DOI: 10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.20260109002
引用格式: 刘畅, 曹大伟, 范加金. 橙皮苷通过 FOXO1/HK2/G6PC 通路改善 2 型糖尿病小鼠肝脏糖代谢紊乱研究[J]. 食品安全质量检测学报, 2026, 17(8): 354–360.
LIU C, CAO DW, FAN JJ. Study on the improvement of hepatic glucose metabolism disorders in type 2 diabetic mice by hesperidin through the FOXO1/HK2/G6PC pathway [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2026, 17(8): 354–360. (in Chinese with English abstract).

橙皮苷通过 FOXO1/HK2/G6PC 通路改善 2 型糖尿病小鼠肝脏糖代谢紊乱研究

刘 畅[1], 曹大伟[1], 范加金[1,2*]

(1. 山东泰邦生物制品有限公司, 泰安 271000; 2. 山东省妇幼保健院, 济南 250000)

摘 要: 目的 探讨橙皮苷对 2 型糖尿病模型 db/db 小鼠肝脏糖代谢紊乱的改善作用及其分子机制。**方法** 将 40 只小鼠分为正常对照组、db/db 模型组、橙皮苷低剂量[50 mg/(kg·d)]与高剂量[100 mg/(kg·d)]干预组, 连续灌胃给药 6 周。**结果** 与模型组相比, 橙皮苷干预能剂量依赖性地降低小鼠空腹血糖, 改善体重下降, 减轻肝脏脂肪变性和组织病理损伤, 并极显著降低血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇, 提高高密度脂蛋白胆固醇及降低促炎因子白细胞介素-6、白细胞介素-1β、肿瘤坏死因子-α 水平(P<0.01)。蛋白质印迹结果表明, 橙皮苷可极显著下调肝脏中叉头框蛋白 O1 (forkhead box protein O1, FOXO1)及葡萄糖-6-磷酸酶催化亚基(glucose-6-phosphatase catalytic subunit, G6PC)的蛋白表达, 同时上调己糖激酶 2 (hexokinase 2, HK2)的蛋白表达(P<0.01)。**结论** 橙皮苷能够有效改善 2 型糖尿病小鼠的肝脏糖脂代谢紊乱与炎症状态, 其作用机制可能与调控肝脏 FOXO1/HK2/G6PC 信号通路, 抑制过度糖异生并促进葡萄糖利用有关。本研究为橙皮苷作为潜在的糖尿病辅助治疗策略提供了新的实验依据。

关键词: 橙皮苷; 2 型糖尿病; 炎症; 糖代谢

Study on the improvement of hepatic glucose metabolism disorders in type 2 diabetic mice by hesperidin through the FOXO1/HK2/G6PC pathway

LIU Chang[1], CAO Da-Wei[1], FAN Jia-Jin[1,2*]

(1. *Shandong Taibang Biological Products Co*., *Ltd.*, *Tai'an* 271000, *China*; 2. *Shandong Provincial Maternity and Child Health Hospital*, *Ji'nan* 250000, *China*)

ABSTRACT: Objective To investigate the effects of hesperidin on improving hepatic glucose metabolism disorder in type 2 diabetes model db/db mice and its underlying molecular mechanisms. **Methods** A total of 40 mice were divided into a normal control group, a db/db model group, and hesperidin low-dose [50 mg/(kg·d)] and high-dose [100 mg/(kg·d)] intervention groups, which were administered orally for 6 consecutive weeks. **Results** Compared with the model group, hesperidin intervention could dose-dependently reduce fasting blood glucose, improve weight

收稿日期: 2026-01-09
第一作者: 刘畅(1991—), 男, 硕士, 药品技术工程师, 主要研究方向为药品质量分析。E-mail: 285641622@qq.com
***通信作者:** 范加金(1973—), 男, 硕士, 副主任技师, 主要研究方向为血液制品生产及质量管理。E-mail: fanjiajin@chinabiologic.com

loss, alleviate hepatic steatosis and histopathological damage, significantly reduce serum total cholesterol, triglycerides and low-density lipoprotein cholesterol, increase high-density lipoprotein cholesterol, and decrease pro-inflammatory factors (interleukin-6, interleukin-1β and tumor necrosis factor-α) (P<0.01). Western blot results indicated that hesperidin significantly downregulated the expression of forkhead box protein O1 (FOXO1) and glucose-6-phosphatase catalytic subunit (G6PC) in the liver, while upregulating the expression of hexokinase 2 (HK2) (P<0.01). **Conclusion**　Hesperidin can effectively improve hepatic glucose and lipid metabolism disorders and inflammation in type 2 diabetes mellitus mice, and its mechanism may be related to regulating the hepatic FOXO1/HK2/G6PC signaling pathway, inhibiting excessive gluconeogenesis, and promoting glucose utilization. This study provides new experimental evidence for hesperidin as a potential adjuvant therapeutic strategy for diabetes.

KEY WORDS: hesperidin; type 2 diabetes mellitus; inflammation; glucose metabolism

0　引　言

2 型糖尿病是一种全球性流行的慢性代谢性疾病, 其病理特征为胰岛素抵抗和伴随的胰岛素相对分泌不足, 导致机体持续处于高血糖状态[1–3]。长期血糖控制不佳可引发多系统并发症, 严重威胁人类健康, 在糖代谢稳态调节中, 肝脏通过糖原合成、糖异生及糖酵解等精密过程调控葡萄糖的输出与利用, 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)状态下, 肝脏胰岛素信号通路受损, 导致肝糖原合成减少、糖异生途径异常活跃以及葡萄糖输出不受抑制, 共同加剧了空腹及餐后高血糖, 构成了肝脏糖代谢紊乱的核心环节[4–5]。因此, 深入探究肝脏糖代谢失衡的分子机制, 并寻找有效干预靶点, 对于 T2DM 的防治具有重要意义。

肝脏葡萄糖代谢的调控涉及较多的关键酶和转录因子, 叉头框蛋白 O1 (forkhead box protein O1, FOXO1)作为胰岛素信号通路下游的重要转录调节因子, 在肝糖代谢中发挥核心作用。在生理状态下, 胰岛素通过激活 AKT 蛋白激酶(v-akt murine thymoma viral oncogene homolog, AKT)激酶促使 FOXO1 磷酸化, 进而使其从细胞核转位至胞浆失活, 从而抑制糖异生关键基因的表达[6–8]。然而, 在胰岛素抵抗状态下, AKT 信号减弱导致 FOXO1 去磷酸化活化并持续滞留于细胞核内, 持续激活磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)和葡萄糖-6-磷酸酶催化亚基(glucose-6-phosphatase catalytic subunit, G6PC)等转录, 驱动肝脏过度生糖[9–11]。与此同时, FOXO1 的异常活化也被报道可抑制糖酵解关键酶己糖激酶 2 (hexokinase 2, HK2)的表达, 进而阻碍肝细胞对葡萄糖的摄取和利用[12]。因此, FOXO1/HK2/G6PC 轴构成了调控肝脏葡萄糖平衡的核心, 其功能紊乱是 T2DM 肝脏糖代谢失衡的重要分子基础。

近年来, 从天然产物中发掘具有调节糖脂代谢活性的化合物已成为糖尿病药物研发的重要方向。橙皮苷是一种广泛存在于柑橘类水果及其加工副产物中的黄酮类化合物, 具有抗氧化、抗炎、改善血管功能等多种药理活性[13]。大量前期研究提示, 橙皮苷在 T2DM 动物模型中表现出显著的降血糖、改善胰岛素抵抗和调节脂质代谢的作用。其潜在机制涉及腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)信号通路、调节 PI3K/AKT 通路、抑制炎症反应等[14–15]。然而, 橙皮苷是否能够特异性作用于肝脏, 并通过调控 FOXO1/HK2/G6PC 通路来改善 T2DM 状态下的肝糖代谢紊乱, 目前研究较少。

基于此, 本研究旨在建立 T2DM 小鼠模型, 以肝脏糖代谢关键通路 FOXO1/HK2/G6PC 为切入点, 系统探讨橙皮苷干预对 T2DM 小鼠空腹血糖、胰岛素敏感性、肝糖原含量以及肝脏关键代谢酶活性的影响; 并进一步在分子水平, 通过检测肝脏组织中 FOXO1 的核质转位、磷酸化水平及其下游靶基因 HK2 和 G6PC 的蛋白与信使核糖核酸(messenger RNA, mRNA)表达变化, 以期阐明橙皮苷改善 T2DM 肝脏糖代谢紊乱的分子机制, 为橙皮苷作为潜在的糖尿病辅助干预策略提供实验依据。

1　材料与方法

1.1　材料与试剂

橙皮苷(批号 B20182, 纯度≥98%, 上海源叶生物科技公司); 总胆固醇(total cholesterol, TC, 批号 A111-1-1)、甘油三酯(triglyceride, TG, 批号 A110-1-1)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C, 批号 A112-1-1)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C, 批号 A113-1-1)、葡萄糖(批号 A154-1-1)测定试剂盒(南京建成生物工程研究所); 白细胞介素-1β (interleukin-1β, IL-1β, 批号 GEM0002)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6, 批号 GEM0001)、肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α, 批号 GEM0004)试剂盒(武汉赛维尔生物科技公司); 叉头框蛋白 O1 (forkhead box protein O1, FOXO1)抗体(批号 18592-1-AP)、葡萄糖-6-磷酸酶催化亚基(glucose-6-phosphatase catalytic subunit, G6PC)抗体(批号 29084-1-AP)、己糖激酶 2 (hexokinase 2, HK2)抗体(批号 22029-1-AP)(武汉 Proteintech 公司); 戊巴比妥

钠(货号 P3761, CAS 57-33-0)(德国 Sigma-Aldrich 公司)。

1.2 仪器与设备

JA203N 万分之一电子天平(上海精密科学仪器有限公司); SpectraMaxM2 酶标仪(美国 Molecular Devices 公司); TG16-WS 离心机(湖南湘仪实验室仪器公司); CX31 型显微镜(日本 OLYMPUS 公司); Tanon5200 成像系统(上海天能生命科学公司); Mini-PROTEAN Tetra 电泳槽(美国 Bio-Rad 公司)。

1.3 实验方法

1.3.1 动物分组及干预

SPF 级 8 周龄雄性 db/db 小鼠 30 只、db/m 小鼠 10 只, 购自于北京斯贝福生物公司, 动物许可证号为 SCXK(京)2019-0010, 饲养于上海睿太莫斯生物科技有限公司, 使用许可证号: SYXK(沪)2021-0007。适应性喂养 1 周后, 30 只 db/db 小鼠随机均分为模型组、橙皮苷低剂量组、橙皮苷高剂量组(每组 10 只), 10 只 db/m 小鼠为对照组。实验期间采用 12 h/12 h 光暗循环, 环境参数控制为温度 22~26 ℃、相对湿度 40%~60%, 所有操作均符合伦理要求(批准文号: RM202502-19)。橙皮苷低剂量组、橙皮苷高剂量组分别给予 50 mg/(kg·d)和 100 mg/(kg·d)的橙皮苷水溶液, 对照组和模型组给予等量体积生理盐水灌胃, 每日 1 次, 连续 6 周。给药期间对照组予维持饲料喂养, 其余组给予高脂饲料喂养。

1.3.2 体重和脏器指数测定

给药结束后称量各组小鼠体重, 同时禁食 6 h, 小鼠禁食 8 h, 口服 20%葡萄糖溶液, 于 30 min 检测血糖。

1.3.3 小鼠血清和肝脏组织制备

实验结束后, 腹腔注射 1%戊巴比妥钠麻醉, 经内眦脉采血并注入未加抗凝剂的离心管中, 室温静置 2 h 后, 以 3000 r/min 离心 15 min, 吸取上清分装于 EP 管中, –80 ℃保存备用, 用于后续试剂盒检测。采血后迅速取出肝脏, 并经生理盐水漂洗后吸干, 分装后迅速投入液氮中速冻, 随后转移至–80 ℃超低温冰箱中长期保存, 用于后续蛋白提取。

1.3.4 小鼠肝脏苏木精-伊红染色染色

小鼠肝组织经 4%多聚甲醛充分固定后, 进行石蜡包埋制备。采用石蜡切片机进行切片, 厚度为 4~5 μm。切片经二甲苯脱蜡及梯度乙醇水化后, 采用苏木精染液染色 5~10 min, 盐酸乙醇分化并自来水返蓝, 继而以 0.5%伊红乙醇溶液复染 1~3 min。对染色组织进行梯度乙醇脱水、二甲苯透明及中性树胶封固处理, 之后使用光学显微镜进行观察。

1.3.5 小鼠肝脏油红染色

小鼠肝组织包埋后制作 8 μm 冰冻切片。切片经 4%多聚甲醛固定 10 min, 蒸馏水漂洗。滴加新鲜配制的油红 O 工作液(0.5%异丙醇储备液:蒸馏水=3:2, *V*:*V*)覆盖组织, 室温避光染色 15 min。用 60%异丙醇分色数秒, 蒸馏水洗净。苏木素复染细胞核 30~60 s, 自来水返蓝。甘油明胶封片。光镜下观察, 脂滴呈鲜红色, 细胞核呈蓝色, 采用 Image-J 5.1.1 图像分析软件对阳性区域进行定量分析。

1.3.6 小鼠血清 LDL-C、HDL-C、TC、TG 水平检测

严格按照说明书操作, 取适量小鼠血清样本, 与试剂按比例混合, 于 37 ℃孵育。反应完成后, 使用全自动生化分析仪或酶标仪, 在指定波长下测定各孔的吸光度值。通过试剂盒提供的标准曲线, 计算出血清中 LDL-C、HDL-C、TC、TG 的具体浓度。

1.3.7 小鼠血清 IL-6、IL-1β、TNF-α 水平检测

按照试剂盒说明书操作, 将小鼠血清室温平衡后, 按标准品与样本均设复孔加入酶标板。依次加入生物素化抗体、酶结合物, 37 ℃避光孵育。洗涤后加入底物显色, 用终止液终止反应。测 450 nm 波长处吸光度, 计算 IL-6、IL-1β、TNF-α 水平。

1.3.8 肝脏组织中 FOXO1、HK2、G6PC 蛋白表达检测

小鼠处死后, 用生理盐水进行心脏灌流, 冲洗肝脏血液后, 保存肝脏组织, 配制裂解液(蛋白酶抑制剂: 放射免疫沉淀测定组织裂解液=1:100, *V*:*V*), 称取一定重量的肝组织在冰浴条件下进行肝脏组织匀浆。所得组织匀浆于 4 ℃、10000 r/min 离心 5 min, 收集上清液, 通过双喹啉甲酸法测蛋白浓度。行常规聚丙烯酰胺凝胶电泳, 一抗浓度分别为 FOXO1 (1:1000, *V*:*V*, 下同)、HK2 (1:500)、G6PC (1:1000), 用 TBST 对膜进行漂洗以去除残留的抗体。随后加入相应的二抗, 放置在 37 ℃恒温箱中孵育 1 h, 内参蛋白选择 GAPDH (1:10000), 用 Imgae J 5.1.1 软件对灰度值进行检测后分析蛋白相对表达。

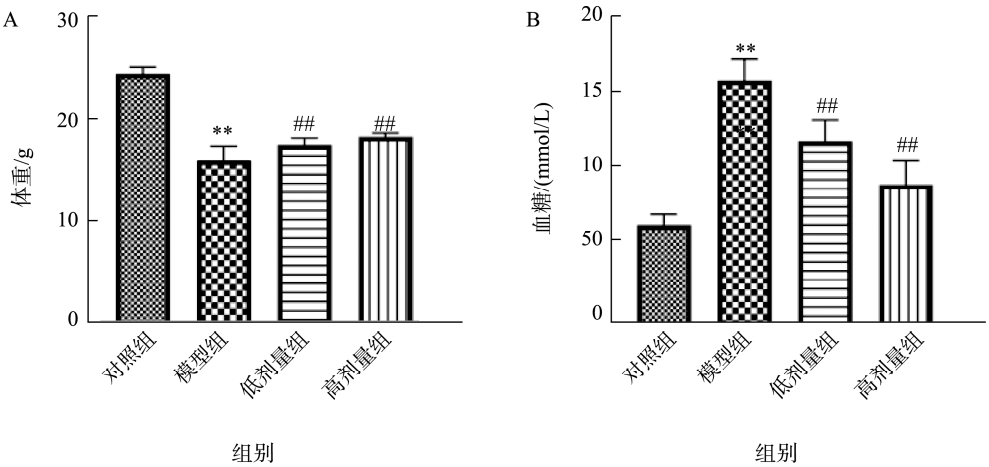
1.4 数据处理

实验数据通过 Excel 2016 整理录入, 借助 SPSS 22.0 完成统计分析。符合或转换后符合正态分布的计量数据以均数±标准偏差表示。多组间比较前均行方差齐性检验与正态性检验, 满足方差齐性时采用 LSD 法进行事后两两比较, 以 $P<0.05$ 为组间差异具有统计学意义, 数据作图使用 GraphPad Prism 10.1.2 软件完成。

2 结果与分析

2.1 橙皮苷对 db/db 小鼠体重和血糖的影响

如图 1A 所示, 模型组小鼠在实验周期结束后体重明显下降, 而低、高剂量的橙皮苷干预后体重表现出一定的恢复。各组小鼠的血糖指标如图 1B 所示, 与对照组相比较, 模型组小鼠血糖极显著增加($P<0.01$), 而橙皮苷低、高剂量组小鼠血糖相较于模型组呈剂量依赖性降低($P<0.01$)。



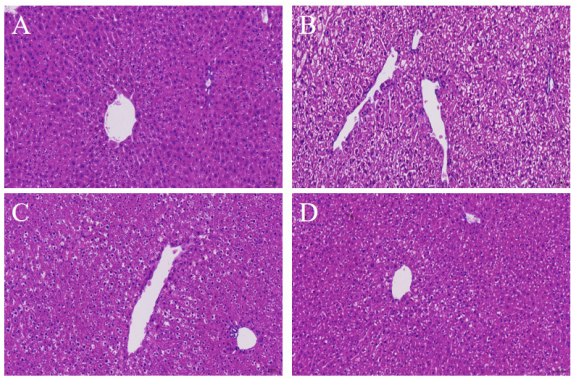
注: 与对照组比较, **表示差异极显著, P<0.01; 与模型组比较, ##表示差异极显著, P<0.01; 下同。

图 1　各组小鼠体重和血糖

Fig.1　Body weight and blood glucose of mice in each group

2.2　橙皮苷对 db/db 小鼠肝脏组织 HE 染色形态结果的影响

肝脏 HE 染色结果如图 2 所示, 对照组小鼠肝组织形态较好, 大部分区域肝小叶内肝细胞及肝索边界清晰, 肝细胞大小形态均正常, 界限清晰, 肝索排列不规则, 总体结构正常; 与对照组相比, 模型组小鼠肝脏组织形态较差, 部分区域散在可见少量的气球样变细胞, 伴随着细胞形态异常, 炎症增多, 肝索排列紊乱; 橙皮苷干预后低、高剂量组小鼠肝脏形态逐步恢复, 观察到肝脏组织细胞形态大部分正常, 肝细胞和内皮细胞排列分散, 肝索排列较为整齐, 散在可见组织间隙出现少量的红细胞, 未观察到明显的脂肪空泡和炎症等异常。



注: A. 对照组; B. 模型组; C. 低剂量组; D. 高剂量组; 放大倍数为 200×, 图 3 同。

图 2　各组小鼠肝脏 HE 染色(100 μm)

Fig.2　HE staining of liver tissues from each group of mice (100 μm)

2.3　橙皮苷对 db/db 小鼠肝脏组织油红染色形态结果的影响

肝脏油红染色结果如图 3 所示, 对照组肝脏镜下结构清晰, 肝细胞以中央静脉为中心呈素状排列, 形态规整。胞质丰富均匀, 核大居中。汇管区结构无异常, 无炎症、坏死及纤维化。油红染色见橘红色脂滴较少; 与对照组相比, 模型组小鼠大量橘红色脂滴弥漫分布于肝细胞胞浆内, 细胞形态不规则; 而低、高剂量的橙皮苷干预后, 小鼠肝脏油红面积逐渐减少, 经 Image J 5.1.1 统计学分析, 模型组较对照组阳性面积极显著增高, 而干预后面积极显著降低, 差异具有统计意义(P<0.01)。

2.4　橙皮苷对 db/db 小鼠血清 LDL-C、HDL-C、TC、TG 水平的影响

模型组小鼠血清 TC、TG、LDL-C 水平较对照组极显著升高(P<0.01), 肝脏损伤较为明显, 脂质堆积; 与模型组相比, 橙皮苷干预后, 低、高剂量组均极显著降低 TC、TG、LDL-C 的水平(P<0.01), 见图 4。同时, 与对照组相比, 模型组小鼠血清 HDL-C 极显著降低(P<0.01), 橙皮苷低、高剂量组均极显著增加血清中 HDL-C 水平(P<0.01), 发挥对肝脏脂质代谢调节作用, 见图 4C。

2.5　橙皮苷对 db/db 小鼠血清 IL-6、IL-1β、TNF-α 水平的影响

模型组小鼠血清中 IL-6、IL-1β、TNF-α 水平较对照组极显著增加(P<0.01), 表明肝脏产生过度的反应; 与模型组相比, 橙皮苷低、高剂量干预组的 IL-6、IL-1β、TNF-α 含量极显著降低(P<0.01), 结果见图 5。

2.6　橙皮苷对 db/db 小鼠肝脏 FOXO1/HK2/G6PC 蛋白表达的影响

Western blot 结果发现, db/db 模型组小鼠肝脏中 HK2 蛋白表达极显著下降, FOXO1、G6PC 蛋白表达极显著增加, 与对照组比较差异具有统计学意义(P<0.01); 橙皮苷干预后, 低、高剂量组 HK2 蛋白表达极显著增加, FOXO1、G6PC 蛋白表达极显著降低, 与模型组比较差异具有统计学意义(P<0.01), 结果见图 6。

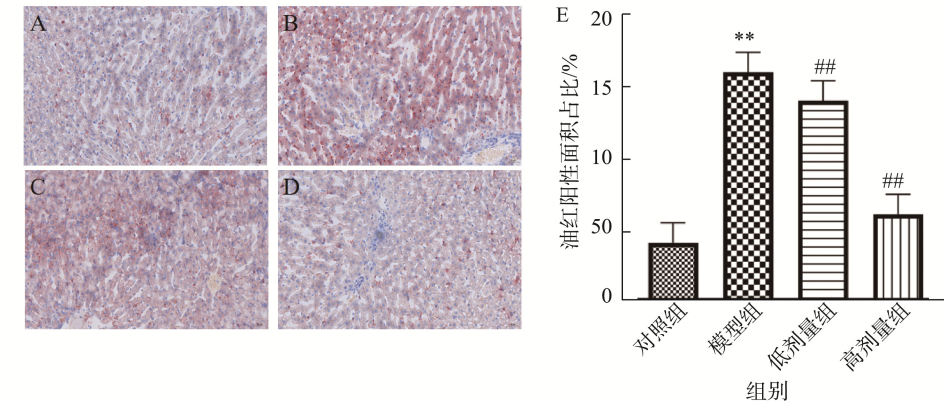


图 3 各组小鼠肝脏油红染色(100 μm)

Fig.3 Oil red staining of liver sections from each group of mice (100 μm)

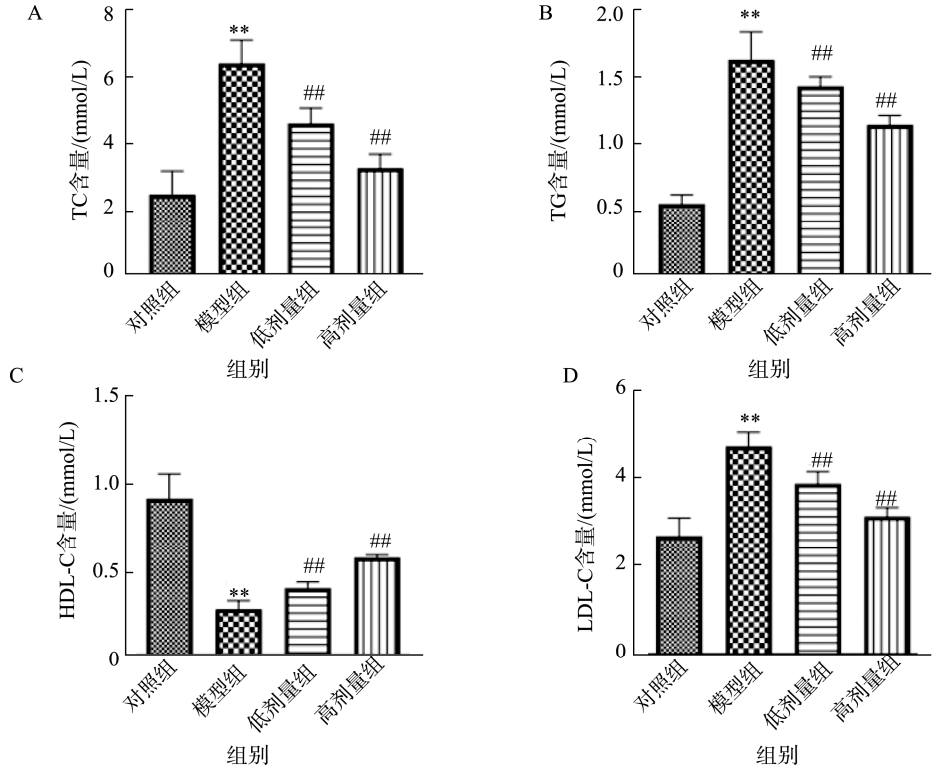


图 4 橙皮苷对 db/db 小鼠血清 LDL-C、HDL-C、TC、TG 水平的影响

Fig.4 Effects of hesperidin on serum LDL-C, HDL-C, TC and TG levels in db/db mice

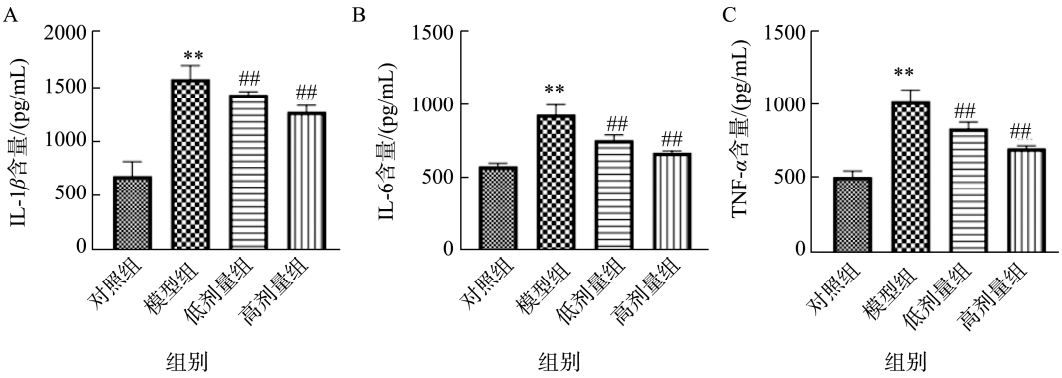


图 5 橙皮苷对 db/db 小鼠血清 IL-6、IL-1β、TNF-α 水平的影响

Fig.5 Effects of hesperidin on serum IL-6, IL-1β and TNF-α levels in db/db mice

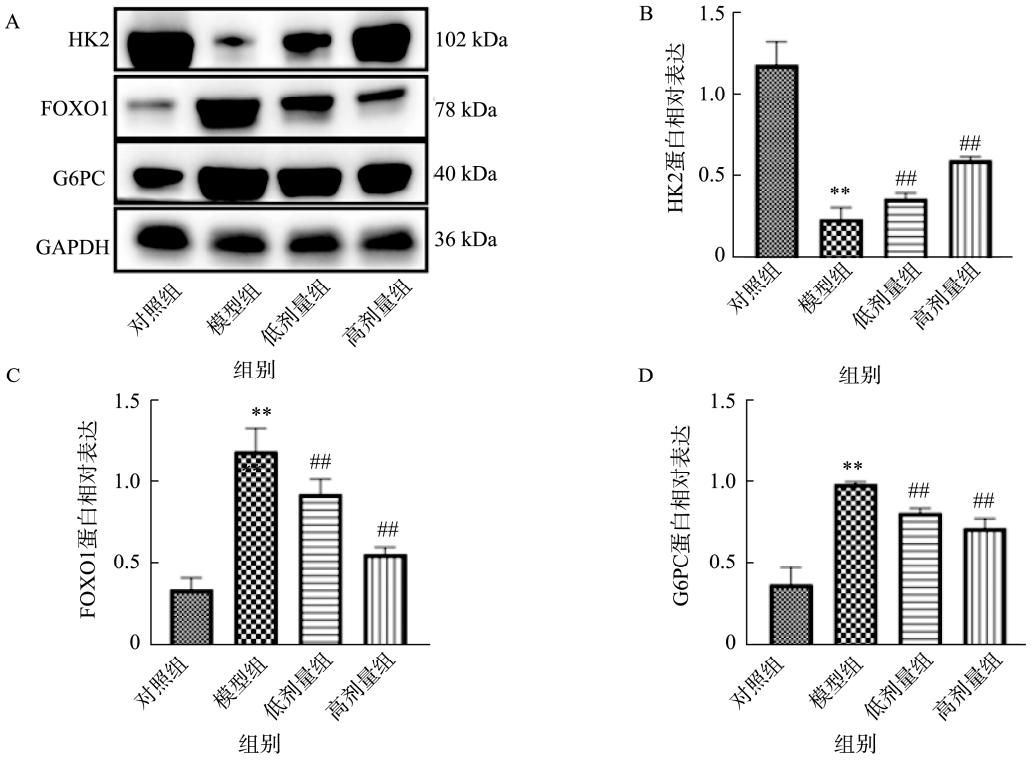


图 6　橙皮苷对 db/db 小鼠肝脏 FOXO1/HK2/G6PC 蛋白表达的影响

Fig.6　Effects of hesperidin on liver FOXO1/HK2/G6PC protein expression in db/db mice

3　讨论与结论

在本研究 db/db 小鼠模型中, 橙皮苷干预能显著改善 db/db 小鼠的体重下降、高血糖状态、肝脏脂质堆积、炎症反应及组织病理损伤, 在分子机制层面发现橙皮苷的肝保护作用与其调控肝脏 FOXO1/HK2/G6PC 信号轴密切相关。实验结果显示, 橙皮苷能有效抑制糖尿病小鼠肝脏中 FOXO1 及其下游糖异生限速酶 G6PC 的蛋白过度表达, 同时上调糖酵解关键酶 HK2 的表达。

2 型糖尿病中的肝脏糖代谢紊乱, 核心在于胰岛素信号通路受损导致的肝糖原合成抑制与糖异生过度激活[16]。作为胰岛素信号的关键下游转录因子, FOXO1 在此过程中扮演了“枢纽”角色。在胰岛素敏感状态下, 活化的 AKT 使 FOXO1 磷酸化并从细胞核转出失活, 从而抑制糖异生基因转录[17–18]。然而, 在胰岛素抵抗环境下, 本研究 db/db 小鼠模型中, AKT 信号减弱导致 FOXO1 去磷酸化并持续核内滞留, 进而驱动 PEPCK 和 G6PC 等糖异生基因的表达, 同时抑制 HK2 糖酵解基因, 最终导致肝脏葡萄糖生成增加[19–20]。本研究结果发现, 模型组小鼠肝脏 HK2 表达下调, FOXO1 与 G6PC 蛋白表达极显著上调(P<0.01), 与经典理论相一致。橙皮苷干预后, 失调状态得到极显著逆转, 这提示橙皮苷改善肝糖代谢的机制可能是改善 FOXO1 的异常活化及其转录活性来实现。

橙皮苷作为柑橘类黄酮的代表性物质, 其改善代谢性疾病的药理活性已被广泛报道, 部分研究集中于其通过激活 AMPK 或 PI3K/AKT 通路来改善全身胰岛素敏感性。本研究聚焦于肝脏糖脂代谢, 深入至 FOXO1/HK2/G6PC 调控轴, 研究发现橙皮苷降糖不仅可能是单纯刺激胰岛素分泌或提高外周胰岛素敏感性, 可即直接改善肝脏内部的糖代谢紊乱。这与 XU 等[21]的研究有类似之处, 其发现另一种黄酮类化合物可通过调节肝细胞 FOXO1 的亚细胞定位改善糖代谢, 本研究则在 T2DM 动物模型中, 证实了橙皮苷对该通路的调控作用。从应用前景来看, 橙皮苷作为柑橘来源的天然黄酮, 具有较高的安全性和可及性。本研究结果提示, 其不仅可作为辅助降糖的功能性食品成分用于糖尿病前期的营养干预, 更有潜力开发为针对糖尿病性肝病的辅助治疗药物, 弥补当前临床治疗中针对肝脏糖脂代谢紊乱合并炎症状态的治疗缺口。

除此之外, 本研究发现橙皮苷极显著降低了 db/db 小鼠血清中的 TC、TG、LDL-C 水平(P<0.01), 并改善了肝脏脂肪变性。肝脏糖代谢与脂代谢紧密偶联, 共同受胰岛素信号和转录因子网络的调控[22–23]。FOXO1 本身也参与脂质代谢的调节, 能促进脂肪酸氧化相关基因的表达[24–26]。橙皮苷同时改善糖脂代谢紊乱的结果提示, 其作用可能位于一个更上游的、整合性的调控节点。此外, 橙皮苷有效降低了促炎细胞因子 IL-6、IL-1β 和 TNF-α 的水平。慢性低度炎症是胰岛素抵抗和 T2DM 发生发展的关键因素, 这些炎症因子本身可干扰胰岛素信号, 加剧 AKT 信号的抑制和 FOXO1 的活化[27–30]。因此, 橙皮苷的抗炎作用可能与其对 FOXO1 通路的调控形成良性循环一方面, 通过减轻炎症间接改善了胰岛素信号

和 FOXO1 的磷酸化状态; 另一方面, 通过直接或间接调节 FOXO1, 可能影响了与炎症相关的下游基因表达。

本研究同时存在局限性。首先, 研究结论基于 db/db 小鼠这一遗传性糖尿病模型, 该模型以瘦素受体缺陷为特征, 其病理生理过程与人类 T2DM 虽有重叠, 但不完全相同。未来需要在饮食诱导的肥胖胰岛素抵抗模型中加以验证。其次, 研究主要从蛋白表达水平证实了橙皮苷对 FOXO1/HK2/G6PC 轴的影响, 但 FOXO1 的活性受其磷酸化、乙酰化等多重翻译后修饰及核质穿梭的精密调控, 本研究为相关性研究, 在细胞或动物水平通过 FOXO1 基因敲低/过表达、或使用特异性抑制剂等手段进行因果验证的研究较少。

综上所述, 本研究证实, 橙皮苷能够有效改善 T2DM 模型小鼠的肝脏糖脂代谢紊乱和炎症状态。其作用机制与调控肝脏 FOXO1/HK2/G6PC 信号通路, 抑制过度糖异生、促进葡萄糖利用密切相关。这些发现为橙皮苷作为潜在的糖尿病及其肝脏并发症的辅助防治策略提供了新的实验依据和理论基础, 进一步凸显了从天然产物中发掘多靶点代谢调节剂的价值。

参考文献

[1] BRUNO SNF, VAITSMAN DS, KUNIGAMI CN, *et al*. Influence of the distillation processes from Rio de Janeiro in the ethyl carbamate formation in Brazilian sugar cane spirits [J]. Food Chemistry, 2007, 104(4): 1345–1352.

[2] MILENKOVIC T, BOZHINOVSKA N, MACUT D, *et al*. Mediterranean diet and type 2 diabetes mellitus: A perpetual inspiration for the scientific world. A review [J]. Nutrients, 2021, 13(4): 1307.

[3] HUSTON J, SCHAFFNER H, LANGLEY L, *et al*. Imeglimin in type 2 diabetes [J]. Drugs of Today, 2022, 58(9): 437–449.

[4] TANASE DM, GOSAV EM, COSTEA CF, *et al*. The intricate relationship between type 2 diabetes mellitus (T2DM), insulin resistance (IR), and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. Journal of Diabetes Research, 2020, 2020: 3920196.

[5] GUO T, YAN W, CUI X, *et al*. Liraglutide attenuates type 2 diabetes mellitus-associated non-alcoholic fatty liver disease by activating AMPK/ACC signaling and inhibiting ferroptosis [J]. Molecular Medicine, 2023, 29(1): 132.

[6] GRANDER C, GRABHERR F, TILG H. Non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiological concepts and treatment options [J]. Cardiovascular Research, 2023, 119(9): 1787–1798.

[7] TEANEY NA, CYR NE. FoxO1 as a tissue-specific therapeutic target for type 2 diabetes [J]. Frontiers in Endocrinology, 2023, 14: 1286838.

[8] BENCHOULA K, ARYA A, PARHAR IS, *et al*. FoxO1 signaling as a therapeutic target for type 2 diabetes and obesity [J]. European Journal of Pharmacology, 2021, 891: 173758.

[9] WEN Y, ZHANG X, LIU H, *et al*. SGLT2 inhibitor downregulates ANGPTL4 to mitigate pathological aging of cardiomyocytes induced by type 2 diabetes [J]. Cardiovascular Diabetology, 2024, 23(1): 430.

[10] PENG CY, XIE QY, XIE X, *et al*. Extraction, phytochemicals characterization, *in vivo* and *in vitro* anti-diabetic ability of non-extractable polyphenols from Undaria pinnatifida [J]. Food Research International, 2024, 196: 115021.

[11] PAN Q, AI W, CHEN Y, *et al*. CHIP mediates glucagon action on hepatic glucose production via regulating Smad3 ubiquitination [J]. Diabetes, Obesity & Metabolism, 2025, 27(8): 4499–4510.

[12] ZHANG X, ZHANG Y, SHI Y, *et al*. Kidney Gastrin/CCKBR attenuates type 2 diabetes mellitus by inhibiting SGLT2-mediated glucose reabsorption through Erk/NF-κB signaling pathway [J]. Diabetes & Metabolism Journal, 2025, 49(2): 194–209.

[13] PYRZYNSKA K. Hesperidin: A review on extraction methods, stability and biological activities [J]. Nutrients, 2022, 14(12): 2387.

[14] PARK HY, YU JH. Hesperidin enhances intestinal barrier function in Caco-2 cell monolayers via AMPK-mediated tight junction-related proteins [J]. FEBS Open Biology, 2023, 13(3): 532–544.

[15] WU L, WANG J, YAN Y, *et al*. Hesperidin attenuates lipopolysaccharide-induced endometritis by inhibiting mitochondrial oxidative stress via activating the AMPK/PGC-1α signalling pathway [J]. European Journal of Pharmacology, 2025, 1005: 178100.

[16] BARROSO E, JURADO-AGUILAR J, WAHLI W, *et al*. Increased hepatic gluconeogenesis and type 2 diabetes mellitus [J]. Trends in Endocrinology and Metabolism, 2024, 35(12): 1062–1077.

[17] SUN X, CAO Z, MA Y, *et al*. Resveratrol attenuates dapagliflozin-induced renal gluconeogenesis via activating the PI3K/Akt pathway and suppressing the FoxO1 pathway in type 2 diabetes [J]. Food & Function, 2021, 12(3): 1207–1218.

[18] LU Y, HUANG R, SUN Z, *et al*. A bovine milk-derived peptide ameliorates pancreatic β-cell dedifferentiation through PI3K/Akt/FOXO1 signaling in type 2 diabetes [J]. Food & Function, 2023, 14(17): 8018–8029.

[19] YANG B, YANG R, ZHANG X, *et al*. Hovenia dulcis (Guaizao) polysaccharide ameliorates hyperglycemia through multiple signaling pathways in rats with type 2 diabetes mellitus [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2025, 285: 138338.

[20] SIRA J, ZHANG X, GAO L, *et al*. Effects of inorganic arsenic on type 2 diabetes mellitus *in vivo*: The roles and mechanisms of miRNAs [J]. Biological Trace Element Research, 2024, 202(1): 111–121.

[21] XU C, WANG S, MENG D, *et al*. Neuregulin1 ameliorates metabolic dysfunction-associated fatty liver disease via the ERK/SIRT1 signaling pathways [J]. BMC gastroenterology, 2025, 25(1): 47.

[22] HENGIST A, DAVIES RG, WALHIN JP, *et al*. Ketogenic diet but not free-sugar restriction alters glucose tolerance, lipid metabolism, peripheral tissue phenotype, and gut microbiome: RCT [J]. Cell Reports Medicine, 2024, 5(8): 101667.

[23] MU J, GUO X, ZHOU Y, *et al*. The effects of probiotics/synbiotics on glucose and lipid metabolism in women with gestational diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Nutrients, 2023, 15(6): 1375.

[24] XU Y, WANG M, LUO Y, *et al*. PPARα is one of the key targets for dendrobine to improve hepatic steatosis in NAFLD [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2024, 323: 117684.

[25] CHEN S, LU Z, JIA H, *et al*. Hepatocyte-specific mas activation enhances lipophagy and fatty acid oxidation to protect against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice [J]. Journal of Hepatology, 2023, 78(3): 543–557.

[26] CHENG J, YANG S, SHOU D, *et al*. FOXO1 induced fatty acid oxidation in hepatic cells by targeting ALDH1L2 [J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2024, 39(10): 2197–2207.

[27] YEUNG YT, AZIZ F, GUERRERO-CASTILLA A, *et al*. Signaling pathways in inflammation and anti-inflammatory therapies [J]. Current Pharmaceutical Design, 2018, 24(14): 1449–1484.

[28] AHMED A, JOSEPH AM, ZHOU J, *et al*. CTLA-4-expressing ILC3s restrain interleukin-23-mediated inflammation [J]. Nature, 2024, 630(8018): 976–983.

[29] YAN J, ZHOU L, LIU M, *et al*. Single-cell analysis reveals insights into epithelial abnormalities in ovarian endometriosis [J]. Cell Reports, 2024, 43(3): 113716.

[30] YANG Y, SONG L, YU L, *et al*. H4K12 lactylation potentiates mitochondrial oxidative stress via the Foxo1 pathway in diabetes-induced cognitive impairment [J]. Journal of Advanced Research, 2025, 78: 391–407.

(责任编辑: 蔡世佳 安香玉)