

氧化苦参碱防治高血糖、高血脂症及其并发症的药理作用及机制研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201204

摘要: 氧化苦参碱可防治高糖、高脂引起的心血管并发症, 脂肪肝并发症, 糖尿病视网膜病变, 糖尿病肾病以及肺、骨并发症。氧化苦参碱防治这些并发症的药理机制可能归因于: 降血糖、调血脂及抗氧化作用, 从源头上减少了氧化型低密度脂蛋白和糖基化终末产物的生成; 抗氧化、抗炎和细胞保护作用可保护肝脏, 促进肝糖原合成, 在脂质转运、氧化和合成3个环节改善脂质代谢紊乱, 产生降血糖、调血脂作用, 也可保护受累的心血管系统、肾脏、肝脏、视网膜、肺和骨等其他器官, 减轻胰岛素抵抗, 提高胰岛素敏感性。因此氧化苦参碱有望开发为治疗代谢综合征的药物。

关键词: 氧化苦参碱; 高血脂; 高血糖; 并发症; 代谢综合征

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 10-2280-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.10.032

Research progress on pharmacologic effects and mechanism of oxymatrine in protection and treatment for hyperglycemia and hyperlipemia and their complications

ZHANG Mingfa, SHEN Yaqin

Shanghai Meiyou Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201204, China

Abstract: Oxymatrine prevents and treats for cardiovascular complication, fatty liver complication, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, and the complications of lung and bone induced by hyperglycemia and hyperlipidosis. The mechanisms to prevent and treat for the complications are: the effects on hypoglycemia, hypolipemia and antioxidation of oxymatrine decrease the products of AGEs and ox-LDL from source; the effects on antioxidation, anti-inflammation and cellular protection of oxymatrine protect liver, improve glycogen synthesis, and lipid metabolism disturbance in lipid transport, oxidation and synthesis, and produce the effects of hypoglycemia and hypolipemia, protect suffering organs of cardiovascular system, kidney, liver, retina, lung and bone, alleviate insulin resistance, and increase insulin sensitivity. So oxymatrine is hopeful to become a drug of treating metabolic syndrome.

Key words: oxymatrine; hyperlipemia; hyperglycemia; complication; metabolic syndrome

氧化苦参碱是一种天然生物碱,在自然界主要存在于豆科槐属 *Sophor* L. 植物苦参 *S. flavescens* Ait.、越南槐 *S. tonkinensis* Gagnep.、苦豆子 *S. alopecuroides* L. 和白刺花 *S. viciifolia* Hance 中。氧化苦参碱是苦参碱类生物碱中的典型代表,30多年前被中国批准用作保肝药和免疫调节剂。大量研究发现氧化苦参碱具有广泛的药理作用和生物活性,如抗菌、抗病毒、抗氧化、抗炎、免疫调节、抗肿瘤,保护心、肝、肺、肾、脑、血管作用,对心脏有正性肌力、负性频率、抗心律失常作用,还有升高白细胞、平喘、抗溃疡、抗纤维化以及镇静、催眠、镇痛等

中枢神经药理作用^[1]。临床研究发现,氧化苦参碱同时具有降血糖、调血脂的作用,与30例不治疗的2型糖尿病患者比较,30例2型糖尿病患者连续8周 *po* 氧化苦参碱 300 mg/次、1次/8 h,可使空腹血糖由对照组的平均 7.17 mmol/L 降至 4.85 mmol/L,空腹胰岛素水平由 13.14 mU/L 降至 7.67 mU/L,胰岛素抵抗指数由 4.76 降至 2.57,胰岛素敏感指数由 -1.39 升至 -0.14,总胆固醇由 4.13 mmol/L 降至 2.53 mmol/L,三酰甘油由 6.44 mmol/L 降至 5.12 mmol/L^[2]。由于氧化苦参碱具有细胞保护作用 and 降血糖、调血脂的药理作用,笔者综述氧化苦参碱降血糖、降血脂和防

收稿日期: 2021-08-05

第一作者: 张明发(1946—),男,研究员,研究方向为中药药理。Tel: 13816371915 E-mail: 13816371915@139.com

治高血糖、高血脂引起并发症的药理作用及其作用机制,为深度开发氧化苦参碱防治代谢综合征的新适应症提供依据。

1 降血糖和调血脂作用及机制

1.1 降血糖和调血脂作用

刘丽荣等^[3]报道在用链脲霉素制作大鼠糖尿病模型成功次日,连续24周ig氧化苦参碱75 mg/kg,能明显降低血糖水平。肖瑛等^[4]报道同样剂量氧化苦参碱连续16周ig也能显著降低链脲霉素致糖尿病大鼠升高的血糖。将氧化苦参碱的ig剂量改为60、120 mg/(kg·d)也能降低糖尿病大鼠的血糖^[5]。曾晓等^[6]给链脲霉素致糖尿病大鼠连续3个月喂饲高脂饲料和氧化苦参碱50 mg/kg,能显著降低模型大鼠升高的体质量、血糖、三酰甘油、总胆固醇水平。Zuo等^[7]也报道了类似结果。

任路平等^[8]报道给连续4周喂饲高果糖饲料小鼠连续8周ig氧化苦参碱40 mg/kg,能对抗高果糖饲料引起空腹血糖、空腹胰岛素、腹膜下葡萄糖耐量试验的曲线下面积。张贺^[9]报道给连续4周喂饲高脂高果糖饲料大鼠造模后,连续4周ig氧化苦参碱80 mg/kg,能使高脂高果糖饲料所致的非酒精性脂肪肝大鼠的体质量、空腹血糖、空腹胰岛素和葡萄糖耐量试验的曲线下面积明显下降。

王雅新^[10]报道给连续8周喂饲高脂饲料制作的胰岛素抵抗模型大鼠,连续10周ig氧化苦参碱50、100、150 mg/kg,结果能剂量相关地降低模型大鼠的体质量、摄食量、空腹血糖、糖化血红蛋白、三酰甘油、总胆固醇。侯丽萍^[11]采用上述实验方法,发现氧化苦参碱能降低模型大鼠升高的体质量、摄食量、空腹血糖、空腹胰岛、三酰甘油、总胆固醇、游离脂肪酸的水平和葡萄糖耐量试验的曲线下面积以及提高低下的葡萄糖输注率。可是齐慧慧等^[12]给大鼠连续16周喂饲高脂饲料,从第9周开始ig氧化苦参碱80 mg/kg连续8周,结果不能明显降低模型大鼠的体质量、血清三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇的水平,但能减轻高脂饮食对肝组织的损害。

db/db小鼠由于db基因突变,导致瘦素受体功能丧失,瘦素表达异常增多,病理表现类似于人非酒精性脂肪肝。肖雅文等^[13]报道给db/db小鼠连续8周ip氧化苦参碱60 mg/kg,能明显降低db/db小鼠血糖、三酰甘油、总胆固醇的水平,减轻脂肪性肝损伤。

王杏等^[14-15]报道给载脂蛋白E基因敲

除(ApoE^{-/-})小鼠连续16周喂饲高脂饲料,制成胰岛素抵抗模型后,连续8周ig氧化苦参碱25、50、100 mg/kg,结果能剂量相关地降低模型小鼠的体质量、空腹血糖、空腹胰岛素、三酰甘油、胆固醇、脂肪酸、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇的水平,提高高胰岛素-正葡萄糖钳夹实验测得的葡萄糖输注率。

1.2 降血糖、调血脂的作用机制

氧化苦参碱具有的抗氧化、抗炎和细胞保护作用,减轻各种致病因子对组织细胞的伤害,提高对胰岛素的敏感性,改善胰岛素抵抗,加速组织细胞对血糖、血脂的代谢和利用,抑制脂质的合成,产生降血糖、调血脂作用。

杜亚萍等^[2]报道30例2型糖尿病患者po氧化苦参碱300 mg/次,1次/8 h治疗8周后患者血清中活性氧和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平显著降低;氧化苦参碱预处理人肝细胞HL7702后对胰岛素刺激的肝细胞蛋白激酶B(AKT)和糖原合酶-3 α / β (GSK3 α / β)的蛋白含量无明显影响,但能显著增加磷酸化AKT和磷酸化GSK3 α / β 的含量,即氧化苦参碱可通过抗氧化、抗炎作用,促进胰岛素信号通路中的关键分子AKT、GSK3 α / β 的磷酸化,增加糖原合成,改善胰岛素抵抗,产生患者空腹血糖、空腹胰岛素水平、胰岛素抵抗指数和胰岛素敏感指数下降。任路平等^[8]也报道氧化苦参碱可通过提高肝脏磷酸化AKT和磷酸化GSK3 α / β 水平,改善高果糖引起的小鼠胰岛素抵抗,产生降血糖、调血脂作用。韩凤玉等^[16]报道氧化苦参碱12.5、25、50、100 mg/L能浓度相关地提高棕榈酸诱导的胰岛素抵抗的肝脏HepG2细胞的葡萄糖消耗量、己糖激酶活力、丙酮酸激酶活力和肝糖原合成量,说明氧化苦参碱能提高胰岛素抵抗的HepG2细胞对胰岛素的敏感性,即氧化苦参碱可通过增加血糖的去路而降血糖。

Wang等^[5]报道氧化苦参碱能降低糖尿病大鼠血清中升高的丙二醛水平,升高低下的超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶活性和降低血糖。王超等^[17]报道每天ig氧化苦参碱25、50、100 mg/kg能显著降低高脂饮食诱导胰岛素抵抗ApoE^{-/-}小鼠肝脏中的丙二醛和活性氧水平,提高超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性,并认为氧化苦参碱是通过抑制p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)的磷酸化,减轻氧化应激反应,改善高脂饮食诱导ApoE^{-/-}小鼠的胰岛素抵抗。

氧化苦参碱也可通过其抗炎作用抑制c-Jun氨

基末端激酶(JNK)通路,下调肝组织中的TNF- α 、转化生长因子- β 1和白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 、IL-18等炎性因子,改善胰岛素抵抗^[18],对抗高脂饮食引起的肝脂肪变性^[12]和db/db小鼠的血糖、血脂升高和肝脂肪变性^[13]。

王超等^[19]认为氧化苦参碱还可通过激活磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)/AKT通路,上调胰岛素受体、胰岛素受体底物-2(IRS-2)、葡萄糖转运子-2(GLUT2)的基因和蛋白表达,提高胰岛素敏感性,改善高脂饮食诱导ApoE^{-/-}小鼠的胰岛素抵抗。Zuo等^[7]认为氧化苦参碱也可通过下调肝脏中的PTEN表达和上调KH拼接调节蛋白和磷酸化AKT的表达,提高2型糖尿病大鼠的胰岛素敏感性和糖原合成,产生降血糖作用。张贺^[9]报道无论是体外实验还是体内实验,氧化苦参碱都是通过上调肝细胞miR-182的表达,对抗棕榈酸或高脂高果糖饮食致肝细胞固醇调节元件结合蛋白-1c、乙酰辅酶A羧化酶、脂肪酸合成酶的基因和蛋白的过表达以及脂肪酸 β -氧化关键酶肉毒碱棕榈酰基转移酶-1A的基因和蛋白的低表达,从而抑制脂质从头合成,促进脂肪酸 β -氧化分解,产生降血糖降血脂作用的。

侯丽萍^[11]报道体内外实验都发现氧化苦参碱上调肝细胞内的成纤维细胞生长因子-21(FGF21)的基因和蛋白表达,PI3K、AKT、IRS-1、GLUT2的基因表达,提高磷酸化AKT与AKT比值,降低磷酸化IRS-1与IRS-1比值;上调磷酸化单磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)、过氧化物酶体增殖激活受体辅助激活因子 γ -1(PGC1 α)和肉毒碱棕榈酰基转移酶-1的表达和下调CD36表达,认为氧化苦参碱是通过调控胰岛素的FGF21/IRS-1/AKT/GLUT2通路和脂肪酸氧化的FGF21/AMPK/PGC1 α 的通路,改善高脂诱导的胰岛素抵抗和肝脏的糖脂代谢紊乱,产生降糖降脂作用。

而王超等^[20]报道氧化苦参碱还可通过下调FGF21、 β -klotho和肝脏成纤维细胞生长因子-21受体-1(FGFR1)的基因和蛋白表达,减少FGF21- β -klotho-FGFR1复合体形成,改善高脂诱导胰岛素抵抗ApoE^{-/-}小鼠的胰岛素抵抗,产生降血糖血脂的作用。王杏等^[14-15]和王超等^[21]也报道ig氧化苦参碱能显著降低高脂诱导胰岛素抵抗ApoE^{-/-}小鼠肝脏脂蛋白酯酶、脂肪酸转位酶(FAT/CD36)、固醇调节元件结合蛋白-1c、乙酰辅酶A羧化酶、脂肪酸合成酶、解偶联蛋白-2的基因和蛋白表达,上调固醇调节元件结合蛋白裂解激活蛋白和胰岛素诱导基因表达、3-

羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶、低密度脂蛋白受体、肉毒碱棕榈酰基转移酶-1和过氧化物酶体增殖激活受体- α (PPAR α)的基因和蛋白表达,从脂质转运、氧化和合成3个环节全面调节脂质代谢,改善胰岛素抵抗产生降血糖降血脂作用。

2 防治高血糖、高血脂引起的并发症

高血糖在机体内可产生高浓度的晚期糖基化终末产物(AGEs),高血脂在机体内可产生高浓度的氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL),这2种代谢产物均能损伤组织器官,诱发并发症。氧化苦参碱的降血糖、降血脂作用,从源头减少了AGEs和ox-LDL的生成,也可通过抗氧化、抗炎和细胞保护作用防治AGEs和ox-LDL对组织器官的损伤。

2.1 防治心血管疾病并发症

易云等^[22-23]报道氧化苦参碱浓度在3 μ mol/L能对抗高糖对人脐静脉内皮细胞的损伤和活性下降;对抗高糖上调腺苷的A_{2B}受体和独立的趋化因子CCL5受体的表达以及p38和细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)的磷酸化,提示氧化苦参碱是通过下调A_{2B}受体表达来对抗高血糖对血管内皮细胞的损伤。

郭宏林等^[24]报道1、10、100、1 000 μ mol/L氧化苦参碱可浓度相关地抑制³H胸腺嘧啶核苷掺入正常的和高脂诱导的兔动脉粥样硬化模型的体外培养主动脉平滑肌细胞,即抑制平滑肌细胞的DNA合成;也抑制模型兔主动脉平滑肌细胞增殖以及c-fos和c-myc的基因表达,使细胞周期滞留在G₁期和G₂/M期,S期细胞数减少。

吴琴等^[25]报道给喂饲高糖高脂饲料联合注射小剂量链脲霉素制作的2型糖尿病大鼠连续4周ig氧化苦参碱100 mg/kg,可显著降低糖尿病大鼠主动脉内皮细胞A_{2B}受体的表达及磷酸化ERK1/2、磷酸化p38MAPK和磷酸化JNK的蛋白表达。用整体实验证明氧化苦参碱能对抗高血糖对血管内皮细胞的损伤;也能明显升高主动脉舒张百分数,使模型大鼠的平均血压、收缩压和舒张压明显降低,而不影响空腹和餐后血糖。Wang等^[5]也报道糖尿病大鼠每天ig氧化苦参碱60、120 mg/kg,能对抗糖尿病大鼠出现体质量下降、血糖升高和氧化应激引起的丙二醛水平升高、血清一氧化氮水平、超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶活性降低,以及高血糖引起的主动脉内皮损伤和血管扩张功能障碍,认为氧化苦参碱是通过上调内皮一氧化氮合酶的表达和下调还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸

磷酸氧化酶-4(NOX4)的表达,提高一氧化氮的生物利用度,改善糖尿病引起的内皮功能障碍。

王斯琦^[26]报道给 ApoE^{-/-}小鼠每天喂饲高脂饲料共10周,其中氧化苦参碱预防组在这10周内隔天ip氧化苦参碱60 mg/kg,而治疗组则在喂饲高脂饲料4周后的6周隔天ip氧化苦参碱60 mg/kg,结果氧化苦参碱均能抑制动脉脂质斑块形成,其中预防组模型小鼠心脏主动脉瓣的脂质斑块面积较治疗组更小,抑制动脉粥样硬化作用更强。2组氧化苦参碱均能降低模型小鼠血清中的总胆固醇水平、升高高密度脂蛋白胆固醇水平、不影响三酰甘油和低密度脂蛋白胆固醇水平;也能下调主动脉 Yes 相关蛋白(YAP)的基因和蛋白表达,上调核因子视黄酸受体- α (RAR α)、三磷酸腺苷结合盒转运蛋白(ABC)A1和ABCG1的基因和蛋白表达。采用THP-1源性泡沫细胞即人巨噬细胞进行体外实验,发现氧化苦参碱在不影响泡沫细胞即巨噬细胞活性的10、20、40、80 μ mol/L时,浓度相关地降低泡沫细胞中总胆固醇、游离胆固醇和胆固醇酯水平,促进细胞内胆固醇流出到载脂蛋白A-1和高密度脂蛋白中,氧化苦参碱也下调YAP的基因和蛋白表达,上调维甲酸受体家族中的RAR α 和RAR γ 的基因和蛋白表达,由于RAR α 抑制剂Ro41-5253能阻滞而RAR γ 抑制剂MM11253不影响氧化苦参碱上调ABCA1和ABCG1的表达,认为氧化苦参碱是通过抑制巨噬细胞(泡沫细胞)中的YAP基因和蛋白表达,上调RAR α 和ABCA1、ABCG1的基因和蛋白表达,促进细胞内胆固醇流出,降低细胞内胆固醇浓度,抑制动脉粥样硬化发生发展。

氧化苦参碱还可通过上调PI3K/Akt通路^[19]、抑制p38MAPK的磷酸化^[17]和JNK通路^[18]、调控肝脏脂质的转运、氧化和合成的3个环节,降低高血糖和高血脂^[17-21],因此也可以抑制动脉粥样硬化发生发展。

氧化苦参碱防治高糖、高脂引起心肌损伤的报道很少。杨雪莹等^[27]报道氧化苦参碱50、100 mg/L能显著对抗高糖诱导心肌H9c2细胞丙二醛和活性氧含量及Bax蛋白表达上调,超氧化物歧化酶活性、线粒体膜电位和Bcl-2蛋白表达下调,并显著降低H9c2细胞的乳酸脱氢酶外泄,提示氧化苦参碱可通过改善线粒体功能,阻滞氧化应激反应,从而抑制由高糖引起的心肌细胞凋亡。

2.2 防治糖尿病视网膜病变

闫配^[28]给链脲霉素致糖尿病视网膜病变大鼠

连续3个月每天ig氧化苦参碱100 mg/kg,能显著减轻大鼠视网膜各层排列紊乱,使神经节细胞数由模型对照组的 43.9 ± 3.5 显著提高到 63.8 ± 3.9 ,阻止糖尿病造成的视网膜神经节细胞数减少;也能对抗糖尿病诱导视网膜神经节细胞层、内核层、外核层过表达核因子- κ B(NF- κ B)的基因和蛋白以及视网膜血管内皮细胞过表达把受体-4(TLR4)的基因和蛋白。张铮等^[29]给链脲霉素致糖尿病视网膜病变大鼠ig氧化苦参碱50、100、150 mg/kg连续12周,能剂量相关地下调模型大鼠视网膜组织中TLR4和NF- κ B的基因表达,减轻炎症反应,改善视网膜病变。

张苏明^[30]报道氧化苦参碱25、50、100 mg/L可浓度相关地对抗高糖抑制离体大鼠视网膜色素上皮细胞活力,减轻高糖环境造成的细胞损伤,上调核因子2相关因子-2(Nrf2)、超氧化物歧化酶-1、 γ -谷氨酰胺合成酶、醌氧化还原酶-1的表达和下调TNF- α 、IL-1 α 和IL-6的表达。提示氧化苦参碱是通过抗氧化、抗炎和降血糖的药理作用,防治糖尿病视网膜病变的。

2.3 防治肾脏纤维化并发症

刘丽荣等^[31]报道氧化苦参碱10、50、100、250、500 mg/L可浓度相关地对抗高糖诱导大鼠近端肾小管上皮NRK52E细胞进行性过表达 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、TGF- β 1的基因和蛋白以及低表达Smad7蛋白和上皮细胞钙黏蛋白的基因和蛋白,但不对抗进行性过表达Smad7基因,提示氧化苦参碱可通过下调TGF- β 1和上调Smad7的蛋白表达,进而抑制致肾小管上皮间充质转化的TGF- β 1/Smads信号通路,阻滞纤维化发生发展。

韩卓笑^[32]报道氧化苦参碱40、80、160 mg/L能浓度相关地减少高糖诱导大鼠肾脏系膜细胞的IV型胶原含量升高、TGF- β 1、结缔组织生长因子和Smad3的基因和蛋白表达升高,提高骨形态发生蛋白-7(BMP7)、Smad2和Smad7的表达,使Smad2/Smad3比值显著升高、磷酸化Smad3/Smad3的蛋白表达明显减少,并对抗高糖致肾脏系膜细胞体变小、呈梭形或多边形,胞质向外伸出的突起缩短。提示氧化苦参碱是通过上调BMP7、Smad2和Smad7的表达,抑制TGF- β 1/Smads信号通路,减少IV胶原蛋白的产生,逆转大鼠肾脏纤维化,从而延缓糖尿病肾病的发生发展。

刘丽荣等^[3]报道在用链脲霉素制作糖尿病大鼠模型成功次日,ig氧化苦参碱75 mg/kg,连续治疗

24周,能显著降低糖尿病大鼠的血糖、肌酐和24h尿蛋白水平;减轻肾小管腔扩张、肾小管上皮细胞排列紊乱、基底膜增厚、肾间质Masson染色蓝色阳性物质增多;减少模型对照组肾组织中的TGF- β 1、 α -SMA、纤维连接蛋白和E3泛素连接蛋白Arkadia的蛋白表达,增加上皮细胞钙黏蛋白和核转录共抑制因子SnoN的蛋白表达,认为氧化苦参碱是通过抑制TGF- β 1和Arkadia的表达,从而使SnoN蛋白降解减少,并抑制TGF- β 1/Smads信号转导,阻滞肾小管上皮间充质转化及间质细胞外间质沉积,延缓肾间质纤维化的。

肖瑛等^[4]也采用上述实验,只是将治疗24周缩短为16周,也能显著降低糖尿病大鼠升高的血糖和24h尿蛋白水平;明显减轻模型大鼠肾小管扩张,肾小管上皮细胞空泡、变性、萎缩和脱落,间质区增宽;明显对抗链脲霉素引起的肾组织中TLR4、蛋白激酶C α 、IV型胶原、IL-6和TNF- α 的过表达,认为氧化苦参碱可通过降血糖和抑制肾组织中蛋白激酶C α 和TLR4的表达,减少炎性细胞因子表达和细胞外基质沉积,缓解糖尿病肾病发生发展。

王雅新^[10]报道给高脂饲料喂养所致胰岛素抵抗大鼠,在继续高脂喂养10周的同时ig氧化苦参碱50、100、150 mg/kg进行治疗,结果氧化苦参碱能剂量相关地降低模型大鼠的体质量、每日平均摄食量;降低血清空腹血糖、尿素氮、肌酐、总胆固醇、三酰甘油和糖化血红蛋白水平以及肾组织IV型胶原蛋白、TGF- β 1和基质金属蛋白酶组织抑制因子(TIMP-2)的蛋白表达并上调基质金属蛋白酶-2(MMP-2)的表达;肾组织病理检查发现氧化苦参碱明显改善肾小管肿胀、细胞增生,肾小球体积缩小、基底膜增厚、系膜间质增多和硬化,肾小球足细胞足突结构紊乱、融合,细胞外基质增多,提示氧化苦参碱可通过改善糖脂代谢紊乱和下调TGF- β 1和TIMP-2的表达及上调MMP-2表达,减轻肾脏纤维化,改善肾功能。

2.4 防治肺和骨损伤并发症

曾晓等^[6]报道给链脲霉素性糖尿病大鼠连续3个月喂饲高脂饲料和氧化苦参碱50 mg/kg,能降低糖尿病大鼠升高的体质量、血糖、三酰甘油、总胆固醇水平;抑制糖尿病大鼠肺组织的表皮生长因子受体(EGFR)和Nanpsin A的表达及炎症反应;抑制血浆和肺组织TGF- β 1、IL-1、IL-6、IL-12的表达,并进一步上调PI3K、AKT、磷酸化AKT、p38MAPK、ERK和Jin的表达,提示氧化苦参碱是通过促进PI3K和

MAPK信号通路的激活,抑制炎性细胞因子的表达,防止高糖、高脂诱导肺组织损伤的。

曾晓等^[33]又报道给链脲霉素致糖尿病大鼠的心脏行左前降支结扎缺血30 min再灌注120 min诱导急性肺损伤,在术前30 min,连续4周ig氧化苦参碱12.5、25、50 mg/kg,能剂量相关地改善糖尿病大鼠心肌缺血再灌注引起的肺损伤;下调肺组织自噬相关蛋白轻链3-II(LC3-II)/LC3-I比值、Beclin-1和泛素样修饰激酶Atg5的表达,上调p62表达,认为氧化苦参碱还可通过抑制自噬,减轻肺组织损伤。

张莹等^[34]报道给链脲霉素诱导成功的糖尿病骨质疏松大鼠,连续7 d每天ig氧化苦参碱100、200 mg/kg,虽然不影响糖尿病大鼠的血清钙、血清磷、24 h尿量和24 h尿钙水平,但能改善其骨代谢:降低血清I型胶原C端肽、骨钙素、骨特异性碱性磷酸酶水平和骨组织中转录调节因子C/EBP、破骨细胞分化因子(RANKL)的基因表达和磷酸化cAMP反应元件结合蛋白(CREB)、转录共激活因子-1(CRTC-1)的蛋白表达,提高骨组织中碱性磷酸酶、骨保护素和骨钙蛋白的表达以及骨密度水平;骨组织形态学检查可见,与糖尿病大鼠对照组比较,2个剂量组氧化苦参碱均能增加骨小梁数量、且排列较规则、连续性较好,高剂量组的改善作用更为显著,表明氧化苦参碱可通过抑制CREB/CRTC-1信号通路的激活,改善糖尿病大鼠中骨形成与骨吸收之间的失衡现象,保护骨组织。氧化苦参碱40、80、160 mg/L浓度相关地上调高糖诱导大鼠肾脏系膜细胞的骨形态发生蛋白-7(BMP-7)的基因和蛋白表达^[33],有利于受损骨组织的修复。

2.5 防治脂肪肝并发症

氧化苦参碱可以从脂质转运、氧化、合成3个环节全面调节脂质代谢紊乱和促进糖原合成等,提高肝脏对胰岛素的敏感性,减少高脂高糖所致的肝细胞内脂质的沉积,抑制脂肪肝发生和发展。

费雯婕等^[35-36]采用棕榈酸高脂诱导HepG2肝细胞脂质沉积的体外细胞胰岛素抵抗模型研究氧化苦参碱抗脂肪肝作用:氧化苦参碱浓度为40、80、160 mg/L时,均能对抗棕榈酸诱导HepG2肝细胞内三酰甘油水平升高、FAT/CD36基因和蛋白表达的上调、肉毒碱棕榈酰基转移酶-1基因表达的下调、胰岛素信号通路相关指标胰岛素受体、IRS-1、AKT、GLUT-4基因表达的下调,使磷酸化IRS-1/IRS-1的比值显著降低以及磷酸化AKT/AKT比值和GLUT-4水平显著升高;均能对抗棕榈酸诱导HepG2肝细胞内

活性氧、丙二醛水平升高、抗氧化酶总超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶活性下降和棕榈酸对肝细胞增殖的抑制。体外细胞实验证实氧化苦参碱可通过促进胰岛素信号转导,减轻高脂诱导的肝细胞胰岛素抵抗;通过抑制肝细胞对长链脂肪酸的吸收及增加游离脂肪酸的 β 氧化,减轻高脂所致的肝细胞内脂质沉积;通过抑制高脂诱导的氧化应激反应,减少活性氧生成,降低丙二醛含量,恢复抗氧化酶活性,进一步改善肝细胞的糖脂代谢,产生抗脂肪肝作用。

任路平等^[8,37]报道给高果糖喂养的小鼠连续8周ig氧化苦参碱40 mg/kg,能显著对抗高果糖诱导的小鼠空腹血糖、空腹血胰岛素、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、葡萄糖耐量试验曲线下面积及肝脏三酰甘油水平升高,并能显著升高胰岛素注射后肝内磷酸化AKT/AKT表达的比值、磷酸化GSK3 β /GSK3 β 表达的比值;也能对抗高果糖诱导的大鼠空腹血糖、空腹血胰岛素、空腹血清胰岛素抵抗指数、ALT、门冬氨酸氨基转移酶(AST)及肝脏三酰甘油水平升高,使肝组织内脂质沉积显著减轻,并认为氧化苦参碱是通过对抗高果糖上调内质网应激标志物葡萄糖调节蛋白-78、增强子结合蛋白同源蛋白、磷酸化蛋白激酶R样内质网激酶、磷酸化肌醇必需酶-1和活化转录因子-6的基因和蛋白表达,改善肝组织内质网应激和胰岛素抵抗,产生抗脂肪肝作用。

齐慧慧等^[12]报道连续8周ig氧化苦参碱80 mg/kg能明显降低高脂饮食大鼠血清ALT、AST水平,明显下调模型大鼠肝组织中IL-6、TNF- α 、TGF- β 1的基因表达,减轻肝组织炎症反应程度、脂肪变性和纤维化程度和减轻脂肪性肝炎大鼠的肝脏肿大。王超等^[18]也报道ig氧化苦参碱25、50、100 mg/kg连续8周能剂量相关地降低高脂饮食诱导胰岛素抵抗ApoE^{-/-}小鼠肝脏磷酸化JNK与JNK比值,从而抑制模型小鼠肝脏中的炎性细胞因子TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的基因和蛋白的过表达,以及肝脏脂质生成。

肖雅文等^[13]给db/db小鼠连续8周ip氧化苦参碱60 mg/kg能明显降低升高的血糖和血脂、肝组织上清液的ALT、AST水平,降低肝组织匀浆上清液的IL-1 β 、IL-18、炎性细胞因子水平,降低肝组织中凋亡相关点状蛋白-2、NOD样受体蛋白-3、IV型胶原、纤维连接蛋白、半胱天冬酶-3的表达水平,上调骨形成蛋白-1激活素膜结合阻断因子(BAMBI),改善肝组织胞浆内脂肪堆积导致的空泡样变、胞浆疏松化。认为氧化苦参碱可通过上调BAMBI的表

达,抑制db/db小鼠非酒精性脂肪肝肝脏的炎症和纤维化进展。

临床研究方面,余小虎等^[38]报道与24例非酒精性脂肪肝患者连续6个月po氧化苦参碱300 mg/次、1次/8 h,和维生素C 300 mg/次、1次/8 h对照组相比,另外24例患者连续6个月po氧化苦参碱300 mg/次、1次/8 h,和二甲双胍250 mg/次、1次/8 h组患者血清ALT平均水平由对照组的47.6 U/L降至37.6 U/L,TNF- α 平均水平由对照组的78.8 μ g/L降至65.2 μ g/L,胰岛素抵抗指数平均水平由对照组的4.4降至3.6,肝/脾CT比值平均水平由对照组的0.79升至0.97,说明二甲双胍能增强氧化苦参碱治疗非酒精性脂肪肝病的临床疗效和改善胰岛素抵抗的临床疗效。

3 结语

氧化苦参碱可防治高血糖、高血脂引起的心血管并发症,脂肪肝并发症,糖尿病视网膜病变,糖尿病肾病以及肺、骨并发症。氧化苦参碱防治这些并发症的机制可能是:(1)氧化苦参碱的降血糖、调血脂及抗氧化作用,从源头上减少了ox-LDL和AGEs的生成;(2)氧化苦参碱的抗氧化、抗炎和细胞保护作用可保护肝脏,促进肝糖原合成,在脂质转运、氧化和合成3个环节改善脂质代谢紊乱,产生降血糖、调血脂作用,也可保护受累的心血管系统、肾脏、肝脏、视网膜、肺和骨等其他器官,减轻胰岛素抵抗,提高胰岛素敏感性。因此氧化苦参碱有望成为治疗代谢综合征的药物。

随着社会经济的发展和生活方式的改变,代谢综合征的发病率不断上升,已成为全球范围的健康问题。可是至今尚无理想的防治代谢综合征的药物。代谢综合征是一种慢性疾病,需要长期用药,希望研发和生产企业在开发氧化苦参碱防治代谢综合征新适应症时把重点放在口服制剂上。由于氧化苦参碱对其他致病因子引起的肝、肾、肺、心脏、血管、脑和眼的慢性损伤也具有有效的保护作用^[39-41],可以期待氧化苦参碱有望成为这些慢性疾病甚至衰老的防治药物,医药市场潜力巨大,希望深入开发氧化苦参碱类新药。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张明发,沈雅琴.氧化苦参碱的药动力学研究进展[J].药物评价研究,2020,43(9):1903-1911.
Zhang M F, Shen Y Q. Research advance on pharmacokinetics of oxymatrine [J]. Drug Eval Res,

- 2020, 43(9): 1903-19111.
- [2] 杜亚萍, 宋光耀, 王富军, 等. 氧化苦参碱对胰岛素抵抗的影响及其作用机制 [J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(16): 2555-2561.
Du Y P, Song G Y, Wang F J, et al. Effect of oxymatrine on insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. World Chin J Dig, 2015, 23(16): 2555-2561.
- [3] 刘丽荣, 彭应会, 张小欢, 等. 氧化苦参碱对糖尿病大鼠肾组织纤维化的作用及可能机制研究 [J]. 贵州医药, 2017, 41(11): 1123-1126.
Liu L R, Peng Y H, Zhang X H, et al. Effect of oxymatrine on renal fibrosis in diabetic rats and its possible mechanism [J]. Guizhou Med J, 2017, 41(11): 1123-1126.
- [4] 肖 瑛, 曾令萍, 张莹莹, 等. 氧化苦参碱对糖尿病大鼠肾组织TLR4及炎症因子表达的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(5): 11-17.
Xiao Y, Zeng L P, Zhang Y Y, et al. Effect of oxymatrine on expressions of TLR4 and inflammatory factors in kidney tissue of diabetic rats [J]. Chin J Modern Med, 2018, 28(5): 11-17.
- [5] Wang L, Li X L, Zhang Y Q, et al. Oxymatrine ameliorates diabetes-induced aortic endothelial dysfunction via the regulation of eNOS and NOX4 [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(5): 7323-7332.
- [6] 曾 晓, 谢志斌. 氧化苦参碱对糖尿病肺损伤的保护作用 [J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2020, 17(2): 56-59.
Zeng X, Xie Z B. Protective effect of oxymatrine on lung injury in diabetic rats [J]. J Hunan Normal Univ: Med Sci, 2020, 17(2): 56-59.
- [7] Zuo M L, Wang A P, Tian Y, et al. Oxymatrine ameliorates insulin resistance in rats with type 2 diabetes by regulating the expression of KSRP, PETN, and AKT in the liver [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(9): 16185-16194.
- [8] 任路平, 胡志娟, 刘 娜, 等. 氧化苦参碱对高果糖饮食诱导小鼠脂肪肝和肝胰岛素抵抗的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(16): 3876-3878.
Ren L P, Hu Z J, Liu N, et al. The intervention effect of oxymatrine on liver steatosis and hepatic insulin resistance induced by high fructose feeding [J]. Chin J Gerontol, 2013, 33(16): 3876-3878.
- [9] 张 贺. 氧化苦参碱通过上调miR-182的表达改善非酒精性脂肪性肝病的体内外研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2020.
Zhang H. Oxymatrine improves nonalcoholic fatty liver disease by up regulating the expression of miR-182—An *in vivo* and *in vitro* study [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2020.
- [10] 王雅新. 氧化苦参碱对高脂喂养胰岛素抵抗大鼠肾脏纤维化的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2016.
Wang Y X. Effect of oxymatrine on the renal of insulin resistance rats induced by a high-fat diet and the mechanism [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2016.
- [11] 侯丽萍. FGF21介导氧化苦参碱改善高脂诱导胰岛素抵抗及肝脏糖脂代谢紊乱的研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2019.
Ho L P. Oxymatrine improves insulin resistance and disorders of glucose and lipid metabolism in liver tissue induced by high fat through fibroblast growth factor 21 [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2019.
- [12] 齐慧慧, 覃 霞. 氧化苦参碱对非酒精性脂肪肝大鼠的保护作用及机制研究 [J]. 肝脏, 2019, 24(9): 1046-1049.
Qi H H, Tan X. Effect of the protection and mechanism of oxymatrine on rats with non-alcoholic fatty hepatitis [J]. Chin Hepatol, 2019, 24(9): 1046-1049.
- [13] 肖雅文, 彭 灿, 肖 瑛, 等. 氧化苦参碱在db/db小鼠非酒精性脂肪肝中的抗炎机制 [J]. 免疫学杂志, 2020, 36(6): 497-503.
Xiao Y W, Peng C, Xiao Y, et al. The anti-inflammatory mechanism of oxymatrine in NAFLD of db/db mice [J]. Immunol J, 2020, 36(6): 497-503.
- [14] 王 杏, 王 超, 宋光耀, 等. 氧化苦参碱对高脂诱导胰岛素抵抗ApoE^{-/-}小鼠肝脏脂代谢相关基因的影响 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31(12): 1688-1692.
Wang X, Wang C, Song G Y, et al. Effect of oxymatrine on lipid metabolism regulated genes in liver of fat-induced insulin resistance in ApoE^{-/-} mice [J]. Chin Pharmacol Bull, 2015, 31(12): 1688-1692.
- [15] 王 杏, 王 超, 宋光耀, 等. 氧化苦参碱对高脂饮食诱导胰岛素抵抗载脂蛋白E基因敲除小鼠肝脏胆固醇代谢调控基因的影响 [J]. 中国全科医学, 2016, 19(33): 4067-4072.
Wang X, Wang C, Song G Y, et al. Effect of oxymatrine on hepatic cholesterol metabolism regulated genes in insulin resistance ApoE^{-/-} mice induced by high fat diet [J]. Chin General Pract, 2016, 19(33): 4067-4072.
- [16] 韩凤玉, 郑 琢, 萧 伟, 等. 氧化苦参碱对HepG2细胞胰岛素抵抗模型的影响 [J]. 海峡药学, 2015, 27(4): 234-237.
Han F Y, Zheng Z, Xiao W, et al. Effect of oxymatrine on insulin-resistance HepG2 cells [J]. Strait Pharma J, 2015, 27(4): 234-237.
- [17] 王 超, 张会欣, 邢邯英, 等. 氧化苦参碱抑制p38MAPK通路减轻高脂喂养胰岛素抵抗小鼠氧化应激 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(15): 2872-2876.

- Wang C, Zhang H X, Zhang Z, et al. Oxymatrine alleviates oxidative stress in fat-induced insulin resistance mice by suppressing p38MAPK pathway [J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2016, 41(15): 2872-2876.
- [18] 王超, 张会欣, 邢邯英, 等. 氧化苦参碱抑制炎症因子改善高脂喂养ApoE^{-/-}小鼠胰岛素抵抗 [J]. *中国新药杂志*, 2017, 26(6): 670-674.
- Wang C, Zhang H X, Xing H Y, et al. Oxymatrine improves fat-induced insulin resistance of ApoE^{-/-} mice by inhibiting inflammatory cytokines [J]. *Chin J New Drugs*, 2017, 26(6): 670-674.
- [19] 王超, 张会欣, 邢邯英, 等. 氧化苦参碱改善高脂诱导ApoE^{-/-}小鼠的胰岛素抵抗 [J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32(11): 2010-2014.
- Wang C, Zhang H X, Zhang Z, et al. Oxymatrine ameliorates high fat-induced insulin resistance in ApoE^{-/-} mice [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2016, 32(11): 2010-2014.
- [20] 王超, 张会欣, 邢邯英, 等. 氧化苦参碱对高脂诱导胰岛素抵抗ApoE^{-/-}小鼠肝脏成纤维细胞生长因子-21/ β -klotho/FGF-21受体1通路的作用 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2016, 24(11): 1003-1006.
- Wang C, Zhang H X, Xing H Y, et al. Effect of oxymatrine on hepatic FGF-21/ β -klotho/FGFR1 pathway in ApoE^{-/-} mice with fat-induced insulin resistance [J]. *Chin J Diabet*, 2016, 24(11): 1003-1006.
- [21] 王超, 张会欣, 邢邯英, 等. 氧化苦参碱对胰岛素抵抗小鼠肝脂质转运酶的作用 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(11): 996-999.
- Wang C, Zhang H X, Xing H Y, et al. Effect of oxymatrine on hepatic lipid transport in insulin-resistant mice [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2017, 33(11): 996-999.
- [22] 易云, 吴琴, 黄莉萍, 等. 氧化苦参碱对高糖毒性下血管内皮细胞的保护作用 [J]. *中国药理学通报*, 2015, 31(4): 499-503.
- Yi Y, Wu Q, Huang L P, et al. Protective effect of oxymatrine on vein endothelial cell from glucose toxicity [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2015, 31(4): 499-503.
- [23] 易云. 氧化苦参碱对高糖毒性下血管内皮细胞保护作用研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2014.
- Yi Y. Study on protection of vascular endothelial cells from high glucose-induced cytotoxicity by oxymatrine [D]. Nanchang: Nanchang University, 2014.
- [24] 郭宏林, 洪燕英. 氧化苦参碱对兔血管平滑肌细胞增殖及c-fos和c-myc基因表达的影响 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2013, 23(15): 3054-3056.
- Guo H L, Hong Y Y. Effect of oxymatrine on cell proliferation and c-fos, c-myc gene expression in vascular smooth cells of rabbit [J]. *Chin J Health Lab Tec*, 2013, 23(15): 3054-3056.
- [25] 吴琴. 氧化苦参碱对2型糖尿病大鼠血管损伤的调控作用 [D]. 南昌: 南昌大学, 2016.
- Wu Q. Effect of oxymatrine on controlling the damage of vascular tissue in type 2 diabetic rats [D]. Nanchang: Nanchang University, 2016.
- [26] 王斯琦. 氧化苦参碱通过YAP/RAR途径促进巨噬细胞ABCA1和ABCG1表达抗动脉粥样硬化 [D]. 衡阳: 南华大学, 2019.
- Wang S Q. Oxymatrine promotes the expression of ABCA1 and ABCG1 against atherosclerosis through YAP/RAR pathway [D]. Hengyang: University of South China, 2019.
- [27] 杨雪莹, 韩星, 沈祥春. 氧化苦参碱对高糖引起的H9c2细胞氧化应激损伤的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(11): 113-118.
- Yang X Y, Han X, Shen X C. Effect of oxymatrine on hyperglycemia-induced oxidative stress injury in HepG2 cells [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2020, 26(11): 113-118.
- [28] 闫配. 氧化苦参碱对糖尿病大鼠视网膜TOLL受体4和核因子- κ B表达水平的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2010.
- Yan P. The impact of oxymatrine on TLR4 and NF- κ B in retina of diabetic rat [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2010.
- [29] 张铮, 张建, 胡久丽, 等. 氧化苦参碱对糖尿病视网膜病变大鼠视网膜Toll样受体-4 mRNA和核转录因子- κ B mRNA表达的影响 [J]. *河北中医*, 2019, 41(5): 735-738.
- Zhang Z, Zhang J, Hu J L, et al. Effect of oxymatrine on the expression of Toll like receptor 4 mRNA and nuclear factor κ B mRNA in retina of diabetic retinopathy rats [J]. *Hebei J Tradit Chin Med*, 2019, 41(5): 735-738.
- [30] 张苏明. 氧化苦参碱对高糖致大鼠视网膜色素上皮细胞损伤的干预作用 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- Zhang S M. Effect of oxymatrine on high glucose-induced injury of RPE cells [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2015.
- [31] 刘丽荣, 李霜, 王圆圆, 等. 氧化苦参碱抑制高糖诱导的大鼠肾小管上皮-间充质转化及其机制研究 [J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29(12): 2152-2159.
- Liu L R, Li S, Wang Y Y, et al. Inhibitory effect of oxymatrine on high glucose-induced rat renal tubular epithelial-mesenchymal transition [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2013, 29(12): 2152-2159.
- [32] 韩卓笑. 氧化苦参碱对高糖诱导大鼠肾脏系膜细胞纤维化的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- Han Z X. The effect of oxymatrine against high glucose-induced fibrosis in rat renal mesangial cells [D].

- Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2015.
- [33] 曾 晓, 谢志斌, 许 阳. 氧化苦参碱通过自噬途径改善糖尿病大鼠心肌缺血再灌注急性肺损伤的作用机制 [J]. 解放军医学院学报, 2020, 41(12): 1216-1221.
- Zeng X, Xie Z B, Xu Y. Oxymatrine attenuates acute lung injury by myocardial ischemia reperfusion via autophagy in diabetic rats [J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2020, 41(12): 1216-1221.
- [34] 张 莹, 李青菊, 李江雁, 等. 氧化苦参碱对糖尿病大鼠骨代谢及CREB/CRTC1信号通路的影响 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2021, 56(1): 112-118.
- Zhang Y, Li Q J, Li J Y, et al. Effects of oxymatrine on bone metabolism and CREB/CRTC1 signaling pathway in diabetic rats [J]. J Zhengzhou Univ: Med Sci, 2021, 56(1): 112-118.
- [35] 费雯婕, 张 琳, 段力园, 等. 氧化苦参碱改善棕榈酸诱导的HepG2细胞脂质沉积及氧化应激的研究 [J]. 重庆医科大学学报, 2016, 41(11): 1125-1130.
- Fei W J, Zhang L, Duan L Y, et al. Effect of oxymatrine on lipid accumulation in HepG2 cells exposed to palmitic acid [J]. J Chongqing Med Univ, 2016, 41(11): 1125-1130.
- [36] 费雯婕. 氧化苦参碱对高脂诱导的HepG2细胞胰岛素抵抗和脂代谢影响的研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2016.
- Fei W J. Effect of oxymatrine on insulin resistance and lipid metabolism in HepG2 cells exposed to palmitic acid [D]. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2016.
- [37] 任路平, 宋光耀, 霍丽静, 等. 氧化苦参碱对高果糖喂养诱导大鼠脂肪肝和肝脏内质网应激的干预作用 [J]. 中国医科大学学报, 2012, 41(10): 892-895, 899.
- Ren L P, Song G Y, Huo L J, et al. Effects of oxymatrine on high-fructose-feeding-induced fatty liver and endoplasmic reticulum stress in rats [J]. J Chin Med Univ, 2012, 41(10): 892-895, 899.
- [38] 余小虎, 朱金水, 顾国妹, 等. 氧化苦参碱联合二甲双胍对非酒精性脂肪肝患者胰岛素抵抗及血清TNF- α 的影响 [J]. 临床肝胆病杂志, 2007, 23(3): 195-196.
- Yu X H, Zhu J S, Gu G M, et al. Clinical effect of oxymatrine combined with metformin on insulin resistance and serum TNF- α in patients with non-alcoholic fatty liver [J]. Chin J Clin Hepatol, 2007, 23(3): 195-196.
- [39] 张明发, 沈雅琴. 氧化苦参碱治疗肝纤维化的临床评价研究进展 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(12): 2484-2491.
- Zhang M F, Shen Y Q. Research advances clinical evaluation on oxymatrine for treatment of hepatic fibrosis [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(12): 2484-2491.
- [40] 曹 建, 魏润杰, 邓茹芸, 等. 苦参碱及氧化苦参碱抑制肿瘤作用机制研究进展及展望 [J]. 中草药, 2019, 50(3): 753-760.
- Cao J, Wei R J, Deng R Y, et al. Research progress and prospect on antitumor mechanism of matrine and oxymatrine [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(3): 753-760.
- [41] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱和氧化苦参碱防治眼病的药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(9): 2041-2048.
- Zhang M F, Shen Y Q. Research advances on effects of matrine and oxymatrine to prevent and treat for ophthalmopathy [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(9): 2041-2048.

[责任编辑 李红珠]