

葛根异黄酮类成分的药理作用研究进展

陈 凯¹, 魏平慧¹, 史 琳^{2*}

1. 上饶师范学院, 上饶农业技术创新研究院, 生命科学学院, 江西 上饶 334001

2. 沈阳农业大学 食品学院, 辽宁 沈阳 110866

摘 要: 葛根 *Pueraria lobata* 是药食同源中药, 具有多种功效。现代药学研究表明异黄酮类是葛根的主要活性成分, 已经分离到53个葛根异黄酮化合物, 包括葛根素、大豆苷元、大豆苷、葛根素木糖苷、3'-羟基葛根素、染料木素、染料木苷、鹰嘴豆芽素A、芒柄花素、毛蕊异黄酮等, 具有解酒护肝、降血糖、调血脂、缓解绝经性骨质疏松、抗肿瘤、心脏保护、抗炎、神经保护、抗氧化等药理作用。对葛根异黄酮类的药理作用进行综述, 以期为该类成分的进一步研究和新药研发提供参考。

关键词: 葛根; 异黄酮; 药理作用; 葛根素; 大豆苷元; 染料木素; 鹰嘴豆芽素A

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 12-2602-09

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.12.027

Research progress on pharmacological effects of isoflavones from *Pueraria lobata*

CHEN Kai¹, WEI Pinghui¹, SHI Lin²

1. College of Life Science, Shangrao Normal University, Shangrao Innovation Institute of Agricultural Technology, Shangrao 334001, China

2. College of Food Science, Shenyang Agriculture University, Shenyang 110866

Abstract: *Pueraria lobata* is a homology of medicine and food with multiple effects. Modern pharmacological investigations demonstrate that isoflavones are the main active components of *P. lobata*. And it was reported that 53 isoflavone compounds had been isolated from the root of *P. lobata*, including puerarin, daidzein, daidzin, puerarin xyloside, 3'-hydroxypuerarin, genistein, genistin, biochanin A, formononetin, calycosin, and so on. They have pharmacological effects such as antialcoholism, liver protection, hypoglycemia, lipid-lowering, menopausal osteoporosis relief, anti-tumor, heart protection, anti-inflammatory, neuroprotection and anti-oxidation. This paper reviews the pharmacological effects of isoflavones from *P. lobata*, which provides reference for further research and new drug development of this kind of components.

Key words: *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi; isoflavones; pharmacological effects; puerarin; daidzein; genistein; biochanin A

葛根来源于豆科植物野葛 *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi 的干燥根, 习称野葛^[1], 素有“北参南葛”的美誉, 是国家卫生部批准的药食同源植物, 也是常用中药, 用其制成的中成药有葛根芩连丸、葛根汤颗粒、葛芪胶囊等, 以葛根为主要原料的木瓜葛根片、回春态酒宝片、金昭胶囊等保健食品也深受消费者喜爱^[2]。中医理论认为葛根性凉味甘, 具有解肌退热、生津止渴、透疹、升阳止泻、通经

活络、解酒毒的功效^[3]。异黄酮类化合物为葛根的主要活性物质^[4], 具有广泛的药理作用, 如解酒护肝、降糖、调脂、缓解绝经性骨质疏松、抗肿瘤、心脏保护、抗炎、神经保护、抗氧化等。

自从1959年日本学者报道了从葛根中分离得到4个含量较大的异黄酮类成分, 揭示该植物中富含黄酮类成分且多为异黄酮类, 截止2022年8月1日, 国内外学者已经从葛根中分离得到53个葛根异

收稿日期: 2022-08-10

基金项目: 江西省农业农村厅现代农业产业技术体系建设专项(JXARS-16)

第一作者: 陈 凯, 男, 教授, 博士, 研究方向为功能食品研发。E-mail: ccdatabank@163.com

*通信作者: 史 琳, 女, 副教授, 博士, 硕士研究生导师, 研究方向为天然药物化学和功能食品研发。E-mail: linnashi@126.com

黄酮,代表的有葛根素^[4]、大豆苷元、大豆苷、葛根素木糖苷^[5]、3'-羟基葛根素、染料木素、染料木苷、鹰嘴豆芽素A、芒柄花素^[6]、丙二酰基染料木苷^[7]、6"-O- α -D-吡喃葡萄糖基葛根素^[8]、毛蕊异黄酮^[9]、4'-羟基-7-羟基甲基-6-甲氧基异黄酮^[10]、4',6-二甲氧基-8-羟基-7-羟基甲基异黄酮^[11]、3'-甲氧基新葛根素A、3'-甲氧基新葛根素B^[12]等。葛根异黄酮类成分具有疗效好、不良反应小、来源广泛等优点,在临床上已经开展药理学评价与应用^[13-14]。本文就近年来葛根异黄酮的药理作用研究进展进行综述,旨在为此类成分的深入研究与充分利用提供参考。

1 解酒、护肝

葛根被用于“解酒毒”,最早收载于唐代的《千金要方》,自古以来便是传统的解酒中药,也一直是众多解酒产品中的重要原料^[15-16]。现代药理学研究证实葛根异黄酮类成分具有很好的解酒和预防醉酒作用。动物实验显示,随着ig葛根素含量的增高,急性醉酒小鼠的醉酒时间有所延长,而醒酒时间却呈现出缩短的趋势。在一定范围内,随着葛根素含量的增高,其解酒防醉的效果越好,但在剂量达到300 mg·kg⁻¹后,这种变化趋于缓和^[17]。

刘建兴等^[18]研究葛根总黄酮(含有异黄酮类)对醉酒模型小鼠行为学的影响,模型小鼠分别以剂量为500、250、125 mg·kg⁻¹的葛根总黄酮ig给药。结果显示葛根总黄酮各剂量组均能显著延长其攀爬时间和睡眠潜伏时间,并且缩短醉酒小鼠的睡眠时间,减少自主活动次数,降低血清中的乙醇浓度。表明葛根总黄酮能有效预防醉酒,降低酒后兴奋性,减轻烦躁症状。

以酒精性肝纤维化模型大鼠为实验对象,葛根素片低、中、高剂量组(6.25、13.5、27 mg·kg⁻¹·d⁻¹)和阳性药对照组(易善复0.12 g·kg⁻¹·d⁻¹)早晚分别ig给药。饲养12周后进行病理指标检测,发现葛根素片可以缓解由于乙醇摄入过多造成酒精性肝脏损伤,其通过有效抑制肝星状细胞的增殖活化,从而发挥保护肝脏、防治酒精性肝纤维化的功效^[19]。

Liu等^[20]用酒精诱导的斑马鱼幼鱼模型,观察浓度均为50 μ mol·L⁻¹的葛根乙醇提取物、溶解在二甲基亚砜(DMSO)中的葛根素对肝脏脂肪变性的影响。结果表明葛根乙醇提取物和葛根素均可以通过调节酒精和脂质代谢来缓解酒精诱导的斑马鱼幼鱼肝脏脂肪变性,该作用与腺苷酸激活蛋白激酶 α (AMPK α)-乙酰辅酶A羧化酶(ACC)构成的AMPK α -ACC信号通路的调控密切相关。葛根素能

有效缓解2-乙酰氨基苄(2-AAF)+2/3肝切除模型(PH)诱导肝损伤大鼠的病理损伤程度。给大鼠ip葛根素200 mg·kg⁻¹·d⁻¹,连续14 d,可以降低血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)、碱性磷酸酶(AKP)、直接胆红素(DBIL)、胆红素(TBIL)水平,调节肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-6(IL-6)、转化生长因子 β 1(TGF- β 1)和抗炎因子白细胞介素-10(IL-10)的平衡,抑制肝细胞凋亡及半胱氨酸蛋白酶(caspase)-3表达。葛根素通过抑制磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(p-mTOR)、磷酸化蛋白激酶(p-Akt)活性,有效激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路^[21]。

大量研究表明,葛根异黄酮在减少酒精摄入方面功效显著,因此在长期预防酒精成瘾方面具有开发潜力。葛根素、大豆苷元和葛根提取物分别给予嗜酒雄性Wistar大鼠,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测外周血总胃饥饿素(Ghrelin)和活性胃饥饿素水平。结果发现,大豆苷和葛根素能显著提高两种形式的胃饥饿素水平,从而减少酒精摄入^[22]。

大豆苷可以分解乙醛,降低毒性,减弱酒精对实验动物大脑功能的抑制,抑制机体对酒精的吸收,促进血液中酒精的代谢和排泄,从而达到解酒的目的。大豆苷元则能够延迟胃排空,抑制酒精在胃肠中的吸收,同时增加人体乙醇代谢酶的活性。

2 雌激素样作用

葛根素、大豆苷元、大豆苷、染料木素、芒柄花素等异黄酮类具有雌激素样作用,大豆苷元有“植物雌激素”的美誉。Kayano等^[8]通过体外酵母双杂交测定 β -半乳糖苷酶活性,对11种异黄酮进行雌激素样作用评价。结果显示染料木素活性最强,其余5种成分的活性由高到低依次为大豆苷元、鹰嘴豆芽素A、大豆苷、3',4',7-三羟基异黄酮和芒柄花素,另外5种异黄酮没有活性。异黄酮的结构变化会影响化合物的雌激素样活性,如大豆苷元的骨架上连接8-C-糖苷或3'-羟基,或羟基变成甲氧基取代均可使化合物的雌激素活性降低。

王伟群等^[23]对小鼠采用双侧卵巢切除后sc芒柄花素0.4 mg·kg⁻¹·d⁻¹,连续5 d,测定小鼠乳腺发育情况。结果表明,实验组乳腺相对质量和含量均较对照组显著增加,乳腺导管发育明显,说明芒柄花素可竞争结合乳腺胞浆雌二醇受体,并且与对照组

比较乳腺胞浆结合容量和血浆催乳素浓度也极显著升高。Loutchanwo等^[24]报道葛根素具有显著的 17β -雌二醇-3-苯甲酸酯样作用,在去卵巢大鼠体内可以通过雌激素受体(ER β)和雌激素受体产物(TERP-1/2)信号通路促进生长激素分泌、增加催乳素水平以及降低 α 亚基mRNA转录水平。

3 抗肿瘤

葛根素具有明显的体内外抗肿瘤作用,可以通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡、调节细胞周期等发挥抗肿瘤作用,对人9结肠癌细胞(HT-29)、宫颈癌细胞(HeLa)、肝癌细胞(SMMC-7721)、乳腺癌细胞(HS578T、MDA-MB-231和MCF-7)等均有明显的抑制活性^[25-28]。

芒柄花素具有显著的抗肿瘤活性,可通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡及发展周期停滞以及抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭而发挥作用^[29]。毛蕊异黄酮能够抑制c-Myc基因靶点,降低乳腺癌细胞的迁移和侵袭能力,从而抑制雌激素阳性和阴性乳腺癌转移^[30]。葛根素木糖苷可以显著抑制人肺癌A549细胞的生长,作用机制可能是通过显著上调A549细胞相关蛋白caspase-3、caspase-7、caspase-9和Bax的表达,以及下调B淋巴细胞瘤-2基因(Bcl-2)表达^[31]。葛根异黄酮4'-羟基-6-甲氧基-7-甲基异黄酮、4',6-二羟基-7-甲基异黄酮、4'-羟基-7-羟甲基-6-甲氧基异黄酮、4',6-二甲氧基-8-羟基-7-羟甲基异黄酮、4',8-二羟基-7-羟甲基-6-甲氧基异黄酮、大豆苷元、染料木素和大豆苷对人急性早幼粒细胞白血病细胞(NB4)、肺癌细胞(A549)、神经母细胞瘤细胞(SHSY5Y)、胰腺癌细胞(PC3)以及乳腺癌细胞(MCF7)具有较弱的抑制活性,半数抑制浓度(IC₅₀)为3.9~9.8 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[12]。

4 对心脑血管的作用

4.1 保护心脏

葛根素是 β 受体阻断剂,葛根素注射液有利于心肌梗死后心律失常的恢复,改善心功能、心律、QT离散度及改善血液黏度等血液流变学指标,且不增加不良反应发生率^[32]。Zhao等^[33]采用大鼠腹主动脉收缩(AAC)诱导的心肌肥厚模型,探讨葛根素减轻心肌肥厚的潜在机制以及葛根素的代谢机制。研究结果表明,葛根素50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 可以显著减轻心肌肥厚,上调核转录因子E2相关因子2(Nrf2),降低Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(KEAP1),同时上调下游蛋白血红素加氧酶1、谷胱甘肽转移酶P1和NAD(P)H醌氧化还原酶1。

体外研究显示葛根素浓度为200 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 可稳定肥厚心肌细胞的电生理特性和减少心律失常^[34]。

4.2 保护缺血心脑血管组织

给予心肌缺血再灌注损伤模型C57BL/6小鼠ig葛根素100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 能显著降低心肌梗死面积、血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)活性和凋亡细胞死亡,改善心脏结构损伤和功能障碍^[35]。

金锡姣等^[36]采用线栓法制作大鼠大脑中动脉栓塞局灶性脑缺氧缺血模型,再灌注同时给予葛根黄酮100 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (其中葛根素26.24%),能降低脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织中一氧化氮(NO)含量,抑制一氧化氮合酶(NOS)活性,对脑缺血再灌注损伤具有保护作用。另外,葛根素还在大鼠中动脉栓塞大鼠模型中,通过调控腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)-mTOR-自噬蛋白激酶(Ulk1)信号通路抑制自噬的过度发生,从而减轻脑缺血再灌注损伤的发生,对防治缺血性脑卒中有积极的作用^[37]。

有研究者制作大鼠离体心肌缺血再灌注损伤模型,在灌流液中加入高、低浓度(0.3、0.1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)大豆苷元,测定冠脉流量、心率、左心室收缩压、左心室内压最大变化速率及心肌组织乳酸脱氢酶(LDH)和心肌肌酸激酶(CK)活性的变化。结果表明,大豆苷元可通过提高左心室内压最大变化速率、增强心肌收缩力及减少心肌酶的释放,对实验动物离体心脏缺血再灌注损伤起保护作用^[38]。

4.3 抗动脉粥样硬化

临床研究表明葛根素对动脉粥样硬化有确切疗效,其主要通过调血脂、改善斑块以及降低炎症因子水平等方面来发挥作用^[39]。在载脂蛋白E基因缺陷小鼠模型中,葛根素通过激活细胞外信号调节激酶5(ERK5)/Krüppel样转录因子2(KLF2)信号通路抑制体内外单核细胞黏附,从而减少动脉粥样硬化病变^[40]。葛根素对人THP-1巨噬细胞源性泡沫细胞,可以通过miR-7、抑癌基因STK11和AMPK-过氧化物酶体增殖物激活型受体 γ (PPAR γ)-肝X受体 α (LXR- α)-三磷酸腺苷结合盒转运体A1(ABCA1)级联通路,促进ABCA1介导的胆固醇外排并降低细胞内胆固醇水平,减少细胞脂质积累^[41]。

基于网络药理学,我国学者指出葛根素可以通过多靶点协作调控多种信号通路共同参与到抑制炎症反应的过程,从而治疗动脉粥样硬化^[42]。葛根素对氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导的人单核细胞白血病细胞-1(THP-1)巨噬细胞,低浓度和高浓度(10、100 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)葛根素均能显著降低细胞凋

亡率,下调炎症细胞因子IL-6、TNF- α 、IL-1 β mRNA水平及Toll样受体4(TLR4)、髓样分化因子88(MyD88)、核转录因子- κ B(NF- κ B)mRNA和蛋白质含量。实验结果表明,葛根素通过下调ox-LDL诱导的THP-1细胞TLR4-NF- κ B信号转导通路,进而抑制炎症因子表达,降低动脉粥样硬化的患病风险^[43]。

4.4 降血压

葛根的降血压作用一直是研究的热点,其可通过多化合物、多靶点、多途径达到降压作用^[44]。葛根素对血管紧张素II(Ang II)诱导的高血压大鼠内皮功能障碍和终末期器官损伤具有保护作用,并且可以显著提升磷酸化一氧化氮合成酶(eNOS)Ser1177位点的表达、血管细胞间黏附分子-1(VCAM-1)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)和纤连蛋白的表达,从而降低血压和恢复内皮细胞功能^[45]。葛根素ip给予自发性高血压大鼠9周后,收缩压和舒张压均下降。该研究发现高剂量葛根素(80 mg·kg⁻¹·d⁻¹)可提高NO和环磷酸鸟苷(cGMP)水平,增加磷酸化eNOS水平,降低Ang II 1型受体(AT1)和Caveolin-1(Cav1)水平。表明葛根素能够通过eNOS/cGMP通路降低自发性高血压大鼠的血压,还能缓解高血压造成的心肌损伤、心脏炎症浸润,并且减轻心肌的纤维化程度^[46]。

染料木素可显著降低由野百合碱诱导的大鼠血压升高,大鼠动脉血压、右心室收缩压和右心室舒张末期压均呈显著下降;染料木素10、50、100 mg·kg⁻¹均可显著降低大鼠血清中IL-6、IL-8、IL-1 β 、TNF- α 、TGF- β 的表达;同时,活性氧(ROS)和丙二醛(MDA)水平显著降低,而总抗氧化能力(T-AOC)和超氧化物歧化酶(SOD)水平显著提高^[47]。另外,大豆苷元和大豆苷也被证明对预防和治疗高血压有很好的效果^[48]。

5 降血糖、调血脂

葛根的抗糖尿病作用已经受到广泛认可,葛根及其复方制剂具有降血糖、调血脂、改善糖尿病并发症的作用^[49-50]。近年来的大量药理研究表明,葛根素等葛根异黄酮能通过增加葡萄糖摄取量和葡萄糖耐量、改善胰岛素抵抗和保护胰岛 β 细胞来发挥降血糖作用。涉及胎球蛋白B(Fetuin B)-腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)/乙酰辅酶A羧化酶(ACC)、磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)-丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶(Akt)、非受体型酪氨酸蛋白激酶2(JAK2)/信号转导和转录激活因子3(STAT3)、丝裂原活化蛋

白激酶(MAPK)等信号通路,包括调节PI3K、Akt、AMPK、PPAR γ 等多个靶蛋白^[51-54]。

葛根异黄酮对肥胖小鼠的糖脂代谢有调节作用,可以显著降低小鼠体质量、体脂含量、降低血液中的三酰甘油、总胆固醇等。葛根素可以抑制脂肪酸合成酶活性,激活AMPK、肉碱酰基转移酶(CAT)和激素敏感脂肪酶(HSL),并通过改善JAK2/STAT3途径中的瘦素信号传导来减少肝脂质化和脂肪变性^[55]。大豆苷元可以通过增加AMPK磷酸化和葡萄糖转运载体4(GLUT4)表达,以及促进葡萄糖摄取来提高胰岛素的敏感性^[56]。染料木素和染料木苷能够抑制3T3-L1细胞脂肪的脂质积聚,染料木素是极具潜力的抗脂肪增加剂和降脂剂^[57]。另有研究表明,3'-羟基葛根素能促进胰岛素抵抗脂肪细胞的葡萄糖利用、抑制游离脂肪酸产生,从而改善胰岛素抵抗,其机制可能与上调PPAR γ 基因表达有关^[58]。

6 缓解骨质疏松

葛根异黄酮可以与人雌激素受体结合而促进成骨细胞增殖,同时抑制破骨细胞分化,对骨质疏松症的防治具有重要意义。葛根提取物对去卵巢大鼠可增加子宫质量和子宫层厚度,血液中骨转换标志物(骨钙素、I型胶原交联C-末端肽、脱氧吡啶啉和吡啶啉)水平显著降低,并且上调ER- α 蛋白表达^[59]。

最新研究表明,葛根素用无菌生理盐水溶解,按每只小鼠0.025 μ g· μ L⁻¹行ip可以使去卵巢骨质疏松症小鼠的骨小梁增多、骨髓腔缩小,骨连接增多。葛根素干预后磷酸酶及张力蛋白同源物(PTEN)、Foxo1、catalase基因表达显著上调;PTEN、catalase蛋白表达上调,p-Akt蛋白下调,但变化与对照组比较差异不明显。葛根素可能通过介导PTEN-PI3K-Akt信号通路抑制绝经后骨质疏松症^[60]。葛根素还可以通过激活丝裂原活化蛋白激酶(ERK1/2)信号通路增强胚胎成骨细胞(MC3T3-E1)I型胶原分泌、细胞ALP活性水平,调控MC3T3-E1细胞的增殖分化程度^[61]。染料木素、大豆苷元、大豆苷等也可以抗骨质疏松症^[62-63]。

7 抗炎

葛根异黄酮具有明显的体内外抗炎活性,主要通过调节环氧合酶-2(COX-2)、MAPK、NF- κ B等信号通路,降低IL-1 β 、IL-6、iNOS、COX-2、C反应蛋白(CRP)、TNF- α 等炎症细胞因子的产生^[64-65]。葛根素可以对糖尿病、心血管疾病、癌症等发挥抗炎

作用^[66-67]。3'-甲氧基新葛根素A和3'-甲氧基新葛根素B被证实可以体外抑制RAW264.7细胞产TNF- α 和IL-6,并呈剂量相关性^[68]。

8 其他作用

葛根异黄酮还显示出良好神经保护^[69]、抗氧化、保护视网膜等作用。ig葛根素28 d, 50 mg·kg⁻¹·d⁻¹对链脲佐菌素(STZ)诱导的散发性阿尔茨海默病小鼠(阳性对照药为多奈哌齐)学习记忆损伤有保护作用,可以减轻学习和记忆障碍,同时有效抑制氧化应激^[69]。葛根素能透过血脑屏障,对神经系统疾病有保护作用。Wen等^[70]报道,葛根素可改善镉诱导的体外线粒体膜电位下降,阻断蛋白激酶1(PINK1)-E3泛素连接酶蛋白和Nip-3样蛋白X(Nix)介导的线粒体自噬,抑制镉诱导的大鼠皮层神经元线粒体质量下降。另外,葛根提取物和葛根中的大豆苷元对脊髓小脑共济失调3型(SCA3)神经元损伤具有修复作用,可通过上调蛋白酶体活性和降低蛋白泛素化、氧化应激、活化caspase-3来挽救这种对蛋白酶体抑制剂的敏感性^[71]。

葛根异黄酮的具有显著的抗氧化作用,葛根素、大豆苷元、大豆苷均具有清除DPPH·、OH·和OOH·自由基的能力^[72-73]。在体内和体外实验中,葛根素可以通过MAPK信号通路减少氧化应激诱导的上皮细胞凋亡,从而减轻肾纤维化^[74]。此外,葛根素可以调节微小RNA-16-5p/胱天蛋白酶-1(miR-16-5p/CASP1)轴,对高糖诱导的人视网膜内皮细胞损伤具有保护作用^[75]。

9 结语

葛根在我国分布广泛,南北方皆有种植,植物资源丰富、产量高。多年来国内外学者对葛根开展了大量研究,发现葛根异黄酮药理活性广、临床疗效确切、作用温和,充分肯定了此类成分的药用价值。同时,葛根作为既是食品又是药品的中药,相关的保健产品种类繁多,应用范围广泛,具有很好的开发前景。

目前,葛根异黄酮类成分在心血管系统、内分泌系统、呼吸系统、神经系统、雌激素作用、预防骨质疏松以及抗肿瘤等方面的药理作用被广泛研究。但相关研究主要集中在葛根素,其他活性异黄酮类成分的药理作用研究多为类雌激素样,对其他方面药理作用的研究相对较少。另外,葛根异黄酮类成分对肠道菌群影响的报道也很少,任何化合物发挥作用与其生物利用度、所处的体内复杂环境等有关,对于葛根异黄酮类成分影响肠道菌群的研究值

得深入探索。虽然临床上含有葛根的中成药疗效显著,但葛根活性部位的多靶点、多疗效的发掘也是葛根开发研究的重点。保健食品方面,葛根产品大多为产地初级加工品,如葛根粉、葛根淀粉等,葛根异黄酮没有被充分利用。因此,只有通过对葛根异黄酮类成分药理作用的系统研究,才能进一步指导此类成分的合理利用,使葛根更好地造福于人类健康事业。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典[S].一部.2020:347.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2022: 347.
- [2] 梁金强,陶施民,余庆涛,等.葛根枳椇子栀子提取物对大鼠酒精性脂肪肝的作用研究[J].药物评价研究,2018,41(11):1981-1988.
Liang J Q, Tao S M, Yu Q T, et al. Efficacy of *Puerariae lobatae-Hovenia acerba-Gardeniae fructus* extractive on alcoholic fatty liver in rats [J]. Drug Eval Res, 2018, 41 (11): 1981-1988.
- [3] 朱卫丰,邹斌,管咏梅,等.葛根质量标志物(Q-marker)探讨分析[J].中华中医药学刊,2019,37(4):775-777.
Zhu W F, Zou B, Guan Y M, et al. Analysis of quality marker (Q-marker) *Puerariae lobatae* radix [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2019, 37(4): 775-777.
- [4] Wei S, Li Y, Xue Q, et al. Chemistry of the Chinese herbal medicine *Puerariae Radix* (Ge-Gen): A review [J]. J Chin Pharm Sci, 2014, 23(6): 347-360.
- [5] Kinjo J E, Furusawa J I, Baba J, et al. Studies on the constituents of *Pueraria lobata*. III. isoflavonoids and related compounds in the roots and the voluble stems [J]. Chem Pharm Bull, 1987, 35(12): 4846-4850.
- [6] 季鹏,张蕾,李民.葛根化学成分研究[J].中国药师,2020,23(6):1184-1188.
Ji P, Zhang L, Li M. Study on the chemical constituents in *Pueraria lobata* [J]. China Pharmacist, 2020, 23(6): 1184-1188.
- [7] Prasain J K, Reppert A, Jones K, et al. Identification of isoflavone glycosides in *Pueraria lobata* cultures by tandem mass spectrometry [J]. Phytochem Anal, 2010, 18 (1): 50-59.
- [8] Kayano S I, Matsumura Y, Kitagawa Y, et al. Isoflavone C-glycosides isolated from the root of Kudzu (*Pueraria lobata*) and their estrogenic activities [J]. Food Chem, 2012, 134(1): 282-287.
- [9] Seong S H, Roy A, Jung H A, et al. Protein tyrosine phosphatase 1B and α -glucosidase inhibitory activities of

- Pueraria lobata* root and its constituents [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 194: 706-716.
- [10] Li J, Mi Q L, Zhang F M, et al. Two new isoflavones from *Pueraria lobata* and their bioactivities [J]. Chem Nat Compd, 2018, 54(5): 851-855.
- [11] Zhang F M, Jing L, Mi Q L, et al. Three new isoflavones from the root of *Pueraria lobata* and their bioactivities [J]. Heterocycles, 2017, 94(8): 1582-1588.
- [12] Hu Q, Xiang H, Shan J, et al. Two pairs of diastereoisomeric isoflavone glucosides from the roots of *Pueraria lobata* [J]. Fitoterapia, 2020, 144: 104594.
- [13] 王银歌, 王宝勇, 张德才. 葛根素葡萄糖注射液联合长春胺缓释胶囊治疗前部缺血性视神经病变的临床效果 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(1): 116-121.
- Wang Y G, Wang B Y, Zhang D C. Clinical effect of Puerarin and Glucose Injection combined with vincamine sustained release capsules in treatment of anterior ischemic optic neuropathy [J]. Drug Eval Res, 2021, 44(1): 116-121.
- [14] 王 耘, 潘博宇, 房森彪, 等. 利用网络药理学方法探讨针对新型冠状病毒肺炎以ACE2为治疗靶点的5味中药的作用机制和组分配伍 [J]. 中草药, 2020, 51(18): 4691-4697.
- Wang Y, Pan B Y, Fang S B, et al. Discussion of pharmacological mechanism and component compatibility of five Chinese medicines targeting ACE2 for treatment of COVID-19 using network pharmacology [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2020, 51(18): 4691-4697.
- [15] 何 会, 陈爱丽, 陈伊锴. 葛根、枳椇子对于解酒功效的协同作用功能评价 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 37(6): 10-11, 13.
- He H, Chen A L, Chen Y K. Functional evaluation of the synergistic effect of *Hovenia dulcis* and *Pueraria* on the effect of anti-hangover [J]. Elect J Clin Med Lit, 2019, 37(6): 10-11, 13.
- [16] 陈 醇, 郝靖宇, 冯昊天, 等. 一种枳椇子、葛根、益生菌配方产品醒酒及肝损伤保护作用研究 [J]. 食品科技, 2020, 45(2): 91-97.
- Chen C, Hao J Y, Feng H T, et al. Anti-alcoholism and hepatoprotective effects of *Hovenia dulcis* Thunb., *Pueraria* and *Probiotics composite* [J]. Food Sci Tech, 2020, 45(2): 91-97.
- [17] 朱振元, 薛 婧, 刘晓翠, 等. 葛根素及葛根异黄酮对小鼠急性醉酒预防和解酒效果的研究 [J]. 食品科学, 2014, 35(15): 247-250.
- Zhu Z Y, Xue J, Liu X C, et al. Puerarin and isoflavones from Kudzu root (*Pueraria lobata* Ohwi) prevent acute drunkenness and relieve alcoholism in mice [J]. Food Sci, 2014, 35(15): 247-250.
- [18] 刘建兴, 何进勇, 李 耿, 等. 葛根总黄酮对醉酒小鼠自主活动及血清中乙醇浓度的影响 [J]. 中医药导报, 2015, 21(5): 42-44.
- Liu J X, He J Y, Li G, et al. The effect of *Pueraria lobata* flavone on autonomous activity and serum alcohol concentration in drunken mice [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm, 2015, 21(5): 42-44.
- [19] 郝原青, 郭晓雪, 丁雅珊, 等. 葛根素对大鼠酒精性肝纤维化的干预作用以及对肝星状细胞增殖活化的影响 [J]. 天津中医药大学学报, 2016, 35(2): 132-135.
- Hao Y Q, Guo X X, Ding Y S, et al. Effects of puerarin on proliferation activation of hepatic stellate cell in rats with alcoholic liver fibrosis [J]. J Tianjin Univ Tradit Chin Med, 2016, 35(2): 132-135.
- [20] Liu Y S, Yuan M H, Zhang C Y, et al. *Puerariae lobatae* radix flavonoids and puerarin alleviate alcoholic liver injury in zebrafish by regulating alcohol and lipid metabolism [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 134(Suppl 1): 111121.
- [21] Zhou B G, Zhao H M, Lu X Y, et al. Effect of puerarin regulated mTOR signaling pathway in experimental liver injury [J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 1165.
- [22] Szulc M, Kujawski R, Baraniak J, et al. Differential influence of *Pueraria lobata* root extract and its main isoflavones on ghrelin levels in alcohol-treated rats [J]. Pharmaceuticals, 2022, 15(1): 25.
- [23] 王伟群, 韩正康, 陈伟华, 等. 芒柄花素的促进乳腺发育作用及其机理探讨 [J]. 南京农业大学学报, 1993, 16(增刊): 19-24.
- Wang W Q, Han Z K, Chen W H, et al. The enhancing effect of formononetin on the development of mammary gland in mice and exploration of its mechanism [J]. J Nanjing Agric Univ, 1993, 16(Suppl): 19-24.
- [24] Loutchanwoot P, Vortherms T, Jarry H. Evaluation of *in vivo* estrogenic potency of natural estrogen-active chemical, puerarin, on pituitary function in gonadectomized female rats [J]. Life Sci, 2016, 165: 75-82.
- [25] Wang Y, Ma Y, Zheng Y, et al. *In vitro* and *in vivo* anticancer activity of a novel puerarin nanosuspension against colon cancer, with high efficacy and low toxicity [J]. Int J Pharm, 2013, 441(1/2): 728-735.
- [26] 胡艳玲, 李国利, 林中翔. 葛根素对宫颈癌HeLa细胞体外增殖的影响及机制研究 [J]. 中国地方病防治杂志, 2017, 32(12): 1427-1428.
- Hu Y L, Li G L, Lin Z X. Effect and mechanism of puerarin on proliferation of human cervical cancer HeLa cells *in vitro* [J]. Chin J Ctrl Endem Dis, 2017, 32(12): 1427-1428.

- 1427-1428.
- [27] Zhang W G, Liu X F, Meng K W, et al. Puerarin inhibits growth and induces apoptosis in SMMC-7721 hepatocellular carcinoma cells [J]. Mol Med Report, 2014, 10(5): 2752-2758.
- [28] Zhang W G, Yin X C, Liu X F, et al. Puerarin induces hepatocellular carcinoma cell apoptosis modulated by MAPK signaling pathways in a dose-dependent manner [J]. Anticancer Res, 2017, 37(8): 4425-4431.
- [29] 赵玉民, 冯叶雯, 张黎, 等. 芒柄花素抗肿瘤作用机制的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(10): 193-203.
- Zhao Y M, Feng Y W, Zhang L, et al. Research progress on anti-tumor mechanism of formononetin [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2021, 27(10): 193-203.
- [30] Wu G, Niu M, Qin J, et al. Inactivation of Rab27B-dependent signaling pathway by calycosin inhibits migration and invasion of ER-negative breast cancer cells [J]. Gene, 2019, 709: 48-55.
- [31] Chen T, Chen H, Wang Y, et al. *In vitro* and *in vivo* antitumor activities of puerarin 6"-O-xyloside on human lung carcinoma A549 cell line via the induction of the mitochondria-mediated apoptosis pathway [J]. Pharm Biol, 2016, 54(9): 1793-1799.
- [32] 蒋德军, 燕学波, 余忠志. 葛根素注射液治疗心肌梗死后心律失常的疗效研究 [J]. 临床医学, 2020, 40(3): 124-126.
- Jiang D J, Yan X B, Yu Z Z. Effect of puerarin injection on arrhythmia after myocardial infarction [J]. Clin Med, 2020, 40(3): 124-126.
- [33] Zhao G J, Hou N, Cai S A, et al. Contributions of Nrf2 to puerarin prevention of cardiac hypertrophy and its metabolic enzymes expression in rats [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2018, 366(3): 458-469.
- [34] Lin Y H, Ni X B, Zhang J W, et al. Effect of puerarin on action potential and sodium channel activation in human hypertrophic cardiomyocytes [J]. Biosci Rep, 2020, 40(2): 3369.
- [35] Wang Z K, Chen R R, Li J H, et al. Puerarin protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting inflammation and the NLRP3 inflammasome: The role of the SIRT1/NF- κ B pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2020, 89: 107086.
- [36] 金锡姣, 欧阳洁, 郭莹, 等. 葛根黄酮对脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织NO及NOS的影响 [J]. 中国中医急症, 2013, 22(8): 1360-1361.
- Jin X J, Ouyang J, Guo Y, et al. Effects of pueraria flavone on brain NO and NOS in rats with cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. J Emerg Tradit Chin Med, 2013, 22(8): 1360-1361.
- [37] 黄亚光, 王金凤, 杜利鹏, 等. 葛根素调节 AMPK-mTOR 信号通路抑制自噬改善大鼠脑缺血再灌注损伤研究 [J]. 中草药, 2019, 50(13): 3127-3133.
- Huang Y G, Wang J F, Du L P, et al. Effect of puerarin on regulation of AMPK-mTOR signaling pathway to inhibit autophagy and alleviate focal cerebral ischemia reperfusion injury [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(13): 3127-3133.
- [38] 张生枝, 钟星明, 黄虎龙, 等. 大豆苷元对离体心脏缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(11): 2770-2772.
- Zhang S Z, Zhong X M, Huang H L, et al. The therapeutic effects if DD on isolated heart ischemia/reperfusion injury [J]. Lishizhen Med Mat Med Res, 2009, 20(11): 2770-2772.
- [39] 江爽, 韩燕星, 蒋建东, 等. 葛根素抗动脉粥样硬化作用及其机制的研究进展 [J]. 药学学报, 2021, 56(4): 966-971.
- Jiang S, Han Y X, Jiang J D, et al. The anti-atherosclerotic effect and mechanism of puerarin [J]. Acta Pharm Sin, 2021, 56(4): 966-971.
- [40] Deng Y, Lei T, Li H, et al. ERK5/KLF2 activation is involved in the reducing effects of puerarin on monocyte adhesion to endothelial cells and atherosclerotic lesion in apolipoprotein E-deficient mice [J]. BBA-Mol Basis Dis, 2018, 4: 2590.
- [41] Li C H, Gong D, Chen L Y, et al. Puerarin promotes ABCA1-mediated cholesterol efflux and decreases cellular lipid accumulation in THP-1 macrophages [J]. Eur J Pharmacol, 2017, 811: 74-86.
- [42] 何信用, 王俊岩, 宋囡, 等. 基于网络药理学的葛根素治疗动脉粥样硬化潜在分子机制研究 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(9): 116-120.
- He X Y, Wang J Y, Song N, et al. Potential molecular mechanisms of puerarin in treatment of atherosclerosis based on network pharmacology [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2020, 38(9): 116-120.
- [43] 张程美, 王高频. 葛根素对 oxLDL 诱导的 THP-1 巨噬细胞 TLR4-NF- κ B 信号转导通路的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(22): 2705-2710.
- Zhang C M, Wang G P. Effect of puerarin on oxLDL-induced TLR4-NF- κ B signal transduction pathway in THP-1 macrophages [J]. Chin J Immun, 2019, 35(22): 2705-2710.
- [44] Wu W, Yang S, Liu P, et al. Systems pharmacology-based strategy to investigate pharmacological mechanisms of *Radix Puerariae* for treatment of hypertension [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 345.
- [45] Li X, Lin Y, Zhou H, et al. Puerarin protects against

- endothelial dysfunction and end-organ damage in Ang II-induced hypertension [J]. Clin Exp Hypertens, 2017, 39(1): 58-64.
- [46] Shi W, Yuan R, Chen X, et al. Puerarin reduces blood pressure in spontaneously hypertensive rats by targeting eNOS [J]. Am J Chin Med, 2019, 47(1): 19-38.
- [47] 金 峰, 祁 昊. 染料木素对野百合碱诱导的大鼠肺动脉高血压的保护作用 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(4): 695-699.
- Jin F, Qi H. Protective effect of genistein on monocrotaline induced pulmonary hypertension in rats by inhibiting oxidative stress [J]. Drug Eval Res, 2020, 43(4): 695-699.
- [48] Beavers D P, Beavers K M, Miller M, et al. Exposure to isoflavone-containing soy products and endothelial function: A bayesian Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2012, 22(3): 182-191.
- [49] Duru K C, Mukhlynina E A, Moroz G A, et al. Anti-diabetic effect of isoflavone rich Kudzu root extract in experimentally induced diabetic rats [J]. J Funct Foods, 2020, 68: 103922.
- [50] Yang L, Chen J, Lu H, et al. *Pueraria lobata* for diabetes mellitus: Past, present and future [J]. Am J Chin Med, 2019, 7(7): 1419-1444.
- [51] 高俊凤, 刘曼曼, 郭召平, 等. 葛根素通过 Fetuin B-AMPK/ACC 信号通路减轻 2 型糖尿病小鼠肝脏胰岛素抵抗 [J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(6): 839-846.
- Gao J F, Liu M M, Guo Z P, et al. Puerarin alleviates insulin resistance in type 2 diabetic mice by modulating fetuin B-AMPK/ACC signaling pathway in the liver [J]. J South Med Univ, 2021, 41(6): 839-846.
- [52] Liu Y, Yan Q, Chen Q, et al. Puerarin suppresses the hepatic gluconeogenesis via activation of PI3K/Akt signaling pathway in diabetic rats and HepG2 cells [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 137: 111325.
- [53] 杨维波, 韩福祥, 刘振明, 等. 葛根素改善 3T3-L1 脂肪细胞葡萄糖摄取和胰岛素抵抗 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2019, 21(4): 603-609.
- Yang W B, Han F X, Liu Z M, et al. Puerarin improves the glucose uptake and insulin resistance of 3T3-L1 adipocytes [J]. World Sci Tech: Mod Tradit Chin Med Mat Med, 2019, 21(4): 603-609.
- [54] Hu X, Duan T, Wu Z, et al. Puerarin inhibits the PERK-eIF2 α -ATF4-CHOP pathway through inactivating JAK2/STAT3 signal in pancreatic beta-cells [J]. Am J Chin Med, 2021, 49(7): 1723-1738.
- [55] Zheng P, Ji G, Ma Z, et al. Therapeutic effect of puerarin on non-alcoholic rat fatty liver by improving leptin signal transduction through JAK2/STAT3 pathways [J]. Am J Chin Med, 2009, 37(1): 69-83.
- [56] Cheong S H, Furuhashi K, Ito K, et al. Daidzein promotes glucose uptake through glucose transporter 4 translocation to plasma membrane in L6 myocytes and improves glucose homeostasis in type 2 diabetic model mice [J]. J Nutr Biochem, 2014, 25(2): 136-143.
- [57] Choi Y R, Shim J, Min J K. Genistin: A novel potent anti-adipogenic and anti-lipogenic agent [J]. Molecules, 2020, 25(9): 2042.
- [58] 王小康, 刘清霞, 叶开和, 等. 3'-羟基葛根素对脂肪细胞 3T3-L1 胰岛素抵抗的影响及其机制研究 [J]. 中草药, 2014, 45(16): 2352-2357.
- Wang X K, Liu Q X, Ye K H, et al. Effects of 3'-hydroxy puerarin on improving insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and their mechanisms [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2014, 45(16): 2352-2357.
- [59] Lee M R, Kim B, Lee Y, et al. Ameliorative effects of *Pueraria lobata* extract on postmenopausal symptoms through promoting estrogenic activity and bone markers in ovariectomized rats [J]. Evid-Based Compl Alt, 2021, 9, 7924400.
- [60] 杨一秋, 李 兰, 解继胜, 等. 葛根素介导 PTEN-PI3K-AKT 信号通路抑制绝经后骨质疏松症的机制研究 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(3): 347-351.
- Yang Y Q, Li L, Xie J S, et al. The mechanism study of inhibition effect of puerarin on osteoporosis through PTEN-PI3K-AKT signaling pathway [J]. Chin J Osteoporos, 2022, 28(3): 347-351.
- [61] 郑文静, 陈智华, 史冬雪, 等. 葛根素激活 ERK1/2 信号通路促进成骨细胞增殖 [J]. 中国兽医学报, 2021, 41(2): 2426-2437.
- Zheng W J, Chen Z H, Shi D X, et al. Promotion of puerarin on osteoblast proliferation by activating ERK1/2 signaling pathways [J]. Chin J Vet Sci, 2021, 41(2): 2426-2437.
- [62] 温晓昶, 吴晓凤, 赵子义, 等. 大豆苷元对人成骨样 MG-63 细胞增殖的影响及机制研究 [J]. 武警后勤学院学报: 医学版, 2018, 27(7): 553-557.
- Wen X C, Wu X F, Zhao Z Y, et al. Study on the proliferation effect and mechanism of daidzein on human osteoblast-like MG-63 cells [J]. J Logist Univ PAPF: Med Sci, 2018, 27(7): 553-557.
- [63] 韦诚明, 赵静芳, 赵劲民. 食用大豆提取物大豆苷对骨质疏松症的防治研究 [J]. 饮食保健, 2018, 5(10): 59-60.
- Wei C M, Zhao J F, Zhao J M. Study on the prevention and treatment of osteoporosis by edible soybean extract daidzein [J]. Diet Health, 2018, 5(10): 59-60.
- [64] Lim D W, Lee C H, Kim I H, et al. Anti-inflammatory

- effects of total isoflavones from *Pueraria lobata* on cerebral ischemia in rats [J]. *Molecules*, 2013, 18: 10404-10412.
- [65] Ji L, Du Q, Li Y, et al. Puerarin inhibits the inflammatory response in atherosclerosis via modulation of the NF- κ B pathway in a rabbit model [J]. *Pharmacol Rep*, 2016, 68(5): 1054-1059.
- [66] Pan X, Wang J, Pu Y, et al. Effect of puerarin on expression of ICAM-1 and TNF- α in kidneys of diabetic rats [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21(64): 2134-2140.
- [67] Tao Z, Ge Y, Zhou N, et al. Puerarin inhibits cardiac fibrosis via monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 and the transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) pathway in myocardial infarction mice [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(10): 4425-4433.
- [68] Zhang H J, Yang X P, Wang K W. Isolation of two new C-glucofuranosyl isoflavones from *Pueraria lobata* (Wild.) Ohwi with HPLC-MS guiding analysis [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2010, 12(4): 293-299.
- [69] Zhao S, Yang W, Jin H, et al. Puerarin attenuates learning and memory impairments and inhibits oxidative stress in STZ-induced SAD mice [J]. *Neurotoxicology*, 2015, 51: 166-171.
- [70] Wen S, Wang L, Wang T, et al. Puerarin alleviates cadmium-induced mitochondrial mass decrease by inhibiting PINK1-Parkin and Nix-mediated mitophagy in rat cortical neurons [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 230: 113127.
- [71] Chen I C, Chang K H, Chen Y J, et al. *Pueraria lobata* and daidzein reduce cytotoxicity by enhancing ubiquitin-proteasome system function in SCA3-iPSC derived neurons [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 8130481.
- [72] Yi Y, Adrjan B, Li J, et al. NMR studies of daidzein and puerarin: Active anti-oxidants in traditional Chinese medicine [J]. *J Mol Model*, 2019, 25(7): 202.
- [73] 杜 静, 王琪琪, 王云胜, 等. 冠突散囊菌发酵对葛根的活性物质和抗氧化活性的影响 [J]. *食品工业科技*, 2021, 42(1): 121-125, 131.
- Du J, Wang Q Q, Wang Y S, et al. Effect on bioactive components and antioxidant activity of *Pueraria lobata* fermented by *Eurotium cristatum* [J]. *Sci Technol Food Ind*, 2021, 42(1): 121-125, 131.
- [74] Zhou X, Bai C, Su X, et al. Puerarin attenuates renal fibrosis by reducing oxidative stress induced-epithelial cell apoptosis via MAPK signal pathways *in vivo* and *in vitro* [J]. *Ren Fail*, 2017, 39(1): 423-431.
- [75] Zhang J, Chen Y, Gao W. Puerarin protects against human retinal endothelial cells injury induced by high glucose via regulating miR-16-5p/CASP1 axis [J]. *Gen Physiol Biophys*, 2021, 40(3): 235-243.

[责任编辑 李红珠]