

## 白藜芦醇对糖尿病及其并发症作用机制的研究进展

卢佳倩<sup>1#</sup>, 赵耀鑫<sup>1#</sup>, 刘晓彤<sup>1</sup>, 薛稳来<sup>1</sup>, 李赫宇<sup>2</sup>, 赵玲<sup>1\*</sup>

1. 武汉轻工大学 生物与制药工程学院, 湖北 武汉 430023

2. 天津市益倍建生物技术有限公司, 天津 300457

**摘要:** 白藜芦醇是一种天然植物抗毒素, 广泛存在于多种植物中。白藜芦醇对糖尿病及其并发症的药理作用机制多样, 包括激活 SIRT1 和 AMPK 等增加胰岛素敏感性, 改善胰岛素抵抗; 激活 Akt 通路、增加 GLUT2 的表达以及抑制 PDK, 影响糖代谢进程降低血糖水平; 激活 SIRT1 蛋白、PGC-1 $\alpha$  蛋白以及参与线粒体途径, 促进 SOD1 的生成、降低 ROS 的表达以及减少线粒体凋亡, 减少胰岛  $\beta$  细胞的氧化应激损伤; 也能通过激活 AMPK 通路、PPAR $\alpha$  通路以及下调 VEGF 受体 Flk-1 的表达改善糖尿病肾病, 抑制 NF- $\kappa$ B 而改善糖尿病性肝损伤和糖尿病视网膜病变等。综述了近 5 年来白藜芦醇对糖尿病及其并发症作用机制的研究进展, 为进一步研究开发提供参考。

**关键词:** 白藜芦醇; 糖尿病; 糖尿病并发症; 胰岛素抵抗; 作用机制

**中图分类号:** R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2018) 02 - 0334 - 06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.02.034

## Research progress on mechanism of resveratrol on diabetes and diabetic complications

LU Jiaqian<sup>1</sup>, ZHAO Yaoxin<sup>1</sup>, LIU Xiaotong<sup>1</sup>, XUE Wenlai<sup>1</sup>, LI Heyu<sup>2</sup>, ZHAO Ling<sup>1</sup>

1. College of Biological and Pharmaceutical Engineering, Wuhan Polytechnic University, Wuhan 430023, China

2. Tianjin Ubasic Health Nutrition Co. Ltd., Tianjin 300457, China

**Abstract:** Resveratrol is a natural phytoalexin that exists widely in many plants. Resveratrol has a variety of mechanism of action on diabetes and its complications. Firstly, resveratrol activates SIRT1 and AMPK, increases insulin sensitivity and improves insulin resistance. Secondly, resveratrol activates the Akt pathway, increases the expression of GLUT2 and inhibits PDK, and affects the glucose metabolism process to reduce the blood glucose level. Resveratrol can activate SIRT1 protein and PGC-1 $\alpha$  protein, and participate in mitochondrial pathway, promote SOD1 production, reduce ROS expression, reduce mitochondrial apoptosis and reduce oxidative stress damage of pancreatic  $\beta$ -cells. On the one hand, resveratrol can also improve the diabetic nephropathy by activating the AMPK pathway, PPAR $\alpha$  pathway and down-regulating the expression of VEGF receptor Flk-1. In addition, resveratrol can inhibit NF- $\kappa$ B, improve diabetic liver injury and diabetic retinopathy. In this paper, the progress of resveratrol on the mechanism of diabetes and its complications in recent five years are reviewed to provide a reference for the further research and development of resveratrol.

**Key words:** resveratrol; diabetes; diabetic complications; insulin resistance; mechanism of action

白藜芦醇 (resveratrol) 又称芪三酚, 是一种含有芪类结构的非黄酮类多酚化合物, 主要来源于花生、葡萄、虎杖、桑椹等植物, 是植物在紫外线照射、真菌感染以及机械性损伤等不利条件诱导下产生的“植物补体”, 具有抗炎、抗肿瘤、抗血栓、抗脂质过氧化、抑制血小板聚集等药理作用<sup>[1]</sup>。白

藜芦醇可以缓解缺血性损伤、增强抗应激力、延长寿命、延缓衰老、缓解不健康生活方式引起的亚健康等, 且安全性较好, 具有较大的开发潜力和发展前景<sup>[2]</sup>。但也存在生物利用度低、生物活性不高等缺点; 其发挥药理作用的途径多样、确切的分子机制不明确、临床研究数据缺乏、长期大剂量应用的

收稿日期: 2017-10-12

#第一作者: 卢佳倩 (1996—), 女, 研究方向为制药工程。Tel: 15623282426 E-mail: 15623282426@163.com

赵耀鑫 (1995—), 男, 研究方向为微生物与生化药学。Tel: 17671752160 E-mail: 695002092@qq.com

\*通信作者: 赵玲 (1982—), 女, 副教授, 博士, 研究方向为天然活性成分研究。E-mail: zhaolingcpu@126.com

安全性尚未证实等也有待解决, 这些问题可能成为以后研究的重要方向<sup>[3]</sup>。

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是由遗传和环境因素相互作用而引起的一组以慢性高血糖为共同特征的代谢性疾病群, 已成为影响全球居民健康的主要慢性非传染性疾病之一, 其患病率呈逐年上升趋势, 造成沉重的疾病负担<sup>[4]</sup>。长期高血糖还会导致各种组织, 特别是眼、肾、心脏、血管、神经的慢性损害及功能障碍, 即糖尿病并发症。糖尿病并发症可对患者的健康构成威胁, 甚至致残或早亡<sup>[5]</sup>。现有的糖尿病治疗药物主要包括磺脲类、双胍类、格列奈类、噻唑烷二酮类、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂、二肽基肽酶 IV (DPP-4) 抑制剂和钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂。它们在降糖控糖作用机制上各具特点和优势, 但仍不能完全满足临床治疗的需求<sup>[6]</sup>。因此, 研究人员在不断探索新的药物, 希望能找出更为可行的治疗方案。

大量研究表明, 白藜芦醇对糖尿病及其并发症有良好的治疗作用, 可从多个通路治疗或改善糖尿病及其并发症, 而且具有几乎无毒副作用、来源广泛、易于获得、价格低廉、安全风险低等优势<sup>[7]</sup>。近年来, 关于白藜芦醇治疗糖尿病及其并发症的研究日益增多, 极有可能开发成为治疗糖尿病的新型天然药物<sup>[2]</sup>。本文阐述了近 5 年来白藜芦醇对糖尿病及其并发症作用机制的研究进展, 以期对相关研究提供有价值的参考。

## 1 降血糖作用机制

白藜芦醇降血糖的作用机制包括改善胰岛素抵抗、影响糖代谢、保护胰岛  $\beta$  细胞 3 个方面。

### 1.1 改善胰岛素抵抗

胰岛素抵抗 (Insulin Resistance, IR) 是指胰岛素作用的靶器官对胰岛素作用敏感性降低的现象, 发生胰岛素抵抗会使胰岛素促进机体利用葡萄糖的能力下降, 引起高血糖<sup>[8]</sup>。Babacanoglu 等<sup>[9]</sup>研究发现, 高果糖玉米浆会减少大鼠的胰岛素受体与底物结合 (IRS-1), 降低内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 的表达, 增加诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 表达, 从而导致大鼠胰岛素抵抗。而给大鼠饲喂添加了 500 mg/kg 白藜芦醇的饲料能有效改善因高果糖玉米浆导致的胰岛素抵抗和血糖升高。提示白藜芦醇可能通过调节 eNOS 和 iNOS 的数量补充来恢复高果糖玉米浆引起的干扰。其机制可能是白藜芦醇激

活沉默调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 以增加胰岛素的敏感性。

Côté 团队<sup>[10]</sup>使用高脂肪饮食诱导的大鼠高血糖模型和联用烟酰胺、链脲佐菌素 (STZ) 和高脂肪饮食造成的轻度 2 型糖尿病模型, 结果发现白藜芦醇能通过恢复因高脂肪饮食诱导的十二指肠黏膜 SIRT1 蛋白表达水平, 增强胰岛素的敏感性并减少肝细胞葡萄糖生成, 也能通过激活 SIRT1 和 AMP 依赖的蛋白激酶 (AMPK), 改善下丘脑胰岛素的敏感性。

Gonzalez-Rodriguez 等<sup>[11]</sup>证实 iv 2.5 mg/(kg·d) 的白藜芦醇能提高由 STZ 诱导的高血糖小鼠的外周胰岛素敏感性, 并指出白藜芦醇在改善糖尿病小鼠外周胰岛素信号时的 SIRT1 与蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B) 关联作用。而 Zhao 等<sup>[12]</sup>用高脂肪饮食诱导的高血糖 ICR 小鼠的实验证明, 饲喂白藜芦醇 50 mg/(kg·d) 与二甲双胍 200 mg/(kg·d) 联用能有效降低血糖并改善胰岛素抵抗。提示白藜芦醇可能激活蛋白激酶 A (PKA), 减少环磷酸腺苷 (cAMP) 的积聚, 保留环核苷酸依赖的磷酸二酯酶 3B (PDE3B), 减少游离脂肪酸的大量涌入和二酰甘油 (DAG) 的积聚, 改善胰岛素信号, 进而改善胰岛素抵抗。

### 1.2 影响糖代谢

糖代谢紊乱是 2 型糖尿病的主要特征, 因此正常的糖代谢在维持血糖稳定中起着重要的作用。吕秀萍等<sup>[13]</sup>用高脂肪饮食加小剂量 STZ 联合制备糖尿病模型大鼠, 然后 ig 白藜芦醇 150 mg/(kg·d) 连续 8 周, 发现白藜芦醇能增加糖尿病大鼠肝脏肝糖原含量、提高 Akt 的磷酸化水平和葡萄糖激酶的表达, 提高糖原合成酶激酶-3 (GSK-3 $\beta$ ) 的磷酸化水平, 从而促进肝糖原合成, 具有明显的调节糖脂代谢的作用。

张裕中等<sup>[14]</sup>也用 5 周高脂肪饮食加小剂量 STZ 联合制备 2 型糖尿病大鼠模型, 其研究结果表明白藜芦醇 45 mg/(kg·d) 连续 ig 7 周能有效降低血糖。白藜芦醇可能通过胰岛素刺激胰岛素受体-1 (IRS-1) 酪氨酸磷酸化和 AKT 磷酸化, 从而刺激 GSK-3 $\beta$  磷酸化, 促进肝糖原合成, 同时白藜芦醇还能增加糖尿病大鼠肝脏内的葡萄糖转运蛋白 2 (GLUT2) 的表达, 从而增加葡萄糖的摄取和利用; 但作用机制尚不清楚, 可能与白藜芦醇激活 SIRT1 与 AMP 依赖的蛋白激酶 (AMPK) 磷酸化有关。

Sin 团队<sup>[15]</sup>称白藜芦醇在老化骨骼肌中的抗高血糖机制可能是激活 SIRT1, 抑制 Forkhead 转录因子 1 (FOXO1) 磷酸化, 抑制 FOXO1 诱导的丙酮酸脱氢酶激酶 4 (PDK4) 激活, 从而增加丙酮酸脱氢酶的活性, 增加骨骼肌内的糖酵解而降低血糖。

以上实验均表明白藜芦醇可影响糖代谢达到降低血糖的目的, 但 Pollack 团队<sup>[16]</sup>在一个随机双盲的临床实验中发现每日接受 1 000 mg 白藜芦醇治疗对老年糖调节受损患者的血管功能可能有益, 对糖代谢或胰岛素敏感性却无明显影响。白藜芦醇对老年人群的糖代谢或胰岛素敏感性影响还存在一定的不确定性, 需要更加深入的研究。

### 1.3 保护胰岛 $\beta$ 细胞

在正常情况下, 胰岛  $\beta$  细胞的抗氧化能力明显低于其他细胞, 对氧化损伤非常敏感, 活性氧等可直接或间接造成胰岛  $\beta$  细胞损伤, 促进其凋亡。Michael 等<sup>[17]</sup>发现白藜芦醇能抑制磷酸二酯酶 (PDE) 的活性, 增强胰岛  $\beta$  细胞的功能。不仅如此, 徐碧林等<sup>[18]</sup>将胰岛  $\beta$  细胞分组后分别置于白藜芦醇 10  $\mu\text{mol/L}$ + $\text{H}_2\text{O}_2$  200  $\mu\text{mol/L}$ 、含  $\text{H}_2\text{O}_2$  200  $\mu\text{mol/L}$ 、不含  $\text{H}_2\text{O}_2$  的培养基中培养 48 h, 采用流式细胞术检测 3 组细胞凋亡率及活性氧簇 (ROS, RT-PCR) 法检测细胞超氧化物歧化酶 1 (SOD1) mRNA, Western blot 法检测细胞沉默信息调节因子 2 相关酶类 1 (SIRT1)、过氧化物酶增殖物活化受体  $\gamma$  辅激活因子 1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ ) 蛋白。结果发现白藜芦醇能激活 SIRT1 蛋白和 PGC-1 $\alpha$  蛋白, 促进超氧化物歧化酶 1 (SOD1) 的生成、降低活性氧 (ROS) 的表达, 从而减少胰岛  $\beta$  细胞的氧化应激损伤, 保护胰岛  $\beta$  细胞。

徐碧林课题组<sup>[19]</sup>还发现白藜芦醇在一定浓度范围内可以抑制 500  $\mu\text{mol/L}$  棕榈酸诱导的胰岛  $\beta$  细胞凋亡, 10  $\mu\text{mol/L}$  白藜芦醇的抑制效果最强。其作用机制可能是白藜芦醇直接参与了线粒体途径, 降低线粒体促凋亡蛋白 Bax 水平, 升高抗凋亡蛋白 Bcl-2 水平, 从而减少胰岛  $\beta$  细胞的凋亡。

而 Li 等<sup>[20]</sup>研究发现, 20  $\mu\text{mol/L}$  白藜芦醇能增强血清糖基化处理的大鼠胰岛素瘤细胞 (INS-1) 中肿瘤抑制基因 p53 的转录能力, 增加胰岛  $\beta$  细胞的死亡数量。

以上实验结果说明白藜芦醇可通过多种途径保护胰岛  $\beta$  细胞, 使其功能正常, 从而维持正常的血糖水平, 10  $\mu\text{mol/L}$  白藜芦醇保护作用最强; 但

白藜芦醇对于胰岛  $\beta$  细胞的凋亡作用是浓度相关的, 在浓度达到 20  $\mu\text{mol/L}$  时, 可促进胰岛  $\beta$  细胞的凋亡。

## 2 对糖尿病并发症的作用

白藜芦醇对糖尿病肾病、糖尿病性肝损伤、糖尿病性视网膜病变及其他并发症都有很好的对抗作用。

### 2.1 糖尿病肾病

糖尿病肾病 (diabetic Nephropathy, DN) 是以蛋白尿、肾小球肥大、肾小球滤过减少、肾纤维化和肾功能损害为特征的一种慢性病, 是糖尿病的主要并发症之一, 也是最终导致终末期肾脏疾病的病因<sup>[21]</sup>。Wen 等<sup>[22]</sup>采用 ip STZ 诱导 SD 大鼠出现高血糖, 经 ip 白藜芦醇 20 mg/(kg·d) 连续治疗 8 周, 结果证实白藜芦醇能够减弱 1 型糖尿病大鼠的尿蛋白排泄量、肾质量和肌酐清除率, 增加肾小球直径、系膜积累, 减小肾小球基底膜厚度并减少肾间质纤维化, 改善糖尿病肾病。其机制可能是通过白藜芦醇的调节血管作用完成的。

白藜芦醇可增加大鼠肾脏 SIRT1 的表达, 下调血管内皮生长因子 (VEGF) 受体 (Flk-1) 的表达, 从而降低 VEGF 诱导的内皮细胞通透性, 并抑制细胞链接断裂。He 团队<sup>[23]</sup>研究发现白藜芦醇 40 mg/(kg·d) ig 治疗 12 周可以有效降低高葡萄糖诱导的高血糖模型 C57 小鼠的血糖, 并改善其糖尿病肾病。其机制可能是白藜芦醇通过激活 AMPK 抑制肾小管上皮细胞 (NRK) 中尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4 (NOX4) 表达, 通过减少 NOX4 衍生的细胞内 ROS 抑制高葡萄糖诱导的 NRK 细胞活化, 即白藜芦醇通过调节 AMPK/NOX4/ROS 信号来减弱小鼠中的肾纤维化。

Park 等<sup>[24]</sup>在其研究中表明白藜芦醇增加脂联素受体 1 (AdipoR1) 和 AdipoR2 表达、激活 AMPK-SIRT1-PGC-1 $\alpha$  轴和激活 PPAR $\alpha$ , 从而改善脂毒性、氧化应激、细胞凋亡和内皮功能障碍, 预防糖尿病肾病。亦有报道称白藜芦醇可能通过抑制 Akt/核转录因子  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) 途径来预防糖尿病诱发的肾脏炎症和肾小球膜细胞增殖<sup>[25]</sup>。

### 2.2 糖尿病性肝损伤

糖尿病性肝损伤为常见的糖尿病并发症之一, 主要病理表现为肝内脂肪组织浸润、脂肪性肝炎、肝纤维化等, 如不彻底治疗后常发展为肝硬化或肝癌。李晓达<sup>[26]</sup>采用高脂肪饮食和 STZ 联合造模的



方法诱导大鼠高血糖，单独采用白藜芦醇 20 mg/(kg·d)或 40 mg/(kg·d)治疗，或用白藜芦醇联合运动都对糖尿病性肝损伤有保护作用。其作用机制可能是白藜芦醇能抑制 NF- $\kappa$ B 通路的激活，降低炎症因子水平，降低肝损伤的严重程度并促进肝损伤的修复，改善糖尿病引起的肝损伤。

也有报道称，以白藜芦醇 10 mg/(kg·d)治疗 15 d 能够有效降低 STZ 诱导的糖尿病大鼠的血清葡萄糖水平，减少氧化损伤，改善血清脂质谱，并以此来改善糖尿病诱导的肝损伤<sup>[27]</sup>。

### 2.3 糖尿病性视网膜病变

视网膜病变是糖尿病的一种微血管并发症，是发达国家获得性失明的主要原因<sup>[28]</sup>。糖尿病性视网膜病变的发病机制主要与氧化应激有关，NF- $\kappa$ B 扮演重要角色。Soufi 团队<sup>[29]</sup>在对由 STZ 诱导的糖尿病大鼠模型的研究中发现，连续 4 个月饲喂白藜芦醇 5 mg/(kg·d)能有效降低血糖，减小视网膜厚度，增强血液中氧化标志物（脂质过氧化指标和氧化还原型谷胱甘肽的比例）和超氧化物歧化酶（SOD）的活性，其机制可能与提高糖尿病视网膜病变大鼠体内 NF- $\kappa$ B 活性并提高细胞凋亡率有关。

刘涛等<sup>[30]</sup>用股静脉注射 STZ 建立大鼠高血糖模型，治疗组 ig 给予 75 mg/kg 白藜芦醇 2 次/d、连续 4 个月，结果发现白藜芦醇能降低空腹血糖，降低房水葡萄糖含量，降低糖尿病性视网膜病变大鼠的视网膜血管通透性，改善视网膜血管的结构和功能，减少血管内皮因子（VEGF）等的含量，从而改善视网膜病变。

Liu 等<sup>[31]</sup>研究发现在白藜芦醇在 mRNA 水平通过下调基质金属蛋白酶-9（MMP-9）和 iNOS 的表达，上调血红素加氧酶-1（HO-1）的表达，保护视网膜缺血-再灌注损伤。Zeng 等<sup>[32]</sup>用 ip STZ 的方法建立实验大鼠高血糖模型，使用白藜芦醇 5 mg/(kg·d)和 10 mg/(kg·d)治疗 1~7 个月，结果表明，白藜芦醇能在一定剂量范围内有效地抑制大鼠体内视网膜内核层（INL）细胞凋亡，并抑制高糖诱导体外视网膜 Muller 细胞凋亡。

### 2.4 其他并发症

白藜芦醇还可对抗糖尿病引起的其他并发症，如在啮齿类动物糖尿病模型实验中，白藜芦醇能减少孕期胚胎发育异常<sup>[33]</sup>。Wang 等<sup>[34]</sup>采用 ip STZ 的方法诱导 Wistar 大鼠糖尿病性白内障模型，治疗组 ip 白藜芦醇 20 mg/(kg·d)，连续 12 周，比较晶状体

的浑浊程度后认为白藜芦醇对晶状体上皮细胞的凋亡有保护作用。

### 3 结语

白藜芦醇是一种毒副作用小、来源广泛、价格低廉、安全风险低的天然植物提取物，具有多种药理活性<sup>[35-36]</sup>，但其在治疗糖尿病及其并发症方面的研究有待进一步完善。糖尿病及其并发症严重降低了糖尿病患者的生活质量，目前市面上治疗糖尿病的药物种类已经相当丰富，新靶点药物的开发也越来越多<sup>[37]</sup>。但是，这些药品仍不能满足所有患者的需求，治疗糖尿病的新型药物仍需要不断深入研究，而白藜芦醇与合成药物相比，安全性较高、有可能成为一种安全、有效的治疗或预防糖尿病及其并发症的新型药物。

白藜芦醇的降血糖及其作用于糖尿病相关并发症方面的开发价值很高，其作用的发挥是通过多个靶点实现的，这既可能是白藜芦醇治疗糖尿病的优势，又有可能带来一些难以预料的副作用。另外，白藜芦醇的生物利用度较低，对其进行结构修饰并寻找针对某些靶点活性更高的衍生物；或者在制剂研究方面，利用新型载体，开发新剂型以提高体内吸收与利用，这些都可能是以后的研究方向。

目前对于白藜芦醇药理作用的研究多数来自于体外研究或者动物模型，并取得了一定的成果，这些实验数据给日后进行体内研究或者临床试验提供了一定的参考。但是，目前得到结果的很多研究的分子机制不确定，体内或体外的具体剂量差别、体内实验的量-效关系也不够明确，对于动物试验的毒副作用及其机制描述较少。因此，以后需要进行更全面、深层次的体内外实验来进一步探讨和确认白藜芦醇对于糖尿病及其并发症作用的分子机制。在实验室阶段研究成熟后，还需要通过临床试验进一步探究白藜芦醇在人体内血糖和改善糖尿病并发症分子水平的作用机制、相关药动学和药效学及毒副作用等。因此，要将白藜芦醇开发成为一种有效的糖尿病治疗药品，还有很多的基础工作需要踏踏实实地做。

目前发现的白藜芦醇降血糖和对于糖尿病并发症的作用机制预示其在抗糖尿病及其并发症方面的巨大应用潜力和广阔的市场前景。相信随着研究的不断深入，有更多的新制剂被开发出来，白藜芦醇将会成为糖尿病及其并发症防治的新型天然药物，为广大患者造福。

## 参考文献

- [1] Dong W, Zhou Y, Yang Z. Research progress of mechanism of action of resveratrol [J]. *Pharmacol Pharm*, 2016, 7(4): 170-175.
- [2] Hausenblas H A, Schoulda J A, Smoliga J M. Resveratrol treatment as an adjunct to pharmacological management in type 2 diabetes mellitus — systematic review and meta-analysis [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 59(1): 147-159.
- [3] Tomécarneiro J, Larrosa M, Gonzálezsarrías A, et al. Resveratrol and clinical trials: the crossroad from in vitro studies to human evidence [J]. *Curr Pharmac Design*, 2013, 19(34): 6064.
- [4] 汪会琴, 胡如英, 武海滨, 等. 2 型糖尿病报告发病率研究进展 [J]. *浙江预防医学*, 2016, 28(1): 37-39.
- [5] 母义明, 纪立农, 杨文英, 等. 中国 2 型糖尿病患者餐后高血糖管理专家共识 [J]. *糖尿病天地: 临床*, 2016, 13(8): 385-392.
- [6] 刘永贵, 解学星, 吴 疆, 等. 治疗 2 型糖尿病的新靶点药物研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2015, 30(2): 222-227.
- [7] Goh K P, Lee H Y, Lau D P, et al. Effects of resveratrol in patients with type 2 diabetes mellitus on skeletal muscle SIRT1 expression and energy expenditure [J]. *Int J Sport Nutr Exer Metab*, 2014, 24(1): 2-13.
- [8] 钟丽媛. 2 型糖尿病胰岛素抵抗研究进展 [J]. *继续医学教育*, 2016, 30(8): 150-152.
- [9] Babacanoglu C, Yildirim N, Sadi G, et al. Resveratrol prevents high-fructose corn syrup-induced vascular insulin resistance and dysfunction in rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 60(10): 160-167.
- [10] Côté C D, Rasmussen B A, Duca F A, et al. Resveratrol activates duodenal Sirt1 to reverse insulin resistance in rats through a neuronal network [J]. *Nature Med*, 2015, 21(5): 498.
- [11] González-Rodríguez ?1,2, Santamaría B, Mas-Gutierrez J A, et al. Resveratrol treatment restores peripheral insulin sensitivity in diabetic mice in a sirt1-independent manner [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 59(8): 1431-1442.
- [12] Zhao W, Li A, Xin F, et al. Metformin and resveratrol ameliorate muscle insulin resistance through preventing lipolysis and inflammation in hypoxic adipose tissue [J]. *Cell Sign*, 2016, 28(9): 1401-1411.
- [13] 吕秀萍. 白藜芦醇改善糖尿病大鼠糖脂代谢的作用及机制的初步探讨 [J]. *海南医学院学报*, 2014, 20(6): 721-725.
- [14] 张裕中, 王银晖, 陈晓光, 等. 游泳运动和白藜芦醇对 II 型糖尿病大鼠肝糖原及肝脏 GLUT2 的影响 [J]. *中国运动医学杂志*, 2014, 33(2): 135-140.
- [15] Sin T K, Yung B Y, Siu P M. Modulation of SIRT1-Foxo1 signaling axis by resveratrol: implications in skeletal muscle aging and insulin resistance [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 35(2):541-552.
- [16] Pollack R M, Barzilai N, Anghel V, et al. Resveratrol Improves vascular function and mitochondrial number but not glucose metabolism in older adults [J]. *J Gerontol*, 2017, 72(12): 1703-1709.
- [17] Michael R, Antoine Y, Egan J M. Resveratrol and curcumin enhance pancreatic  $\beta$ -cell function by inhibiting phosphodiesterase activity [J]. *J Endocrinol*, 2014, 223(2): 107-117.
- [18] 徐碧林, 俞秀华, 申 甜, 等. 白藜芦醇对胰岛  $\beta$  细胞凋亡的影响及机制探讨 [J]. *山东医药*, 2015, 55(46): 1-3.
- [19] 徐碧林, 申 甜, 夏 娟, 等. 白藜芦醇拮抗游离脂肪酸诱导的胰岛 B 细胞凋亡机制探讨 [J]. *实用药物与临床*, 2016, 19(3): 269-271.
- [20] Li Y, Zhang T, Huang Q, et al. Inhibition of tumor suppressor p53 preserves glycation-serum induced pancreatic beta-cell demise [J]. *Endocrine*, 2016, 54(2): 1-13.
- [21] Sun Y M, Su Y, Li J, et al. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic nephropathy [J]. *Biochem Biophys Res Com*, 2012, 26(1): 56-64.
- [22] Wen D, Huang X, Min Z, et al. Resveratrol attenuates diabetic nephropathy via modulating angiogenesis [J]. *Plos One*, 2013, 8(12): e82336.
- [23] He T, Xiong J, Nie L, et al. Resveratrol inhibits renal interstitial fibrosis in diabetic nephropathy by regulating AMPK/NOX4/ROS pathway [J]. *J Mol Med*, 2016, 94(12): 1359-1371
- [24] Park H S, Ji H L, Min Y K, et al. Resveratrol increases AdipoR1 and AdipoR2 expression in type 2 diabetic nephropathy [J]. *J Trans Med*, 2016, 14(1): 1-13.
- [25] Xu F, Wang Y, Cui W, et al. Resveratrol prevention of diabetic nephropathy is associated with the suppression of renal inflammation and mesangial cell proliferation: possible roles of Akt/NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Int J Endocrinol*, 2016, 2014(3): 289-327.
- [26] 李晓达. 振动运动和白藜芦醇对 2 型糖尿病大鼠肝损伤的保护作用 [J]. *中药药理与临床*, 2014, 30(6): 42-45.
- [27] Hamadi N, Mansour A, Hassan M H, et al. Ameliorative effects of resveratrol on liver injury in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2012, 26(10): 384-392.

- [28] Hendrick A M, Gibson M V, Kulshreshtha A. Diabetic retinopathy [J]. *Prim Care Clin Off Pract*, 2015, 42(3): 451-464.
- [29] Soufi F G, Mohammad-Nejad D, Ahmadi H. Resveratrol improves diabetic retinopathy possibly through oxidative stress - nuclear factor  $\kappa$ B - apoptosis pathway [J]. *Pharmacol Rep*, 2012, 64(6): 1505-1514.
- [30] 刘涛, 巩增锋, 尹洁, 等. 白藜芦醇对糖尿病视网膜血管病变的作用 [J]. *中华眼底病杂志*, 2013, 29(1): 26-29.
- [31] Liu X Q, Wu B J, Pan W H T, et al. Resveratrol mitigates rat retinal ischemic injury: the roles of matrix metalloproteinase-9, inducible nitric oxide, and heme oxygenase-1 [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2013, 29(1): 33-40.
- [32] Zeng K, Yuan W, Na Y, et al. Resveratrol inhibits diabetic-induced müller cells apoptosis through microRNA-29b/specificity protein 1 pathway [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(6): 4000-4014.
- [33] Singh C K, Kumar A, Lavoie H A, et al. Diabetic complications in pregnancy: is resveratrol a solution [J]. *Exp Biol Med*, 2013, 238(5): 482.
- [34] Wang H M, Li G X, Zheng H S, et al. Protective effect of resveratrol on lens epithelial cell apoptosis in diabetic cataract rat [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2015, 8(2):153.
- [35] 刘顺, 李赫宇, 赵玲. 白藜芦醇降尿酸、抗炎作用研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2016, 39(2): 304-307.
- [36] 李先宽, 李赫宇, 李帅, 等. 白藜芦醇研究进展 [J]. *中草药*, 2016, 47(14): 2568-2578.
- [37] 王薪宁, 徐斌, 周金培, 等. 基于新靶点的抗糖尿病药物研究进展 [J]. *中国药科大学学报*, 2015, 46(2): 141-152.