



## 论文

# SDFP-2改善小鼠2型糖尿病伴随PI3K/AKT信号通路的激活与PINK1/PRKN介导线粒体自噬的恢复

路京<sup>1†</sup>, 宋海昭<sup>2†\*</sup>, 孙彤<sup>2</sup>

1. 华南理工大学食品科学与工程学院, 广州 510000

2. 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

† 同等贡献

\* 联系人, E-mail: songhaizhaothu@nufe.edu.cn

收稿日期: 2026-03-25; 接受日期: 2026-06-11; 网络版发表日期: 2026-09-01

国家自然科学基金(批准号: 32072221)资助

**摘要** 2型糖尿病的发生发展, 往往伴随糖脂代谢紊乱、胰岛素抵抗以及线粒体稳态障碍等多重病理过程, 亟需开发安全有效的多靶点干预策略. 本研究以火龙果来源多糖SDFP-2为研究对象, 分别在棕榈酸(palmitic acid, PA)诱导的HepG2肝细胞胰岛素抵抗模型和高脂饮食/链脲佐菌素(HFD/STZ)联合诱导的2型糖尿病小鼠模型, 系统评价了其抗糖尿病活性及潜在作用机制. 体外实验表明, SDFP-2发酵产物(SDFP-2F)能够有效保护PA处理后HepG2细胞的糖原储备, 并部分恢复己糖激酶和丙酮酸激酶活性, 提示其对肝细胞葡萄糖利用具有改善作用. 在糖尿病小鼠模型中, SDFP-2灌胃干预可显著缓解体重下降, 减轻多饮多食症状, 改善葡萄糖耐量. 组织学分析显示, SDFP-2减轻了胰岛萎缩、肾脏损伤及肝脏脂肪变性, 同时血清和肝脏脂质谱趋于正常化. 机制研究发现, SDFP-2重新激活了肝脏PI3K/AKT信号轴, 表现为PI3K和AKT磷酸化水平升高, PFKFB3和GLUT4表达上调, 糖异生关键调控因子FOXO1和PCK1表达受到抑制. 与此同时, PINK1/PRKN依赖的线粒体自噬得到恢复: PINK1, PRKN, PHB2, LC3-II及LAMP2蛋白表达增强, 而损伤线粒体标志物p62和TOMM20的异常积聚则明显减少, 提示线粒体质量监控功能得到改善. 综合上述研究发现, SDFP-2通过激活PI3K/AKT信号通路、增强PINK1/PRKN介导的线粒体自噬等协同作用途径, 有效改善了2型糖尿病相关的代谢紊乱与组织损伤, 为其作为糖尿病防治功能性膳食成分的开发应用提供了理论依据.

**关键词** 火龙果多糖, 2型糖尿病, 线粒体自噬, PI3K/AKT通路

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)作为全球范围内快速蔓延的代谢性疾病, 因其不断攀升的患病率及多系统并发症, 给公共卫生和社会经济带来了

沉重负担<sup>[1]</sup>. 作为胰岛素介导葡萄糖代谢调控的核心信号枢纽, PI3K/AKT级联通路在糖尿病病理生理中的关键地位已被广泛认可. 当胰岛素与其受体结合并触

**引用格式:** 路京, 宋海昭, 孙彤. SDFP-2改善小鼠2型糖尿病伴随PI3K/AKT信号通路的激活与PINK1/PRKN介导线粒体自噬的恢复. 中国科学: 生命科学, 2026, 56: 2212–2225

Lu J, Song H Z, Sun T. Dragon fruit polysaccharide SDFP-2 ameliorates type 2 diabetes mellitus in mice associated with activation of PI3K/AKT signaling and restoration of PINK1/PRKN-mediated mitophagy (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2026, 56: 2212–2225, doi: 10.1360/SSV-2026-0068

发受体自磷酸化后, PI3K被激活并在质膜内侧生成PIP3, 后者进一步招募并活化AKT. 活化的AKT促进GLUT4囊泡向胰岛素敏感组织(尤其是脂肪组织和骨骼肌)的质膜转运与嵌入, 从而显著增强细胞对葡萄糖的摄取能力<sup>[2]</sup>. 已有研究表明, 无论是药理学手段还是基因操作, 针对该信号通路各组分的干预均可在不同模型中改善胰岛素敏感性并有助于维护 $\beta$ 细胞完整性, 这充分说明PI3K/AKT轴是糖尿病治疗中极具吸引力的靶点<sup>[3]</sup>.

此外, 大量实验与临床证据表明, 线粒体自噬在2型糖尿病的代谢稳态维持中发挥着不可或缺的作用, 其功能障碍与胰岛素抵抗的发生和加重密切相关<sup>[4]</sup>. 该过程的重要调控机制之一为PINK1/PRKN通路: 当线粒体膜电位崩溃时, PINK1不再被降解而是积聚于线粒体外膜, 随后招募E3泛素连接酶PRKN, 后者对外膜底物进行泛素化修饰, 从而标记功能障碍的线粒体以供溶酶体清除<sup>[5,6]</sup>. 这一质量控制机制通过及时清除损伤线粒体, 有效限制了过量活性氧(ROS)的产生及其引发的继发性细胞损伤. 越来越多的研究提示, PINK1/PRKN依赖的线粒体自噬缺陷往往会加剧线粒体功能障碍, 进而促进T2DM特征性代谢紊乱的发展<sup>[7]</sup>. 值得关注的是, 已有报道指出, AKT信号能够调控人iPSC来源神经元及SH-SY5Y细胞中PINK1的积聚和PRKN向去极化线粒体的转位, 暗示该激酶级联可能在一定程度上调节这些系统中的线粒体自噬活性<sup>[8]</sup>.

在2型糖尿病的临床治疗中, 以二甲双胍为代表的常用药物主要着眼于改善血糖控制和胰岛素敏感性, 然而其对共存的线粒体缺陷的干预作用有限, 这在一定程度上可能影响长期疗效的持久性. 相比之下, 多糖类物质因其多靶点代谢调控特性, 被视为整合性抗糖尿病候选物质而受到广泛关注<sup>[9]</sup>. 在前期工作中, 本课题组<sup>[10]</sup>从火龙果中分离纯化了一种新型多糖SDFP-2, 并对其结构进行了系统表征. 然而, SDFP-2在体内的抗糖尿病功效, 以及其对线粒体功能的具体作用机制, 目前尚缺乏充分的研究.

鉴于以上研究背景, 本研究提出如下假说: SDFP-2可能通过多条相互关联的机制途径缓解T2DM及其伴随的代谢紊乱-激活PI3K/AKT信号级联以改善葡萄糖代谢; 通过AKT依赖性途径增强PINK1介导的线粒体自噬改善糖代谢. 本研究旨在阐明SDFP-2作为天然来源整合性干预剂在T2DM核心病理过程中的治疗潜

力, 并为多糖类抗糖尿病策略的设计提供新的理论依据与实验支持.

## 1 材料与方法

### 1.1 SDFP-2的提取与纯化

SDFP-2的制备参照本课题组前期建立的方法<sup>[10]</sup>. 简述如下: 以火龙果为原料, 采用热水提取法获得粗多糖, 辅以乙醇沉淀和超声波辅助处理. 所得沉淀经Sevag试剂(氯仿:正丁醇=4:1, v/v)脱蛋白三次, 去除有机相后, 水相经透析和冷冻干燥, 获得粗多糖组分DFP-2. 进一步采用DEAE-Sephacrose Fast Flow离子交换色谱和Sephadex G-100凝胶过滤色谱进行纯化, 最终获得分子量为80.8 kD、纯度为94.7%的SDFP-2. 单糖组成分析显示, SDFP-2的摩尔比组成为: 甘露糖(0.181)、氨基葡萄糖盐酸盐(0.250)、鼠李糖(16.544)、葡萄糖醛酸(12.762)、半乳糖醛酸(3.793)、葡萄糖(0.739)、半乳糖(51.014)和阿拉伯糖(14.716). 结构上, SDFP-2具有以 $\rightarrow 6$ - $\beta$ -D-Galp-(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -D-Galp-(1 $\rightarrow$ 为主链、在1,6- $\beta$ -半乳糖残基O-3位存在支链的阿拉伯半乳糖结构<sup>[10]</sup>.

### 1.2 体外发酵

SDFP-2的体外发酵参照课题组前期方法<sup>[10]</sup>并略作调整. 将粪便样品与预培养基匀浆后于4℃过夜孵育, 经无菌纱布过滤获得粪便微生物悬液. 发酵体系由1 mL SDFP-2溶液(5 mg/mL)、基础发酵培养基(2 mL)和新鲜制备的粪便悬液(2 mL)按1:2:2的体积比混合, 在严格厌氧条件下37℃发酵48 h. 发酵结束后, 培养物于4℃, 8000 $\times$ g离心20 min, 去除菌体后收集上清液, 即为SDFP-2发酵产物(SDFP-2F), 用于后续分析和生物学实验. 采用发酵产物的目的在于更好地模拟多糖在肠道环境中的代谢转化过程, 因为多糖主要由肠道微生物代谢而非直接被吸收. 空白发酵上清液(BLK-F)采用相同发酵方案制备, 但不添加SDFP-2, 作为后续细胞实验的对照.

### 1.3 细胞培养与处理

HepG2细胞培养于含10%胎牛血清和1%青霉素-链霉素的DMEM培养基中, 置于37℃, 5% CO<sub>2</sub>的培养箱中维持. 采用MTT比色法评估PA和SDFP-2F对细胞

的毒性作用。细胞经不同浓度PA或SDFP-2F处理24 h后,加入20  $\mu\text{L}$  MTT试剂(5 mg/mL)继续孵育4 h,使甲臢结晶充分形成。以二甲基亚砜(DMSO)溶解结晶,于490 nm处测定吸光度以计算相对存活率。在葡萄糖代谢功能实验中,HepG2细胞接种后贴壁24 h,随后按以下分组培养24 h: 150  $\mu\text{mol/L}$  PA单独处理(模型组,即PA组); 150  $\mu\text{mol/L}$  PA加200  $\mu\text{L/mL}$ 空白发酵液(空白对照组,即BLK-F组); 150  $\mu\text{mol/L}$  PA分别与100或200  $\mu\text{L/mL}$  SDFP-2F联合处理(干预组,即SDFP-2F-L和SDFP-2F-H组)。同时设置不含PA及任何添加物的基础对照组(CON组)。采用过碘酸-雪夫(PAS)染色法定性观察并定量检测糖原含量。此外,通过商品化试剂盒(南京建成生物工程研究所,南京,中国)测定细胞内葡萄糖消耗量与糖原含量,丙酮酸激酶(PK)及己糖激酶(HK)活性则采用北京索莱宝科技有限公司(北京)的相应试剂盒进行检测。

#### 1.4 动物实验设计

选用6周龄雄性C57BL/6J小鼠(购自上海斯莱克实验动物中心),饲养于屏障环境中,条件为温度 $25^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$ 、相对湿度 $50\%\pm 5\%$ 、12 h光照/12 h黑暗周期,自由摄食标准饲料和饮水。适应性饲养7天后,小鼠随机分为3组(每组10只): 正常对照组(NC),饲喂标准饲料; T2DM模型组,饲喂高脂饲料(HFD)并连续3天腹腔注射链脲佐菌素(STZ, 单次剂量50 mg/kg体重,总剂量150 mg/kg体重); SDFP-2干预组,在相同HFD/STZ诱导的基础上,每日经口灌胃SDFP-2(150 mg/kg,溶于生理盐水)。末次STZ注射后3~5天检测空腹血糖,空腹血糖 $\geq 11.1$  mmol/L的小鼠判定为糖尿病造模成功。确认造模成功后,SDFP-2组连续灌胃干预5周,NC组和T2DM组同期给予等体积生理盐水。干预期间每周记录空腹血糖、摄食量、饮水量和体重。实验结束时,小鼠禁食12 h后处死,采集血液和组织样本。所有动物实验方案经南京农业大学动物伦理委员会批准(批准号: PZW2023043),并遵循美国国立卫生研究院动物实验指南。

#### 1.5 口服葡萄糖耐量试验(OGTT)

实验末周(干预周期第31天),小鼠禁食8 h后经口灌胃葡萄糖(2 g/kg体重)。分别于灌胃后0, 30, 60, 90和120 min从尾静脉采血,使用便携式血糖仪(Accu-Chek

Performa, 罗氏, 德国)测定血糖值。以血糖-时间曲线下面积(AUC)评价葡萄糖耐量, AUC值以0 min血糖浓度进行标准化。

#### 1.6 生化指标与组织学分析

实验终末期样本采集于干预周期第35天开展,血液样本于 $4^{\circ}\text{C}$ ,  $4313\times g$ 离心10 min获取血清。采用商品化试剂盒(南京建成生物工程研究所)检测血清和肝脏中甘油三酯(TG)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及葡萄糖水平。空腹血清胰岛素采用夹心ELISA法(JI-ICHI, 台州)测定。肝脏己糖激酶(HK)和丙酮酸激酶(PK)活性采用商业试剂盒(北京索莱宝科技有限公司)检测。肝脏、肾脏和胰腺组织经10%中性福尔马林固定,石蜡包埋后切成5  $\mu\text{m}$ 切片,进行苏木精-伊红(HE)染色。组织切片在Axio Vert.A1倒置显微镜(Carl Zeiss Microscopy GmbH, 德国)下进行观察和图像采集。

#### 1.7 蛋白质免疫印迹(Western blot)分析

肝脏组织在含0.1 mmol/L苯甲基磺酰氟(PMSF)的冰裂解液中匀浆,裂解产物于 $4^{\circ}\text{C}$ ,  $8000\times g$ 离心15 min,取上清液用于蛋白分析。采用BCA法测定总蛋白浓度,取等量蛋白样品经10% SDS-PAGE电泳分离后,电转至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜。随后,将膜置于含0.1% Tween-20和5%脱脂奶粉的TBST缓冲液中室温封闭1 h,然后于 $4^{\circ}\text{C}$ 与相应一抗孵育过夜。充分洗膜后,孵育辣根过氧化物酶标记的二抗1 h。PFKFB3, TOMM20, LAMP2, PHB2及 $\beta$ -Actin抗体购自北京索莱宝科技有限公司; p-FOXO1, FOXO1, GLUT4, PI3K, p-PI3K, AKT, p-AKT, SIRT1, PCK1, Beclin1, P62, PINK1, PRKN及LC3B抗体购自上海碧云天生物科技股份有限公司(上海)。蛋白条带通过增强化学发光法检测,并使用ImageJ软件(v1.54g)进行灰度分析。磷酸化蛋白(p-PI3K, p-AKT, p-FOXO1)以其对应的总蛋白(PI3K, AKT, FOXO1)为内参进行标准化,其余目标蛋白均以 $\beta$ -actin为内参。

#### 1.8 统计分析

所有数据均以均值 $\pm$ 标准差(mean $\pm$ SD)表示。数据分析采用SPSS 23.0软件。多组间比较采用单因素方差

分析(one-way ANOVA), 事后检验采用Duncan或Dunnett多重比较法. 当 $P<0.05$ 时, 差异被认为具有统计学显著性.

## 2 结果与分析

### 2.1 SDFP-2F改善HepG2细胞葡萄糖代谢紊乱

如图1A和B所示, 在25~200  $\mu\text{L/mL}$ 浓度范围内, 无论是否存在PA, SDFP-2F均未对HepG2细胞存活率产生显著影响, 表明其在测试浓度范围内具有良好的细胞相容性. 150  $\mu\text{mol/L}$  PA处理显著扰乱了HepG2细胞的葡萄糖稳态. PAS染色显示, 未处理细胞糖原储备丰富, 而PA处理组细胞染色强度明显减弱, 提示糖原含量显著下降(图1C和D). 酶法定量检测进一步证实了上述定性观察: PA导致糖原含量显著下降, 而SDFP-2F呈浓度依赖性地逆转了这一变化, 200  $\mu\text{L/mL}$ 浓度下恢复效果最为显著(图1E). 与此一致, PA显著降低了葡萄糖消耗量, 而SDFP-2F则以浓度依赖的方式促进了葡萄糖的利用(图1F). 此外, PA明显抑制了己糖激酶(HK)和丙酮酸激酶(PK)的活性, 而SDFP-2F处理则呈剂量依赖性地恢复了HK和PK的活性(图1G和H). 综合以上结果表明, SDFP-2F能够有效对抗PA诱导的HepG2细胞代谢紊乱, 其机制可能与保护细胞内糖原储备和重新激活关键糖酵解酶有关, 从而改善整体葡萄糖代谢.

### 2.2 SDFP-2对糖尿病小鼠体重、饮水量和摄食量的影响

HFD联合STZ处理的小鼠与NC组相比出现了显著的体重下降( $P<0.01$ )(图2A), 符合糖尿病相关表现. 经口灌胃SDFP-2干预5周后, 体重下降趋势得到缓解, 自第3周起与未治疗的T2DM小鼠之间出现显著差异( $P<0.05$ ). 干预结束时, SDFP-2组体重虽仍低于NC组, 但显著高于糖尿病模型组( $P<0.01$ ), 提示SDFP-2可部分纠正糖尿病相关的消耗性体重丢失. 与此同时, T2DM小鼠表现出典型的多食和多饮症状, 摄食量和饮水量较NC组显著增加(图2B和C,  $P<0.05$ ), 这与葡萄糖利用障碍和渗透性利尿的病理机制相吻合. SDFP-2干预虽未使这两项行为学指标完全恢复正常, 但均呈现持续下降趋势, 提示能量平衡和代谢稳态可能得到一定程度的改善. 上述结果表明, SDFP-2能够缓解糖尿病相关的代谢紊乱, 并部分逆转体重丢失和

异常摄食饮水行为.

### 2.3 SDFP-2对糖尿病小鼠葡萄糖稳态的影响

SDFP-2干预显著降低了空腹血糖水平( $P<0.05$ ), 表明血糖控制得到改善(图2D). 在口服葡萄糖耐量试验中, 糖尿病小鼠在葡萄糖负荷后各时间点均表现出明显的血糖处置障碍, 血糖值持续偏高; 而SDFP-2处理组小鼠在整个曲线上的血糖值均显著降低, AUC较未治疗的T2DM组显著减小( $P<0.01$ )(图2E和F), 提示葡萄糖耐量得到改善. 同时, SDFP-2显著降低了血清胰岛素浓度( $P<0.05$ )(图2G). 在T2DM小鼠中受到抑制的PK和HK活性(图2H和I), 经SDFP-2干预后也显著升高, 尤其在肝脏组织中表现突出. 这些结果表明, SDFP-2能够改善胰岛素应答性并促进葡萄糖利用, 从而减轻该糖尿病模型中的高血糖及相关代谢紊乱.

### 2.4 SDFP-2改善糖尿病小鼠组织病理学损伤

糖尿病相关的代谢紊乱可引发多器官损伤, 尤以胰腺、肾脏和肝脏最为突出. 在本研究模型中, 胰腺切片显示胰岛明显萎缩、细胞排列紊乱、 $\beta$ 细胞丢失显著(图3A), 同时胰腺指数(胰腺/体重比)下降(图3B), 提示内分泌功能受损. SDFP-2干预后, 胰岛形态明显改善, 胰腺指数升高, 表明 $\beta$ 细胞得到较好保护, 胰腺质量部分恢复. 在肾脏方面, 可见显著的肾小管空泡变性和炎性细胞浸润, 肾脏指数(肾脏/体重比)显著升高(图3C和D,  $P<0.01$ ), 符合糖尿病肾病和肾脏肥大的病理特征; SDFP-2干预减轻了上述异常, 并使肾脏指数趋近于对照组水平, 提示其对肾脏结构具有保护作用. 肝脏组织学检查发现严重的大泡性脂肪变性, 伴有大量脂质空泡和肝小叶结构紊乱(图3E), 肝脏指数(肝脏/体重比)显著升高(图3F,  $P<0.01$ ), 提示代谢负荷过重导致肝脏肿大. SDFP-2干预显著减轻了肝脏脂肪蓄积并降低了肝脏指数. 与此一致, 肝脏和血清中AST, ALT活性(作为肝细胞损伤的经典指标)在SDFP-2干预后均显著下降(图3G~J,  $P<0.01$ ), 进一步印证了组织学观察结果. 综合以上发现表明, SDFP-2能够改善糖尿病相关的胰腺、肾脏和肝脏病变, 在组织结构和功能指标方面均表现出明确的保护效应.

### 2.5 SDFP-2对糖尿病小鼠血脂紊乱的改善作用

T2DM相关的高血糖通常伴随显著的脂质代谢紊

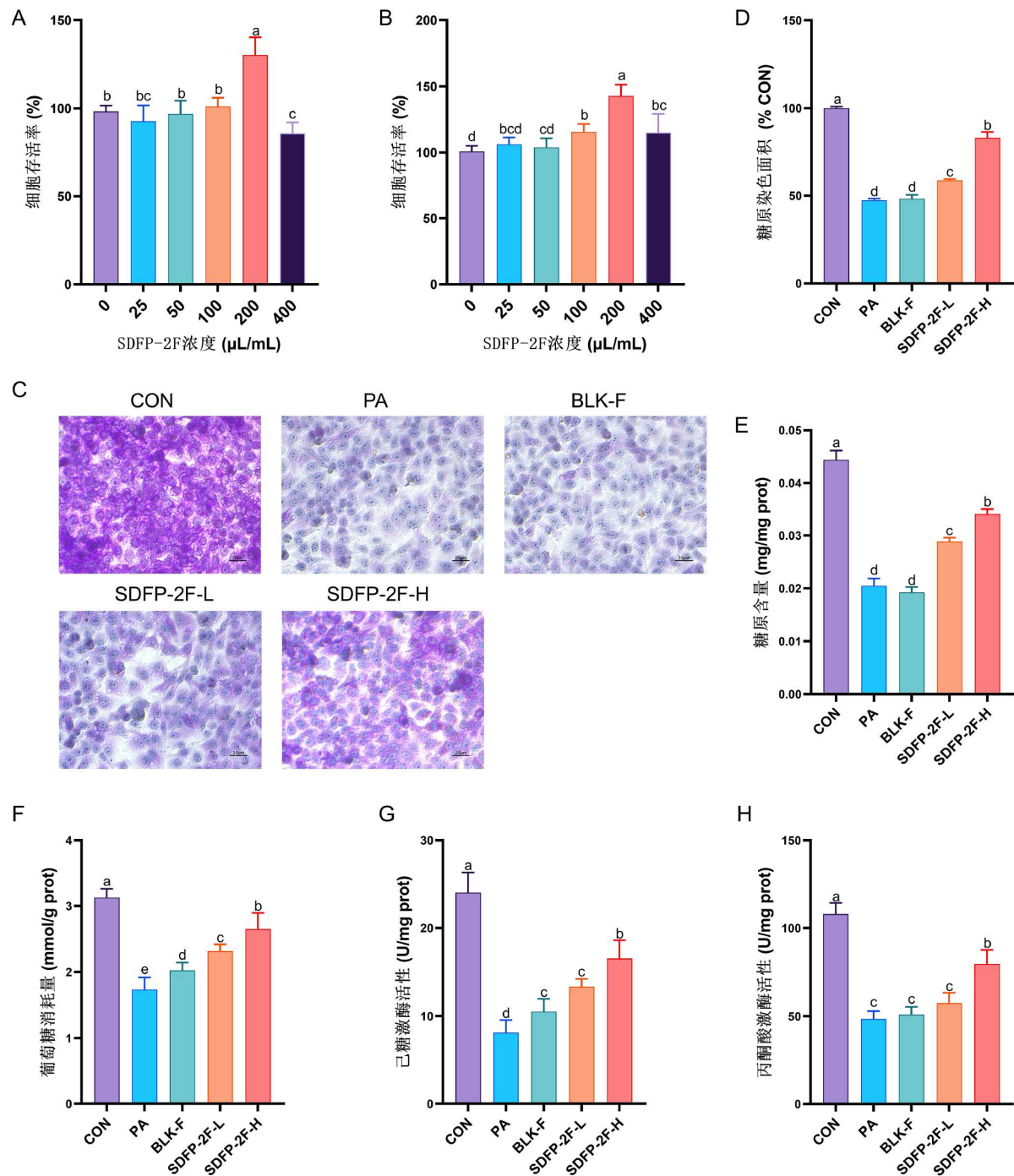


**图 1** SDFP-2F改善PA处理HepG2细胞的葡萄糖代谢。A: SDFP-2F对HepG2细胞存活率的影响。B: SDFP-2F对棕榈酸(PA)处理后HepG2细胞存活率的影响。C: HepG2细胞PAS染色。D: PAS染色定量分析。E: 糖原含量。F: 葡萄糖消耗量。G: 己糖激酶(HK)活性。H: 丙酮酸激酶(PK)活性。数据以均值±标准差表示。SDFP-2F为SDFP-2的发酵产物。不同上标字母表示组间差异具有统计学显著性( $P<0.05$ )

**Figure 1** SDFP-2F improved glucose metabolism in PA-treated HepG2 cells. A: Effects of SDFP-2F on HepG2 cell viability. B: Effects of SDFP-2F on palmitic acid (PA)-treated HepG2 cell viability. C: PAS staining of HepG2 cells. D: Quantitative analysis of PAS staining. E: Glycogen content. F: Glucose consumption. G: Hexokinase (HK) activity. H: Pyruvate kinase (PK) activity. Data were expressed as mean±SD. SDFP-2F, fermented product of SDFP-2. Values not sharing a common superscript differed significantly among groups ( $P<0.05$ )

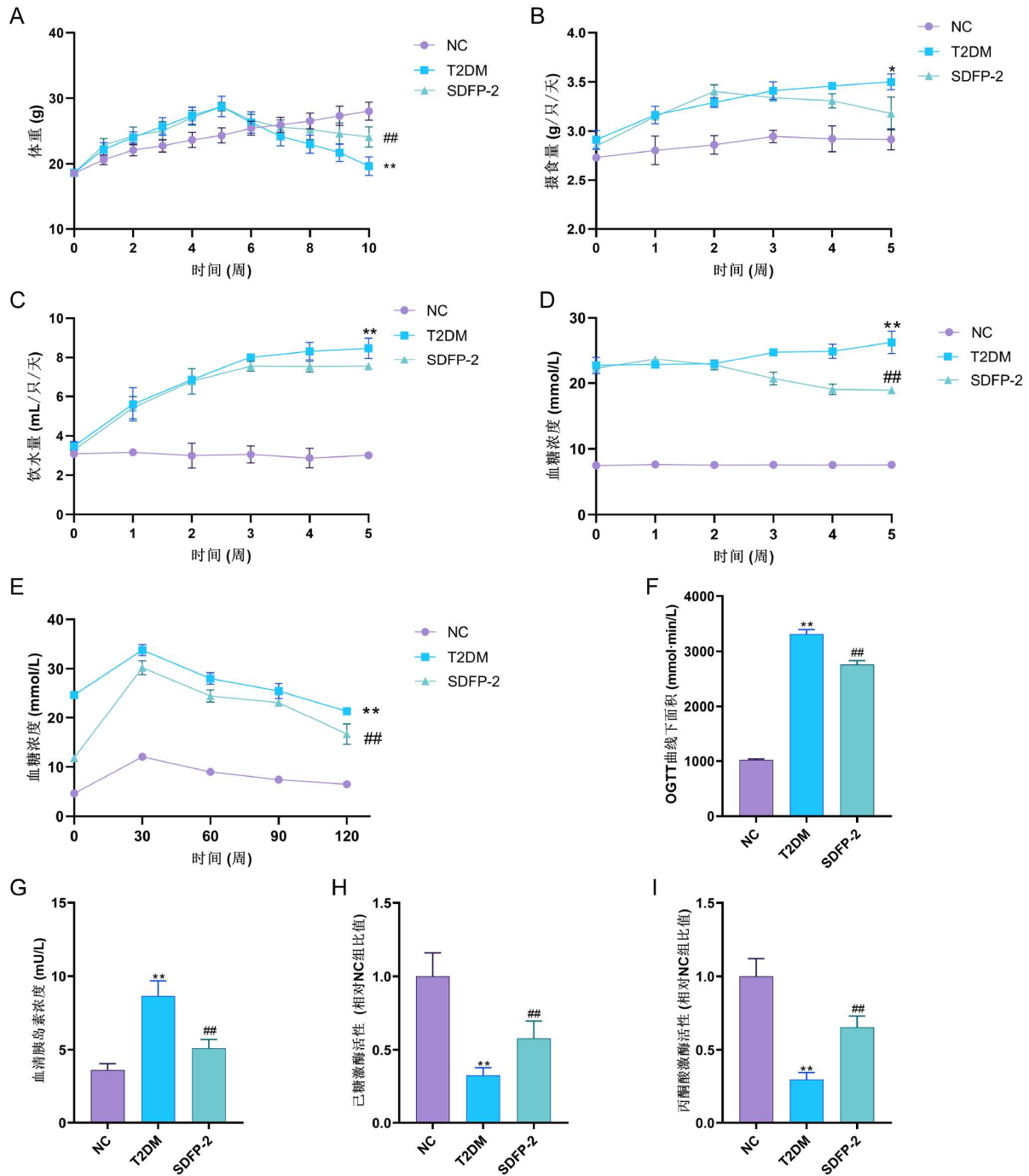


**图 2** SDFP-2对T2DM小鼠体重、摄食量、饮水量及葡萄糖代谢的影响。A: 体重变化曲线。B: 摄食量。C: 饮水量。D: 血清葡萄糖水平。E: 口服葡萄糖耐量试验(OGTT)。F: OGTT曲线下面积(AUC)。G: 胰岛素水平。H: 肝脏己糖激酶(HK)活性。I: 肝脏丙酮酸激酶(PK)活性。NC: 正常对照组; SDFP-2: 火龙果多糖干预组; T2DM: 2型糖尿病模型组。数据以均值±标准差表示( $n=10$ )。\* $P<0.05$ , 与NC组相比; \*\* $P<0.01$ , 与NC组相比; ## $P<0.01$ , 与T2DM组相比

**Figure 2** Effects of SDFP-2 on body weight, food intake, water intake, and glucose metabolism in T2DM mice. A: Body weight curve. B: Food intake. C: Water intake. D: Serum glucose level. E: Oral glucose tolerance test (OGTT). F: Area under the curve (AUC) of OGTT. G: Insulin levels. H: Hepatic hexokinase (HK) activity. I: Hepatic pyruvate kinase (PK) activity. NC: normal control; SDFP-2: dragon fruit-derived polysaccharide; T2DM: type 2 diabetes mellitus. Data were expressed as mean±SD of biological replicates ( $n=10$ ). \* $P<0.05$  versus NC group; \*\* $P<0.01$  versus NC group; ## $P<0.01$  versus T2DM group

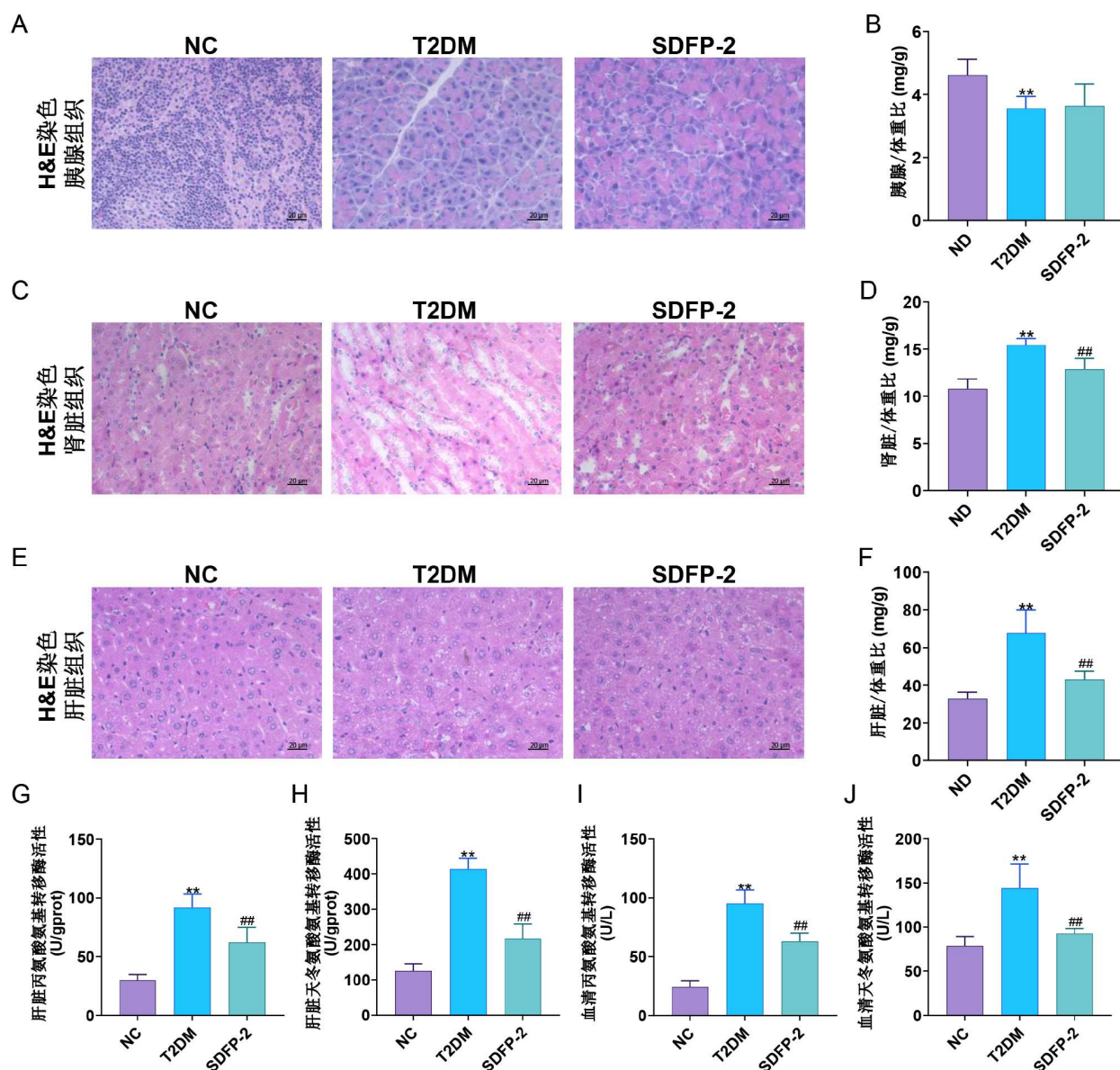


**图 3** SDFP-2改善T2DM小鼠组织病理学损伤。A: 胰腺HE染色。B: 胰腺/体重比。C: 肾脏HE染色。D: 肾脏/体重比。E: 肝脏HE染色。F: 肝脏/体重比。G: 肝脏丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平。H: 肝脏天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平。I: 血清ALT水平。J: 血清AST水平。NC: 正常对照组; SDFP-2: 火龙果多糖干预组; T2DM: 2型糖尿病模型组。数据以均值±标准差表示( $n=10$ )。\*\* $P<0.01$ , 与NC组相比; ## $P<0.01$ , 与T2DM组相比

**Figure 3** SDFP-2 improved the pathological morphology in T2DM mice. A: H&E staining of the pancreas. B: Pancreatic/body ratio. C: H&E staining of the kidney. D: Kidney/body ratio. E: H&E staining of the liver. F: Liver/body ratio. G: Hepatic alanine aminotransferase (ALT) levels. H: Hepatic aspartate transaminase (AST) levels. I: Serum ALT levels. J: Serum AST levels. NC: normal control; SDFP-2: dragon fruit-derived polysaccharide; T2DM: type 2 diabetes mellitus. Data were expressed as mean±SD of biological replicates ( $n=10$ ). \*\* $P<0.01$  versus NC group; ## $P<0.01$  versus T2DM group

乱。本研究发现糖尿病小鼠血清TC, TG和LDL-C浓度均显著升高, 提示全身性脂质调节功能受损(图4A~C)。经SDFP-2干预5周后, 上述指标的升高幅度显著减小, 表明脂质代谢得到部分恢复。同时, 在糖尿病状态下

降低的HDL-C水平在SDFP-2处理后显著回升(图4D)。肝脏脂质定量分析显示了与血清脂质谱平行的变化趋势(图4E~H)。这些结果提示, SDFP-2在T2DM背景下改善血脂紊乱方面可能具有潜在的应用价值。

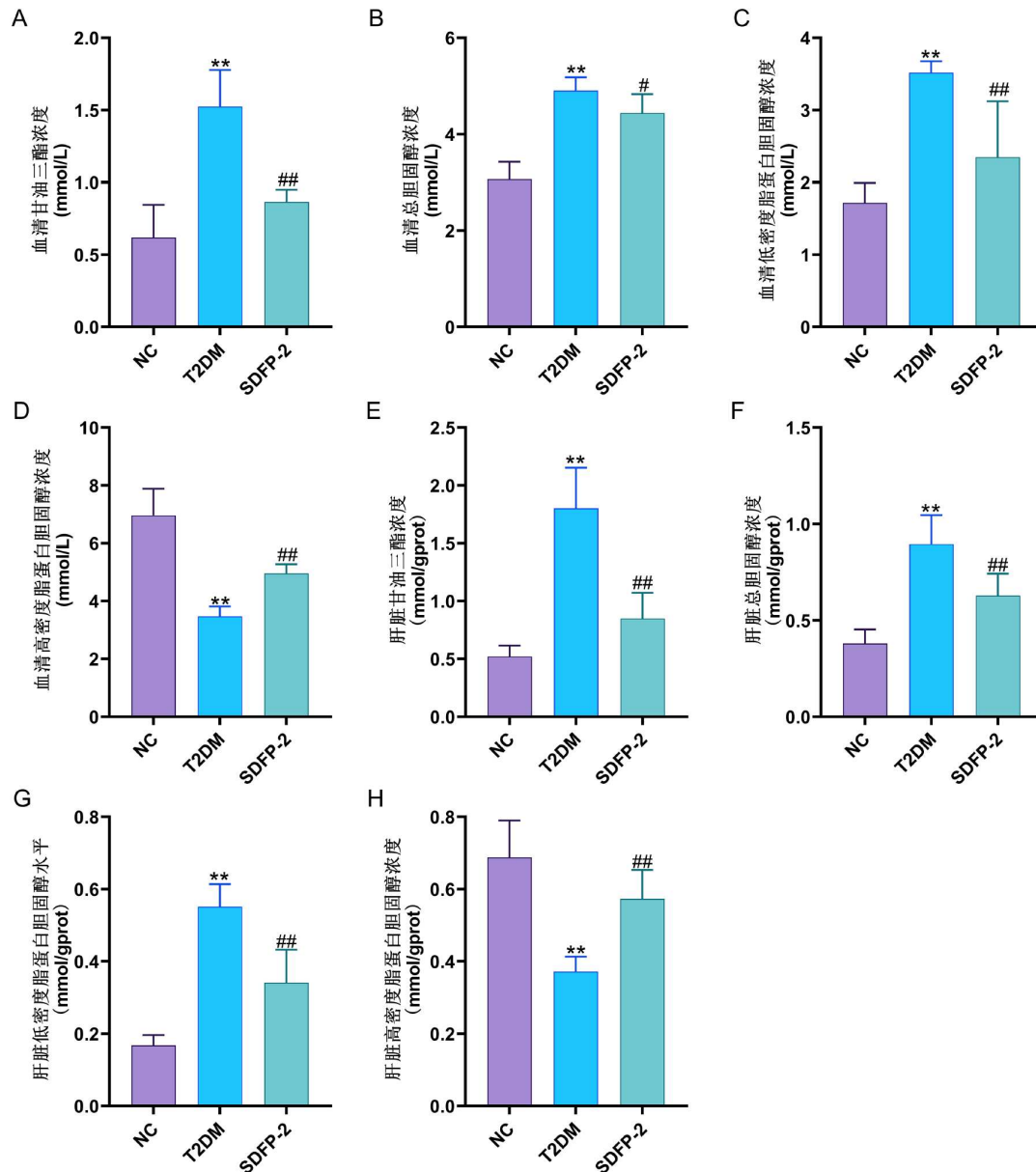


**图 4** SDFP-2改善T2DM小鼠脂质代谢紊乱. A: 血清甘油三酯(TG). B: 血清总胆固醇(TC). C: 血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C). D: 血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C). E: 肝脏TG. F: 肝脏TC. G: 肝脏LDL-C. H: 肝脏HDL-C. NC: 正常对照组; SDFP-2: 火龙果多糖干预组; T2DM: 2型糖尿病模型组. 数据以均值 $\pm$ 标准差表示( $n=10$ ). \*\* $P<0.01$ , 与NC组相比; # $P<0.05$ , 与T2DM组相比; ## $P<0.01$ , 与T2DM组相比

**Figure 4** SDFP-2 alleviates lipid metabolism disorders in T2DM mice. A: Serum triglycerides (TG). B: Serum total cholesterol (TC). C: Serum low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). D: Serum high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C). E: Hepatic TG. F: Hepatic TC. G: Hepatic LDL-C. H: Hepatic HDL-C. NC: normal control; SDFP-2: dragon fruit-derived polysaccharide; T2DM: type 2 diabetes mellitus. Data were expressed as mean  $\pm$ SD of biological replicates ( $n=10$ ). \*\* $P<0.01$  versus NC group; # $P<0.05$  versus T2DM group; ## $P<0.01$  versus T2DM group

## 2.6 SDFP-2激活糖尿病小鼠肝脏PI3K/AKT信号通路

在T2DM小鼠中, PI3K和AKT的磷酸化水平显著

降低(图5A), 提示通路激活受阻, 这与胰岛素抵抗削弱下游信号传导的经典模型高度吻合. 在此条件下, 糖酵解调控因子PFKFB3的表达下降(图5B), 而AKT依

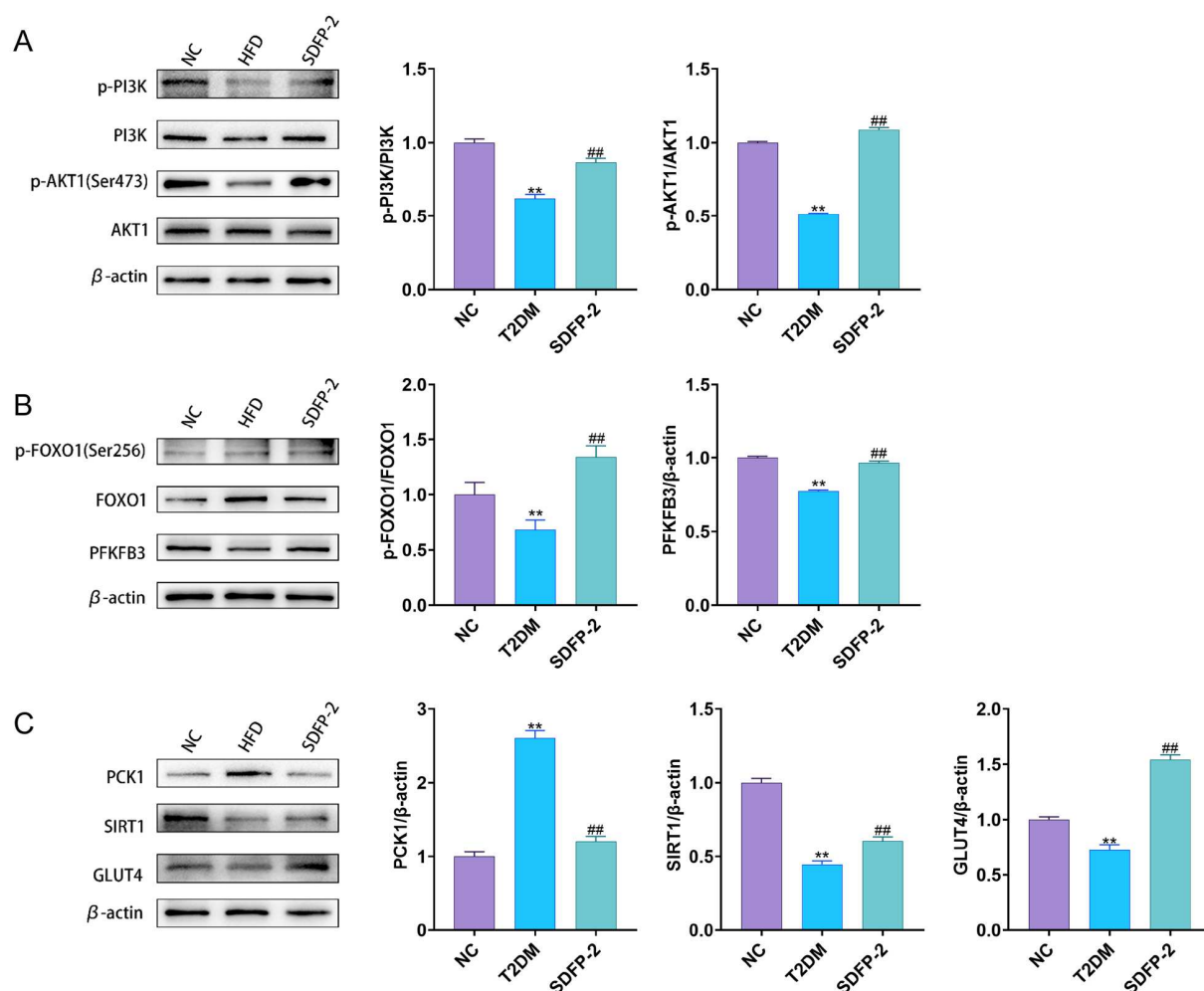


**图 5** SDFP-2激活T2DM小鼠PI3K/AKT信号通路。A: p-PI3K, PI3K, p-AKT1(Ser473)和AKT1蛋白的Western blot分析。B: p-FOXO1(Ser256), FOXO1和PFKFB3蛋白的Western blot分析。C: PCK1, SIRT1和GLUT4蛋白的Western blot分析。NC: 正常对照组; SDFP-2: 火龙果多糖干预组; T2DM: 2型糖尿病模型组。数据以均值±标准差表示( $n=3$ )。\* $P<0.01$ , 与NC组相比; \*\* $P<0.01$ , 与T2DM组相比

**Figure 5** SDFP-2 activated PI3K/AKT signaling pathway in T2DM mice. A: Western blot analysis of p-PI3K, PI3K, p-AKT1 (Ser473), and AKT1. B: Western blot analysis of p-FOXO1 (Ser256), FOXO1, and PFKFB3. C: Western blot analysis of PCK1, SIRT1, and GLUT4. NC: normal control; SDFP-2: dragon fruit-derived polysaccharide; T2DM: type 2 diabetes mellitus. Data were expressed as mean±SD of biological replicates ( $n=3$ ). \*\* $P<0.01$  versus NC group; ## $P<0.01$  versus T2DM group

赖性磷酸化不足则使FOXO1维持转录活性状态, 活化的FOXO1进而上调PCK1表达, 从而放大肝脏糖异生并加剧高血糖。与胰岛素作用受损一致, 主要的胰岛素应答性葡萄糖转运体GLUT4蛋白水平也显著降低(图5C)。上述改变表明, 糖尿病状态下PI3K/AKT轴的破坏使肝脏代谢偏向糖异生增强, 同时伴随糖酵解和葡萄糖摄取的减弱。SDFP-2干预后PI3K和AKT1的磷酸化水平得到恢复, PFKFB3表达增加, FOXO1活性和PCK1表达受到抑制, SIRT1和GLUT4水平上调(图

5A~C), 这些变化与胰岛素信号改善和肝脏葡萄糖代谢优化相一致。以上数据表明, SDFP-2能够重新激活PI3K/AKT信号通路, 重新平衡肝脏葡萄糖代谢途径, 增强胰岛素敏感性。

## 2.7 SDFP-2增强糖尿病小鼠PINK1/PRKN介导的线粒体自噬

在糖尿病小鼠中, 肝脏组织PINK1, PRKN及线粒体内膜自噬受体PHB2的表达均显著降低(图6A和B),

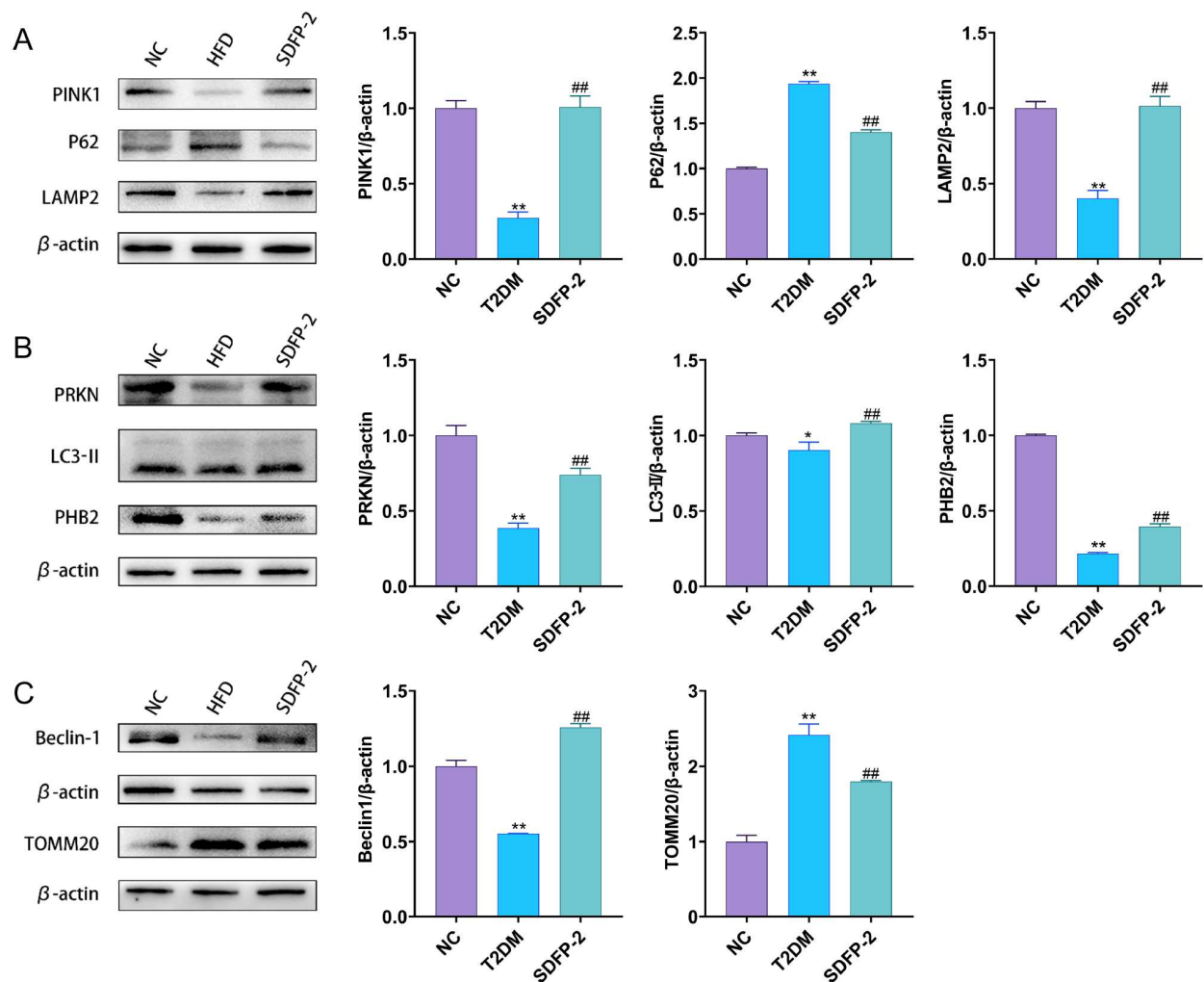


**图 6** SDFP-2激活T2DM小鼠PINK1/PRKN通路。A: PINK1, P62和LAMP2蛋白的Western blot分析。B: PRKN, LC3-II和PHB2蛋白的Western blot分析。C: Beclin-1和TOMM20蛋白的Western blot分析。NC: 正常对照组; SDFP-2: 火龙果多糖干预组; T2DM: 2型糖尿病模型组。数据以均值±标准差表示( $n=3$ )。\* $P<0.05$ , 与NC组相比; \*\* $P<0.01$ , 与NC组相比; ## $P<0.01$ , 与T2DM组相比

**Figure 6** SDFP-2 activated PINK1/PRKN signaling pathway in T2DM mice. A: Western blot analysis of PINK1, P62, and LAMP2. B: Western blot analysis of PRKN, LC3-II, and PHB2. C: Western blot analysis of Beclin-1 and TOMM20. NC: normal control; SDFP-2: dragon fruit-derived polysaccharide; T2DM: type 2 diabetes mellitus. Data were expressed as mean±SD of biological replicates ( $n=3$ ). \* $P<0.05$  versus NC group; \*\* $P<0.01$  versus NC group; ## $P<0.01$  versus T2DM group

提示线粒体自噬功能减弱。与此一致, 自噬标志物 LC3-II 和 Beclin-1 的水平下降(图6B和C), 反映自噬体形成或成熟过程受阻; 而自噬底物p62和线粒体外膜蛋白TOMM20的表达水平上升(图6A和C)。此外, 作为溶酶体膜关键组分, 参与自噬体-溶酶体融合及线粒体自噬降解完成的LAMP2表达也显著减少。SDFP-2干预使得PINK1, PRKN和PHB2的表达得到恢复, LC3-II 和 Beclin-1水平升高, p62和TOMM20的异常积聚减少, LAMP2表达上调。以上数据表明, SDFP-2能够重新激

活PINK1/PRKN依赖的线粒体自噬并改善线粒体质量控制。

### 3 讨论

在本研究中, 火龙果多糖SDFP-2在PA诱导的HepG2细胞胰岛素抵抗模型和HFD/STZ联合诱导的2型糖尿病小鼠模型中均展现出显著的代谢改善与多器官保护效果。这一发现与近年来多糖类物质在代谢性

疾病干预中的研究趋势相吻合<sup>[11]</sup>。

PA作为饮食中最丰富的饱和脂肪酸之一,已被广泛用于体外模拟高脂环境下的肝细胞脂毒性和胰岛素抵抗<sup>[12]</sup>。PA可通过诱导内质网应激、促进神经酰胺合成及干扰胰岛素受体底物磷酸化等多种途径,导致肝细胞糖原合成减少、葡萄糖摄取下降和糖酵解酶活性受抑。本研究中,150  $\mu\text{mol/L}$  PA处理后HepG2细胞的PAS染色强度显著减弱,糖原含量和葡萄糖消耗量明显降低,HK和PK活性受到抑制,这些变化与PA诱导的肝细胞代谢紊乱模型的典型表现一致。值得关注的是,本研究采用SDFP-2的体外发酵产物(SDFP-2F)而非多糖原型进行细胞实验,这一设计更贴近多糖在体内的实际代谢过程。多糖因其高分子量和复杂的糖苷键结构,在上消化道中难以被宿主酶直接水解吸收,而是主要在结肠中由肠道微生物发酵代谢,产生短链脂肪酸(SCFAs)等小分子代谢物,后者才是发挥系统性生物学效应的直接效应分子<sup>[13,14]</sup>。SDFP-2F呈浓度依赖性地恢复PA处理后HepG2细胞的糖原储备,提高了葡萄糖消耗量,并重新激活了HK和PK的酶活性。HK催化葡萄糖磷酸化为葡萄糖-6-磷酸,是糖酵解的第一个不可逆限速步骤;PK则催化磷酸烯醇式丙酮酸转化为丙酮酸,是糖酵解的最后一个不可逆反应,两者共同构成了糖酵解通路的关键调控节点。这两种酶活性的同步恢复意味着SDFP-2F能够从糖酵解通路的起始和终末两个关键环节同时发挥调控作用,从而系统性地改善肝细胞的葡萄糖利用能力。这些体外结果为后续动物实验中SDFP-2的降糖活性提供了重要的细胞水平证据支撑。

在动物实验中,HFD/STZ联合诱导的T2DM小鼠表现出典型的糖尿病临床特征,包括体重持续下降、多饮多食以及空腹血糖显著升高。SDFP-2灌胃干预后,小鼠体重下降趋势得到显著缓解,提示SDFP-2可能通过改善葡萄糖利用效率和减轻代谢应激,减缓了机体对脂肪和蛋白质的过度分解。尽管多饮多食症状未完全恢复至正常水平,但均呈现持续下降趋势,暗示能量代谢和体液平衡正在逐步改善。葡萄糖稳态的恢复是评价抗糖尿病干预效果的核心指标。SDFP-2显著降低了糖尿病小鼠的空腹血糖水平,并在OGTT中表现出明显改善的葡萄糖耐量,各时间点血糖值均低于T2DM模型组,AUC值显著减小。这些结果表明,SDFP-2不仅能够降低基础血糖水平,还能增强机体对

急性葡萄糖负荷的处置能力,提示外周组织的葡萄糖摄取和肝脏的葡萄糖输出调控均得到改善。与此同时,SDFP-2处理后血清胰岛素浓度显著下降,这一看似矛盾的现象实际上反映了胰岛素敏感性的改善。在胰岛素抵抗状态下,胰岛 $\beta$ 细胞代偿性分泌大量胰岛素以维持血糖稳态,形成高胰岛素血症;当外周组织的胰岛素敏感性恢复后,较低水平的胰岛素即可实现有效的血糖调控,从而减轻了 $\beta$ 细胞的分泌负担。此外,肝脏HK和PK活性在SDFP-2干预后显著恢复,与体外实验结果形成了良好的呼应,进一步证实了SDFP-2能够从糖酵解限速酶活性层面促进肝脏葡萄糖利用。SDFP-2对糖尿病小鼠多器官病理损伤的改善也值得关注。胰岛形态的恢复和 $\beta$ 细胞的保护提示SDFP-2可能有助于维持内分泌功能<sup>[15]</sup>;肾脏病理改变的减轻反映了其对糖尿病肾病的潜在保护作用;而肝脏脂肪变性的缓解及转氨酶水平的下降则与血脂谱的改善相互印证,共同说明了SDFP-2在纠正糖脂代谢紊乱方面具有系统性的调节效应。

2型糖尿病的核心病理特征之一是胰岛素信号传导的障碍。PI3K/AKT通路作为胰岛素受体下游的关键信号枢纽,其功能状态直接决定了肝脏对葡萄糖的摄取、利用和输出平衡<sup>[16,17]</sup>。在糖尿病状态下,该通路的抑制导致GLUT4膜转位减少、糖酵解通量下降,同时FOXO1脱磷酸化后进入细胞核,转录激活PCK1等糖异生基因,最终形成“糖摄取减少-糖输出增加”的恶性循环<sup>[18,19]</sup>。本研究发现,SDFP-2干预显著恢复了PI3K和AKT的磷酸化水平,上调了PFKFB3和GLUT4的表达,同时抑制了FOXO1的转录活性和PCK1的表达。这一系列变化表明,SDFP-2能够从信号通路层面重新校正肝脏糖代谢的方向,使其从糖异生优势状态向糖酵解和葡萄糖摄取方向回归。值得注意的是,SIRT1的上调也在这一过程中被观察到,考虑到SIRT1在能量代谢感知和胰岛素信号调控中的多重角色<sup>[20]</sup>,其表达变化可能为SDFP-2的代谢保护效应提供额外的分子基础。

线粒体自噬作为通过自噬途径选择性清除损伤线粒体的过程,对维持细胞生物能量学和代谢稳态至关重要;其调控失常与糖尿病的发生发展日益密切相关<sup>[21-23]</sup>。该过程的核心调控机制为PINK1/PRKN通路:线粒体膜电位崩溃后,PINK1定位于线粒体外膜,招募E3泛素连接酶PRKN,后者对外膜底物进行泛素化修

饰, 引导功能障碍的细胞器进入自噬降解途径<sup>[24-26]</sup>. 本研究中, 糖尿病小鼠肝脏PINK1和PRKN蛋白表达显著下降, 自噬底物p62和线粒体膜蛋白TOMM20大量积聚, 同时LC3-II、Beclin-1等自噬相关分子水平下调, PHB2和LAMP2的表达也明显减少. 这一系列改变清晰地勾勒出糖尿病状态下线粒体自噬通路从识别、标记到降解各环节的全面受损. 经SDFP-2干预后, 上述异常表达谱得到显著逆转: PINK1和PRKN的恢复提示损伤线粒体的识别和标记功能重建; PHB2的回升说明线粒体内膜受体机制得到修复<sup>[27]</sup>; LC3-II和Beclin-1的增加反映自噬体形成能力增强<sup>[28]</sup>; LAMP2的上调则提示溶酶体降解功能改善<sup>[29]</sup>; 而p62和TOMM20积聚的减少则直接证明了自噬流的恢复和损伤线粒体的有效清除<sup>[30,31]</sup>. 本研究中观察到从线粒体自噬启动到完成的全链条修复, 为SDFP-2改善肝脏代谢功能和胰岛素敏感性提供了重要的机制解释.

值得注意的是, PI3K/AKT信号与PINK1/PRKN介导的线粒体自噬之间并非相互独立, 而是存在潜在的功能联系. 已有文献报道, AKT信号能够调控PINK1的积聚和PRKN向去极化线粒体的转位<sup>[8]</sup>, 这提示SDFP-2对PI3K/AKT通路的激活可能在上游层面促进了线粒体自噬的恢复. 换言之, SDFP-2的抗糖尿病效应可能并非源于对两条独立通路的平行作用, 而是通过PI3K/AKT-PINK1/PRKN这一信号级联实现了从胰岛素信号修复到线粒体质量控制的整合性调节. 这一假说若得到验证, 将为理解多糖类物质的多靶点作用机制提供新的视角. 最后需要说明的是SDFP-2的活性可能与其结构特征相关. 其主要的多糖结构骨架与绿茶来源的阿拉伯半乳糖结构相似, 后者可增强葡萄糖刺激的胰岛素分泌<sup>[32]</sup>. 此外, SDFP-2中约16.6%的

糖醛酸含量赋予其酸性多糖特性, 而高糖醛酸含量已被证实与多糖的降糖活性呈正相关<sup>[33]</sup>. 然而, 考虑到纯化成本, 粗多糖DFP-2或可作为功能性食品原料的替代选择, 但其活性效力需进一步评估. SDFP-2的降糖效应为其膳食干预应用提供了初步依据.

然而, 本研究仍存在一定局限性. 首先, 尽管本研究证实SDFP-2可激活PI3K/AKT通路并增强PINK1/PRKN介导的线粒体自噬, 但两者之间的因果关系尚未通过功能缺失实验(如特异性抑制剂或基因敲除/敲低模型)加以确证. 其次, 本研究仅通过Western blot检测了线粒体自噬相关蛋白的表达变化, 但未纳入直接的线粒体功能检测指标(如ATP水平、ROS产生、膜电位变化等), 这些将在后续平行研究中予以补充, 以进一步验证线粒体质量控制的改善. 此外, 肠道菌群在SDFP-2治疗效应中的具体角色及其与宿主代谢信号的互作机制, 也有待深入阐明. 另外, HepG2人肝癌细胞系构建胰岛素抵抗模型, 该细胞系虽为代谢领域通用的经典体外模型, 但与正常肝细胞相比, 其增殖特性、基础糖脂代谢水平、部分信号通路的响应阈值存在一定差异. 后续研究将采用人正常肝细胞系(如LO2)及小鼠原代肝细胞开展平行验证实验, 进一步确认SDFP-2发酵产物对正常肝细胞糖代谢的调控作用, 提升实验结果的可靠性与生理相关性. 未来工作将致力于解决上述问题, 以更全面地揭示SDFP-2的抗糖尿病作用机制. 综上, 本研究表明火龙果多糖SDFP-2能够通过激活PI3K/AKT信号通路、增强PINK1/PRKN介导的线粒体自噬等协同机制, 有效改善2型糖尿病相关的糖脂代谢紊乱、组织病理损伤. 这一发现不仅拓展了对天然多糖抗糖尿病活性的认识, 也为基于多糖的糖尿病防治策略设计提供了新的理论依据.

## 参考文献

- 1 Tomic D, Shaw J E, Magliano D J. The burden and risks of emerging complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*, 2022, 18: 525–539
- 2 Taniguchi C M, Emanuelli B, Kahn C R. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7: 85–96
- 3 Huang X, Liu G, Guo J, et al. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. *Int J Biol Sci*, 2018, 14: 1483–1496
- 4 Shan Z, Fa W H, Tian C R, et al. Mitophagy and mitochondrial dynamics in type 2 diabetes mellitus treatment. *Aging*, 2022, 14: 2902–2919
- 5 Matsuda N, Sato S, Shiba K, et al. PINK1 stabilized by mitochondrial depolarization recruits Parkin to damaged mitochondria and activates latent Parkin for mitophagy. *J Cell Biol*, 2010, 189: 211–221
- 6 Ren Y, Wang K, Wu Y, et al. Lycium barbarum polysaccharide mitigates high-fat-diet-induced skeletal muscle atrophy by promoting AMPK/

- PINK1/Parkin-mediated mitophagy. [Int J Biol Macromol](#), 2025, 301: 140488
- 7 Bian Y, Yang Y, Chen J, et al. Defective PINK1-dependent mitophagy is involved in high glucose-induced neurotoxicity. [Neuroscience](#), 2025, 573: 286–299
- 8 Soutar M P M, Kempthorne L, Miyakawa S, et al. AKT signalling selectively regulates PINK1 mitophagy in SHSY5Y cells and human iPSC-derived neurons. [Sci Rep](#), 2018, 8: 8855
- 9 Zhang Y, Lu J, Li H, et al. Advances in dietary polysaccharides as hypoglycemic agents: mechanisms, structural characteristics, and innovative applications. [Crit Rev Food Sci Nut](#), 2025, 65: 1383–1403
- 10 Lu J, You Z, Zhang Y, et al. Structural characterization and *in vitro* fermentation properties of polysaccharides from dragon fruit (*Hylocereus undatus*). [J Agric Food Chem](#), 2025, 73: 5981–5995
- 11 Liu Z, Wang H, Gong X, et al. Recent advances in natural polysaccharides for type 2 diabetes management: sources, structural characteristics, and mechanistic insights. [Front Pharmacol](#), 2025, 16: 1705122
- 12 Zhang J, Zhang W, Yang L, et al. Phytochemical gallic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease via AMPK-ACC-PPAR $\alpha$  axis through dual regulation of lipid metabolism and mitochondrial function. [Phytomedicine](#), 2023, 109: 154589
- 13 Canfora E E, Jocken J W, Blaak E E. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. [Nat Rev Endocrinol](#), 2015, 11: 577–591
- 14 Zhao L, Zhang F, Ding X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. [Science](#), 2018, 359: 1151–1156
- 15 Zheng Y, Ley S H, Hu F B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. [Nat Rev Endocrinol](#), 2018, 14: 88–98
- 16 Chen L, Wang J, Ren Y, et al. Artesunate improves glucose and lipid metabolism in db/db mice by regulating the metabolic profile and the MAPK/PI3K/Akt signalling pathway. [Phytomedicine](#), 2024, 126: 155382
- 17 Mohseni A H, Casolaro V, Bermúdez-Humarán L G, et al. Modulation of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway by probiotics as a fruitful target for orchestrating the immune response. [Gut Microbes](#), 2021, 13: 1886844
- 18 Titchenell P M, Lazar M A, Birnbaum M J. Unraveling the regulation of hepatic metabolism by insulin. [Trends Endocrinol Metab](#), 2017, 28: 497–505
- 19 Zhang X, Yang S, Chen J, et al. Unraveling the regulation of hepatic gluconeogenesis. [Front Endocrinol](#), 2019, 9: 802
- 20 Kitada M, Ogura Y, Monno I, et al. Sirtuins and type 2 diabetes: role in inflammation, oxidative stress, and mitochondrial function. [Front Endocrinol](#), 2019, 10: 187
- 21 Li R, Toan S, Zhou H. Role of mitochondrial quality control in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. [Aging](#), 2020, 12: 6467–6485
- 22 Palikaras K, Lionaki E, Tavernarakis N. Balancing mitochondrial biogenesis and mitophagy to maintain energy metabolism homeostasis. [Cell Death Differ](#), 2015, 22: 1399–1401
- 23 Pinti M V, Fink G K, Hathaway Q A, et al. Mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes mellitus: an organ-based analysis. [Am J Physiol-Endocrinol Metab](#), 2019, 316: E268–E285
- 24 Tang C Y, Han H L, Yan M J, et al. PINK1-PRKN/PARK2 pathway of mitophagy is activated to protect against renal ischemia-reperfusion injury. [Autophagy](#), 2018, 14: 880–897
- 25 Yan C, Gong L, Chen L, et al. PHB2 (prohibitin 2) promotes PINK1-PRKN/Parkin-dependent mitophagy by the PARL-PGAM5-PINK1 axis. [Autophagy](#), 2020, 16: 419–434
- 26 Sun S, Wang H, Ma Q, et al. PRKN regulates inner mitochondrial membrane PHB2 during mitophagy. [Autophagy Rep](#), 2023, 2: 2164643
- 27 Wei Y, Chiang W C, Sumpter Jr. R, et al. Prohibitin 2 is an inner mitochondrial membrane mitophagy receptor. [Cell](#), 2017, 168: 224–238.e10
- 28 Kang R, Zeh H J, Lotze M T, et al. The Beclin 1 network regulates autophagy and apoptosis. [Cell Death Differ](#), 2011, 18: 571–580
- 29 Eskelinen E L. Roles of LAMP-1 and LAMP-2 in lysosome biogenesis and autophagy. [Mol Aspects Med](#), 2006, 27: 495–502
- 30 Carroll B, Otten E G, Manni D, et al. Oxidation of SQSTM1/p62 mediates the link between redox state and protein homeostasis. [Nat Commun](#), 2018, 9: 256
- 31 Li H, Ham A, Ma T C, et al. Mitochondrial dysfunction and mitophagy defect triggered by heterozygous *GBA* mutations. [Autophagy](#), 2019, 15: 113–130
- 32 Wang H, Shi S, Bao B, et al. Structure characterization of an arabinogalactan from green tea and its anti-diabetic effect. [Carbohydr Polym](#), 2015, 124: 98–108

- 33 Jia R B, Li Z R, Ou Z R, et al. Physicochemical characterization of *Hizikia fusiforme* polysaccharide and its hypoglycemic activity via mediating insulin-stimulated blood glucose utilization of skeletal muscle in type 2 diabetic rats. *Chem Biodivers*, 2020, 17: e2000367

## Dragon fruit polysaccharide SDFP-2 ameliorates type 2 diabetes mellitus in mice associated with activation of PI3K/AKT signaling and restoration of PINK1/PRKN-mediated mitophagy

LU Jing<sup>1†</sup>, SONG HaiZhao<sup>2†\*</sup> & SUN Tong<sup>2</sup>

<sup>1</sup> School of Food Science and Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510000, China

<sup>2</sup> College of Food Science and Engineering/Collaborative Innovation Center for Modern Grain Circulation and Safety/Key Laboratory of Grains and Oils Quality Control and Processing, Nanjing University of Finance and Economics, Nanjing 210023, China

† Contributed equally to this work

\* Corresponding author; E-mail: [songhaizhaothu@nufe.edu.cn](mailto:songhaizhaothu@nufe.edu.cn)

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is characterized by impaired glucolipid metabolism, insulin resistance, and disrupted mitochondrial homeostasis. This study investigated the anti-diabetic potential of SDFP-2, a polysaccharide isolated from dragon fruit (*Hylocereus undatus*), using palmitic acid (PA)-treated HepG2 hepatocytes and a high-fat diet/streptozotocin (HFD/STZ)-induced T2DM mouse model. In PA-treated HepG2 cells, the fermented product of SDFP-2 (SDFP-2F) preserved intracellular glycogen content and partially restored the activities of hexokinase and pyruvate kinase, indicating improved glucose utilization. In diabetic mice, oral administration of SDFP-2 (150 mg/kg) significantly attenuated body weight loss, alleviated polydipsia and hyperphagia, and enhanced glucose tolerance. Histological analysis revealed that SDFP-2 ameliorated pancreatic islet atrophy, renal injury, and hepatic steatosis, accompanied by the normalization of serum and hepatic lipid profiles. Mechanistically, SDFP-2 treatment was associated with reactivation of the hepatic PI3K/AKT signaling axis, as evidenced by increased phosphorylation of PI3K and AKT, upregulation of PFKFB3 and GLUT4, and suppression of the gluconeogenic regulators FOXO1 and PCK1. Concurrently, PINK1/PRKN-dependent mitophagy was restored, reflected by elevated protein levels of PINK1, PRKN, PHB2, LC3-II, and LAMP2, alongside reduced accumulation of p62 and TOMM20, markers indicative of damaged mitochondria. Collectively, these findings indicate that SDFP-2 ameliorates T2DM-associated metabolic disturbances and tissue injury in conjunction with PI3K/AKT pathway activation and the reinforcement of mitophagy, supporting its potential development as a functional dietary component for diabetes intervention.

**dragon fruit polysaccharide, type 2 diabetes mellitus, mitophagy, PI3K/AKT**

doi: [10.1360/SSV-2026-0068](https://doi.org/10.1360/SSV-2026-0068)