

DOI: 10.13652/j.spjx.1003.5788.2026.80334

藏红花酸对高脂饮食诱导的糖尿病小鼠胰岛素抵抗的作用及机制研究

文 静¹ 覃 思¹ 吕承豪²

(1. 湖南农业大学食品科学技术学院, 湖南 长沙 410128; 2. 中南大学湘雅医院中西医结合科, 湖南 长沙 410008)

摘要: [目的] 研究藏红花酸对高脂饮食诱导的糖尿病小鼠的降糖、降脂、抗炎及抗氧化作用, 并探讨其对肝脏胰岛素信号通路和蛋白质 S-亚硝基化水平的调控作用。[方法] 采用高脂饮食诱导 C57BL/6J 小鼠建立胰岛素抵抗模型, 分别给予低 (5 mg/kg)、中 (10 mg/kg)、高 (20 mg/kg) 剂量藏红花酸干预 8 周, 以二甲双胍 (200 mg/kg) 为阳性对照。检测小鼠空腹血糖、口服葡萄糖耐量、血清胰岛素、血脂、肝脏氧化应激及炎症因子等指标, 采用 Western Blot 检测肝脏 IRS1/AKT/GSK3 β 通路蛋白磷酸化及总蛋白 S-亚硝基化水平。[结果] 藏红花酸高剂量组可显著降低糖尿病小鼠的空腹血糖、HOMA-IR 指数和口服葡萄糖耐量 AUC ($P < 0.01$), 改善血脂异常, 减轻肝脏氧化应激和炎症反应, 恢复 IRS1/AKT/GSK3 β 信号通路磷酸化, 并降低肝脏总蛋白 S-亚硝基化水平 ($P < 0.01$)。[结论] 藏红花酸可显著改善糖尿病小鼠的糖脂代谢紊乱和胰岛素抵抗, 其机制与激活 IRS1/AKT/GSK3 β 信号通路、抑制氧化应激和炎症反应有关, 且该作用伴随肝脏蛋白 S-亚硝基化水平的降低, 提示去亚硝基化可能参与胰岛素增敏效应。

关键词: 藏红花酸; 高脂饮食; 糖尿病小鼠; 胰岛素抵抗; S-亚硝基化; 氧化应激

Ameliorative effects and mechanisms of crocetin on insulin resistance in high-fat diet-induced diabetic mice

WEN Jing¹ QIN Si¹ LYU Chenghao²

(1. College of Food Science and Technology, Hunan Agricultural University, Changsha, Hunan 410128, China;

2. Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China)

Abstract: [Objective] To investigate the hypoglycemic, lipid-lowering, anti-inflammatory, and antioxidant effects of crocetin in high-fat diet (HFD)-induced diabetic mice, and to preliminarily explore its regulatory effects on hepatic insulin signaling pathways and protein S-nitrosylation levels. [Methods] An insulin resistance model was established in C57BL/6J mice by HFD feeding. Mice were administered low (5 mg/kg), medium (10 mg/kg), or high (20 mg/kg) doses of crocetin for 8 weeks, with metformin (200 mg/kg) used as a positive control. Fasting blood glucose, oral glucose tolerance, serum insulin, lipid profiles, hepatic oxidative stress, and inflammatory cytokines were measured. Western blot was used to detect phosphorylation levels of IRS1/AKT/GSK3 β pathway proteins and total protein S-nitrosylation levels in liver tissues. [Results] The high-dose crocetin group significantly reduced fasting blood glucose, HOMA-IR index, and OGTT AUC in diabetic mice ($P < 0.01$), improved dyslipidemia, alleviated hepatic oxidative stress and inflammatory responses, restored phosphorylation of the IRS1/AKT/GSK3 β signaling pathway, and decreased total hepatic protein S-nitrosylation levels ($P < 0.01$). [Conclusion] Crocetin significantly improves glucose and lipid metabolic disorders and insulin resistance in diabetic mice. Its mechanisms are associated with activation of the IRS1/AKT/GSK3 β signaling pathway and inhibition of oxidative stress and inflammation, accompanied

基金项目: 国家重点研发计划 (编号: 2019YFC1604903, 2022YFC2010100); 湖南省自然科学基金面上项目 (编号: 2023JJ30295)

通信作者: 覃思 (1981—), 男, 湖南农业大学教授, 博士。E-mail: qinsi@hunau.edu.cn

收稿日期: 2026-03-20 改回日期: 2026-05-21

引用格式: 文静, 覃思, 吕承豪. 藏红花酸对高脂饮食诱导的糖尿病小鼠胰岛素抵抗的作用及机制研究[J]. 食品与机械, 2026, 42(6): 116-123.

Citation: WEN Jing, QIN Si, LYU Chenghao. Ameliorative effects and mechanisms of crocetin on insulin resistance in high-fat diet-induced diabetic mice[J]. Food & Machinery, 2026, 42(6): 116-123.

by reduced hepatic protein S-nitrosylation levels, suggesting that denitrosylation may be involved in its insulin-sensitizing effects.

Keywords: crocetin; high-fat diet; diabetic mice; insulin resistance; S-nitrosylation; oxidative stress

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)以胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能衰竭为主要特征,全球患病率持续上升^[1]。胰岛素抵抗是T2DM的核心病理环节,在肝脏、骨骼肌和脂肪组织中表现为胰岛素敏感性下降,葡萄糖摄取和利用受阻^[2]。临床上常用的降糖药虽然有效,但长期使用往往伴随低血糖、体重增加、胃肠道反应等问题^[3]。因此,从天然产物中寻找安全、有效的降糖功能成分,仍是当前研究的热点之一^[4-6]。

栀子(*Gardenia jasminoides* J. Ellis)是传统的食药同源植物,其果实中富含栀子黄色素,主要成分为藏红花素和藏红花酸,属于水溶性类胡萝卜素类物质^[7]。刘心怡等^[8]研究表明,栀子黄色素具有抗氧化、抗炎、降血糖、降血压等多种活性,在功能性食品开发方面潜力较大。藏红花酸是藏红花素的苷元,口服后可直接被肠道吸收,被认为是真正的活性形式^[9]。陈诗韵等^[10]研究发现,栀子来源的藏红花酸对ABTS⁺自由基有较好的清除能力,并能抑制 α -淀粉酶和 α -葡萄糖苷酶活性,促进胰岛素抵抗HepG2细胞的葡萄糖摄取。此外,藏红花酸还具有抗肿瘤、抗动脉粥样硬化、抗高血压及保肝利胆等作用^[11]。目前,关于藏红花酸在动物体内的整体降糖药效评价还不够系统,其对肝脏胰岛素信号通路的调控机制,尤其是从蛋白质翻译后修饰角度的研究,仍比较缺乏^[12]。

S-亚硝基化是一种重要的蛋白质翻译后修饰,即一氧化氮(NO)共价结合到蛋白质半胱氨酸巯基上。Carvalho-Filho等^[13]研究发现,在胰岛素抵抗状态下,IRS1和AKT等关键蛋白会发生过度的S-亚硝基化修饰,从而抑制其功能。Zhou等^[14]研究表明,以S-亚硝基辅酶A(SNO-CoA)为辅因子的SCAN酶,能选择性催化胰岛素受体(INSR)和IRS1发生S-亚硝基化,在生理水平上负向调控胰岛素信号;而在肥胖状态下,SCAN活性升高,导致INSR/IRS1过度S-亚硝基化,成为胰岛素抵抗发生的重要分子基础。目前,有关藏红花酸是否通过调控S-亚硝基化来改善胰岛素抵抗的研究尚未见报道。

高脂饮食诱导的胰岛素抵抗小鼠模型能较好地模拟人类2型糖尿病的代谢特征,包括肥胖、高血糖、血脂异常和肝脏脂肪变性,适合用于天然产物降糖作用的评价^[15]。研究拟采用该模型,系统观察藏红花酸的降糖、降脂、抗炎和抗氧化效果,并从肝脏IRS1/AKT/GSK3 β 信号通路及蛋白质S-亚硝基化水平两个角度探讨其可能机制,以期为藏红花酸作为天然降糖功能因子的开发提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

1.1.1 材料与试剂

藏红花酸标准品:纯度 $\geq 98\%$,美国Sigma-Aldrich公司;

盐酸二甲双胍片:0.25 g/片,北京京丰制药集团有限公司;

血糖试纸:湖南三诺生物传感股份有限公司;

胰岛素、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)检测试剂盒:南京建成生物工程研究所有限公司;

谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、活性氧(ROS)检测试剂盒:北京索莱宝科技有限公司;

白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) ELISA检测试剂盒:江苏泽成生物技术有限公司;

S-亚硝基化检测试剂盒:美国Cayman Chemical公司;

BCA蛋白定量试剂盒:碧云天生物技术有限公司;

兔抗p-IRS1(Tyr612)、IRS1、p-AKT(Ser473)、AKT、p-GSK3 β (Ser9)、GSK3 β 、 β -actin抗体及HRP标记山羊抗兔IgG:美国赛信通(上海)生物试剂有限公司。

1.1.2 主要仪器设备

电子天平:AB104-N型,上海第二天平仪器厂;

多功能酶标仪:Thermo Scientific Varioskan LUX型,美国Thermo Scientific公司;

高速冷冻离心机:湘仪H2500R型,湖南湘仪实验室仪器开发有限公司;

垂直电泳仪:Bio-Rad Mini-PROTEAN Tetra 1658001型,美国Bio-Rad公司;

生物分子成像仪:Cytiva Amersham ImageQuant 800型,瑞典Cytiva公司。

1.2 试验动物

SPF级雄性C57BL/6J小鼠:6周龄,体质量18~22 g,共36只,许可证号为SCXK(苏)2022-0016,赛业(苏州)生物科技有限公司。小鼠饲养温度(22 $\pm$ 2)℃,相对湿度50%~60%,光照周期为12 h光照/12 h黑暗,自由进食饮水,所有动物试验经湖南农业大学实验动物伦理委员会批准(批准号2025-99)。

1.3 试验方法

1.3.1 糖尿病小鼠模型的建立与分组 小鼠适应性喂养

1 周后,随机分为正常对照组(ND,6 只,饲喂普通维持饲料)和高脂饮食组[30 只,饲喂高脂饲料(60% KJ 脂肪)]。连续喂养 8 周后,高脂饮食组小鼠按体质量随机分为 5 组(每组 6 只):模型对照组(HFD)、二甲双胍阳性对照组(MET,200 mg/kg)、藏红花酸低剂量组(LCT,5 mg/kg)、中剂量组(MCT,10 mg/kg)和高剂量组(HCT,20 mg/kg)。各组每天上午 9:00 灌胃给药(10 mL/kg),ND 组和 HFD 组灌胃等体积 0.5% 羧甲基纤维素钠(CMC-Na)生理盐水,连续干预 8 周。

1.3.2 口服葡萄糖耐量试验(OGTT) 干预第 7 周末,各组小鼠禁食 12 h,测定空腹血糖(0 min),然后按 2 g/kg 体质量灌胃 20% 葡萄糖溶液,分别于灌胃后 30,60,90,120 min 尾静脉采血测定血糖值,参照 ElSayed 等^[16]的方法计算血糖曲线下面积(AUC)。

1.3.3 样本采集与生化指标检测 干预结束后,小鼠禁食 12 h,麻醉后摘眼球取血,分离血清,-80 °C 保存。迅速分离肝脏组织,部分液氮速冻后-80 °C 保存。采用血糖仪测定空腹血糖,ELISA 法检测血清胰岛素水平,参照 ElSayed 等^[16]的方法计算胰岛素抵抗指数。全自动生化分析仪检测血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平。按试剂盒说明书检测肝脏组织 ALT、AST、SOD、CAT、GSH-Px、ROS 及血清和肝脏 IL-6、TNF- α 水平。

1.3.4 肝脏 Western Blot 检测 取 50 mg 肝脏组织,加入 RIPA 裂解液(含蛋白酶和磷酸酶抑制剂)冰浴匀浆,提取总蛋白,BCA 法测定蛋白浓度。蛋白样品经 SDS-PAGE 电泳后转移至 PVDF 膜,5% 脱脂牛奶封闭 1 h,分别加入 p-IRS1 (Tyr612)、IRS1、p-AKT (Ser473)、AKT、p-GSK3 β (Ser9)、GSK3 β 、 β -actin-抗(1:1 000),4 °C 孵育过夜,TBST 洗涤后加入 HRP 标记二抗(1:5 000)室温孵育 1 h,ECL 显色,ImageJ 软件分析灰度值。

1.3.5 肝脏总蛋白 S-亚硝基化检测 采用生物素转换法,按 Cayman Chemical S-Nitrosylated Protein Detection Kit 说明书操作。取 50 mg 肝脏组织提取蛋白,封闭自由

巯基后还原 S-NO 键并进行生物素标记,经中性琼脂糖珠亲和纯化,Western Blot 检测总 SNO 水平,ImageJ 分析信号强度,以 ND 组归一化。

1.3.6 数据统计与分析 采用 GraphPad Prism 9.0 软件进行统计分析。结果以平均值 $\pm$ 标准差表示。多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),事后检验采用 Tukey's 多重比较。 $P < 0.05$ 为差异显著, $P < 0.01$ 为差异极显著。

2 结果与分析

2.1 对糖尿病小鼠体重和空腹血糖的影响

由图 1(a)可知,高脂饮食诱导后,模型组小鼠体质量持续增长,呈现明显的肥胖表型。藏红花酸干预后,各剂量组体质量增长均受到抑制,且呈剂量依赖性,其中高剂量组效果与二甲双胍组相当,提示藏红花酸可能通过调节能量代谢或抑制脂肪堆积来缓解高脂饮食诱导的体质量增加,与 Guo 等^[12]的研究结论一致。

由图 1(b)可知,模型组空腹血糖显著升高,而藏红花酸各剂量组均能有效降低空腹血糖,高剂量组降糖效果接近二甲双胍。结合体质量变化,可以推测藏红花酸的降糖作用部分归因于其改善肥胖相关的胰岛素敏感性,而非单纯依赖胰岛素分泌。

2.2 对糖尿病小鼠口服葡萄糖耐量的影响

由图 2(a)可知,模型组小鼠在灌糖后血糖急剧升高,且 120 min 时仍维持在高水平,提示其胰岛素介导的葡萄糖清除能力严重受损。经藏红花酸干预后,各时间点血糖均显著下降,尤其在高剂量组,其血糖峰值降低且回落速度加快。这种改善作用可能源于藏红花酸促进了外周组织(如骨骼肌、肝脏)对葡萄糖的摄取和利用,与陈诗韵等^[10]的结果互为佐证。

由图 2(b)可知,模型组 AUC 约为正常对照组的 2.5 倍,而高剂量藏红花酸组 AUC 显著降低,效果接近二甲双胍。OGTT 改善提示藏红花酸能够系统性恢复糖耐量异常,这种改善作用可能源于其促进了外周组织(如骨

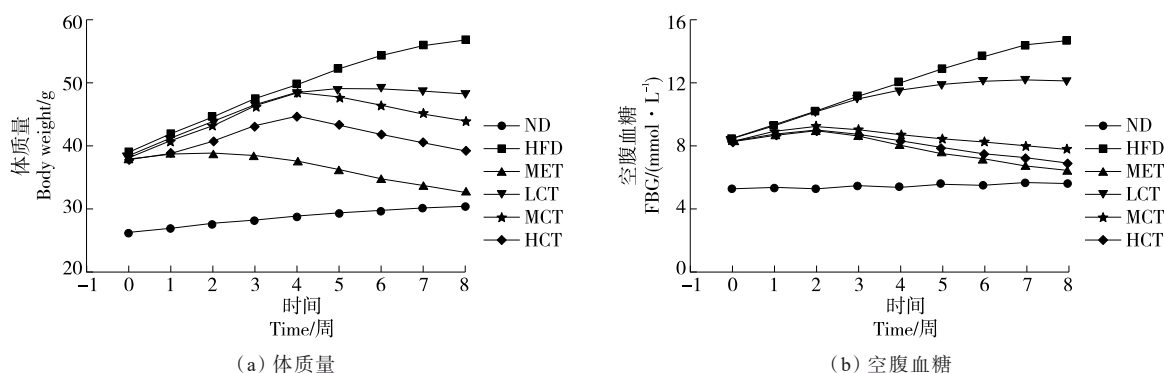


图 1 藏红花酸对糖尿病小鼠体质量和空腹血糖的影响

Figure 1 Effect of crocetin on body weight and fasting blood glucose in diabetic mice

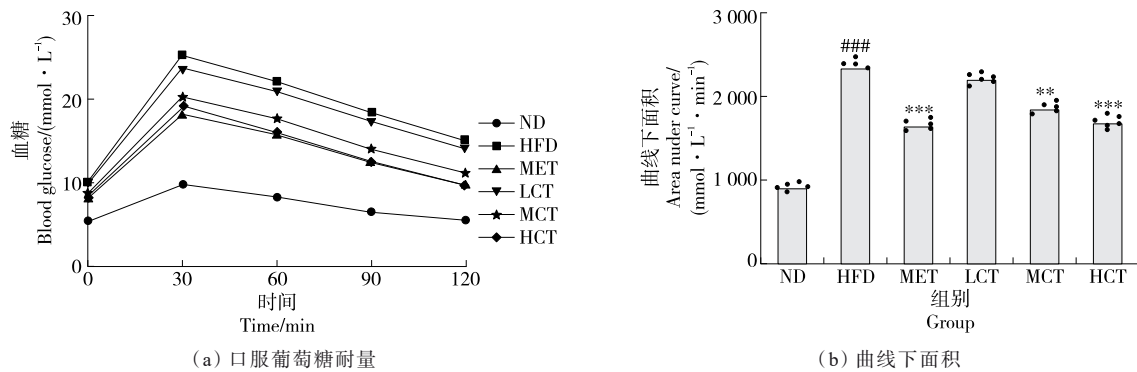


图2 藏红花酸对糖尿病小鼠口服葡萄糖耐量及曲线下面积的影响

Figure 2 Effect of crocetin on oral glucose tolerance and area under the curve in diabetic mice

骨骼肌、肝脏)对葡萄糖的摄取和利用。陈诗韵等^[10]从细胞水平证实藏红花酸可上调 GLUT4 表达并促进葡萄糖摄取,与试验的体内药效结果互为佐证,表明促进外周葡萄糖清除可能是藏红花酸改善糖耐量的重要机制之一。

2.3 对糖尿病小鼠胰岛素抵抗的影响

由图3可知,模型组小鼠空腹血清胰岛素和HOMA-IR指数均显著升高,表明高脂饮食成功诱导了严重的胰岛素抵抗。藏红花酸各剂量组上述指标均显著降低,其中,高剂量组HOMA-IR较模型组降低约45%。值得注意的是,该改善程度与二甲双胍组相当,而二甲双胍是

公认的胰岛素增敏剂。由此推断,藏红花酸可能通过增强肝脏胰岛素信号转导效率来缓解系统性胰岛素抵抗,而非单纯补偿性增加胰岛素分泌。高胰岛素—正常血糖钳夹技术是评价胰岛素抵抗的金标准,试验所用的HOMA-IR虽为间接指标,但已被广泛用于啮齿类动物胰岛素抵抗评估,且其变化趋势与后续信号通路分子变化高度一致,相互印证。Liu等^[17]研究指出,藏红花酸的抗糖尿病活性涵盖IRS1/AKT通路、AMPK/mTOR通路及Nrf2/HO-1抗氧化通路等多个层面,与试验结果高度吻合。

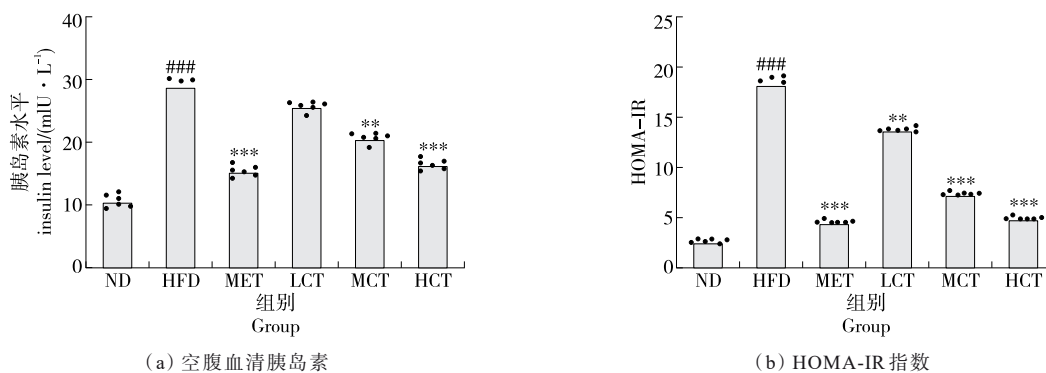


图3 藏红花酸对糖尿病小鼠空腹血清胰岛素和HOMA-IR指数的影响

Figure 3 Effect of crocetin on fasting serum insulin and HOMA-IR index in diabetic mice

2.4 对糖尿病小鼠血脂的影响

由图4可知,模型组小鼠血清TC、TG、LDL-C显著升高,HDL-C显著降低,呈现典型的糖尿病性血脂紊乱。藏红花酸各剂量组可显著逆转上述异常,其中,高剂量组效果与二甲双胍组相当。血脂异常的改善具有重要的临床意义,因为2型糖尿病患者常合并脂代谢紊乱,后者会通过脂毒性进一步加重胰岛素抵抗和心血管风险。藏红花酸可同时调节糖和脂代谢的特性,提示其可能作用于上游共同的代谢调控网络。Sheng等^[18]研究证实,藏红花酸

可通过激活PPAR- α 调控的脂代谢基因表达,加速肝脏非酯化脂肪酸的摄取和氧化,促进血浆甘油三酯的清除,从而改善脂代谢异常和胰岛素抵抗。试验在C57BL/6J小鼠模型中再现了上述效应,表明藏红花酸的降脂作用在不同物种间具有较好的可重复性和模型普适性。

2.5 对糖尿病小鼠肝脏氧化应激的影响

由图5(a)和图5(b)可知,模型组小鼠肝脏ALT、AST活性显著升高,提示高脂饮食诱发了肝损伤。藏红花酸可剂量依赖性地降低这两种转氨酶水平,且高剂量组效

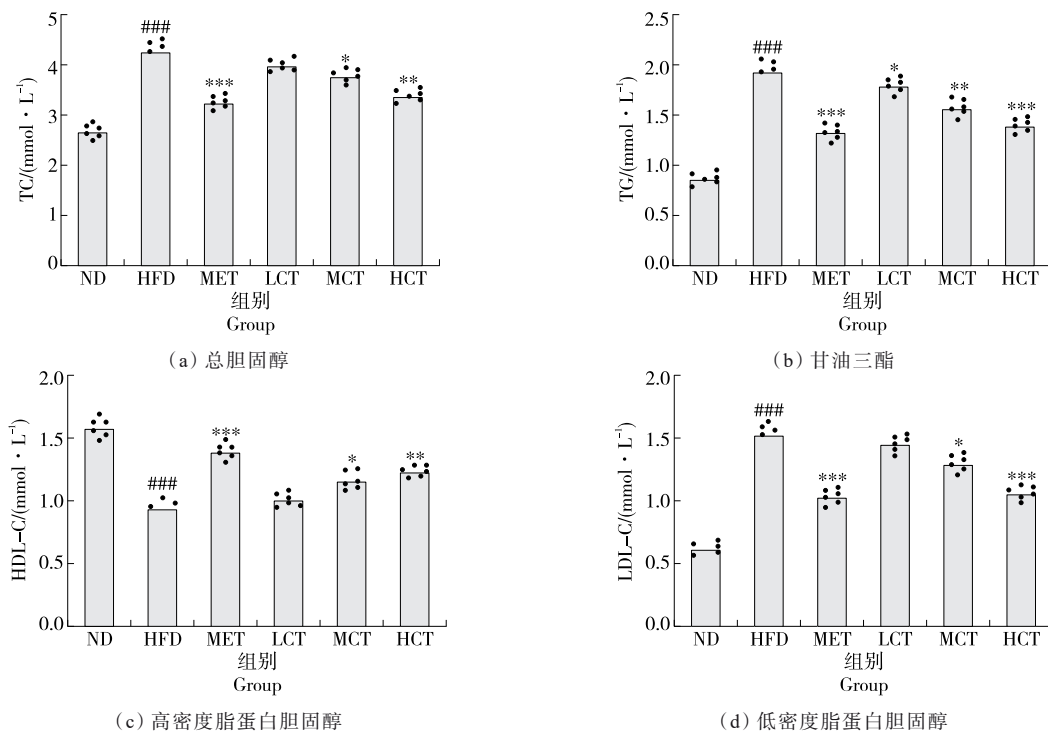


图4 藏红花酸对糖尿病小鼠血清总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇的影响

Figure 4 Effect of crocetin on serum total cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol, and low-density lipoprotein cholesterol in diabetic mice

果显著。

组SOD、CAT、GSH-Px活性显著降低,ROS水平升高,说

由图5(c)~图5(f)可知,在氧化应激指标方面,模型

明肝脏抗氧化防御系统被严重削弱。经藏红花酸干预

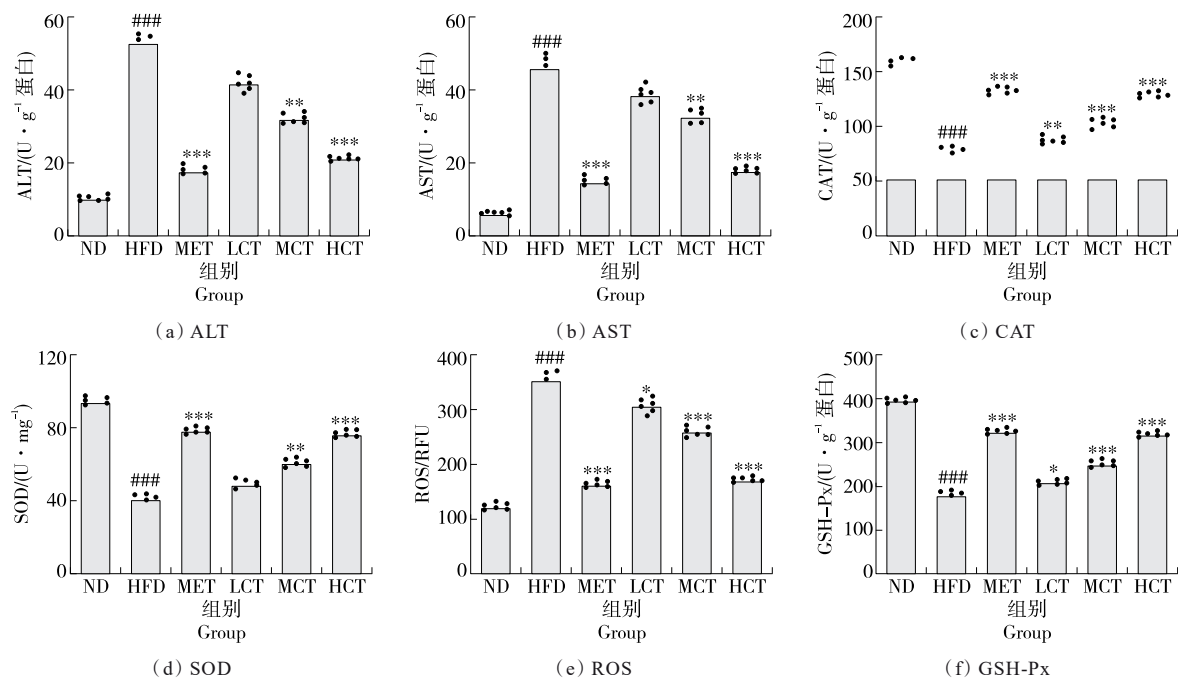


图5 藏红花酸对糖尿病小鼠肝脏ALT、AST及氧化应激指标的影响

Figure 5 Effect of crocetin on liver ALT, AST, and oxidative stress markers in diabetic mice

后,抗氧化酶活性回升,ROS水平下降。这种抗氧化作用可能是藏红花酸改善胰岛素抵抗的上游机制之一。

肝酶谱的改善与栀子果实的传统保肝利胆功效一致^[7],而抗氧化酶活性的恢复提示藏红花酸的保肝作用与其抗氧化能力密切相关。氧化应激是胰岛素抵抗的重要上游诱因,活性氧可通过激活JNK、IKK β 等应激激酶,促使IRS1发生抑制性丝氨酸磷酸化,从而阻断胰岛素信号传导^[2]。因此,降低肝脏氧化应激可能是藏红花酸改善胰岛素抵抗的早期事件之一。Guo等^[19]研究表

明,藏红花酸可通过激活AMPK/m-TOR通路抑制氧化应激和细胞凋亡,保护肝细胞免受损伤,与试验结果相互印证。

2.6 对糖尿病小鼠炎症的影响

由图6可知,模型组小鼠血清和肝脏中IL-6、TNF- α 水平均显著升高($P<0.01$),表明高脂饮食诱发了全身性和肝脏局部炎症反应。藏红花酸各剂量组均可显著降低上述炎症因子水平($P<0.05$ 或 $P<0.01$),其中,高剂量组的抗炎效果与二甲双胍组相当。

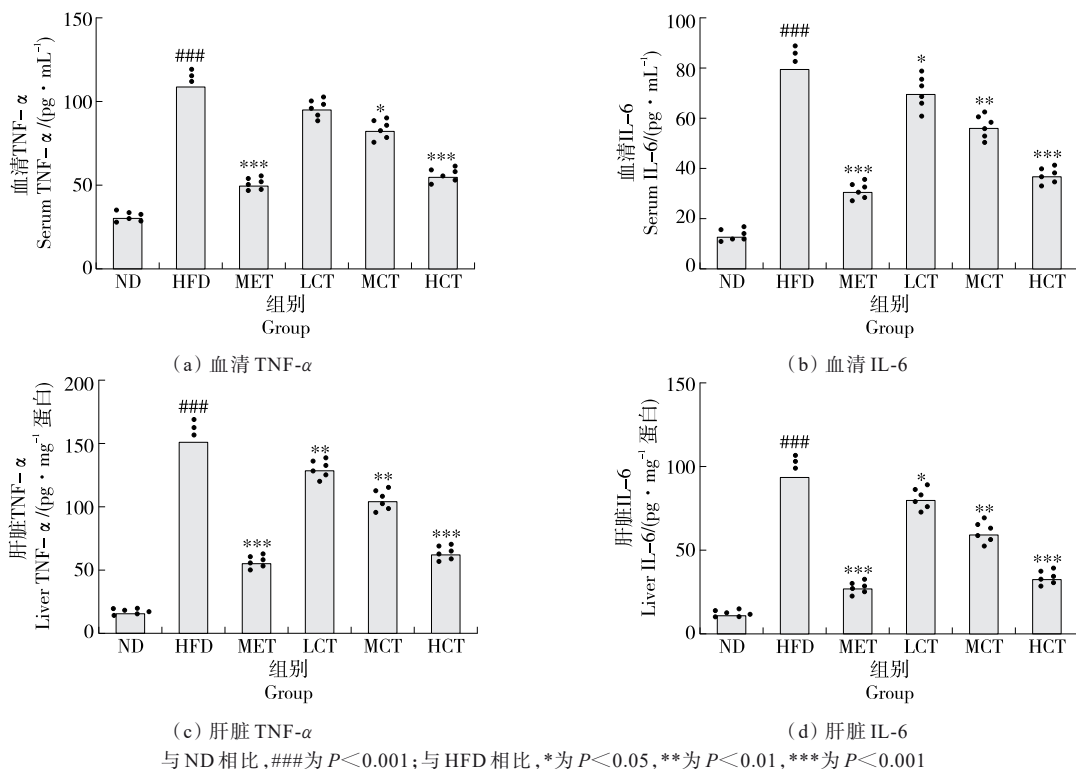


图6 藏红花酸对糖尿病小鼠血清和肝脏中TNF- α 、IL-6的影响

Figure 6 Effect of crocetin on TNF- α and IL-6 levels in the serum and liver in diabetic mice

慢性低度炎症是胰岛素抵抗的重要驱动因素,炎症因子可通过激活JNK/IKK β 等应激激酶,促使IRS1丝氨酸307位点磷酸化,从而干扰其正常的酪氨酸磷酸化,阻断下游胰岛素信号传导^[2]。藏红花酸的抗炎作用与其增强IRS1/AKT/GSK3 β 磷酸化水平在逻辑上高度一致,提示抗炎可能是藏红花酸改善胰岛素抵抗的重要上游环节之一。Yang等^[20]研究证明,藏红花酸可通过抑制PKC θ /JNK/IKK β 信号轴,降低棕榈酸诱导的IRS-1丝氨酸307磷酸化,从而恢复胰岛素刺激的葡萄糖摄取。

2.7 对肝脏胰岛素信号通路及S-亚硝基化水平的影响

由图7可知,与正常对照组相比,模型组小鼠肝脏中p-IRS1/IRS1、p-AKT/AKT、p-GSK3 β /GSK3 β 的比值均显著降低($P<0.01$),表明高脂饮食诱导的胰岛素抵抗状态

下,肝脏胰岛素信号转导的关键磷酸化激活级联受到严重抑制。

藏红花酸各剂量组干预后,上述磷酸化比值均呈剂量依赖性显著升高,表明藏红花酸能够显著增强肝脏IRS1及其下游AKT、GSK3 β 的磷酸化水平,从而有效再激活被高脂饮食抑制的胰岛素信号通路。Petersen等^[2, 12]研究表明,藏红花酸的降糖机制研究多聚焦于其抗氧化、抗炎及AMPK激活效应,而试验证实其可恢复肝脏胰岛素信号级联的磷酸化水平,为藏红花酸改善胰岛素抵抗提供了关键的分子证据。值得指出的是,Petersen等^[2]强调IRS1酪氨酸磷酸化是胰岛素信号启动的关键步骤,与试验结果完全契合。

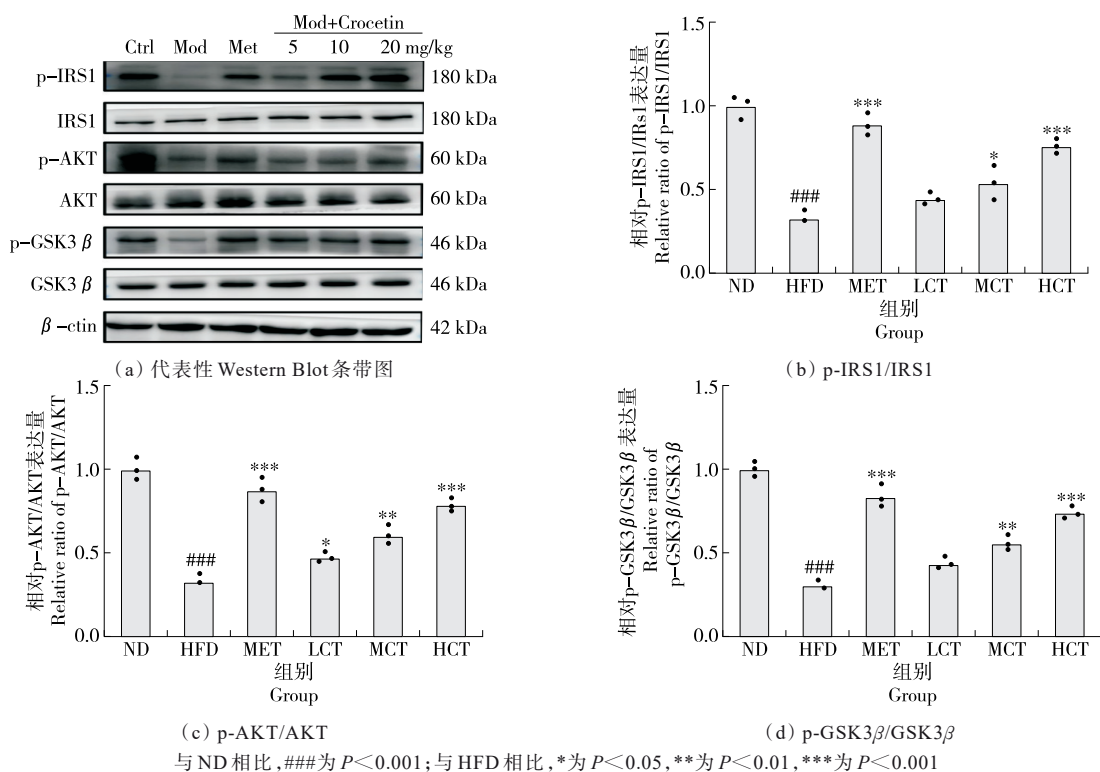


图 7 藏红花酸对糖尿病小鼠肝脏胰岛素信号通路相关蛋白表达的影响

Figure 7 Effect of crocetin on the expression of insulin signaling pathway-related proteins in the liver of diabetic mice

2.8 对肝脏 S-亚硝基化水平的影响

在肥胖和胰岛素抵抗状态下, IRS1 和 AKT 等关键信号蛋白会发生过度 S-亚硝基化, 导致其功能丧失^[13]。由图 8 可知, 模型组小鼠肝脏总蛋白 S-亚硝基化(SNO)水平较正常对照组显著升高, 而藏红花酸各剂量组可剂量依赖性地降低总 SNO 水平。藏红花酸可降低肝脏总蛋白 S-亚硝基化水平, 提示其改善胰岛素抵抗的作用可能与抑制蛋白质过度 S-亚硝基化相关。

值得注意的是, 总蛋白 S-亚硝基化水平的降低不能直接等同于 IRS1 的特异性去亚硝基化。未来将在细胞水

平采用 IP-SNO(免疫沉淀联合 S-亚硝基化检测)等位点特异性方法, 进一步验证藏红花酸对 IRS1 亚硝基化修饰的直接调控作用, 以完善其分子机制阐释。

3 结论

研究采用 C57BL/6J 小鼠模型系统验证了藏红花酸的降糖、降脂、抗氧化和抗炎作用, 为其功能食品开发提供了完整的动物药效学依据; 在动物体内证实藏红花酸可激活肝脏 IRS1/AKT/GSK3β 信号通路, 补充了其改善胰岛素抵抗的关键分子机制; 藏红花酸与肝脏蛋白 S-亚硝

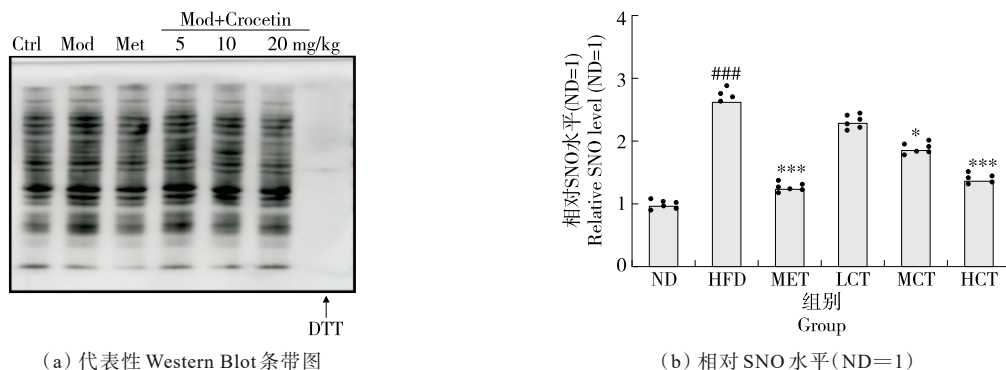


图 8 藏红花酸对糖尿病小鼠肝脏总蛋白 S-亚硝基化水平的影响

Figure 8 Effect of crocetin on total protein S-nitrosylation level in the liver of diabetic mice

基化水平降低相关,为“翻译后修饰调控”假说提供了来自天然产物领域的新证据。然而,总蛋白S-亚硝基化水平的下降不能直接等同于IRS1或AKT的特异性去亚硝基化,后续需采用位点特异性方法加以验证;其上游分子靶点(iNOS/NO通路或SCAN酶)亦待阐明;体内药代特征及肝脏暴露量也需系统评估。未来将结合IP-SNO、抑制剂反向验证及药代-药效关联分析等手段予以完善。

参考文献

- [1] International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas[M]. Brussels: International Diabetes Federation, 2021: Chapter 3.
- [2] PETERSEN M C, SHULMAN G I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance[J]. Physiological Reviews, 2018, 98(4): 2 133-2 223.
- [3] DAVIES M J, ARODA V R, COLLINS B S, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the study of diabetes (EASD)[J]. Diabetologia, 2022, 65(12): 1 925-1 966.
- [4] 王振武, 陈晓晴, 丁宁, 等. 功能性降糖食品原料研究及应用进展[J]. 食品与机械, 2026, 42(2): 216-224.
WANG Z W, CHEN X Q, DING N, et al. Research and application progress of functional raw materials for blood glucose-lowering foods[J]. Food & Machinery, 2026, 42(2): 216-224.
- [5] 齐欣, 路欣彤, 林长青, 等. 紫苏叶提取物对1型糖尿病小鼠降血糖作用[J]. 食品与机械, 2021, 37(11): 153-158.
QI X, LU X T, LIN C Q, et al. Hypoglycemic effect of perilla leaf extract on type 1 diabetic mice[J]. Food & Machinery, 2021, 37(11): 153-158.
- [6] 吴仲, 杨江帆. 武夷岩茶酸性茶多糖对2型糖尿病大鼠胆汁酸的调节作用机制[J]. 食品与机械, 2024, 40(10): 129-135.
WU Z, YANG J F. The regulatory mechanism of acidic tea polysaccharides from Wuyi rock tea on bile acids in type 2 diabetic rats[J]. Food & Machinery, 2024, 40(10): 129-135.
- [7] CHEN L P, LI M X, YANG Z Q, et al. *Gardenia jasminoides* Ellis: ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacological and industrial applications of an important traditional Chinese medicine[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2020, 257: 112829.
- [8] 刘心怡, 杨君, 毛碧增. 栀子黄色素的研究进展[J]. 浙江农业科学, 2024, 65(12): 2 997-3 004.
LIU X Y, YANG J, MAO B Z. Research progress of gardenia yellow pigment[J]. Journal of Zhejiang Agricultural Sciences, 2024, 65(12): 2 997-3 004.
- [9] GARCÍA C J, BELTRÁN D, FRUTOS-LISÓN M D, et al. New findings in the metabolism of the saffron apocarotenoids, crocins and crocetin, by the human gut microbiota[J]. Food & Function, 2024, 15(18): 9 315-9 329.
- [10] 陈诗韵, 吕承豪, 覃思. 栀子中藏红花酸抗氧化及降糖能力研究[J]. 食品安全导刊, 2025(14): 96-99.
CHEN S Y, LYU C H, QIN S. Study on the antioxidant and hypoglycemic abilities of crocetin in *Gardenia jasminoides* Ellis[J]. China Food Safety Magazine, 2025(14): 96-99.
- [11] 王立, 李娜, 李言, 等. 栀子果功能成分及开发应用研究进展[J]. 食品与机械, 2018, 34(7): 173-178.
WANG L, LI N, LI Y, et al. Functional components in the fruit of *Gardenia jasminoides* Ellis and their application[J]. Food & Machinery, 2018, 34(7): 173-178.
- [12] GUO Z L, LI M X, LI X L, et al. Crocetin: a systematic review[J]. Frontiers in Pharmacology, 2022, 12: 745683.
- [13] CARVALHO-FILHO M A, UENO M, HIRABARA S M, et al. S-nitrosation of the insulin receptor, insulin receptor substrate 1, and protein kinase B/Akt[J]. Diabetes, 2005, 54(4): 959-967.
- [14] ZHOU H L, GRIMMETT Z W, VENETOS N M, et al. An enzyme that selectively S-nitrosylates proteins to regulate insulin signaling[J]. Cell, 2023, 186(26): 5 812-5 825.
- [15] LI J L, WU H S, LIU Y T, et al. High fat diet induced obesity model using four strains of mice: Kunming, C57BL/6, BALB/c and ICR[J]. Experimental Animals, 2020, 69(3): 326-335.
- [16] ELSAYED N A, ALEPPO G, ARODA V R, et al. 2. classification and diagnosis of diabetes: standards of care in diabetes: 2023[J]. Diabetes Care, 2023, 46(Supplement 1): S19-S40.
- [17] LIU L P, QIU F, WU D W, et al. Crocetin, a versatile carotenoid: novel insights into pharmacological effects, molecular mechanisms, and therapeutic potential[J]. International Immunopharmacology, 2025, 162: 115125.
- [18] SHENG L, QIAN Z, SHI Y, et al. Crocetin improves the insulin resistance induced by high-fat diet in rats[J]. British Journal of Pharmacology, 2008, 154(5): 1 016-1 024.
- [19] GUO H X, RUAN C Y, ZHAN X H, et al. Crocetin protected human hepatocyte LO2 cell from TGF- β -induced oxygen stress and apoptosis but promoted proliferation and autophagy via AMPK/m-TOR pathway[J]. Frontiers in Public Health, 2022, 10: 909125.
- [20] YANG L N, QIAN Z Y, JI H, et al. Inhibitory effect on protein kinase C θ by Crocetin attenuates palmitate-induced insulin insensitivity in 3T3-L1 adipocytes[J]. European Journal of Pharmacology, 2010, 642(1/2/3): 47-55.