

# 葛根素防治妊娠期糖尿病的作用机制研究进展

张静

廊坊市人民医院 产科, 河北 廊坊 065000

**摘要:** 妊娠期糖尿病是糖尿病中的特殊类型, 寻找疗效确切、作用多样的治疗药物成为临床研究的热点。葛根素是由葛根中提取的活性成分, 已被证明可以预防各种病理生理过程, 包括糖尿病及其并发症等。葛根素可以通过降低胰岛素抵抗, 降低细胞凋亡、保护胰岛素 $\beta$ 细胞功能, 增强机体抗氧化活性, 提升降糖效果而发挥降糖作用。探讨了葛根素防治妊娠糖尿病的作用机制, 为指导妊娠糖尿病的临床治疗提供参考。

**关键词:** 葛根素; 妊娠期糖尿病; 胰岛素抵抗; 细胞凋亡; 胰岛 $\beta$ 细胞; 抗氧化; 降糖

**中图分类号:** R285.5; R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)07-1811-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.07.045

## Research progress on mechanism of puerarin in prevention and treatment of gestational diabetes mellitus

ZHANG Jing

Department of Obstetrics, Langfang People's Hospital, Langfang 065000, China

**Abstract:** Gestational diabetes mellitus is a special type of diabetes, and finding effective and multi acting therapeutic drugs has become a hot topic in clinical research. Puerarin is an active ingredient extracted from *Puerariae Lobatae Radix*, which has been proved to prevent various pathophysiological processes, including diabetes and its complications. Puerarin can reduce insulin resistance, reduce cell apoptosis and protect the function of insulin  $\beta$  cells, enhancing the body's antioxidant activity, and improve the hypoglycemic effect. This article discusses the mechanism of puerarin in prevention and treatment of gestational diabetes mellitus, and provides a reference for guiding the clinical treatment of gestational diabetes mellitus.

**Key words:** puerarin; gestational diabetes mellitus; insulin resistance; cell apoptosis; insulin  $\beta$  cell; antioxidant activity; hypoglycemic effect

糖尿病是一种以慢性高血糖为特征的非传染性代谢性疾病, 已成为继心血管疾病和肿瘤之后的第3大流行病<sup>[1]</sup>。妊娠期糖尿病是糖尿病中的特殊类型, 在我国的发病率明显高于全球其他国家, 妊娠期糖尿病的防治已迫在眉睫<sup>[2]</sup>。妊娠期糖尿病的发病机制尚未完全明确, 可能与2型糖尿病的发病机制存在部分相似途径, 寻找疗效确切、作用多样的治疗药物成为临床研究的热点<sup>[3]</sup>。随着全球对中药的需求和使用的持续上升, 中药产品的抗糖尿病作用和安全性受到广大医师的关注<sup>[4]</sup>。葛根素是由葛根中提取的活性成分, 已被证明可以预防各种病理生理过程, 包括血管性心肌病、骨质疏松症、炎症肝损伤、癌症、糖尿病及其并发症等<sup>[5]</sup>。Bai等<sup>[6]</sup>

总结了葛根素通过作用于胰腺、肝脏、骨骼肌和脂肪组织的降糖分子机制, 并归纳了葛根素用于糖尿病肾病、糖尿病心肌病、糖尿病视网膜病变、糖尿病大血管病、糖尿病周围神经病变等糖尿病并发症的可能作用机制。葛根素可以通过降低胰岛素抵抗, 降低细胞凋亡、保护胰岛素 $\beta$ 细胞功能, 增强机体抗氧化活性, 提升降糖效果而发挥降糖作用。本文探讨了葛根素防治妊娠糖尿病的作用机制, 为指导妊娠糖尿病的临床治疗提供参考。

### 1 降低胰岛素抵抗

#### 1.1 减轻炎症反应

炎症反应与胰岛素抵抗之间存在密切相关性, 炎症细胞因子通过阻止胰岛素受体底物-1 (IRS-1)

收稿日期: 2023-05-29

基金项目: 廊坊市科技支撑计划项目 (2020013069)

作者简介: 张静 (1978—), 女, 河北廊坊人, 副主任医师, 本科, 研究方向为普通产科、病理产科。E-mail: shangxi0314@aliyun.com

的酪氨酸磷酸化介导胰岛素信号转导, Toll 样受体 4 (TLR4) /髓样分化因子 88 (MyD88) /核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 途径在妊娠糖尿病炎症反应中发挥关键作用<sup>[7]</sup>。Xu 等<sup>[8]</sup>使用链脲佐菌素、高脂肪饮食喂养建立的妊娠糖尿病大鼠模型, 经 25 mg/kg 葛根素可显著降低大鼠的血糖, 减轻胰岛组织中炎症细胞浸润和肝细胞脂肪变性, 显著减轻脂质代谢紊乱, 提高胰岛素水平, 降低 HOMA-IR 的水平, 显著上调 IRS-1 水平, 其机制与葛根素通过下调 TLR4/ MyD88/ NF- $\kappa$ B 信号通路进而阻止炎症细胞因子对 IRS-1 的酪氨酸磷酸化, 进而降低胰岛素抵抗。C-反应蛋白 (CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 是参与免疫调节的脂肪因子, 可引起脂肪细胞内分泌功能异常, 是导致胰岛素抵抗的独立危险因素<sup>[9]</sup>。1 项早期关于葛根素治疗妊娠期糖尿病大鼠的实验研究中发现, 0.25 g/kg 葛根素能有效降低妊娠期糖尿病大鼠血糖水平, 其机制与降低 TNF- $\alpha$ 、CRP 水平以减轻胰岛素抵抗有关<sup>[10]</sup>。

### 1.2 调节脂肪因子分泌

瘦素主要由脂肪细胞分泌的脂肪因子, 能激活 JAK-STATS 信号通路, 下调脂肪细胞 - 胰岛素轴功能, 进而导致高胰岛素血症, 形成胰岛素抵抗<sup>[11]</sup>。抵抗素由脂肪细胞分泌, 其水平与胰岛素抵抗严重程度呈正相关<sup>[12]</sup>。Zhang 等<sup>[13]</sup>使用 100、200 mg/kg 葛根素治疗高脂肪饮食建立的糖尿病大鼠, 结果显示, 200 mg/kg 葛根素能显著降低糖尿病大鼠体质量, 提高大鼠葡萄糖耐量, 显著降低血糖水平, 逆转高脂肪引起的抵抗素和瘦素的升高, 显著降低脂肪因子的分泌, 进而降低胰岛素抵抗, 恢复胰岛细胞功能。徐文婷等<sup>[14]</sup>运用链脲佐菌素喂养妊娠大鼠建立妊娠糖尿病模型大鼠, ig 给予 0.25g/kg 葛根素, 结果显示, 葛根素能显著降低妊娠糖尿病大鼠的空腹血糖、胰岛素抵抗水平, 有效逆转高血糖引起的高血脂, 显著降低大鼠血清中白细胞介素 (IL) -6、瘦素、脂联素、TNF- $\alpha$  的水平, 对胰岛素受体无明显影响, 但能显著提高胰腺组织中瘦素受体基因的表达, 还能下调 TNF- $\alpha$ 、脂联素基因的表达。结果表明, 葛根素可通过调节脂肪因子的分泌以减轻胰岛素抵抗发挥降糖作用。

### 1.3 纠正线粒体功能障碍

骨骼肌在胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的发病机制中起重要作用, 线粒体功能障碍可显著促进骨骼肌脂质的积累, 直接导致和加速胰岛素抵抗和 2 型糖

尿病的发生<sup>[15]</sup>。Chen 等<sup>[16]</sup>将葛根素用于链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠, 持续 ip 给予 100 mg/kg 葛根素, 结果显示, 葛根素能显著降低大鼠的体质量和减轻高脂血症的发生, 进而缓解大鼠能量代谢障碍, 显著逆转高血糖引起的骨骼肌细胞中肉碱棕榈酰转移酶 1b (CPT-1b) 的表达和 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK)、乙酰辅酶 A 羧化酶 (ACC) 的磷酸化, 显著提高长链酰基辅酶 A 脱氢酶 (LCAD)、酰基辅酶 A 氧化酶 1 (ACOX1) 和过氧化物酶体增殖物激活受体  $\delta$  (PPAR- $\delta$ ) mRNA 的表达, 限制了脂质在骨骼肌中的积累, 显著提高了肌肉组织中线粒体的数量, 促进线粒体生物发生, 增强线粒体生物发生调节因子 SIRT1 和 PGC-1 $\alpha$  的表达。结果表明, 葛根素通过纠正线粒体功能障碍减轻了骨骼肌细胞中脂质的沉积, 进而发挥抗糖尿病活性。

### 1.4 激活磷脂肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路

PI3K/Akt 信号通路是经典的胰岛素通路, 在肝脏、骨骼肌和脂肪组织对葡萄糖的摄取中发挥作用, 减少或阻断该途径可以减少胰岛素的生理作用, 导致胰岛素抵抗的发生<sup>[17]</sup>。1 项葛根素治疗 2 型糖尿病小鼠的实验中发现, 100 mg/kg 葛根素能显著降低血糖和调节血脂, 还可进一步降低高血糖引起的胰岛素抵抗, 其机制为葛根素促进 PI3K 磷酸化水平, 进而促进 Akt 的磷酸化进程, 表明葛根素可以通过激活 PI3K/Akt 信号通路抑制糖尿病的胰岛素抵抗<sup>[8]</sup>。

## 2 降低细胞凋亡、保护胰岛 $\beta$ 细胞功能

### 2.1 通过抑制半胱天冬酶/凋亡诱导因子 (AIF) 信号通路阻止细胞凋亡

半胱天冬酶-3 被认为是半胱天冬酶依赖性细胞凋亡途径中最重要的蛋白质, 在细胞凋亡的启动中起关键作用, AIF 在半胱天冬酶非依赖性细胞凋亡的调节中起核心作用, 半胱天冬酶/AIF 途径是糖尿病引起细胞和线粒体凋亡的重要路径<sup>[18]</sup>。Liang 等<sup>[9]</sup>运用葛根素治疗高脂饮食喂养和链脲佐菌素建立的 2 型糖尿病小鼠, 结果显示, 320 mg/kg 葛根素能显著降低小鼠的血糖、胰岛素的水平, 其降糖效果与 80 mg/kg 二甲双胍作用相似, 还能显著改善小鼠的血脂水平, 减轻胰腺的空洞、稀疏、超微结构等病理变化, 显著降低胰腺细胞、线粒体的凋亡, 有效清除 AIF、降低半胱天冬酶家族蛋白的表达, 结果表明, 葛根素可通过抑制半胱天冬酶/AIF

的细胞凋亡途径降低胰腺组织损伤,以保护正常的胰岛功能。

## 2.2 通过上调胰高血糖素样肽 1 受体 (GLP-1R) 的表达保护胰岛 $\beta$ 细胞功能

GLP-1R 信号传导在  $\beta$  细胞存活和功能中起重要作用,可增强葡萄糖刺激的胰岛素分泌,促进  $\beta$  细胞增殖和存活, GLP-1R 信号控制胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 的生理反应,改善外周胰岛素敏感性和促进体质量减轻,是糖尿病治疗的重要靶标<sup>[20]</sup>。Yang 等<sup>[21]</sup>将葛根素用于高脂肪饮食建立的肥胖糖尿病小鼠的实验发现,150 mg/kg 葛根素能促使小鼠的血糖正常化,并显著提高大鼠的葡萄糖耐量,在不改变 GLP-1 水平的条件下能显著提高胰岛素的水平,维持胰岛  $\beta$  细胞存活,并提高其数量,对胰岛  $\beta$  细胞可发挥保护作用,高血糖可导致 GLP-1R、Pdx-1 基因水平降低,促使半胱天冬酶-3 的表达,造成胰岛  $\beta$  细胞凋亡,而葛根素能逆转上述变化,通过上调 Pdx-1、Ins1、TCF7L2 基因水平,上调 GLP-1R 的表达,并恢复 GLP-1R 的膜分布,维持并促进胰岛  $\beta$  细胞的功能。

## 2.3 通过调节凋亡相关蛋白的分泌阻止细胞凋亡

高浓度的血糖可促使活性氧 (ROS) 的产生,进一步促进凋亡相关蛋白的分泌,进一步导致胰岛  $\beta$  细胞凋亡<sup>[22]</sup>。Li 等<sup>[23]</sup>使用葛根素预处理链脲佐菌素喂养的小鼠,发现 1、10 mmol/L 葛根素能显著降低小鼠糖尿病的发生率,证实其可以降低血糖,同时可保持较高的胰岛素含量和胰岛  $\beta$  细胞水平,显著降低胰岛  $\beta$  细胞的凋亡,通过提高 ROS 的水平、上调 Bax/Bcl-2 值以发挥抗凋亡作用,对胰岛  $\beta$  细胞发挥保护作用。

## 3 增强机体抗氧化活性

### 3.1 通过增强氧化酶的活性减轻多脏器氧化损伤

氧化自由基过盛引起的脂质过氧化反应是妊娠糖尿病最主要的病理进程,可造成肝脏、肾、心脏等多脏器损伤,影响母婴结局<sup>[24]</sup>。王锋等<sup>[25]</sup>将 160 mg/kg 葛根素与 600 mg/kg 维生素 E 联合治疗妊娠糖尿病孕鼠,发现二者联合使用可显著提高胰岛素的水平,显著提高降糖效率和大鼠体质量、胸腺指数、脾脏指数,能显著提高免疫球蛋白 A、M、G 水平,提高超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽 (GSH)、过氧化氢酶 (CAT) 水平,降低丙二醛 (MDA) 的水平,其效果优于单纯二甲双胍的治疗,提示葛根素联合维生素 E 可有效增强妊娠糖尿病的治疗效

果,其机制与增强机体抗氧化酶活性有关。

李会柏等<sup>[26]</sup>使用链脲佐菌素喂养受精后的雌鼠建立妊娠糖尿病大鼠模型,使用 80、160 mg/kg 葛根素进行 ig 治疗 2 周,结果发现,葛根素能呈浓度相关性和时间相关性降低大鼠空腹血糖,显著降低 MDA、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 的水平,提高总抗氧化能力 (T-AOC) 的水平,促使肝脏脂质中 SOD、CAT 的活性,降低 MDA 的活性,显著减轻肝脏组织空泡样变性、结构紊乱、深染等病理学改变,表明葛根素对妊娠糖尿病具有抗氧化应激损伤的功效。方新华等<sup>[27]</sup>运用葛根素治疗妊娠期糖尿病大鼠的实验发现,120、160 mg/kg 葛根素治疗 2 周后,能显著降低大鼠的空腹血糖、血脂水平,降低 ALT、AST 水平,提高 T-AOC、碱性磷酸酶 (ALP) 的活性,增强肝组织中 SOD、CAT、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 的活性,降低 CAT 的活性,从而减轻大鼠肝组织的病理改变,证实葛根素除能更好地控制血糖外,还能降低肝脏氧化自由基损伤,对肝脏发挥保护作用。1 项葛根素用于妊娠期糖尿病大鼠的研究也显示,80、160、320 mg/kg 葛根素能显著降低血糖和血脂水平,呈浓度相关性降低血清中 MDA、磷酸肌酸激酶 (CPK)、AST、ALT 的水平,提高 CAT、GSH、CAT 的水平,显著减轻心肌组织和肝脏组织的病理变化,证实葛根素能增强机体抗氧化能力<sup>[28]</sup>。都君君等<sup>[29]</sup>分别使用二甲双胍与葛根素治疗妊娠期糖尿病大鼠,结果显示,160 mg/kg 葛根素可显著降低大鼠空腹血糖、血脂水平,降糖、降脂作用与二甲双胍相似,其降低 MDA 和提高 T-AOC、SOD、CAT、GSH-Px 的作用强于二甲双胍,还有助于降低大脑脑细胞的损伤,结果表明,葛根素能显著提高机体抗氧化能力,进而减轻脑组织损伤。

### 3.2 调节过氧化物酶体增植物激活受体 $\gamma$ 的表达减轻心肌氧化损伤

过氧化物酶体增植物激活受体  $\gamma$  属于配体依赖性转录因子,能调节葡萄糖、脂肪酸代谢,还能抗炎<sup>[30]</sup>。王湘等<sup>[31]</sup>使用葛根素治疗妊娠期糖尿病大鼠的实验发现,160 mg/kg 葛根素能显著降低血糖水平,还能降低肌酸激酶 (CK)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB) 等主要心肌损伤标志物的水平,显著降低心肌组织细胞萎缩、排列紊乱、细胞间隙大等病理改变,其机制通过下调心肌中过氧化物酶体增植物激活受体  $\gamma$  的表达有关。

### 3.3 激活核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) /血红素加氧酶-1 (HO-1) 信号通路发挥抗氧化活性

Nrf2 对细胞抗氧化和抗炎机制的调节在抗氧化应激中起着核心作用, Nrf2 与细胞核内靶基因上的 ARE 结合, 促进 HO-1、谷胱甘肽过氧化物酶 (GPx)、SOD 和 CAT 等多种氧化酶的转录, 以增强机体抗氧化应激能力<sup>[32]</sup>。Chen 等<sup>[33]</sup>将葛根素用于治疗 2 型糖尿病小鼠, 发现 100 mg/kg 葛根素治疗的小鼠具有更高的葡萄糖耐量, 显著降低总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG) 和低密度脂蛋白 (LDL) 的水平, 提高高密度脂蛋白 (HDL) 的水平, 增强谷胱甘肽 (GSH) 和 SOD 的活性, 显著促进 MDA 和 ROS 的分泌, 发挥显著的抗氧化作用, 其机制与葛根素通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路发挥抗氧化活性有关。

## 4 提升降糖效果

### 4.1 促进胰腺中葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 的表达提升降糖效果

GLUT4 是细胞葡萄糖转运的关键蛋白, 主要位于细胞内, 通过储存囊泡吸收葡萄糖, 并向骨骼肌细胞肌膜、质膜、T 管胞吐, 以促使葡萄糖转运, 胰岛组织减少可导致葡萄糖的摄取和转运发生障碍, 促使 GLUT4 的表达能增强葡萄糖的摄取和利用<sup>[34]</sup>。杨根岭等<sup>[35]</sup>将大鼠合笼喂养、使用链脲佐菌素灌注建立妊娠糖尿病大鼠, 然后 ig 给予 150 mg/kg 葛根素治疗, 与正常妊娠大鼠组和糖尿病大鼠组比较, 葛根素治疗组随治疗时间的延长, 大鼠血糖水平显著降低, 同时血脂水平也显著降低, 而胰岛素水平明显高于其他两组, 妊娠组的体质量也明显低于糖尿病大鼠, 显著降低胎鼠的体质量和血糖, 提高胎鼠数目, 其机制与葛根素提高孕鼠胰腺组织中 GLUT4 的蛋白和基因表达有关。

### 4.2 上调胰腺中 let-7f 的表达增强降糖活性

let-7f 能调节葡萄糖的代谢和胰岛素的分泌, 糖尿病高血糖状态可导致 let-7f 的表达受到抑制, 造成 IL-23/IL-17 轴过度激活, 诱发机体炎症反应, 影响胰岛细胞功能和葡萄糖代谢障碍<sup>[36]</sup>。刘奇云等<sup>[37]</sup>使用葛根素治疗妊娠糖尿病大鼠, 发现 70、120、170 mg/kg 葛根素呈浓度相关性降低空腹血糖、TG、TC、游离脂肪酸的水平, 170 mg/kg 葛根素能使大鼠上述指标接近正常范畴, 还能上调胰腺组织中 let-7f 的表达, 显著降低胰腺组织和血清中 IL-17、IL-23 的水平, 表明葛根素可通过上调胰腺中 let-7f

的表达以降低 IL-17、IL-23 的水平, 提高降糖活性。

### 4.3 发挥协同降糖效果

许多药用植物为增强二甲双胍的降糖活性发挥重要效果, 其中葛根素可通过与二甲双胍发挥协同作用提升降糖效果<sup>[38]</sup>。Li 等<sup>[39]</sup>将葛根素用于链脲佐菌素/烟酰胺诱导的 2 型糖尿病大鼠, 发现 80、120、160 mg/kg 葛根素能呈剂量相关性降低大鼠的血糖, 通过与二甲双胍联合使用, 能提高二甲双胍降糖效率, 显著降低 TG、TC、LDL-C 的水平, 升高 HDL-C 的水平, 通过升高 GSH、总抗氧化力 (TAC) 和降低 MDA、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  的水平, 提示葛根素与二甲双胍可发挥协同作用显著提升降糖效果。

## 5 结语

尽管葛根素防治妊娠糖尿病作用的分子机制获得较多基础研究报道证实, 但目前妊娠期糖尿病研究的局限性是显而易见的, 该领域的大多数临床研究仅显示出低、中等水平的证据, 临床迫切需要大样本、随机对照的研究来提供令人信服的结论。此外, 葛根素在妊娠期糖尿病中的有效剂量和安全性尚未确定, 这需要更多的体内和体外实验, 并通过临床大样本队列研究进行验证, 目前的研究只能确定葛根素对妊娠期糖尿病的疗效明确。总体而言, 葛根素是一种很有前途的妊娠期糖尿病的新疗法, 有必要对这一方向进行深入研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 王雪茵, 杨慧霞. 妊娠期糖尿病的遗传流行病学研究进展 [J]. 中华围产医学杂志, 2022, 25(10): 760-764.
- [2] Plows J F, Stanley J L, Baker P N, et al. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3342.
- [3] Juan J, Yang H. Prevalence, prevention, and lifestyle intervention of gestational diabetes mellitus in China [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(24): 9517.
- [4] Xu Y Z, Xi S, Qian X. Evaluating traditional Chinese medicine and herbal products for the treatment of gestational diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Res*, 2019, 3: 9182595.
- [5] Wang D, Bu T, Li Y, et al. Pharmacological activity, pharmacokinetics, and clinical research progress of puerarin [J]. *Antioxidants* (Basel), 2022, 11(11): 2121.
- [6] Bai Y L, Han L L, Qian J H, et al. Molecular mechanism of puerarin against diabetes and its complications [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 4(12): 780419.

- [7] Feng H, Su R, Song Y, *et al.* Positive correlation between enhanced expression of TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B with insulin resistance in placentae of gestational diabetes mellitus [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0157185.
- [8] Xu W J, Tang M Y, Wang J H, *et al.* Anti-inflammatory activities of puerarin in high-fat diet-fed rats with streptozotocin-induced gestational diabetes mellitus [J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(10): 7537-7546.
- [9] Zhang J, Chi H, Xiao H, *et al.* Interleukin 6 (IL-6) and tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) single nucleotide polymorphisms (SNPs), inflammation and metabolism in gestational diabetes mellitus in Inner Mongolia [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23:4149-4157.
- [10] 秦佳佳, 李瑞满. 葛根素对妊娠期糖尿病大鼠胰岛素抵抗作用的研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2008, 19(2): 89-91.
- [11] Pérez-Pérez A, Vilariño-García T, Guadix P, *et al.* Leptin and nutrition in gestational diabetes [J]. *Nutrients*, 2020, 12(7): 1970.
- [12] Siddiqui K, George T P. Resistin role in development of gestational diabetes mellitus [J]. *Biomark Med*, 2017, 11(7): 579-586.
- [13] Zhang W, Liu C Q, Wang P W, *et al.* Puerarin improves insulin resistance and modulates adipokine expression in rats fed a high-fat diet [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 649(3): 398-402.
- [14] 徐文婷, 汤梦雨, 王彩红, 等. 葛根素对妊娠期糖尿病大鼠糖脂代谢作用的研究 [J]. *南京中医药大学学报*, 2019, 35(4): 448-452.
- [15] Sobrevia L, Valero P, Grismaldo A, *et al.* Mitochondrial dysfunction in the fetoplacental unit in gestational diabetes mellitus [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(12): 165948.
- [16] Chen X F, Wang L, Wu Y Z, *et al.* Effect of puerarin in promoting fatty acid oxidation by increasing mitochondrial oxidative capacity and biogenesis in skeletal muscle in diabetic rats [J]. *Nutrition Diabetes*, 2018, 8(1): 1.
- [17] Chen S H, Liu X N, Peng Y. MicroRNA-351 eases insulin resistance and liver gluconeogenesis via the PI3K/AKT pathway by inhibiting FLOT2 in mice of gestational diabetes mellitus [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(9): 5895-5906.
- [18] Magee T R, Ross M G, Wedekind L, *et al.* Gestational diabetes mellitus alters apoptotic and inflammatory gene expression of trophoblasts from human term placenta [J]. *J Diabetes Complications*, 2014, 28(4): 448-459.
- [19] Liang T, Xu X H, Ye D M, *et al.* Caspase/AIF/apoptosis pathway: A new target of puerarin for diabetes mellitus therapy [J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46: 4787-4797.
- [20] Chen C, Huang Y, Dong G, *et al.* The effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in gestational diabetes mellitus: A systematic review [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2020, 36(5): 375-380.
- [21] Yang L, Yao D D, Yang H Y, *et al.* Puerarin protects pancreatic  $\beta$ -cells in obese diabetic mice via activation of GLP-1R signaling [J]. *Mol Endocrinol*, 2016, 30(3): 361-371.
- [22] Joo E H, Kim Y R, Kim N, *et al.* Effect of endogenic and exogenic oxidative stress triggers on adverse pregnancy outcomes: Preeclampsia, fetal growth restriction, gestational diabetes mellitus and preterm birth [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(18): 10122.
- [23] Li Z P, Shanguan Z S, Liu Y J, *et al.* Puerarin protects pancreatic  $\beta$ -cell survival via PI3K/Akt signaling pathway [J]. *J Mol Endocrinol*, 2014, 53(1): 71-79.
- [24] Phoswa W N, Khaliq O P. The role of oxidative stress in hypertensive disorders of pregnancy (preeclampsia, gestational hypertension) and metabolic disorder of pregnancy (gestational diabetes mellitus) [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 31: 5581570.
- [25] 王锋, 薛娟, 王晓玲. 维生素E联合葛根素对妊娠糖尿病孕鼠氧化及免疫功能影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2020, 19(10): 1044-1048.
- [26] 李会柏, 魏亚超, 刘娇梅. 葛根素对链脲佐菌素诱导妊娠期糖尿病大鼠氧化应激损伤的保护作用 [J]. *现代药物与临床*, 2015, 30(7): 774-778.
- [27] 方新华, 卢晓, 吴国清. 葛根素对妊娠期糖尿病大鼠调节血脂和抗氧化作用的实验研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(6): 1504-1507.
- [28] 刘娇梅. 葛根素对妊娠期糖尿病大鼠的保护作用及机制研究 [J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(3): 43-47.
- [29] 都君君, 刘洪伟. 葛根素对妊娠期糖尿病模型大鼠脑组织氧化应激和细胞凋亡的影响 [J]. *中医学报*, 2018, 33(8): 1407-1410.
- [30] Arck P, Toth B, Pestka A, *et al.* Nuclear receptors of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) family in gestational diabetes: from animal models to clinical trials [J]. *Biol Reprod*, 2010, 83(2): 168-176.
- [31] 王湘, 郭玉芳, 王爽, 等. 葛根素对妊娠期糖尿病大鼠心肌损伤的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(17): 2643-2645.
- [32] Lin B, Zhang X. Vitamin E supplement protects against gestational diabetes mellitus in mice through nuclear factor-erythroid factor 2-related factor 2/heme oxygenase-1 signaling pathway [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2023,

- 16: 565-574.
- [33] Chen X, Qian L, Wang B J, *et al.* Synergistic hypoglycemic effects of pumpkin polysaccharides and puerarin on type II diabetes mellitus mice [J]. *Molecules*, 2019, 24(5): 955.
- [34] Li W, Yuan X, He X, *et al.* The downregulation of miR-22 and miR-372 may contribute to gestational diabetes mellitus through regulating glucose metabolism via the PI3K/AKT/GLUT4 pathway [J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 36(7): e24557.
- [35] 杨根岭, 胡荣静, 李金艳. 葛根素对妊娠期糖尿病大鼠的治疗效果及作用机制的研究 [J]. *中国中医急症*, 2022, 31(1): 67-70.
- [36] Collares C V, Evangelista AF, Xavier DJ, *et al.* Identifying common and specific microRNAs expressed in peripheral blood mononuclear cell of type 1, type 2, and gestational diabetes mellitus patients [J]. *BMC Res Notes*, 2013, 26(6): 491.
- [37] 刘奇云, 马敬, 陶艳萍, 等. 葛根素对妊娠期糖尿病大鼠胰腺组织 let-7f 及免疫因子 IL-17、IL-23 表达的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(12): 1843-1848.
- [38] Ustick J, Chakos K, Jia H, *et al.* Associations between plant-based diets, plant foods and botanical supplements with gestational diabetes mellitus: A systematic review protocol [J]. *BMJ Open*, 2023, 13(3): e068829.
- [39] Li Z, Wang S G, Wang X Y, *et al.* Pharmacodynamic interactions between puerarin and metformin in type-2 diabetic rats [J]. *Molecules*, 2022, 27(21): 7197.

[责任编辑 解学星]