

# 人参皂苷 Compound K 治疗糖尿病的机制研究

胡艳粉 赵晓婷 权晓娟 李秀丽 章琳 李领侠

**【摘要】 目的** 探讨人参皂苷 compound K (CK) 干预对糖尿病小鼠糖脂代谢的影响及其可能的作用机制。**方法** 36 只小鼠按完全随机法分为正常组、糖尿病组、人参皂苷 CK 100、200 mg/kg 体重治疗组(治疗 1、2 组)、二甲双胍组、p38MAPK 通路激动剂 P79350 干预组, 每组 6 只。采用高脂饮食联合腹腔注射链脲菌素方法建立小鼠糖尿病模型。制模后各组给予相应药物灌胃, 连续 8 周。8 周后取血检测空腹血糖、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、血清胰岛素水平, 计算胰岛素敏感指数, 行糖耐量试验。采用蛋白质印迹法检测胰岛组织凋亡信号调节激酶 1(ASK1)、磷酸化 ASK1(p-ASK1)、p38、p-p38 蛋白表达, 实时 PCR 法检测胰岛组织 ASK1 mRNA 表达。**结果** 糖尿病组小鼠空腹血糖、TG、TC、HDL-C、空腹血清胰岛素水平及胰岛素敏感指数分别为  $(28.31 \pm 3.40)$ 、 $(1.90 \pm 0.28)$ 、 $(5.00 \pm 0.72)$ 、 $(0.50 \pm 0.08)$ 、 $(9.01 \pm 1.70)$  mmol/L 及  $-6.42 \pm 0.76$ ; 治疗 2 组小鼠分别为  $(12.02 \pm 1.81)$ 、 $(0.97 \pm 0.09)$ 、 $(2.90 \pm 0.49)$ 、 $(0.91 \pm 0.08)$ 、 $(15.12 \pm 1.93)$  mmol/L 及  $-4.33 \pm 0.46$ ; 二甲双胍组分别为  $(12.87 \pm 2.61)$ 、 $(1.09 \pm 0.11)$ 、 $(3.08 \pm 0.27)$ 、 $(0.87 \pm 0.08)$ 、 $(14.97 \pm 1.27)$  mmol/L 及  $-4.42 \pm 0.35$ 。治疗组空腹血糖、TG、TC 水平较糖尿病组显著下降, 而空腹血清胰岛素水平和胰岛素敏感指数均显著升高, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$  或  $< 0.01$ ), 治疗 2 组与二甲双胍组的差异无统计学意义。对照组、糖尿病组、治疗 2 组小鼠胰岛组织 ASK1 mRNA 相对表达量分别为  $1.00 \pm 0.07$ 、 $2.52 \pm 0.14$ 、 $1.25 \pm 0.08$ 。糖尿病组、治疗 2 组均较对照组显著上调, 差异有统计学意义( $P$  值均  $< 0.01$ ), 而治疗 2 组与糖尿病组差异无统计学意义。对照组、糖尿病组、治疗 2 组小鼠胰岛组织 ASK1、p38 蛋白表达量的差异均无统计学意义, 但糖尿病组 p-ASK1、p-p38 蛋白表达较对照组显著上调, 而治疗 2 组较糖尿病组显著下调, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$  或  $< 0.01$ ), 而治疗 2 组与对照组的差异无统计学意义。**结论** 人参皂苷 CK 具有改善糖尿病小鼠脂代谢的作用, 其机制可能与抑制 ASK1-p38MAPK 通路成员的磷酸化有关。

**【关键词】** 人参皂苷类; 糖尿病; ASK1-p38-MAPK

**The mechanism of treatment effect of ginsenoside compound K on diabetic mellitus** Hu Yanfen, Zhao Xiaoting, Quan Xiaojuan, Li Xiuli, Zhang Lin, Li Lingxia. The Cadre's Ward, Second Affiliated Hospital, Medical College of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China  
Corresponding author: Li Lingxia, Email: 1633529972@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the treatment effect of ginsenoside compound K (CK) on glucose and lipid metabolism in diabetic mellitus mice and the potential molecular mechanism. **Methods** A total of 36 mice were randomly divided into normal group, diabetic mellitus group, CK treatment groups (100 or 200 mg/kg body weight), dimethyldiguanide group and p38MAPK pathway agonist P79350 group, with 6 mice in each group. Diabetic mice were established by intraperitoneal injection of streptozotocin combined with high-fat diet, and CK with different doses was administrated by gastric lavage for consecutive 8 weeks. The levels of fasting blood-glucose, triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein (HDL C), fasting serum insulin were measured, and the insulin sensitive index (ISI) was calculated in different treatment groups. Glucose tolerance was detected by oral glucose tolerance test. The protein levels of ASK1, p-ASK1 and

p38, p-p38, was detected by Western blot. The mRNA expression of apoptosis signal regulating kinase-1 (ASK1) was detected by real-time quantitative PCR. **Results** The fasting blood-glucose, TG, TC, HDL C, fasting serum insulin and ISI were  $(28.31 \pm 3.40)$ ,  $(1.90 \pm 0.28)$ ,  $(5.00 \pm 0.72)$ ,  $(0.50 \pm 0.08)$ ,  $(9.01 \pm 1.70)$  mmol/L and  $-6.42 \pm 0.76$  in diabetic mice, respectively. The corresponding values were  $(12.02 \pm 1.81)$ ,  $(0.97 \pm 0.09)$ ,  $(2.90 \pm 0.49)$ ,  $(0.91 \pm 0.08)$ ,  $(15.12 \pm 1.93)$  mmol/L and  $-4.33 \pm 0.46$  in 200 mg/kg CK treatment diabetic mice, and were  $(12.87 \pm 2.61)$ ,  $(1.09 \pm 0.11)$ ,  $(3.08 \pm 0.27)$ ,  $(0.87 \pm 0.08)$ ,  $(14.97 \pm 1.27)$  mmol/L and  $-4.42 \pm 0.35$  in dimethyldiguanide group. All of the fasting blood-glucose, TG and TC in CK treatment groups were significantly lower than those of diabetic mellitus group ( $P < 0.05$  or  $< 0.01$ ), but the fasting serum insulin and ISI in CK treatment groups were significantly higher than that of diabetic mellitus group ( $P < 0.05$  or  $< 0.01$ ). There were no significant difference between 200 mg/kg CK treatment group and dimethyldiguanide group. The mRNA levels of ASK1 in normal group, diabetic mellitus group and 200 mg/kg CK treatment group were  $1.00 \pm 0.07$ ,  $2.52 \pm 0.14$  and  $1.25 \pm 0.08$ , respectively. The mRNA levels of ASK1 in diabetic mellitus group and 200 mg/kg CK treatment group were significantly up-regulated than that of normal group ( $P < 0.01$ ), but there was no significant difference between 200 mg/kg CK treatment group and diabetic mellitus group in the mRNA levels of ASK1. There was no significant difference in the protein expression levels of ASK1 and p38 among normal group, diabetic mellitus group and 200 mg/kg CK treatment group, but the protein expression levels of p-ASK1 and p-p38 were significant higher in diabetic mellitus group than that in normal group ( $P < 0.05$  or  $< 0.01$ ), and were significant lower in 200 mg/kg CK treatment group than that in diabetic mellitus group ( $P < 0.05$  or  $< 0.01$ ), and were no significant difference between 200 mg/kg CK treatment group and normal group. **Conclusions** Ginsenoside CK effectively attenuates diabetic mellitus in mouse model, possibly by inhibiting the phosphorylation of ASK1-p38MAPK signaling pathway.

**[Key words]** Ginsenosides; Diabetes mellitus; ASK1-p38-MAPK

糖尿病(diabetic mellitus, DM)是一种由于体内胰岛素绝对或相对不足而导致葡萄糖、蛋白质、脂质代谢紊乱的内分泌代谢性疾病<sup>[1-2]</sup>。目前糖尿病的治疗主要以应用胰岛素和口服降糖药为主,但常伴有一些严重的不良反应<sup>[3]</sup>。因此,从天然药物中寻找和开发安全可靠的天然活性物质对稳定血糖、减少糖尿病并发症、提高患者生活质量具有重要意义。人参是我国名贵中药材,素有“百草之王”之美誉。近年来人参在糖尿病预防和治疗中的应用受到广泛关注。人参多糖、人参糖肽以及人参皂苷均被发现具有降血糖活性<sup>[4-6]</sup>。人参皂苷 Compound K(CK)作为人参二醇型皂苷的肠内菌代谢产物,被认为是人参皂苷吸收入血、发挥药效的主要活性物质<sup>[7]</sup>,但其作用机制尚未明确。本研究应用人参皂苷 CK 治疗糖尿病小鼠,观察其抗糖尿病活性,探讨其作用机制。

## 材料与方法

### 一、实验动物及分组

36 只雄性 ICR 小鼠,清洁级,体重 $(20 \pm 2)$ g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,饲养于温度 20 ~ 25℃,湿度 40% ~ 70% 的环境。实验动物符

合西安交通大学伦理委员会关于实验动物福利和伦理学的要求。

ICR 小鼠按完全随机法分为对照组,糖尿病组,人参皂苷 CK100、200 mg/kg 体重治疗组(治疗 1、2 组),二甲双胍组,p38MAPK 通路激动剂 P79350 干预组,每组 6 只小鼠。除对照组外,其余 5 组均采用高糖高脂饲料(66.5% 常规饲料,15% 猪油,15% 蔗糖,3% 胆固醇,1% 胆酸盐,0.6% 甲基硫氧嘧啶)喂养 2 周后禁食 12 h,再腹腔注射链脲菌素(STZ)40 mg/kg 体重方法制备小鼠糖尿病模型<sup>[8-9]</sup>。注射后继续给予高脂高糖饮食 72 h,再次禁食 12 h,眼眶采血测血糖,以空腹血糖 $\geq 16.7$  mmol/L 视为造模成功。两治疗组于造模第 4 天开始分别给予相应剂量的人参皂苷 CK(四川维克奇生物科技有限公司)灌胃,连续 8 周;P79350 组在每次给予 200 mg/kg 体重人参皂苷 CK 灌胃前 30 min 通过尾静脉注射 P79350(美国 Calbiochem 公司)0.2  $\mu$ g/kg 体重;糖尿病组给予等容积生理盐水灌胃;二甲双胍组给予 50 mg/kg 体重二甲双胍灌胃。

### 二、空腹血糖、血脂和血清胰岛素测定

治疗 8 周后从眼部静脉丛取血,离心收集血清,

测定空腹血糖、空腹血清胰岛素、三酰甘油 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 水平。所有检测试剂盒均购自上海复星长征医学科学有限公司, 按试剂盒说明书操作。胰岛素敏感指数 =  $1/(\text{空腹血糖} \times \text{空腹血清胰岛素})$ 。

### 三、口服葡萄糖耐量试验

治疗 8 周后禁食 12 h, 从眼部取血收集血清, 测血糖含量 (0 min), 之后用 40% 葡萄糖溶液 (2 g/kg 体重) 给小鼠灌胃, 灌胃后 30、60、90、120 min 分别从眼部取血收集血清, 测血糖含量。采用近似梯形面积法计算曲线下面积 ( $\text{AUC}_{0 \sim 120 \text{ min}}$ )<sup>[10]</sup>。

### 四、胰岛组织凋亡信号调节激酶 1 (ASK1)、磷酸化 ASK1 (p-ASK1)、p38、p-p38 蛋白表达检测

治疗 8 周后处死小鼠, 取胰岛组织, 研磨、裂解、离心提取胰岛组织总蛋白, 常规行蛋白质印迹法检测 ASK1、p-ASK1、p38、p-p38 蛋白表达, 以  $\beta$ -actin 为内参。兔抗小鼠 ASK1、p-ASK1、p38、p-p38、 $\beta$ -actin 多抗均购自 Abcam 公司, 工作浓度均为 1:800, 山羊抗兔 IgG 购自 Abcam 公司, 工作浓度 1:2 000。最后 ECL 发光, X 胶片暗室曝光、显影。以目的条带与内参条带灰度值比表示蛋白相对表达量。

### 五、胰岛组织 ASK1 mRNA 表达检测

取 200 mg 胰岛组织, 应用 Qiagen RNeasy mini 试剂盒 (Qiagen 公司) 提取总 RNA, High-Capacity cDNA Reverse Transcription 试剂盒 (Applied Biosystems 公司) 逆转录成 cDNA, 实时定量 PCR 法检测 ASK1 mRNA 表达量。ASK1 正义引物 5'-CGTG-GACTTCTGGATGGATT-3', 反义引物 5'-GACCTGCT-TGCTCAGGTCTC-3', 扩增产物 499 bp; 内参  $\beta$ -actin

正义引物 5'-GTGGGGCGCCCCAGGCACCA-3', 反义引物 5'-CTCCTTAATGTCACGCACGATTTTC-3', 扩增产物 540 bp。引物由深圳华大基因公司合成。PCR 反应: 94℃ 5 min, 94℃ 45 s, 55℃ 45 s, 72℃ 45 s, 35 个循环。由 PCR 仪自带软件获取 Ct 值, 应用公式  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  计算 mRNA 相对表达量。  $\Delta\Delta\text{Ct} = \Delta\text{Ct}_{\text{目的基因}} - \Delta\text{Ct}_{\text{对照基因}}$ 。

### 六、统计学处理

采用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析。实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 方差分析采用  $F$  检验, 方差齐性资料应用 LDS 法, 方差不齐资料采用秩和检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、小鼠空腹血糖、血脂、血清胰岛素水平及胰岛素敏感指数的变化

糖尿病组小鼠的空腹血糖、TG、TC 水平均显著高于对照组, 而血 HDL-C、空腹血清胰岛素水平及素胰岛素敏感指数均显著低于对照组, 差异有统计学意义 (表 1)。两治疗组空腹血糖、TG、TC 水平均较糖尿病组显著下降, 而空腹血清胰岛素水平和胰岛素敏感指数均显著升高, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$  或  $< 0.01$ )。治疗 2 组的空腹血糖显著低于治疗 1 组, 而胰岛素敏感指数显著高于治疗 1 组, 差异均有统计学意义 ( $P$  值均  $< 0.05$ )。P79350 组小鼠的空腹血糖、TG、TC 水平均显著高于治疗 2 组, 而血 HDL-C、空腹血清胰岛素水平及素胰岛素敏感指数均显著低于治疗 2 组, 差异均有统计学意义 ( $P$  值均  $< 0.05$ , 表 1)。二甲双胍组的血糖、血脂、血清胰岛素水平及胰岛素敏感指数与治疗 2 组的差异均无统计学意义。

表 1 各组小鼠血糖、血脂和血清胰岛素的变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	只数	空腹血糖 (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	血清胰岛素 (mmol/L)	胰岛素敏感指数
对照组	6	6.80 ± 0.90	0.80 ± 0.09	2.40 ± 0.57	1.20 ± 0.19	16.21 ± 0.91	-3.71 ± 0.84
糖尿病组	6	28.31 ± 3.40 <sup>b</sup>	1.90 ± 0.28 <sup>b</sup>	5.00 ± 0.72 <sup>b</sup>	0.50 ± 0.08 <sup>b</sup>	9.01 ± 1.70 <sup>a</sup>	-6.42 ± 0.76 <sup>b</sup>
治疗 1 组	6	17.90 ± 2.91 <sup>ce</sup>	1.20 ± 0.11 <sup>c</sup>	3.21 ± 0.55 <sup>c</sup>	0.84 ± 0.17 <sup>c</sup>	13.70 ± 0.81 <sup>c</sup>	-4.91 ± 0.69 <sup>ce</sup>
治疗 2 组	6	12.02 ± 1.81 <sup>c</sup>	0.97 ± 0.09 <sup>c</sup>	2.90 ± 0.49 <sup>c</sup>	0.91 ± 0.08 <sup>c</sup>	15.12 ± 1.93 <sup>c</sup>	-4.33 ± 0.46 <sup>d</sup>
二甲双胍组	6	12.87 ± 2.61	1.09 ± 0.11	3.08 ± 0.27	0.87 ± 0.08	14.97 ± 1.27	-4.42 ± 0.35
P79350 组	6	21.15 ± 2.93 <sup>c</sup>	1.52 ± 0.18 <sup>c</sup>	4.25 ± 0.39 <sup>c</sup>	0.62 ± 0.13 <sup>c</sup>	10.86 ± 1.18 <sup>c</sup>	-5.17 ± 0.46 <sup>c</sup>
$F$ 值		36.834	32.157	8.472	23.457	7.543	4.754
$P$ 值		0.002	0.012	0.018	0.008	0.028	0.011

注: 与对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$ ; 与糖尿病组比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$ ; 与治疗 2 组比较, <sup>e</sup> $P < 0.05$



## 二、小鼠糖耐量的变化

对照组血糖在给予葡萄糖 30 min 时达峰值,随后逐渐降低,120 min 时基本恢复到正常水平;糖尿病组血糖在 60 min 达峰值,120 min 时仍未恢复正常,均显著高于同时点对照组,差异有统计学意义 ( $F = 59.456, P < 0.05$ , 图 1); 两治疗组、二甲双胍组的血糖在 60 min 达峰值,但均较同时点糖尿病组显著下降,差异有统计学意义 ( $P$  值均  $< 0.05$ ),而治疗 1 组与二甲双胍组的差异无统计学意义,治疗 2 组与二甲双胍组的差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

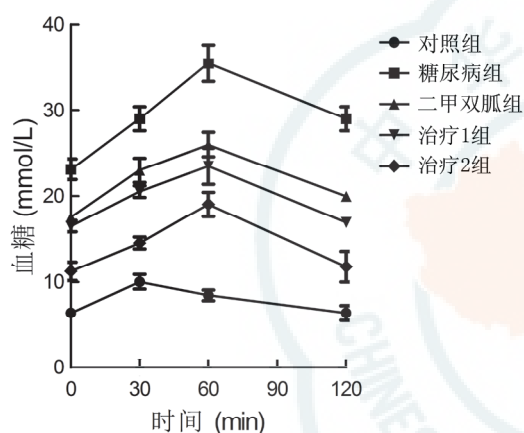


图 1 各组小鼠的葡萄糖耐量曲线

对照组、糖尿病组、治疗 1 组、治疗 2 组、二甲双胍组的  $AUC_{0-120 \text{ min}}$  分别为  $(1\ 050 \pm 57)$ 、 $(2\ 951 \pm 109)$ 、 $(1\ 850 \pm 129)$ 、 $(1\ 450 \pm 137)$ 、 $(2\ 151 \pm 158)$   $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ , 各组间的差异有统计学意义 ( $F = 17.052, P = 0.009$ )。其中糖尿病组、治疗 1 组、治疗 2 组、二甲双胍组均显著大于对照组,治疗 2 组显著小于二甲双胍组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$  或  $< 0.01$ ),而治疗 1 组与二甲双胍组的差异无统计学意义。

## 三、小鼠胰岛组织的 ASK1 mRNA 表达的变化

对照组、糖尿病组、治疗 1 组、治疗 2 组小鼠胰岛组织 ASK1 mRNA 相对表达量分别为  $1.00 \pm 0.07$ 、 $2.52 \pm 0.14$ 、 $1.51 \pm 0.15$ 、 $1.25 \pm 0.08$ , 各组间差异有统计学意义 ( $F = 63.345, P < 0.05$ )。其中糖尿病组、治疗 1 组、治疗 2 组均较对照组显著上调 ( $P$  值均  $< 0.01$ ),治疗 1 组较糖尿病组显著下调 ( $P < 0.05$ ),治疗 2 组与糖尿病组差异无统计学意义。

## 四、小鼠胰岛组织 ASK1、p-ASK1、p38、p-p38 蛋白表达变化

对照组、糖尿病组、治疗 1 组、治疗 2 组小鼠胰岛组织 ASK1、p-ASK1、p38、p-p38 蛋白相对表达量见图 2 及表 2。各组间 ASK1、p38 蛋白表达量的差异均无统计学意义。糖尿病组 p-ASK1 与 p-p38 蛋白表达均较对照组显著上调,两治疗组又均较糖尿病组显著下调,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$  或  $< 0.01$ )。治疗 1 组 p-ASK1、p-p38 蛋白表达仍显著高于对照组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$  或  $< 0.01$ ),而治疗 2 组与对照组差异无统计学意义。



图 2 对照组(1)、糖尿病组(2)、治疗 1 组(3)、治疗 2 组(4)小鼠胰岛组织 ASK1、p-ASK1、p38、p-p38 蛋白表达

## 讨 论

糖尿病是以糖代谢紊乱为主要特征的疾病,除高血糖水平外,常伴有脂代谢异常,而高脂血症的发生又会加剧胰岛素抵抗,导致恶性循环。糖尿病患者的 TC、TG 以及 HDL-C 升高均可以诱发动脉粥样硬化的发生和发展<sup>[11]</sup>。流行病学研究表明,控制糖尿病患者的血糖、血脂异常在临床上意义重大。本研究结果显示,糖尿病小鼠制模成功后,小鼠的空腹血糖、TC、TG 水平均显著升高,与前期报道一致<sup>[12]</sup>。但本研究糖尿病小鼠的 HDL-C 水平显著低于对照组,这与李晔<sup>[10]</sup>、齐密霞等<sup>[13]</sup>的报道一致。然而,也有研究发现糖尿病小鼠 HDL-C 水平仅略低于正常对照组,无显著差异<sup>[9,14]</sup>。还有研究显示糖尿病小鼠 HDL-C 水平显著高于正常对照组<sup>[8,12]</sup>。出现这种现象的原因尚不得而知。

人参皂苷 CK 属于稀有人参皂苷,由于其独特的生物活性已经引起了人们的广泛关注,针对它的科学研究也日益增多,包括糖尿病的治疗<sup>[15-17]</sup>。2012 年,李伟<sup>[18]</sup>报道,人参皂苷 CK 对 2 型糖尿病

表 2 各组小鼠胰岛组织 ASK1、p-ASK1、p38、p-p38 蛋白表达

组别	只数	p-ASK1	ASK1	p-p38	p38
对照组	6	0.39 ± 0.01	0.68 ± 0.01	0.43 ± 0.02	0.59 ± 0.03
糖尿病组	6	0.84 ± 0.03 <sup>b</sup>	0.67 ± 0.08	0.93 ± 0.03 <sup>b</sup>	0.58 ± 0.02
治疗 1 组	6	0.57 ± 0.02 <sup>bc</sup>	0.68 ± 0.04	0.62 ± 0.02 <sup>ad</sup>	0.55 ± 0.01
治疗 2 组	6	0.46 ± 0.02 <sup>d</sup>	0.70 ± 0.05	0.56 ± 0.01 <sup>d</sup>	0.59 ± 0.03
F 值		15.932	1.022	42.112	1.785
P 值		0.003	0.927	0.008	0.843

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ;与糖尿病组比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ,<sup>d</sup> $P < 0.01$

有降血糖作用及肝糖异生的抑制作用。本研究结果显示,人参皂苷 CK 可降低糖尿病小鼠血糖、TC、TG 水平,增加 HDL-C、胰岛素水平和胰岛素敏感指数,改善糖尿病小鼠的糖耐量,疗效与二甲双胍治疗无显著差异,证实人参皂苷 CK 对糖尿病有治疗作用。

p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38MAPK) 信号转导通路是细胞信息传递的重要通路,在细胞凋亡、细胞内蛋白质合成与分泌、细胞分化等过程中发挥重要作用<sup>[19]</sup>。ASK1 是 p38MAPK 通路的上游激酶,参与细胞凋亡过程。在糖尿病方面,p38MAPK 与糖、脂代谢密切相关。p38 可以磷酸化糖原合酶,部分抑制其活性,进而影响糖原的合成。活化的 p38 还能活化转录辅助激活因子 PGC-1 $\alpha$ ,进而激活糖异生关键酶 PEPCK 和 G-6-Pase 的转录,从而上调糖异生作用,这可能是糖尿病状态下糖异生作用较强的原因之一<sup>[20]</sup>。p38MAPK 还能通过调控葡萄糖进入肌细胞内所需的葡萄糖转运载体 GLUT-4 的表达水平而调节糖代谢<sup>[21]</sup>。在脂质代谢方面,p38MAPK 可以抑制脂质合成,还能通过激活 PPAR- $\alpha$  而促进脂质的  $\beta$  氧化<sup>[20]</sup>。已有研究表明,ASK1-p38MAPK 通路参与胰岛损伤诱发的糖尿病发生<sup>[22]</sup>。近期研究又发现 ASK1-p38MAPK 在糖尿病诱发的肾功能损伤中也发挥重要作用<sup>[23]</sup>。本研究结果显示,糖尿病小鼠胰岛组织 ASK1 和 p38 的磷酸化水平较对照组显著升高,而人参皂苷 CK 能够抑制它们的磷酸化,提示人参皂苷 CK 能够阻碍被激活的 ASK1-p38MAPK 通路。进一步的结果显示,p38MAPK 特异性激动剂 P79350 能够减缓人参皂苷 CK 对糖尿病小鼠血糖和血脂水平的抑制作用,同时增强糖尿病小鼠胰岛素敏感指数。因此,人参皂苷 CK 可能是通过抑制胰岛组织 ASK1-p38MAPK 通路抑制凋亡,维持胰岛细胞的数量和功能,增加胰岛素分泌量降低空腹血糖,缓解糖尿病症状。

## 参 考 文 献

[1] Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al. National, regional, and

global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants[J]. Lancet, 2011, 378(9785):31-40.

- [2] 杨雁灵, 窦科峰, 陶开山, 等. 腹腔镜胃袖状切除联合十二指肠空肠转流术治疗 2 型糖尿病[J]. 中华消化外科杂志, 2015, 14(7):580-584. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2015.07.015.
- [3] 赵红梅. 常规重组人胰岛素与生物合成人胰岛素治疗糖尿病临床观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2012, 26(8):788-789.
- [4] Konno C, Murakami M, Oshima Y, et al. Isolation and hypoglycemic activity of panaxans Q, R, S, T and U, glycans of panax ginseng roots[J]. J Ethnopharmacol, 1985, 14(1):69-74.
- [5] Wang BX, Zhou QL, Yang M, et al. Hypoglycemic mechanism of ginseng glycopeptide[J]. Acta Pharmacol Sin, 2003, 24(1):61-66.
- [6] Cho WC, Yip TT, Chung WS, et al. Altered expression of serum protein in ginsenoside re-treated diabetic rats detected by seldi-tof ms[J]. J Ethnopharmacol, 2006, 108(2):272-279.
- [7] Jia L, Zhao Y, Liang XJ. Current evaluation of the millennium phytomedicine-ginseng (ii): Collected chemical entities, modern pharmacology, and clinical applications emanated from traditional chinese medicine[J]. Curr Med Chem, 2009, 16(22):2924-2942.
- [8] 张玲玲, 黄澜, 徐艳峰, 等. 小檗碱对 2 型糖尿病 ICR 小鼠模型的治疗作用[J]. 中国比较医学杂志, 2010, 20(1):23-27. DOI:10.3969/j.issn.1671-7856.2010.01.006.
- [9] 张晓峰, 籍保平, 张红娟, 等. 鸡矢藤提取物对糖尿病小鼠血糖及血脂的影响[J]. 食品科学, 2008, 29(1):292-295.
- [10] 李晔, 籍保平, 郑杰, 等. 夏枯草提取物对链脲菌素致糖尿病 ICR 小鼠血糖及血脂影响[J]. 食品科学, 2006, 27(6):212-215.
- [11] 杨伟. 老年 2 型糖尿病患者体质量指数与胰岛素抵抗及脂代谢异常的相关性研究[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2010, 24(4):414-415.
- [12] 刘芳, 杨华, 周文江, 等. 诱发性 2 型糖尿病小鼠模型与自发性 db/db 小鼠特性的比较[J]. 中国实验动物学报, 2014, 22(6):54-59, 74. DOI:10.3969/j.issn.1005-4847.2014.06.010.
- [13] 齐密霞, 宁花兰, 杨艳芳, 等. 小柴胡汤对 2 型糖尿病小鼠的作用研究[J]. 医药导报, 2014, 33(4):434-438. DOI:10.3870/yybb.2014.04.006.
- [14] 陈汉桂, 郭厚基, 覃艺, 等. 荔枝核提取液对糖尿病小鼠模型型血糖、血脂等相关指标的干预效应[J]. 中国临床康复,

- 2006, 10(7): 79-81. DOI:10.3321/j.issn:1673-8225. 2006. 07.040.
- [15] 于雷, 李成龙, 于珊珊. 人参皂苷 CK 的研究进展[J]. 生物技术通报, 2013, 01:31-35.
- [16] Yoon SH, Han EJ, Sung JH, et al. Anti-diabetic effects of compound K versus metformin versus compound K-metformin combination therapy in diabetic db/db mice [J]. Biol Pharm Bull, 2007, 30(11):2196-2200.
- [17] 安丽萍, 孙汇, 刘艳菊, 等. 人参皂苷 ck 改善 2 型糖尿病大鼠骨骼肌胰岛素抵抗作用. 第三届中国药理学会补益药药理专业委员会学术研讨会. 2013[C].
- [18] 李伟. 人参皂苷 compound K 对 2 型糖尿病的降血糖作用及肝糖异生信号转导通路调控[D]. 吉林大学, 2012.
- [19] 吕元军. P38 MAPK 与糖尿病肾脏疾病研究进展[J]. 医学综述, 2010, 16(15): 2336-2338. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2010.15.032.
- [20] 杨娇, 陈秋. P38 和肝脏糖脂代谢及胰岛素抵抗[J]. 山东医药, 2010, 50(41):114-115. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2010.41.080.
- [21] 曹师承. 运动对大鼠骨骼 PI3K/Akt/mTor 与 MAPK 信号转导途径的影响[D]. 北京:中国医科大学, 2007.
- [22] Yamaguchi K, Takeda K, Kadowaki H, et al. Involvement of ask1-p38 pathway in the pathogenesis of diabetes triggered by pancreatic? cell exhaustion [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1830(6):3656-3663.
- [23] Wang Y, Ji HX, Zheng JN, et al. Protective effect of selenite on renal ischemia/reperfusion injury through inhibiting ASK1-MKK3-p38 signal pathway[J]. Redox Rep, 2009, 14(6):243-250.
- (收稿日期:2015-04-20)  
(本文编辑:屠振兴)

## 《中华胰腺病杂志》第二届编辑委员会成员名单

(以下名单按汉语拼音排列)

### 顾问

曹雪涛 樊代明 陆星华 林三仁 倪泉兴 于金明 田伏洲 屠振兴 郑树森

### 名誉总编辑

赵玉沛

### 总编辑

李兆申

### 副总编辑

陈汝福 郭晓钟 胡先贵 吕农华 李维勤 李 汛 毛恩强 钱家鸣 王兴鹏 王春友 张太平

### 编委

白文元	陈东风	陈 杰	陈其奎	陈汝福	陈卫昌	程树群	旦 增	邓安梅	杜奕奇	房静远	傅德良
高 峰	耿小平	宫爱霞	郭克建	郭 强	郭晓钟	郭学刚	韩树堂	郝建宇	何利平	胡先贵	黄鹤光
黄开红	黄留业	黄永辉	冀 明	贾 林	姜慧卿	金 钢	金修才	金震东	靳大勇	景鸿恩	李 非
李建生	李启勇	李维勤	李 汛	李延青	李兆申	梁廷波	廖 泉	廖 专	令狐恩强	刘变英	刘 杰
刘 荣	刘善荣	刘小伟	刘续宝	刘玉兰	楼文晖	陆建平	吕 宾	吕农华	吕 毅	麻树人	马清涌
毛恩强	梅浙川	聂勇战	聂占国	鹿 勇	钱家鸣	秦成勇	秦叔逵	任建林	任建民	任 旭	邵成浩
沈柏用	石勇铨	时永全	苏秉忠	孙 备	孙诚宜	孙 昊	孙明军	孙思予	唐承薇	田德安	田建明
田宇彬	王邦茂	王春友	王贵齐	王杰军	王伟林	王 雯	王兴鹏	王雪峰	王 铮	韦 红	吴新民
夏 冰	夏时海	熊元治	徐 红	许建明	杨爱明	杨 力	杨尹默	杨云生	姚树坤	殷晓煜	余 梈
虞先濬	袁耀宗	湛先保	张火俊	张澍田	张太平	赵保民	赵永福	郑建明	智发朝	邹晓平	左长京

### 通信编委

柏 愚	蔡全才	陈卫刚	陈幼祥	程 斌	党 彤	丁祥武	丁 震	高 飞	高 军	纪 元	李宏宇
刘改芳	罗 丁	孟文勃	聂时南	牛立志	钱祝银	秦运升	任洪波	邵成伟	王 莉	王 维	王晓艳
徐茂锦	徐 岷	许春芳	许洪伟	薛育政	殷 飞	原丽莉	张 斌	张筱凤	张怡杰	郑 璇	