

## 【综述】

## 柚皮苷对糖尿病及其并发症作用机制的研究进展

孟娜娜<sup>1</sup>, 白里雪<sup>2</sup>, 李鑫鑫<sup>1</sup>, 温以杰<sup>1</sup>, 金秀东<sup>1</sup>, 张羽飞<sup>1\*</sup>

1. 牡丹江医学院 医药研究中心, 黑龙江 牡丹江 157011

2. 甘南县长山乡卫生院, 黑龙江 甘南 162106

**摘要:** 柚皮苷主要存在于芸香科柑橘属植物柚、葡萄柚、酸橙及其变种的果皮及果实中, 属于双氢黄酮类化合物。研究表明柚皮苷具有抗 1 型及 2 型糖尿病的药理作用, 作用机制为通过抑制糖尿病相关的氧化应激损伤、炎症、糖代谢酶异常等方面, 同时在一定程度上延缓糖尿病并发症(包括糖尿病心肌病、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变及糖尿病神经病变)的发生与发展。探讨柚皮苷对糖尿病及其并发症作用机制的研究进展, 旨在为抗糖尿病新药研发提供依据。

**关键词:** 柚皮苷; 糖尿病; 糖尿病心肌病; 糖尿病性肾病; 糖尿病性视网膜病变; 糖尿病神经病变

**中图分类号:** R285.5      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-6376(2017)04-560-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.04.025

## Advances in mechanism of action of naringin on diabetes mellitus and its complications

MENG Na-na<sup>1</sup>, BAI Li-xue<sup>2</sup>, LI Xin-xin<sup>1</sup>, WEN Yi-jie<sup>1</sup>, JIN Xiu-dong<sup>1</sup>, ZHANG Yu-fei<sup>1</sup>

1. Medical Research Center, Mudanjiang Medical College, Mudanjiang 157011, China

2. Heilongjiang Province Qiqihar City Gannan County Changshan Township Health Center, Gannan 162106, China

**Abstract:** Naringin is mainly present in *Rutaceae Citrus Pomelo*, grapefruit, lime, and its variants of the peel and fruit, which belongs to dihydrogen flavonoids. Studies have shown that naringin has anti-type 1 and type 2 diabetes pharmacological effects, the mechanism of action by inhibiting diabetes-related oxidative stress injury, inflammation, abnormal metabolism of glucose, and other aspects, while a certain degree of delay in diabetes complications (including diabetic cardiomyopathy, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, and diabetic neuropathy). The mechanism of naringin on the mechanism of diabetes mellitus and its complications was studied in order to provide the basis for the development of antidiabetic drug.

**Key words:** naringin; diabetes mellitus; diabetic cardiomyopathy; diabetic nephropathy; diabetic retinopathy; diabetic neuropathy

柚皮苷又称柚苷、柑橘苷, 来源于芸香科柑橘属植物柚、葡萄柚的未成熟或者近成熟的干燥果皮中提取的淡黄色的双氢黄酮类化合物, 是一种天然的黄酮类化合物<sup>[1]</sup>。柚皮苷的化学式为 4,5,7-三羟基黄酮-7-鼠李糖苷, 其化学结构在 1928 年由 Asahina 和 Inubuse 首次阐明<sup>[2]</sup>。由于其 A 环和 B 环之间完全没有共轭, 在 282 nm 有强烈的紫外吸收峰<sup>[3]</sup>, 使柚皮苷具有多种药理活性, 如调血脂、抗糖尿病、神经保护等<sup>[4-5]</sup>。

糖尿病是一种常见的慢性病, 根据国际糖尿病联合会调查发现, 全世界约有 4.15 亿人患有糖尿病, 预计到 2040 年, 这一数字将增加到 64 260 万人<sup>[6]</sup>。因此寻找治疗糖尿病及其并发症的药物越来越受到关注。近年来, 柚皮苷在糖尿病及其并发症的治疗上取得了较大的进展, 并在预防和治疗糖尿病并发症方面具有明显优势<sup>[7]</sup>。本综述探讨柚皮苷抗 1 型和 2 型糖尿病及其并发症和有关作用机制的研究进展, 旨在为治疗糖尿病及其并发症的新药研发提供理论基础。

收稿日期: 2016-12-06

基金项目: 国家自然科学基金(81573216), 研究生创新科研项目(2016YJSCX-23MY), 牡丹江医学院科研项目(ZS201518)

作者简介: 孟娜娜, 女, 硕士研究生, 研究方向为糖尿病并发症。Tel: 18714440203 E-mail: 472083087@qq.com

\*通信作者 张羽飞, 女, 讲师, 硕士, 研究方向为糖尿病并发症。Tel: (0453) 6984647 E-mail: yufeizhang@foxmail.com

## 1 抗糖尿病

### 1.1 1型糖尿病

1型糖尿病是由于机体产生异常自身免疫应答而引起胰岛 $\beta$ 细胞的损伤,从而导致胰岛素分泌减少的一类疾病。而柚皮苷的补充显著增加葡萄糖激酶和糖原储备,能通过糖酵解而更有效地利用葡萄糖,除此之外,柚皮苷还能使葡萄糖-6-磷酸酶和磷酸烯醇羧激酶水平下降,从而减慢血液中的葡萄糖释放<sup>[8]</sup>。Parmar等<sup>[9]</sup>认为,与等效浓度的西他列汀相比,每天两次使用柚皮苷40 mg/kg促进胰岛素分泌、利用葡萄糖以及对胰岛的保护作用更显著。Murunga等<sup>[10]</sup>研究发现,ig柚皮苷50 mg/kg组与胰岛素及蒸馏水组相比,可以显著改善1型糖尿病大鼠的空腹血浆胰岛素、肝糖原、丙二醛(MDA)及乙酰乙酸酯的量。

1型糖尿病中的心肌扩张与氧化应激相关的c-Jun核激酶(JNK)的激活增加有关,Adebiyi等<sup>[11]</sup>研究发现,与给予胰岛素(4.0 IU,2次/d)及雷米普利(3.0 mg/kg)的糖尿病大鼠相比,柚皮苷50 mg/kg治疗组显著逆转氧化应激,脂质过氧化,蛋白氧化,心脏肥大指数和JNK蛋白激活等,研究结果表明柚皮苷通过抑制氧化应激导致JNK失活而缓解心脏肥大,因此,柚皮苷补充剂可以改善糖尿病患者的的心脏肥大。Akondi等<sup>[12]</sup>评价柚皮苷对1型糖尿病大鼠的精子参数和氧化应激的保护作用,发现柚皮苷10 mg/kg可以改善1型糖尿病大鼠的精子参数,如精子数量及活力等,其机制主要与柚皮苷治疗组显著降低MDA水平,提高超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶水平有关。

一定剂量的柚皮苷可以通过抑制糖代谢酶异常,进而影响葡萄糖的释放,从而缓解1型糖尿病症状。因此,如果将柚皮苷作为营养补充剂用于1型糖尿病患者,可以用于辅助治疗,这将为广大糖尿病患者带来益处。

### 1.2 2型糖尿病

2型糖尿病是在高血糖和高游离脂肪酸的刺激下,导致自由基大量产生,激活氧化应激通路,最终导致胰岛素抵抗、胰岛素分泌受损的一类疾病。过氧化物酶体增生激活型受体 $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )属于核受体超家族中成员,是配体依赖性转录因子,在细胞转录水平调节多种启动区内含有PPAR反应元件的特异性靶基因表达,调节脂肪酸及葡萄糖代谢、抑制炎症反应等生物学效应<sup>[13-14]</sup>。Qi等<sup>[15]</sup>用柚皮苷

100、200 mg/kg处理2型糖尿病大鼠16周,发现柚皮苷能降低糖尿病大鼠中半胱氨酸蛋白酶(caspase)-3和caspase-9的表达水平,并且激活PPAR $\gamma$ 蛋白的表达;使用PPAR $\gamma$ 抑制剂降低PPAR $\gamma$ 的蛋白表达,则能减轻柚皮苷对抗认知缺陷的作用,结果表明柚皮苷能通过氧化应激和PPAR $\gamma$ 信号通路来改善认知功能障碍。You等<sup>[16]</sup>发现在高糖刺激的糖尿病大鼠心肌细胞中,caspase-3及Bax的表达水平均增加,而用柚皮苷预处理则能降低上述蛋白质水平的增加,此外还发现柚皮苷有助于保护线粒体损伤和心肌损伤。

白细胞介素(IL)-6被称为功能细胞因子,是参与免疫调节和炎症反应的重要细胞因子之一<sup>[17]</sup>,Mahmoud等<sup>[18]</sup>每天给2型糖尿病大鼠ig剂量为50 mg/kg的柚皮苷,持续4周,并在脂肪组织样品中测定脂联素和IL-6的表达水平,结果发现柚皮苷能显著改善下调的脂肪组织脂联素以及IL-6的表达。

综上,柚皮苷可通过抑制氧化应激和PPAR $\gamma$ 信号通路,进而改善糖尿病大鼠的认知功能障碍;可抑制caspase-3及Bax表达水平,从而抑制细胞凋亡;可下调IL-6的表达,从而对2型糖尿病相关性贫血发挥治疗作用,这可能与柚皮苷使促炎细胞因子产生、减弱和脂联素表达下降密切相关。

## 2 抗糖尿病并发症

糖尿病并发症极容易发生,包括大血管病变(糖尿病心肌病)、微血管病变(糖尿病性肾病、糖尿病性视网膜病变)、糖尿病神经病变等。现有研究已经证明柚皮苷在糖尿病慢性并发症中的治疗作用显著,目前研究较深入的并发症包括糖尿病心肌病和糖尿病性肾病。

### 2.1 糖尿病心肌病

糖尿病心肌病已被定义为是独立于冠状动脉疾病和高血压情况下发生在糖尿病患者中的心室功能障碍,其特征是早发性舒张功能障碍和晚期收缩功能障碍<sup>[19]</sup>。心肌肥厚、心肌重构已成为糖尿病心肌病的重要表现。而胰岛素功能不全或胰岛素抵抗,葡萄糖水平升高,血脂异常和代谢综合征被认为是引起糖尿病相关的心血管异常的原因,但是确切的机制仍不清楚<sup>[20]</sup>。柚皮苷具有抗缺血、抗氧化、抗炎等作用,流行病学研究一致认为在膳食中加入柚皮苷与心血管疾病风险的降低相关<sup>[21]</sup>。

黄瑞娜等<sup>[22]</sup>将实验动物分为对照组、糖尿病组及柚皮苷治疗组,研究发现ig给予柚皮苷200

mg/(kg·d)治疗6周后,可使糖尿病心肌病大鼠血糖、心脏指数、左心室收缩期末壁厚厚度、左心室舒张期内径、左心室收缩期末内径降低,左心室射血分数增高,由此可见可抑制糖尿病心肌病大鼠心肌肥厚,并改善心力衰竭。PPAR $\gamma$ 在心肌细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞、单核或巨噬细胞等效应靶点细胞内表达,定位于细胞质,其作用负性调节靶点细胞的功能及增殖反应<sup>[23]</sup>。吴铿等<sup>[24]</sup>研究发现在实验性2型糖尿病心肌病大鼠模型中,大量心肌纤维化,部分心肌细胞胞质及血管内皮细胞PPAR $\gamma$ 表达明显增强,ig 10、20、40 mg/(kg·d)柚皮苷治疗,观察对心肌结构功能的影响,发现中、高剂量柚皮苷能降低心肌细胞PPAR $\gamma$ 的表达,提示PPAR $\gamma$ 通过调节靶点效应细胞功能,参与糖尿病心肌病的发生发展,此外柚皮苷还能抑制心室重构,减少心肌肥厚、坏死,降低室壁张力,从而降低脑钠肽的分泌,发挥心血管的保护效应,改善心肌功能。

Rajadurai等<sup>[25]</sup>用柚皮苷10、20、40 mg/kg预处理大鼠56 d,发现其具有心脏保护作用,并在异丙肾上腺素(ISO)诱导的大鼠心肌梗死期间阻止线粒体功能障碍,表明其对心肌梗死的保护作用,可能与柚皮苷的抗氧化作用有关。Huang等<sup>[26]</sup>报道用柚皮苷处理后可以消除暴露于高糖诱导的p38和p53的表达及磷酸化,与对照组相比,高糖组Caspase-3活性显著较高,然而在高糖的基础上加入5  $\mu$ mol/L柚皮苷则显著降低凋亡相关蛋白(线粒体Bax,细胞质细胞色素C)的表达,降低caspase-3和caspase-9的活性,增加抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,从而预防心肌细胞的凋亡。

可见柚皮苷能改善血糖、超声心动图检测左心室功能参数、心脏指数,从而改善糖尿病心肌病大鼠心肌肥厚及心力衰竭;能减轻糖尿病心肌病心肌生物学损伤,其机制与下调心肌PPAR $\gamma$ 表达介导改善胰岛素抵抗、抑制脑钠肽表达作用有关,将为治疗糖尿病心肌病的中草药研发提供理论基础。

## 2.2 糖尿病肾病

糖尿病肾病是糖尿病最常见、严重的慢性并发症,也是主要的微血管并发症,并且随着疾病的进展,糖尿病肾病的发病率增加,是糖尿病患者死亡的主要原因之一。其形态学特征是细胞外基质(ECM)的过度积累,并且最终可以进展为肾小管间质性纤维化<sup>[27-28]</sup>,ECM主要由胶原、纤连蛋白和层粘连蛋白组成,基质金属蛋白酶(MMP-2)是其

重要的降解酶之一,在生理下条件MMP-2参与维持ECM生产和降解的平衡。Chen等<sup>[29]</sup>研究发现给模型动物ip低剂量(20 mg/kg)、中剂量(40 mg/kg)、高剂量(80 mg/kg)柚皮苷12周均可以增加MMP-2的表达,减少ECM的积累,柚皮苷在80 mg/kg是最有效的。在糖尿病肾病中,胶原蛋白1在肾组织中的沉积可促进病情的进展,Chen等<sup>[29]</sup>研究发现柚皮苷可减少胶原蛋白1及转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)的形成,从而对肾脏起保护作用,此外,柚皮苷治疗组可抑制氧化应激和炎症的损伤,导致活性氧和MDA的水平降低,并使抗氧化应激信号途径的关键调节剂核因子2相关因子2(Nrf-2)及其下游靶标血红素氧合酶1(HO-1)的表达增加。

Sharma等<sup>[30]</sup>给Wistar雄性大鼠喂食高脂食物并诱导形成2型糖尿病后,ig剂量为25、50、100 mg/(kg·d)的柚皮苷后可增加肾脏中的PPAR $\gamma$ 、热休克蛋白-27(HSP-27)和HSP-72的表达,从而有效地减轻肾脏的损伤。Roy等<sup>[31]</sup>在糖尿病肾病大鼠模型中观察到管状细胞肿胀、细胞空泡化、固缩核、近端肾小管细胞严重坏死等异常形态学变化,而给予5、10 mg/kg柚皮苷后可以显著改善上述结构的改变;而由于TGF- $\beta$ 1在糖尿病大鼠的肾中诱导氧化应激,经进一步研究发现,柚皮苷能显著降低TGF- $\beta$ 1蛋白在肾小球中的表达,从而改善氧化应激;此外,白细胞介素-1(IL-1)参与肾小球系膜细胞的增殖和基质合成,在糖尿病大鼠肾中表达增加,而在5、10 mg/kg柚皮苷治疗组中,IL-1在肾组织中的表达显著降低。

以上研究表明柚皮苷通过调节胶原蛋白1、MMP-2和TGF- $\beta$ 1的表达,可有效减少胶原形成、ECM积累从而改善肾功能及氧化应激;能增加肾脏中的PPAR $\gamma$ 、HSP-27和HSP-72的表达,从而有效地减轻肾脏损伤。

## 2.3 糖尿病神经病变

糖尿病神经病变是糖尿病相关继发性并发症中最常见的,其特征表现为神经传导速度减慢、疼痛升高、感觉丧失和神经纤维变性等。糖尿病的代谢变化导致神经传导功能缺陷,神经血流量减少,神经内缺氧,最终影响神经能量的供应<sup>[32]</sup>。糖尿病自由基的过度产生,导致神经组织和神经血管供应的恶化<sup>[33]</sup>,使用柚皮苷能使自由基下调和超氧化物歧化酶(SOD)的活性增加,表明其作为抗氧化剂的潜力。Kandhare等<sup>[34]</sup>研究发现糖尿病大鼠造模成

功4周后,机械触觉异常性疼痛、热痛觉过敏,而用柚皮苷40、80 mg/kg治疗4周后能显著减弱疼痛阈值,修复膜结合的无机磷酸盐从而减轻伤害性疼痛(痛觉过敏和异常性疼痛),成功逆转神经损伤。

综上,柚皮苷能减少自由基和SOD的积累,从而改善神经组织和血管的代谢变化;能减弱疼痛阈值,调节内源性生物标志物,从而抑制糖尿病诱发的神经性疼痛。

#### 2.4 糖尿病视网膜病变

糖尿病的视网膜微血管并发症已成为失明的主要原因,约3个糖尿病患者中就有1人患有视网膜病变<sup>[35]</sup>。视网膜是身体的最耗氧组织之一,研究证明由葡萄糖氧化引起的活性氧的积累,有助于糖尿病性视网膜病变的发展<sup>[36]</sup>。Kuma等<sup>[37]</sup>研究发现柚皮苷能通过抑制氧化应激而减轻糖尿病性视网膜病变的微血管病变,其不仅使SOD和过氧化氢酶的水平降低,还使caspase-3的表达降低;另一方面,由于各种蛋白质在内皮细胞中不断的积累,导致糖尿病性视网膜病变毛细血管基底膜增厚,而柚皮苷可以通过减少肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、血管内皮生长因子(VEGF)等炎症介质的生成而改善这种增厚<sup>[37-38]</sup>。

以上表明柚皮苷能减少活性氧、SOD及过氧化氢酶的积累,从而减轻糖尿病性视网膜病变的微血管病变;还能减少TNF- $\alpha$ 及VEGF等炎症介质,从而减轻糖尿病性视网膜病变微血管基底膜的增厚。

#### 2.5 其他糖尿病并发症

慢性糖尿病足溃疡也是糖尿病最严重的并发症之一。Kandhare等<sup>[39]</sup>在糖尿病大鼠的后爪表面上通过手术引入伤口,给大鼠ig柚皮苷20、40、80 mg/kg,治疗期间每隔1天测量伤口面积,发现柚皮苷能显著改善创面,进一步研究发现柚皮苷用量在40、80 mg/kg时能使生长因子(TGF- $\beta$ 和VEGF-c)和胶原蛋白1的mRNA的表达显著上调,并刺激伤口组织中的血管生成。

研究结果表明柚皮苷能通过下调炎症介质的表达和上调生长因子的表达,从而改善的慢性糖尿病足溃疡的伤口愈合。

### 3 结语

柚皮苷主要存在于柚子、葡萄柚、酸橙及其变种的果皮中,是一种来源广泛的天然植物提取物,相对于其他生物制品具有易于获得、价格低廉、使用安全、风险低的优点。柚皮苷药理作用广泛,还

有研究显示其体外对培养的骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化也有影响<sup>[40]</sup>。近年来,糖尿病发病率逐年上升,已成为全球性的卫生保健问题,糖尿病及其慢性并发症已成为糖尿病患者致残和死亡的主要原因。因此寻求天然药物、中药治疗这些疾病仍然有现实意义。大量研究显示,柚皮苷能通过抑制糖尿病相关氧化应激损伤、炎症、糖代谢酶异常等方面从而达到较好治疗作用,证明柚皮苷在治疗糖尿病及其并发症的应用中具有重要的开发价值。柚皮苷作为治疗糖尿病及其并发症的天然候选药物,有必要开展进一步的临床、制剂、毒理方面等研究。

柚皮苷广泛应用于食品科学、医学、化学等领域,我国是一个柚子生产大国,具有丰富的柚皮苷资源<sup>[41]</sup>。尽管柚皮苷的开发应用前景广阔,但是目前对柚皮苷的研究多集中在细胞水平和动物实验,临床研究少见报道。从天然植物中提取柚皮苷,到适用于临床应用的柚皮苷制剂,仍有很长的道路需要走。因此,需要充分应用现代科学技术与方法,采用多指标综合分析方法、多学科联合攻关的策略,继续发掘更多的分子水平的作用靶点,阐明柚皮苷对糖尿病及其并发症的作用机制,以便更好地指导实践应用。

#### 参考文献

- [1] 李积东,黄起壬.柚皮苷的分离提取及药理作用研究进展[J].北方药学,2014(7):67-68.
- [2] Asahina Y, Inubuse M. Über die Konstitution des naringenins (II. mitteilung über die flavanon-glucoside) [J]. Chemische Berichte, 1928; 61: 1514.
- [3] 游琼,吴铿.柚皮苷的心血管药理作用[J].广东医学,2010,31(22):3006-3008.
- [4] Chanet A, Milenkovic D, Manach C, et al. Citrus flavanones: what is their role in cardiovascular protection? [J]. J Agric Food Chem, 2012, 60(36): 8809-8822.
- [5] Benavente-García O, Castillo J. Update on uses and properties of citrus flavonoids: new findings in anticancer, cardiovascular, and anti-inflammatory activity [J]. J Agric Food Chem, 2008, 56(15): 6185-6205.
- [6] Tang Q, Li X, Song P, et al. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future [J]. Drug Dis Ther, 2016, 9(6): 380-385.

- [7] Bharti S, Rani N, Krishnamurthy B, et al. Preclinical evidence for the pharmacological actions of naringin: a review [J]. *Plant Med*, 2014, 80(6): 437.
- [8] Akiyama S, Katsumata S, Suzuki K, et al. Dietary hesperidin exerts hypoglycemic and hypolipidemic effects in streptozotocin-induced marginal type 1 diabetic rats [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2010, 46(1): 87-92.
- [9] Parmar H S, Jain P, Chauhan D S. DPP-IV inhibitory potential of naringin: An *in silico*, *in vitro* and *in vivo* study [J]. *Diabet Res Clinic Pract*, 2012, 97(1): 105-111.
- [10] Murunga A N, Miruka D O, Driver C, et al. Grapefruit derived flavonoid naringin improves ketoacidosis and lipid peroxidation in type 1 diabetes rat model [J]. *Plos One*, 2016, 11(4): e0153241.
- [11] Adeniyi A O, Olubolade A O, Owira P M. Naringin mitigates cardiac hypertrophy by reducing oxidative stress and inactivating c-Jun Nuclear Kinase (JNK-1) protein in type I diabetes [J]. *J Cardiovas Pharmacol*, 2015, 67(2): 136-144.
- [12] Akondi R B, Kumar P. Protective effect of rutin and naringin on sperm quality in streptozotocin (STZ) Induced type 1 diabetic rats [J]. *Iran J Pharmac Res*, 2011, 10(3): 585-596.
- [13] Cummings D E, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(1): 13-23.
- [14] Broglio F, Prodam F, Riganti F, et al. Ghrelin: from somatotrope secretion to new perspectives in the regulation of peripheral metabolic functions [J]. *Front Horm Res*, 2006, 35(35): 102.
- [15] Qi Z, Xu Y, Liang Z, et al. Naringin ameliorates cognitive deficits via oxidative stress, proinflammatory factors and the PPAR $\gamma$  signaling pathway in a type 2 diabetic rat model [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(5): 7093-7101.
- [16] You Q, Wu Z, Wu B, et al. Naringin protects cardiomyocytes against hyperglycemia-induced injuries *in vitro* and *in vivo* [J]. *J Endocrinol*, 2016, 230(2): 197.
- [17] 田 彬, 范伏元. 健脾益肾颗粒剂对脾肾阳虚型慢性肾炎患者尿 IL-6 水平的影响 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2008, 28(4): 50-52.
- [18] Mahmoud A M. Hematological alterations in diabetic rats -Role of adipocytokines and effect of citrus flavonoids [J]. *Excli J*, 2013, 19(12): 647-657.
- [19] Boudina S, Abel E D. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects [J]. *Rev Endoc Metab Disord*, 2010, 11(1): 31-39.
- [20] Bugger H, Abel E D. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy [J]. *Diabetologia*, 2014, 57(4): 660-671.
- [21] Owira P M, Ojewole J A. The grapefruit: an old wine in a new glass? Metabolic and cardiovascular perspectives [J]. *Cardiov J Afr*, 2009, 21(5): 280-285.
- [22] 黄瑞娜, 吴 铿. 柚皮苷对糖尿病心肌病大鼠模型心肌肥厚的影响 [J]. *海峡药学*, 2015, 27(6): 38-39.
- [23] Nissen S E, Nicholls S J, Wolski K, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes the periscope randomized controlled trial [J]. *J Am Med As*, 2008, 299(13): 1561-1573.
- [24] 吴 铿, 游 琼. 柚皮苷调控心肌 PPAR $\gamma$  表达对实验性 2 型糖尿病心肌病大鼠模型心肌损伤的防治作用 [J]. *中国药理学通报*, 2012, 28(4): 526-530.
- [25] Rajadurai M, Prince P S. Preventive effect of naringin on isoproterenol-induced cardiotoxicity in Wistar rats: an *in vivo* and *in vitro* study [J]. *Toxicology*, 2007, 232(3): 216-225.
- [26] Huang H, Wu K, You Q, et al. Naringin inhibits high glucose-induced cardiomyocyte apoptosis by attenuating mitochondrial dysfunction and modulating the activation of the p38 signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2013, 32(2): 396-418.
- [27] Brenner B M, Cooper M E, Zeeuw D D. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy [J]. *Ac Curr J Rev*, 2002, 11(1): 861-869.
- [28] Kanwar Y S, Wada J, Sun L, et al. Diabetic nephropathy: mechanisms of renal disease progression [J]. *Exp Biol Med*, 2008, 233(1): 4-11.
- [29] Chen F, Ning Z, Ma X, et al. Naringin alleviates diabetic kidney disease through inhibiting oxidative stress and inflammatory reaction [J]. *Plos One*, 2015, 10(11): e0143868.
- [30] Sharma A K, Bharti S, Ojha S, et al. Up-regulation of PPAR $\gamma$ , heat shock protein-27 and -72 by naringin attenuates insulin resistance,  $\beta$ -cell dysfunction, hepatic steatosis and kidney damage in a rat model of type 2 diabetes [J]. *Br J Nutr*, 2011, 41(11): 199-205.
- [31] Roy S, Ahmed F, Banerjee S, et al. Naringenin ameliorates streptozotocin-induced diabetic rat renal impairment by downregulation of TGF- $\beta$ 1 and IL-1 via modulation of oxidative stress correlates with decreased apoptotic events [J]. *Pharmac Biol*, 2016, 54(9): 1616-1627.
- [32] Cameron N E, Cotter M A. Pro-inflammatory mechanisms in diabetic neuropathy: focus on the nuclear factor kappa B pathway [J]. *Curr Drug Targ*, 2008, 9(1): 60-67.
- [33] Vincent A M, Russell J W, Low P, et al. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy [J]. *Endocr*

- Rev, 2004, 25(4): 612-628.
- [34] Kandhare A D, Raygude K S, Ghosh P, et al. Neuroprotective effect of naringin by modulation of endogenous biomarkers in streptozotocin induced painful diabetic neuropathy [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(4): 650.
- [35] Ding J, Wong T Y. Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema [J]. *Curr Diabet Rep*, 2012, 12(4): 346-354.
- [36] Kowluru R A, Chan P S. Oxidative stress and diabetic retinopathy [J]. *Exp Diabet Res*, 2007, 2007(3): 164-173.
- [37] Kumar B, Gupta S K, Srinivasan B P, et al. Hesperetin rescues retinal oxidative stress, neuroinflammation and apoptosis in diabetic rats [J]. *Microvasc Res*, 2013, 87(5): 65-74.
- [38] Kumar B, Gupta S K, Srinivasan B P, et al. Hesperetin ameliorates hyperglycemia induced retinal vasculopathy via anti-angiogenic effects in experimental diabetic rats [J]. *Vascul Pharmacol*, 2012, 57(5/6): 201-207.
- [39] Kandhare A D, Ghosh P, Bodhankar S L. Naringin, a flavanone glycoside, promotes angiogenesis and inhibits endothelial apoptosis through modulation of inflammatory and growth factor expression in diabetic foot ulcer in rats [J]. *Chem Biol Int*, 2014, 219(5): 101-112.
- [40] 马信龙, 孙晓雷, 杜育任, 等. 微应变环境下柚皮苷对骨髓间充质干细胞成骨分化的影响 [J]. *中草药*, 2013, 44(22): 3200-3205.
- [41] 于宏伟, 谷维娜, 李娜, 等. 柚皮苷的提取方法及其应用研究进展 [J]. *湖北农业科学*, 2011, 50(8): 1516-1518.