roles of commensal microbiota in pancreas homeostasis and pancreatic pathologies[J]. *Journal of Diabetes Research*, 2015, 2015: 284680.
- [14] KASSEM M, PHILIPPE F, ISABELLE W. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines[J]. *International Scholarly Research Notices*, 2013, 2013: 139239.
- [15] CHENG F E, LIN H, XIAO Y, et al. D-chiro-inositol ameliorates high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance via PKC $\epsilon$ -PI3K/AKT pathway[J]. *Journal of Agricultural & Food Chemistry*, 2019, 67(21): 5957-5967.
- [16] DING X Q, JIAN T Y, WU Y X, et al. Ellagic acid ameliorates oxidative stress and insulin resistance in high glucose-treated HepG2 cells via miR-223/keap1-Nrf2 pathway[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019, 110: 85-94.
- [17] ZHAO W J, LI A Y, FENG X, et al. Metformin and resveratrol ameliorate muscle insulin resistance through preventing lipolysis and inflammation in hypoxic adipose tissue[J]. *Cellular Signalling*, 2016, 28(9): 1401-1411.
- [18] FORETZ M, GUIGAS B, BERTRAND L, et al. Metformin: from mechanisms of action to therapies[J]. *Cell Metabolism*, 2014, 20(6): 953-966.
- [19] JIN X, WANG Q L, YANG X, et al. Chemical characterisation and hypolipidaemic effects of two purified *Pleurotus eryngii* polysaccharides[J]. *International Journal of Food Science & Technology*, 2018, 53(10): 2298-2307.
- [20] JING L J, CUI G W, FENG Q, et al. Evaluation of hypoglycemic activity of the polysaccharides extracted from *Lycium barbarum*[J]. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 2009, 6(4): 579-584.
- [21] ZHAO Y, YANG X B, REN D Y, et al. Preventive effects of jujube polysaccharides on fructose-induced insulin resistance and dyslipidemia in mice[J]. *Food & Function*, 2014, 5(8): 1771-1778.