1,8-桉叶油素对2型糖尿病胰岛β细胞铁死亡的干预作用及机制Δ

杨　红[1,2*]，任鹏艳[2,3]，陈永鑫[2,3]，姚喻霆[2,3]，甘诗泉[2,3]，刘　佳[1]，陈婷婷[1]，张　宝[1]，沈祥春[2,3#]，李　悦[1]（1.贵阳市妇幼保健院/贵阳市儿童医院药学部，贵阳　550003；2.贵州医科大学天然药物资源优效利用重点实验室，贵阳　561113；3.贵州医科大学药学院，贵阳　561113）

中图分类号　R965　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）03-0290-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.03.05

摘　要　目的　研究1,8-桉叶油素对2型糖尿病胰岛β细胞铁死亡的干预作用及机制。**方法**　使用高糖作用于小鼠胰岛β细胞以建立细胞铁死亡模型，考察低、高剂量1,8-桉叶油素（0.25、0.5 μmol/L）对胰岛β细胞中Fe^{2+}水平的影响，并考察1,8-桉叶油素（0.5 μmol/L）联合铁死亡诱导剂Erastin（20 μmol/L）和抑制剂Ferrostatin-1（20 μmol/L）后对胰岛β细胞中谷胱甘肽过氧化物酶4（GPX4）、环氧合酶2（COX2）蛋白表达的影响。采用高脂高糖饲料饲养联合腹腔注射链脲佐菌素构建2型糖尿病小鼠模型，考察低、高剂量1,8-桉叶油素（50、200 mg/kg）对模型小鼠胰腺组织病理形态、铁含量以及GPX4、COX2蛋白表达的影响。**结果**　细胞实验结果显示，与模型组比较，经1,8-桉叶油素干预后，胰岛β细胞中Fe^{2+}水平显著降低（$P<0.05$）；GPX4蛋白表达水平显著升高（$P<0.05$），COX2蛋白表达水平显著降低（$P<0.05$），且联合Ferrostatin-1后上述两种蛋白表达趋势相同，而联合Erastin后差异无统计学意义。动物实验结果显示，与模型组比较，经1,8-桉叶油素干预后，小鼠胰岛结构恢复完整，形态有所改善；胰腺组织中铁含量和COX2蛋白表达水平均显著降低（$P<0.05$），GPX4蛋白表达水平显著升高（$P<0.05$）。**结论**　1,8-桉叶油素对2型糖尿病胰岛β细胞损伤具有明显的改善作用，其作用机制可能与降低细胞内铁沉积以及调控铁死亡相关蛋白有关。

关键词　1,8-桉叶油素；2型糖尿病；胰岛β细胞；铁死亡

Interventional effect and mechanism of 1, 8-cineole on pancreatic β cell ferroptosis induced by type 2 diabetes

YANG Hong[1,2], REN Pengyan[2,3], CHEN Yongxin[2,3], YAO Yuting[2,3], GAN Shiquan[2,3], LIU Jia[1], CHEN Tingting[1], ZHANG Bao[1], SHEN Xiangchun[2,3], LI Yue[1]（1. Dept. of Pharmacy, Guiyang Maternal and Child Health Care Hospital/Guiyang Children's Hospital, Guiyang 550003, China; 2. Key Laboratory of Optimal Utilization of Natural Medicine Resources, Guizhou Medical University, Guiyang 561113, China; 3. College of Pharmacy, Guizhou Medical University, Guiyang 561113, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To study the interventional effect and mechanism of 1, 8-cineole on pancreatic β cell ferroptosis induced by type 2 diabetes. **METHODS** *In vitro* ferroptosis model was established in pancreatic β cells of mice by using high glucose. The effects of low-dose and high-dose 1, 8-cineole (0.25, 0.5 μmol/L) on the level of Fe^{2+} in pancreatic β cells were investigated. The effects of 1, 8-cineole (0.5 μmol/L) combined with ferroptosis inducer Erastin (20 μmol/L) and ferroptosis inhibitor Ferrostatin-1 (20 μmol/L) on the protein expressions of glutathione peroxidase-4 (GPX4) and cyclooxygenase-2 (COX2) were also detected. The type 2 diabetes model mice were established by feeding high-sugar and high-fat diet combined with intraperitoneal injection of streptozotocin. The effects of low-dose and high-dose 1, 8-cineole (50, 200 mg/kg) on the pathological morphology of pancreatic tissue, the content of iron as well as the protein expressions of GPX4 and COX2 were investigated. **RESULTS** The results of the cell experiment showed that compared with the model group, pretreatment with 1, 8-cineole significantly reduced intracellular Fe^{2+} levels and upregulated GPX4 protein expression, while downregulated COX2 protein expression in pancreatic β cells ($P<0.05$). After combining with Ferrostatin-1, the expression trends of the above two proteins were the same, while there was no statistically significant difference after combining with Erastin. The results of animal experiments showed that compared with the model group, after intervention with 1, 8-cineole, the structure of the pancreatic islets in mice recovered intact and their morphology

Δ **基金项目**　国家自然科学基金项目（No.82060772）；贵州省科技计划项目（No.黔科合基础-ZK〔2022〕一般005）；贵州省科技创新基地建设项目（No.黔科合中引地〔2023〕003）；贵阳市卫生健康局科学技术计划项目（No.〔2022〕筑卫健科技合同字第005号）

＊ **第一作者**　主管药师。研究方向：中医药防治糖尿病。E-mail：1329070275@qq.com

通信作者　教授，博士生导师，博士。研究方向：心血管药物药理活性、中药与民族药。E-mail：shengxiangchun@126.com

improved; the iron content of pancreatic tissue and protein expression of COX2 were decreased significantly ($P<0.05$), while protein expression of GPX4 was increased significantly ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** 1,8-cineole could ameliorate pancreatic β cell injury induced by diabetes, the mechanism of which may be related to reducing intracellular iron deposition and regulating ferroptosis-related proteins.

KEYWORDS 1,8-cineole; type 2 diabetes; pancreatic β cell; ferroptosis

糖尿病是严重威胁人类健康的疾病之一，在全球范围内发病率逐年上升，糖尿病及其并发症已成为21世纪全球医疗卫生的沉重负担，是目前亟待解决的重大科学及社会民生问题[1-2]。2型糖尿病作为糖尿病两种表型之一，其发病涉及多种诱因，包括高血糖、胰岛素抵抗等，但其潜在的发病机制尚未充分阐明。很多2型糖尿病患者仍不可避免地患有微血管并发症（包括视网膜病变、肾病和神经病变）和大血管并发症（如心血管并发症）[3]，这对2型糖尿病患者的生存构成了严重威胁，给世界卫生系统带来巨大的挑战。

近年来研究表明，胰岛β细胞铁死亡是导致正常人糖代谢出现异常并进展为2型糖尿病的始动因素之一，也是2型糖尿病进展的关键环节，但其确切的发病机制尚未完全阐明[4]。铁死亡是一种铁依赖性的脂质过氧化物蓄积驱动的细胞程序性死亡，其特征在于细胞内铁的沉积以及脂质过氧化物的积累[5]。已有研究表明，抑制谷胱甘肽过氧化物酶4（glutathione peroxidase-4，GPX4）活性是诱导细胞铁死亡的关键环节，恢复GPX4活性可明显抑制铁死亡的发生发展[6]。2型糖尿病患者的高血糖环境可诱导胰岛β细胞铁死亡的发生[7]。因此，探索GPX4在胰岛β细胞铁死亡过程中的具体调控作用及机制，对进一步阐明2型糖尿病的发病机制、寻求有效干预措施具有重要的社会意义。

民族药艳山姜为姜科山姜属艳山姜 *Alpinia zerumbet*（Pers.）Burtt. et Smith的果实，具有温中燥湿、行气止痛的功效。挥发油作为艳山姜的主要活性成分，具有抗氧化[8]、改善糖尿病[9]等作用。其中，1,8-桉叶油素是艳山姜挥发油的主要效应成分。本课题组前期的研究显示，1,8-桉叶油素对高糖诱导的胰岛β细胞凋亡具有显著的改善作用[10]，但其对胰岛β细胞铁死亡的作用及机制尚不明确。基于此，本研究探讨了1,8-桉叶油素对2型糖尿病诱导的胰岛β细胞铁死亡的干预作用及机制，旨在为治疗2型糖尿病的创新药物开发提供参考。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用主要仪器包括Varioskan LUX型多功能酶标仪（美国Themo Fisher Scientific公司），HF240型二氧化碳培养箱（上海力申科学仪器有限公司），Chemi-Doc™ XRS⁺型曝光仪（美国Bio-Rad公司），Leica DMi8型荧光倒置显微镜（德国Leica公司）。

1.2 主要药品与试剂

1,8-桉叶油素（批号K1822141，纯度≥99%）购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司；1640基础培养基（批号8121324）购自美国Gibco公司；D-无水葡萄糖、D-甘露醇（批号分别为405A0918、1126F038）均购自北京索莱宝科技有限公司；铁死亡诱导剂Erastin、铁死亡抑制剂Ferrostatin-1（批号分别为HY-15763、HY-100579）均购自美国MCE公司；组织铁测定试剂盒（批号20230202）购自南京建成生物工程研究所有限公司；FerroOrange探针（批号F374）购自东仁化学科技（上海）有限公司；鼠源β-actin单克隆抗体、鼠源环氧合酶2（cyclooxygenase-2，COX2）单克隆抗体、鼠源GPX4单克隆抗体（批号分别为66009-1-Ig、66351-1-Ig 、67763-1-Ig）均购自武汉三鹰生物技术有限公司；辣根过氧化物酶（HRP）标记的鼠免疫球蛋白G二抗（批号BS12478）购自美国Bioworld公司。

1.3 细胞

本研究所用细胞为小鼠胰岛β细胞，购自美国ATCC细胞库。

1.4 动物

本研究所用动物为SPF级雄性C57BL/6小鼠，体重约18～22 g，6～8周龄，购自贵州医科大学动物中心，动物生产许可证号为SCXK（贵）2023-0002。小鼠于光照周期为12 h的环境中饲养，日常自由进食和饮水，适应性喂养1周后开始实验。本实验经贵州医科大学实验动物伦理委员会批准，批准文号为2100421。

2 方法

2.1 细胞实验

2.1.1 胰岛β细胞中Fe^{2+}水平的检测

将胰岛β细胞接种于24孔板，当细胞密度达70%时，分为正常对照组（只加细胞不加药）、甘露醇组（用该组作为模型组的渗透压对照，25 mmol/L）、模型组（D-无水葡萄糖，25 mmol/L）和1,8-桉叶油素低、高剂量组（0.25、0.5 μmol/L）以及维生素E组（阳性对照组，1×10^{-7} mmol/L），各给药组剂量参考本课题组的前期研究[10]。各组均先加入相应药物预处理1 h后，再以25 mmol/L D-无水葡萄糖干预72 h。干预结束后，弃去上清液，用无血清培养基清洗细胞3次，然后加入终浓度为1 μmol/L的荧光探针FerroOrange工作液适量，再置于37 ℃培养箱中孵育30 min后，采用荧光显微镜观察细胞，并采集图片，采用Image J分析荧光强度，红色荧光越强表示Fe^{2+}水平越高。实验重复3次。

2.1.2　胰岛β细胞中GPX4、COX2蛋白表达的检测

采用Western blot法进行检测。将细胞分为正常对照组（只加细胞不加药）、模型组（D-无水葡萄糖，25 mmol/L）、1，8-桉叶油素组（0.5 μmol/L）、Erastin组（20 μmol/L）、Ferrostatin-1组（20 μmol/L）、1，8-桉叶油素+Erastin组（0.5 μmol/L 1，8-桉叶油素+20 μmol/L Erastin）、1，8-桉叶油素+Ferrostatin-1组（0.5 μmol/L 1，8-桉叶油素+20 μmol/L Ferrostatin-1），各给药组剂量参考本课题组的前期研究[10－11]。各组均先加入相应药物预处理1 h后，再以25 mmol/L D-无水葡萄糖干预72 h。收集细胞，提取总蛋白，采用BCA蛋白定量法测定蛋白浓度，蛋白经煮沸变性后进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳和转膜，以5%牛血清白蛋白溶液封闭后，分别加入一抗（GPX4、COX2的稀释度均为1∶2 000，β-actin的稀释度为1∶10 000），于4 ℃孵育过夜；加入相应二抗（稀释度为1∶10 000），室温孵育2 h；洗膜后，以ECL化学发光试剂进行显色，置于凝胶成像系统成像，再以Image-Lab软件进行分析，以目的蛋白与β-actin的灰度值比值表示目的蛋白的表达水平。

2.2　动物实验

2.2.1　分组、造模与给药

小鼠适应性饲养1周后，随机选取20只，分为正常对照组和1，8-桉叶油素毒性研究组（200 mg/kg），每组10只，然后给予普通饲料饲养。另取40只小鼠给予高糖高脂饲料饲养2个月，形成胰岛素抵抗后，采用小剂量多次注射的方式，对小鼠腹腔注射链脲佐菌素（35 mg/kg），隔天注射1次，一共注射4次。第4次注射结束1周后检测小鼠空腹血糖，当小鼠空腹血糖≥11.1 mmol/L时，表明2型糖尿病模型小鼠造模成功[12]。将造模成功的小鼠随机分为模型组，1，8-桉叶油素低、高剂量组（50、200 mg/kg，剂量参考文献[13]设置）、维生素E组（17.5 mg/kg，根据人与动物的等效剂量换算而得），每组10只。正常对照组和模型组小鼠灌胃等体积生理盐水，各给药组小鼠灌胃相应药物，每天1次，连续8周。

2.2.2　小鼠空腹血糖检测及取材

末次给药后，小鼠禁食不禁水12 h后检测各组小鼠空腹血糖；然后处死小鼠，分离其胰腺组织，部分置于4%多聚甲醛溶液中固定，另一部分置于液氮中冻存备用。

2.2.3　小鼠胰腺组织病理形态学观察

取“2.2.2”项下固定于4%多聚甲醛的小鼠胰腺组织适量，经石蜡包埋、切片、梯度脱水等处理后，进行苏木精-伊红（HE）染色以及糖原沉积染色，采用显微镜进行观察，并拍照。

2.2.4　小鼠胰腺组织中铁含量的检测

取“2.2.2”项下冻存的小鼠胰腺组织（约10 mg），加入适量生理盐水置于冰上剪碎并匀浆，以2 500 r/min离心10 min，取上清液，根据相应试剂盒说明书方法操作，检测小鼠胰腺组织中铁含量。

2.2.5　小鼠胰腺组织中GPX4、COX2蛋白表达的检测

采用Western blot法进行检测。取“2.2.2”项下冻存的胰腺组织（约10 mg），添加预冷的蛋白裂解液（含1% PMSF）于冰上剪碎，裂解30 min，超声处理2 s×5次；于4 ℃条件下以12 000 r/min离心20 min，取上清液，然后按“2.1.2”项下方法检测小鼠胰腺组织中GPX4、COX2蛋白表达水平。

2.3　统计学方法

采用GraphPad Prism 8.0软件进行统计分析，数据以$\bar{x}\pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用LSD-t。检验水准$\alpha=0.05$。

3　结果

3.1　细胞实验结果

3.1.1　1，8-桉叶油素对胰岛β细胞中Fe^{2+}水平的影响

与正常对照组（21.12±3.60）比较，模型组（50.07±0.49）细胞中Fe^{2+}水平显著升高（$P<0.05$），甘露醇组（24.43±2.92）细胞中Fe^{2+}水平变化差异无统计学意义（$P>0.05$）。与模型组比较，1，8-桉叶油素低、高剂量组（分别为30.04±2.97、16.51±1.70）以及维生素E组（22.56±3.52）细胞中Fe^{2+}水平均显著降低（$P<0.05$）。结果见图1。

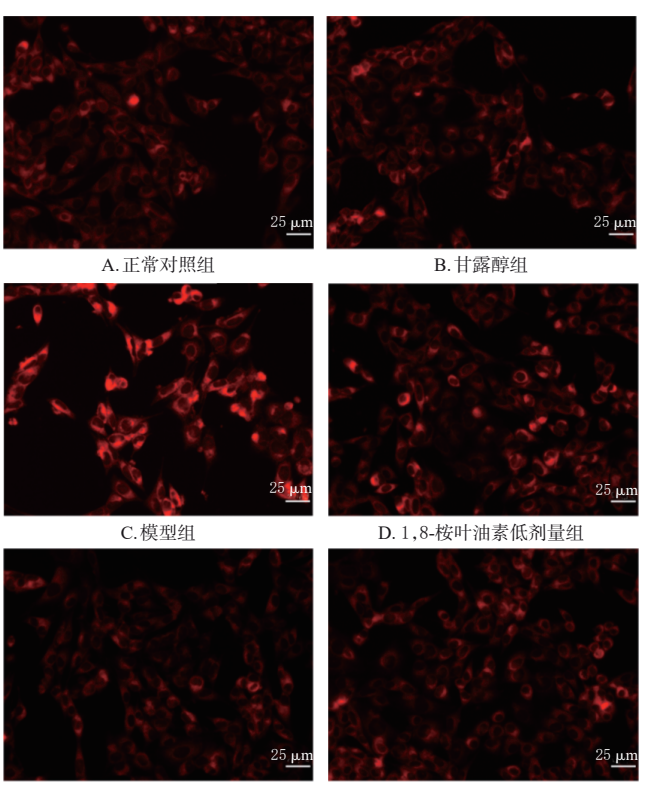
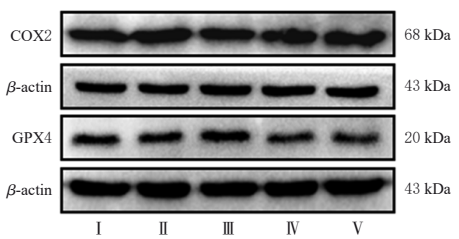


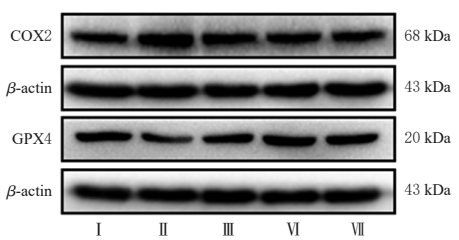
图1　各组胰岛β细胞中Fe^{2+}的荧光显微图

3.1.2　1,8-桉叶油素对胰岛β细胞中GPX4、COX2蛋白表达的影响

与正常对照组比较，模型组胰岛β细胞中GPX4蛋白表达水平显著降低（$P<0.05$），COX2蛋白表达水平显著升高（$P<0.05$）。与模型组比较，1,8-桉叶油素组、Ferrostatin-1组、1,8-桉叶油素+Ferrostatin-1组胰岛β细胞中上述两种蛋白表达水平均显著逆转（$P<0.05$）；Erastin组、1,8-桉叶油素+Erastin组胰岛β细胞中上述两种蛋白表达水平差异无统计学意义。与1,8-桉叶油素组比较，1,8-桉叶油素+Erastin组胰岛β细胞中GPX4蛋白表达水平显著降低（$P<0.05$），COX2蛋白表达水平显著升高（$P<0.05$）。结果见图2、表1、表2。



A. 铁死亡诱导剂Erastin的影响



B. 铁死亡抑制剂Ferrostatin-1的影响

Ⅰ：正常对照组；Ⅱ：模型组；Ⅲ：1,8-桉叶油素组；Ⅳ：Erastin组；Ⅴ：1,8-桉叶油素+Erastin组；Ⅵ：Ferrostatin-1组；Ⅶ：1,8-桉叶油素+Ferrostatin-1组。

图2　各组胰岛β细胞中GPX4、COX2蛋白表达的电泳图

表1　铁死亡诱导剂Erastin对胰岛β细胞中GPX4、COX2蛋白表达的影响（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）

组别	GPX4/β-actin	COX2/β-actin
正常对照组	0.69±0.18	0.31±0.04
模型组	0.34±0.08[a]	0.71±0.13[a]
1,8-桉叶油素组	0.64±0.09[b]	0.39±0.03[b]
Erastin组	0.31±0.06	0.60±0.17
1,8-桉叶油素+Erastin组	0.26±0.05[c]	0.68±0.11[c]

a：与正常对照组比较，$P<0.05$；b：与模型组比较，$P<0.05$；c：与1,8-桉叶油素组比较，$P<0.05$。

表2　铁死亡抑制剂Ferrostatin-1对胰岛β细胞中GPX4、COX2蛋白表达的影响（$\bar{x}\pm s$，$n=3$）

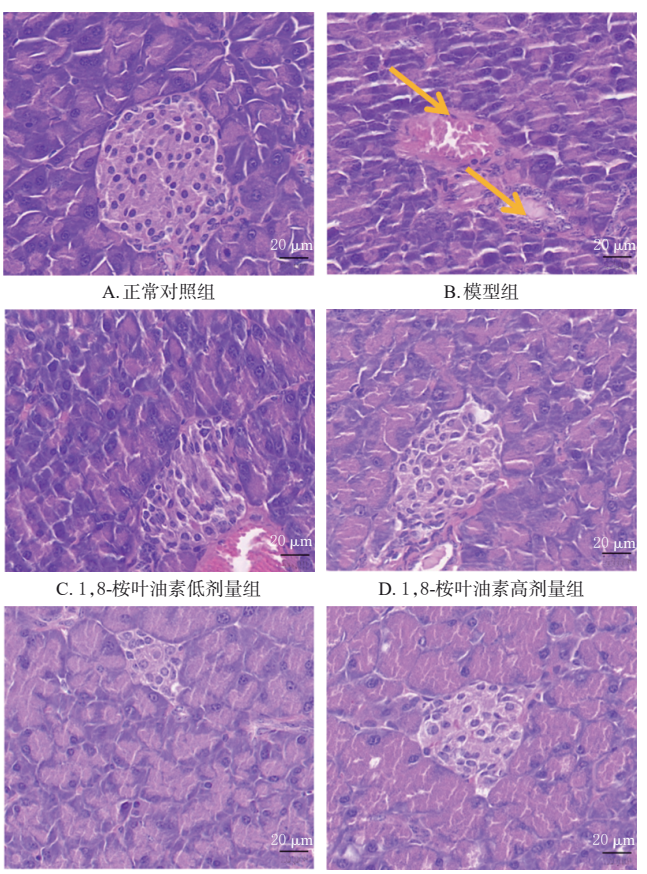
组别	GPX4/β-actin	COX2/β-actin
正常对照组	0.70±0.11	0.37±0.04
模型组	0.31±0.09[a]	0.62±0.08[a]
1,8-桉叶油素组	0.80±0.15[b]	0.38±0.06[b]
Ferrostatin-1组	0.73±0.12[b]	0.29±0.13[b]
1,8-桉叶油素+Ferrostatin-1组	0.64±0.13[b]	0.32±0.07[b]

a：与正常对照组比较，$P<0.05$；b：与模型组比较，$P<0.05$。

3.2　动物实验结果

3.2.1　1,8-桉叶油素对模型小鼠血糖及胰腺组织病理形态的影响

与正常对照组[（4.92±0.38）mmol/L]比较，模型组小鼠空腹血糖[（15.58±4.35）mmol/L]显著升高（$P<0.05$），1,8-桉叶油素毒性研究组小鼠空腹血糖[（5.38±0.84）mmol/L]差异无统计学意义（$P>0.05$）。与模型组比较，1,8-桉叶油素低、高剂量组[分别为（14.85±4.27）、（18.75±5.59）mmol/L]和维生素E组[（17.75±2.58）mmol/L]小鼠空腹血糖差异无统计学意义（$P>0.05$）。HE染色以及糖原染色结果显示，正常对照组和1,8-桉叶油素毒性研究组小鼠胰岛呈椭圆形，结构规整、边缘清晰、排列紧密，未发现病理变化；模型组小鼠胰岛结构不完整、边界模糊，内有空泡浸润，糖原沉积较多；1,8-桉叶油素各剂量组和维生素E组小鼠胰岛组织结构相比模型组恢复完整，形态有所改善。结果见图3、图4。



A. 正常对照组　B. 模型组

C. 1,8-桉叶油素低剂量组　D. 1,8-桉叶油素高剂量组

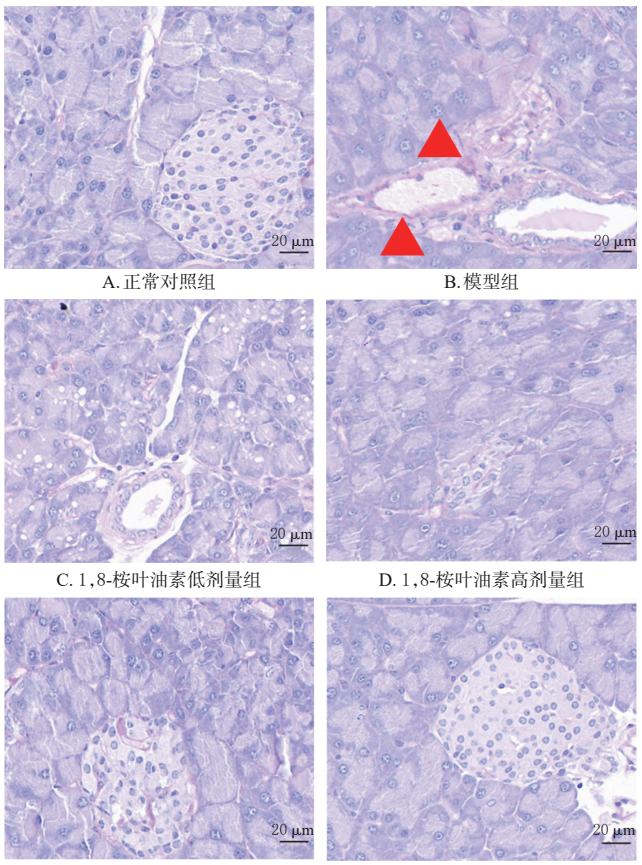
E. 维生素E组　F. 1,8-桉叶油素毒性研究组

注：箭头所指为空泡浸润。

图3　各组小鼠胰腺组织HE染色显微图（HE染色）

3.2.2　1,8-桉叶油素对模型小鼠胰腺组织中铁含量的影响

与正常对照组[（13.97±4.85）μmol/mg pro]比较，模型组小鼠胰腺组织中铁含量[（26.04±4.83）μmol/mg pro]显著升高（$P<0.05$），1,8-桉叶油素毒性研究组小鼠胰腺组织中铁含量[（15.55±4.83）μmol/mg pro]差异无统计



A. 正常对照组　B. 模型组

C. 1,8-桉叶油素低剂量组　D. 1,8-桉叶油素高剂量组

E. 维生素E组　F. 1,8-桉叶油素毒性研究组

注：三角形所指为糖原沉积。

图4　各组小鼠胰腺组织糖原沉积染色显微图

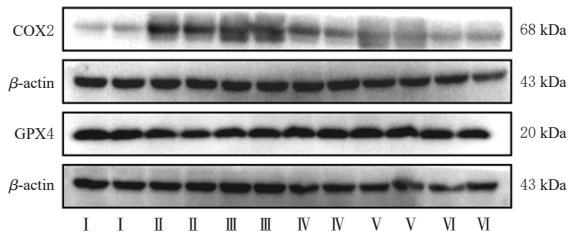
学意义（$P>0.05$）。与模型组比较，1,8-桉叶油素低、高剂量组[分别为（15.78±2.62）、（16.50±5.4）μmol/mg pro]和维生素E组[（14.56±2.78）μmol/mg pro]小鼠胰腺组织中铁含量均显著降低（$P<0.05$）。

3.2.3　1,8-桉叶油素对模型小鼠胰腺组织中GPX4、COX2蛋白表达的影响

与正常对照组比较，模型组小鼠胰腺组织中GPX4蛋白表达水平显著降低（$P<0.05$），COX2蛋白表达水平显著升高（$P<0.05$）；1,8-桉叶油素毒性研究组小鼠胰腺组织中上述蛋白表达水平差异无统计学意义（$P>0.05$）。与模型组比较，1,8-桉叶油素高剂量组和维生素E组小鼠胰腺组织中上述蛋白表达水平均显著逆转（$P<0.05$）。结果见图5、表3。

4　讨论

铁死亡是一种铁依赖的脂质过氧化物累积引起的细胞程序性死亡，胰岛β细胞铁死亡是2型糖尿病发生发展的病理基础与恶化的始动环节[14]。保护胰岛β细胞免于损伤、恢复胰岛功能是预防与治疗2型糖尿病的关键[15]。研究显示，COX2的过表达是铁死亡的标志[16]。GPX4是主要的膜脂修复酶，也是铁死亡的重要负调控因子，其活性降低，可造成膜脂上活性氧的积累，驱使脂质过氧化终产物丙二醛与蛋白质和DNA形成复合物，



Ⅰ：正常对照组；Ⅱ：模型组；Ⅲ：1,8-桉叶油素低剂量组；Ⅳ：1,8-桉叶油素高剂量组；Ⅴ：维生素E组；Ⅵ：1,8-桉叶油素毒性研究组。

图5　各组小鼠胰腺组织中GPX4、COX2蛋白表达的电泳图

表3　各组小鼠胰腺组织中GPX4、COX2蛋白表达水平的检测结果（$\bar{x}\pm s$，$n=10$）

组别	GPX4/β-actin	COX2/β-actin
正常对照组	0.93±0.26	0.21±0.08
模型组	0.35±0.04[a]	0.84±0.26[a]
1,8-桉叶油素低剂量组	0.76±0.40	0.74±0.46
1,8-桉叶油素高剂量组	1.04±0.27[b]	0.34±0.06[b]
维生素E组	0.82±0.37[b]	0.34±0.21[b]
1,8-桉叶油素毒性研究组	0.73±0.46	0.30±0.07

a：与正常对照组比较，$P<0.05$；b：与模型组比较，$P<0.05$。

进一步诱导细胞铁死亡的发生[17]。本研究细胞实验结果显示，高糖环境可诱导胰岛β细胞中Fe^{2+}水平增加，铁死亡相关蛋白GPX4蛋白表达下调，COX2蛋白表达上调；同样的，动物实验结果显示，模型组小鼠胰岛结构不完整，且糖原沉积较多，胰腺组织中铁含量增加，GPX4蛋白表达下调，COX2蛋白表达上调。经1,8-桉叶油素干预后，胰岛β细胞以及小鼠胰腺组织中上述指标均有所改善，这提示1,8-桉叶油素对2型糖尿病诱导的胰岛β细胞铁死亡具有明显的改善作用。

本研究采用铁死亡诱导剂Erastin及铁死亡抑制剂Ferrostatin-1进一步验证了1,8-桉叶油素对2型糖尿病胰岛β细胞铁死亡的抑制作用机制。结果显示，Erastin与1,8-桉叶油素联合作用胰岛β细胞后，可抑制1,8-桉叶油素的作用；相反，Ferrostatin-1单独使用或与1,8-桉叶油素联合作用后，均能显著抑制高糖环境诱导的胰岛β细胞铁死亡。这提示，1,8-桉叶油素可能是通过抑制铁死亡信号改善2型糖尿病诱导的胰岛β细胞损伤。

综上所述，1,8-桉叶油素对2型糖尿病胰岛β细胞损伤具有明显的改善作用，其作用机制可能与降低细胞内铁沉积以及调控铁死亡相关蛋白有关。

参考文献

[1] CHAWLA R, MADHU S V, MAKKAR B M, et al. RSSDI-ESI clinical practice recommendations for the management of type 2 diabetes mellitus 2020[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2020, 24(1): 1-122.

[2] 崔阳阳，杨丽霞，米登海，等. 当归多糖对糖尿病KK-Ay小鼠心肌细胞凋亡的影响[J]. 中国药房，2023，34(10)：1211-1215.

CUI Y Y, YANG L X, MI D H, et al. Effects of *Angelica sinensis* polysaccharide on the apoptosis of cardiomyocytes in diabetic KK-Ay mice[J]. China Pharm, 2023, 34(10): 1211-1215.

[3] LI D, JIANG C J, MEI G B, et al. Quercetin alleviates ferroptosis of pancreatic β cells in type 2 diabetes[J]. Nutrients, 2020, 12(10): 2954.

[4] LEE Y J, LEE E, YOU Y H, et al. Role of sirtuin-1 (SIRT1) in hypoxic injury in pancreatic β-cells[J]. J Drug Target, 2021, 29(1): 88-98.

[5] MA H D, WANG X D, ZHANG W L, et al. Melatonin suppresses ferroptosis induced by high glucose via activation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway in type 2 diabetic osteoporosis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 9067610.

[6] KRÜMMEL B, PLÖTZ T, JÖRNS A, et al. The central role of glutathione peroxidase 4 in the regulation of ferroptosis and its implications for pro-inflammatory cytokine-mediated beta-cell death[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2021, 1867(6): 166114.

[7] 张丽媛. Nrf2在高糖高脂致胰岛β细胞损伤的作用机制研究及葡萄籽原花青素的干预作用[D]. 石河子: 石河子大学, 2022.
ZHANG L Y. Study on the mechanism of Nrf2 signaling pathway in the injury of pancreatic β cells induced by high glucose and high fat and the intervention effect of grape seed proanthocyanidins extract[D]. Shihezi: Shihezi University, 2022.

[8] SHEN X C, TAO L, LI W K, et al. Evidence-based antioxidant activity of the essential oil from *Fructus A. zerumbet* on cultured human umbilical vein endothelial cells' injury induced by ox-LDL[J]. BMC Complement Altern Med, 2012, 12: 174.

[9] YANG H, GAN S Q, JIANG Z H, et al. Protective effects of essential oil from *Fructus Alpiniae zerumbet* on retinal Müller gliosis via the PPAR-γ-p-CREB signaling pathway [J]. Chin Med, 2020, 15: 4.

[10] 杨红, 陈永鑫, 蒋朝晖, 等. 1, 8-桉叶油素调控自噬改善高糖诱导的胰岛β细胞凋亡的机制研究[J]. 中药材, 2022, 45(1): 182-186.
YANG H, CHEN Y X, JIANG Z H, et al. Mechanism of 1, 8-cineole regulating autophagy and improving the apoptosis of islet β cells induced by high glucose[J]. J Chin Med Mater, 2022, 45(1): 182-186.

[11] LI Y, ZHANG E D, YANG H, et al. Gastrodin ameliorates cognitive dysfunction in vascular dementia rats by suppressing ferroptosis via the regulation of the Nrf2/Keap1-GPX4 signaling pathway[J]. Molecules, 2022, 27(19): 6311.

[12] 郝冰, 赵志轩, 赵玉梅, 等. 金丝桃苷通过AMPK/SIRT1通路介导的自噬途径对糖尿病小鼠胰岛素抵抗的改善作用[J]. 中成药, 2023, 45(11): 3780-3783.
HAO B, ZHAO Z X, ZHAO Y M, et al. Effects of hyperin on insulin resistance in diabetic mice through autophagy mediated by AMPK/SIRT1 pathway[J]. Chin Tradit Pat Med, 2023, 45(11): 3780-3783.

[13] LINGHU K G, WU G P, FU L Y, et al. 1, 8-cineole ameliorates LPS-induced vascular endothelium dysfunction in mice via PPAR-γ dependent regulation of NF-κB[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 178.

[14] ZHANG B, ZHAI M G, LI B Y, et al. Honokiol ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury in type 1 diabetic rats by reducing oxidative stress and apoptosis through activating the SIRT1-Nrf2 signaling pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 3159801.

[15] 王芳, 姚敏娜, 张雅, 等. 基于PI3K/Akt/FoxO1信号通路探索白虎加人参汤对2型糖尿病大鼠胰腺组织的保护作用[J]. 中成药, 2022, 44(10): 3315-3320.
WANG F, YAO M N, ZHANG Y, et al. Exploration of the protective effect of Baihu jarenshen tang on pancreatic tissue of type 2 diabetes rats based on PI3K/Akt/FoxO1 signaling pathway[J]. Chin Tradit Pat Med, 2022, 44(10): 3315-3320.

[16] TANG D L, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications[J]. Cell Res, 2021, 31(2): 107-125.

[17] ZHOU Y. The protective effects of cryptochlorogenic acid on β-cells function in diabetes *in vivo* and *vitro* via inhibition of ferroptosis[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2020, 13: 1921-1931.

（收稿日期：2023-08-07　修回日期：2023-12-24）
（编辑：唐晓莲）