钟诚, 吴宇箫, 方益虹, 等. 广佛手多糖体外发酵降解物促 NCI-H716 细胞分泌 GLP-1 的作用及机制 [J]. 食品工业科技, 2026, 47(15): 421−429. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025050158

ZHONG Cheng, WU Yuxiao, FANG Yihong, et al. Effects and Mechanisms of Degradation Products of *Citrus medica* var. *sarcodactylis* Polysaccharides in Promoting GLP-1 Secretion from NCI-H716 Cells[J]. Science and Technology of Food Industry, 2026, 47(15): 421−429. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025050158

· 营养与保健 ·

广佛手多糖体外发酵降解物促 NCI-H716 细胞分泌 GLP-1 的作用及机制

钟　诚, 吴宇箫, 方益虹, 周爱梅*

（华南农业大学食品学院, 广东省功能食品活性物重点实验室, 广东广州 510642）

摘　要: 本研究旨在探讨未发酵的广佛手多糖 FCP-2-1（Degradation products of FCP-2-1 from gut microbiota for 0 hours，DFPG-0）及其体外发酵 8 h 的降解物（Degradation products of FCP-2-1 from gut microbiota for 8 hours，DFPG-8）在 NCI-H716 细胞模型中促进胰高血糖素样肽-1（Glucagon-like peptide-1，GLP-1）分泌的作用及其机制。采用 CCK-8 试验确定 DFPG-0 和 DFPG-8 在 50~200 μg/mL 浓度范围内对细胞无毒性作用。随后，选择 50、100 和 200 μg/mL 浓度进行后续实验，评估 DFPG-0 和 DFPG-8 对 GLP-1 分泌、前胰高血糖素原（Preproglucagon，*GCG*）基因表达以及细胞内相关信号分子的影响。实验结果表明，DFPG-0 和 DFPG-8 在 50、100 和 200 μg/mL 浓度下均能显著促进 GLP-1 分泌（$P<0.05$），且 DFPG-8 在相同浓度下的促进作用更为显著，分别提高了 21.79%、10.94% 和 13.19%。在 *GCG* 基因表达方面，DFPG-0 和 DFPG-8 均显著上调 *GCG* 基因的表达（$P<0.05$），且 DFPG-8 在 100 和 200 μg/mL 浓度下的效果分别比 DFPG-0 高出 37.69% 和 80.24%。此外，两者还显著上调了环磷酸腺苷（Cyclic adenosine monophosphate，CAMP）、蛋白激酶 A（Protein kinase A，PKA）、CAMP 直接激活的交换蛋白（Exchange protein activated by CAMP，Epac）、环磷腺苷效应元件结合蛋白（CAMP-response element binding protein，CREB）、尾型同源框-2（Caudal type homeobox-2，Cdx-2）和 GCG 蛋白的表达，并且 DFPG-8 的效果均强于 DFPG-0（$P<0.05$），分别提高了 39.17%、39.41%、139.40%、45.16%、93.13% 和 45.34%。上述结果说明，DFPG-0 和 DFPG-8 均具有促进细胞 GLP-1 分泌和提高 *GCG* 基因 mRNA 表达的作用，同时能显著上调 CAMP、PKA、Epac、CREB、Cdx-2 和 GCG 蛋白表达，说明广佛手多糖的体外降血糖机制可能是通过激活 CAMP/PKA/GCG 和 CAMP/Epac/GCG 通路，促进 GLP-1 的合成和分泌，从而发挥降血糖作用，并且体外发酵降解物的效果更为显著。

关键词: 广佛手多糖（FCP-2-1）, 体外发酵降解物, 糖尿病, GLP-1

中图分类号: R151.4+1　　**文献标识码:** A　　**文章编号:** 1002−0306(2026)15−0421−09

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2025050158

本文网刊:

Effects and Mechanisms of Degradation Products of *Citrus medica* var. *sarcodactylis* Polysaccharides in Promoting GLP-1 Secretion from NCI-H716 Cells

ZHONG Cheng，WU Yuxiao，FANG Yihong，ZHOU Aimei*

（Guangdong Provincial Key Laboratory of Nutraceuticals and Functional Foods, College of Food Science, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, China）

Abstract: The research was designed to examine how the unfermented FCP-2-1 (DFPG-0) and its degradation products after 8 h of *in vitro* fermentation (DFPG-8) stimulated GLP-1 secretion and to elucidate the underlying mechanisms using

收稿日期: 2025−05−19

基金项目: 广东省自然科学基金（2023A1515011068）。

作者简介: 钟诚（1999−）, 男, 硕士研究生, 研究方向: 功能食品开发与评价, E-mail: z17820688131@163.com。

*** 通信作者:** 周爱梅（1971−）, 女, 博士, 教授, 研究方向: 食品化学与功能食品活性物、农产品与水产品深加工与综合利用, E-mail: zhouam@scau.edu.cn。

the NCI-H716 cell model. The CCK-8 test verified that DFPG-0 and DFPG-8 were non-toxic to NCI-H716 cells within the 50~200 μg/mL concentration range. Thereafter, the study employed 50, 100, and 200 μg/mL doses in subsequent assays to assess how DFPG-0 and DFPG-8 affected GLP-1 release, *GCG* gene mRNA levels, and key intracellular signaling factors. Experimental data revealed that both DFPG-0 and DFPG-8 markedly enhanced GLP-1 secretion at 50~200 μg/mL (P<0.05), with DFPG-8 demonstrating superior efficacy at the same doses, elevating GLP-1 levels by 21.79%, 10.94%, and 13.19%. In terms of *GCG* expression, both DFPG-0 and DFPG-8 significantly raised mRNA levels (P<0.05), with DFPG-8 outperforming DFPG-0 at 100 and 200 μg/mL by 37.69% and 80.24%, respectively. Furthermore, DFPG-0 and DFPG-8 both markedly enhanced the expression of CAMP, PKA, Epac, CREB, Cdx-2, and GCG proteins (P<0.05), and DFPG-8 showed superior potency compared to DFPG-0, elevating each marker by 39.17%, 39.41%, 139.40%, 45.16%, 93.13%, and 45.34%. Collectively, the results showed that DFPG-0 and DFPG-8 each facilitated GLP-1 secretion and elevated *GCG* gene expression, concurrently upregulating CAMP, PKA, Epac, CREB, Cdx-2, and GCG proteins, indicating that FCP-2-1's *in vitro* glucose-lowering action was mediated via activation of the CAMP/PKA/GCG and CAMP/Epac/GCG cascades to drive GLP-1 production and secretion, with the fermented degradation products exerting a more pronounced effect.

Key words: polysaccharide of *Citrus medica* var. *sarcodactylis* (FCP-2-1); *in vitro* fermentation degradation products; diabetes; GLP-1

佛手(*Citrus medica* var. *sarcodactylis*)为芸香科柑橘属的一种药食两用植物,根据不同产地可分为广佛手、川佛手、闽佛手和金佛手等,其中广佛手生长快、果形大、品质好、产量高,含有多糖、精油、黄酮等活性成分,具有独特的优势[1]。多糖为广佛手的主要活性成分之一,其具有广泛的生物活性,如降血糖、抗氧化、抗肿瘤和免疫调节等[2−3],并因其毒副作用小而受到研究者们的青睐[4]。

糖尿病是以高血糖为特征的代谢性疾病,临床上可以根据不同的病理机制将糖尿病主要分为Ⅰ型糖尿病(Type 1 diabetes mellitus, T1DM)、Ⅱ型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)和妊娠糖尿病(Gestational diabetes mellitus, GDM)[5]。其中,T2DM 更为常见,它是由胰岛素抵抗和胰腺 β 细胞功能不足引起[6]。糖尿病的危害主要来自长期的高血糖状态,可导致多个器官和系统的损害,如糖尿病患者容易发生高血压、动脉硬化、冠心病等心血管疾病,导致中风、心脏病等严重后果[7]。糖尿病的治疗包括综合的生活方式管理和药物治疗。生活方式管理主要包括科学饮食、规律运动、控制体重以及戒烟限酒[8]。根据糖尿病类型和个体病情,选择不同的药物治疗。T1DM 主要通过补充胰岛素,如胰岛素泵持续皮下注射胰岛素,模拟生理分泌[9]。T2DM 则可通过口服降糖药进行治疗,如双胍类、磺脲类、二肽基肽酶 4 抑制剂和钠葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂[10]。此外,胰高血糖素样肽-1(Glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂可缓解高血糖病症[11]。然而,药物治疗可能会产生一定的副作用,如二甲双胍可能会导致机体胃肠道不适、乳酸中毒和维生素 B12 缺乏等;格列本脲可能会导致机体出现低血糖、体重增加和肠道不适等[12−13]。

GLP-1 是一种由肠道分泌的肠促胰素,是一种重要的代谢调节因子,主要由肠道 L 细胞中的前胰高血糖素原(Preproglucagon, GCG)转化而来[14]。机体 GLP-1 的分泌主要受到以下因素的刺激,如进食高糖高脂食物、碳水化合物、蛋白质和脂肪等营养素[15]。GLP-1 分泌进入血液后,迅速发挥作用,尤其是在进食后迅速增加其血浆浓度,此外还可以与其他肠道激素共同作用来调节餐后血糖[16]。GLP-1 改善糖尿病的作用主要包括促进胰岛素分泌、延缓胃排空、控制食欲和改善 β 细胞功能[17]。

多糖发挥活性的作用部位主要是肠道[18]。多糖在肠道中与肠道菌群发生相互作用。一方面,多糖有助于益生菌的增殖并改善肠道的微生物多样性[19];另一方面,肠道微生物会发酵多糖产生不同的代谢产物,例如乙酸、丙酸和丁酸等短链脂肪酸(Short chain fatty acids, SCFAs),同时也将多糖降解[20]。目前,SCFAs 的活性已经被证实,它可调节食欲、能量代谢和血糖平衡[21]。不同结构的多糖发挥降血糖的活性存在差异,但所有多糖被肠道菌群利用后均能产生 SCFAs,且产生的 SCFAs 的种类基本相同,只是含量上有所差异[22]。然而,对于具有某些特定结构的多糖来说,其降血糖的作用可能不仅受 SCFAs 的影响,还有多糖降解物的作用。研究表明,多糖经肠道菌群酵解后,相比原本的多糖具有更好的生物活性。如罗游[23] 研究表明,经微生物固态发酵 7 d 后的番石榴叶多糖平均分子量有所降低,其抗氧化活性和抑制 α-葡萄糖苷酶活性比未发酵前的活性要强。李煜[24] 研究表明,魔芋葡甘聚糖经体外人肠道菌群发酵,其产丁酸量和产戊酸量均有显著的提高,可增加乳杆菌属丰度,并且分子量越低的魔芋葡甘聚糖促进乳杆菌属增殖的效果越好。对于促 GLP-1 分泌来说,研究表明,分子量更低的糖类物质更能促进 GLP-1 的分泌,且低聚糖在改善胰岛素抵抗中发挥重要作用[25]。例如,杨艳燕等[26] 研究发现,魔芋低聚糖可以显著降低糖尿病小鼠的血糖值,并提示其具有与盐酸双胍片类降糖药物相同的作用;朱巧玲等[27] 研究证实,桑枝低聚糖能够通过改善氧化应激水平、改善胰岛素抵抗和调节肠道菌群等途径降低糖尿病小鼠血糖,缓解糖尿病小鼠消瘦的状况,修复结肠与肾脏损伤。因

此，肠道菌群降解多糖形成的多糖降解物可能是多糖促进 GLP-1 分泌的重要物质基础。但是目前关于多糖降解物促进 GLP-1 分泌的作用及机制的研究鲜见报道。

本课题组前期从广佛手中分离纯化获得一种纯度较高的新型广佛手多糖(FCP-2-1)，研究发现 FCP-2-1 具有促进小鼠血清 GLP-1 含量提高，从而缓解 T2DM 的作用[28]，但具体机制尚未清楚。并且在 FCP-2-1 的体外模拟发酵的研究中发现，FCP-2-1 体外发酵 8 h 的降解物(Degradation products of FCP-2-1 from gut microbiota for 8 hours, DFPG-8)比未体外发酵的 FCP-2-1(Degradation products of FCP-2-1 from gut microbiota for 0 hours, DFPG-0)具有更强的 α-淀粉酶和 α-葡萄糖苷酶抑制作用[29]，提示经体外发酵的 FCP-2-1 可能具有更强的降血糖和促进 GLP-1 分泌的作用，但仍需通过细胞模型进一步探究。基于此，本研究采用 NCI-H716 细胞模型，通过 CCK-8 法测定 DFPG-0 和 DFPG-8 对细胞的毒性作用，通过 ELISA 法测定 DFPG-0 和 DFPG-8 对细胞分泌 GLP-1 的影响，通过 RT-QPCR 法测定 DFPG-0 和 DFPG-8 对细胞 *GCG* 基因表达的影响，并通过 Western Blot 法测定 DFPG-0 和 DFPG-8 对细胞环磷酸腺苷(Cyclic adenosine monophosphate, CAMP)、蛋白激酶 A(Protein kinase A, PKA)、CAMP 直接激活的交换蛋白(Exchange protein activated by CAMP, Epac)、环磷腺苷效应元件结合蛋白(CAMP-response element binding protein, CREB)、尾型同源框-2(Caudal type homeobox-2, Cdx-2)和 GCG 蛋白表达的影响，为阐明广佛手多糖的降血糖活性及其开发利用提供有益参考。

1　材料与方法

1.1　材料与仪器

广佛手　广东展翠食品股份有限公司提供；广佛手多糖(FCP-2-1)　实验室自制[30]；1640 基础培养基　美国 Thermo Fisher；DMEM 基础培养基、磷酸缓冲液(Phosphate buffer saline, PBS)　美国 Gibco；胎牛血清　美国 Sigma；青/链霉素　美国 Sigma 100×；细胞冻存液　苏州新赛美生物科技有限公司；二甲双胍(Metformin, Met)、CCK-8 试剂盒　上海麦克林生化科技有限公司；人 GLP-1 试剂盒　武汉华美生物工程有限公司；RC122 试剂盒、R223 试剂盒、Q711 试剂盒　南京诺维赞生物科技有限公司；CAMP、PKA、Epac、CREB、Cdx-2、GCG 蛋白　上海艾博抗贸易有限公司；NCI-H716 细胞　美国模式培养物保藏所。

CCL-1708-8 CO_2 培养箱　新加坡 ESCO；2030i 生物安全柜　美国 Thermo Fisher；XSP-15C 倒置显微镜　上海长方光学仪器有限公司；TGL-16B 高速台式离心机　上海安亭科学仪器厂；CFX Connect 实时荧光定量 PCR 仪　美国 BIO-RAD 公司；DYY-6C 电泳仪、DYCZ-40D 转膜仪　北京六一生物科技有限公司。

1.2　实验方法

1.2.1　DFPG-0 和 DFPG-8 制备　DFPG-0：将菌群接种液与培养基在厌氧管混合均匀(1∶9)，加入 FCP-2-1 并使其浓度为 10 mg/mL，在 37 ℃ 培养箱中培养 0 h，发酵液过 0.22 μm 滤膜，加入 4 倍体积乙醇，4 ℃ 放置 24 h，取沉淀，冻干得 DFPG-0。

DFPG-8：参考 DFPG-0，培养 8 h，发酵液过 0.22 μm 滤膜，加入 4 倍体积乙醇，4 ℃ 放置 24 h，取沉淀，冻干得 DFPG-8。具体实验方法参考本课题组前期研究[29]。

1.2.2　培养基配制　1640 完全培养基：1640 基础培养基∶胎牛血清∶青/链霉素=89∶9∶1。

DMEM 完全培养基：DMEM 基础培养基∶胎牛血清∶青/链霉素=89∶9∶1。

1.2.3　NCI-H716 细胞培养　参考 Yang 等[31] 方法并稍作修改。

复苏：取储液氮罐中 NCI-H716 细胞冻存管，转移至−80 ℃ 冰箱，放置数分钟使残留液氮挥发。将冻存管迅速浸入 37 ℃ 水浴锅中，左右晃动冻存管，当管中结晶基本融化至剩余约 2 mm 直径的冰晶时停止水浴。将细胞与 5 mL 1640 完全培养基于 15 mL 离心管混合，离心后弃去上清(1000 r/min, 3 min)。加入 1640 完全培养基，轻柔吹打细胞沉淀，充分混匀。将细胞接种至 T 25 培养瓶中，1640 完全培养基总量为 6 mL。摇匀细胞，在倒置显微镜下观察，细胞无异常后将培养瓶放入培养箱培养(37 ℃，5% CO_2)。

换液：轻轻吸取培养瓶中的培养基于 15 mL 离心管，剩余 2 mL 培养基，使用移液枪轻柔吹打培养瓶中的培养基，形成细胞悬液。吸取细胞悬液于前述的同一 15 mL 离心管，离心后弃去上清(800 r/min, 3 min)得细胞沉淀。加入 1640 完全培养基于 15 mL 离心管，轻柔吹打，形成均匀的细胞悬液。将细胞接种至 T 25 培养瓶，1640 完全培养基总量为 6 mL。在倒置显微镜下观察，细胞无异常后将培养瓶放入培养箱培养(37 ℃，5% CO_2)。每 2 d 换液或传代。

传代：参考换液方法得细胞沉淀。加入 2 mL 1640 完全培养基于 15 mL 离心管，轻柔吹打，形成均匀的细胞悬液。将细胞悬液平均分到 2~3 个 T 25 培养瓶中，每个培养瓶中的 1640 完全培养基总量为 6 mL。在倒置显微镜下观察，细胞无异常后将培养瓶放入培养箱培养(37 ℃，5% CO_2)。每 2 d 换液或传代。

冻存：参考换液方法获得细胞沉淀，向离心管加入适量 1640 完全培养基得均匀细胞悬液并进行细胞计数。计数完成后，离心弃去上清(1000 r/min, 3 min)，加入冻存液，使细胞密度在 5×10^5~1×10^7 cell/mL 范围内，轻柔吹打，形成细胞悬液，并分装至冻存

管。将冻存管放入程序降温盒，于−80 ℃ 过夜，随后将冻存管放入液氮罐贮存。

1.2.4 NCI-H716 细胞活力试验 参考 Chen 等[32]方法并稍作修改。取对数生长期细胞，使用 DMEM 完全培养基制备细胞悬液，以每孔 2×10^4 个接种于 96 孔板，放置于培养箱中培养 24 h(37 ℃，5% CO_2)。每孔加入由 DMEM 基础培养基配制的 DFPG-0 和 DFPG-8 的样品溶液，使两种样品在板孔中的样品浓度分别为 5、25、50、100、200、400 μg/mL，同时设置空白组，放置于培养箱中培养。24 h 和 48 h 后，每孔加入 CCK-8 试剂(CCK-8 溶液∶培养基=1∶10)，然后在培养箱中孵育 4 h，随后在 450 nm 处测定吸光度，记空白组吸光度为 A_0，样品组吸光度为 A_1，根据以下公式计算存活率。

$$存活率(\%)=\frac{A_1}{A_0}\times100$$

1.2.5 NCI-H716 细胞 GLP-1 分泌测定 参考 Okimura 等[33]方法并稍作修改。取对数生长期细胞，使用 DMEM 完全培养基制备细胞悬液，以每孔 3×10^5 个接种于 24 孔板，在培养箱培养 48 h，观察到细胞已由半悬浮状态转为贴壁状态即可加样。

使用 PBS 分别配制浓度为 50、100 和 200 μg/mL 的 DFPG-0 和 DFPG-8 样品溶液。弃去 24 孔板上清，并加入已配制的各种样品溶液，在培养箱中培养 2 h 后，离心并吸取上清(800 r/min，3 min)至 1.5 mL 离心管。设置 Met 组，为方便对比，浓度采用 DFPG 的中剂量浓度。GLP-1 半衰期较短，需立即使用试剂盒进行测定。

1.2.6 RT-qPCR 法测定 NCI-H716 细胞 *GCG* 基因表达量 参考杨光[34]方法并稍作修改。取对数生长期细胞，使用 DMEM 完全培养基制备细胞悬液，以每孔 6×10^5 个接种于 6 孔板，在培养箱培养 48 h，观察到细胞已由半悬浮状态转为贴壁状态即可加样。使用 DMEM 基础培养基配制浓度为 50、100 和 200 μg/mL 的 DFPG-0 和 DFPG-8 样品溶液。弃去 6 孔板上清，每孔对应加入各浓度的 DFPG-0 和 DFPG-8 样品溶液，在培养箱中培养 24 h 后，离心并吸取上清(800 r/min，3 min)至 1.5 mL 离心管，收集细胞。设置 Met 组，浓度采用 DFPG 的中剂量浓度。根据总 RNA 提取试剂盒(RC112)提取细胞总 RNA。通过 Nanodrop 测定 RNA 纯度在 1.9~2.1 间即可，立即进行后续实验或放置于−80 ℃ 暂时保存。根据逆转录试剂盒(R223)对所提取的细胞总 RNA 进行逆转录，得 cDNA，立即进行后续实验或放置于−80 ℃ 暂时保存。根据 qPCR 试剂盒(Q711)，每管加入 10 μL SYBR qPCR Mix、0.4 μL Primer 1 和 Primer 2、1 μL cDNA 以及 8.2 μL ddH_2O，使用 qPCR 仪进行扩增。以相对定量的方法 $2^{-\triangle\triangle Ct}$ 计算 *GCG* 基因表达量。所设计引物[35]如表 1 所示。

表 1 引物设计表

Table 1 Primer design chart

基因	Primer 1 (Forward)	Primer 2 (Reverse)
GCG	GTAATGCTGGTAC AAGGCAG	TTATAAAGTCCC TGGCGGCA
GAPDH (内参基因)	CCACCCATGGCAAAT TCCATGGCA	TCTAGACGGCAGGTC AGGTCCACC

1.2.7 Western Blot 法测定 NCI-H716 细胞 GCG 相关蛋白表达量 取对数生长期细胞，使用 DMEM 完全培养基制备细胞悬液，以每孔 6×10^5 个接种于 6 孔板，在培养箱培养 48 h，观察到细胞已由半悬浮状态转为贴壁状态即可加样。使用 DMEM 基础培养基配制浓度为 200 μg/mL 的 DFPG-0 和 DFPG-8 样品溶液。弃去 6 孔板上清，每孔对应加入 DFPG-0 和 DFPG-8 样品溶液，在培养箱中培养 24 h 后，离心并吸取上清(800 r/min，3 min)至 1.5 mL 离心管，收集细胞。对各组细胞进行总蛋白提取、蛋白浓度测定和 Western Blot 试验，方法参考杨玉洁[28]并稍作修改。

1.3 数据处理

实验结果以均值±标准差表示，使用 Origin 2024 和 Graphpad prism 8 进行作图和数据分析，$P<0.05$ 为差异显著，所有结果平行测定 3 次。

2 结果与分析

2.1 NCI-H716 细胞形态

NCI-H716 细胞是一种源自人结肠腺癌的肠内分泌细胞系，具有独特的生理功能和细胞学特征[36]。该细胞在高糖环境可促进其代谢活动和增殖能力，同时通过激活 CAMP 相关信号通路，进一步上调 GLP-1 的分泌[37]。如图 1 所示，该细胞呈现典型上皮细胞特征，包括极性分布和紧密连接结构，悬浮聚团或半贴壁生长[38]。

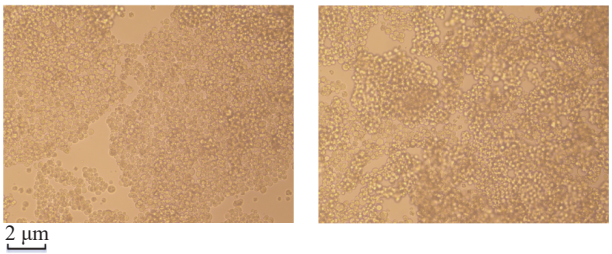


图 1 倒置显微镜下的 NCI-H716 细胞(500×)

Fig.1 NCI-H716 cells under inverted microscope (500×)

2.2 DFPG 对 NCI-H716 细胞活力的影响

CCK-8 实验是一种基于比色法的细胞活性检测技术，其核心意义在于通过量化活细胞线粒体脱氢酶的代谢活性，快速、灵敏地评估细胞增殖、毒性或药物效应[39]。如图 2 所示，作用 24 h，DFPG-8 在浓度小于 200 μg/mL 时，细胞存活率均大于 100%，说明 DFPG-8 在该浓度范围对细胞无毒性作用；当浓度为 50 和 100 μg/mL 时对细胞具有增殖作用，细胞存

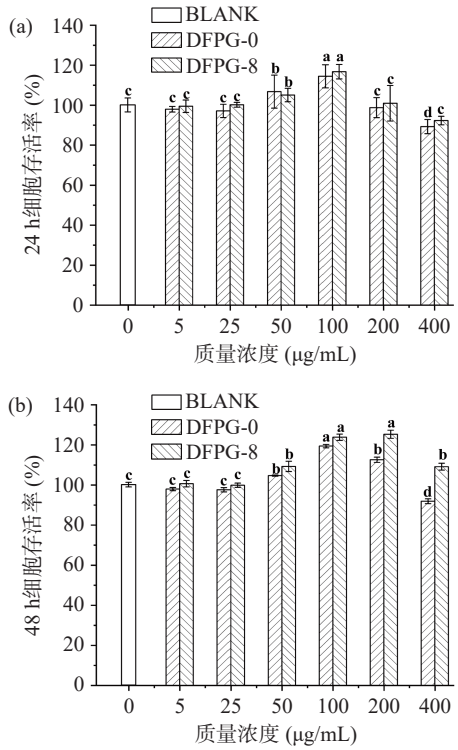


图 2　DFPG 对 NCI-H716 细胞活力的影响

Fig.2　Effect of DFPG on the viability of NCI-H716 cells

注：(a)24 h；(b)48 h；不同字母表示不同组间具有显著差异，$P<0.05$，图 3、图 4 同。

活率分别为 105.08% 和 116.76%。作用 48 h，DFPG-8 在浓度为 50、100 和 200 μg/mL 时对细胞具有增殖作用，细胞存活率分别为 109.31%、123.87% 和 125.35%，DFPG-0 也有类似效果。然而 DFPG-0 在 400 μg/mL 抑制细胞增殖，在 24 h 和 48 h 细胞存活率分别为 89.29% 和 91.92%。当浓度小于 100 μg/mL 时，DFPG-0 和 DFPG-8 均能促进细胞增殖，细胞存活逐步升高；当浓度大于 100 μg/mL 时，DFPG-0 和 DFPG-8 促进细胞增殖作用逐步下降，且当浓度为 400 μg/mL 时，DFPG-0 抑制细胞生长，因此，后续实验浓度选择 50、100、200 μg/mL，Met 则采用 100 μg/mL。

2.3　DFPG 对 NCI-H716 细胞分泌 GLP-1 的影响

如图 3 所示，BLANK 组的 GLP-1 分泌量为 17.85 ng/mL。与 BLANK 组相比，Met、DFPG-0(50、100 和 200 μg/mL)和 DFPG-8(50、100 和 200 μg/mL)组的 GLP-1 分泌量都显著升高($P<0.05$)，分别提高了 52.35%、55.17%、91.20%、89.15%、88.78%、112.12% 和 114.10%。与 Met 组相比，DFPG-0(100 和 200 μg/mL)组和 DFPG-8(50、100 和 200 μg/mL)都能显著提高 GLP-1 的分泌量($P<0.05$)，分别提高了 25.49%、24.14%、23.90%、39.24% 和 40.52%。与 DFPG-0 相比，当浓度相同时，浓度为 50、100 和 200 μg/mL 的 DFPG-8 能显著提高 GLP-1 分泌量($P<0.05$)，分别提高了 21.79%、10.94% 和 13.19%。DFPG-0 主要成分是分子量为 1.503×10^4 Da 的多糖，其单糖组成为阿拉伯糖、半乳糖、半乳糖醛酸(摩尔比，0.342∶0.280∶0.276)；降解产物 DFPG-8 的分子量为 1891 Da，其单糖组成为阿拉伯糖、半乳糖、半乳糖醛酸、鼠李糖(摩尔比，0.117∶0.208∶0.326∶0.123)，经体外发酵后的广佛手多糖具有更强的促 L 细胞分泌 GLP-1 的作用。研究表明，多糖及其降解物具有促进细胞分泌 GLP-1 的作用，田巧基等[40]研究发现，海藻糖、赤藓糖醇、山梨糖醇、木糖醇、异麦芽糖醇和 L-阿拉伯糖均可通过激活甜味剂受体信号通路，促进 NCI-H716 细胞分泌 GLP-1。本研究中 DFPG-0 和 DFPG-8 同样具有促进 NCI-H716 细胞分泌 GLP-1 的作用，分子量小、半乳糖醛酸含量高的 DFPG 可能通过甜味剂受体信号通路促进细胞分泌 GLP-1，具体机制则需通过 RT-qPCR 和 Western Blot 进一步探究。

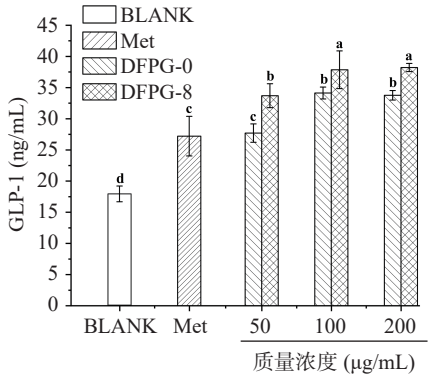


图 3　DFPG 对 NCI-H716 细胞分泌 GLP-1 的影响

Fig.3　Effect of DFPG on GLP-1 secretion by NCI-H716 cells

2.4　DFPG 对 NCI-H716 细胞 *GCG* 基因表达量的影响

GCG 基因编码胰高血糖素原，其表达产物通过组织特异性翻译后加工形成不同激素[41]。在肠道 L 细胞中，胰高血糖素原则被激素原转化酶 1/3 剪切生成 GLP-1，后者作为肠促胰素，通过葡萄糖依赖性方式刺激胰岛素分泌、抑制胰高血糖素释放，并延缓胃排空[42]。如图 4 所示，与 BLANK 组相比，Met、DFPG-0(50、100 和 200 μg/mL)和 DFPG-8(50、100 和 200 μg/mL)组的 *GCG* 基因表达量都显著升高

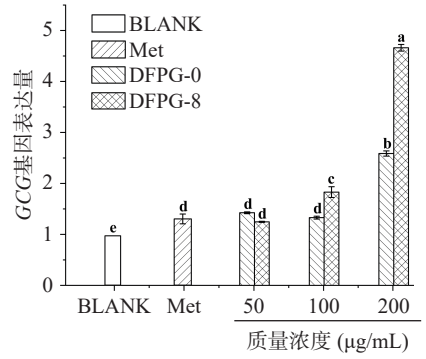


图 4　DFPG 对 NCI-H716 细胞 *GCG* 基因表达量的影响

Fig.4　Effect of DFPG on *GCG* gene expression in NCI-H716 cells

（P<0.05），分别提高了 34.31%、41.94%、32.38%、157.78%、24.19%、82.27% 和 364.63%。与 Met 组相比，浓度为 200 μg/mL 的 DFPG-0 与 100 和 200 μg/mL 的 DFPG-8 都能显著提高 *GCG* 基因表达量（P<0.05），分别提高了 91.92%、35.71% 和 245.94%。与 DFPG-0 相比，当浓度相同时，浓度为 100 和 200 μg/mL 的 DFPG-8 能显著提高 *GCG* 基因表达量（P<0.05），分别提高了 37.69% 和 80.24%，研究表明，生物活性物具有促进细胞表达 *GCG* 基因的作用。例如，马丽[43] 研究发现，黄连素可通过上调 Bcl-2/Bcl-xl 蛋白并下调 Bax/Bad 蛋白，改善细胞存活状态，间接促进 NCI-H716 细胞 *GCG* 基因的表达。枸杞多糖 LBP[44] 可通过诱导 *β*-catenin 核转位，增强 *β*-catenin 与转录因子 TCF7L2 的结合能力，激活下游基因转录，促进 *GCG* 基因的表达，并且，LBP 还可通过激活 CAMP/Epac 信号通路，增强 *GCG* 基因的表达。本研究中，DFPG-0 和 DFPG-8 均能促进细胞 *GCG* 基因表达，并且 DFPG-8 的作用更强。降解物 DFPG-8 的分子量更低，因此其分子氢键作用弱，产生更多的游离羟基，更有利于发挥活性作用[45]；此外，DFPG-8 具有更高含量的半乳糖醛酸，有研究表明，半乳糖醛酸能明显影响寡糖片段的活性中心[46]，增强活性，这可能是 DFPG-8 能够更强地促进细胞 *GCG* 基因表达的原因。

2.5 DFPG 对 NCI-H716 细胞 GCG 相关蛋白表达量的影响

促进 L 细胞 *GCG* 基因表达的通路主要包括 CAMP/PKA 和 CAMP/Epac 通路[25]。当胞内 CAMP 水平升高时，CAMP 与 PKA 中的 R 亚基结合，PKA 被激活[47]。CREB 是 CAMP/PKA 通路下游的重要效应器。PKA 可磷酸化 CREB 的丝氨酸 133 位点，激活 CREB，被激活的 CREB 可与 GCG 基因启动子区域中上游 180 位置的 CRE1 和 116 位置的 CRE2 结合，启动子区域的染色质结构变得松散，为 RNA 聚合酶 II 及其转录复合体的结合创造有利条件，促进 *GCG* 基因的表达[48]。当 CAMP、PKA 和 CREB 表达量降低时，CAMP/PKA 通路受抑制，*GCG* 基因的表达也受抑制。CAMP/Epac 通路是独立于 PKA 的另一条信号分支，可通过激活 Rap1，间接激活 CREB，促进 *GCG* 基因的表达[49]。Cdx-2 则是一种同源框转录因子，广泛表达于肠道上皮细胞中，特别是在结肠细胞，其可与 *GCG* 基因启动子 G1 原件的近端 AT 富集区结合，驱动 *GCG* 基因的表达[50]。Epac 则可通过磷酸化激活 Akt，间接上调 Cdx-2 的表达[51]。

如图 5 所示，与 BLANK 组相比，DFPG-0 可促进 CAMP、PKA、Epac、CREB、Cdx-2 和 GCG 蛋白表达（P<0.05），分别提高了 69.62%、53.50%、

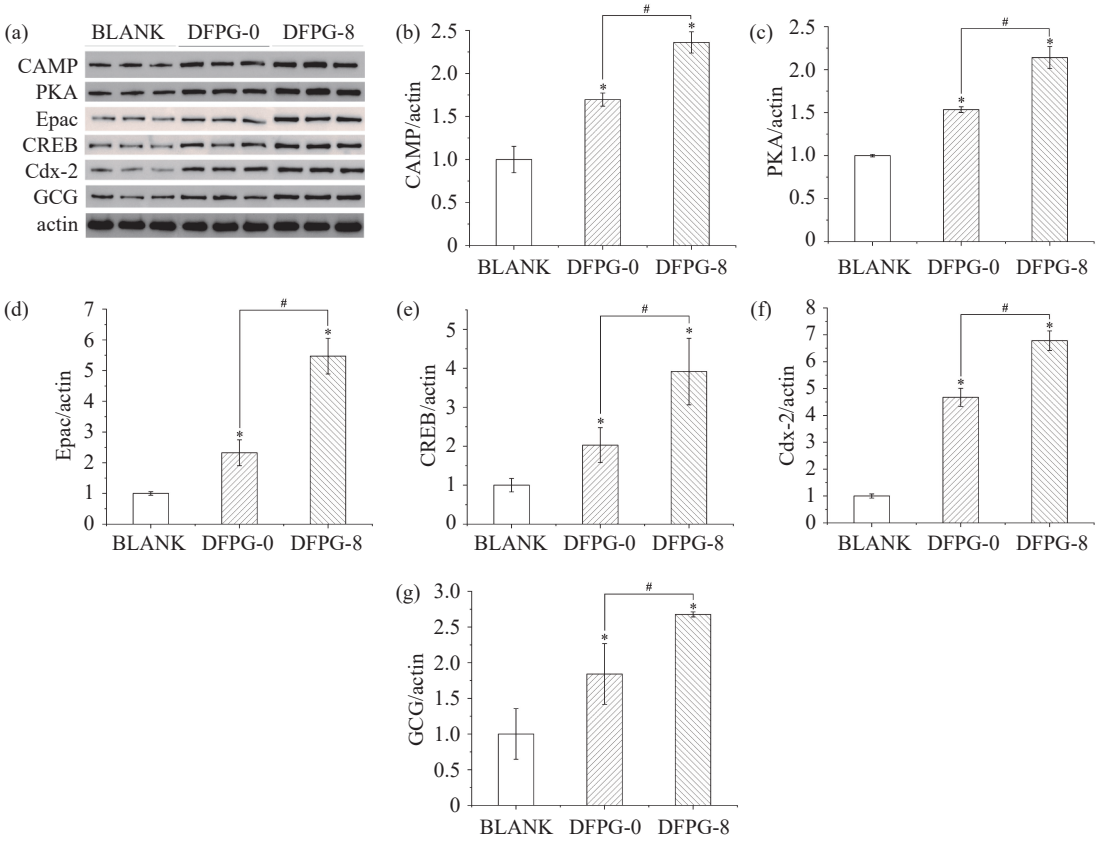


图 5 DFPG 对 NCI-H716 细胞 GCG 相关蛋白表达量的影响

Fig.5 Effect of DFPG on the expression of GCG-related proteins in NCI-H716 cells

注：(a)蛋白条带；(b)CAMP；(c)PKA；(d)Epac；(e)CREB；(f)Cdx-2；(g)GCG；*表示与 BLANK 组相比具有显著差异，P<0.05；#表示与 DFPG-0 组相比具有显著差异，P<0.05。

132.42%、367.18%、102.82%、84.11%；DFPG-8 也可显著提高 CAMP、PKA、Epac、CREB、Cdx-2 和 GCG 蛋白表达（$P<0.05$），分别提高了 136.07%、114.01%、447.12%、578.17%、291.71% 和 167.59%。与 DFPG-0 相比，DFPG-8 促进 CAMP、PKA、Epac、CREB、Cdx-2 和 GCG 蛋白表达作用显著提高（$P<0.05$），分别提高了 39.17%、39.41%、139.40%、45.16%、93.13% 和 45.34%。胞内 CAMP 的提高可促进 *GCG* 基因和蛋白的表达，促进 GLP-1 的合成。此外，胞内 CAMP 的提高还可促进细胞的胞吐作用。CAMP 升高导致 PKA 激活，PKA 则将 L 细胞膜上 L 型钙通道的 b2 亚基、KATP 通道的 Kir6.2 和 SUR 1 亚基磷酸化[52]，这增加了 KATP 通道对 ATP 的敏感性，导致 KAPT 通道关闭、细胞膜去极化和 L 型钙通道打开，随后 Ca^{2+}内流，促进 GLP-1 的胞吐作用[53]。并且，当胞内 CAMP 含量升高，其与 Epac 结合并激活 Epac 活性[54]，在 L 细胞中，CAMP 与 Epac 结合，通过 L 型钙通道进入 L 细胞的 Ca^{2+}内流增强，并促进内质网中的兰尼碱受体 Ca^{2+}通道打开，进一步提高胞内 Ca^{2+}水平，增强 GLP-1 的分泌[47]。本研究中，DFPG-0 和 DFPG-8 均能通过促进 CAMP、PKA、Epac、CREB 和 Cdx-2 的表达，提高 *GCG* 基因和蛋白的表达，通过激活 CAMP/PKA/GCG 和 CAMP/Epac/GCG 通路促进细胞合成和分泌 GLP-1，并且体外发酵降解物 DFPG-8 的激活作用更强。

3　结论

本文采用 NCI-H716 细胞模型研究 DFPG-0 和 DFPG-8 的促 GLP-1 分泌的作用和机制。通过 CCK-8 试验确定了 DFPG-0 和 DFPG-8 在 50~200 μg/mL 均对细胞无毒性作用。与 BLANK 组相比，50、100 和 200 μg/mL 的 DFPG-0 和 DFPG-8 均能促进 GLP-1 的分泌，且浓度相同时 DFPG-8 比 DFPG-0 的作用更强。其次，与 BLANK 组相比，50、100 和 200 μg/mL 的 DFPG-0 和 DFPG-8 均能促进 *GCG* 基因 mRNA 的表达，当浓度为 100 和 200 μg/mL 时，DFPG-8 的作用均比 DFPG-0 的作用更强。此外，与 BLANK 组相比，DFPG-0 和 DFPG-8 均能显著提高 CAMP、PKA、Epac、CREB、Cdx-2 和 GCG 蛋白的表达，且浓度相同时 DFPG-8 比 DFPG-0 的作用更强。综上所述，与 DFPG-0 相比，DFPG-8 具有更强的促进 GLP-1 分泌和 *GCG* 基因 mRNA 表达的作用，同时能显著上调 CAMP、PKA、Epac、CREB、Cdx-2 和 GCG 蛋白表达，说明广佛手多糖的体外促 GLP-1 分泌机制可能是通过激活 CAMP/PKA/GCG 和 CAMP/Epac/GCG 通路，促进 GLP-1 的合成和分泌，从而发挥降血糖作用，并且其体外发酵降解物的效果更为显著。本文有助于揭示广佛手多糖的体外降血糖机制，为阐明其降血糖活性及开发利用提供有益参考。

© The Author(s) 2026. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

参考文献

[1] 李春宇，袁贞，佘春洁，等. 佛手化学成分和药理活性的研究进展[J]. 食品与药品，2022，24(2)：187−193. [LI Chunyu, YUAN Zhen, SHE Chunjie, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological actions of *Citri Sarcodactylis* fructus [J]. Food and Drug, 2022, 24(2): 187−193.]

[2] 吴庆华，陆恒，黄宝优. 广佛手特性及栽培技术[J]. 大众科技，2022，24(4)：75−77,47. [WU Qinghua, LU Heng, HUANG Youbao. Characteristics and cultivation techniques of finger citron [J]. Dazhong Keji, 2022, 24(4): 75−77,47.]

[3] 杨玉洁，刘焕，王淑惠，等. 基于酶活力和细胞模型分析广佛手多糖降血糖活性及作用机制[J]. 食品科学，2022，43(23)：149−157. [YANG Yujie, LIU Huan, WANG Shuhui, et al. Hypoglycemic effect and mechanism of polysaccharides from finger citron from Guangdong Province based on enzyme activities and cell model[J]. Food Science, 2022, 43(23): 149−157.]

[4] 彭宝，文瑶，于荣敏，等. 佛手多糖提取、结构表征及生物活性研究进展[J]. 食品与药品，2018，20(3)：236−241. [PENG Bao, WEN Yao, YU Rongmin, et al. Advances in extraction, structure characterization and bioactivities of *Citrus medica* polysaccharide [J]. 2018, 20(3): 236−241.]

[5] JACLYN T, KILBERG M, PINNEY S, et al. Overview of atypical diabetes[J]. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 2020, 49(4): 695−723.

[6] 肖新华. 由特殊类型糖尿病谈未来糖尿病分型[J]. 医学研究杂志，2018，47(6)：1−2. [XIAO Xinhua. Talking about the future of diabetes typing by special type of diabetes[J]. Journal of Medical Research, 2018, 47(6): 1−2.]

[7] BOGDAN V, GRANADO J. Chronic complications of diabetes mellitus[M]. Cambridge, Massachusetts: Academic Press, 2024: 1−10.

[8] 蔡璟浩，周健.《2021 年美国糖尿病学会糖尿病医学诊疗标准》解读[J]. 中国医学前沿杂志，2021，13(2)：13−23. [CAI Jinghao, ZHOU Jian. Interpretation of the American diabetes association standards of medical care in diabetes 2021[J]. Chinese Journal of Frontiers of Medicine, 2021, 13(2): 13−23.]

[9] AZZOUG S, LEVY P, AISSAOUI A. EE339 budget impact analysis of insulin Glargine-300U/Ml (GLA-300) for treatment of T1DM and T2DM in algerian setting[J]. Value in Health, 2022, 25(12): 121.

[10] TORNIO A, NIEMI M, NEUVONEN P, et al. Drug interactions with oral antidiabetic agents: Pharmacokinetic mechanisms and clinical implications[J]. Trends in Pharmacological Sciences, 2012, 33(6): 312−322.

[11] ARTASENSI A, MAZZOLARI A, PEDRETTI A, et al. Obesity and ypye 2 diabetes: adiposopathy as a triggering factor and therapeutic options[J]. Molecules, 2023, 28(7): 3094.

[12] 任婷婷，索丽霞. 二甲双胍胃肠道不耐受的研究进展[J]. 现代药物与临床，2019，34(2)：563−568. [REN Tingting, SUO Lixia. Advances in the study of gastrointestinal intolerance to metformin[J]. Modern Drugs and Clinics, 2019, 34(2): 563−568.]

[13] OUYANG Hong, WU Na. Effects of different glucose-lowering measures on maternal and infant outcomes in pregnant women with gestational diabetes: a network meta-analysis[J]. Diabetes

Therapy, 2021, 12(10): 2715−2753.
[14] 李意, 祝开思. 胰高血糖素样肽-1 及其受体激动剂对 2 型糖尿病患者体重减轻和心血管保护的作用[J]. 中华临床医师杂志, 2014, 14(15): 2833−2836. [LI Yi, ZHU Kaisi. Effect of glucagon-like peptide-1 and its receptor agonists on weight loss and protection of the cardiovascular system for patients with type 2 diabetes[J]. Chinese Journal of Clinical Physicians, 2014, 14(15): 2833−2836.]
[15] AHLKVIST L, VIKMAN J, PACINI G, et al. Synergism by individual macronutrients explains the marked early GLP-1 and islet hormone responses to mixed meal challenge in mice[J]. Regulatory peptides, 2012, 178(1-3): 29−35.
[16] ROVELLA V, RODIA G, DI D F, et al. Association of gut hormones and microbiota with vascular dysfunction in obesity[J]. Nutrients, 2021, 13(2): 613.
[17] KAMRUZZAMAN M, HOROWITZ M, JONES K, et al. Gut-based strategies to reduce postprandial glycaemia in type 2 diabetes[J]. Frontiers in Endocrinology, 2021, 12: 661877.
[18] 杨明琛, 袁梦欣, 陆维, 等. 黄精多糖体外消化特性及对Ⅱ型糖尿病小鼠肠道菌群的调节作用[J]. 现代食品科技, 2021, 37(8): 14−21. [YANG Mingchen, YUAN Mengxin, LU Wei, et al. *In vitro* digestion properties of polygonatum sibiricum polysaccharide and its regulatory action on the gut microbiota in T2DM mice[J]. Modern Food Science & Technology, 2021, 37(8): 14−21.]
[19] DANNESKIOLD S N, DIAS D, SANTOS R, et al. Interplay between food and gut microbiota in health and disease[J]. Food Res Int, 2019, 115: 23−31.
[20] DALILE B, VAN O L, VERVLIET B, et al. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(8): 461−478.
[21] SHACKLEY M, MA Y, TATE E, et al. Short chain fatty acids enhance expression and activity of the umami taste receptor in enteroendocrine cells via a galpha(i/o) pathway[J]. Front Nutr, 2020, 7(568991).
[22] TIAN L, SCHOLTE J, BOREWICZ K, et al. Effects of pectin supplementation on the fermentation patterns of different structural carbohydrates in rats[J]. Mol Nutr Food Res, 2016, 60(10): 2256−2266.
[23] 罗游. 番石榴叶多糖活性分析及分离鉴定与发酵提升[D]. 广州: 华南理工大学, 2020. [LUO You. Analysis of guava leaf polysaccharide activity and its isolation and identification with fermentation enhancement[D]. Guangzhou: South China University of Technology, 2020.]
[24] 李煜. 魔芋葡甘聚糖的微波和酶法降解制备及其益生元活性[D]. 南昌: 南昌大学, 2021. [LI Yu. Study on the structure and probiotics activity of konjacglucomannan degraded by microwave and enzyme process[D]. Nanchang: Nanchang University, 2021.]
[25] MULLER T, FINAN B, BLOOM S, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)[J]. Molecular Metabolism, 2019, 30: 72−130.
[26] 杨艳燕, 高尚, 王慧平, 等. 魔芋低聚糖降低糖尿病小鼠血糖和胆固醇效应的研究[J]. 湖北大学学报(自然科学版), 2001, 23(3): 277−279. [YANG Yanyan, GAO Shang, WANG Huiping, et al. Studies on the effect of konjac oligosaccharides on blood sugar and serum cholesterol in the diabetic mice[J]. Journal of Hubei University(Natural Science Edition), 2001, 23(3): 277−279.]
[27] 朱巧玲, 朱向阳, 杨诗沅, 等. 桑枝低聚糖对高脂饮食/链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠的降血糖活性[J]. 食品工业科技, 2023, 44(4): 419−427. [ZHU Qiaoling, ZHU Xiangyang, YANG Shiyuan, et al. Hypoglycemic activity of ramulus mori oligosaccharides on high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic mice[J]. Science and Technology of Food Industry, 2023, 44(4): 419−427.]
[28] 杨玉洁. 广佛手多糖降血糖活性与机制研究及产品开发[D]. 广州: 华南农业大学, 2022. [YANG Yujie. Research on the hypoglycemic activity and mechanism of polysaccharides of finger citron in Guangdong Province and product development[D]. Guangzhou: South China Agricultural University, 2022.]
[29] 钟诚, 罗钧匀, 马文聪, 等. 广佛手多糖体外发酵对降血糖活性和肠道菌群的影响及其结构变化[J]. 食品工业科技, 2025, 46(15): 186−198. [ZHONG Cheng, LUO Junyun, MA Wencong, et al. Effects of *in vitro* fermentation of *Citrus medica* var. *sarcodactylis* polysaccharides on hypoglycemic activity, gut microbiota and structural alterations[J]. Science and Technology of Food Industry, 2025, 46(15): 186−198.]
[30] 王淑惠. 佛手多糖分离纯化与结构鉴定及体外免疫活性和产品开发研究[D]. 广州: 华南农业大学, 2020. [WANG Shuhui. Isolation, purification, structural characterization, *in vitro* immunostimulatory activity and product development of polysaccharide from bergamot (*Citrus medica* L. var. *sarcodactylis* Swingle)[D]. Guangzhou: South China Agricultural University, 2020.]
[31] YANG Yujie, LUO Junyun, WANG Shuhui, et al. A water-soluble polysaccharide from finger citron ameliorates diabetes mellitus via gut microbiota-GLP-1 pathway in high-fat diet and streptozotocin-induced diabetic mice[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2025, 300(140126).
[32] CHEN Yochia, HUANG Shenda, TU Jinghong, et al. Exopolysaccharides of *Bacillus amyloliquefaciens* modulate glycemic level in mice and promote glucose uptake of cells through the activation of Akt[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 146: 202−211.
[33] OKIMURA T, JIANG Z, LIANG Y, et al. Suppressive effect of ascophyllan HS on postprandial blood sugar level through the inhibition of α-glucosidase and stimulation of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) secretion[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2019, 125: 453−458.
[34] 杨光. 多花黄精多糖对 GLP-1 分泌与表达的调节及其分子机制研究[D]. 合肥: 合肥工业大学, 2018. [YANG Guang. The effect of *Polygonatum cyrtonema* Hua polysaccharides (pcp) on the expression and secretion of GLP-1 and its molecular mechanism[d]. Hefei: Hefei University of Technology, 2018.]
[35] OBAROAKPO J, LIU Lu, ZHANG Shuwen, et al. *In vitro* modulation of glucagon-like peptide release by DPP-IV inhibitory polyphenol-polysaccharide conjugates of sprouted quinoa yoghurt[J]. Food Chemistry, 2020, 324: 126857.
[36] REIMER R, DARIMONT C, GREMLICH S, et al. A human cellular model for studying the regulation of glucagon-like peptide-1 secretion[J]. Endocrinology (Philadelphia), 2001, 142(10): 4522−4528.
[37] 陈俊, 钱紫星, 朱梦杨, 等. 基于 GPR119/cAMP/GLP-1 通路探讨葛根芩连汤的降糖机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(3): 25−30. [CHEN Jun, QIAN Zixing, ZHU Mengyang, et al. Hypoglycemic mechanism of gegen qinliantang: An exploration based on GPR119/cAMP/GLP-1 pathway[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2022, 28(3): 25−30.]
[38] MATHUR A, WARE C, DAVIS L, et al. FGFR2 is amplified in the NCI-H716 colorectal cancer cell line and is required for growth and survival[J]. PLoS One, 2014, 9(6): 98515.
[39] CAI Ling, QIN Xijiang, XU Zhihui, et al. Comparison of cytotoxicity evaluation of anticancer drugs between real-time cell

analysis and CCK-8 method[J]. ACS Omega, 2019, 4(7): 12036−12042.
[40] 田巧基, 夏凯, 刘义凤, 等. 功能糖通过甜味受体信号通路促进 GLP-1 的分泌[J]. 中国食品学报, 2021, 21(5): 108−116. [TIAN Qiaoji, XIA Kai, LIU Yifeng, et al. Functional sugars promote GLP-1 secretion via sweet receptor signaling pathway[J]. Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology, 2021, 21(5): 108−116.]
[41] 丁光明. 恶性肿瘤促进脂动激素/胰高血糖素释放导致宿主脂肪流失和高血糖[D]. 武汉: 武汉大学, 2022. [DING Guangming. Malignant tumors enhance release of Akh/glucagon to cause host lipid loss andhyperglycemia[D]. Wuhan: Wuhan University, 2022.]
[42] MA Li, CAO Xinyu, YE Xiaotong, et al. Sennoside a induces GLP-1 secretion through activation of the ERK1/2 pathway in L-Cells[J]. Dove Medical Press, 2020, 13: 1407−1415.
[43] 马丽. 黄连素配伍番泻苷 A 保护糖尿病鼠肠道结构与功能及降糖机制研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2020. [MA Li. Protecting intestinal structure and function and hypoglycemic mechanism of diabetic rats with sennoside a by combining flavonoids with sennoside A[D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2020.]
[44] ZHAO Cong, ZHAO He, ZHANG Chuncheng, et al. Impact of *Lycium barbarum* polysaccharide on the expression of glucagon-like peptide 1 *in vitro* and *in vivo*[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2023, 224: 908−918.
[45] LI Xiong, PENG Bo, WANG Jiacheng, et al. Depolymerized non-digestible sulfated algal polysaccharides produced by hydrothermal treatment with enhanced bacterial fermentation characteristics[J]. Food Hydrocolloids, 2022, 130: 107687.
[46] ZHAO J, KIYOHARA H, YAMADA H, et al. Heterogeneity and characterisation of mitogenic and anti-complementary pectic polysaccharides from the roots of *Glycyrrhiza uralensis* Fisch et D. C[J]. Carbohydr Res, 1991, 219: 149−172.
[47] 丁玉静, 金兴, 刘俊秀, 等. 蛋白激酶 A RⅡβ结构及功能的研究进展[J]. 解剖学报, 2017, 48(6): 761−765. [DING Yujing, JIN Xing, LIU Junxiu, et al. Progress of the function and mechanism of protein kinase A RⅡβ[J]. Acta Anatomica Sinica, 2017, 48(6): 761−765.]
[48] AHMED M, ALGHAMDI A, ISLAM S, et al. CAMP signaling in cancer: A PKA-CREB and EPAC-Centric approach[J]. Cells, 2022, 11(13): 2020.
[49] HOLZ G. Epac: A new cAMP-binding protein in support of glucagon-like peptide-1 receptor-mediated signal transduction in the pancreatic beta-cell[J]. Diabetes, 2004, 53(1): 5−13.
[50] WANG Peixiang. Nkx6.2 synergizes with Cdx-2 in stimulating proglucagon gene expression[J]. World Journal of Diabetes, 2011, 2(5): 66.
[51] KIM S, DOMONDELL C, WANG Q, et al. PTEN and TNF-alpha regulation of the intestinal-specific Cdx-2 homeobox gene through a PI3K, PKB/Akt, and NF-kappaB-dependent pathway[J]. Gastroenterology, 2002, 123(4): 1163−1178.
[52] BUNEMANN M, GERHARDSTEIN B, GAO T, et al. Functional regulation of L-type calcium channels via protein kinase A-mediated phosphorylation of the beta(2) subunit[J]. J Biol Chem, 1999, 274(48): 33851−33854.
[53] MACDONALD Pe, WANG X, XIA F, et al. Antagonism of rat beta-cell voltage-dependent K^+ currents by exendin 4 requires dual activation of the cAMP/protein kinase A and phosphatidylinositol 3-kinase signaling pathways[J]. J Biol Chem, 2003, 278(52): 52446−52453.
[54] CHENG X, JI Z, TSALKOVA T, et al. Epac and PKA: a tale of two intracellular cAMP receptors[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2008, 40(7): 651−662.