

## 姜黄素在 2 型糖尿病及其慢性并发症中作用及机制的研究进展

许传俊<sup>1</sup>, 明艳林<sup>2</sup>, 陈良华<sup>1</sup>, 黄雯<sup>1</sup> (1.福建省亚热带植物研究所, 福建省亚热带植物生理生化重点实验室, 厦门市亚热带植物生理生化重点实验室, 福建厦门 361006; 2.厦门市华侨亚热带植物引种园, 福建厦门 361002)

**摘要** 2 型糖尿病(T2DM)是一种慢性代谢性疾病, 长期高血糖导致各种并发症的发生, 如肾病、心肌病等, 姜黄素是中药姜黄中的活性成分, 其抗氧化、抗炎、降血糖等活性使其在 2 型糖尿病及其慢性并发症治疗和预防中有很大的潜力。姜黄素可以延缓糖尿病的发展, 改善  $\beta$  细胞功能, 降低胰岛素抵抗等, 笔者综述了姜黄素在 T2DM 及其慢性并发症中作用, 探讨其改善 T2DM 的机制。

**关键词** 姜黄素; T2DM; 降血糖; 并发症

**中图分类号** R 285 **文献标识码** A

**文章编号** 0517-6611(2021)06-0030-05

**doi**: 10.3969/j.issn.0517-6611.2021.06.009



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

### Advances in Research on Effects and Mechanisms of Curcumin on Type 2 Diabetes Mellitus and Its Chronic Complications

XU Chuan-jun<sup>1</sup>, MING Yan-lin<sup>2</sup>, CHEN Liang-hua<sup>1</sup> et al (1. Fujian Provincial Key Laboratory of Subtropical Plant Physiology and Biochemistry, Xiamen Key Laboratory of Subtropical Plant Physiology and Biochemistry, Fujian Institute of Subtropical Botany, Xiamen, Fujian 361006; 2. Xiamen Overseas Chinese Subtropical Plant Introduction Garden, Xiamen, Fujian 361002)

**Abstract** Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic metabolic disease. High blood sugar can produce various complications, such as kidney disease and cardiomyopathy etc. Curcumin is a bioactive molecule presents in the *Curcuma longae* plant. Its antioxidant, anti-inflammatory and hypoglycemic activities make it have great potential in the treatment and prevention of the disease of T2DM. Research shows that curcumin delays the development of diabetes, improves  $\beta$ -cell functions and decreases insulin resistance. This paper reviewed the role of curcumin in T2DM and its chronic complications, and discussed the mechanism of curcumin in improving T2DM.

**Key words** Curcumin; T2DM; Hypoglycemic; Complications

非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)即 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM), 是影响人类健康最严重的慢性代谢疾病之一, 占原发性糖尿病的 90%~95%, 其特征是  $\beta$  细胞胰岛素分泌进行性下降和胰岛素抵抗<sup>[1-2]</sup>, 持续的高血糖状态, 诱发氧化应激以及炎症反应增加, 导致各种并发症发生, 如心血管疾病、肾病、视网膜病变等<sup>[1-6]</sup>。中草药包含多种有效活性成分, 可通过多途径、多靶点发挥治疗作用, 具有整体调节的优势, 能够有效地缓解代谢疾病症状, 纠正糖代谢紊乱, 改善胰岛素抵抗<sup>[7]</sup>。姜黄根茎中的活性成分姜黄素越来越受到科学界的关注, 有研究认为姜黄素具有抗炎、抗氧化、降血糖、降血脂、抗病毒、抗肿瘤、保护肝肾和降低老年痴呆症发病率等多种药理活性<sup>[1-6, 8-10]</sup>。有研究发现, 姜黄素能作用于多个信号通路, 并调控各种转录因子、炎症因子、生长因子、酶及凋亡相关蛋白的表达<sup>[1-2, 11-12]</sup>。由于姜黄素具有抗氧化、抗炎和降血糖活性, 因此其在糖尿病及其慢性并发症的预防和改善中具有巨大的应用潜力。笔者主要阐述了姜黄素在 T2DM 及其慢性并发症中作用和机制的研究进展。

#### 1 姜黄素在 T2DM 中的降血糖作用

胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是 T2DM 发病的重要基础之一, 胰岛素靶器官对胰岛素敏感性及反应性降低, 外周组织(如肌肉、脂肪)抵抗胰岛素促进葡萄糖的吸收、转化和利用<sup>[13]</sup>。姜黄素类化合物能改善糖尿病糖代谢紊乱, 可有效调节在 T2DM 中起关键作用的血糖和血脂, 发挥降血糖的作用<sup>[4-5, 14]</sup>。

石磊<sup>[15]</sup>研究发现, 姜黄素对正常大鼠血糖无影响, 但是能降低 T2DM 大鼠血糖; 张永州等<sup>[9]</sup>也证实姜黄素能够显著降低 T2DM 大鼠空腹血糖和餐后血糖水平, 并明显改善 T2DM 大鼠的糖化血红蛋白水平(HbA1c)和血脂异常; 姜黄素还可以增强格列本脲(Gli)对 T2DM 大鼠的降糖作用<sup>[11]</sup>。众多试验结果表明, 姜黄素可有效降低 T2DM 大鼠血糖水平, 改善糖脂代谢, 提高胰岛素敏感性, 上调胰岛素及肝糖原水平, 改善胰岛素抵抗<sup>[11, 16-17]</sup>。

相关临床研究表明, 姜黄素可降低 T2DM 患者糖化血红蛋白、空腹血糖和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)<sup>[11, 14, 18-22]</sup>。对糖尿病前期人群进行为期 9 个月的姜黄素干预可显著降低糖尿病前期病最终发展为 2 型糖尿病的人数。并且经姜黄素治疗后  $\beta$  细胞整体功能明显改善<sup>[22]</sup>。Hodaie 等<sup>[23]</sup>研究发现, T2DM 患者服用姜黄素后, 空腹血糖(fbs)显著下降, 但患者糖化血红蛋白、胰岛素、总抗氧化能力并无显著变化, 认为 T2DM 患者服用姜黄素后, 对胰岛素的敏感性增加。有研究还发现健康人服用姜黄素可以降低血糖和胰岛素水平<sup>[24]</sup>, Wickenberg 等<sup>[25]</sup>认为, 健康受试者服用姜黄素, 可以增加餐后血清胰岛素水平, 但似乎不影响血糖水平。结果差异可能是用药时间长短、用药剂量、用药方式以及个体差异等不同所致, 因此仍有待于深入探讨。

#### 1.1 姜黄素对 T2DM 血糖代谢的影响

**1.1.1 姜黄素抑制  $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性和  $\alpha$ -淀粉酶, 延缓碳水化合物在肠道的吸收, 降低餐后血糖水平。** 糖尿病特征是血糖水平异常升高, 餐后高血糖在 T2DM 的发生发展中起重要作用。降低餐后高血糖的有效治疗方法之一是抑制消化器官中的糖类水解酶(如  $\alpha$ -葡萄糖苷酶和  $\alpha$ -淀粉酶)来延缓葡萄糖吸收, 以达到降低血糖的目的, 因此抑制  $\alpha$ -淀粉酶

**基金项目** 厦门市科技计划项目(3502Z20182013)。

**作者简介** 许传俊(1968—), 女, 安徽固镇人, 研究员, 博士, 从事药用植物开发与植物离体快繁研究。

**收稿日期** 2020-06-05

和  $\alpha$ -葡萄糖苷酶是一种调节糖代谢和高血糖的策略<sup>[26-28]</sup>。Du 等<sup>[27]</sup>研究表明,姜黄素可以有效抑制  $\alpha$ -葡萄糖苷酶活性,利用分子对接技术分析也表明姜黄素可以有效抑制  $\alpha$ -葡萄糖苷酶和  $\alpha$ -淀粉酶活性<sup>[26,29]</sup>。进一步的细胞试验和小鼠试验表明姜黄素可以降低 *caco-2* 细胞以及小鼠的  $\alpha$ -葡萄糖苷酶和  $\alpha$ -淀粉酶活性,降低小鼠血糖含量,说明姜黄素有可能成为治疗糖尿病潜在候选药物的可能<sup>[30]</sup>,可能有助于调节碳水化合物代谢和相关疾病。

**1.1.2 姜黄素调控肝脏葡萄糖代谢相关酶类,维持血糖水平稳定。**肝脏是机体能量平衡、糖脂代谢和胰岛素作用的重要靶器官,通过调节和控制糖尿病患者肝脏葡萄糖代谢对于维持正常血糖状态至关重要。葡萄糖-6-磷酸酶(G-6-Pase)是糖异生和糖原分解最后一步反应的限速酶,其基因表达水平及活性变化直接影响到内源性葡萄糖输出。大量的糖尿病动物试验研究证实,肝脏 G-6-Pase 活性异常升高是 T2DM 肝糖输出增加的主要原因,也是肝脏胰岛素抵抗的主要原因,因此 G-6-Pase 是治疗糖尿病的一个重要靶点<sup>[31-32]</sup>。磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK)是肝脏糖异生限速酶之一。糖尿病高血糖时 PEPCK 活性明显增加,使糖异生加快,血糖升高,因此抑制 PEPCK 活性有利于降低高血糖<sup>[33-35]</sup>。Du 等<sup>[27]</sup>研究发现,姜黄素能有效抑制 PEPCK 和 G-6-Pase 活性,从而抑制糖异生过程,并可以降低小鼠 G-6-Pase 和 PEPCK 基因和蛋白表达<sup>[32,36-39]</sup>,说明姜黄素能够改善 db/db 小鼠 T2DM 所致的代谢紊乱和胰岛素抵抗,这可能与其抑制 PEPCK、G-6-Pase 基因和蛋白的表达有关<sup>[37-38]</sup>。

此外,参与葡萄糖代谢的 PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  途径,其功能紊乱与代谢紊乱的发生有关<sup>[2]</sup>;特别是 GSK-3 $\beta$  是一种通过磷酸化抑制糖原合酶的酶,它被认为是姜黄素作用的另一个靶点,模拟对接试验表明姜黄素与该酶结合,具有较强的抑制 GSK-3 $\beta$  活性,体外试验也表明,可以剂量依赖的方式增加禁食小鼠肝脏糖原合成<sup>[40]</sup>。张丽莉等<sup>[41]</sup>研究表明,姜黄素通过抑制糖原合成酶激酶(GSK)-3 $\beta$  增加肝糖原含量,姜黄素处理还可以增加肝脏葡萄糖激酶(GCK)活性<sup>[33,40-41]</sup>,并增加 INS-1 细胞 GCK 的表达<sup>[42]</sup>,这表明姜黄素可有效降低血糖水平,改善胰岛素抵抗,促进肝糖原合成。

**1.2 姜黄素可以修复和保护胰岛  $\beta$  细胞,改善胰岛素抵抗** T2DM 发病的两大主要因素是胰岛  $\beta$  细胞功能障碍及胰岛素抵抗,修复和保护胰岛  $\beta$  细胞有利于延缓糖尿病发生和改善胰岛素抵抗<sup>[2]</sup>,这是近年糖尿病研究领域的一大热点。姜黄素可以减轻 T2DM 小鼠胰岛素抵抗和高血糖,增加胰岛素产生和胰岛素敏感性,预防胰岛  $\beta$  细胞衰竭,降低胰岛素抵抗<sup>[4,24,43]</sup>。Daval 等<sup>[44]</sup>研究也认为,姜黄素对胰岛  $\beta$  细胞存在潜在保护作用,并且姜黄素可以降低 T2DM 患者对胰岛素敏感性,抑制胰岛细胞凋亡,从而有效缓解胰岛素抵抗<sup>[45]</sup>。

炎症和氧化应激等都能导致胰岛素抵抗<sup>[2,46]</sup>,炎症和氧化应激可以激活细胞内一系列应激信号通路,如核因子- $\kappa$ B(Nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)、c-Jun 氨基端激酶(NH-

terminal Jun kinase, JNK)、蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)、有丝分裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路等。激活这些通路会导致胰岛素抵抗,抑制胰岛素分泌,促进  $\beta$  细胞凋亡<sup>[2,4,47]</sup>。大量证据表明, NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$  参与了胰岛素抵抗的形成,在胰岛素抵抗发病机制中起重要作用,姜黄素抑制脂质过氧化以及清除超氧阴离子和羟自由基<sup>[7]</sup>,抑制 NF- $\kappa$ B 和 TNF- $\alpha$  的活性和表达,降低 IL1- $\beta$ 、核转录因子(Nrf-2)水平,减少炎症因子对胰岛  $\beta$  细胞损伤,进而消除胰岛素抵抗,发挥降血糖作用<sup>[43,48]</sup>。

**1.3 姜黄素调节胰岛素信号通路相关分子,促进葡萄糖的代谢和转运利用** 胰岛素抵抗的分子机制十分复杂,胰岛素信号途径主要有 MAPK 途径、磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol-3kinase, PI-3K) 途径、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK) 和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK) 途径等;其中 PI3K-Akt 信号通路是胰岛素与糖代谢有关的主要分子通路,胰岛素与胰岛素受体结合后,磷酸化胰岛素受体底物-1/2(IRS-1/2),进而激活 PI3K, PI3K 催化 4,5-二磷酸磷脂酰肌醇(PIP2)生成 PIP3,再通过活化的 Akt 调节一系列下游分子增加糖原生成,从而抑制糖异生基因 G-6-P 及 PEPCK 表达及糖异生,最终降低血糖<sup>[49-51]</sup>。PI-3K 活化后还可激活 Ser/ Thr 蛋白激酶 Akt 或蛋白激酶 B(PKB),促使葡萄糖转运蛋白(GLUT1/GLUT4)转位到细胞膜上,从而介导骨骼肌细胞、脂肪细胞、肝细胞摄取葡萄糖。如果受体浓度和激酶活性降低等多种信号通路发生缺陷,包括 PI3K 活性、IRS-1 和 IRS-2 浓度和磷酸化、葡萄糖转运蛋白易位等都将导致胰岛素抵抗<sup>[49,52-53]</sup>。

姜黄素通过激活胰岛素受体及其下游通路来改善胰岛素抵抗<sup>[54]</sup>。陈洁等<sup>[52]</sup>研究认为,姜黄素可提高 T2DM 型大鼠胰岛素敏感性,可能是通过激活 PI3K/Akt 信号通路,从而促进葡萄糖转运蛋白膜转运,提高细胞对葡萄糖摄取,进而缓解血糖代谢平衡来实现。研究还发现,姜黄素处理可以改善小鼠的 PI3K、Akt 和 *ide* 表达水平<sup>[55]</sup>,并且增加 T2DM 型大鼠肝脏胰岛素样生长因子 1(IGF-1)、IRS-1 和 IRS-2 相对表达量<sup>[42]</sup>,增加 INS-1 细胞胰岛素受体(IR)、IRS-1、PI-3K 和 Akt 的磷酸化,以及 GCK 的表达,表明姜黄素通过激活 INS-1 细胞中的 PI3K/Akt/glut2 通路,降低胰岛素抵抗<sup>[47]</sup>。Wang 等<sup>[56]</sup>试验也表明,姜黄素可以通过上调胰岛素样生长因子(IGF)-1R、IRS-2、PI3K、Akt 蛋白表达,下调 IR 和 IRS-1 表达,改善小鼠大脑胰岛素信号转导途径的缺陷。动物试验还证实,姜黄素可以诱导 T2DM 型大鼠胰岛素葡萄糖 GLUT1/GLUT2/GLUT4 表达,增加外周葡萄糖摄取,从而改善胰岛素抵抗<sup>[41-42,52,54,57]</sup>。

蛋白酪氨酸磷酸酶(PTPs)是胰岛素信号通路的负调控因子,已成为治疗 2 型糖尿病作用的靶点,PTP1B 过表达抑制 IR 和 IRS-1 的酪氨酸磷酸化,从而终止胰岛素信号转导<sup>[53,58]</sup>,通过抑制 PTP1B 可提高胰岛素受体敏感性,进而改善胰岛素抵抗,起到保护胰岛  $\beta$  细胞的作用<sup>[13,58]</sup>。姜黄素可以抑制 PTP1B 活性<sup>[58]</sup>,降低大鼠肝脏 PTP1B 表达,以及 IR

和 IRS-1 的磷酸化,激活 AKT 和细胞外信号调节激酶 1/2 (erk1/2),从而减轻胰岛素抵抗<sup>[59]</sup>。秦培洁等<sup>[17]</sup>研究也表明,姜黄素处理不仅可显著降低 T2DM 大鼠空腹血糖和空腹血清胰岛素水平,增加胰岛素敏感性,还能改善肝脏组织脂肪变性和炎症反应,抑制 *PTP1B* 表达,上调 *IRS-2* 表达,改善胰岛素抵抗。

## 2 姜黄素与 T2DM 慢性并发症

### 2.1 姜黄素对糖尿病肾病保护作用

糖尿病肾病是糖尿病最常见、最严重的慢性并发症之一,30%~40%的 T2DM 患者罹患肾病<sup>[1-2]</sup>,糖尿病肾病多与细胞内信号转导、免疫炎症反应、糖代谢紊乱及氧化应激等有关。姜黄素具有调节活性氧、炎症反应、细胞信号转导以及糖代谢等作用<sup>[4]</sup>,众多动物试验研究结果认为,姜黄素可明显改善 T2DM 肾病模型大鼠肾脏功能,其机制可能与姜黄素抑制氧化应激、炎症反应、细胞信号转导相关,姜黄素不仅明显降低 T2DM 肾病大鼠的空腹血糖、甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、肌酐清除率(Ccr)、尿素氮(BUN)、尿微量白蛋白排泄率(UAER)和丙二醛(MDA)含量水平,提高过氧化氢酶(CAT)、超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性<sup>[60-64]</sup>,还能减少巨噬细胞浸润,通过调节多个炎症关键分子靶点起作用,如抑制包括 NF- $\kappa$ B、JAKs/STATs、MAPKS、Nrf2-Keap1 在内的多种参与炎症的信号分子,从而改善大鼠肾脏纤维化,进而改善因糖尿病炎症反应、氧化应激对肾小管、肾小球结构和功能损伤,具有保护肾脏作用<sup>[1,9,62-68]</sup>。

氧化应激是肾脏疾病的主要致病和加重因素,核因子相关因子 2(nrf2)是机体抗氧化应激反应的关键转录因子,Nrf2/Keap1/ARE 通路与氧化应激反应已经成为治疗 2 型糖尿病的一个作用靶点<sup>[5,69]</sup>。nrf2 活性受氧化应激传感器分子(keap1)调节,TNF- $\alpha$  可以刺激 Keap1 的合成,增加 Nrf2 的泛素化,但姜黄素可明显抑制这些作用<sup>[46]</sup>。姜黄素降低炎症因子,增加 Nrf2 表达,逆转葡萄糖引起的肾小球基底膜病理生理改变,通过 Nrf2/ARE 和 AMPK 信号通路抑制氧化应激和脂质积累,从而发挥保护肾脏作用<sup>[52,60-61,63-64]</sup>。

核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号转导路径参与氧化应激、炎症反应、细胞凋亡等多种病理过程<sup>[2,10,70]</sup>。熊礼佳等<sup>[71]</sup>研究认为,姜黄素改善 T2DM 大鼠肾脏病理变化,可能与抑制 NF- $\kappa$ B/p65 的信号转导有关。姜黄素处理不仅减轻小鼠肾组织炎症侵袭,而且显著降低肾组织中白细胞介素 6(IL-6)与 NF- $\kappa$ B 基因和蛋白表达<sup>[68]</sup>。有研究发现,姜黄素能显著降低 T2DM 大鼠肾脏巨噬细胞浸润,抑制促炎细胞因子(TNF- $\alpha$ )和 IL-1 $\beta$  的表达以及 *ikba* 的降解。此外,姜黄素还显著降低促炎细胞因子细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、转化生长因子  $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)的产生,并抑制胶原蛋白 I-IV(Col1a1)、纤维连接蛋白(FN)表达,姜黄素通过抑制糖尿病大鼠 NF- $\kappa$ B 的活化,抑制通过 NF- $\kappa$ B 通路诱导的促纤维化因子表达,对糖尿病肾病起到保护作用<sup>[66,72-73]</sup>。

JNK 是丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路的一个途径,

炎症因子激活 JNK,活化的 JNK 导致胰岛素受体调节信号减少<sup>[47]</sup>。研究发现,姜黄素可以降低链脲佐菌素(stz)诱导的糖尿病大鼠氧化应激反应,抑制组蛋白乙酰转移酶 P300 和 NF- $\kappa$ B 活性<sup>[72]</sup>,下调 p300/creb 组蛋白乙酰转移酶结合蛋白(cbp)的表达、抑制 JNK 活性,增加胰岛素敏感性,降低糖尿病肾病发生<sup>[1]</sup>。邓文荣等<sup>[74]</sup>研究认为,姜黄素可能通过调节 JNK 通路而降低糖尿病肾病大鼠肾脏氧化应激损伤及纤维化进展,从而保护大鼠的肾功能。

临床试验分析姜黄素在治疗糖尿病肾病方面潜力,Vanaie 等<sup>[75]</sup>对 T2DM 患者进行随机双盲临床试验,患者服用姜黄素 16 周后,发现服用姜黄素组的患者蛋白尿从基线时的(900.42 $\pm$ 621.91)mg/d 显著下降到研究结束时的(539.68 $\pm$ 375.16)mg/d;Yang 等<sup>[76]</sup>研究也表明,姜黄素干预显著减少了 T2DM 患者尿微量白蛋白的排泄,并且姜黄素通过增强 Nrf2 系统特异性调节蛋白、NAD(P)H 氧化还原酶 1(NQO-1)和其他抗氧化酶降低患者血淋巴细胞 MDA 水平。短期姜黄素干预通过激活 Nrf2 抗氧化系统和抗炎作用抑制了 T2DM 患者糖尿病肾病的发展。

### 2.2 姜黄素对 T2DM 视网膜病变保护作用

糖尿病视网膜病变是 1 型和 2 型糖尿病最具破坏性的微血管并发症之一<sup>[77]</sup>。研究认为,视网膜代谢紊乱、糖基化终产物(advanced glycation end products,AGE)、氧化应激和蛋白激酶 C(PKC)功能增加在糖尿病视网膜病变发展中发挥作用,但确切的机制仍不明<sup>[1,78]</sup>。姜黄素可以预防糖尿病引起的视网膜衰减和超微结构改变,如晶状体不溶解、视网膜变薄、视网膜神经节细胞死亡、视网膜毛细血管基底膜增厚和光感受器细胞膜盘紊乱等<sup>[79-82]</sup>。Steigerwalt 等<sup>[83]</sup>研究证明,服用姜黄素可改善糖尿病患者的视网膜血流和视力等。

大量证据表明,姜黄素治疗恢复 T2DM 大鼠视网膜抗氧化能力,在预防糖尿病引起视网膜总抗氧化能力下降中起着至关重要的作用。姜黄素能显著增加 T2DM 大鼠视网膜内源性谷胱甘肽氧化还原水平及超氧化物歧化酶和过氧化氢酶活性<sup>[81-82,84]</sup>,并抑制视网膜中促炎细胞因子、NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$  和细胞间黏附因子(ICAM-1)的表达<sup>[1,79,81,84]</sup>,说明姜黄素对糖尿病患者视网膜具有潜在的保护作用。

姜黄素对大鼠视网膜还具有抗血管生成作用,使糖尿病微血管正常化,减弱其扭曲、缩小、变窄及微动脉瘤产生<sup>[79,81]</sup>。血管内皮生长因子(VEGF)是糖尿病视网膜病变发病机制中的关键因子,VEGF 增加血管通透性的信号转导机制十分复杂,蛋白激酶 C(PKC)是其中的重要信息分子。高糖状态下,氧化应激、低氧和炎症反应等都能诱导 VEGF 表达增加,增加视网膜血管通透性<sup>[85]</sup>。姜黄素可预防糖尿病视网膜中 VEGF 升高,阻止糖尿病大鼠视网膜结构变性和毛细血管基底膜厚度增加<sup>[81]</sup>。Mrudula<sup>[77]</sup>也证实姜黄素处理后糖尿病大鼠视网膜 *VEGF* 基因和蛋白均下调,姜黄素通过抑制 camkii/NF- $\kappa$ B 信号转导,进而降低 VEGF、一氧化氮合酶(INOS)和细胞间黏附因子-1(ICAM-1)的表达,保护糖尿病大鼠视网膜免受早期视网膜血管损伤,减少糖尿病引起的

视网膜血管渗漏<sup>[86]</sup>。姜黄素的降糖、抗氧化、下调 VEGF 表达和神经保护作用使其在治疗糖尿病视网膜病变中具有很大的潜力<sup>[80]</sup>。

**2.3 姜黄素对 T2DM 性心肌疾病保护作用** 糖尿病并发的心肌疾病是糖尿病常见的并发症<sup>[2]</sup>。姜黄素对 T2DM 大鼠心脏疾病具有保护作用,其机制可能与抑制心肌纤维化、氧化应激、炎症反应以及细胞凋亡途径有关<sup>[2,36,87]</sup>。

姜黄素处理可以降低糖尿病小鼠血糖、心脏 MDA 含量,同时上调 Nrf2 系统抗氧化酶 NQO-1、GLUT1、GLUT4 及 AMPK 磷酸化水平,降低 TXNIP 含量,在心脏局部可明显对抗糖尿病造成的氧化应激和葡萄糖转运蛋白功能缺陷<sup>[57]</sup>。籍胤玺<sup>[88]</sup>研究也发现姜黄素处理 T2DM 大鼠可促进 PI3K、AKT 表达,增加 CAT、GPX、SOD 和 NOS 活性,认为姜黄素对糖尿病大鼠心脏保护作用与激活 PI3K/AKT 信号通路而抑制氧化应激有关。姜黄素通过提高心肌细胞 Akt 和 GSK-3 $\beta$  磷酸化水平,减弱高糖诱导的心肌细胞凋亡,以及抑制心肌纤维化、AGEs 积聚、氧化应激和炎症反应,表明姜黄素在治疗糖尿病心血管疾病方面具有很大的潜力,这种保护作用可能通过 PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  相关信号通路介导<sup>[89-91]</sup>。

持续性高血糖激活 NF- $\kappa$ B,触发多种细胞因子、趋化因子和细胞黏附因子的表达<sup>[70]</sup>。Boarescu 等<sup>[92]</sup>分析姜黄素处理对 STZ 诱导的糖尿病大鼠心脏氧化应激指标和炎性细胞因子水平的影响,发现姜黄素治疗组的血清 MDA、NO 等含量降低,抗氧化标记物含量增加,TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  水平显著降低,对 STZ 诱导的糖尿病大鼠心脏具有显著的抗氧化和抗炎保护作用。研究还发现经姜黄素治疗糖尿病大鼠心肌细胞排列规则,纤维组织增生明显减少,NF- $\kappa$ B 表达下调,姜黄素通过抑制糖尿病大鼠心肌 NF- $\kappa$ B 的表达而对糖尿病大鼠心肌有保护作用<sup>[93]</sup>。并且姜黄素能明显抑制糖尿病大鼠 PKC- $\alpha$  和  $\beta$ 2 向膜转移,增加 MAPK 和细胞外调节信号激酶(erk)1/2 的磷酸化,并抑制 NF- $\kappa$ B 活性,显著降低血浆葡萄糖和减轻氧化应激,降低了心肌细胞肥大、心肌纤维化等变化,姜黄素通过抑制 PKC、MAPK 途径成为治疗糖尿病心肌病的有效手段<sup>[94]</sup>。

### 3 结语

数十年的研究表明,姜黄素具有调节多种信号途径、改善糖脂代谢、改善氧化应激、抑制炎症、降低葡萄糖生成、改善胰岛素抵抗等多方面功能,展示了其在预防和治疗糖尿病及其并发症方面的治疗潜力,但是姜黄素的水溶性和消化道生物利用度低,限制了其应用,因此以保留其药物安全性和增强药理活性为目的的姜黄素类似物和姜黄素纳米颗粒等增加生物利用度的产品研发已经吸引了科研工作者的目光,同时,目前对于姜黄素的药效研究以动物试验为主,因此有必要进一步进行人体临床试验以证实姜黄素在肾病、视网膜病变、心肌病和其他不良糖尿病并发症上的应用效果。

### 参考文献

[1] PARSAMANESH N, MOOSSAVI M, BAHRAMI A, et al. Therapeutic potential of curcumin in diabetic complications[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 136: 181-193.

[2] RIVERA-MANCIÁ S, TRUJILLO J, CHAVERRI J P. Utility of curcumin for the treatment of diabetes mellitus: Evidence from preclinical and clinical studies[J]. *J Nutr Interme Metab*, 2018, 14: 29-41.

[3] MENG B, LI J, CAO H. Antioxidant and antiinflammatory activities of curcumin on diabetes mellitus and its complications[J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(11): 2101-2113.

[4] KRAWCZYK M, WOJCIK P, CYPRYK K, et al. Molecular mechanisms underlying curcumin-mediated therapeutic effects in type 2 diabetes and cancer[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 1-14.

[5] PIVARI F, MINGIONE A, BRASACCIO C, et al. Curcumin and type 2 diabetes mellitus: Prevention and treatment[J]. *Nutrients*, 2019, 11(8): 1-12.

[6] DAVID J A, RIFKIN W J, RABBANI P S, et al. The Nrf2/Keap1/ARE pathway and oxidative stress as a therapeutic target in type II diabetes mellitus[J]. *J of Diabetes Res*, 2017, 2017: 1-15.

[7] 张怀民, 傅秀慧, 郑海洲. 中药活性成分治疗 2 型糖尿病及其并发症作用机制的研究进展[J]. *中国药房*, 2016, 27(22): 3151-3153.

[8] AHANGARPOUR A, SAYAHI M, SAYAHI M. The antidiabetic and antioxidant properties of some phenolic phytochemicals: A review study[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(1): 854-857.

[9] 张永州, 刘瑜新, 宋晓勇, 等. 姜黄素对 2 型糖尿病大鼠脂代谢及血清 microRNA 的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(6): 502-505.

[10] ASHRAFIZADEH M, AHMADI Z, MOHAMMADINEJAD R, et al. Curcumin activates the Nrf2 pathway and induces cellular protection against oxidative injury[J]. *Curr Mol Med*, 2020, 20(2): 116-133.

[11] RAHIMI H R, MOHAMMADPOUR A H, DASTANI M, et al. The effect of nano-curcumin on HbA1c, fasting blood glucose, and lipid profile in diabetic subjects: A randomized clinical trial[J]. *Avicenna J Phytomed*, 2016, 6(5): 567-577.

[12] 陈洁. TNF- $\alpha$  与胰岛素抵抗及其姜黄素的干预作用[J]. *武汉职业技术学院学报*, 2016, 15(1): 91-95, 99.

[13] 周静, 高晟, 江立新, 等. 中药及其有效成分治疗胰岛素抵抗的分子机制研究进展[J]. *天津药学*, 2015, 27(3): 57-61.

[14] POOLSUP N, SUKSOMBOON N, KURNIANTA P D M, et al. Effects of curcumin on glycemic control and lipid profile in prediabetes and type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2019, 14(4): 1-18.

[15] 石磊. 姜黄素对 2 型糖尿病大鼠血糖的影响[J]. *河北医学*, 2008, 14(10): 1195-1197.

[16] 陈洁, 乐江. 姜黄素与格列本脲联用对 2 型糖尿病大鼠糖代谢的影响及其机制[J]. *中国药师*, 2014, 17(6): 912-915.

[17] 秦培洁, 张东伟, 高思华, 等. 姜黄素对 2 型糖尿病模型大鼠肝脏组织 PTP1B、IRS-2 mRNA 表达的影响[J]. *中国医药导报*, 2018, 15(34): 14-17, 181.

[18] NA L X, LI Y, PAN H Z, et al. Curcuminoids exert glucose-lowering effect in type 2 diabetes by decreasing serum free fatty acids: A double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2013, 57(9): 1569-1577.

[19] HUANG J, QIN S, HUANG L, et al. Efficacy and safety of *Rhizoma curcumae longae* with respect to improving the glucose metabolism of patients at risk for cardiovascular disease: A meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *J Hum Nutr Diet*, 2019, 32(5): 591-606.

[20] PANAHY Y, KHALILI N, SAHEBI E, et al. Effects of curcuminoids plus piperine on glycemic, hepatic and inflammatory biomarkers in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized double-blind placebo-controlled trial[J]. *Drug Res*, 2018, 68(7): 403-409.

[21] ASADI S, GHOLAMI M S, SIASSI F, et al. Nano curcumin supplementation reduced the severity of diabetic sensorimotor polyneuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial[J]. *Complement Ther Med*, 2019, 43: 253-260.

[22] CHUENG SAMARN S, RATTANAMONGKOLGUL S, LUECHAPUDIPORN R, et al. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(11): 2121-2127.

[23] HODAEI H, ADIBIAN M, NIKPAYAM O, et al. The effect of curcumin supplementation on anthropometric indices, insulin resistance and oxidative stress in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind clinical trial[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2019, 11: 1-8.

[24] THOTA R N, DIAS C B, ABBOTT K A, et al. Curcumin alleviates postprandial glycaemic response in healthy subjects: A cross-over, randomized controlled study[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1-8.

[25] WICKENBERG J, INGEMANSSON S L, HLEBOWICZ J. Effects of *Curcuma longa* (turmeric) on postprandial plasma glucose and insulin in healthy subjects[J]. *Nutr J*, 2010, 9(1): 1-5.

- [26] RASOULI H, HOSSEINI-GHAZVINI S M B, ADIBI H, et al. Differential  $\alpha$ -amylase/ $\alpha$ -glucosidase inhibitory activities of plant-derived phenolic compounds: A virtual screening perspective for the treatment of obesity and diabetes [J]. *Food Funct*, 2017, 8(5): 1942–1954.
- [27] DU Z Y, LIU R R, SHAO W Y, et al. Alpha-glucosidase inhibition of natural curcuminoids and curcumin analogs [J]. *Eur J Med Chem*, 2006, 41(2): 213–218.
- [28] JHONG C H, RIYAPHAN J, LIN S H, et al. Screening alpha-glucosidase and alpha-amylase inhibitors from natural compounds by molecular docking in silico [J]. *BioFactors*, 2015, 41(4): 242–251.
- [29] RIYAPHAN J, JHONG C H, LIN S R, et al. Hypoglycemic efficacy of docking selected natural compounds against  $\alpha$ -glucosidase and  $\alpha$ -amylase [J]. *Molecules*, 2018, 23(9): 1–10.
- [30] 岳颖, 周珺, 贾正平, 等. 影响肝糖代谢的中药活性成分抗糖尿病研究进展 [J]. *医药导报*, 2018, 37(4): 465–469.
- [31] 高艳, 崔广智, 李慧颖, 等. 姜黄素、小檗碱及其配伍对 db/db 小鼠糖脂代谢的影响 [J]. *天津中医药大学学报*, 2010, 29(3): 134–137.
- [32] SEO K I, CHOI M S, JUNG U J, et al. Effect of curcumin supplementation on blood glucose, plasma insulin, and glucose homeostasis related enzyme activities in diabetic db/db mice [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2008, 52(9): 995–1004.
- [33] SHEN J D, WEI Y, LI Y J, et al. Curcumin reverses the depressive-like behavior and insulin resistance induced by chronic mild stress [J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(4): 1163–1172.
- [34] FUJIWARA H, HOSOKAWA M, ZHOU X R, et al. Curcumin inhibits glucose production in isolated mice hepatocytes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 80(2): 185–191.
- [35] KIM T, DAVIS J, ZHANG A J, et al. Curcumin activates AMPK and suppresses gluconeogenic gene expression in hepatoma cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 388(2): 377–382.
- [36] 赵孝金, 李玲玉, 李莉, 等. 姜黄素及其类似物 H8 改善 db/db 小鼠糖脂代谢紊乱 [J]. *医药导报*, 2017, 36(12): 1354–1358.
- [37] 胡淑芳, 杨丽, 徐子辉. 双脱氧甲氧基姜黄素对 db/db 小鼠胰岛素抵抗和糖稳态作用及机制研究 [J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(22): 3685–3689.
- [38] BUSTANJI Y, TAHA M O, ALMASRI I M, et al. Inhibition of glycogen synthase kinase by curcumin: Investigation by simulated molecular docking and subsequent *in vitro/in vivo* evaluation [J]. *J Enzym Inhib Med Chem*, 2009, 24(3): 771–778.
- [39] LU X H, WU F, JIANG M X, et al. Curcumin ameliorates gestational diabetes in mice partly through activating AMPK [J]. *Pharm Biol*, 2019, 57(1): 250–254.
- [40] BUSTANJI Y, TAHA M O, ALMASRI I M, et al. Inhibition of glycogen synthase kinase by curcumin: Investigation by simulated molecular docking and subsequent *in vitro/in vivo* evaluation [J]. *J Enzym Inhib Med Chem*, 2009, 24(3): 771–778.
- [41] 张丽莉, 贾鹏, 张东海. 有氧运动训练和姜黄素对 II 型糖尿病大鼠肝糖原及糖代谢信号通路的影响 [J]. *食品工业科技*, 2016, 37(7): 346–349.
- [42] SONG Z F, WANG H, ZHU L, et al. Curcumin improves high glucose-induced INS-1 cell insulin resistance via activation of insulin signaling [J]. *Food Funct*, 2015, 6(2): 461–469.
- [43] RASHID K, SIL P C. Curcumin enhances recovery of pancreatic islets from cellular stress induced inflammation and apoptosis in diabetic rats [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 282(3): 297–310.
- [44] DAVAL M, BEDROOD S, GURLO T, et al. The effect of curcumin on human islet amyloid polypeptide misfolding and toxicity [J]. *Amyloid*, 2010, 17(3/4): 118–128.
- [45] 于燕, 胡森科, 颜虹. 姜黄素对单纯性肥胖大鼠胰岛素抵抗及瘦素抵抗的影响 [J]. *中华预防医学杂志*, 2008, 42(11): 818–822.
- [46] REN L W, ZHAN P, WANG Q, et al. Curcumin upregulates the Nrf2 system by repressing inflammatory signaling-mediated Keap1 expression in insulin-resistant conditions [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 514(3): 691–698.
- [47] 许崇德, 成之福. 姜黄素改善 2 型糖尿病的机制研究进展 [J]. *医药导报*, 2016, 35(11): 1234–1237.
- [48] 史立言, 刘岩, 陈为, 等. 姜黄素拮抗 LPS 活化巨噬细胞对胰岛  $\beta$  细胞的损伤 [J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(2): 310–313.
- [49] 唐伟, 朱剑, 武晓泓, 等. 胰岛素信号传导及其调节机制 [J]. *实用糖尿病杂志*, 2005, 1(3): 43–49.
- [50] 迟毓婧, 李晶, 管又飞, 等. PI3K–Akt 信号传导通路对糖代谢的调控作用 [J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2010, 26(10): 879–885.
- [51] GUTIÉRREZ-RODELO C, ROURA-GUIBERNA A, OLIVARES-REYES J A. Molecular mechanisms of insulin resistance: An update [J]. *Gac Med Mex*, 2017, 153(2): 214–228.
- [52] 陈洁, 刘一然. 姜黄素对 2 型糖尿病大鼠脂肪细胞葡萄糖转运及 PI3K/Akt 信号通路的影响 [J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(5): 90–97.
- [53] 王淼, 邹大进. 蛋白酪氨酸磷酸酶-1B 与 2 型糖尿病 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2006, 26(6): 388–390.
- [54] JIMÉNEZ-OSORIO A S, MONROY A, ALAVEZ S. Curcumin and insulin resistance—Molecular targets and clinical evidences [J]. *BioFactors*, 2016, 42(6): 561–580.
- [55] KIM Y, ROUSE M, GONZÁLEZ-MARISCAL I, et al. Dietary curcumin enhances insulin clearance in diet-induced obese mice via regulation of hepatic PI3K–AKT axis and IDE, and preservation of islet integrity [J]. *Nutr Metab*, 2019, 16: 1–11.
- [56] WANG P W, SU C X, FENG H L, et al. Curcumin regulates insulin pathways and glucose metabolism in the brains of APP<sup>sw</sup>/PS1<sup>de9</sup> mice [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2017, 30(1): 25–43.
- [57] 宋利娜, 柳茵, 李琳, 等. 姜黄素改善糖尿病小鼠心脏抗氧化及葡萄糖摄取能力 [J]. *医学研究杂志*, 2014, 43(8): 124–127.
- [58] KOSTRZEWA T, PRZYCHODZEN P, GORSKA-PONIKOWSKA M, et al. Curcumin and cinnamaldehyde as PTP1B inhibitors with antidiabetic and anticancer potential [J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(2): 745–749.
- [59] LI J M, LI Y C, KONG L D, et al. Curcumin inhibits hepatic protein-tyrosine phosphatase 1B and prevents hypertriglyceridemia and hepatic steatosis in fructose-fed rats [J]. *Hepatology*, 2010, 51(5): 1555–1566.
- [60] 王道周, 裘志成, 杨艳, 等. 姜黄素对 2 型糖尿病肾病大鼠保护作用及机制研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(4): 588–592.
- [61] 马丽芬, 苏振丽, 王文科, 等. 姜黄素对 2 型糖尿病肾病模型大鼠肾脏氧化应激以及脂质代谢的保护作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(9): 2128–2132.
- [62] 程玥, 陈淑娟, 张雪, 等. 姜黄素对 2 型糖尿病肾病大鼠肾脏的保护作用 [J]. *陕西中医*, 2015, 36(1): 115–117.
- [63] SOETIKNO V, SARI F R, LAKSHMANAN A P, et al. Curcumin alleviates oxidative stress, inflammation, and renal fibrosis in remnant kidney through the Nrf2-keap1 pathway [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2013, 57(9): 1649–1659.
- [64] KIM B H, LEE E S, CHOI R, et al. Protective effects of curcumin on renal oxidative stress and lipid metabolism in a rat model of type 2 diabetic nephropathy [J]. *Yonsei Med J*, 2016, 57(3): 664–673.
- [65] KAHKHAIE K R, MIRHOSSEINI A, ALIABADI A, et al. Curcumin: A modulator of inflammatory signaling pathways in the immune system [J]. *Inflammopharmacology*, 2019, 27(5): 885–900.
- [66] 于文联, 张锐, 张建勇. 姜黄素对糖尿病大鼠肾脏 TGF- $\beta_1$  影响及保护性研究 [J]. *临床合理用药杂志*, 2010, 3(4): 26–27.
- [67] LU M M, YIN N C, LIU W, et al. Curcumin ameliorates diabetic nephropathy by suppressing NLRP3 inflammasome signaling [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 1–10.
- [68] 韩鹏飞, 李洪志, 于晶, 等. 姜黄素及其类似物通过抑制炎症因子对糖尿病肾病小鼠的治疗作用 [J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(1): 77–81.
- [69] NEZU M, SUZUKI N, YAMAMOTO M. Targeting the KEAP1–NRF2 system to prevent kidney disease progression [J]. *Am J Nephrol*, 2017, 45(6): 473–483.
- [70] SURYAVANSHI S V, KULKARNI Y A. NF- $\kappa$ B: A potential target in the management of vascular complications of diabetes [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 1–12.
- [71] 熊礼佳, 刘慎微. 姜黄素对 2 型糖尿病大鼠肾组织 OPN/NF- $\kappa$ B 途径的影响 [J]. *现代医学*, 2008, 36(1): 15–19.
- [72] CHIU J, KHAN Z A, FARHANGKHOEE H, et al. Curcumin prevents diabetes-associated abnormalities in the kidneys by inhibiting p300 and nuclear factor- $\kappa$ B [J]. *Nutrition*, 2009, 25(9): 964–972.
- [73] 潘国伟, 陈琨, 马拥军, 等. 姜黄素对糖尿病肾病大鼠肾功能及肿瘤坏死因子- $\alpha$  及单核细胞趋化蛋白-1 的作用 [J]. *中国中医急症*, 2011, 20(1): 98–99.
- [74] 邓文荣, 石文清, 李海俏. 姜黄素对糖尿病肾病大鼠肾功能的保护作用 [J]. *现代诊断与治疗*, 2019, 30(10): 1585–1586.
- [75] VANAIE A, SHAHIDI S, IRAJ B, et al. Curcumin as a major active component of turmeric attenuates proteinuria in patients with overt diabetic nephropathy [J]. *J Res Med Sci*, 2019, 24: 1–6.

- 和生理特性的影响[J].植物生理学报,2019,55(1):49-60.
- [11] 张雅,何勇,朱祝军.不同茄子品种幼苗耐热性研究[J].中国蔬菜,2009(24):30-35.
- [12] 张雅,傅娟妃.高温胁迫对茄子幼苗抗氧化系统和叶绿素荧光参数的影响[J].浙江农业科学,2010,51(2):246-250.
- [13] 贾开志,陈贵林.高温胁迫下不同茄子品种幼苗耐热性研究[J].生态学杂志,2005,24(4):398-401.
- [14] 李艳艳,王俊青,李植良,等.高温胁迫对不同耐热性茄子叶肉细胞超微结构的影响[J].江苏农业科学,2018,46(18):138-140.
- [15] 李艳艳,王俊青,李植良,等.短期高温胁迫对茄子主要生理指标及叶片解剖结构的影响[J].热带作物学报,2016,37(9):1774-1780.
- [16] 王梅,高志奎,黄瑞虹,等.茄子光系统II的热胁迫特性[J].应用生态学报,2007,18(1):63-68.
- [17] FAN H F, DU C X, XU Y L, et al. Exogenous nitric oxide improves chilling tolerance of Chinese cabbage seedlings by affecting antioxidant enzymes in leaves[J]. Horticulture, environment, and biotechnology, 2014, 55(3): 159-165.
- [18] GADELHA C G, MIRANDA R D S, ALENCAR N L M, et al. Exogenous nitric oxide improves salt tolerance during establishment of *Jatropha curcas* seedlings by ameliorating oxidative damage and toxic ion accumulation[J]. Journal of plant physiology, 2017, 212: 69-79.
- [19] 范飞,李绍鹏,高新生,等.不同茄子品种幼苗耐热性比较研究[J].北方园艺,2013(15):15-19.
- [20] 李植良,孙保娟,罗少波,等.高温胁迫下华南茄子的耐热性表现及其鉴定指标的筛选[J].植物遗传资源学报,2009,10(2):244-248.
- [21] 李威,肖照鸥,吕玲玲.高温胁迫下茄子耐热性表现及耐热指标的筛选[J].热带作物学报,2015,36(6):1142-1146.
- [22] 孙保娟,李植良,黎振兴,等.茄子耐热性苗期鉴定研究[J].广东农业科学,2007,34(2):27-29.
- [23] 张冉,贾利,方凌,等.茄子耐热性苗期指标的筛选及耐热种质鉴定[J].长江蔬菜,2017(12):36-40.
- [24] FAIZ H, AYYUB C M, KHAN R W, et al. Morphological, physiological and biochemical responses of eggplant (*Solanum melongena* L.) seedling to heat stress[J]. Pakistan journal of agricultural sciences, 2020, 57(2): 371-380.
- [25] 张志忠.茄子耐热机理及苗期抗热性筛选指标的研究[D].福州:福建农林大学,2001.
- [26] 尹贤贵,罗庆熙,王文强,等.番茄耐热性鉴定方法研究[J].西南农业学报,2001,14(2):62-65.
- [27] 庞强强,蔡兴来,孙晓东,等.不同速生白菜苗期耐热性室内鉴定及耐热指标筛选[J/OL].基因组学与应用生物学,2020-01-21[2020-04-03].http://kns.cnki.net/kcms/detail/45.1369.Q.20200120.1742.006.html.
- [28] 张志忠,黄碧琦.23个茄子品种抗热性鉴定及其抗热机理的初步研究[J].热带作物学报,2011,32(1):61-65.
- [29] SANTHIYA S, SAHA P, TOMAR B S, et al. Heat stress tolerance study in eggplant based on morphological and yield traits[J]. Indian journal of horticulture, 2019, 76(4): 691-700.
- [30] 杨洋,田时炳,王永清,等.茄子耐热相关 EST-SSR 分子标记的研究[J].西南农业学报,2012,25(5):1798-1804.
- [31] 庞强强.茄子 *HSFs* 和 *HSPs* 基因鉴定及其在高温下的表达模式分析[D].广州:华南农业大学,2016.
- [32] LI Y Y, LI Z L, LI Z X, et al. Effects of heat stress on gene expression in eggplant (*Solanum melongena* L.) seedlings[J]. African journal of biotechnology, 2011, 10(79): 18078-18084.
- [33] ZHANG S M, ZHANG A D, WU X X, et al. Transcriptome analysis revealed expression of genes related to anthocyanin biosynthesis in eggplant (*Solanum melongena* L.) under high-temperature stress[J]. BMC Plant Biology, 2019, 19(1): 1-13.
- [34] WU X X, ZHANG S M, LIU X H, et al. Chalcone synthase (CHS) family members analysis from eggplant (*Solanum melongena* L.) in the flavonoid biosynthetic pathway and expression patterns in response to heat stress[J]. PLoS One, 2020, 15(4): 1-18.
- [35] LV LL, FENG X F, LI W, et al. High temperature reduces peel color in eggplant (*Solanum melongena*) as revealed by RNA-seq analysis[J]. Genome, 2019, 62(7): 503-512.
- [36] 樊绍翥,谷晓华,安凤霞.茄子耐热性性状正态性遗传测验分析[J].北方园艺,2013(17):37-39.
- [37] LI M M, LI X, YU L Q, et al. Identification of QTLs associated with heat tolerance at the heading and flowering stage in rice (*Oryza sativa* L.)[J]. Euphytica, 2018, 214(4): 1-11.
- [38] TERAO T, HIROSE T. Temperature-dependent QTLs in indica alleles for improving grain quality in rice: Increased prominence of QTLs responsible for reduced chalkiness under high-temperature conditions[J]. Molecular breeding, 2018, 38(5): 1-20.
- [39] FENG J Y, WANG M N, SEE D R, et al. Characterization of novel gene *Yr79* and four additional quantitative trait loci for all-stage and high-temperature adult-plant resistance to stripe rust in spring wheat PI 182103[J]. Phytopathology, 2018, 108(6): 737-747.
- [40] LIU L, WANG M N, FENG J Y, et al. Combination of all-stage and high-temperature adult-plant resistance QTL confers high-level, durable resistance to stripe rust in winter wheat cultivar Madsen[J]. Theoretical and applied genetics, 2018, 131(9): 1835-1849.
- [41] WEN J Q, JIANG F L, WENG Y Q, et al. Identification of heat-tolerance QTLs and high-temperature stress-responsive genes through conventional QTL mapping, QTL-seq and RNA-seq in tomato[J]. BMC Plant Biology, 2019, 19(1): 1-17.

(上接第34页)

- [76] YANG H, XU W, ZHOU Z, et al. Curcumin attenuates urinary excretion of albumin in type II diabetic patients with enhancing nuclear factor erythroid-derived 2-like 2 (Nrf2) system and repressing inflammatory signaling efficacies[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2015, 123(6): 360-367.
- [77] MRUDULA T, SURYANARAYANA P, SRINIVAS P N B S, et al. Effect of curcumin on hyperglycemia-induced vascular endothelial growth factor expression in streptozotocin-induced diabetic rat retina[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 361(2): 528-532.
- [78] CECILIA O M, JOSÉ ALBERTO C G, JOSÉ N P, et al. Oxidative stress as the main target in diabetic retinopathy pathophysiology[J]. J Diabetes Res, 2019, 2019: 1-21.
- [79] RADOMSKA-LE ŚNIEWSKA D M, OSIECKA-IWAN A, HYC A, et al. Therapeutic potential of curcumin in eye diseases[J]. Central-Eur J Immunol, 2019, 44(2): 181-189.
- [80] YANG F, YU J Q, KE F, et al. Curcumin alleviates diabetic retinopathy in experimental diabetic rats[J]. Ophthalmic Res, 2018, 60(1): 43-54.
- [81] PEDDADA K V, BROWN A, VERMA V, et al. Therapeutic potential of curcumin in major retinal pathologies[J]. Int Ophthalmol, 2019, 39(3): 725-734.
- [82] GUPTA S K, KUMAR B, NAG T C, et al. Curcumin prevents experimental diabetic retinopathy in rats through its hypoglycemic, antioxidant, and anti-inflammatory mechanisms[J]. J Ocular Pharmacol Ther, 2011, 27(2): 123-130.
- [83] STEIGERWALT R, NEBBIOSO M, APPENDINO G, et al. Meriva<sup>®</sup>, a lecithinized curcumin delivery system, in diabetic microangiopathy and retinopathy[J]. Panminerva Med, 2012, 54: 11-16.
- [84] ALDEBASI Y H, ALY S M, RAHMANI A H. Therapeutic implications of curcumin in the prevention of diabetic retinopathy via modulation of anti-oxidant activity and genetic pathways[J]. Int J Physiol, Pathophysiol Pharmacol, 2013, 5(4): 194-202.
- [85] 陈小红,王云鹏,陈梅珠.VEGF在糖尿病性视网膜病变发病机制中的作用及抗VEGF治疗新进展[J].眼科新进展,2015,35(7):692-696.
- [86] LI J, WANG P P, YANG J, et al. Curcumin attenuates retinal vascular leakage by inhibiting calcium/calmodulin-dependent protein kinase II activity in streptozotocin-induced diabetes[J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 39(3): 1196-1208.
- [87] ABDEL-MAGEID A D, ABOU-SALEM M E S, SALAAM N M H A, et al. The potential effect of garlic extract and curcumin nanoparticles against complication accompanied with experimentally induced diabetes in rats[J]. Phytomedicine, 2018, 43: 126-134.
- [88] 籍胤玺,金毅,金文波.姜黄素对糖尿病大鼠的心脏保护作用[J].临床心血管病杂志,2017,33(3):271-274.
- [89] YU W, WU J L, CAI F, et al. Curcumin alleviates diabetic cardiomyopathy in experimental diabetic rats[J]. PLoS One, 2012, 7(12): 1-11.
- [90] YU W, ZHA W L, KE Z Q, et al. Curcumin protects neonatal rat cardiomyocytes against high glucose-induced apoptosis via PI3K/Akt signalling pathway[J]. J Diabetes Res, 2016, 2016: 1-11.
- [91] 余薇.姜黄素对2型糖尿病心肌病的保护作用及机制研究[D].武汉:华中科技大学,2013.
- [92] BOARESCU P M, BOARESCU I, BOC SAN I C, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcumin nanoparticles on drug-induced acute myocardial infarction in diabetic rats[J]. Antioxidants, 2019, 8(10): 1-18.
- [93] 徐秋玲,金秀东,张绪东,等.姜黄素对糖尿病大鼠心肌 NF- $\kappa$ B 的影响和机制研究[J].辽宁中医杂志,2013,40(12):2603-2605.
- [94] SOETIKNO V, SARI F R, SUKUMARAN V, et al. Curcumin prevents diabetic cardiomyopathy in streptozotocin-induced diabetic rats; Possible involvement of PKC-MAPK signaling pathway[J]. Eur J Pharm Sci, 2012, 47(3): 604-614.