

基于转录组学分析广叶绣球菌多糖改善小鼠骨骼肌糖代谢紊乱机制

王振¹, 靳雯², 魏欣², 曹谨玲², 云少君², 程菲儿², 冯翠萍^{2*}

1 山西农业大学山西功能食品研究院, 山西 太原 030031

2 山西农业大学食品科学与工程学院, 山西 晋中 030801

摘要: 本研究旨在探讨广叶绣球菌多糖(SLPs)对高脂饮食联合链脲佐菌素(STZ)诱导的糖代谢紊乱小鼠骨骼肌糖代谢功能的改善作用及分子机制。结果显示, SLPs 干预显著减轻了小鼠的糖耐量受损和胰岛素抵抗, 同时提高了骨骼肌糖原含量, 并改善了骨骼肌的形态损伤。转录组分析共鉴定出 965 个差异表达基因(DEGs)。GO 注释和富集分析表明这些基因主要参与组织发育、动物器官形态发生、小分子代谢过程、肌原纤维、糖原结合、有机酸结合等生物学过程。KEGG 通路富集进一步揭示, DEGs 显著富集于 PI3k/Akt 信号通路、糖尿病并发症相关的 AGE-RAGE 信号通路、胰岛素抵抗、AMPK 信号通路等关键信号通路。此外, SLPs 通过调控小鼠骨骼肌中 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路相关基因、蛋白的表达和关键酶的活性来改善骨骼肌的糖代谢紊乱, 保护骨骼肌损伤, 维持机体代谢稳态。本研究为 SLPs 作为功能食品原料的开发提供了重要的理论依据。

关键词: 广叶绣球菌多糖; 糖代谢; 骨骼肌; 转录组学; AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路

[引用本文]

王振, 靳雯, 魏欣, 曹谨玲, 云少君, 程菲儿, 冯翠萍, 2026. 基于转录组学分析广叶绣球菌多糖改善小鼠骨骼肌糖代谢紊乱机制. 菌物学报, 45(3): 250196

Wang Z, Jin W, Wei X, Cao JL, Yun SJ, Cheng FE, Feng CP, 2026. Regulation mechanism of *Sparassis latifolia* polysaccharide improving glucose metabolism disorder in skeletal muscle of mice based on transcriptomics analysis. Mycosystema, 45(3): 250196

资助项目: 山西省科技成果转化引导专项项目(202304021301055); 山西省现代农业产业技术体系建设专项资金(2025CYJSTX09-02); 山西省科技重大专项计划(202301140601015); 山西省专利转化专项计划项目(202301009)

This work was supported by the Science and Technology Achievement Transformation Guidance Special Project of Shanxi Province (202304021301055), the Earmarked Fund for Modern Agro-industry Technology Research System of Shanxi Province (2025CYJSTX09-02), the Major Special Science and Technology Projects of Shanxi Province (202301140601015), and the Special Project for Patent Commercialization of Shanxi Province (202301009).

*Corresponding author. E-mail: ndfcp@163.com

ORCID: Feng Cuiping (0000-0002-9133-6081)

Received: 2025-06-30; Accepted: 2025-08-12

Regulation mechanism of *Sparassis latifolia* polysaccharide improving glucose metabolism disorder in skeletal muscle of mice based on transcriptomics analysis

WANG Zhen¹, JIN Wen², WEI Xin², CAO Jinling², YUN Shaojun², CHENG Feier², FENG Cuiping^{2*}

¹ Shanxi Institute for Functional Food, Shanxi Agricultural University, Taiyuan 030031, Shanxi, China

² College of Food Science and Engineering, Shanxi Agricultural University, Jinzhong 030801, Shanxi, China

Abstract: The study was designed to investigate the improvement effect and molecular mechanism of *Sparassis latifolia* polysaccharide (SLPs) on glucose metabolism in skeletal muscle of mice with glucose metabolism disorder induced by high-fat diet combined with streptozotocin (STZ). The results showed that SLPs intervention could significantly reduce the impaired glucose tolerance and insulin resistance and increase skeletal muscle glycogen content and improve the morphological damage of skeletal muscle caused by glucose metabolism disorder. Transcriptome analysis identified a total of 965 differentially expressed genes (DEGs). GO annotation and enrichment analysis showed that these genes were mainly involved in tissue development, animal organ morphogenesis, small molecule metabolism, myofibril, glycogen binding, and organic acid binding. The enrichment analysis of KEGG further revealed that DEGs were mainly enriched in PI3k/Akt signal pathway, AGE-RAGE signal pathway related to diabetic complications, insulin resistance, AMPK signal pathway and other signal pathways. In addition, SLPs could regulate the expression of genes and proteins related to AMPK/SIRT1/PGC-1 α signal pathway and the activities of key enzymes in skeletal muscle of mice to improve glucose metabolism disorder in skeletal muscle, protect skeletal muscle damage, and maintain the metabolic homeostasis of the body. This study provides a theoretical basis for the development of SLPs as functional food ingredients.

Keywords: *Sparassis latifolia* polysaccharides; glucose metabolism; skeletal muscle; transcriptomics; AMPK/SIRT1/PGC-1 α signaling pathway

随着社会经济的迅猛发展,人们的生活方式和饮食结构发生了显著变化,代谢性疾病发病率持续攀升,亚健康状态已成为普遍存在的健康问题(Soares & Lessard 2024)。在这一背景下,骨骼肌作为人体葡萄糖摄取和利用的靶器官之一,是至关重要的胰岛素敏感器官,也是维持全身葡萄糖稳态的关键靶器官(Chadt & Al-hasani 2020)。骨骼肌广泛分布于机体全身,占人体体重的40%左右,承担着全身80%以上的胰岛素介导性葡萄糖摄取任务。其糖代谢过程涉及葡萄糖摄取、肌糖原合成与分解等多个环节,这些环节紧密协同,共同维系着机体血糖稳态与骨骼肌正常功能(Greenhill 2018)。然而,在代谢紊乱状态下,骨骼肌的胰岛素敏感性降低,糖代谢异常,进而加剧糖尿病等疾病的发展。因此,探索改善骨骼肌糖代谢的干预策略具有重要的临床意义。

近年来,天然多糖因其显著的生物活性和良好的安全性备受研究者青睐。作为一种由糖苷键聚合形成的生物聚合物(Mohamed *et al.* 2020),广泛存在于植物、动物细胞膜和微生物细胞壁中(Wang *et al.* 2023),具有调节葡萄糖代谢、促进糖原合成等作用(Zhao *et al.* 2016)。近年来,多种植物和真菌多糖被证实可改善糖代谢紊乱(Hamza *et al.* 2023)。例如,枸杞多糖(白桂荣等 2020)能够上调大鼠骨骼肌 GLUT4 表达,增强胰岛素敏感性,有效改善大鼠的高血糖状况;黄芪多糖(魏伟等 2020)可以通过上调高脂饮食引起的大鼠骨骼肌胰岛素受体底物 1 含量,同时下调负性调节蛋白 IRS-1Ser307 的表达,改善骨骼肌胰岛素敏感性;苦瓜多糖(祁文文和梁益军 2024)可以通过调节大鼠骨骼肌 PI3K/AKT 信号通路,显著增加其 PI3Kp85 及 p-Akt 蛋白表达,

改善大鼠糖代谢紊乱;枸杞多糖(Ren *et al.* 2025)可以通过激活 AMPK/PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬途径来减轻线粒体结构异常,从而调节葡萄糖和脂质代谢。

广叶绣球菌 *Sparassis latifolia* Y.C. Dai & Zheng Wang 是近年来发现的一种食药真菌(Dai *et al.* 2006; Wu *et al.* 2019),其多糖(SLPs)是从绣球菌中提取的一种 β -葡聚糖,含量高达 43.6 g/100 g,具有免疫调节、抗肿瘤、抗炎、抗病毒等多种活性(Kim *et al.* 2012)。高渊等(2021)研究发现,SLPs 通过调节谷氨酸与谷氨酰胺代谢改善高脂血症大鼠体内氨基酸和脂质代谢紊乱的状况,从而起到降血脂的作用;何丽霞等(2022)研究显示,SLPs 经铁修饰后所形成的螯合物可通过增强对 α -葡萄糖苷的抑制作用,达到降血糖的作用。然而,目前关于 SLPs 改善骨骼肌糖代谢紊乱的具体分子机制尚不明确,这极大地限制了其在代谢性疾病干预中的应用。

转录组学技术的发展为系统解析 SLPs 的作用机制提供了有力工具。随着高通量测序技术的发展,可全面分析基因表达谱变化,揭示关键信号通路及调控网络。因此,本研究拟采用转录组学技术,系统探究 SLPs 对小鼠骨骼肌糖代谢的调控作用,旨在阐明其改善糖代谢紊乱的分子机制。这不仅有助于阐明 SLPs 改善糖代谢紊乱的分子靶点,更能为开发新型天然降糖药物提供理论依据。

1 材料与amp;方法

1.1 材料

广叶绣球菌子实体由山西农业大学食用菌科技创新中心提供。

1.2 多糖的制备

参照 Zhao *et al.* (2016)的方法提取,采用水提醇沉法提取 SLPs。用苯酚硫酸法(高馨等 2018)测得 SLPs 纯度为 95%。

1.3 动物和试验处理

本试验选取 72 只 6–8 周龄健康 C57BL/6J 雌性小鼠[斯贝福(北京)生物技术有限公司,许可证号为 SCXK(京)2024-0001]。在 SPF 级环境中

适应 1 周后,将小鼠随机分成 6 组:空白对照组(NC)、高脂组(HFD)、低剂量 SLPs 组(LD)、中剂量 SLPs 组(MD)、高剂量 SLPs 组(HD)和阳性对照组(Met),每组 12 只。除 NC 组饲喂基础饲料外,其他 5 组给与高脂饲料喂养 5 周。随后禁食 12 h(自由饮水),连续 3 d 腹腔单次注射链脲佐菌素(streptozotocin, STZ) (40 mg/kg·BW)。继续饲喂高脂饲料 4 d 后,禁食 10 h 测定尾静脉空腹血糖(FBG)水平,以 $FBG \geq 11.1$ mmol/L 判定为造模成功。干预期间,LD、MD、HD 组分别灌胃 100、200、400 mg/kg·BW SLPs 溶液, Met 组灌胃 200 mg/kg·BW 的二甲双胍溶液,NC 和 HFD 组灌胃等量生理盐水,持续 8 周。灌胃结束后,禁食 12 h,断颈处死,迅速分离骨骼肌组织,生理盐水冲洗后用滤纸擦干多余水分,分装于预冷的无菌 EP 管中, -80 °C 保存备用。本实验获得山西农业大学实验动物伦理委员会批准(动物实验伦理号: SXAV-EAW-2023.M.CW.009014396),并严格遵守其规定的动物伦理规范。动物模型设计见图 1。

1.4 小鼠葡萄糖耐量和胰岛素耐量的测定

灌胃第 8 周前对小鼠进行葡萄糖耐量试验。将小鼠禁食 12 h 后,按体重灌胃 40%的葡萄糖溶液(2 g/kg·Bw)。使用 OneTouch Ultra 血糖仪分别于 0、15、30、60 和 120 min 监测小鼠血糖,计算曲线下面积(AUC)评估葡萄糖耐受能力。小鼠正常饲喂 2 d 后,进行胰岛素耐受性测试。小鼠禁食 4 h 后,按体重腹腔注射胰岛素溶液(0.75 U/kg)。同样于 0、15、30、60 及 120 min 监测小鼠血糖水平,计算血糖下降率以评估胰岛素敏感性。所有检测均在上午 9:00–11:00 进行,保持环境安静以减少应激干扰。实验数据由双人独立记录以确保准确性。

1.5 小鼠骨骼肌糖原含量的测定

使用糖原测定试剂盒(Cat: BC0345,北京索莱宝科技有限公司)测定小鼠肌糖原的含量。

1.6 小鼠骨骼肌形态学观察

将骨骼肌组织置于 10%福尔马林溶液中 4 °C 固定 24 h,经梯度乙醇脱水、二甲苯透明后,包埋于石蜡中。将石蜡块切成 4 μ m 切片,分别

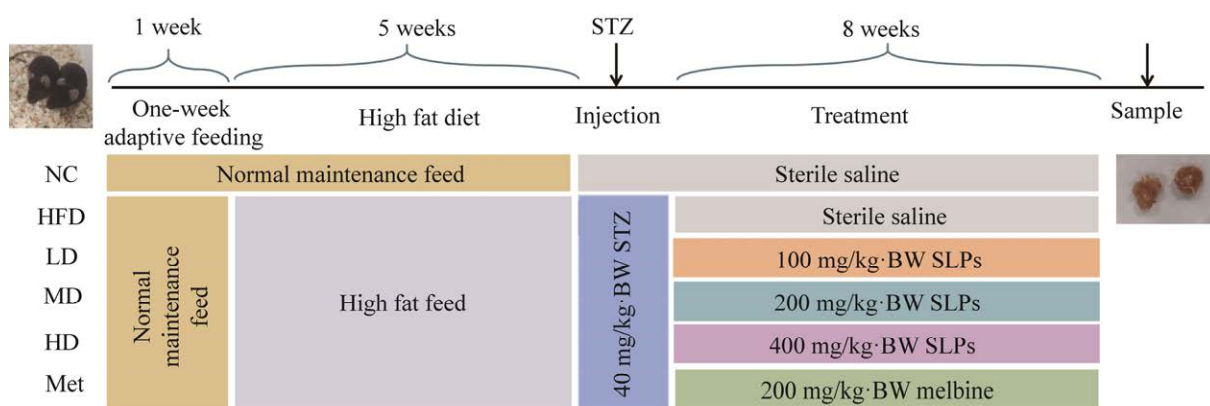


图1 试验设计示意图

Fig. 1 Schematic diagram of the experimental design.

进行 H.E.染色和 PAS 染色, 中性树胶封片。油红 O 染色时取新鲜组织经 OCT 包埋和液氮速冻后, 制备 8 μm 冰冻切片, 经油红 O 染色、苏木精复染后, 甘油明胶封片。在光学显微镜下观察骨骼肌形态变化。

1.7 转录组学分析

转录组测序由上海拜谱生物科技有限公司完成。具体操作步骤: 总 RNA 提取→总 RNA 质量检测→mRNA 纯化→mRNA 片段化处理→cDNA 合成→PCR 技术富集文库片段→对富集后的文库质检→Illumina 上机测序→差异基因进行分析。差异表达基因分析以 $|\log_2\text{FC}| \geq 1$ 且 $\text{FDR} < 0.05$ 为标准, 通过 clusterProfiler (v4.0) 进行 GO 功能和 KEGG 通路富集分析。

1.8 RNA 提取和实时荧光定量 PCR 分析

使用 RNAiso Plus 提取小鼠骨骼肌总 RNA。将提取的 RNA 进行浓度和 OD_{260}/OD_{280} 比值测定, 符合要求的 RNA 保存用于后续实验。使用 PrimeScript RT Master Mix, 在 37 $^{\circ}\text{C}$, 15 min; 85 $^{\circ}\text{C}$, 5 s; 4 $^{\circ}\text{C}$ 条件下将 RNA 反转录成 cDNA。采用 TB Green Premix Ex Taq II (Tli RNaseH Plus) 试剂盒进行实时荧光定量 PCR。PCR 扩增条件: 95 $^{\circ}\text{C}$ 、1 min (1 Cycle)→95 $^{\circ}\text{C}$ 、5 s, 55 $^{\circ}\text{C}$ 、30 s, 72 $^{\circ}\text{C}$ 、1 min (50 Cycle)→95 $^{\circ}\text{C}$ 、15 s, 60 $^{\circ}\text{C}$ 、1 min, 95 $^{\circ}\text{C}$ 、15 s (1 Cycle)。选取 β -actin 作为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法, 计算目的基因的相对表达水平。引物序列信息详见附表(<https://doi.org/10.57760/sciencedb.jwx.00010>)。

1.9 蛋白免疫印记分析

骨骼肌组织(0.2 g)经预冷 RIPA 裂解液研磨(50 Hz, 60 s)后, 4 $^{\circ}\text{C}$ 离心(12 000 $\times g$, 5 min)取上清, 采用 BCA 法测定蛋白浓度并沸水浴变性(10 min)。使用 10% 分离胶和 5% 浓缩胶进行 SDS-PAGE 分析, 上样后以 80 V (浓缩胶)和 120 V (分离胶)恒压电泳。随后, 蛋白在低温条件下以 200 mA 恒流转至甲醇活化的 PVDF 膜上。膜经 5% 脱脂奶粉封闭 2 h 后, 依次孵育一抗(GAPDH 1:10 000, PGC-1 α 1:1 000, GLUT4 1:1 000, AMPK/p-AMPK 1:2 000, 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜)和 HRP 标记二抗(1:5 000, 室温 1 h), TBST 洗涤后 ECL 显影。采用 Image J 软件分析条带灰度值, 以 GAPDH 为内参计算目的蛋白相对表达量。

1.10 酶活性分析

按照南京建成生物工程研究所的试剂盒说明书, 测定小鼠骨骼肌 LKB1、GSK-3 β 、NAD $^{+}$ 及 PEPCK 的活性。

1.11 统计学分析

运用 SPSS 27.0 软件对数据进行处理, 并进行单因素方差分析(ANOVA)及事后分析的邓肯检测, 所得结果以“平均值 \pm 标准差”表示, 其中 $P < 0.05$ 为差异显著, $P < 0.01$ 为差异极显著, 采用 Graphpad Prism 8.0 软件绘图。

2 结果与分析

2.1 广叶绣球菌多糖对小鼠葡萄糖耐量的影响

葡萄糖耐量是通过观察小鼠灌胃葡萄糖后

2 h 内血糖值的变化, 来反映小鼠对葡萄糖的耐受能力。HFD 组小鼠在葡萄糖灌胃后血糖迅速升高且下降缓慢, 而 SLPs 组小鼠血糖下降速度明显快于 HFD 组(图 2)。与 NC 组相比, HFD 组 OGTT-AUC 显著上升($P<0.01$), 表明其葡萄糖耐量受损。然而, 与 HFD 组相比, MD 和 HD 组的 OGTT-AUC 均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 提示 SLPs 能够改善高脂饮食诱导的糖耐量异常。

2.2 广叶绣球菌多糖对小鼠胰岛素耐量和糖原含量的影响

通过监测小鼠在腹腔注射胰岛素后 2 h 内血糖水平的波动, 胰岛素耐量测试揭示出机体对胰岛素敏感性的改变。HFD 组小鼠在腹腔注射胰

岛素后血糖持续维持较高水平, 而 SLPs 组小鼠血糖在注射胰岛素 2 h 内逐渐下降并趋于稳定(图 3)。相较于 NC 组, HFD 组的 ITT-AUC 显著升高($P<0.01$), 表明其胰岛素敏感性降低。然而, 与 HFD 组相比, SLPs 干预后 ITT-AUC 显著下降($P<0.01$), 且与 Met 组趋势一致, 提示 SLPs 能够有效增强高脂饮食诱导的胰岛素抵抗小鼠的胰岛素敏感性。

与 NC 组相比, HFD 组肌糖原水平明显减少($P<0.01$); 与 HFD 组相比, SLPs 干预后呈剂量依赖性改善作用: LD 组糖原水平虽增加但差异不显著, MD 组糖原水平显著提升($P<0.05$), HD 组和 Met 组糖原水平极显著提升($P<0.01$, 图 3C)。

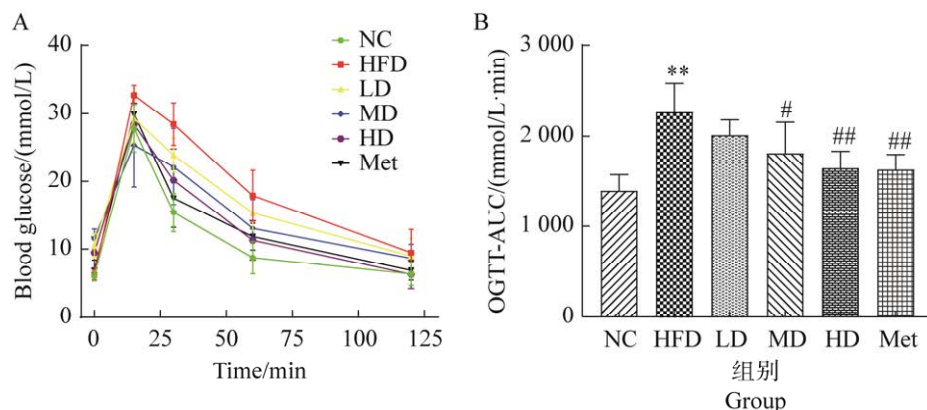


图 2 SLPs 对小鼠葡萄糖耐量的影响 A: 葡萄糖耐量(OGTT)试验中各时间点的血糖值; B: 曲线下面积, $n=6$ 。NC: 空白对照组; HFD: 模型组; LD: 低剂量组; MD: 中剂量组; HD: 高剂量组; Met: 阳性对照组; 与 NC 组比较, $*P<0.05$, $**P<0.01$; 与 HFD 组比较, $#P<0.05$, $##P<0.01$; 下同

Fig. 2 Effects of SLPs on glucose tolerance in mice. A: Blood glucose values at each time point in the glucose tolerance (OGTT) test; B: Area under OGTT curve, $n=6$. NC: Normal control group; HFD: Model group; LD: Low-dose group; MD: Medium-dose group; HD: High-dose group; Met: Positive control group; Compared with NC group, $*P<0.05$, $**P<0.01$; Compared with HFD group, $#P<0.05$, $##P<0.01$. The same below.

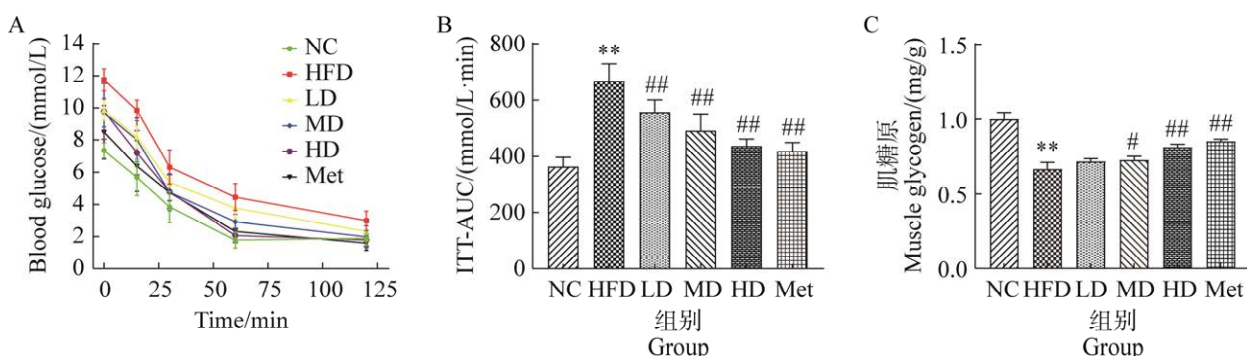


图 3 SLPs 对小鼠胰岛素耐量的影响 A: 胰岛素耐量(ITT)试验中各时间段的血糖值; B: ITT 曲线下面积; C: 糖原含量, $n=6$

Fig. 3 Effect of SLPs on insulin tolerance in mice. A: The blood glucose value in ITT test at each time period; B: The area under ITT curve; C: Glycogen content, $n=6$.

这些结果表明, SLPs 能够有效逆转高脂饮食诱导的肌糖原代谢障碍。

2.3 广叶绣球菌多糖对小鼠骨骼肌组织形态的影响

2.3.1 H.E.染色结果

NC 组骨骼肌组织结构完好, 肌纤维排列规整, 肌细胞核位于边缘, 界限清晰。与 NC 组相比, HFD 组肌纤维排列紊乱、断裂, 肌膜结构模糊, 并伴有细胞核内移和炎细胞浸润(图 4)。与 HFD 组相比, SLPs 干预后呈现剂量依赖性的保护作用: LD、MD、HD 组肌纤维排列紊乱程度减轻, 炎性细胞浸润减少, 而 Met 组未见明显异常, 骨骼肌组织形态得到了明显改善。这些结果证实 SLPs 能有效减轻高脂饮食诱导的骨骼肌组织损伤。

2.3.2 油红 O 染色结果

NC 组骨骼肌细胞间未出现脂肪沉积(图 5)。与 NC 组相比, HFD 组骨骼肌出现显著脂质蓄积, 表现为肌纤维间大量红色脂滴沉积。与 HFD 组相比, LD、MD、HD 组脂滴沉积程度呈依赖性减少, 其中 HD 组的改善效果最为显著。Met 组的改善效果与 NC 组相当。这些结果证实 SLPs 能有效抑制高脂饮食诱导的骨骼肌脂质

异常沉积。

2.3.3 PAS 染色结果

PAS 染色用来检测组织中的糖类物质, 其中糖原会被染成紫红色。从附表(<https://doi.org/10.57760/sciencedb.jwxb.00010>)可以看出, NC 组能观察到大面积紫红色染色区, 表明骨骼肌中存在大量的糖原。与 NC 组相比, HFD 组染色区明显减少, 肌糖原含量降低。与 HFD 组相比, LD、MD、HD 各剂量组糖原染色区域呈剂量依赖性增加, 其中 HD 组的改善效果与 Met 组相当。这些结果表明 SLPs 能够有效促进高脂饮食小鼠骨骼肌糖原的合成与储存。

2.4 小鼠骨骼肌转录组学测序结果分析

通过对原始读数进行过滤, 去除接头序列和低质量读数, 获得了高质量的 Clean reads (Q20>98.57%, Q30>98.22%), 碱基分布均匀, 且 GC 含量稳定, 符合后续数据分析的要求。将 Clean reads 与小鼠参考基因组比对结果显示, 所有样本的比对率均超过 99%, 这表明比对结果准确性较高, 详见附表(<https://doi.org/10.57760/sciencedb.jwxb.00010>)。FPKM 密度分布结果显示, FPKM 密度分布呈正态分布特征, 大多数基因表现为中等表达水平(SUB17535 24895573)。

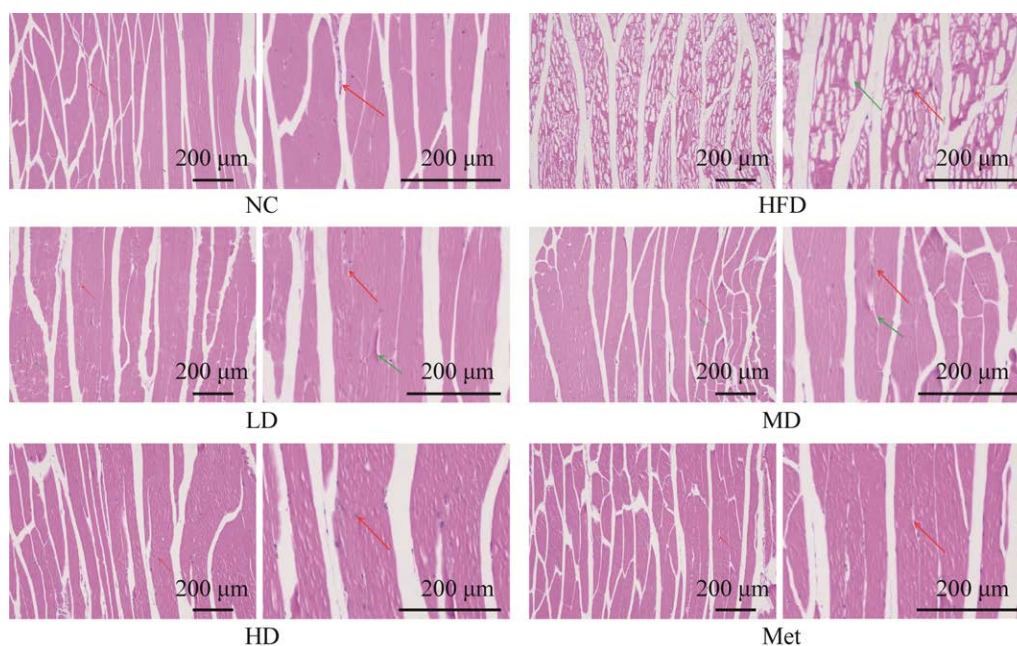


图 4 骨骼肌组织 H.E.染色结果(100×) 红色箭头: 肌细胞核; 绿色箭头: 炎性细胞浸润

Fig. 4 H.E. staining results of skeletal muscle tissues (100×). Red arrow: Myonuclear; Green arrow: Inflammatory cell infiltration.

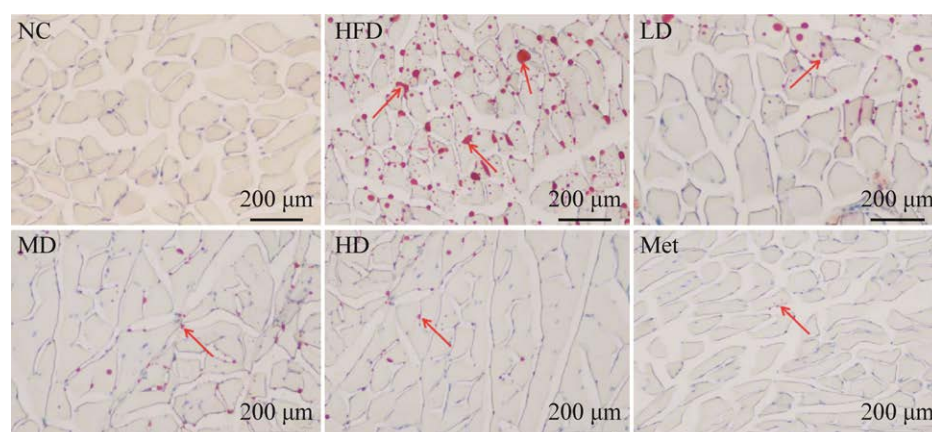


图 5 骨骼肌组织油红 O 染色结果(100×) 箭头示红色脂滴

Fig. 5 Results of oil red O staining in skeletal muscle tissue (100×). Arrow: Red grease drops.

为了更准确地评估组间差异和组内样本的重复性,我们采用了主成分分析(PCA)进行降维处理。NC 组和 HFD 组呈现分离现象,表明高脂饮食后对小鼠产生了一定的损伤(图 6)。值得注意的是,SLPs 干预后,LD、MD、HD 组也出现了不同程度的分离,表明 SLPs 对骨骼肌糖代谢损伤具有改善作用。

为了更深入地了解糖代谢紊乱小鼠中 SLPs 的基因调控,进一步分析了各组筛选出的相关差异表达基因(DEGs)。对筛选出的 DEGs 进行 GO 富集分析,依据分子功能(molecular function, MF)、生物过程(biological process, BP)以及细胞组分(cellular component, CC) 3 个维度进行归类。在 BP 方面,DEGs 显著富集于组织发育、

动物器官发育、成肌细胞增殖、对有机环化合物的反应、动物器官形态发生、有机酸代谢、纤维蛋白溶解的调节、小分子代谢过程等;CC 分析显示这些基因主要参与细胞外区域、肌原纤维、肌球蛋白复合体、肌球蛋白丝、氨基酸转运复合物成分等;MF 层面则富集于糖原结合、有机酸结合、DNA 结合转录因子活性、RNA 聚合酶 II 特异性、尿酸氧化酶活性、4-羟基苯基丙酮酸双加氧酶活性等。值得注意的是,生物过程条目展现出最显著的富集特征,这与 SLPs 改善骨骼肌糖代谢的生理效应高度吻合(图 7)。

基于 KEGG 通路富集分析,我们系统鉴定了 SLPs 调控的关键代谢通路(图 8)。结果显示,这些 DEGs 主要聚集在 NF- κ B 信号途径、PPAR

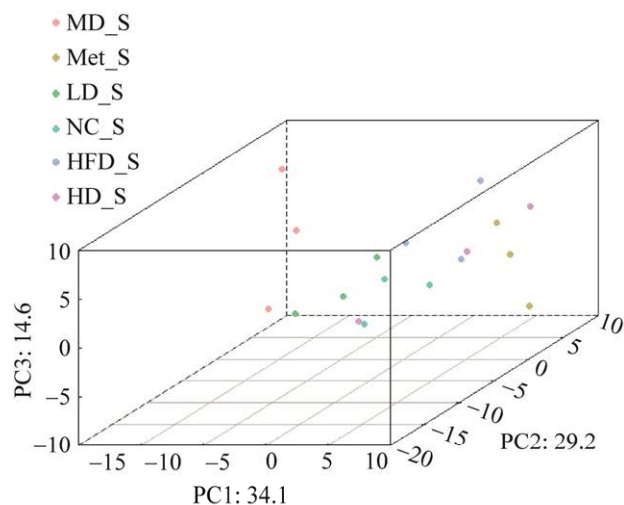
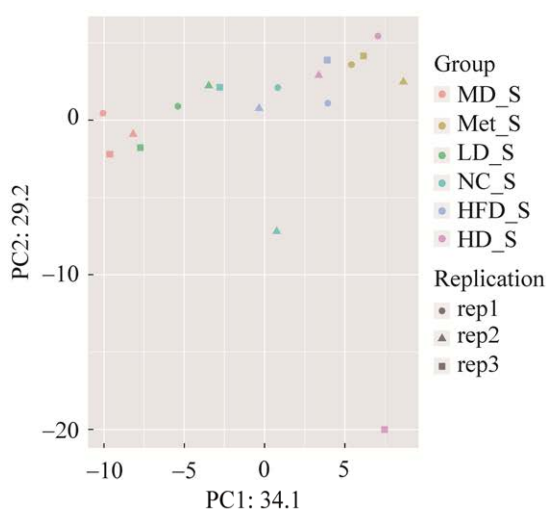


图 6 主成分分析

Fig. 6 Principal component analysis.

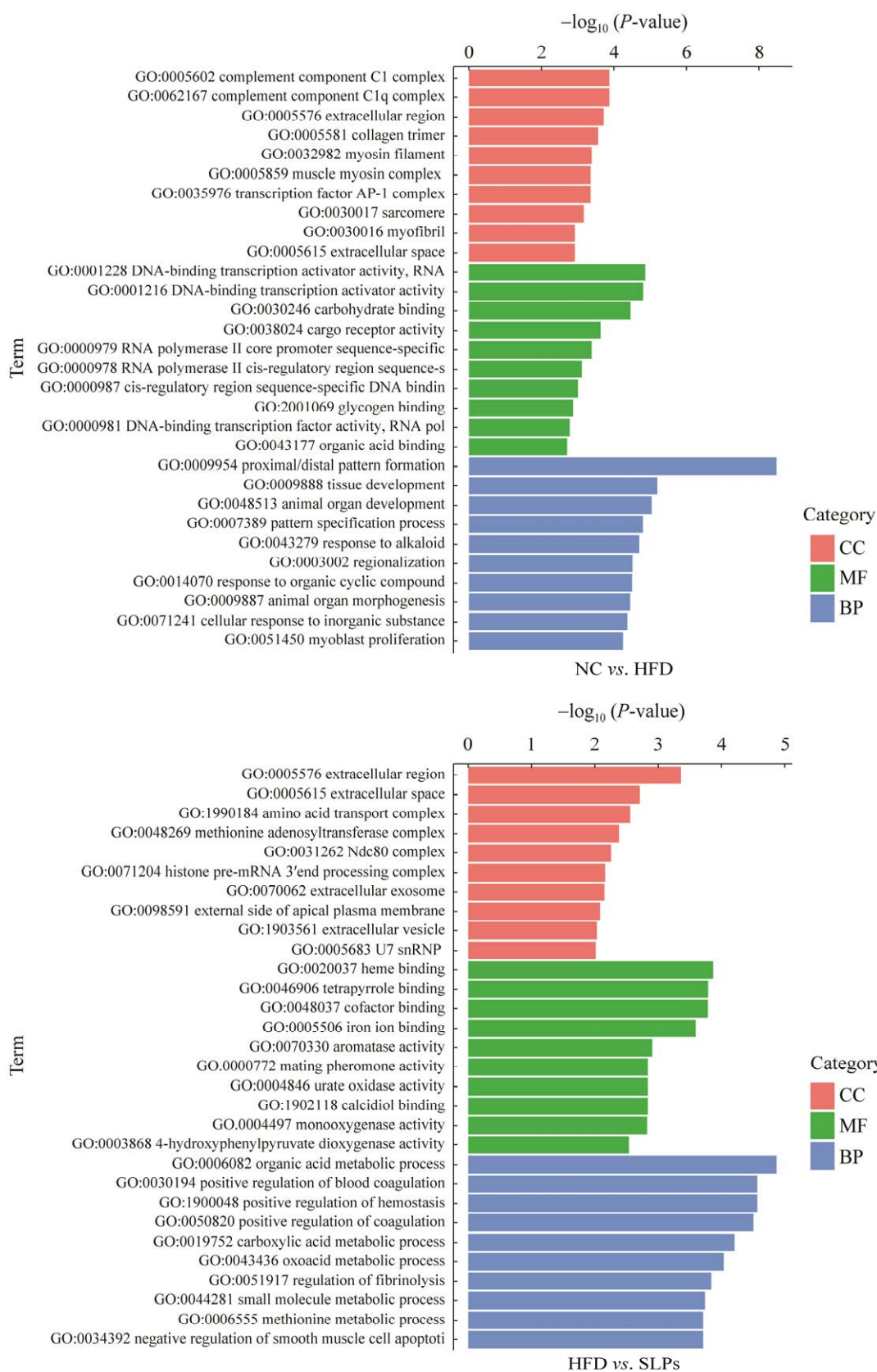


图 7 差异基因 GO 功能分析 CC: 细胞组分; MF: 分子功能; BP: 生物过程

Fig. 7 GO analysis of the differentially expressed genes. CC: Cellular component; MF: Molecular function; BP: Biological process.

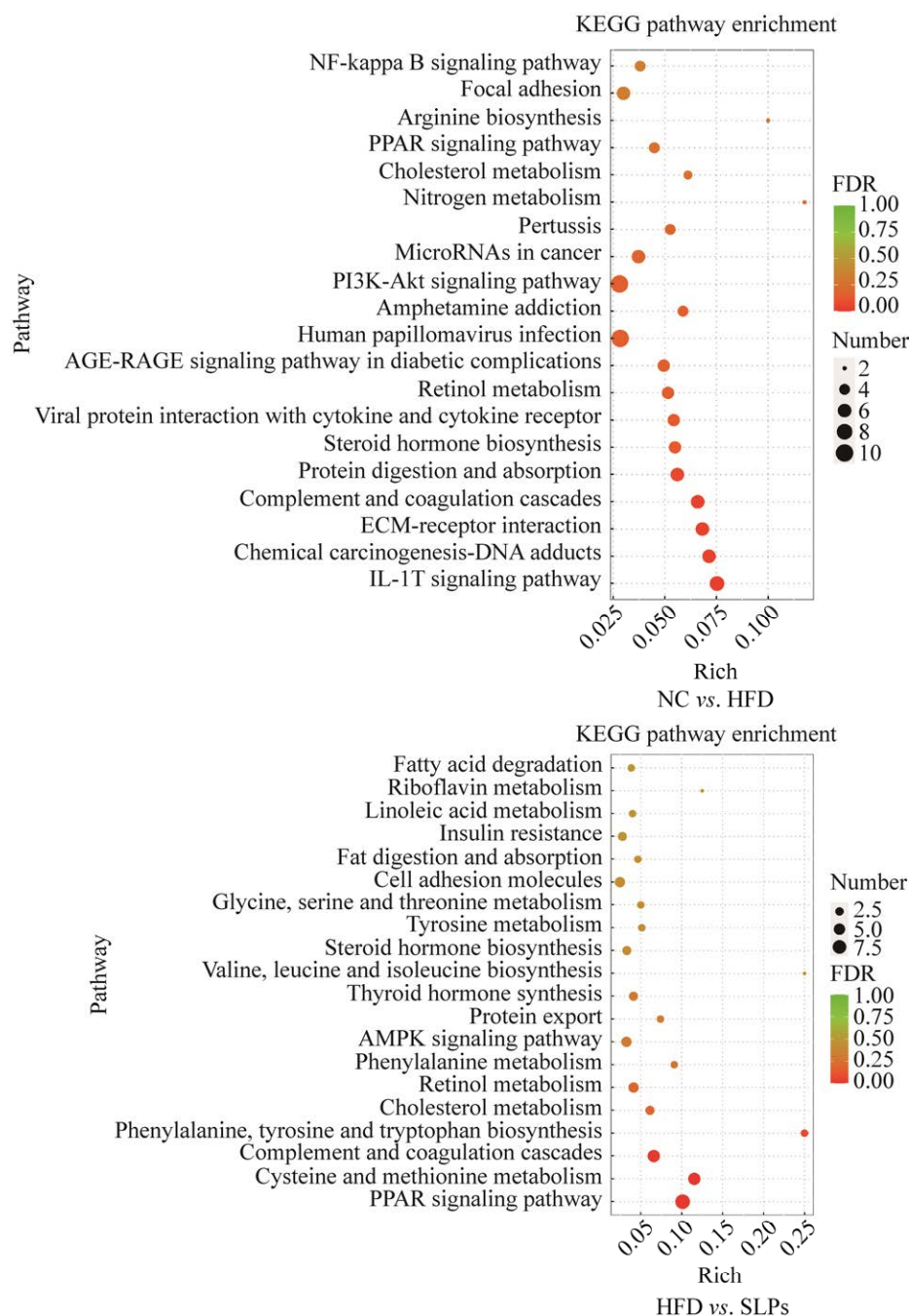


图 8 KEGG 通路富集分析
Fig. 8 KEGG pathway enrichment analysis.

信号途径、胆固醇代谢、PI3k/Akt 信号途径、糖尿病并发症相关的 AGE-RAGE 信号途径、脂肪酸分解、胰岛素抵抗、AMPK 信号途径等多个信号途径。

值得注意的是，在 KEGG 通路中，PPAR 和 AMPK 信号通路的富集程度较为显著，提示它们可能是 SLPs 改善骨骼肌糖代谢损伤的核心调

控通路。这些发现为阐明 SLPs 通过多靶点、多通路协同作用改善糖代谢紊乱的分子机制提供了重要证据。

运用 DESeq 对基因表达进行差异分析，以基因表达差异倍数 $|\log_2\text{FoldChange}| > 1$ ，显著性 $P\text{-value} < 0.05$ 为筛选标准，共鉴定出 965 个差异基因。与 NC 组相比，HFD 组存在 149 个差

异基因，其中 101 个上调，48 个下调。与 HFD 组相比，LD、MD、HD 和 Met 组共鉴定出 816 个 DEGs，其中 211 个上调，605 个下调。LD、MD、HD 和 Met 组分别有 60、103、15 和 33 个 DEGs 上调，207、272、15 和 111 个 DEGs 下调(图 9)。

基于 DEGs 分析结果，鉴定出 17 个受 SLPs 调控的关键 DEGs。其中，与 NC 组相比，HFD

组 *Dkk2*、*Aldh9a1* 等基因表达显著上调，SLPs 干预后表达明显降低。*Tmem17*、*Ccdc158* 等基因表达显著下调，SLPs 干预后明显升高。针对筛选出的差异基因展开相关性分析，发现 *Folr2* 基因与 *Myom3*、*Capn11*、*Gpr1*、*Megf10* 和 *Vgll2* 正相关，*Nmrk2* 与 *Megf10* 负相关。*Aldh9a1* 与 *Tmem178* 和 *Capn11* 正相关，与 *Mpzl3* 负相关(图 10)。这些基因可分为 3 个功能类别：*Aldh9a1*、

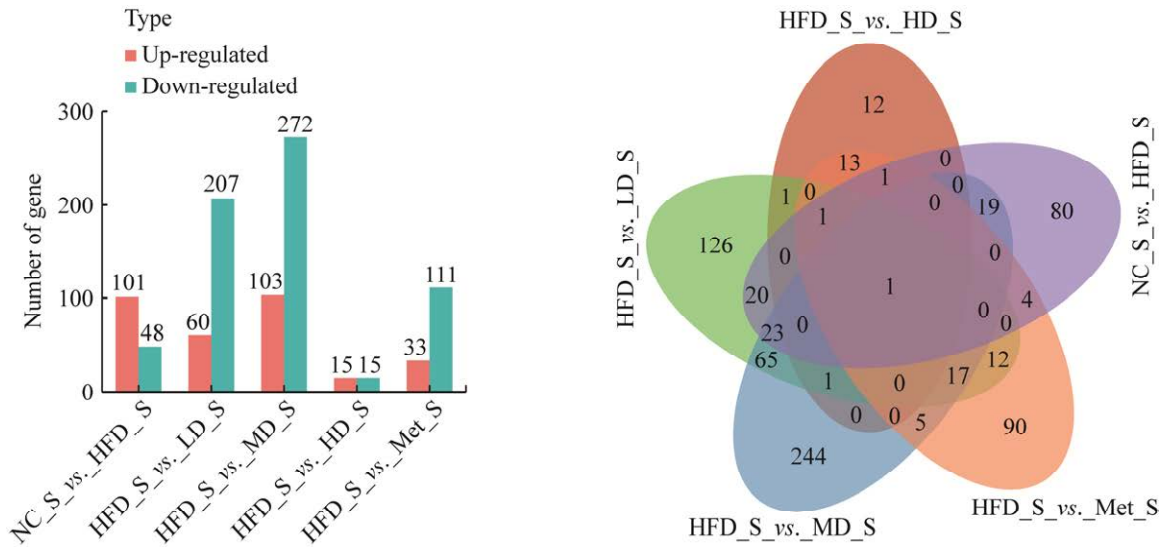


图 9 差异基因统计图和韦恩图
Fig. 9 Number of different expression genes and venn diagram.

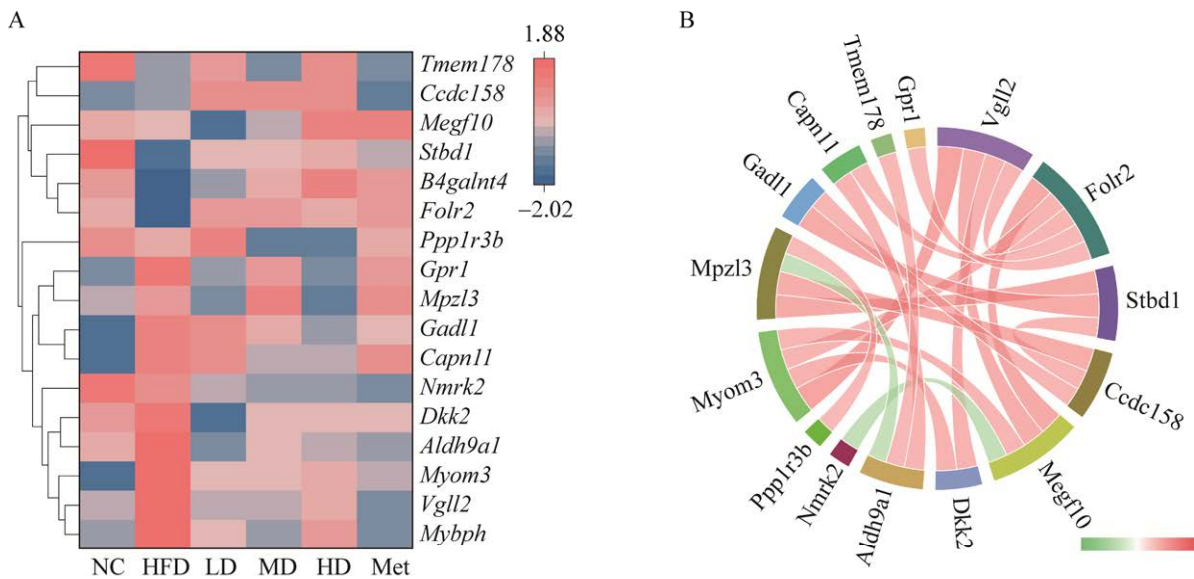


图 10 差异基因聚类热图和相关性和弦图 A: 聚类热图; B: 相关性和弦图
Fig. 10 Cluster heat map and correlation chord plot of differentially expressed genes. A: Cluster heat map; B: Correlation chord plot.

Nmrk2、*Ppp1r3b*、*Stbd1* 和 *Mpzl3* 等参与骨骼肌细胞内的能量代谢,通过调控骨骼肌细胞内的能量代谢来影响糖代谢; *Ccdc158*、*B4galnt4*、*Capn11*、*Vgll2*、*Gad11* 和 *Gpr1* 参与细胞内的糖代谢,以及胰岛素信号传导和葡萄糖转运; *Mybph*、*Folr2*、*Tmem178*、*Dkk2*、*Megf10* 和 *Myom3* 参与骨骼肌的发育(图 10A)。与 NC 组相比,HFD 组 *Dkk2*、*Aldh9a1* 等基因表达显著上调,SLPs 干预后表达明显降低。*Tmem17*、*Ccdc158* 等基因表达显著下调,SLPs 干预后明显升高。针对筛选出的 DEGs 展开相关性分析,发现 *Folr2* 与 *Myom3*、*Capn11*、*Gpr1*、*Megf10* 和 *Vgll2* 正相关, *Nmrk2* 与 *Megf10* 负相关。*Aldh9a1* 与 *Tmem178* 和 *Capn11* 正相关,与 *Mpzl3* 负相关(图 10B)。这些发现为阐明 SLPs 改善骨骼肌糖代谢的分子机制提供了线索。

2.5 广叶绣球菌多糖对小鼠骨骼肌基因表达的影响

为验证转录组测序结果并深入探究 SLPs 在

改善糖代谢紊乱小鼠骨骼肌损伤中的作用机制,重点研究了 AMPK 信号途径关键分子的表达变化。与 NC 组相比,HFD 组小鼠骨骼肌中 *AMPK*、*PGC-1 α* 、*SIRT1*、*AKT* 和 *GLUT4* 的 mRNA 表达水平均显著降低($P<0.01$, 图 11)。经 SLPs 干预后,这些基因的表达呈现明显的剂量依赖性恢复:LD、MD、HD 组的 *AMPK* mRNA 表达水平显著增加($P<0.01$),呈现出剂量递增趋势,与 Met 组趋势一致;LD 组 *PGC-1 α* mRNA 表达量有所升高但差异不显著,MD、HD 和 Met 组 *PGC-1 α* mRNA 表达水平显著上升($P<0.01$);LD 和 MD 组 *SIRT1* mRNA 表达量上升但差异不显著,HD 组表达量显著上升($P<0.01$),与 Met 组趋势一致;LD 组 *GLUT4* mRNA 表达量上升但差异不显著,MD、HD 组 *GLUT4* mRNA 表达量显著上升($P<0.05$ 或 $P<0.01$),与 Met 组趋势一致;LD 组的 *AKT* mRNA 表达增加但差异不显著,MD、HD 以及 Met 组的 *AKT* mRNA 表达水平显著提高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

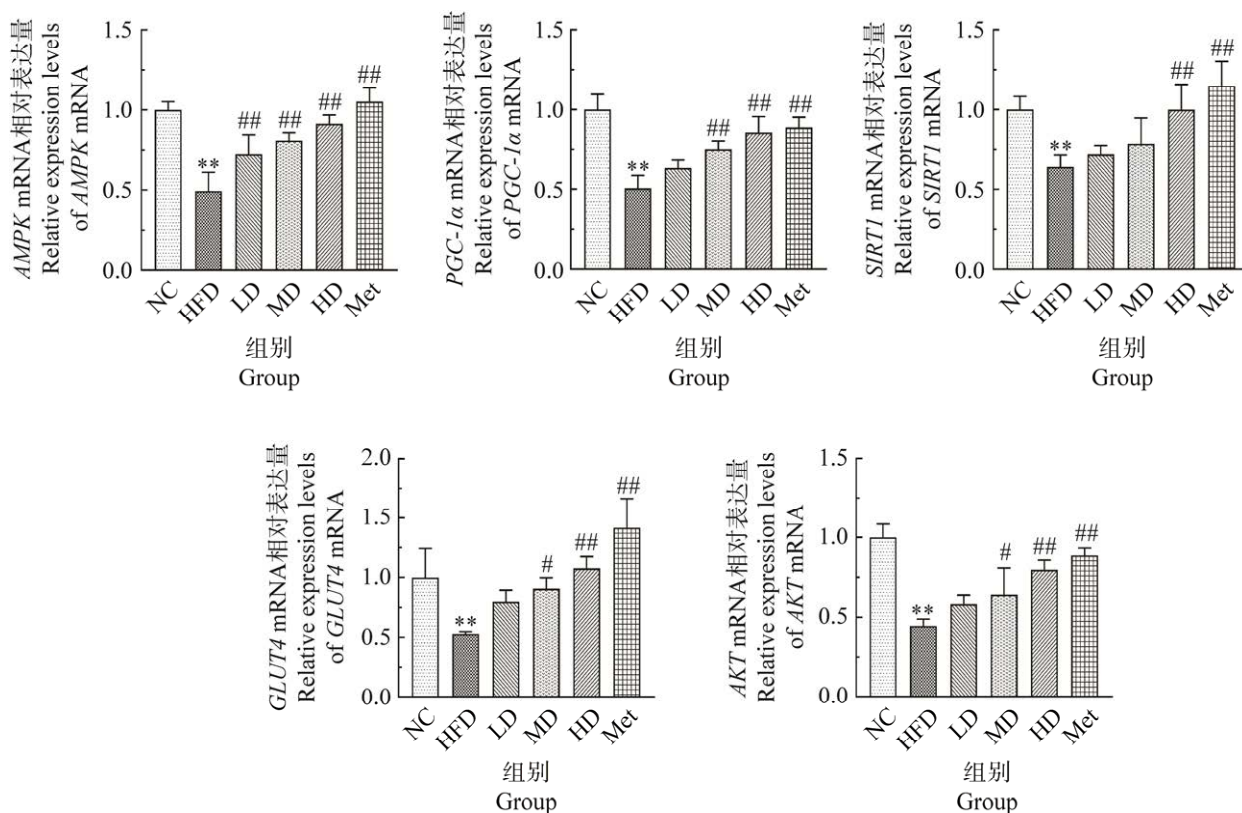


图 11 SLPs 对小鼠骨骼肌 *AMPK*、*PGC-1 α* 、*SIRT1*、*AKT* 和 *GLUT4* mRNA 表达量的影响

Fig. 11 Effects of SLPs on *AMPK*, *PGC-1 α* , *SIRT1*, *AKT* and *GLUT4* mRNA expression in skeletal muscle of mice.

2.6 广叶绣球菌多糖对小鼠骨骼肌中蛋白表达的影响

与NC组相比,HFD组小鼠骨骼肌中 GLUT4 和 PGC-1 α 蛋白表达量极显著下降($P<0.01$), p-AMPK/AMPK 显著下降($P<0.05$,图 12)。与 HFD 组相比, LD 组 GLUT4 蛋白表达量显著减少, MD、HD 和 Met 组 GLUT4 蛋白表达量显著升高($P<0.01$)。MD、HD 组 PGC-1 α 蛋白表达量显著升高($P<0.01$), Met 组表达量上升但差异不显著; LD、MD、HD 和 Met 组 p-AMPK/AMPK 显著升高($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。这些蛋白水平的改变与前期 mRNA 表达结果相互印证,从蛋白质水平证实了 SLPs 通过激活 AMPK 信号通路,进而上调 PGC-1 α 和 GLUT4 的表达,最终改善骨骼肌糖代谢功能的分子机制。

2.7 广叶绣球菌多糖对小鼠骨骼肌相关酶活性的影响

从附表(<https://doi.org/10.57760/sciencedb.jwx.b.00010>)可以看出,与 NC 组相比, HFD 组小鼠骨骼肌中 GSK-3 β 和 PEPCK 活性显著升高($P<0.01$),LKB1 和 NAD⁺活性显著降低($P<0.01$)。与 HFD 组相比, LD、MD、HD 组 GSK-3 β 活性

显著降低($P<0.05$), Met 组 GSK-3 β 活性降低但差异不显著; LD 和 MD 组 PEPCK 活性降低但差异不显著, HD 和 Met 组 PEPCK 活性显著降低($P<0.01$ 或 $P<0.05$), LD 组 LKB1 和 NAD⁺活性增加但差异不显著, MD、HD 和 Met 组 LKB1 和 NAD⁺活性显著升高($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。

2.8 各关键指标间的相关性分析

Pearson 相关性分析揭示了小鼠骨骼肌糖代谢各关键指标间的关系(图 13)。结果显示,骨骼肌糖原含量与 OGTT-AUC 和 ITT-AUC 均呈负相关($P<0.01$),提示糖原储备与糖耐量和胰岛素敏感性密切相关; AMPK mRNA 表达量与 SIRT1 mRNA 表达量、AKT mRNA 表达量、PGC-1 α mRNA 表达量、GLUT4 蛋白表达量、p-AMPK/AMPK 和 PEPCK 酶活性呈正相关($P<0.01$), GLUT4 mRNA 表达量、PGC-1 α 蛋白表达量、NAD⁺和 LKB1 酶活性呈正相关,差异显著($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。这些相关性结果证实了 AMPK 在协调骨骼肌糖代谢中的核心调控作用,其通过 SIRT1/PGC-1 α 和 AKT/GLUT4 等通路共同维持糖代谢稳态。

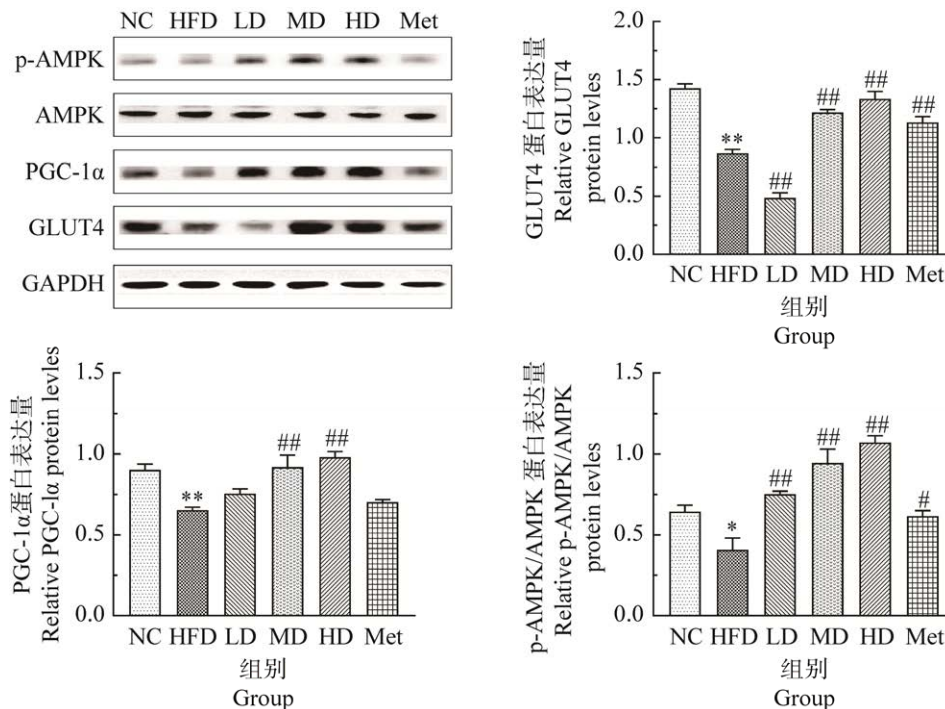


图 12 SLPs 对小鼠骨骼肌 GLUT4、PGC-1 α 和 p-AMPK/AMPK 蛋白表达量的影响

Fig. 12 Effects of SLPs on the expressions of GLUT4, PGC-1 α and p-AMPK/AMPK protein in skeletal muscle of mice.

浸润, 脂质沉积, 恢复糖原含量。这表明 SLPs 不仅能缓解骨骼肌的糖代谢紊乱, 还能缓解由此引发的骨骼肌损伤。这些形态学改善与糖代谢功能恢复密切相关, 尤其是骨骼肌脂质沉积与线粒体功能障碍密切相关, 而后者正是胰岛素抵抗的重要诱因(Chen *et al.* 2023), 这为后续分子机制研究提供了方向。

为进一步研究 SLPs 对糖代谢紊乱小鼠骨骼肌损伤的影响及其发生机制, 本试验对小鼠骨骼肌组织进行了转录组测序。结果显示, 共筛选到 965 个 DEGs。STZ 引起 149 个 DEGs, 其中 101 个上调, 48 个下调, 而 SLPs 干预后显著变化的 DEGs 共有 672 个, 表明其可能通过调节相关基因的表达, 在 STZ 诱导的糖代谢紊乱小鼠骨骼肌组织中发挥一定的作用, 特别值得关注的是 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路。因此, 本研究围绕 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路来探究广叶绣球菌多糖改善糖代谢紊乱小鼠骨骼肌损伤的作用机制。

AMPK 是一种敏感的代谢传感器, 在细胞能量代谢中起着至关重要的作用, 被认为是调控糖代谢的有效靶点(Hardie 2007; Huo *et al.* 2021)。有研究表明, AMPK 通过调节葡萄糖代谢来维持细胞内的稳态(Ko *et al.* 2018)。AMPK 激活可以刺激 GLUT4 易位到肌细胞表面, 有效增强胰岛素敏感性, 对缓解糖代谢紊乱有重要效果(Al-Trad *et al.* 2019)。本研究中, SLPs 显著提高了骨骼肌中 AMPK 的磷酸化水平, 并上调了其下游靶点 PGC-1 α 和 GLUT4 的表达。值得注意的是, 阳性药 Met 虽显著提高了 PGC-1 α mRNA 水平, 但未增加其蛋白总量。这一现象可能与 SIRT1 介导的翻译后修饰有关。已有研究表明, SIRT1 通过去乙酰化激活 PGC-1 α , 无须改变其蛋白表达量(Liu *et al.* 2024)。本研究中 Met 组 *SIRT1* mRNA 显著上调, 提示其可能通过此途径增强 PGC-1 α 活性。而 SLPs 同时上调 PGC-1 α 的 mRNA 和蛋白水平, 表明其具有多靶点调控优势。未来需进一步检测 PGC-1 α 乙酰化状态以验证这一假设。PGC-1 α 作为线粒体生物合成的关键调控因子, 其表达可以调节脂质代

谢, 改善线粒体生物合成, 从而缓解胰岛素抵抗(Jäger *et al.* 2007)。AMPK 还可以刺激过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子(PGC-1 α)的活性来提升胰岛素敏感性和 GLUT4 的易位(Kjøbsted *et al.* 2018)。GLUT4 是葡萄糖转运蛋白家族中的重要成员之一, 在骨骼肌组织中高表达, 并在维持血糖稳态中发挥重要作用(Leticin *et al.* 2010)。有研究表明, 当小鼠敲除 *GLUT4* 基因后, 表现出严重的胰岛素抵抗并且葡萄糖耐受性严重降低(Zisman *et al.* 2000)。同时, GLUT4 作为 AMPK 的下游分子, 其表达会受到 AMPK 活性的影响。因此, 若 GLUT4 的表达与转移受损, 会严重干扰胰岛素促进的葡萄糖吸收, 引发胰岛素抵抗和血糖升高。

此外, SLPs 通过激活 SIRT1 进一步强化了这一通路。沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 是 Sirtuin 家族的第三类组蛋白脱乙酰酶, 参与线粒体功能和能量代谢等细胞过程(Huang W *et al.* 2018)。Gao *et al.* (2024)通过饮食诱导小鼠肥胖后, 发现达格列净可以通过激活 SIRT1 来减轻骨骼肌内的脂质沉积, 促进线粒体生物合成, 最终提高小鼠葡萄糖耐量和胰岛素敏感性。SIRT1 还与许多葡萄糖代谢相关的分子有关, 包括 AMPK 和 PGC-1 α (Gao *et al.* 2024)。首先, SIRT1 的表达可以激活 AMPK (Brandauer *et al.* 2013), 提高能量代谢来抑制能量储存并促进脂质利用, 减少脂质沉积。此外, SIRT1 还可以激活下游的 PGC-1 α , 广泛参与促进线粒体生物发生和功能(Tang 2016)。当线粒体合成和功能受损后, 将会明显减弱骨骼肌处理葡萄糖的能量, 进而会破坏葡萄糖稳态(Chen *et al.* 2023)。可见 SIRT1 在骨骼肌糖代谢中发挥着重要的作用。需要指出的是, 本研究的另一局限是未检测 SIRT1 蛋白水平及其磷酸化状态。尽管 *SIRT1* mRNA 上调及其与下游 PGC-1 α 的调控关系支持该通路的激活, 但未来需通过 Western blot 分析进一步验证 SIRT1 蛋白表达, 以更全面阐明其作用机制。

蛋白激酶 B (AKT) 是胰岛素作用的中心调节因子, 在葡萄糖和脂质代谢中起着关键作用

(Jaiswal *et al.* 2019)。Huang XJ *et al.* (2018)的研究表明, 骨骼肌中的 AKT 激活可以增强葡萄糖利用, 并通过各种方式调节糖脂代谢紊乱。Yu *et al.* (2022)研究发现, AKT 激活后可以刺激 GLUT4, 使得 GLUT4 表达增加, 同时 GSK3 β 在调节骨骼肌中的糖原合成中发挥关键作用。本研究结果显示, AKT 还可以刺激 p-GSK3 β 在骨骼肌中的表达, 进一步验证了 Akt/GLUT4 和 Akt/GSK3 β 可以改善糖代谢。当骨骼肌中 Akt 激活减少时, 会严重减少葡萄糖摄取和 GLUT4 易位, 最终导致血糖升高和代谢紊乱。

糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)、肝激酶 B1 (LKB1)、磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)是糖代谢过程中的关键酶, 在调节体内葡萄糖水平方面起着重要的作用。GSK-3 β 是一种存在于所有真核细胞质中的蛋白激酶, 可以磷酸化糖原合成酶, 使其活性降低, 从而抑制糖原合成。而当 GSK-3 β 在体内过表达时, 会抑制胰岛 β 细胞的增殖, 使得胰岛素分泌减少, 体内血糖升高(董新岩等 2018)。本研究中, HFD 组小鼠骨骼肌 GSK-3 β 活性显著升高, 而 SLPs 干预可以降低 GSK-3 β 活性, 从而缓解小鼠的骨骼肌糖代谢紊乱。LKB1 作为 AMPK 的上游激酶, 可以激活 AMPK, 进而促进 GLUT4 对葡萄糖的转运过程, 调节骨骼肌对葡萄糖的摄取和利用。靳思思等(2023)研究发现, 决明子提取物能够修复骨骼肌 LKB1-AMPK-GLUT4 信号通路的损伤, 改善高脂饮食诱导的大鼠胰岛素抵抗。本研究中, SLPs 干预后, 小鼠骨骼肌中 LKB1 的活性随着多糖剂量的增加逐渐升高, 说明 SLPs 可以通过提高骨骼肌中 LKB1 的活性来增强对葡萄糖的摄取。NAD⁺ 作为一个重要的辅酶, 可以推动葡萄糖氧化分解, 抑制糖原合成, 进而保持血糖水平的平衡(Nagahisa *et al.* 2023)。Zeng *et al.* (2025)研究发现, 在高脂饮食饲喂下小鼠组织内的 NAD⁺ 水平显著降低, 这是肥胖诱导疾病的基础。在本试验中, HFD 组小鼠的 NAD⁺ 活性也显著降低, SLPs 干预后能够提高小鼠骨骼肌中的 NAD⁺ 水平。PEPCK 在糖代谢中具有重要作用, 能将非糖物

质转化为葡萄糖, 主要体现在糖异生和调节血糖水平方面。在本研究中, HFD 小鼠骨骼肌中 PEPCK 活性显著增加, 多糖干预后使 PEPCK 酶活性降低, 说明 SLPs 能够通过抑制 PEPCK 酶的活性减少促进葡萄糖的生成进而改善骨骼肌糖代谢, 与 Mahdizadehdehosta *et al.* (2024)的研究结果一致。

本研究结果表明, SLPs 可以通过调控 AMPK、PGC-1 α 、SIRT1、GLUT4 和 AKT 基因的表达和 GLUT4、PGC-1 α 和 p-AMPK/AMPK 蛋白的表达来缓解小鼠骨骼肌的糖代谢紊乱。当小鼠血糖升高时, 首先触发胰岛 β 细胞迅速分泌胰岛素。胰岛素与骨骼肌细胞表面的胰岛素受体结合后, 促使细胞内的 PI3K 与胰岛素受体底物 1 相结合, 激活了下游的 AKT。活化的 AKT 可直接促进 GLUT4 向细胞膜转运, 增强葡萄糖摄取并诱导合成肌糖原。血糖升高还会降低骨骼肌线粒体功能, 加剧胰岛素抵抗并导致能量代谢受损。在能量代谢受损的情况下, 上游的 LKB1 激活 AMPK 这一能量代谢的总开关。AMPK 磷酸化后, 一方面增加骨骼肌内 GLUT4 的表达并促进其膜易位, 提高葡萄糖的利用率; 另一方面通过增加细胞内 NAD⁺ 水平来激活 SIRT1。被激活的 SIRT1 进而增强下游 PGC-1 α 的表达, 促进线粒体相关基因表达, 维持细胞能量平衡。值得注意的是, PGC-1 α 表达上调后形成正向反馈调节: 既刺激肌细胞膜和骨骼肌 GLUT4 的表达以增加葡萄糖转运, 又通过 AMPK 的直接激活 PGC-1 α 作用启动线粒体 DNA 复制与转录过程, 促进线粒体的生物合成, 最终调控机体能量代谢。AMPK 还能通过影响 AKT 活化来调节葡萄糖代谢, 具体表现为 AKT 调控下游的 GSK-3 β 激酶, 抑制其活性, 从而促进糖原合成。

综上所述, SLPs 可能通过调控 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路, 增强小鼠骨骼肌的葡萄糖耐受性和胰岛素敏感性, 提高骨骼肌内糖原的含量, 减轻糖代谢紊乱造成的骨骼肌损伤, 调节骨骼肌内相关基因、蛋白的表达量和相关酶的活性, 从而达到保护骨骼肌损伤、维持机体代谢稳定的作用(图 14)。本研究首次系统阐明

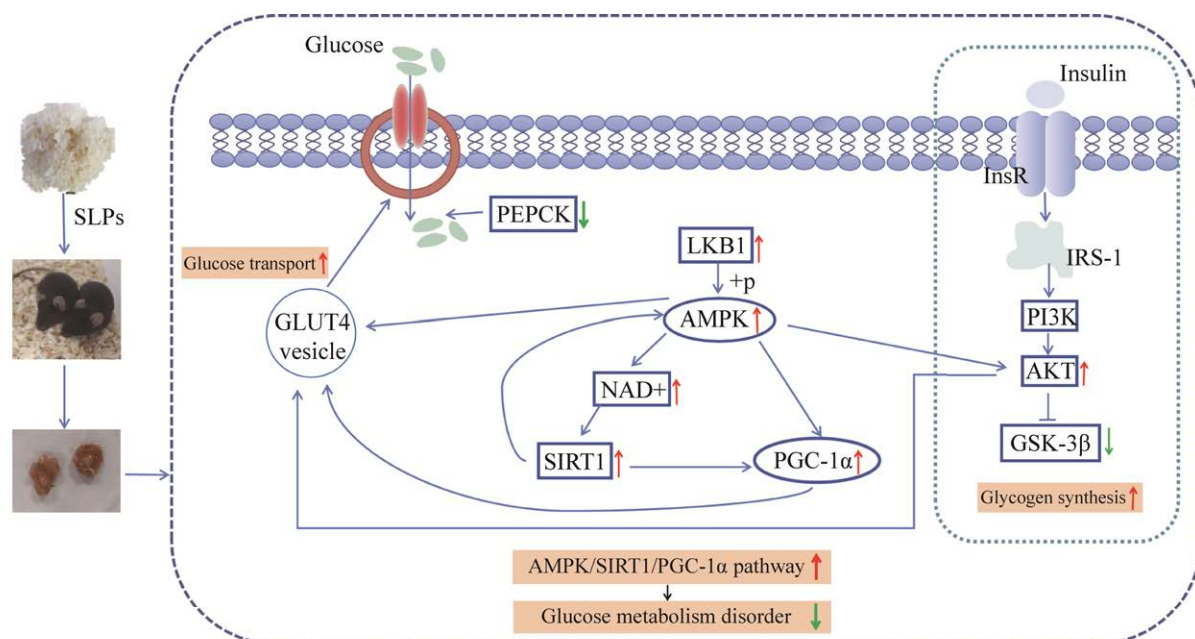


图 14 广叶绣球菌多糖调控小鼠骨骼肌糖代谢紊乱机制

Fig. 14 The mechanism of regulating glucose metabolism disorder in skeletal muscle of mice by polysaccharides from *Sparassis latifolia*.

了 SLPs 通过 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 通路改善糖代谢紊乱的作用机制，为开发新型功能性食品提供了理论依据。然而，SLPs 与受体的相互作用机制仍需进一步探索。未来研究可结合代谢组学和分子对接技术，深入解析其结构-功能关系，为临床应用奠定基础。

作者贡献

王振：数据分析、实验操作、论文撰写；靳雯：数据分析、软件使用、图片绘制、论文撰写；魏欣：实验操作、数据验证、图片绘制；曹谨玲：图片绘制、审核与编辑写作、文献调研；云少君：论文构思、审核与编辑写作；程菲儿：论文构思、审核与编辑写作；冯翠萍：论文审核、项目管理与监督。

利益冲突声明

该研究不存在任何潜在利益冲突的商业或财务关系。

[REFERENCES]

Al-Trad B, Alkhateeb H, Alsmadi W, Al-Zoubi M, 2019.

Eugenol ameliorates insulin resistance, oxidative stress and inflammation in high fat-diet/streptozotocin-induced diabetic rat. *Life Sciences*, 216: 183-188

Bai GR, Luo L, Xie XM, Han J, YAO XS, 2020. Effect of *Lycium barbarum* polysaccharides on insulin resistance and expression of GLUT4 in skeletal muscle of type 2 diabetic rats. *Journal of Ningxia Medical University*, 42(5): 528-531 (in Chinese)

Brandauer J, Vienbfrg SG, Andersen MA, Ringholm S, Risis S, Larsen PS, Kristensen JM, Frøsig C, Leick L, Fentz J, Jørgensen S, Kiens B, Wojtaszewski JFP, Richter EA, Zierath JR, Goodyear LJ, Pilegaard H, Treebak JT, 2013. AMP-activated protein kinase regulates nicotinamide phosphoribosyl transferase expression in skeletal muscle. *The Journal of Physiology*, 591(20): 5207-5220

Chadt A, Al-hasani H, 2020. Glucose transporters in adipose tissue, liver, and skeletal muscle in metabolic health and disease. *Pflugers Archiv: European Journal of Physiology*, 472(9): 1273-1298

Chen X, Ji YN, Liu RQ, Zhu XC, Wang KX, Yang XM, Liu BY, Gao ZH, Huang Y, Shen YT, Liu H, Sun HL, 2023. Mitochondrial dysfunction: roles in skeletal muscle atrophy. *Journal of Translational Medicine*, 21(1): 503

Dai YC, Wang Z, Binder M, Hibbett DS, 2006. Phylogeny and a new species of *Sparassis* (Polyporales, Basidiomycota): evidence from mitochondrial atp6, nuclear rDNA and rpb2 genes. *Mycologia*, 98: 584-592

Dong XY, Ren J, Sheng JZ, 2018. Research on development

- of pathogenic mechanism of GSK-3 β and influence in related diseases. *Progress in Physiological Sciences*, 49(2): 87-91 (in Chinese)
- Gao Q, Jiang YY, Song ZQ, Ren HZ, Kong Y, Wang C, Zheng MY, Shan CY, Yang YH, 2024. Dapagliflozin improves skeletal muscle insulin sensitivity through SIRT1 activation induced by nutrient deprivation state. *Scientific Reports*, 14(1): 16878
- Gao X, Guo YM, Zhou J, Liu JW, 2018. Study on the determination of polysaccharide contents of red ginseng by phenol-sulfuric acid method. *Laboratory Science*, 21(1): 28-30, 33 (in Chinese)
- Gao Y, Yang YR, Chang MC, Meng JL, Liu JY, Feng CP, 2021. Metabonomic study on hypolipidemic effect of *Sparassis crispa* polysaccharides on hyperlipidemic rats. *Food Science*, 42(11): 168-175 (in Chinese)
- Greenhill C, 2018. Metabolism: role of bone in glucose metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(4): 191
- Hamza A, Ghanekar S, Santhosh KD, 2023. Current trends in health-promoting potential and biomaterial applications of edible mushrooms for human wellness. *Food Bioscience*, 51: 102290
- Hardie DG, 2007. AMP-activated/SNF1 protein kinases: conserved guardians of cellular energy. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 8(10): 774-785
- He LX, Bi SY, Cheng YF, Cao JL, Yun SJ, Feng CP, 2022. Preparation, characterization and bioactivity of *Sparassis latifolia* polysaccharide-iron (III) chelate. *Acta Edulis Fungi*, 29(3): 58-66 (in Chinese)
- Huang W, Liu J, Zhao J, Wang BZ, Liu BY, Xie M, 2018. Yiqi Yangyin and Huatan Quyu granule can improve skeletal muscle energy metabolism in a type 2 diabetic rat model by promoting the AMPK/SIRT/PGC-1 α signalling pathway. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences*, 5(2): 128-138
- Huang XJ, Liu GH, Guo J, Su ZQ, 2018. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. *International Journal of Biological Sciences*, 14(11): 1483-1496
- Huo Y, Zhao X, Zhao J, Kong XW, Li LY, Yuan T, Xu J, 2021. Hypoglycemic effects of Fu-Pen-Zi (*Rubus chingii* Hu) fruit extracts in streptozotocin-induced type 1 diabetic mice. *Journal of Functional Foods*, 87: 104837
- Jäger S, Handschin C, St-pirre J, Spiegelman BM, 2007. AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle *via* direct phosphorylation of PGC-1 α . *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(29): 12017-12022
- Jaiswal N, Gavin MG, Quinn WJ, Luongo TS, Gelfer RG, Baur JA, Titchenell PM, 2019. The role of skeletal muscle Akt in the regulation of muscle mass and glucose homeostasis. *Molecular Metabolism*, 28: 1-13
- Jin SS, Zhang YP, Jin MM, 2023. Effects of cassia seed extract on insulin resistance in diabetes rats by regulating LKB1-AMPK-GLUT4 signaling pathway in skeletal. *Hainan Medical Journal*, 34(20): 2892-2897 (in Chinese)
- Kim HH, Lee S, Singh TS, Choi JK, Shin TY, Kim SH, 2012. *Sparassis crispa* suppresses mast cell-mediated allergic inflammation: role of calcium, mitogen-activated protein kinase and nuclear factor- κ B. *International Journal of Molecular Medicine*, 30(2): 344-350
- Kjøbsted R, Hingst JR, Fentz J, Foretz M, Sanz MN, Pehmøller C, Shum M, Marette A, Mounier R, Treebak JT, Wojtaszewski JFP, Viollet B, Lantier L, 2018. AMPK in skeletal muscle function and metabolism. *FASEB Journal: Official Publication of The Federation of American Societies for Experimental Biology*, 32(4): 1741-1777
- Ko JR, Seo DY, Park SH, Kwak HB, Kim M, Ko KS, Rhee B, Han J, 2018. Aerobic exercise training decreases cereblon and increases AMPK signaling in the skeletal muscle of STZ-induced diabetic rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 501(2): 448-453
- Letinic K, Sebastian R, Barthel A, Toomre D, 2010. Deciphering subcellular processes in live imaging datasets *via* dynamic probabilistic networks. *Bioinformatics*, 26(16): 2029-2036
- Liu N, Cui X, Guo TL, Wei XT, Sun YZ, Liu JY, Zhang YY, Ma WN, Yan WH, Chen LN, 2024. Baicalein ameliorates insulin resistance of HFD/STZ mice through activating PI3K/AKT signal pathway of liver and skeletal muscle in a GLP-1R-dependent manner. *Antioxidants*, 13(10): 1246
- Mahdizadehdehosta R, Shahbazzmohammadi H, Moein S, Soltani N, Malekzadeh K, Moein M, 2024. Effects of *Salvia mirzayanii* extract administration on hyperglycemia improvement in diabetic rats: the role of GLUT4, PEPCK and G6Pase genes. *Heliyon*, 10(3): e25256
- Mohamed SAA, El-sakhawy M, El-sakhawy MA, 2020. Polysaccharides, protein and lipid-based natural edible films in food packaging: a review. *Carbohydrate Polymers*, 238: 116178
- Nagahisa T, Kosugi S, Yamaguchi S, 2023. Interactions between intestinal homeostasis and NAD(+) biology in regulating incretin production and postprandial glucose metabolism. *Nutrients*, 15(6): 1494
- Qi WW, Liang YJ, 2024. Effects and mechanisms of mitter gourd polysaccharide combined with aerobic exercise on glucose and lipid metabolism disorders in rats with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Yunnan Agricultural University (Natural Science)*, 39(4): 54-62 (in Chinese)
- Ren YR, Wang K, Wu YY, Li JR, Ma J, Wang LJ, Zhang CL,

- Li JN, Wei YH, Yang Y, 2025. *Lycium barbarum* polysaccharide mitigates high-fat-diet-induced skeletal muscle atrophy by promoting AMPK/PINK1/Parkin-mediated mitophagy. *International Journal of Biological Macromolecules*, 301: 140488
- Soares RN, Lessard SJ, 2024. Low response to aerobic training in metabolic disease: role of skeletal muscle. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 52(2): 47-53
- Tang BL, 2016. Sirt1 and the mitochondria. *Molecules and Cells*, 39(2): 87-95
- Tao X, Liang S, Che JY, Li H, Sun HX, Chen JG, Du XX, Wang CM, 2019. Antidiabetic activity of acidic polysaccharide from *Schisandra chinensis* in STZ-induced diabetic mice. *Natural Product Communications*, 14(6): 1-6
- Wang ZC, Zhou XY, Sheng LL, Zhang D, Zheng XX, Pan YP, Yu XX, Liang XN, Wang Q, Wang BS, Li N, 2023. Effect of ultrasonic degradation on the structural feature, physicochemical property and bioactivity of plant and microbial polysaccharides: a review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 236: 123924
- Wei E, Chen SS, Bai LW, Du W, Weng XG, 2020. Effects of astragalus polysaccharide on insulin signal transduction in skeletal muscle of obese rats. *Journal of Xinxiang Medical University*, 37(5): 420-424 (in Chinese)
- Wu F, Zhou LW, Yang ZL, Bau T, Li TH, Dai YC, 2019. Resource diversity of Chinese macrofungi: edible, medicinal and poisonous species. *Fungal Diversity*, 98: 1-76
- Yu MR, Wu S, Gong C, Chen LH, 2022. Neuregulin-1 β increases glucose uptake and promotes GLUT4 translocation in palmitate-treated C2C12 myotubes by activating PI3K/AKT signaling pathway. *Frontiers in Pharmacology*, 13: 1066279
- Zeng XL, Wang YJ, Farias K, Rappa A, Darko C, Sauve A, Huang QX, Alonso LC, Yang Y, 2025. NRH, a potent NAD(+) enhancer, improves glucose homeostasis and lipid metabolism in diet-induced obese mice through an active adenosine kinase pathway. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 164: 156110
- Zhang LZ, Liu XJ, Hu J, Quan HL, Lee SK, Korivi M, Wang LF, Li T, Li W, 2024. Aerobic exercise attenuates high-fat diet-induced glycometabolism impairments in skeletal muscle of rat: role of EGR-1/PTP1B signaling pathway. *Nutrition & Metabolism*, 21(1): 113
- Zhao YM, Song JH, Wang J, Yang JM, Wang ZB, Liu YH, 2016. Optimization of cellulase-assisted extraction process and antioxidant activities of polysaccharides from *Tricholoma mongolicum* Imai. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 96(13): 4484-4491
- Zhuge F, Ni YH, Wan CY, Liu F, Fu ZW, 2021. Anti-diabetic effects of astaxanthin on an STZ-induced diabetic model in rats. *Endocrine Journal*, 68(4): 451-459
- Zisman A, Peroni OD, Abel ED, Michael MD, Mauvais JF, Lowell BB, Wojtaszewski JF, Hirshman MF, Virkamaki A, Goodyear LJ, Kahn CR, Kahn BB, 2000. Targeted disruption of the glucose transporter 4 selectively in muscle causes insulin resistance and glucose intolerance. *Nature Medicine*, 6(8): 924-928

[附中文参考文献]

- 白桂荣, 罗丽, 谢晓敏, 韩晶, 姚雪松, 2020. 枸杞多糖对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗及其骨骼肌中 GLUT4 表达的影响. *宁夏医科大学学报*, 42(5): 528-531
- 董新岩, 任珺, 盛建中, 2018. GSK-3 β 在相关疾病中的作用及致病机制的研究进展. *生理科学进展*, 49(2): 87-91
- 高馨, 郭义美, 周君, 刘佳维, 2018. 苯酚-硫酸法测定红参多糖含量研究. *实验室科学*, 21(1): 28-30, 33
- 高渊, 杨亚茹, 常明昌, 孟俊龙, 刘靖宇, 冯翠萍, 2021. 基于代谢组学研究绣球菌多糖对高脂血症大鼠的降血脂作用. *食品科学*, 42(11): 168-175
- 何丽霞, 毕书瑜, 程艳芬, 曹谨玲, 云少君, 冯翠萍, 2022. 广叶绣球菌多糖-铁螯合物制备、表征及生物活性. *食用菌学报*, 29(3): 58-66
- 靳思思, 张一平, 靳绵绵, 2023. 决明子提取物调控骨骼肌 LKB1-AMPK-GLUT4 信号通路对糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响. *海南医学*, 34(20): 2892-2897
- 祁文文, 梁益军, 2024. 苦瓜多糖联合有氧运动对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢紊乱的改善作用及其机制. *云南农业大学学报(自然科学)*, 39(4): 54-62
- 魏祎, 陈闪闪, 白立玮, 杜玮, 翁孝刚, 2020. 黄芪多糖对肥胖大鼠骨骼肌胰岛素信号转导的影响. *新乡医学院学报*, 37(5): 420-424