

延胡索乙素激活Nrf2/ARE途径改善氧化应激缓解高糖诱导的HepG2细胞胰岛素抵抗



叶晓婷¹, 陈晓孩², 徐 霜¹

1. 温州医科大学附属第三医院感染科 (浙江温州 322000)

2. 温州医科大学附属第三医院药学部 (浙江温州 322000)

【摘要】目的 探讨延胡索乙素 (THP) 对高糖诱导 HepG2 细胞胰岛素抵抗 (IR) 的潜在治疗机制。**方法** 以 HepG2 细胞构建 IR 模型, 分为对照组 (CON)、模型组 (HG) 和 THP 干预组 (HG+THP)。检测细胞活力、糖摄取能力及磷酸化 Akt 蛋白水平, 评估 THP 对 HepG2 细胞胰岛素抵抗的缓解作用。通过检测细胞抗氧化酶 [谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT)] 活性、活性氧 (ROS) 及脂质过氧化物 [丙二醛 (MDA)、4-羟壬二酸酯 (4-HNE)] 含量, 评估细胞氧化压力; 通过 Western blot、qPCR 和细胞转染检测 THP 对核转录因子红系 2 相关因子 2 (Nrf2) / 抗氧化响应元件 (ARE) 信号通路相关基因及蛋白表达的影响, 验证 THP 激活 Nrf2/ARE 途径缓解高糖诱导 HepG2 细胞胰岛素抵抗的作用机制。**结果** 与 CON 组相比, HG 组 HepG2 细胞 2-NBDG 摄取量及磷酸化 Akt 蛋白表达显著降低; 此外, HG 组细胞内 ROS 活性增加, GSH-Px、CAT 和 SOD 的酶活力显著下降, MDA 和 4-HNE 含量升高。经 THP 干预处理后, HepG2 细胞氧化应激改善, 摄糖能力恢复。Western blot 结果显示, THP 干预组 Nrf2 及磷酸化 Nrf2 蛋白水平增加, 下游抗氧化基因 NAD(P)H: 醌氧化还原酶 1 (NQO1)、血红素氧合酶 1 (HO-1) 和 CAT 的转录水平也随之增加。沉默 Nrf2 能够抑制 THP 对高糖诱导细胞胰岛素抵抗的治疗作用。**结论** THP 通过激活 Nrf2/ARE 信号通路, 增强 HepG2 细胞抗氧化和摄糖能力, 抑制高糖引起的氧化应激和 IR, 具有开发为治疗 IR 及代谢性疾病药物的潜力。

【关键词】 延胡索乙素; HepG2; 胰岛素抵抗; 核转录因子红系 2 相关因子 2/ 抗氧化响应元件; 氧化应激

【中图分类号】 R966

【文献标识码】 A

Tetrahydropalmatine activates the Nrf2/ARE pathway to alleviate oxidative stress and improve high glucose-induced insulin resistance in HepG2 cells

YE Xiaoting¹, CHEN Xiaohai², XU Shuang¹

1. Department of Infection, The Third Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325200, Zhejiang Province, China

2. Department of Pharmacy, The Third Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325200, Zhejiang Province, China

Corresponding author: XU Shuang, Email: crsxs_9988@163.com

【Abstract】Objective To explore the therapeutic mechanism of tetrahydropalmatine (THP) on high glucose-induced insulin resistance (IR) in HepG2 cells. **Methods** An IR model was

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202410063

基金项目: 温州市级基础性科研项目 (Y2023402)

通信作者: 徐霜, 主治医师, Email: crsxs_9988@163.com

established using HepG2 cells, which were divided into three groups: the control group (CON), the model group (HG), and the THP intervention group (HG+THP). Cell viability, glucose uptake, and phosphorylated Akt levels were detected to, evaluated the alleviating effect of THP on IR in HepG2 cells. Oxidative stress was assessed by measuring antioxidant enzyme activities [glutathione peroxidase (GSH-PX), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT)], reactive oxygen species (ROS) levels, and lipid peroxidation products [malondialdehyde (MDA), 4-hydroxynonenal (4-HNE)]. Western blot, qPCR, and cell transfection were used to detect the impact of THP on the nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)/antioxidant response element (ARE) signaling pathway related genes and protein expression, and verify the mechanism of THP activating the Nrf2/ARE pathway to alleviate IR induced by high glucose. **Results** Compared to CON group, HG group showed lower 2-NBDG uptake and phosphorylated Akt levels, increased intracellular ROS activity, and reduced antioxidant enzyme activities of GSH-PX, CAT and SOD, with higher MDA and 4-HNE levels. THP intervention improved oxidative stress and restored glucose uptake. Western blot revealed increased Nrf2 and phosphorylated Nrf2 protein levels in HG+THP group, along with upregulated transcription levels of downstream antioxidant genes *NAD(P)H: quinine oxidoreductase 1 (Nqo1)*, *heme oxygenase-1 (Ho-1)* and *CAT*. Nrf2 knockdown could inhibit THP's therapeutic effects on the IR induced by high glucose. **Conclusion** THP enhances antioxidant defenses and glucose uptake in HepG2 cells, and alleviates high glucose-induced oxidative stress and IR by activating the Nrf2/ARE pathway, which has the potential to be developed as a drug for the treatment of IR and metabolic diseases.

【**Keywords**】 Tetrahydropalmatine; HepG2; Insulin resistance; Nrf2/ARE; Oxidative stress

胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是肌肉、肝脏、脂肪等外周组织对胰岛素敏感性降低或反应异常的病理状态^[1], 也是肥胖、糖尿病、动脉粥样硬化等代谢疾病的重要风险因素^[2]。氧化应激由有害刺激导致, 表现为活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成与清除失衡^[3-4]。研究表明, 高血糖会升高细胞内 ROS 水平, 引发持续氧化应激, 与 IR 相关代谢疾病密切相关^[5]。因此, 改善氧化应激可能是缓解 IR 的关键, 通过减少 ROS 生成或增强抗氧化能力, 有望干预 IR 相关代谢疾病。

延胡索乙素 (tetrahydropalmatine, THP), 又称四氢巴马丁, 是中药延胡索的主要活性成分之一, 作为多巴胺 D₂ 受体阻滞剂, 具有镇痛、催眠和抗心律失常等药理作用^[6]。近年研究发现, THP 在链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠模型中具有降糖效果, 可能机制包括抑制促炎因子、增强抗氧化能力以及减少胰岛素细胞凋亡^[7]。程连芝等^[8]研究指出, THP 通过 p38/AMP 活化的蛋白质激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 通路抑制小胶质细胞的 M1 极化, 降低糖尿病大鼠体内诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 水平, 减轻炎症反应。此外, THP 还能通过提升谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase,

GSH-Px) 活性, 减轻高糖诱导的 H9c2 心肌细胞凋亡及氧化应激^[9]。THP 在抗细胞氧化应激方面具有显著药理作用, 但其对高糖诱导的 HepG2 细胞 IR 的改善机制尚未明确。本研究旨在探讨 THP 通过调节核转录因子红系 2 相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2) / 抗氧化响应元件 (antioxidant response element, ARE) 通路对高糖诱导的 HepG2 细胞 IR 的作用机制, 为 THP 的临床应用提供参考。

1 材料与方法

1.1 主要药品与试剂

THP (Aladdin, 批号: T101543, 纯度 > 97%); 胰岛素 (美国 SigmaAldrich, 批号: I5523); 4-羟基壬烯醛 (4-hydroxynonenal, 4-HNE, 批号: H268)、丙二醛 (malondialdehyde, MDA, 批号: A003)、过氧化氢酶 (catalase, CAT, 批号: A007)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD, 批号: A001)、GSH-Px (批号: A005) 检测试剂盒均购自南京建成生物工程研究所; DMEM 培养基和胎牛血清购自德国 Gibco; 青霉素/链霉素 (美国 HyClone); 2',7'-二氯二氢荧光素二乙酸酯 (2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate, DCFH-DA, 批号: S0034S)

和 RIPA 细胞裂解液 (批号: P0013C) 购自碧云天; siRNA 试剂盒 (Origene, 批号: SR321100); Stealth RNAi (Origene); Lipofectamine 2000 (美国 Invitrogen, 批号: 11668500); 逆转录试剂盒 (Vazyme, 批号: R233); 抗体 Akt (批号: ab8805)、磷酸化 Akt (批号: ab81283)、Nrf2 (批号: ab62352)、磷酸化 Nrf2 (批号: ab76026) 和内参蛋白 GAPDH (批号: ab8245) 均购自 Abcam; 其他试剂均为分析纯。

1.2 细胞培养与模型构建

HepG2 细胞于 37℃、5% CO₂ 培养箱, 采用低糖 DMEM 培养基 (葡萄糖 1.0 g/L) 补充 10% 胎牛血清及 1% 青霉素/链霉素培养。实验设置 3 组: 正常糖对照组 (CON, 1.0 g/L 葡萄糖)、高糖模型组 (HG, 4.5 g/L 葡萄糖)、THP 干预组 (HG+THP, 高糖培养基 +80 μg/mL THP), 其中 THP 以二甲基亚砜 (dimethyl sulfoxide, DMSO) 溶解并控制终浓度 < 0.1% 以排除溶剂毒性。实验过程中高糖处理持续 24 h, THP 处理持续 6 h。随后以 50 ng/L 胰岛素刺激 30 min, 通过检测荧光葡萄糖类似物 [2-(N-(7-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol-4-yl)amino)-2-deoxyglucose, 2-NBDG] 摄取量、培养基上清液葡萄糖含量及 Akt 磷酸化水平确认模型有效性。

1.3 细胞活力测定

在 96 孔板中培养 HepG2 细胞 24 h 后, 用不同浓度的 THP (0~320 μg/mL) 处理, 培养期间更换为无血清培养基。持续不同时间后, 每孔加入 100 μL 的 MTT 溶液 (0.5 mg/mL), 置于培养箱中孵育 4 h。去除培养基, 向每孔加入 150 μL 的 DMSO, 使用酶标仪测定 570 nm 的吸光值。

1.4 糖摄取测定

将 HepG2 细胞接种于 96 孔黑透板中, 密度为 1×10^4 个/孔。细胞达到 80%~90% 融合后, 更换含有 100 μmol/L 2-NBDG 的无血清 MEM 进行孵育 30 分钟。PBS 洗涤 3 次后, 使用荧光微板读取器测定荧光强度 (E_x/E_m : 488/520 nm)。对于上清液收集, 细胞在 80%~90% 融合时, 进行药物预处理 4 h 后收集上清液, 依据南京建成葡萄糖测定试剂盒说明测量葡萄糖浓度。

1.5 ROS含量测定

使用荧光染料 DCFH-DA 测定 ROS 含量。细胞处理后, 收集于离心管中, 用 10 μmol/L 的 DCFH-DA 染料避光孵育 20 min。无血清 MEM 清洗三次后, PBS 重悬细胞, 酶标仪测定细胞中 ROS 的荧光值 (激发波长 488 nm, 发射波长 525 nm)。

1.6 细胞转染

使用 siRNA 试剂盒对 HepG2 细胞 Nrf2 敲降, 所用 siRNA 序列为 SR321100A-AUUGAUGUUU CUGAUCUAUCACUTT。使用 Stealth RNAi 作为阴性对照 (siCont)。HepG2 细胞种于 6 孔板中, 融合率至 80% 用于细胞转染。饥饿 6 h 后, 利用 Lipofectamine 2000 将 siRNA 转染细胞。孵育 48 h 后, 通过 Western blotting 检测 Nrf2 蛋白的表达水平。

1.7 qPCR

细胞经 PBS 冲洗 3 遍, 加入 TRIzol 试剂提取 RNA 并测量浓度。采用逆转录试剂盒将 mRNA 逆转录为 cDNA。使用 SYBR Green 荧光染料进行 qPCR 分析以确定目的基因表达水平。引物由 DynaScience (上海) 合成, 引物序列见表 1。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算目的基因相对表达量。

表1 引物序列

Table 1. Primer sequence

基因	正向序列	反向序列
<i>Cat</i>	ACTGTTGCTGGAGAATCGGG	AGGACGTAGGCTCCAGAACT
<i>Nqo1</i>	AGGATGGGAGGTACTCGAATC	AGGCGTCCTTCTTATATGCTA
<i>Ho-1</i>	CCTTCTTCACCTTCCCAAC	GCCTCTTCTATCACCTCTG
<i>β-actin</i>	AGCGAGCATCCCCAAAGTT	GGGCACGAAGGCTCATCATT

1.8 Western blotting

细胞经 PBS 冲洗 3 次后, 加入 RIPA 细胞裂解液, 置于冰上裂解 30 min, BCA 法测定裂解液蛋白含量, 经 SDS-PAGE 电泳, 转膜、封闭、孵育一抗 (稀释比例 1:1 000) 和二抗 (稀释比例

1:5 000)、曝光显影。检测 Akt、磷酸化 Akt、Nrf2、磷酸化 Nrf2 和内参蛋白 GAPDH 的表达水平。

1.9 统计学分析

使用 GraphPad Prism 9 软件进行数据统计学分析。实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用

单因素方差分析。实验数据取自 3 次以上独立实验，取平均值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 THP对HepG2细胞活力的影响

评估不同浓度 (0~320 $\mu\text{g/mL}$) 和处理时间 (0~48 h) THP 对 HepG2 细胞活力的影响 (图1A)。结果显示, THP 浓度低于 80 $\mu\text{g/mL}$ 时, 细胞活力与对照组相比无显著变化; 而当浓度超过 160 $\mu\text{g/mL}$ 时, 细胞存活率显著降低 ($P<0.05$)。以 80 $\mu\text{g/mL}$ 的 THP 处理 12 h 对细胞活力无明显影响, 但延长至 24 h 显著降低活力 (图 1B,

$P<0.05$)。故选用 80 $\mu\text{g/mL}$ 、处理 12 h 继续后续实验。

2.2 THP缓解高糖诱导的HepG2细胞胰岛素抵抗

用高糖 (4.5 g/L) 处理 HepG2 细胞 24 h 建立胰岛素抵抗模型, 并于 HG+THP 组中添加 80 $\mu\text{g/mL}$ 的 THP 处理 6 h。高糖组细胞的 2-NBDG 摄取量显著下降 ($P<0.05$), 上清液中葡萄糖含量升高; THP 干预显著提升 2-NBDG 摄取 ($P<0.05$), 降低上清液葡萄糖水平 ($P<0.05$)。此外, 高糖处理显著降低了细胞内 p-Akt 蛋白水平 ($P<0.05$), 而 THP 显著改善此现象, 表明其对胰岛素信号通路的抑制具有缓解作用。具体见图 2。

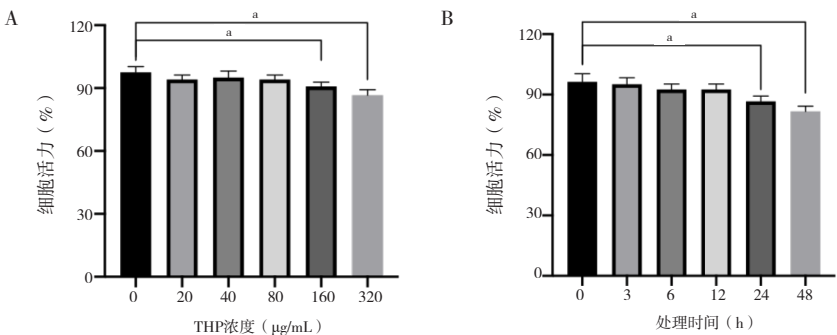


图1 THP对HepG2细胞活力的剂量与时间依赖性影响 ($n=3$)

Figure 1. Dose- and time-dependent effects of THP on HepG2 cell viability ($n=3$)

注: A. 不同浓度THP处理24 h对细胞活力的影响; B. 不同时间下80 $\mu\text{g/mL}$ THP对细胞活力的影响; * $P<0.05$ 。

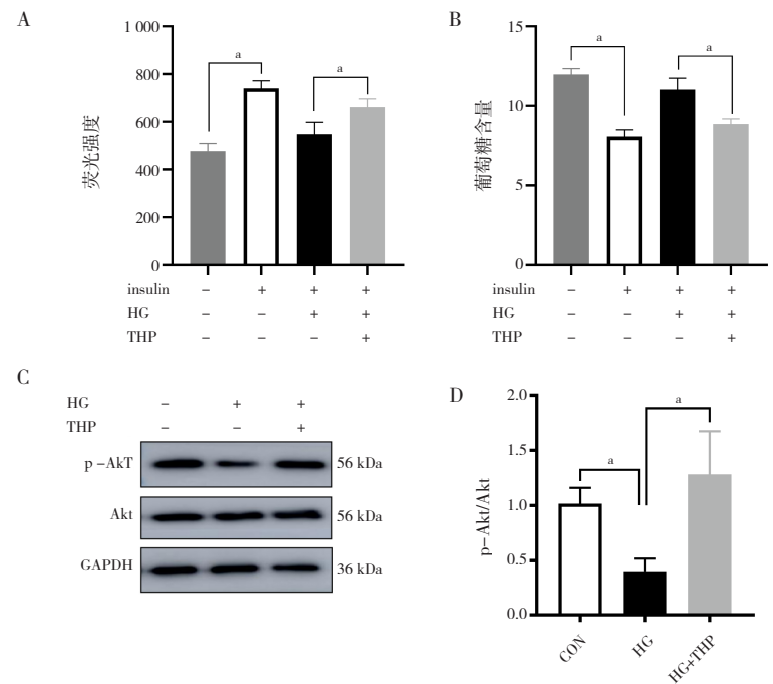


图2 THP对高糖诱导的HepG2细胞胰岛素抵抗的影响 ($n=3$)

Figure 2. Effect of THP on high glucose-induced insulin resistance in HepG2 cells ($n=3$)

注: A. 胰岛素刺激细胞30 min后2-NBDG荧光量; B. 培养基上清液中葡萄糖含量; C. Akt和p-Akt蛋白条带; D. p-Akt的定量分析; * $P<0.05$ 。

2.3 THP缓解高糖诱导的HepG2细胞氧化应激

与 CON 组相比, 高糖处理显著降低了细胞内 GSH-Px 活性, 且细胞内 ROS 含量显著升高 ($P<0.05$); 而 THP 处理后, 显著增强 GSH-Px 活性并抑制 ROS 积累 ($P<0.05$)。同样, 与 CON 组相比, HG 组细胞中 MDA 和 4-HNE 含量明显增加 ($P<0.05$); 而经 THP 处理后, 细胞内脂质过氧化物堆积显著减少 ($P<0.05$), 表明其能有效减轻高糖引起的细胞氧化应激。具体见图 3。

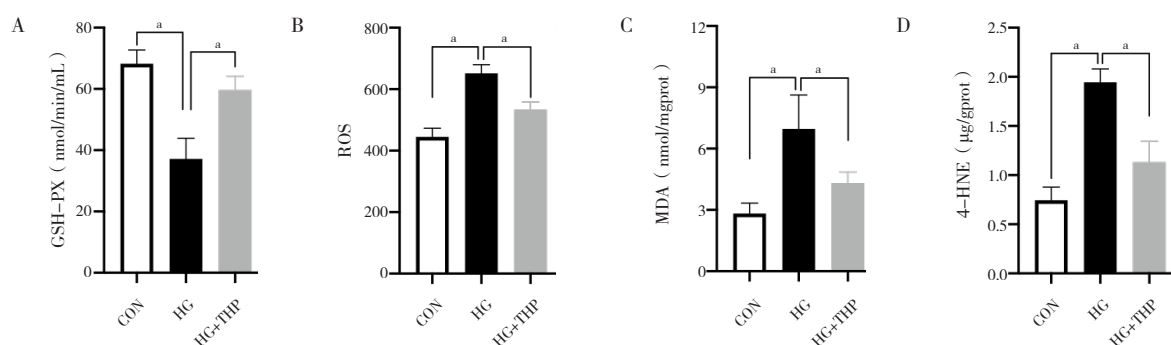


图3 THP对高糖诱导的HepG2细胞氧化应激的影响 ($n=3$)

Figure 3. Effect of THP on high glucose-induced oxidative stress in HepG2 cells ($n=3$)

注: A. GSH-Px活性; B. ROS荧光值; C. MDA含量; D. 4-HNE含量; $^*P<0.05$ 。

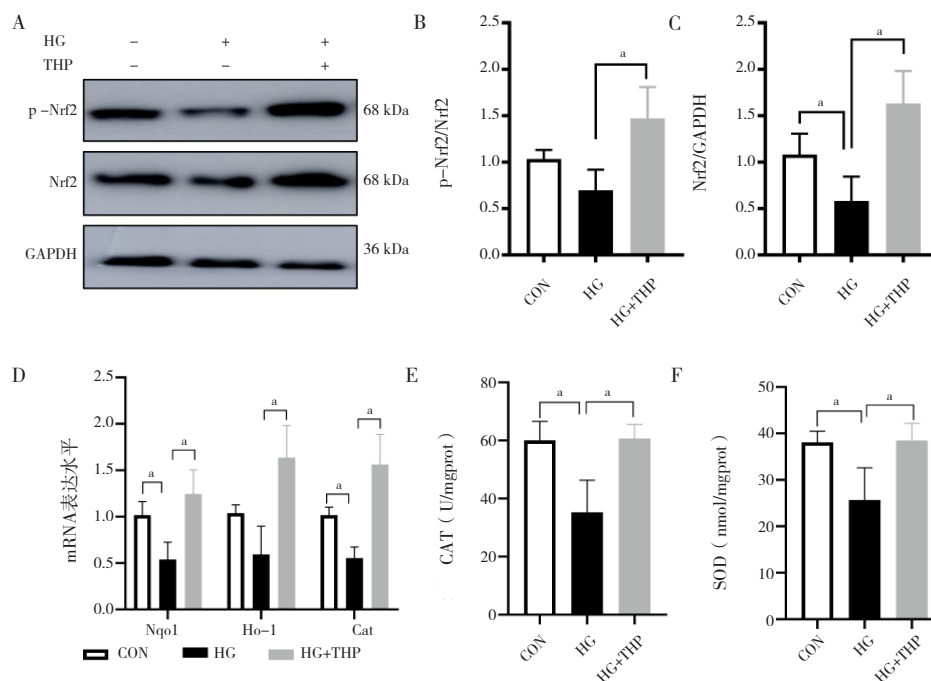


图4 THP对Nrf2/ARE信号通路的调控作用 ($n=3$)

Figure 4. Regulation of the Nrf2/ARE signaling pathway by THP ($n=3$)

注: A. p-Nrf2和Nrf2蛋白条带; B和C. p-Nrf2和Nrf2的定量分析; D. NQO1、HO-1和CAT基因转录水平变化; E. CAT活力; F. SOD活力; $^*P<0.05$ 。

2.5 沉默Nrf2减弱THP改善IR的作用效果

为验证 Nrf2/ARE 信号的关键作用,通过 siRNA 敲降 Nrf2。敲降后, HepG2 细胞内 Nrf2 和 p-Nrf2 蛋白表达显著降低 ($P<0.05$), 且 THP 处理无法恢复高糖诱导的 p-Akt 蛋白水平, 表达减少。同时, 敲降 Nrf2 使 THP 干预的细胞糖摄取能力远低于对照组 (无 siRNA 处理, $P<0.05$), 表明 THP 缓解

高糖诱导的细胞 IR 的作用消失。具体见图 5。

此外, 敲降 Nrf2 后细胞 GSH-Px 活性下降, ROS 水平显著上升 ($P<0.05$), 且 THP 干预无法有效清除 ROS; 敲降 Nrf2 的细胞内 MDA 和 4-HNE 含量维持在较高水平。这些结果表明, THP 缓解高糖诱导的氧化应激是由 Nrf2/ARE 通路介导的。具体见图 6。

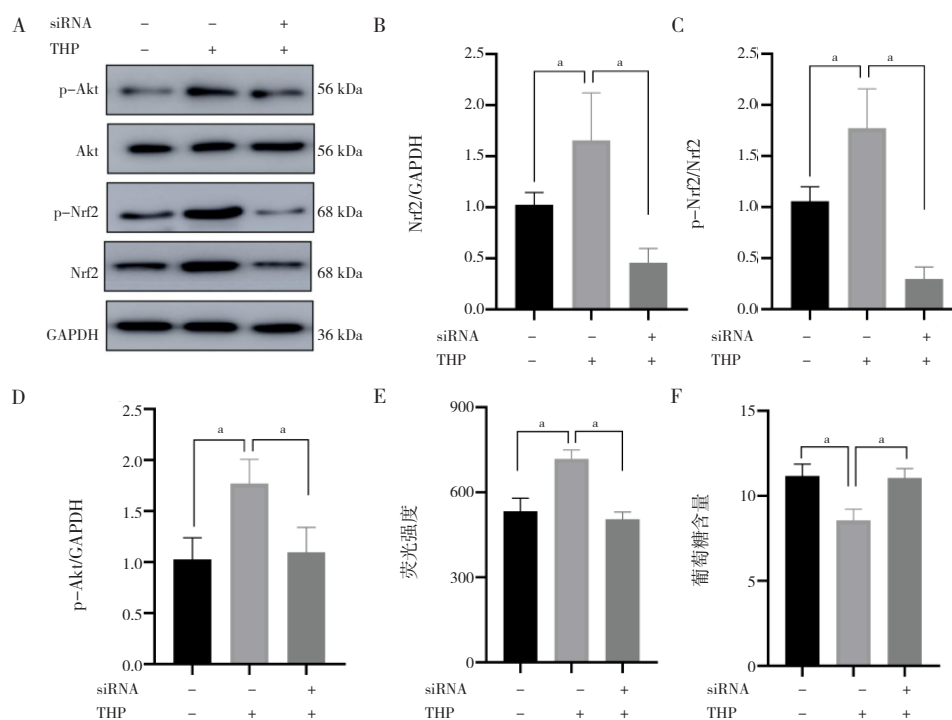


图5 THP改善胰岛素抵抗依赖Nrf2信号通路

Figure 5. THP improves insulin resistance via Nrf2 signaling pathway

注: A. p-Akt、Akt、p-Nrf2和Nrf2蛋白条带; B~D. Nrf2、p-Nrf2和p-Akt的定量分析; E.胰岛素刺激细胞30 min后2-NBDG荧光量; F. 培养基上清液中葡萄糖含量; * $P<0.05$ 。

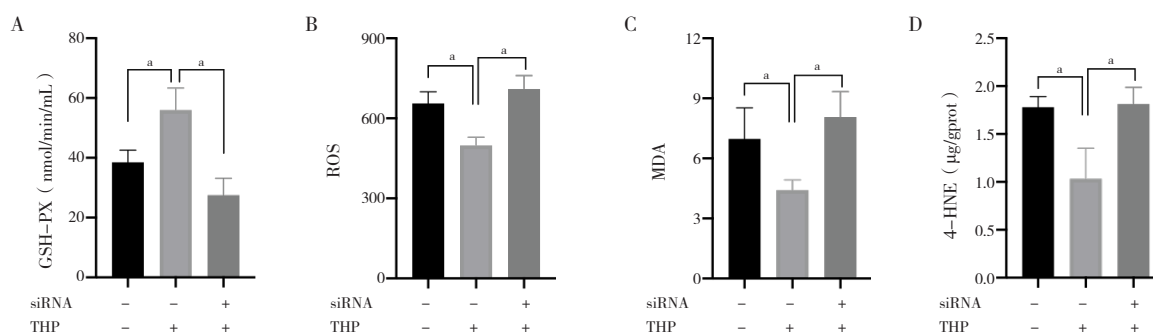


图6 敲降Nrf2时THP无法缓解细胞氧化应激 ($n=3$)

Figure 6. THP fails to alleviate cellular oxidative stress when knocking down Nrf2 ($n=3$)

注: A. GSH-Px活力; B. ROS荧光值; C. MDA含量; D. 4-HNE含量; * $P<0.05$ 。

3 讨论

胰岛素抵抗是肥胖症和 2 型糖尿病的关键病理机制之一, 它不仅驱动代谢紊乱, 还可能导致慢性炎症和组织损伤^[10]。近年来, 越来越多的

研究揭示氧化应激在胰岛素抵抗的发生和发展中起着核心作用, 这种应激状态源于 ROS 的过量产生与抗氧化防御系统的失衡^[11-12]。在生理状态下, 胰岛素与其受体结合后, 会引发受体自磷酸化, 并激活胰岛素受体底物的酪氨酸磷酸化, 随

后通过 PI3K-AKT 信号通路传递葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter, GLUT) 的摄糖信号, 从而促进细胞内葡萄糖的摄取和利用^[13]。然而, 氧化应激会导致机体氧化还原平衡严重失调, 过量 ROS 无法被及时清除, 这不仅抑制了关键信号通路如蛋白激酶 C 和 C-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal protein kinase, JNK) 的调节功能, 还通过激活炎症通路如 I κ B 激酶 (I κ B kinase, IKK) / 核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 和细胞内钙信号转导等机制, 进一步引发胰岛素信号传导异常, 导致胰岛素受体底物功能和 GLUT 转运受抑制, 最终促进胰岛素抵抗的发生^[14-15]。

已有研究表明, THP 能够通过调控关键信号通路 [包括促分裂原活化蛋白质激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、JNK 和 NF- κ B], 有效增强抗氧化能力并改善代谢紊乱。例如, 在糖尿病相关模型中, THP 被证明能调节 PI3K/AKT/GSK-3 β 信号通路, 通过增加葡萄糖转运体 GLUT-4 的表达和提高抗氧化酶活性, 从而缓解肝胰岛素抵抗; 同时, THP 抑制 MAPK (如 JNK) 和 NF- κ B 的激活, 减轻氧化应激和炎症反应^[6, 16-17]。然而, 目前针对 THP 在高糖环境下对肝脏胰岛素信号受损的影响尚无相关研究。本研究通过高糖诱导的 HepG2 细胞胰岛素抵抗模型, 发现 THP 干预能显著改善高糖引起的细胞摄糖能力下降, 增加胰岛素信号通路中 p-Akt 蛋白表达, 维持细胞的氧化还原稳态。GSH-Px 是广泛存在于体内的重要抗氧化酶, 能够将有毒过氧化物转化为无毒产物, 保护细胞免受脂质过氧化物 (如 MDA 和 4-HNE) 的损害^[18-19]。研究结果显示, THP 能够提高 HepG2 细胞内 GSH-Px 活性, 显著减少 ROS 活性及脂质过氧化产物的积累, 表明 THP 可能通过恢复抗氧化系统平衡来减少高糖引发的氧化应激。有研究表明, THP 通过增强抗氧化酶活力, 降低 MDA 含量, 显著增强了链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠的抗氧化能力并维持机体摄糖能力^[8], 这与本研究结果相一致。

Nrf2/ARE 是经典的抗氧化信号通路, 能够调控多种抗氧化酶和 II 相解毒酶的表达, 从而缓解氧化应激对机体的损害^[20]。已有研究表明, Nrf2 的激活有助于改善高脂饮食诱导的肝脏代谢紊乱和胰岛素抵抗^[21]。研究表明, Nrf2/ARE 途径是多种降糖天然产物发挥药效作用的重要靶点。Ding

等^[22]发现, 在高糖诱导的 T2DM HepG2 细胞中, Ellagic acid (EA) 通过 miR-223 介导的 Keap1-Nrf2 激活改善 HepG2 细胞氧化应激和胰岛素抵抗。本研究结果表明, THP 能增加 Nrf2 和其磷酸化形式 p-Nrf2 的表达, 同时上调 Nqo1、Ho-1 和 Cat 等下游靶基因的表达, 显著提高抗氧化酶 GSH-Px、SOD 和 CAT 的活性。这些结果表明, THP 可通过激活 Nrf2/ARE 信号通路, 减少高糖诱导的 ROS 和脂质过氧化产物的积累。当使用 siRNA 沉默 Nrf2 时, THP 缓解高糖诱导的 HepG2 细胞胰岛素抵抗的效果消失, 进一步证明 Nrf2/ARE 信号通路在 THP 作用机制中的核心地位。此外, THP 的抗氧化效果不仅限于减少 ROS 的生成, 还涉及多靶点、多通路的协同作用。这为开发基于 THP 的天然抗氧化剂提供了新的思路, 有望在治疗胰岛素抵抗、肥胖症、糖尿病等代谢疾病中发挥更大的作用。

综上所述, 本研究揭示了 THP 通过激活 Nrf2/ARE 信号通路, 增强 HepG2 细胞的抗氧化能力, 抑制高糖诱导的氧化应激和胰岛素抵抗的机制, 为 THP 作为代谢性疾病的潜在治疗药物提供了依据和理论基础。未来的研究将聚焦于 THP 在动物模型中的疗效验证及临床应用前景, 以推动其在代谢疾病治疗领域的进一步开发。

参考文献

- 1 宁春妹, 赵颖, 安佳秀, 等. 动物胰岛素抵抗的发生机制及治疗[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2022, 657(21): 23-29. [Ning CM, Zhao Y, An JX, et al. Mechanism and treatment of insulin resistance in animals[J]. Heilongjiang Animal Science and Veterinary Medicine, 2022, 657(21): 23-29.] DOI: [10.13881/j.cnki.hljxmsy.2022.03.0081](https://doi.org/10.13881/j.cnki.hljxmsy.2022.03.0081).
- 2 唐东旭, 黄钟鸣, 栾雨婷, 等. 非酒精性脂肪肝患者合并 2 型糖尿病的危险因素分析[J]. 中国现代医生, 2020, 58(6): 26-29. [Tang DX, Huang ZM, Luan YT, et al. Analysis of risk factors of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) complicated with type 2 diabetes mellitus(T2DM)[J]. China Modern Doctor, 2020, 58(6): 26-29.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTOTAL-ZDYS202006007.htm>.
- 3 Rives C, Fougerat A, Ellero-Simatos S, et al. Oxidative stress in NAFLD: role of nutrients and food contaminants[J]. Biomolecules, 2020, 10(12): 1702. DOI: [10.3390/biom10121702](https://doi.org/10.3390/biom10121702).
- 4 Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, et al. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes[J]. J Physiol Pharmacol, 2019, 70(6). DOI: [10.26402/jpp.2019.6.01](https://doi.org/10.26402/jpp.2019.6.01).
- 5 Besse-Patin A, Estall JL. An intimate relationship between ROS

- and insulin signalling: implications for antioxidant treatment of fatty liver disease[J]. *Int J Cell Biol*, 2014, 2014: 519153. DOI: [10.1155/2014/519153](https://doi.org/10.1155/2014/519153).
- 6 王安铸, 马晓昌. 延胡索乙素的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(4): 1927–1929. [Wang AZ, Ma XC. Research progress of tetrahydropalmatine[J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2020, 35(4): 1927–1929.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/zgyxyb202004081>.
- 7 宋亚刚, 白明, 苗明三. 延胡索乙素对链脲佐菌素致糖尿病大鼠的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(8): 3837–3841. [Song YG, Bai M, Miao MS. Effects of tetrahydropalmatine on streptozotocin-induced diabetes rats[J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2020, 35(8): 3837–3841.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/zgyxyb202008012>.
- 8 程连芝, 周家梅, 马俊龙, 等. 延胡索乙素通过抑制 p38 MAPK 信号通路介导的小胶质细胞活化改善糖尿病大鼠神经病理性疼痛 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(9): 2533–2540. [Cheng LZ, Zhou JM, Ma JL, et al. Tetrahydropalmatine alleviated diabetic neuropathic pain by inhibiting activation of microglia via p38 MAPK signaling pathway[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2022, 47(9): 2533–2540.] DOI: [10.19540/j.cnki.cjcm.20220119.702](https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcm.20220119.702).
- 9 蹇明辉, 陈文明, 张怡. 延胡索乙素对高糖诱导 H9c2 细胞凋亡和氧化应激的抑制作用 [J]. 遵义医科大学学报, 2022, 45(3): 317–321. [Jian MH, Chen WM, Zhang Y. Inhibitory effect of l-tetrahydropalmatine on apoptosis and oxidative stress of H9c2 cells induced by high glucose[J]. *Journal of Zunyi Medical University*, 2022, 45(3): 317–321.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/zyykdxb202203007>.
- 10 Brown AE, Walker M. Genetics of insulin resistance and the metabolic syndrome[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2016, 18(8): 75. DOI: [10.1007/s11886-016-0755-4](https://doi.org/10.1007/s11886-016-0755-4).
- 11 Khalid M, Alkaabi J, Khan M, et al. Insulin signal transduction perturbations in insulin resistance[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8590. DOI: [10.3390/ijms22168590](https://doi.org/10.3390/ijms22168590).
- 12 Kasai S, Kokubu D, Mizukami H, et al. Mitochondrial reactive oxygen species, insulin resistance, and Nrf2-mediated oxidative stress response—toward an actionable strategy for anti-aging[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(10): 1544. DOI: [10.3390/biom13101544](https://doi.org/10.3390/biom13101544).
- 13 Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies[J]. *Diabetes Metab J*, 2022, 46(1): 15–37. DOI: [10.4093/dmj.2021.0280](https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0280).
- 14 Hartogh DJD, MacPherson R, Tsiani E. Muscle cell palmitate-induced insulin resistance, JNK, IKK/NF- κ B, and STAT3 activation are attenuated by carnosic and rosmarinic acid[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2025, 50: 1–14. DOI: [10.1139/apnm-2024-0302](https://doi.org/10.1139/apnm-2024-0302).
- 15 Ozcan L, Tabas I. Calcium signalling and ER stress in insulin resistance and atherosclerosis[J]. *J Intern Med*, 2016, 280(5): 457–464. DOI: [10.1111/joim.12562](https://doi.org/10.1111/joim.12562).
- 16 Yin X, Liu Z, Wang J. Tetrahydropalmatine ameliorates hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease by switching lipid metabolism via AMPK-SREBP-1c-Sirt1 signaling axis[J]. *Phytomedicine*, 2023, 119: 155005. DOI: [10.1016/j.phymed.2023.155005](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155005).
- 17 Singh S, Ghosh P, Sharma S, et al. Tetrahydropalmatine from medicinal plants activates human glucokinase to regulate glucose homeostasis[J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2024, 71(2): 295–313. DOI: [10.1002/bab.2541](https://doi.org/10.1002/bab.2541).
- 18 Handy DE, Loscalzo J. The role of glutathione peroxidase-1 in health and disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 188: 146–161. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2022.06.004](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.06.004).
- 19 李湘, 陈丹丹. 还原型谷胱甘肽辅助治疗 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的疗效观察 [J]. 中国现代医生, 2014, 52(34): 52–57. [Li X, Chen DD. Curative effect of reduced glutathione on type 2 diabetes mellitus complicated with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *China Modern Doctor*, 2014, 52(34): 52–57.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/zwkjzml-yyws201434016>.
- 20 Li S, Eguchi N, Lau H, et al. The role of the Nrf2 signaling in obesity and insulin resistance[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6973. DOI: [10.3390/ijms21186973](https://doi.org/10.3390/ijms21186973).
- 21 Uruno A, Matsumaru D, Ryoke R, et al. Nrf2 suppresses oxidative stress and inflammation in app knock-in Alzheimer's disease model mice[J]. *Mol Cell Biol*. 2020, 40(6): e00467–19. DOI: [10.1128/MCB.00467-19](https://doi.org/10.1128/MCB.00467-19).
- 22 Ding X, Jian T, Wu Y, et al. Ellagic acid ameliorates oxidative stress and insulin resistance in high glucose-treated HepG2 cells via miR-223/keap1-Nrf2 pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 110: 85–94. DOI: [10.1016/j.biopha.2018.11.018](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.11.018).

收稿日期: 2024 年 10 月 25 日 修回日期: 2024 年 12 月 11 日
本文编辑: 李 阳 钟巧妮