·综述·

水飞蓟宾防治糖尿病及其并发症的作用机制研究进展Δ

梁梦秋*，李　磊#，孟艳秋，汪海峰，张志鹏，高国铸（沈阳化工大学制药与生物工程学院，沈阳　110142）

中图分类号　R965；R285.5　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）07-0887-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.07.23

摘　要　水飞蓟宾是从菊科植物水飞蓟的干燥成熟果实中提取的一种类黄酮，具有多种药理活性，能有效防治糖尿病及其各种并发症。本文对水飞蓟宾防治糖尿病及其并发症的作用机制的研究进展进行综述，发现其能通过上调雌激素受体α表达、激活十二指肠-脑-肝轴通路、稳定蛋白质结构来防治糖尿病；通过激活胰高血糖素样肽-1受体/蛋白激酶A信号通路、抑制tau蛋白过度磷酸化来防治糖尿病神经系统病变；通过下调促炎症、促氧化因子和组蛋白脱乙酰基酶6的表达和活性来防治糖尿病视网膜病变；通过激活蛋白激酶B信号通路和降低转化生长因子β_1水平来防治糖尿病肾病；通过抑制肝脏脂质摄取转运体CD36表达和抑制核因子κB通路及其下游促炎细胞因子（肿瘤坏死因子α、白细胞介素1β）表达来防治糖尿病性肥胖，等等。

关键词　水飞蓟宾；糖尿病；糖尿病并发症；药理靶点；作用机制

Research progress on the mechanism of silibinin in preventing and treating diabetes and its complications

LIANG Mengqiu，LI Lei，MENG Yanqiu，WANG Haifeng，ZHANG Zhipeng，GAO Guozhu（School of Pharmaceutical and Bioengineering，Shenyang University of Chemical Technology，Shenyang 110142，China）

ABSTRACT　Silibinin is a kind of flavonoid extracted from the dried ripe fruit of *Silybum marianum*，a plant of compositae. It has a variety of pharmacological activities and can effectively prevent and treat diabetes and its complications. This paper reviews the research progress on the mechanism of silibinin in the prevention and treatment of diabetes and its complications. It is found that silibinin can prevent and treat diabetes by up-regulating the expression of estrogen receptor-α，activating the duodenum-brain-liver axis pathway and stabilizing the protein structure. It can prevent and cure the nervous system diseases of diabetes by activating glucagon-like peptide-1 receptor/protein kinase A signal pathway and inhibiting the hyperphosphorylation of tau protein. It can prevent and treat diabetic retinopathy by down-regulating the expression and activity of pro-inflammatory，pro-oxidative factors and histone deacetylase 6. It can prevent diabetic nephropathy by activating protein kinase B signal pathway and reducing the level of transforming growth factor-β_1，and prevent and treat diabete's obesity by inhibition of hepatobiliary transporter CD36 expression，and suppressing nuclear factor-κB pathway and its downstream expression of pro-inflammatory cytokines（tumor necrosis factor-α and interleukin-1β），etc.

KEYWORDS　silibinin；diabetes；complications of diabetes；pharmacological target；mechanism of action

糖尿病是一种由胰岛素分泌不足引起的慢性高血糖症所致的葡萄糖代谢紊乱疾病。2型糖尿病（diabetes mellitus type 2，T2DM）是糖尿病的主要类型（占95%），其发病率和患病率在全世界范围内呈严重上升趋势；如果没有有效措施来控制糖尿病的发展，预计到2030年，将有5.78亿人口患上糖尿病，到2045年，这一数字将增加到7亿[1]。长期慢性高血糖是T2DM的特点，这会损害各种组织和器官，从微血管和神经损伤逐渐发展至大血管损伤和主要器官受损，导致心脏、大脑、肝肾、周围神经、眼睛、足部等多器官均受到影响，这些糖尿病并发症比糖尿病本身更加威胁到患者的生命安全。目前临床一线的口服降糖药物（如磺脲类口服降糖药）虽然在使用上较胰岛素更方便，但当糖尿病病程逐渐延长、病情不断进展时，部分患者仅使用单一的口服降糖药物无法获得满意的降糖效果[2]，且无法满足糖尿病并发症的治疗需要，因此，迫切需要开发一种同时针对糖尿病及其并发症的新药，以提高患者的顺应性及治疗效果。

水飞蓟宾是水飞蓟素的主要活性成分，后者是从天然药用菊科植物水飞蓟的干燥成熟果实中提取的一种黄酮类化合物。作为一种类黄酮化合物，水飞蓟宾已被证明可防治多种疾病[3]。因具有抗氧化和保护肝脏的特性，水飞蓟宾被广泛用于治疗胆囊和肝脏疾病[4]。同时，水飞蓟宾还可以有效治疗糖尿病及其各种并发症，包括

Δ**基金项目**　辽宁省教育厅基本科研项目（No.LJKMZ20220784）；辽宁省教育厅科学研究经费项目（面上项目）（No.LJKZ0427）；辽宁省教育厅科学研究经费项目（No.LQ2020021）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：天然产物的生物活性及其剂型研发。E-mail：806751456@qq.com

＃**通信作者**　副教授，硕士生导师。研究方向：药物新剂型及药用新辅料的研发。E-mail：lilei@syuct.edu.cn

糖尿病神经病变、肾病、视网膜病变和心血管疾病等[5]。为探寻水飞蓟宾在治疗糖尿病及其并发症中的应用价值，本文对水飞蓟宾防治糖尿病及其相关并发症所涉及的作用机制进行总结。

1 水飞蓟宾抗糖尿病的药理靶点及其可能机制

1.1 上调雌激素受体α表达

B细胞损伤或功能障碍是导致糖尿病发展的关键[6]。肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）和白细胞介素1β（interleukin-1β，IL-1β）能促进活性氧（reactive oxygen species，ROS）的产生，而ROS可破坏B细胞，最终导致局部和全身的氧化应激反应。雌激素能够参与线粒体氧化磷酸化（oxidative phosphorylation，OXPHOS）酶的生物合成，影响ROS的产生和细胞凋亡[7]，而雌激素受体α（estrogen receptor-α，ER-α）可通过激活核转录因子红系2相关因子2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2）上调其下游抗氧化因子血红素加氧酶1的表达，抑制高糖/棕榈酸诱导的ROS生成，从而增加胰腺B细胞的活力，促进胰腺B细胞中的胰岛素合成，以维持葡萄糖稳态[8]。

水飞蓟宾具有与植物雌激素和多酚类黄酮骨架相似的类固醇结构，研究者由此推测水飞蓟宾的作用涉及雌激素样功能，从而通过模拟ER-α信号作为潜在靶标进行实验来阐明其抗糖尿病功效[9]。该研究发现，水飞蓟宾能通过保护ER-α并增加其表达来降低促炎细胞因子TNF-α和IL-1β的水平，并通过激活Nrf2抗氧化信号通路增加糖尿病大鼠胰腺B细胞中Nrf2及其下游效应物血红素加氧酶1的表达，从而减少氧化应激，进而保护大鼠胰腺B细胞系INS-1细胞免受高糖和棕榈酸酯/牛血清白蛋白诱导的细胞毒性和功能障碍。

1.2 激活十二指肠-脑-肝轴通路

糖尿病的特征是糖稳态被破坏，部分原因是肝脏葡萄糖生成（hepatic glucose production，HGP）增加。餐后循环营养素（如葡萄糖、脂肪酸和氨基酸）水平升高会向中枢神经系统发出信号，下丘脑和后脑区域的神经元会对葡萄糖、乳酸或其他营养物质（如油酸或亮氨酸）做出反应，以脑为中心的葡萄糖调节系统会触发胰腺B细胞分泌胰岛素，通过抑制HGP和刺激胰岛素敏感组织（主要是肌肉和脂肪组织）对葡萄糖的摄取来降低血糖水平[10]。

二甲双胍的抗糖机制为通过十二指肠迷走神经将肠道内状态信息传入后脑孤束核，从而通过肝脏迷走神经纤维向肝脏发出减少HGP的信号，进而抑制肝糖异生（肠-脑-肝轴途径）[11]。Xu等[12]对水飞蓟宾是否也可通过该路径产生药效进行验证，结果表明，水飞蓟宾能增加十二指肠-脑-肝轴中重要的上游因子胰高血糖素样肽-1受体（glucagon-like peptide-1 receptor，GLP-1R）的表达和激活孤束核神经元，从而通过肠-脑-肝轴抑制空腹血糖，最终通过抑制糖原合成酶激酶3β（glycogen synthase kinase-3β，GSK-3β）、葡萄糖-6-磷酸酶和磷酸烯醇丙酮酸羧化激酶来降低糖基化终产物，改善体内血糖平衡。

1.3 稳定蛋白质结构

蛋白质糖基化会破坏蛋白质的二级和三级结构，从而影响人血清白蛋白的抗氧化性能，最终导致胰腺B细胞受到ROS攻击[13]。糖基化作用主要发生在蛋白质的肽链间赖氨酸残基上，导致蛋白质在早期形成一种被称为Amadori的稳定产物，再经过进一步的不可逆化学反应，形成晚期糖基化终末产物（advanced glycosylation end products，AGEs）；在高血糖环境下，AGEs随着时间在组织和器官中积累，导致糖尿病及其相关并发症[14]。

通过对水飞蓟宾在糖基化早期对白蛋白结构及其生化性质的影响实验发现，经高浓度葡萄糖孵化的白蛋白发生了糖基化并引起蛋白质二级结构发生变化，但白蛋白与葡萄糖和不同质量的水飞蓟宾（50、75、100、200 μg）孵育时，赖氨酸残基的糖基化百分比分别降低了24.2%、26.3%、29.4%、37.8%，且白蛋白螺旋程度有了显著增加，羰基含量有所降低[15]。这提示水飞蓟宾是葡萄糖与白蛋白结合的障碍，可以保护白蛋白免受葡萄糖的不利影响，减少氧化应激，这同时也表明水飞蓟宾在减少或改善糖尿病并发症方面可能有效。

2 水飞蓟宾在糖尿病并发症中的应用及作用机制

2.1 水飞蓟宾治疗糖尿病神经病变

慢性高血糖被认为是阿尔茨海默病和3型糖尿病（diabetes mellitus type 3，T3DM）的重要因素。T3DM被归类为神经代谢紊乱，与伴随T2DM的长期代谢紊乱直接相关，最终发展为全面的阿尔茨海默病[16]。人胰岛淀粉样多肽（human islet amyloid polypeptide，hIAPP）聚集形成的胰岛β淀粉样蛋白（amyloid-β，Aβ）对B细胞具有毒性作用从而能减少B细胞数量，并通过诱导氧化应激和炎症而导致T2DM的发生，而聚集的hIAPP积聚在阿尔茨海默病患者的大脑中，引起其神经系统病变[17]。研究发现，hIAPP可使蛋白激酶A（protein kinase A，PKA）和GLP-1R的表达水平下调，从而显著减少INS-1细胞的胰岛素分泌和细胞内胰岛素合成[18]。水飞蓟宾则可通过激活GLP-1R/PKA信号通路保护INS-1细胞免受hIAPP诱导的凋亡并逆转这一作用，提示水飞蓟宾对hIAPP/Aβ诱导的细胞毒性具有积极的改善作用。

除抑制hIAPP聚集外，水飞蓟宾还能够通过抑制tau蛋白的过度磷酸化来保护链脲佐菌素诱导的痴呆小鼠的学习和记忆能力，并抑制神经细胞凋亡[19]。Tau蛋白是含量最高的微管相关蛋白，其过度磷酸化可导致微管解聚，损害轴突运输，并诱导神经元细胞周期重新激活[20]。而水飞蓟宾发挥神经保护作用的机制之一是抑制tau蛋白的过度磷酸化，并能逆转受损的胰岛素信号通路，增加胰岛素受体（insulin receptor，IR）和胰岛素样生长因子受体（insulin-like growth factor-1 receptor，IGF-1R）的表达，从而阻止糖尿病神经病变。

2.2 水飞蓟宾治疗糖尿病视网膜病变及糖尿病性青光眼

组蛋白脱乙酰基酶6（histone deacetylase 6，HDAC6）是促进视网膜血管应激诱导早衰（stress-induced premature senescence，SIPS）的起始因子之一[21]，而视网膜血管SIPS是糖尿病视网膜微血管病变和糖尿病视网膜病变发病和进展的关键致病过程。在水飞蓟宾对视网膜血管SIPS的影响实验中发现，水飞蓟宾在下调促炎症和促氧化因子表达水平的同时，维持了视网膜细胞的存活；其还能减少衰老标记物的表达，抑制HDAC6的表达和活性[21]。

世界范围内的青光眼患病率越来越高，糖尿病性青光眼目前是导致失明的主要病因之一。据报道，细胞凋亡和炎症与视网膜变性有关，与青光眼的发生和发展有关[22]。研究发现，葡萄糖升高会增加促凋亡蛋白胱天蛋白酶3（caspase-3）和caspase-9的表达，而这2种蛋白与线粒体凋亡有关。水飞蓟宾可降低B细胞淋巴瘤2相关X蛋白（B-cell lymphoma-2 associated X protein，Bax）、caspase-3和caspase-9的表达水平，同时上调抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤2（B cell lymphoma 2，Bcl-2）的表达水平，从而保护视网膜神经节细胞[23]。这一结果为水飞蓟宾治疗糖尿病性青光眼提供了证据基础。

2.3 水飞蓟宾治疗糖尿病肾病

糖尿病肾病（diabetic nephropathy，DN）是糖尿病的一种微血管并发症，是发展为终末期肾病的主要原因。高血糖触发肾小管上皮细胞产生自由基和氧化应激，导致肾小球毛细血管闭塞与蛋白激酶B（protein kinase B，Akt）信号通路被抑制，从而促进肾小管上皮细胞凋亡，这是导致DN发生和发展的主要原因[24—25]。Liu等[26]评估了水飞蓟宾对DN的影响，结果显示该化合物能使糖尿病模型小鼠的肾功能标志物尿素氮、血肌酐和尿白蛋白的水平显著降低，Akt下游因子磷酸化葡萄糖合成激酶3β（p-GSK-3β）、Bax和裂解caspase-3数量减少，肾脏丙二醛水平降低，超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶水平升高，证明水飞蓟宾能通过激活Akt信号通路和抑制氧化应激来改善糖尿病肾损伤。

除Akt信号通路外，转化生长因子β_1（transforming growth factor-β_1，TGF-β_1）也是参与DN发病过程的重要因子，其通过促进肾小球及小管间质的细胞外基质的集聚、促进上皮-间质转化这2种方式造成肾损伤[27]。研究表明，DN患者在给予水飞蓟宾胶囊治疗2个月后，其TGF-β_1、纤维蛋白原、三酰甘油（triglyceride，TG）水平和尿白蛋白排泄率均明显下降，提示水飞蓟宾能降低DN患者蛋白尿水平，改善患者高凝、高脂血症状态并抗纤维化[28]。

2.4 水飞蓟宾治疗糖尿病引起的溃疡与骨质疏松

自噬在细胞内稳态中起着重要的作用，可清除受损的细胞器，如断裂的线粒体、错误折叠的蛋白质和细胞内的病原体[29]。自噬不足会导致内皮细胞功能障碍，延缓糖尿病溃疡的恢复。研究发现，水飞蓟宾可通过降低自噬蛋白p62水平，提高自噬蛋白Beclin-1水平和自噬早期标志物——自噬蛋白LC3-Ⅱ与LC3-Ⅰ的比值，启动自噬反应，通过激活自噬途径来保护细胞免受高糖诱导的损伤，提高细胞存活率[30]。

在糖尿病性骨质疏松症的病理生理过程中，AGEs是直接引起成骨细胞凋亡的元凶[31]。线粒体动力学紊乱参与了AGEs诱导细胞凋亡的发病机制。Mao等[31]的研究结果显示，水飞蓟宾能直接靶向AGEs受体并抑制其介导的线粒体异常，从而阻止AGEs诱导的成骨细胞（MC3T3E1细胞）凋亡。这提示水飞蓟宾有可能成为糖尿病状态下促进骨恢复的潜在候选药物。

2.5 水飞蓟宾治疗糖尿病性肥胖

肥胖为糖尿病长期治疗的主要障碍，肥胖患者占所有T2DM病例数的80%～90%[32]。有研究者采用高脂饲料构建肥胖小鼠模型，评估水飞蓟宾对肥胖的抑制作用，结果显示，采用水飞蓟宾治疗2周后，小鼠的体质量增长开始受到抑制，肝脏中的脂肪积聚减少，主要脂肪组织（外膜脂肪组织和腹股沟脂肪组织）的脂肪堆积和脂肪细胞扩张均受到抑制[33]。该研究提示水飞蓟宾能够作用于肝脏脂质摄取转运体CD36，使其表达下调从而抑制肝脏脂肪摄取；并能通过抑制核因子κB（nuclear factor-kappa B，NF-κB）通路及其下游促炎细胞因子TNF-α和IL-1β的表达，恢复脂联素表达，减轻脂肪组织中的炎症反应，逆转肥胖进程，改善血糖稳态。

2.6 水飞蓟宾治疗糖尿病性肝损害

非酒精性脂肪性肝病（non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD）与T2DM密切相关，是全球最普遍的慢性肝病，而T2DM患者NAFLD的患病率会升高，胰岛素抵抗也更为明显，可能导致疾病进展加速[34]。氧化应激参与了NAFLD和非酒精性脂肪性肝炎的发病机制，而水飞蓟宾作为抗氧化剂有助于控制脂代谢失衡从而降低TG水平。研究发现，水飞蓟宾可通过减少多腺苷二磷酸核糖聚合酶1[poly（ADP-ribose）polymerase-1，PARP-1]的表达来提高小鼠肝细胞烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（nicotinamide adenine dinucleotide，NAD+）水平，从而通过上调2型去乙酰化酶（sirtuin-2，SIRT2）的表达来调节肝脏炎症过程中的代谢酶。此外，水飞蓟宾还可通过促进p65蛋白脱乙酰化来抑制NF-κB移位到细胞核中，从而减轻炎症[35]。

另有临床研究发现，给予T2DM合并NAFLD患者水飞蓟宾胶囊48周后，患者的糖化血红蛋白、糖基化酶、空腹胰岛素、空腹C肽、超敏C反应蛋白、TG、碱性磷酸酶、尿微量白蛋白水平和胰岛素抵抗指数均显著降低，高密度脂蛋白水平显著升高，表明水飞蓟宾可改善T2DM合并NAFLD患者的胰岛素抵抗、血脂及肝功能[36]。这提示水飞蓟宾可作为治疗T2DM合并NAFLD患者的辅助用药。

2.7 水飞蓟宾治疗糖尿病性心肌病

糖尿病性心肌病（diabetic cardiomyopathy，DCM）是由糖尿病引起的心肌病变，心肌肥厚、氧化应激、炎症、细胞凋亡和心肌间质纤维化是DCM的主要特征[37]。Meng等[38]通过糖尿病心脏纤维化模型大鼠实验发现，水飞蓟宾能提高大鼠细胞中Smad 7水平，并能降低TGF-β_1、p-Smad 2和p-Smad 3的水平，减轻心肌纤维化，恢复心功能，提示水飞蓟宾能通过降低心脏中TGF-β_1、p-Smad2/3水平和提高Smad 7水平来减轻心肌纤维化和胶原沉积。

鞘氨醇激酶1（*sphingosine kinase 1*，*Sphk1*）基因在多种疾病中发挥重要作用，包括糖尿病和血管并发症。尽管该基因的潜在机制尚不清楚，但有研究报道其与几种细胞类型的自噬过程密切相关[39]。有学者通过构建*Sphk1*基因腺病毒载体转导H9c2细胞，研究水飞蓟宾对该基因过度表达与促进自噬的关系，结果显示，在高糖条件下，水飞蓟宾可能通过增强心肌细胞中*Sphk1*基因的自噬活性来激活、诱导心肌细胞自噬，从而降低细胞毒性，保护心肌细胞[40]。

以上各项研究阐述了水飞蓟宾与糖尿病引起的神经病变、视网膜病变、肾病、溃疡、骨质疏松、肥胖、肝损害、心肌病的关系（表1），且证明了水飞蓟宾能够有效控制这些糖尿病并发症。

表1 水飞蓟宾对不同糖尿病并发症的作用机制

并发症类型	通路/靶点	文献
糖尿病神经病变	（1）通过激活GLP-1R/PKA信号通路保护细胞免受hIAPP诱导的凋亡；（2）抑制tau蛋白过度磷酸化，增加IR和IGF-1R的表达	[18－19]
糖尿病视网膜病变	下调促炎症、促氧化因子和HDAC6的表达和活性	[21]
糖尿病性青光眼	下调促凋亡蛋白Bax、caspase-3和caspase-9的表达，同时上调抗凋亡蛋白Bcl-2的表达	[23]
DN	（1）通过激活Akt信号通路而降低p-GSK-3β、Bax和裂解caspase-3水平；（2）降低TGF-β_1水平，抗肾纤维化	[26－27]
糖尿病引起的溃疡	通过下调自噬蛋白p62，提高自噬蛋白Beclin-1和LC3-Ⅱ/LC3-Ⅰ，启动自噬反应	[30]
糖尿病引起的骨质疏松	靶向AGEs受体并抑制其介导的线粒体异常	[31]
肥胖	（1）抑制肝脏脂质摄取转运体CD36的表达；（2）抑制NF-κB通路及其下游促炎细胞因子TNF-α和IL-1β的表达	[34]
糖尿病性肝损害	（1）通过减少PARP-1表达来提高NAD+水平，从而上调SIRT2表达；（2）通过促进p65蛋白脱乙酰化来抑制NF-κB移位，从而减轻炎症	[35－36]
糖尿病性心肌病	（1）降低心脏中TGF-β_1和p-Smad 2/3水平，提高Smad 7水平，减轻心肌纤维化和胶原沉积；（2）增强心肌细胞中*Sphk1*基因的自噬活性，激活、诱导心肌细胞自噬	[38,40]

3 总结与展望

水飞蓟宾作为一种类黄酮化合物，具有良好的生物活性，在控制糖尿病的血糖水平及后续并发症方面拥有广阔前景。本文综述了水飞蓟宾防治糖尿病及其并发症的作用机制的研究进展，其降糖作用机制主要包括上调ER-α表达、激活十二指肠-脑-肝轴通路、稳定蛋白质结构等，并能通过多种通路/靶点有效控制糖尿病相关并发症。另外，水飞蓟宾具有良好的安全性，长期使用未见明显胃肠道症状和胸闷发生，也没有导致肝毒性或者肾毒性[9,12]。总之，水飞蓟宾是一种具有开发前途的能够有效控制糖尿病及其并发症的化合物，有必要对其药动学、药效学和可能的不良反应进行进一步研究。

参考文献

[1] SAEEDI P，PETERSOHN I，SALPEA P，et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045：results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas，9th edition[J]. Diabetes Res Clin Pract，2019，157：107843.

[2] 邹华杰，余学锋. 如何看待磺脲类药物的继发性失效[J]. 药品评价，2017，14(3)：40-44.

[3] 张志鹏，孟艳秋，王趱. 水飞蓟宾及其衍生物生物活性及作用机制的研究进展[J]. 中草药，2021，52(12)：3717-3724.

[4] ZOU H，ZHU X X，ZHANG G B，et al. Silibinin：an old drug for hematological disorders[J]. Oncotarget，2017，8(51)：89307-89314.

[5] CHU C，LI D H，ZHANG S C，et al. Role of silibinin in the management of diabetes mellitus and its complications[J]. Arch Pharm Res，2018，41(8)：785-796.

[6] ANURADHA R，SARASWATI M，KUMAR K G，et al. Apoptosis of beta cells in diabetes mellitus[J]. DNA Cell Biol，2014，33(11)：743-748.

[7] OH Y S，BAE G D，BAEK D J，et al. Fatty acid-induced lipotoxicity in pancreatic beta-cells during development of type 2 diabetes[J]. Front Endocrinol（Lausanne），2018，9：384.

[8] SUN Y，YANG J，LIU W W，et al. Attenuating effect of silibinin on palmitic acid-induced apoptosis and mitochondrial dysfunction in pancreatic β-cells is mediated by estrogen receptor alpha[J]. Mol Cell Biochem，2019，460(1)：81-92.

[9] CHU C，GAO X，LI X，et al. Involvement of estrogen receptor-α in the activation of Nrf2-antioxidative signaling pathways by silibinin in pancreatic β-cells[J]. Biomol Ther（Seoul），2020，28(2)：163-171.

[10] SCARLETT J M，SCHWARTZ M W. Gut-brain mechanisms controlling glucose homeostasis[J]. F1000Prime Rep，2015，7：12.

[11] DUCA F A，CÔTÉ C D，RASMUSSEN B A，et al. Metformin activates a duodenal AMPK-dependent pathway to lower hepatic glucose production in rats[J]. Nat Med，2015，21(5)：506-511.

[12] XU F X，YANG J，NEGISHI H，et al. Silibinin decreases hepatic glucose production through the activation of gut-brain-liver axis in diabetic rats[J]. Food Funct，2018，9(9)：4926-4935.

[13] ARIF B，ASHRAF J M，Moinuddin，et al. Structural and immunological characterization of Amadori-rich human serum albumin：role in diabetes mellitus[J]. Arch Biochem Biophys，2012，522(1)：17-25.

[14] 郑晓茂，茹琴，陈琳，等. 晚期糖基化终产物对糖尿病及其并发症的影响和干预的研究进展[J]. 重庆医学，2019，

48(13):2292-2296.
[15] NEELOFAR K, ARIF Z, AHMAD J, et al. Inhibitory effect of silibinin on Amadori-albumin in diabetes mellitus: a multi-spectroscopic and biochemical approach[J]. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc, 2019, 209: 217-222.
[16] RORBACH-DOLATA A, PIWOWAR A. Neurometabolic evidence supporting the hypothesis of increased incidence of type 3 diabetes mellitus in the 21st century[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 1435276.
[17] VERMA N, LY H, LIU M, et al. Intraneuronal amylin deposition, peroxidative membrane injury and increased IL-1β synthesis in brains of Alzheimer's disease patients with type-2 diabetes and in diabetic HIP rats[J]. J Alzheimers Dis, 2016, 53(1): 259-272.
[18] YANG J, SUN Y, XU F X, et al. Silibinin ameliorates amylin-induced pancreatic β-cell apoptosis partly via up-regulation of GLP-1R/PKA pathway[J]. Mol Cell Biochem, 2019, 452(1/2): 83-94.
[19] LIU P W, CUI L Y, LIU B, et al. Silibinin ameliorates STZ-induced impairment of memory and learning by up-regulating insulin signaling pathway and attenuating apoptosis[J]. Physiol Behav, 2020, 213: 112689.
[20] WANG H H, LI Y, LI A, et al. Erratum to: forskolin induces hyperphosphorylation of tau accompanied by cell cycle reactivation in primary hippocampal neurons[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(1): 707-708.
[21] BARTOLI M, ABOUHISH H, JADEJA R, et al. Anti-senescence properties of the flavone silymarin in the diabetic retina involve direct inhibition of the histone deacetylase 6 (HDAC6)[J]. Investig Ophthalmol Vis Sci, 2022, 63(7): 4117.
[22] PENG H, SUN Y B, HAO J L, et al. Neuroprotective effects of overexpressed microRNA-200a on activation of glaucoma-related retinal glial cells and apoptosis of ganglion cells via downregulating FGF7-mediated MAPK signaling pathway[J]. Cell Signal, 2019, 54: 179-190.
[23] SHEN Y, ZHAO H X, WANG Z G, et al. Silibinin declines blue light-induced apoptosis and inflammation through MEK/ERK/CREB of retinal ganglion cells[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2019, 47(1): 4059-4065.
[24] ABRASS C K. Diabetic nephropathy. Mechanisms of mesangial matrix expansion[J]. West J Med, 1995, 162 (4): 318-321.
[25] PATEL R K, MOHAN C. PI3K/AKT signaling and systemic autoimmunity[J]. Immunol Res, 2005, 31(1): 47-55.
[26] LIU Y, YE J, CAO Y H, et al. Silibinin ameliorates diabetic nephropathy via improving diabetic condition in the mice[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 845: 24-31.
[27] 张洪江,涂影叶,杜飞,等. TGF-β参与糖尿病肾病的发生发展的机制研究现状[J]. 生命科学, 2020, 32(2): 179-187.
[28] 张传富,路建饶,胡静,等. 水飞蓟宾胶囊治疗早期糖尿病肾病的临床观察[J]. 中医药导报, 2017, 23(17): 78-80.
[29] GLICK D, BARTH S, MACLEOD K F. Autophagy: cellular and molecular mechanisms[J]. J Pathol, 2010, 221(1): 3-12.
[30] REZABAKHSH A, FATHI F, BAGHERI H S, et al. Silibinin protects human endothelial cells from high glucose-induced injury by enhancing autophagic response[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(10): 8084-8094.
[31] MAO Y X, CAI W J, SUN X Y, et al. RAGE-dependent mitochondria pathway: a novel target of silibinin against apoptosis of osteoblastic cells induced by advanced glycation end products[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(6): 674.
[32] ASTRUP A, FINER N. Redefining type 2 diabetes: 'diabesity' or 'obesity dependent diabetes mellitus'? [J]. Obes Rev, 2000, 1(2): 57-59.
[33] ALSAGGAR M, BDOUR S, ABABNEH Q, et al. Silibinin attenuates adipose tissue inflammation and reverses obesity and its complications in diet-induced obesity model in mice[J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2020, 21(1): 8.
[34] NASTOS C, KALIMERIS K, PAPOUTSIDAKIS N, et al. Global consequences of liver ischemia/reperfusion injury [J]. Oxid Med Cell Longev, 2014, 2014: 906965.
[35] ZHANG R, XU D, ZHANG Y R, et al. Silybin restored CYP3A expression through the sirtuin 2/nuclear factor κ-B pathway in mouse nonalcoholic fatty liver disease[J]. Drug Metab Dispos, 2021, 49(9): 770-779.
[36] 藏赫然. 水飞蓟宾对2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者胰岛素抵抗的影响[D]. 长春: 吉林大学, 2021.
[37] JUBAIDI F F, ZAINALABIDIN S, TAIB I S, et al. The potential role of flavonoids in ameliorating diabetic cardiomyopathy via alleviation of cardiac oxidative stress, inflammation and apoptosis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(10): 5094.
[38] MENG S Y, YANG F, WANG Y Q, et al. Silymarin ameliorates diabetic cardiomyopathy via inhibiting TGF-β_1/smad signaling[J]. Cell Biol Int, 2019, 43(1): 65-72.
[39] YIN S C, MIAO Z F, TAN Y E, et al. $SPHK_1$-induced autophagy in peritoneal mesothelial cell enhances gastric cancer peritoneal dissemination[J]. Cancer Med, 2019, 8 (4): 1731-1743.
[40] AI W, XIE P Y, LING L, et al. Sphk1 involves in the regulation of autophagy process in cardiac myocyte cells at high glucose condition[J/OL]. Researchsquare, 2019 [2022-09-10]. https://www.researchgate.net/publication/340208618_Sphk1_involves_in_the_regulation_of_autophagy_process_in_cardiac_myocyte_cells_at_high_glucose_condition. DOI: 10.21203/rs.2.11760/v1.

(收稿日期:2022-10-15 修回日期:2023-03-26)
(编辑:胡晓霖)