



论 文

辣木叶提取物通过FXR-FGF15-FGFR4改善Ⅱ型糖尿病大鼠糖脂代谢紊乱的作用机制研究

于雯¹, 张宸¹, 肖建波², 宋海昭¹, 熊玲¹, 王奎凤¹, 沈新春¹, 汪芳^{1*}

1. 南京财经大学食品科学与工程学院, 江苏省现代粮食流通与安全协同创新中心, 江苏高校粮油质量安全控制及深加工重点实验室, 南京 210023

2. Department of Analytical Chemistry and Food Science, Universidade de Vigo, Vigo 36310, Spain

* 联系人, E-mail: wangfang8875@163.com

收稿日期: 2025-06-06; 接受日期: 2025-09-09; 网络版发表日期: 2025-12-11

国家自然科学基金(批准号: 32172139)资助

摘要 辣木叶是一种新资源食品, 具有降糖、降脂、抗炎等多种活性, 但其对改善Ⅱ型糖尿病糖脂代谢紊乱的作用机制尚不明确. 本文以辣木叶提取物为研究对象, 以STZ诱导的SD大鼠作为Ⅱ型糖尿病模型, 用辣木叶提取物对大鼠进行连续5周的灌胃处理, 来研究辣木叶提取物对Ⅱ型糖尿病大鼠胆汁酸变化与糖脂代谢的影响, 并探究其作用机制. 结果表明, 辣木叶提取物能够显著降低Ⅱ型糖尿病大鼠血清中的TC, TG, LDL-C, NEFA含量, 增加HDL-C含量, 降低大鼠空腹血糖和随机血糖水平; 同时提高SOD和GSH-Px活性, 降低MDA, IL-6及MCP-1含量, 大鼠血清氧化应激水平和炎症水平得到明显改善; 辣木叶提取物的干预能够有效改善大鼠肝脏、肾脏及胰腺组织的结构病变; 通过检查胆汁酸及糖脂代谢相关蛋白, 初步阐明辣木叶提取物通过抑制回肠FXR, 进而抑制FXR-FGF15-FGFR4胆汁酸肠肝循环通路, 上调肝脏CYP7A1的表达, 促进肝脏胆汁酸的合成, 以激活肝脏FXR, 进而通过PPAR- α 途径促进脂肪酸氧化, 同时经FOXO1途径缓解糖异生以及通过调控SREBP1的表达改善下游ACC和FAS的表达, 从而抑制脂肪酸过度合成来改善Ⅱ型糖尿病大鼠的糖脂代谢紊乱. 综上, 本研究阐明了辣木叶提取物改善Ⅱ型糖尿病糖脂代谢紊乱的作用机制, 为辣木叶更深层的开发和利用提供了科学依据.

关键词 辣木叶, Ⅱ型糖尿病, 胆汁酸, 糖脂代谢

2025年4月最新发布的IDF全球糖尿病地图(第11版)显示, 到2024年全球20~79岁成人糖尿病患者已达5.89亿, 其中95%以上患有Ⅱ型糖尿病. Ⅱ型糖尿病给机体造成糖代谢紊乱的同时, 也诱导了其他病症的出现, 例如, 1/3左右的Ⅱ型糖尿病成人患者患有心血管疾病, 10.1%的患者存在严重的视力困难或失明^[1]. 目

前, 用于治疗改善Ⅱ型糖尿病的药物种类有许多, 如二甲双胍、磺脲类药物、非磺脲类促胰岛素分泌剂、噻唑烷二酮、二肽基肽酶4抑制剂、胰高血糖素样肽-1、葡萄糖苷酶抑制剂及胰岛素, 这些药物通过不同的途径降低血糖水平, 包括减少肝脏葡萄糖生成、增加胰岛素敏感性、增加胰岛素分泌、延缓胃排空等. 虽然

引用格式: 于雯, 张宸, 肖建波, 等. 辣木叶提取物通过FXR-FGF15-FGFR4改善Ⅱ型糖尿病大鼠糖脂代谢紊乱的作用机制研究. 中国科学: 生命科学, 2026, 56: 618–633

Yu W, Zhang C, Xiao J B, et al. *Moringa oleifera* leaves extract improving disorders of glucolipid metabolism in type II diabetic rats through FXR-FGF15-FGFR4 pathway (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2026, 56: 618–633, doi: 10.1360/SSV-2025-0181

药物干预的确可以有效地降低血糖水平,但其带来的副作用也不可忽视,磺脲类药物会产生低血糖和体重增加现象,噻唑烷二酮会增加心衰和贫血的风险,二肽基肽酶4抑制剂可能会导致关节疼痛,胰高血糖素样肽-1可能导致恶心及胰腺炎的发生.因此,对于改善Ⅱ型糖尿病的干预物选择上,具备有效性和安全性显得十分必要.

辣木(*Moringa oleifera* Lam.)属白花菜目辣木科,因其根部含辛辣味,故命名为“辣木”^[2].辣木叶中含有类黄酮、酚酸、葡萄糖苷、单宁等物质,具备一定的降糖降脂活性、抗氧化活性及抗炎活性^[3-6].诸多研究表明,辣木叶可作为治疗Ⅱ型糖尿病的药用植物,例如,在Ndong等人^[7]的研究中,将GK大鼠作为Ⅱ型糖尿病模型,通过每天给予200 mg/kg辣木叶粉,干预数周后发现其能够改善Ⅱ型糖尿病大鼠的血糖;Khan等人^[8]发现,辣木叶提取物可以抑制Ⅱ型糖尿病大鼠 α -糖苷酶和 α -淀粉酶的活性;Bamagous等人^[9]发现,STZ诱导的Ⅱ型糖尿病大鼠服用辣木叶乙酸乙酯提取物(200 mg/kg)30天后,血糖和糖化血红蛋白(HbA1c)水平显著降低;Yassa和Tohamy^[10]给予Ⅱ型糖尿病大鼠连续8周的200 mg/kg辣木叶提取物,发现相较于模型组,辣木叶干预组大鼠的胰岛细胞在病理学形态上得到明显恢复;Li等人^[11]发现,辣木叶膳食纤维可以有效改善Ⅱ型糖尿病小鼠的胰岛素抵抗和组织损伤;Hegazy等人^[12]给予Ⅱ型糖尿病大鼠连续30天辣木叶水提取物(100 mg/kg)干预,发现其胰岛素信号转导因子(GLUT4, IRS1, PI3K, AKt)显著上调;Yang等人^[13]发现,用辣木种子多糖干预Ⅱ型糖尿病大鼠,其能显著改善大鼠的空腹血糖、糖耐量、胰岛素水平及脂多糖水平.

胆汁酸是胆固醇代谢的水溶性终产物,在调节葡萄糖代谢和维持能量平衡上起着关键作用.FXR被认为是胆盐合成的主要调控因子,受到胆汁酸的激活或抑制.近些年来,关于胆汁酸调控糖脂代谢的研究也有许多,例如,殷瑞霞等人^[14]发现,胆汁酸核受体FXR在肝脏和回肠中含量较高,可促进胰岛素分泌,使脂肪细胞对胰岛素的敏感性增强,同时有利于GLP-1的分泌,以降低血糖;Chen等人^[15]发现,葛根丸可通过调节PBA-FXR/TGR5-GLP-1通路,减轻Ⅱ型糖尿病大鼠的症状;Guo等人^[16]发现,蓝莓提取物可以通过胆汁酸受体FXR和TGR5途径调节肥胖小鼠肠道菌群进而改

善肥胖;Yan等人^[17]发现,黄芩中的黄酮通过诱导粪便胆汁酸谱的变化来抑制肠道FXR的表达来改善糖脂代谢紊乱;Kuang等人^[18]发现,普洱茶中的茶褐素能够通过改变肠道中具有7 α -脱羟基的微生物群,使得胆汁酸合成从经典途径转变为替代途径,非12 α -羟基化胆汁酸增加,胆汁酸池改变,从而改善了白色和棕色脂肪的能量代谢.基于上述对辣木叶提取物改善糖脂代谢紊乱和胆汁酸相关信号分子调控糖脂代谢途径的研究,我们想要探究辣木叶提取物是否可以通过胆汁酸信号通路来缓解糖代谢与脂代谢过程.

本研究以STZ诱导的Ⅱ型糖尿病大鼠为模型,探究辣木叶提取物对Ⅱ型糖尿病的改善作用,同时分析对胆汁酸池的影响以及糖脂代谢相关蛋白表达的影响,深入解析其改善糖脂代谢紊乱的作用机制,从而为辣木叶提取物在改善Ⅱ型糖尿病病症的研究上提供新的理论依据.

1 材料和方法

1.1 动物与试剂

SD雄性大鼠购于斯贝福(北京)生物技术有限公司,动物许可证号:SCXK(京)2019-0010,实验按照南京中医药大学动物保护委员会的指导方针进行,动物伦理审批号:202010A024;辣木叶购自云南昆明农贸市场;甲醇、甲酸、乙腈(HPLC级)购自德国Meker公司;STZ购自上海麦克林公司;MCP-1, IL-6 ELISA试剂盒购自上海酶联生物公司;TC, TG, HDL-C, LDL-C, NEFA, MDA, SOD试剂盒购自南京建成生物工程研究所;GSH-Px试剂盒购自北京雷根生物公司;FOXO1抗体、 β -actin抗体、HRP标记山羊抗兔IgG、HRP标记山羊抗鼠IgG、BCA蛋白浓度测定试剂盒购自碧云天生物试剂公司;ECL化学发光试剂购自南京Vazyme生物公司;脱脂奶粉购自美国BD公司;FAS抗体、p-ACC抗体、ACC抗体、FXR抗体购自美国Cell Signaling Technology公司;SREBP-1抗体、PPAR α 抗体购自美国Abcam公司;FGFR4抗体、CYP7A1抗体、FGF15抗体购自美国Santa Cruz公司.

1.2 方法

1.2.1 辣木叶提取物的制备

称取5 kg辣木叶,分别用10 Bed Volume (BV)和12

BV体积的ddH₂O, 回流提取两次, 每次1.5 h, 然后抽滤, 通过AB-8大孔树脂, 用70%乙醇洗脱至无色, 收集洗脱液, 旋蒸至无醇味, 后用ddH₂O溶解至2 g/mL。

1.2.2 辣木叶提取物活性成分鉴定

取1.2.1制备的溶液, 水浴蒸干, 用甲醇溶解浓缩物, 稀释至10 mg/L, 通过0.22 μm微孔滤膜后, 用UPLC-Q-TOF-MS/MS分析并鉴定其结构。

色谱条件: 流速: 0.4 mL/min, 进样量: 5 μL, 柱温: 35℃, 色谱柱: Agilent Extend UPLC C 18 (2.1 mm×100 mm, 3.5 μm)柱。

质谱条件: 一级采用全扫描模式, 二级MS/MS采用背景扣除自动触发IDA, 一次扫描得到8强峰的碎片离子; TOF-MS和TOF-MS/MS的扫描范围分别为100~1200和50~1200 m/z, 运行累积时间分别为200和80 ms; 每个样品在负离子模式下检测。

1.2.3 动物分组与处理

6周龄雄性SD大鼠(180~200 g), 用于建立Ⅱ型糖尿病模型。饲养在无菌环境下, 饲养温度维持在25℃、湿度在50%±5%, 给予普通饲料及足量水适应性喂养1周。

大鼠共分为5组: 正常对照组(NC)、Ⅱ型糖尿病模型组(DM)、阳性药二甲双胍干预组(MET 200 mg/kg)、低剂量辣木叶提取物干预组(L-MOL 100 mg/kg)和高剂量辣木叶提取物干预组(H-MOL 400 mg/kg), 每组10只。除NC组给予普通饲料外, 其余组均给予高脂饲料, 饲养4周后静脉注射链脲佐菌素(STZ, 35 mg/kg), 1周后测量血糖, 若随机血糖(GLU)≥16.7 mmol/L, 空腹血糖(FBG)≥11.11 mmol/L, 即Ⅱ型糖尿病大鼠造模成功。MET干预组、L-MOL干预组和H-MOL干预组给予相应剂量的灌胃处理, NC组和DM组给予同体积的生理盐水, 连续灌胃5周。在此期间, NC组继续给予普通饲料, 其余组继续给予高脂饲料喂养。每周记录各组大鼠的体重、饮食量、饮水量、空腹血糖及随机血糖。实验结束后, 将大鼠禁食12 h以上, 麻醉并断颈处死, 收集大鼠血浆、肝脏、肾脏、胰腺及肠组织。

1.2.4 血浆生化指标测定

血浆中TC, TG, LDL-C, HDL-C, NEFA, MDA,

SOD及GSH-Px的含量根据试剂盒说明书进行测定, IL-6和MCP-1的含量由ELISA试剂盒测定。

1.2.5 组织病理学分析

将大鼠肝脏、肾脏、胰腺组织用4%多聚甲醛固定24 h以上, 依次进行脱水、包埋、切片、脱蜡、染色、脱水、透化处理, 在光学显微镜下观察。

1.2.6 肝脏胆汁酸检测

称取50 mg肝脏组织, 加入400 μL提取液(甲醇:水=4:1), -10℃研磨6 min, 5℃超声30 min, -20℃静置30 min, 最后以4℃, 13000×g离心15 min, 取上清液200 μL上机检测。配制标准液: 40种标品各称取1 mg, 加甲醇定容至1 mL, 涡旋混匀, 得标准品溶液, 浓度为1000 μg/mL。配制标准品工作液: 取标准品溶液各0.01 mL, 用50%甲醇分别稀释至0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000, 10000 ng/mL。

LC-MS定量分析: 色谱条件: Waters BEH C 18(150 mm×2.1 mm, 1.7 μm)色谱柱, 流动相A(0.1%甲酸-水溶液), 流动相B(0.1%甲酸-乙腈), 柱温40℃, 进样量1 μL, 流速0.35 mL/min。质谱条件: CUR: 35; CAD: Medium; IS: -4500; TEM: 500; GS1: 40; GS2: 50, 采用负离子模式。

1.2.7 Western blot分析

称取肝脏、回肠组织各100 mg, 分别加入1 mL RIPA裂解液后研磨, 在12000×g, 4℃条件下离心15 min, 取上清液。根据BCA试剂盒, 测定肝脏和回肠中的蛋白浓度。通过SDS-PAGE电泳使蛋白分离, 通过转膜使蛋白转移到PVDF膜上。将PVDF膜放入5%脱脂奶粉, 4℃下封闭3 h, 之后用TBST溶液间隔12 min清洗一次, 共洗4次。封闭结束后用一抗(稀释比为1:1000)进行孵育, 4℃摇床上孵育12~16 h。孵育完成后, 用TBST溶液间隔12 min清洗一次, 共洗4次。之后将PVDF膜用同种属的二抗(稀释比为1:1500)孵育, 室温摇床1 h, 之后用TBST溶液间隔12 min清洗一次, 共洗4次。将ECL显色液均匀覆盖在PVDF膜上, 用自动化学发光成像系统扫描成像, 用ImageJ (v1.47)软件量化蛋白表达水平。

1.2.8 数据分析

所有数据以平均数±标准差(SD)表示, 采用SPSS 26.0进行数据分析, 用Graphpad Prism 8.0进行绘图. *表示与NC组相比, $P<0.05$, 差异显著, **表示 $P<0.01$, 差异极显著; #表示与DM组相比, $P<0.05$, 差异显著, ##表示 $P<0.01$, 差异极显著.

2 结果与分析

2.1 辣木叶提取物活性成分鉴定

结果如表1所示, 经UPLC-Q-TOF-MS/MS分析, 共鉴定出30种化学成分, 其中包括8种酚酸类化合物、21种黄酮类化合物以及1种硫代糖苷类化合物. 黄酮类是辣木叶提取物中的主要活性成分, 酚酸类则为次要成分. 黄酮类中的山柰酚-3-葡萄糖苷、槲皮素-3-O-(6-丙二酰基葡萄糖苷)、槲皮素-3-O-葡萄糖苷、芹菜素-7-O-葡萄糖苷等显示出较好的抗氧化、降糖潜力, 与

Xu等人^[19]采用化学计量学揭示了辣木叶提取物中的山柰酚-3-O-芸香糖苷、山柰酚-3-葡萄糖苷及槲皮素-3-O-(6-丙二酰基葡萄糖苷)显示出较好的自由基清除能力的结论相似, 而与高秋玉等人^[20]鉴定出辣木叶中的抗氧化活性成分主要是新绿原酸、隐绿原酸等酚酸类物质的结论存在一定差异.

2.2 辣木叶提取物对Ⅱ型糖尿病大鼠体重、饮水量、空腹血糖及随机血糖的影响

结果如图1A所示, 与NC组相比, DM组大鼠的体重显著降低, 下降13.6%左右. 经高剂量辣木叶提取物干预5周的大鼠, 其体重总体呈增加趋势, 与DM组相比具有显著性差异($P<0.05$), 这是由于高剂量辣木叶提取物干预后, Ⅱ型糖尿病大鼠的胰岛素功能得到改善, 脂肪分解得到一定的抑制, 脂肪储存在体内, 大鼠体重得以增加.

如图1B和C所示, DM组大鼠的饮食量、饮水量均

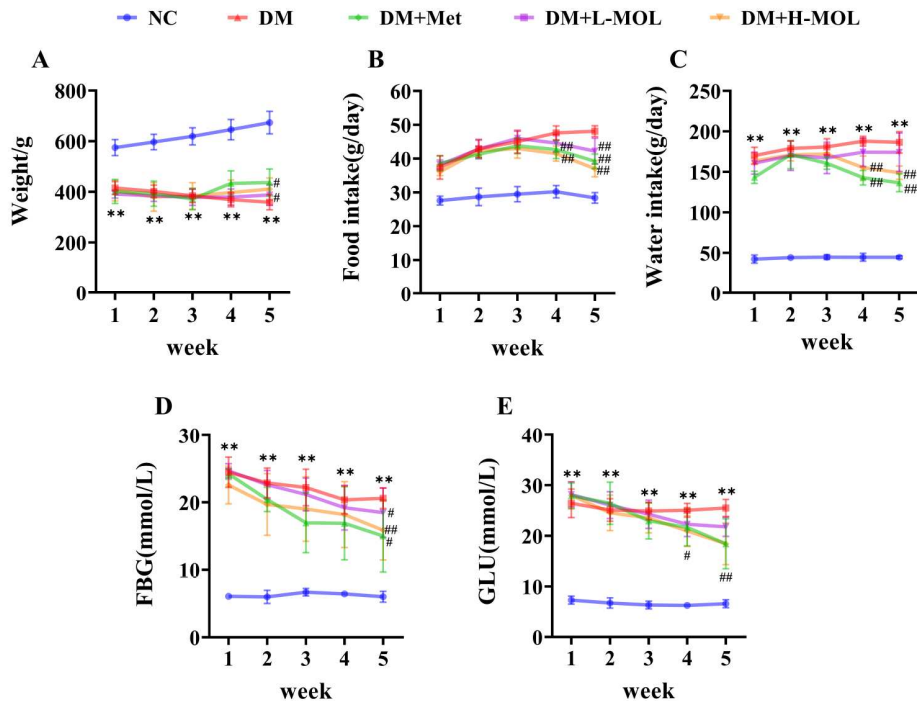


图 1 辣木叶提取物对Ⅱ型糖尿病大鼠体重(A)、饮食量(B)、饮水量(C)、空腹血糖(D)和随机血糖(E)的影响. **代表Ⅱ型糖尿病模型组(DM)与正常对照组(NC)相比有极显著性差异($P<0.01$); #代表辣木叶提取物干预组与Ⅱ型糖尿病模型组(DM)相比有显著性差异($P<0.05$); ##代表辣木叶提取物干预组与Ⅱ型糖尿病模型组(DM)相比有极显著性差异($P<0.01$)

Figure 1 Effect of *Moringa oleifera* leaves extract on body weight (A), food intake (B), water intake (C), FBG (D), and GLU (E) of T2DM rat. ** indicates extremely significant differences between the type II diabetes model group (DM) and the normal control group (NC) ($P<0.01$); # indicates significant differences between the *M. oleifera* leaves extract intervention group and the type II diabetes model group (DM) ($P<0.05$); ## indicates extremely significant differences between the *M. oleifera* leaves extract intervention group and the type II diabetes model group (DM) ($P<0.01$)

表 1 通过UPLC-Q-TOF-MS/MS鉴定辣木叶提取物化学成分

Table 1 Preliminary analysis of the composition of *Moringa oleifera* leaves extract by UPLC-Q-TOF-MS method

序号	实验质荷比	计算质荷比	误差(ppm)	分子式	中文	英文	碎片
1	305.1409	305.1412	-1.1	C ₁₅ H ₁₄ O ₇	表没食子儿茶素	galocatechin	191.0566; 135.0454
2	215.032	215.0322	0.3	C ₁₂ H ₈ O ₄	香柑内酯	bergapten	193.0513; 173.0459; 179.0356; 191.0569; 135.0453
3	353.0882	353.0879	1	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	4-咖啡酰奎宁酸	4-caffeoylquinic acid	193.0510; 134.0375
4	367.1034	367.1038	0.9	C ₁₇ H ₂₀ O ₉	3-O-阿魏酰奎尼酸	3-O-feruloylquinic acid	191.0568; 179.0356; 135.0452
5	353.0879	353.0878	0.1	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	3-咖啡酰奎宁酸	3-caffeoylquinic acid	191.0571; 179.0359
6	353.0883	353.0878	1.4	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	1-咖啡酰奎宁酸	1-caffeoylquinic acid	179.0357; 191.0564; 135.0452
7	353.0878	353.0881	1	C ₁₆ H ₁₈ O ₉	5-咖啡酰奎宁酸	5-caffeoylquinic acid	163.0400; 119.0505; 191.0558; 173.0456
8	337.0928	337.0933	1.3	C ₁₆ H ₁₈ O ₈	3-对香豆酰基奎宁酸	3-O-p-coumaroylquinic acid	96.9595; 328.0860
9	570.0956	570.0961	0.9	C ₂₀ H ₂₉ NO ₁₄ S ₂	4-(α -L-鼠李糖基) 苜蓿基芥子油苷	4-(alpha-L-rhamnopyranosyloxy) benzyl-glucosinolate	357.1358; 151.0406
10	519.1871	519.1873	2.3	C ₂₆ H ₃₂ O ₁₁	松脂素-4-O-葡萄糖苷	pinoresinol- 4-O-glucoside	341.1408; 179.0529
11	521.2028	521.2030	0.4	C ₂₆ H ₃₄ O ₁₁	异落叶松脂素-9'-O- β -D-吡喃葡萄糖苷	isolariciresinol-9-O- β -D-glucopyranoside	361.1638; 199.0990
12	523.2184	523.2178	-1.2	C ₂₆ H ₃₆ O ₁₁	开环异落叶松脂素单葡萄糖苷	secoisolariciresinol glycoside	463.0873; 301.0362
13	625.1410	625.1403	-1.1	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₇	异鼠李素-3-O-芸香糖苷	isorhamnetin 3-O-glucoside	447.0932; 285.0422 ; 179.0386
14	609.1461	609.1456	-0.8	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆	芦丁	rutin	593.1518; 473.1083; 353.0370
15	593.1511	593.1513	0.3	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₅	维采宁-2	vicenin-2	311.0572; 341.0982; 283.0620
16	431.0983	431.0987	0.8	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀	芹菜素-7-O-葡萄糖苷	apigenin-7-O- β -D-glucopyranoside	300.0276; 301.0363
17	463.0882	463.0884	0.6	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	槲皮素-3-O-葡萄糖苷	quercetin-3-O- β -D-glucoside	301.0363; 463.0898; 300.0291
18	589.1198	589.1184	-2.4	C ₂₇ H ₂₆ O ₁₅	槲皮素三乙酰半乳糖苷	quercetin 3-O-beta-D-(2'',3'',4'-triacylgalactopyranoside)	285.0405; 219.0232; 131.0143;
19	285.0404	285.0404	0	C ₁₅ H ₁₀ O ₆	山柰酚	kaempferol	300.0288; 301.0353; 463.0883
20	549.0885	549.0881	-0.9	C ₂₄ H ₂₂ O ₁₅	槲皮素-3-O-(6-丙二酰基葡萄糖苷)	quercetin 3-O-(6''-malonylglucoside)	300.0292; 301.0319
21	505.0987	505.0986	-0.2	C ₂₃ H ₂₂ O ₁₃	槲皮素3-O-乙酰基葡萄糖苷	quercetin 3-O-(6''acetyl)-lucoside	

(表1续)

序号	实验质荷比	计算质荷比	误差(ppm)	分子式	中文	英文	碎片
22	447.0932	447.0935	0.6	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₁	山柰酚-3-葡萄糖苷	kaempferol 3-O-glucoside	284.0343; 285.0397
23	477.1038	477.104	0.4	C ₂₂ H ₂₂ O ₁₂	异鼠李素-3-O-葡萄糖苷	isorhamnetin 3-O-glucoside	314.0444; 315.0486
24	591.1355	591.1342	-2.2	C ₂₇ H ₂₈ O ₁₅	山柰酚-3-O-羟甲基戊二酰基己糖苷	kaempferol-3-O-β-D(6"-0-3-hydroxy-3-methylglutaryl)-glucoside	489.1035; 285.0415; 447.0939; 529.1350; 284.0346
25	533.0936	533.0928	-1.6	C ₂₄ H ₂₂ O ₁₄	山柰酚-3-O-(6-丙二酰葡萄糖苷)	kaempferol 3-O-(6-O-malonyl-beta-D-glucopyranoside)	284.0365; 285.0459
26	531.1144	531.1131	-2.3	C ₂₅ H ₂₄ O ₁₃	槲皮素-3-O-β-D-吡喃葡萄糖苷	quercetin 3-O-(4"-0-crotonyl)-β-D-glucopyranoside	300.0297; 301.0361; 463.0860
27	489.1038	489.1034	-0.9	C ₂₃ H ₂₂ O ₁₂	山柰酚乙酰葡萄糖苷同分异构体1	kaempferol acetyl glycoside isomer 1	284.0337; 285.0409
28	301.0354	301.0354	-0.1	C ₁₅ H ₁₀ O ₇	槲皮素	quercetin	151.0035; 178.9994; 121.0290; 107.0147
29	519.1144	519.1132	-2.2	C ₂₄ H ₂₄ O ₁₃	异落叶松脂素苷	isorhamnetin-acetil-glycoside	315.0511; 314.0448; 300.0273
30	607.1304	607.1297	-1.3	C ₂₇ H ₂₈ O ₁₆	槲皮素3-O-羟甲基戊二酰基半乳糖苷	6"-O-(4-carboxy-3-hydroxy-3-methylbutanoyl)-hyperin	505.0985; 463.0882; 301.0343; 300.0283;

明显高于NC组,在未采用药物治疗的情况下,其饮水量增加了28.6%,饮水量增加了9.6%。经辣木叶提取物干预后,其饮食量和饮水量明显低于DM组($P<0.01$),这是由于辣木叶提取物缓解了Ⅱ型糖尿病大鼠的胰岛素抵抗,细胞对葡萄糖的利用提高以获取能量,从而减少对食物的摄取,同时辣木叶提取物降低大鼠血糖,使尿液的渗透压降低,肾脏对水的重吸收增加,水分被留在体内,从而减少了对水分的摄取。

从图1D和E可以看出,DM组大鼠的空腹血糖和随机血糖明显高于NC组($P<0.01$),分别是NC组的3.43倍和3.87倍。给予5周辣木叶提取物处理后,Ⅱ型糖尿病大鼠的血糖总体呈下降趋势,其中空腹血糖下降了29.7%,随机血糖下降了34.2%,虽未恢复到正常水平范围,但与未干预的Ⅱ型糖尿病大鼠相比,血糖水平得到有效的改善。

2.3 辣木叶提取物对Ⅱ型糖尿病大鼠血浆脂质水平的影响

如图2A和B所示,NC组大鼠的TG和TC含量分

别为(0.76±0.28), (7.45±1.52) mmol/L,而DM组含量分别为(2.30±0.42), (18.32±2.91) mmol/L,分别是NC组的3.03倍和2.46倍。高剂量辣木叶提取物的干预,使其TG和TC含量分别减少至(1.07±0.15), (12.29±2.61) mmol/L($P<0.01$),分别是DM组的0.46倍和0.67倍。分析原因可能是辣木叶提取物通过缓解胰岛素抵抗,提高了脂蛋白脂肪酶的活性,TG被有效水解,同时,HMG-CoA还原酶的表达被抑制,TC合成减少。

由图2C和D可以看出,与NC组相比,DM组LDL-C含量显著增加,HDL-C的含量明显下降。辣木叶提取物的干预使LDL-C含量明显减少,与DM组比较,分别减少了50%和65%($P<0.01$),同时HDL-C含量明显增多,同DM组相比,分别增加了1.56倍和2.96倍($P<0.01$)。

由图2E所示,相较于NC组,DM组NEFA含量显著升高,约为NC组的2.18倍。经高剂量辣木叶提取物干预5周后,NEFA含量显著下降,下降约31%($P<0.01$),这是由于胰岛素抵抗得到改善后,抑制了脂肪分解,NEFA含量减少。

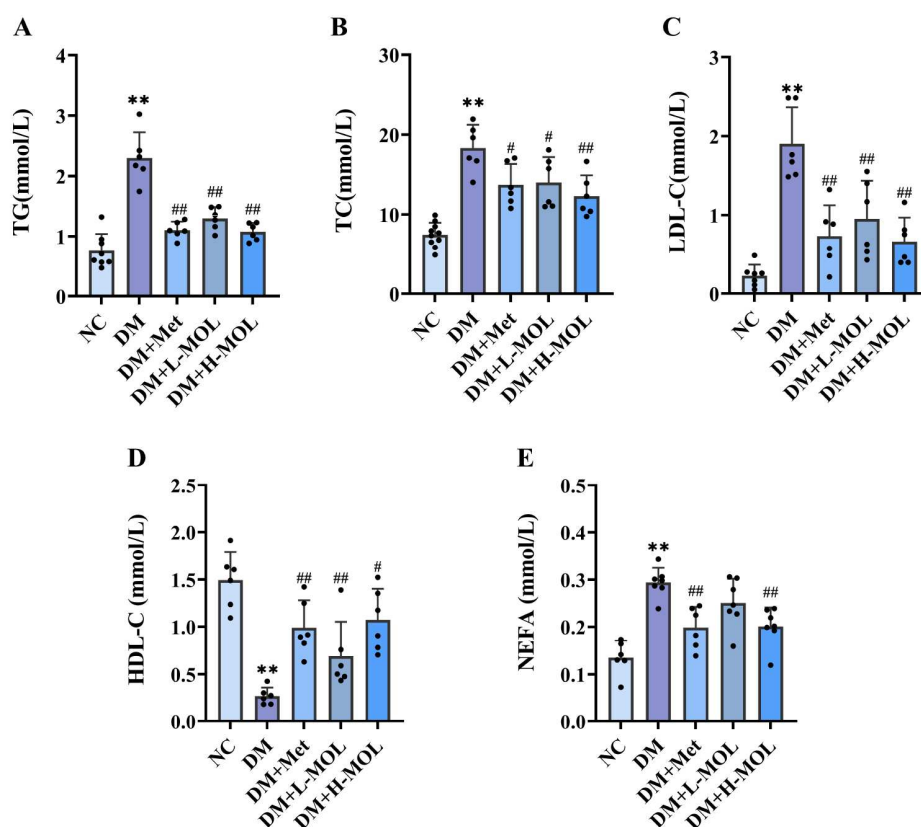


图2 辣木叶提取物对Ⅱ型糖尿病大鼠TG(A), TC(B), LDL-C(C), HDL-C(D)和NEFA(E)的影响。 **代表Ⅱ型糖尿病模型组(DM)与正常对照组(NC)相比有极显著性差异($P<0.01$); #代表辣木叶提取物干预组与Ⅱ型糖尿病模型组(DM)相比有显著性差异($P<0.05$); ##代表辣木叶提取物干预组与Ⅱ型糖尿病模型组(DM)相比有极显著性差异($P<0.01$)

Figure 2 Effect of *Moringa oleifera* leaves extract on TG (A), TC (B), LDL-C (C), HDL-C (D), and NEFA (E) of T2DM rat. ** indicates extremely significant differences between the type II diabetes model group (DM) and the normal control group (NC) ($P<0.01$); # indicates significant differences between the *M. oleifera* leaves extract intervention group and the type II diabetes model group (DM) ($P<0.05$); ## indicates extremely significant differences between the *M. oleifera* leaves extract intervention group and the type II diabetes model group (DM) ($P<0.01$)

2.4 辣木叶提取物对Ⅱ型糖尿病大鼠血浆氧化、炎症水平的影响

MDA是生物体脂质氧化的天然产物,能够反映机体氧化损害的程度。如图3A所示,相较于NC组,DM组MDA含量明显升高,是NC组的1.94倍,说明T2DM状态下会发生氧化应激损伤。经辣木叶提取物处理后,MDA含量显著下降,分别降低了24%和36.2% ($P<0.01$)。SOD和GSH-Px活性能够反映机体的抗氧化能力,如图3B和C所示,相较NC组,DM组的SOD, GSH-Px活性明显下降,分别降低了31.5%和50.7%,而辣木叶提取物干预后, SOD, GSH-Px活性显著升高,分别升高了38%和57.8% ($P<0.01$),说明辣木叶提取物可以增加SOD基因的表达,同时可以提高谷胱甘肽还原酶的活性,从而提高GSH-Px的活性。

炎症因子在肥胖、T2DM等代谢疾病中发挥着重要作用, IL-6由脂肪组织分泌产生,参与炎症反应并影响脂质代谢^[21]。图3D和E显示,与NC组相比, DM组大鼠的IL-6水平显著升高,是NC组的1.27倍,通过辣木叶提取物的干预, IL-6的过度分泌得到较好控制,同DM组相比,分别降低了16%和16.2% ($P<0.01$);相较于NC组, DM组大鼠的MCP-1含量升高,而辣木叶提取物干预组的MCP-1含量均显著降低 ($P<0.01$),可能是由于辣木叶提取物改善了胰岛素抵抗,进而有效抑制了TNF- α 释放,从而使IL-6的分泌得到控制,同时也抑制了MCP-1基因的转录,使得MCP-1含量减少。

以上结果可以看到,辣木叶提取物的干预使得Ⅱ型糖尿病大鼠的MDA含量、SOD和GSH-Px活性、IL-6和MCP-1含量都趋近正常水平,说明辣木叶

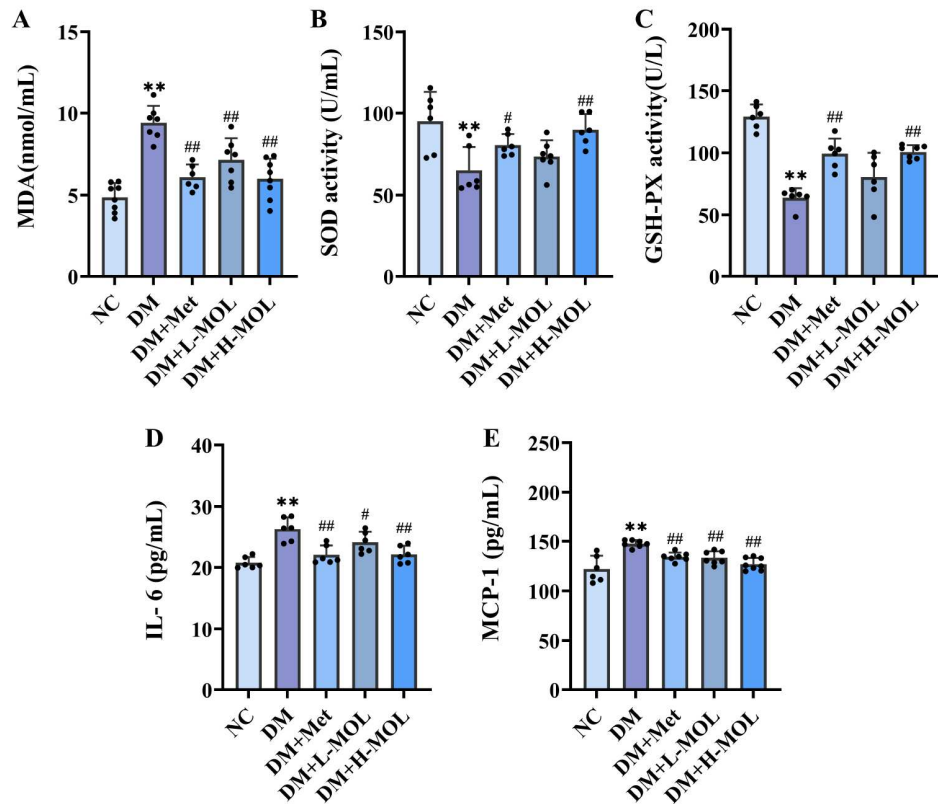


图 3 辣木叶提取物对 II 型糖尿病大鼠 MDA(A), SOD(B), GSH-PX(C), IL-6(D) 和 MCP-1(E) 的影响. **代表 II 型糖尿病模型组 (DM) 与正常对照组 (NC) 相比有极显著性差异 ($P < 0.01$); # 代表辣木叶提取物干预组与 II 型糖尿病模型组 (DM) 相比有显著性差异 ($P < 0.05$); ## 代表辣木叶提取物干预组与 II 型糖尿病模型组 (DM) 相比有极显著性差异 ($P < 0.01$)

Figure 3 Effect of *Moringa oleifera* leaves extract on MDA (A), SOD (B), GSH-PX (C), IL-6 (D), and MCP-1 (E) of T2DM rat. ** indicates extremely significant differences between the type II diabetes model group (DM) and the normal control group (NC) ($P < 0.01$); # indicates significant differences between the *M. oleifera* leaves extract intervention group and the type II diabetes model group (DM) ($P < 0.05$); ## indicates extremely significant differences between the *M. oleifera* leaves extract intervention group and the type II diabetes model group (DM) ($P < 0.01$)

提取物能显著缓解血浆氧化应激反应和炎症反应, 对于改善其糖脂代谢紊乱起到积极作用。

2.5 辣木叶提取物能够改善 II 型糖尿病大鼠肝脏/肾脏/胰腺的结构病变

如图 4A 所示, NC 组肝脏表面光滑, 呈红褐色, 体积正常, 而 DM 组肝脏表面结构松散, 颜色暗红并发白, 体积肿大, 辣木叶提取物干预组肝脏体积、颜色趋于正常。图 4B 显示, NC 组肝索整齐清晰, 肝细胞结构正常, 而 DM 组肝索模糊, 肝细胞结构紊乱, 脂滴多且存在椭圆形脂肪空泡, 有明显脂肪性病变。经辣木叶提取物干预后, 肝细胞结构趋于正常且脂滴数量减少, 这表明辣木叶提取物可以抑制胰岛素抵抗, 使肝脏中的游离脂肪酸减少, 肝脏脂肪堆积减少。

图 4C 显示, NC 组肾脏结构清晰, 细胞排列均匀, 肾小球形态正常, 胞浆丰富, 无明显病变, 而 DM 组肾小管壁增厚, 肾小球上皮细胞出现空泡样变性, 胞浆变少。经辣木叶提取物处理后可改善 II 型糖尿病肾脏的病变程度, 使炎性细胞的浸润显著减少, 细胞外基质沉积减少, 基底膜增厚, 这说明辣木叶提取物可以缓解高糖带来的炎症水平升高, 抑制了巨噬细胞浸润。

图 4D 显示, NC 组胰岛形态完整, 胰岛 β 细胞排列紧密, 边界明显, 而 DM 组胰岛形态异常, 胰岛 β 细胞数量减少, 排列不规则, 边界模糊。高剂量辣木叶提取物干预后, II 型糖尿病大鼠胰岛萎缩程度降低, 胰岛 β 细胞排列整齐, 这表明辣木叶提取物能抑制胰岛内巨噬细胞释放炎症因子, 减缓对 β 细胞的损伤。

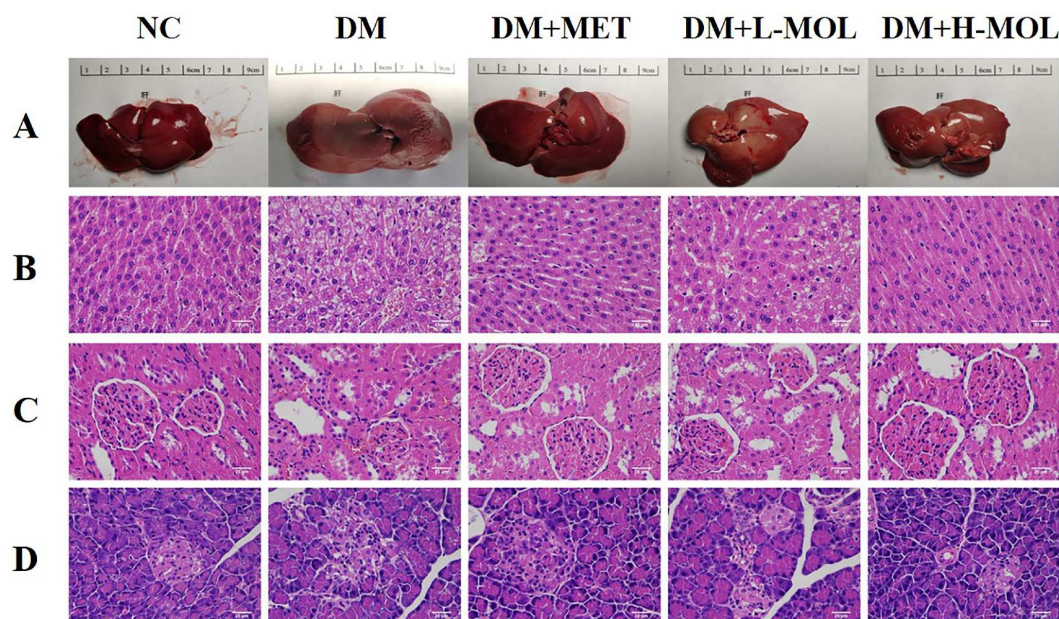


图4 辣木叶提取物对Ⅱ型糖尿病大鼠肝脏外观(A)、肝脏H&E染色切片(B)、肾脏H&E染色(C)和胰腺H&E染色切片(D)的影响

Figure 4 Effect of *Moringa oleifera* leaves extract on liver appearance (A), H&E stained sections of liver (B), H&E stained sections of kidney (C) and H&E stained sections of the pancreas (D) of T2DM rat

2.6 辣木叶提取物能够改变Ⅱ型糖尿病大鼠的肝脏胆汁酸谱

利用LC-MS技术对大鼠肝脏中胆汁酸进行检测并定量,共检测出40种胆汁酸(表2)。

分别比较三组大鼠的肝脏胆汁酸谱,结果如图5A和B所示,与NC组相比,DM组大鼠肝脏中的总初级胆汁酸、总胆汁酸含量增加,总次级胆汁酸含量减少,总次级与初级胆汁酸比值显著下调,说明Ⅱ型糖尿病明显改变了大鼠的胆汁酸谱,通过辣木叶提取物的处理,总初级胆汁酸、总次级胆汁酸及总胆汁酸水平均呈上升趋势,总次级与初级胆汁酸的比值亦上升。对于常见初级、次级胆汁酸,三组也进行了比较,如图5C和D所示,与NC组比较,DM组的CA, α -MCA, β -MCA含量显著增加($P<0.01$), ω -MCA, 7-DHCA, 3-DHCA, ACA含量亦明显增多, TDCA含量显著降低,均具有显著性差异;而与DM组相比,辣木叶提取物干预组中 β -MCA水平上升($P<0.05$), 7-DHCA, GDCA, TLCA水平显著升高($P<0.05$)。分析原因可能是辣木叶提取物干预后,Ⅱ型糖尿病大鼠肠道环境发生改变,初级胆汁酸转化为次级胆汁酸的效率得到提高,导致次级胆汁酸含量

增多。

同时,本研究建立了OPLS-DA模型来识别DM组与辣木叶提取物干预组的差异。如图5E所示,DM组和辣木叶提取物干预组的胆汁酸样本点分别分布于第一主成分(横坐标)的负半轴和正半轴上,两组出现明显的分离。同时,该模型的累计 $R^2=0.983$, $Q^2=-0.0537$,说明该模型具有较高的分类能力和预测能力,另外,经200次置换检验,所有 Q^2 均小于 R^2 ,说明该模型无过拟合。综上,经MOL干预后,Ⅱ型糖尿病大鼠肝脏胆汁酸池发生了明显的变化,肝脏中次级胆汁酸相对含量增加,差异初级、次级胆汁酸显著上调。

2.7 辣木叶提取物对Ⅱ型糖尿病大鼠胆汁酸代谢相关蛋白表达的影响

运用Western Blot实验,研究辣木叶提取物对Ⅱ型糖尿病大鼠胆汁酸肠肝循环通路FXR-FGF15-FGFR4表达的影响。如图6所示,与NC组相比,DM组肝脏中FGFR4表达量升高,而CYP7A1和FXR表达量降低,回肠中的FXR和FGF15表达量增加。经辣木叶提取物干预5周后,Ⅱ型糖尿病大鼠肝脏中FGFR4表达量显著

表 2 胆汁酸汇总表

Table 2 Summary of bile acids

序号	中文名称	英文名称	缩写	分子式
1	甘氨酸	glycocholic acid	GCA	C ₂₆ H ₄₃ NO ₆
2	甘氨酸鹅脱氧胆酸	glycochenodeoxycholic acid	GCDCA	C ₂₆ H ₄₂ NO ₅
3	牛磺胆酸	taurocholic acid	TCA	C ₂₆ H ₄₄ NO ₇ S
4	别胆酸	allocholic acid	ACA	C ₂₄ H ₄₀ O ₅
5	甘氨酸熊脱氧胆酸	glycoursodeoxycholic acid	GUDCA	C ₂₆ H ₄₃ NO ₅
6	熊脱氧胆酸	ursodeoxycholic acid	UDCA	C ₂₄ H ₄₀ O ₄
7	牛磺鹅脱氧胆酸	taurochenodeoxycholic acid	TCDCA	C ₂₆ H ₄₅ NO ₆ S
8	脱氧胆酸	deoxycholic acid	DCA	C ₂₄ H ₄₀ O ₄
9	牛磺熊脱氧胆酸	tauroursodeoxycholic acid	TUDCA	C ₂₆ H ₄₅ NO ₆ S
10	猪脱氧胆酸	hyodeoxycholic acid	HDCA	C ₂₄ H ₄₀ O ₄
11	甘氨酸脱氧胆酸	glycodeoxycholic acid	GDCA	C ₂₆ H ₄₂ NO ₅
12	甘氨酸石胆酸	glycolithocholic acid	GLCA	C ₂₆ H ₄₃ NO ₄
13	α -鼠胆酸	alpha-muricholic acid	α -MCA	C ₂₄ H ₄₀ O ₅
14	β -鼠胆酸	beta-muricholic acid	β -MCA	C ₂₄ H ₄₀ O ₅
15	7-酮基石胆酸	7-ketolithocholic acid	7-KLCA	C ₂₄ H ₃₈ O ₄
16	牛磺- α -鼠胆酸	tauro- α -muricholic acid	T- α -MCA	C ₂₆ H ₄₄ NO ₇ S
17	牛磺- β -鼠胆酸	tauro- β -muricholic acid	T- β -MCA	C ₂₆ H ₄₄ NO ₇ S
18	ω -鼠胆酸	omega-muricholic acid	ω -MCA	C ₂₄ H ₄₀ O ₅
19	鼠脱氧胆酸	murideoxycholic acid	MDCA	C ₂₄ H ₄₀ O ₄
20	牛磺猪胆酸	taurohyocholic acid	THCA	C ₂₆ H ₄₆ NO ₇ S
21	牛磺石胆酸	tauroolithocholic acid	TLCA	C ₂₆ H ₄₄ NO ₅ S
22	牛磺脱氧胆酸	taurodeoxycholate acid	TDCA	C ₂₆ H ₄₄ NO ₆ S
23	石胆酸	lithocholic acid	LCA	C ₂₄ H ₄₀ O ₃
24	胆酸	cholic acid	CA	C ₂₄ H ₄₀ O ₅
25	鹅脱氧胆酸	chenodeoxycholic acid	CDCA	C ₂₄ H ₄₀ O ₄
26	猪胆酸	hyocholic acid	HCA	C ₂₄ H ₄₀ O ₅
27	23-脱甲胆酸	norcholic acid	NorCA	C ₂₃ H ₃₈ O ₅
28	甘氨酸猪胆酸	glycohyocholic acid	GHCA	C ₂₆ H ₄₃ NO ₆
29	23-脱甲脱氧胆酸	23-nordeoxycholic acid	NorDCA	C ₂₃ H ₃₈ O ₄
30	异石胆酸	isolithocholic acid	IsoLCA	C ₂₄ H ₄₀ O ₃
31	12-酮基石胆酸	12-ketolithocholic acid	12-KLCA	C ₂₄ H ₃₈ O ₄
32	3 β -熊脱氧胆酸	3 β -ursodeoxycholic acid	3 β -UDCA	C ₂₄ H ₄₀ O ₄
33	脱氢石胆酸	dehydrolithocholic acid	DHLCA	C ₂₄ H ₃₈ O ₃
34	3-脱氢胆酸	3-dehydrocholic acid	3-DHCA	C ₂₄ H ₃₈ O ₅
35	熊果胆酸	ursocholic acid	UCA	C ₂₄ H ₄₀ O ₅
36	12-氧代鹅去氧胆酸	12-ketochenodeoxycholic acid	12-KCDCA	C ₂₄ H ₃₈ O ₅
37	7-酮基脱氧胆酸	7-ketodeoxycholic acid	7-DHCA	C ₂₄ H ₃₈ O ₅
38	3 β -胆酸	3 β -cholic acid	3 β -CA	C ₂₄ H ₄₀ O ₅
39	牛磺- ω -鼠胆酸	tauro- ω -muricholic acid	T- ω -MCA	C ₂₆ H ₄₄ NO ₇ S
40	鹅去氧胆酸-24-酰基- β -D-葡萄糖醛酸	chenodeoxycholic acid 24-Acyl- β -D-glucuronide	CDCA-24A- β Glu	C ₃₀ H ₄₈ O ₁₀

下降($P<0.01$), CYP7A1表达量升高($P<0.01$), FXR表达亦上调($P<0.05$), 回肠中FXR表达量显著降低($P<0.01$),

FGF15的表达量也有所降低($P<0.05$). 因此说明, 辣木叶提取物能够抑制回肠胆汁酸受体FXR, 影响FXR-

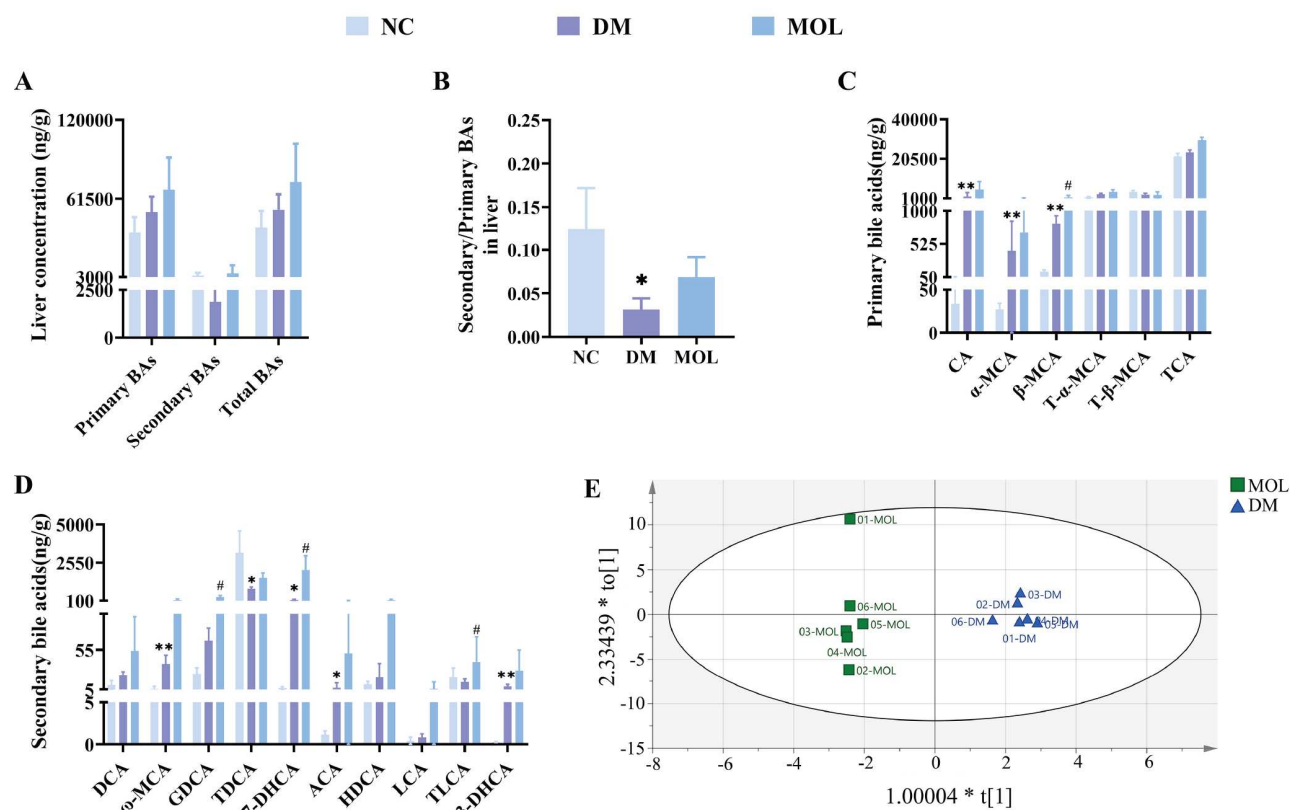


图5 辣木叶提取物对Ⅱ型糖尿病大鼠肝脏各级胆汁酸含量(A)、次级与初级胆汁酸比值(B)、常见初级胆汁酸含量(C)、常见次级胆汁酸含量(D)和干预组和模型组差异(E)的影响。*代表Ⅱ型糖尿病模型组(DM)与正常对照组(NC)相比有显著性差异; **代表Ⅱ型糖尿病模型组(DM)与正常对照组(NC)相比有极显著性差异($P<0.01$); #代表辣木叶提取物干预组与Ⅱ型糖尿病模型组(DM)相比有显著性差异($P<0.05$)

Figure 5 Effect of *Moringa oleifera* leaves extract on liver bile acid content at all levels (A), secondary to primary bile acid ratio (B), common primary bile acid content (C), common secondary bile acid content (D), and differences between intervention and model groups (E) in type II diabetic rats. * indicates significant differences between the type II diabetes model group (DM) and the normal control group (NC) ($P<0.05$); ** indicates extremely significant differences between the type II diabetes model group (DM) and the normal control group (NC) ($P<0.01$); # indicates significant differences between the *M. oleifera* leaves extract intervention group and the type II diabetes model group (DM) ($P<0.05$)

FGF15-FGFR4肠肝循环通路, 上调胆固醇合成酶CYP7A1的表达, 进而激活肝脏胆汁酸受体FXR表达, 影响下游糖脂代谢信号通路传导。

2.8 辣木叶提取物对Ⅱ型糖尿病大鼠糖脂代谢相关蛋白表达的影响

FOXO1作为胰岛素下游信号通路上的分子, 能够引发糖异生并受胰岛素抑制来调节血糖。图7A显示, 与NC组相比, DM组FOXO1表达水平显著升高, 高剂量辣木叶提取物干预后, FOXO1表达水平明显降低($P<0.01$), 这说明辣木叶提取物通过激活肝脏FXR, 抑制了FOXO1的转录活性, 导致FOXO1的表达减少, 从而缓解糖异生。

PPAR- α 多表达于肝脏中, 作为 β 氧化的正调节因子, FXR可以诱导PPAR- α 的表达, 直接影响脂肪酸氧化, 间接影响脂质合成^[22-24]。如图7B所示, 相较于NC组, DM组PPAR- α 表达量降低($P<0.01$), 而通过辣木叶提取物的干预, PPAR- α 表达得到显著上调($P<0.05$), 这表明辣木叶提取物通过促进Ⅱ型糖尿病大鼠肝脏FXR表达使得PPAR- α 的表达增加, 有效促进脂肪酸 β 氧化。

SREBPs受细胞内胆固醇/氧甾醇水平的调节, 在脂肪酸和胆固醇合成中发挥着重要作用^[25,26]。Watanabe等人^[27]发现, SREBP1-c依赖于FXR的负调控导致了一些脂肪生成基因的抑制, 包括FAS和ACC。由图7C所示, 相较于NC组, DM组的SREBP1表达量显著升高, 经高剂量辣木叶提取物干预5周后, SREBP1表达显著

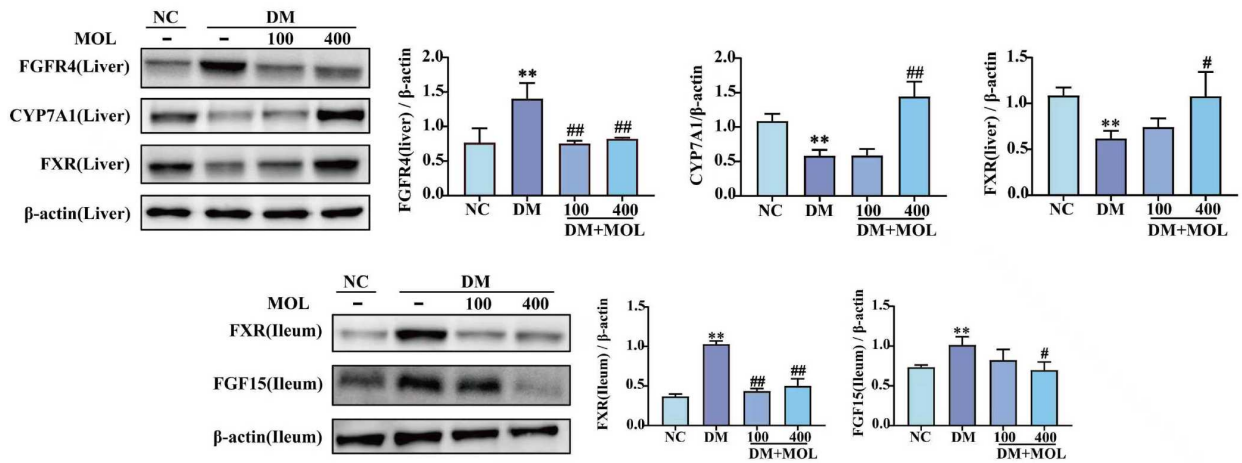


图 6 辣木叶提取物对 II 型糖尿病大鼠中 FXR (肝脏, 回肠), FGF15 (回肠), FGFR4 (肝脏) 和 CYP7A1 (肝脏) 相对表达量的影响. **代表 II 型糖尿病模型组 (DM) 与正常对照组 (NC) 相比有极显著性差异 ($P<0.01$); #代表辣木叶提取物干预组与 II 型糖尿病模型组 (DM) 相比有显著性差异 ($P<0.05$); ##代表辣木叶提取物干预组与 II 型糖尿病模型组 (DM) 相比有极显著性差异 ($P<0.01$).
Figure 6 Effect of *Moringa oleifera* leaves extract on the relative expression of FXR (liver, ileum), FGF15 (ileum), FGFR4 (liver) and CYP7A1 (liver) in type II diabetic rats. ** indicates extremely significant differences between the type II diabetes model group (DM) and the normal control group (NC) ($P<0.01$); # indicates significant differences between the *M. oleifera* leaves extract intervention group and the type II diabetes model group (DM) ($P<0.05$); ## indicates extremely significant differences between the *M. oleifera* leaves extract intervention group and the type II diabetes model group (DM) ($P<0.01$).

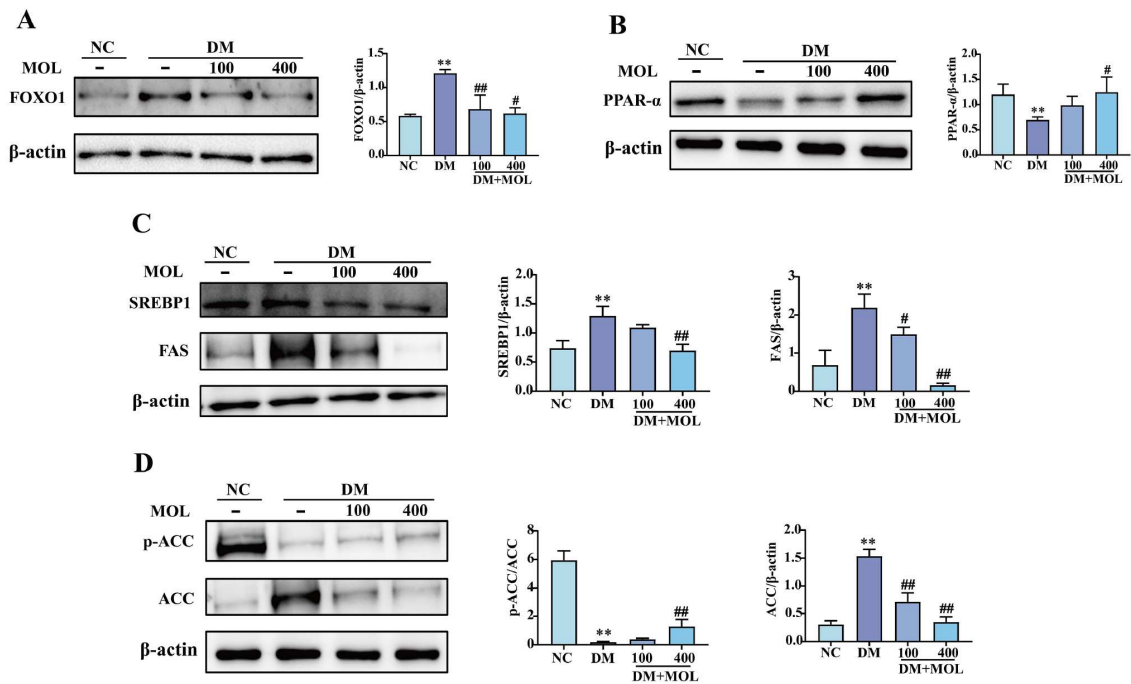


图 7 辣木叶提取物对 II 型糖尿病大鼠中 FOXO1 (A), PPAR-α (B), SREBP1, FAS (C) 和 p-ACC, ACC (D) 相对表达量的影响. **代表 II 型糖尿病模型组 (DM) 与正常对照组 (NC) 相比有极显著性差异 ($P<0.01$); #代表辣木叶提取物干预组与 II 型糖尿病模型组 (DM) 相比有显著性差异 ($P<0.05$); ##代表辣木叶提取物干预组与 II 型糖尿病模型组 (DM) 相比有极显著性差异 ($P<0.01$).
Figure 7 Effects of *Moringa oleifera* leaves extract on the relative expression of FOXO1 (A), PPAR-α (B), SREBP1, FAS (C), and p-ACC, ACC (D) in type II diabetic rats. ** indicates extremely significant differences between the type II diabetes model group (DM) and the normal control group (NC) ($P<0.01$); # indicates significant differences between the *M. oleifera* leaves extract intervention group and the type II diabetes model group (DM) ($P<0.05$); ## indicates extremely significant differences between the *M. oleifera* leaves extract intervention group and the type II diabetes model group (DM) ($P<0.01$).

降低($P<0.01$)。FAS是一种脂肪酸合成限速酶,可催化乙酰CoA和丙二酸单酰CoA合成长链脂肪酸,并受SREBP1调控,控制脂肪酸合成^[28]。图7D所示,对比NC组,DM组的FAS表达显著上调,脂肪酸合成增多,经高剂量辣木叶提取物干预5周后,FAS的表达显著降低($P<0.01$)。

ACC在脂肪酸合成中发挥着重要作用,能够催化乙酰辅酶A生成丙二酰辅酶A,为脂肪酸的合成提供底物^[29]。ACC的磷酸化可以抑制其活性,从而抑制肝脂肪酸的生成,提高胰岛素敏感性,对糖尿病和非酒精性脂肪肝具有改善作用。如图7E所示,相较于NC组,DM组ACC表达水平显著上升,说明其活性增强,促进了脂肪酸合成,而辣木叶提取物抑制了肝脏内ACC的表达,增加p-ACC的含量($P<0.01$),从而抑制肝脂肪酸的合成。辣木叶提取物激活肝FXR表达,使SREBP-1c的转录活性降低,导致其表达量下降,调控下游FAS和ACC,从而抑制Ⅱ型糖尿病大鼠的脂肪酸合成。

3 讨论

研究表明,胆汁酸、胆汁酸核受体FXR与脂质代谢之间存在紧密的关联,如Zhao等人^[30]提出,肥胖和胰岛素抵抗患者会表现出胆汁酸合成增加的情况;Li等人^[31]研究发现,在FXR基因敲除小鼠中,肝脏特异性重新表达FXR可以逆转高脂饮食诱导的代谢紊乱(脂肪堆积、高血糖等);FXR在肝脏和肠道中的作用相反,肝脏中的FXR上调会抑制脂肪变性,而肠道特异性缺失FXR可以改善高脂饮食诱导的脂肪变性和肥胖^[32-34]。在本研究中,辣木叶提取物可以提升肝胆汁酸水平,这同Cai等人^[35]发现,咖啡酸苯乙酯(CAPE2500)能升高HFD诱导的肥胖小鼠肝脏和血清循环胆汁酸水平与Wang等人^[36]发现,高粱麸皮多酚提取物(SBE)可以提高HFD诱导的肥胖小鼠中参与胆汁酸合成关键酶的mRNA水平来促进肝胆汁酸产生的结果一致。本研究也表明辣木叶提取物通过干预Ⅱ型糖尿病大鼠,可以抑制大鼠回肠FXR的表达,进而抑制了回肠FGF15和肝FGFR4,使得CYP7A1表达上调,激活了肝FXR表达以促进胆汁酸合成,同时本研究对其他相关研究也作了对比,如Xiu等人^[37]利用甜玉米芯多糖降解产物干预Ⅱ型糖尿病小

鼠,发现它能激活肝FXR和SHP蛋白来调节Ⅱ型糖尿病小鼠的脂质代谢水平;Li等人^[38]发现,甘草酸二铵抑制了与胆汁盐水解酶(BSH)活性相关的微生物,进而提升了结合胆汁酸的水平,从而抑制了回肠FXR-FGF15信号来缓解肝脂肪变性。本研究结果与之前的结论相近,并且Du等人^[39]用对羟基苯甲酸丁酯诱导小鼠出现葡萄糖不耐受与高脂血症,使得小鼠体内FXR受到抑制这一研究也可以从反面证明本研究结果。

Ⅱ型糖尿病大鼠空腹血糖升高是肝糖异生过度激活导致的,FOXO1主要在具有胰岛效应的细胞中表达,如肝细胞,其与胰岛素抵抗、炎症等反应的发生呈正相关,也是调控胰岛β细胞增殖分化的转录因子^[40],本研究发现,辣木叶提取物的干预使得FOXO1的表达下调,糖异生得到抑制。PPAR-α是一个关键的脂肪氧化、合成及转运的调节器,有研究发现膳食胆汁酸补充剂显著增加了高脂饮食喂养的鲤鱼中PPAR-α的mRNA水平^[41],本研究也得到了相似的观点,相较于DM组,辣木叶提取物干预使PPAR-α的表达显著上调,促进了脂肪酸的氧化。SREBP-1c主要参与脂肪酸合成,其表达也与胰岛素紧密相关^[42],FAS是受其调控的关键脂肪酸合成酶,本研究发现,辣木叶提取物组的SREBP1和FAS表达水明显平降低,这与Lin等人^[43]发现,假链双歧杆菌中的GOS簇能够显著激活FXR/SREBP/FAS通路来缓解Ⅱ型糖尿病小鼠的脂质代谢的结果一致。同时,辣木叶提取物的干预使大鼠肝脏中的p-ACC表达上调。

辣木叶提取物中的黄酮类、酚酸类等活性成分能够抑制Ⅱ型糖尿病大鼠的回肠FXR,导致回肠FGF15和肝FGFR4分泌减少,而肝FXR表达增加,降低肝内胆汁酸蓄积,解除了对肝FXR-SHP的负反馈,使得CYP7A1表达上调来维持胆汁酸稳态。并且肝FXR的激活诱导了SHP蛋白的表达,而SHP可以抑制FOXO1的转录活性,使得受FOXO1调控的一些糖异生关键酶的表达受到抑制,从而有效维持大鼠的葡萄糖稳态;激活的SHP蛋白同样对SREBP-1c的转录活性起到重要的抑制作用,使得受SREBP-1c调控的关键脂肪酸合成因子(FAS和ACC)得到抑制,从而改善大鼠体内的脂质堆积。本研究虽证明了辣木叶提取物的确能有效改善Ⅱ型糖尿病带来的脂质代谢紊乱,但仍存在一定的局限,因实验周期限制,对于辣木叶提取物在生

物体内的利用度还未曾研究, 未来可以对其进行更进一步的验证。

总之, 本研究以STZ诱导的Ⅱ型糖尿病大鼠作为糖脂代谢紊乱的动物模型, 证明了辣木叶提取物能够通过改变肠道中胆汁酸的组成, 抑制回肠胆汁酸受体FXR, 进而抑制FXR/FGF15/FGFR4胆汁酸肠肝循环通路, 上调经典合成途径CYP7A1限速酶的表达, 促进肝脏中胆汁酸的合成, 激活肝脏胆汁酸核受体FXR, 进而

通过FXR-PPAR α 途径促进脂肪酸氧化, 经FXR-SHP-FOXO1途径缓解抑制糖异生以及经FXR-SHP-SREBP1途径下调ACC和FAS的表达, 抑制脂肪酸合成, 从而使Ⅱ型糖尿病大鼠的空腹血糖和随机血糖明显下降, 血清TG, TC, LDL-C, HDL-C, MDA, IL-6和MCP-1的含量及SOD和GSH-Px的活性都趋于正常水平, 为辣木叶提取物在Ⅱ型糖尿病上的应用提供科学的依据。

参考文献

- 1 Kalyani R R, Neumiller J J, Maruthur N M, et al. Diagnosis and treatment of type 2 diabetes in adults: a review. *J Am Med Assoc*, 2025, 334: 984
- 2 Wang F, Bao Y F, Zhang C, et al. Bioactive components and anti-diabetic properties of *Moringa oleifera* Lam. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022, 62: 3873–3897
- 3 Chen C, Zhang B, Huang Q, et al. Microwave-assisted extraction of polysaccharides from *Moringa oleifera* Lam. leaves: characterization and hypoglycemic activity. *Ind Crops Prod*, 2017, 100: 1–11
- 4 Cui C, Chen S, Wang X Y, et al. Characterization of *Moringa oleifera* roots polysaccharide MRP-1 with anti-inflammatory effect. *Int J Biol Macromol*, 2019, 132: 844–851
- 5 Lin M F, Zhang J J, Chen X Y. Bioactive flavonoids in *Moringa oleifera* and their health-promoting properties. *J Funct Foods*, 2018, 47: 469–479
- 6 Yang Y Q, Zhao M M, Lin L Z. Effects of extraction methods on structural characteristics and bile acid-binding capacities of *Moringa oleifera* leaf polysaccharide fractions. *Int J Food Sci Tech*, 2020, 55: 1539–1546
- 7 Ndong M, Uehara M, Katsumata S I, et al. Effects of oral administration of *Moringa oleifera* Lam on glucose tolerance in goto-kakizaki and wistar rats. *J Clin Biochem Nutr*, 2007, 40: 229–233
- 8 Khan W, Parveen R, Chester K, et al. Hypoglycemic potential of aqueous extract of *Moringa oleifera* leaf and *in vivo* GC-MS metabolomics. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 577
- 9 Bamagous G A, Al Ghamdi S S, Aziz Ibrahim I A, et al. Antidiabetic and antioxidant activity of ethyl acetate extract fraction of *Moringa oleifera* leaves in streptozotocin-induced diabetes rats via inhibition of inflammatory mediators. *Asian Pac J Trop Biomed*, 2018, 8: 320–327
- 10 Yassa H D, Tohamy A F. Extract of *Moringa oleifera* leaves ameliorates streptozotocin-induced Diabetes mellitus in adult rats. *Acta Histochem*, 2014, 116: 844–854
- 11 Li X F, Yong J Y, Zhao B, et al. Hypoglycemic effect of dietary fibers from *Moringa oleifera* leaves: *in vitro* and *in vivo* studies. *Food Res Int*, 2025, 209: 116196
- 12 Hegazy R A, Abdulbaqi A A, Hassani R, et al. Cytoprotective impact of *Moringa oleifera* leaf extract on liver damage and insulin resistance in diabetic rats. *J Radiat Res Appl Sci*, 2025, 18: 101532
- 13 Yang H, Lei C, Li D, et al. An integrated fecal microbiome and metabolomics in type 2 diabetes mellitus rats reveal mechanism of action of *Moringa oleifera* Lamarck seeds polysaccharides to alleviate diabetes. *Int J Biol Macromol*, 2025, 310: 143437
- 14 Yin R X, Huangfu J, Xiao R. Research progress on the treatment of type 2 diabetes based on the intestinal microbiota (in Chinese). *J Med Theor Pract*, 2021, 34: 1836–1838 [殷瑞霞, 皇甫建, 肖瑞. 基于肠道菌群治疗2型糖尿病的研究进展. 医学理论与实践, 2021, 34: 1836–1838]
- 15 Chen H, Yao Y, Wang W, et al. Ge-Gen-Jiao-Tai-Wan affects type 2 diabetic rats by regulating gut microbiota and primary bile acids. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 1–13
- 16 Guo J L, Han X, Tan H Y, et al. Blueberry extract improves obesity through regulation of the gut microbiota and bile acids via pathways involving FXR and TGR5. *iScience*, 2019, 19: 676–690
- 17 Yan X M, Zhang Y L, Peng Y, et al. The water extract of *Radix scutellariae*, its total flavonoids and baicalin inhibited CYP7A1 expression, improved bile acid, and glycolipid metabolism in T2DM mice. *J Ethnopharmacol*, 2022, 293: 115238
- 18 Kuang J L, Zheng X J, Huang F J, et al. Anti-adipogenic effect of theabrownin is mediated by bile acid alternative synthesis via gut microbiota

- remodeling. *Metabolites*, 2020, 10: 475
- 19 Xu Y, Chen G, Guo M. Correlations between phytochemical fingerprints of *Moringa oleifera* leaf extracts and their antioxidant activities revealed by chemometric analysis. *Phytochem Anal*, 2021, 32: 698–709
- 20 Gao Q Y, Deng X K, Liu L Q, et al. Research of antioxidative activity and determination of active ingredients in *Moringa oleifera* Lam leaves (in Chinese). *Sci Technol Food Ind*, 2016, 37: 324–327 [高秋玉, 邓小宽, 刘丽琼, 等. 辣木叶抗氧化活性研究及活性成分含量测定. *食品工业科技*, 2016, 37: 324–327]
- 21 Fathy S A, Mohamed M R, Ali M A M, et al. Influence of *IL-6*, *IL-10*, *IFN- γ* and *TNF- α* genetic variants on susceptibility to diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients. *Biomarkers*, 2019, 24: 43–55
- 22 Shao P, Yang Y, Li Z, et al. *Ganoderma sinense* soluble dietary fiber alleviates nonalcoholic fatty liver disease by regulating liver metabolism. *eFood*, 2025, 6: e70079
- 23 Wu L, Liang Z, Yang Z, et al. Metabolomics and microbiomics perspectives reveal the regulatory pathways of monaphilone B derived from red yeast rice on alcoholic liver injury in mice. *eFood*, 2025, 6: e70048
- 24 Ge H, Ye X, Chen Q, et al. *Ligusticum chuanxiong* prevents high-fat-diet-induced lipid metabolism disorder in mice by modulating the genes in the cholesterol pathway. *Food Front*, 2023, 4: 1958–1972
- 25 Pushpass R A G, Alzoufai S, Jackson K G, et al. Circulating bile acids as a link between the gut microbiota and cardiovascular health: impact of prebiotics, probiotics and polyphenol-rich foods. *Nutr Res Rev*, 2022, 35: 161–180
- 26 Sato R. Sterol metabolism and SREBP activation. *Arch Biochem Biophys*, 2010, 501: 177–181
- 27 Watanabe M, Houten S M, Wang L, et al. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c. *J Clin Invest*, 2004, 113: 1408–1418
- 28 Zhang L, Xiao J F, Xu J R, et al. Crystal structure of FabZ-ACP complex reveals a dynamic seesaw-like catalytic mechanism of dehydratase in fatty acid biosynthesis. *Cell Res*, 2016, 26: 1330–1344
- 29 Li J Q, Zheng S X, Yu Z N, et al. Acetyl-coenzyme A carboxylase: a key metabolic enzyme of fatty acid and progress of its gene clone (in Chinese). *Chin J Appl Environ Biol*, 2011, 17: 753–758 [李洁琼, 郑世学, 喻子牛, 等. 乙酰辅酶A羧化酶:脂肪酸代谢的关键酶及其基因克隆研究进展. *应用与环境生物学报*, 2011, 17: 753–758]
- 30 Zhao M, Zhao J F, Yang H M, et al. The bile acid-gut microbiota axis: a central hub for physiological regulation and a novel therapeutic target for metabolic diseases. *Biomed Pharmacother*, 2025, 188: 118182
- 31 Li T T, Fu C Y, Tang Z Z, et al. Disentangling organ-specific roles of farnesoid X receptor in bile acid and glucolipid metabolism. *Liver Int*, 2025, 45: e70027
- 32 Jiang C T, Xie C, Lv Y, et al. Intestine-selective farnesoid X receptor inhibition improves obesity-related metabolic dysfunction. *Nat Commun*, 2015, 6: 10166
- 33 Li F, Jiang C T, Krausz K W, et al. Microbiome remodelling leads to inhibition of intestinal farnesoid X receptor signalling and decreased obesity. *Nat Commun*, 2013, 4: 2384
- 34 Schmitt J, Kong B, Stieger B, et al. Protective effects of farnesoid X receptor (FXR) on hepatic lipid accumulation are mediated by hepatic FXR and independent of intestinal FGF15 signal. *Liver Int*, 2015, 35: 1133–1144
- 35 Cai H Y, Lin M H, Chen K Y, et al. Dose-specific amelioration of caffeic acid phenethyl ester on high-fat diet-induced obesity based on intestinal FXR signaling and bile acid regulation. *Food Biosci*, 2025, 68: 106628
- 36 Wang Y, Chen X F, Zhou P, et al. Polyphenol-enriched sorghum bran extract ameliorates high-fat-diet-induced skeletal muscle metabolic inflexibility by promoting mitochondrial function. *Food Biosci*, 2025, 69: 106868
- 37 Xiu W Y, Wang X, Na Z G, et al. Degraded sweet corn cob polysaccharides modulate T2DM-induced abnormalities in hepatic lipid metabolism via the bile acid-related FXR-SHP and FXR-FGF15-FGFR4 pathways. *Food Biosci*, 2024, 62: 105085
- 38 Li Y, Hou H Q, Wang X L, et al. Diammonium glycyrrhizinate ameliorates obesity through modulation of gut microbiota-conjugated BAs-FXR signaling. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 796590
- 39 Du H N, Cui L L, Zhao X Y, et al. Butylparaben induces glycolipid metabolic disorders in mice via disruption of gut microbiota and FXR signaling. *J Hazard Mater*, 2024, 474: 134821
- 40 Yang J, She M H. The role of FoxO1 in type 2 diabetes and recent research developments (in Chinese). *J Med Sci Cent South China*, 2017, 45: 307–311 [杨娟, 余美华. FoxO1在2型糖尿病中的作用及其研究进展. *中南医学科学杂志*, 2017, 45: 307–311]

- 41 Yang L P, Liu M Y, Zhao M J, et al. Dietary bile acid supplementation could regulate the glucose, lipid metabolism, and microbiota of common carp (*Cyprinus carpio* L.) fed with a high-lipid diet. *Aquac Nutr*, 2023, 2023: 1–13
- 42 Tang Y, Choi E J, Han W C, et al. *Moringa oleifera* from Cambodia ameliorates oxidative stress, hyperglycemia, and kidney dysfunction in type 2 diabetic mice. *J Med Food*, 2017, 20: 502–510
- 43 Lin G P, Zhang B, Qu Z H, et al. Galactooligosaccharide-metabolism-related genes of *Bifidobacterium pseudocatenulatum* contribute to the regulation of glucose and lipid metabolism in type 2 diabetic mice. *J Agric Food Chem*, 2025, 73: 1855–1873

***Moringa oleifera* leaves extract improving disorders of glucolipid metabolism in type II diabetic rats through FXR-FGF15-FGFR4 pathway**

YU Wen¹, ZHANG Chen¹, XIAO JianBo², SONG HaiZhao¹, XIONG Ling¹, WANG LuanFeng¹,
SHEN XinChun¹ & WANG Fang^{1*}

¹ Collaborative Innovation Center for Modern Grain Circulation and Safety, Key Laboratory of Grains and Oils Quality Control and Processing, College of Food Science and Engineering, Nanjing University of Finance and Economics, Nanjing 210023, China

² Department of Analytical Chemistry and Food Science, Universidade de Vigo, Vigo 36310, Spain

* Corresponding author; E-mail: wangfang8875@163.com

Moringa oleifera leaf is a novel resource food with various activities such as hypoglycemic, lipid-lowering, and anti-inflammatory effects. However, its mechanism for improving glucose and lipid metabolism disorders in type II diabetes remains unclear. This study focuses on the extract of *Moringa oleifera* leaves, using STZ-induced SD rats as a type II diabetes model, to investigate the effects and mechanisms of the extract on glucose and lipid metabolism disorders in type II diabetic rats. The results indicate that the extract significantly reduces the levels of TC, TG, LDL-C, and NEFA in the serum of type II diabetic rats, increases HDL-C levels, and lowers fasting and random blood glucose levels. Additionally, it enhances SOD and GSH-Px activities while reducing MDA, IL-6, and MCP-1 levels, leading to a marked improvement in oxidative stress and inflammation in the serum. The intervention with the extract effectively ameliorates structural lesions in the liver, kidneys, and pancreatic tissues of the rats. By examining bile acids and proteins related to glucose and lipid metabolism, it is preliminarily clarified that the extract inhibits ileal FXR, thereby suppressing the FXR-FGF15-FGFR4 bile acid enterohepatic circulation pathway. This upregulates the expression of hepatic CYP7A1, promotes bile acid synthesis in the liver, and further activates hepatic FXR. Subsequently, it enhances fatty acid oxidation via the PPAR- α pathway, alleviates gluconeogenesis through the FOXO1 pathway, and modulates the expression of SREBP1 to regulate downstream ACC and FAS expression, thereby inhibiting excessive fatty acid synthesis and improving glucose and lipid metabolism disorders in type II diabetic rats. In conclusion, this study elucidates the mechanism by which *Moringa oleifera* leaf extract improves glucose and lipid metabolism disorders in type II diabetes, providing a scientific basis for further development and utilization of *Moringa oleifera* leaves.

***Moringa oleifera* leaves, type II diabetes, bile acids, glucolipid metabolism**

doi: [10.1360/SSV-2025-0181](https://doi.org/10.1360/SSV-2025-0181)