

小檗属植物抗糖尿病及糖尿病并发症的研究进展

廖翠平^{1, 2, 3}, 赵 鹿¹, 董世奇², 侯文彬^{3*}, 樊慧蓉^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 中国医学科学院放射医学研究所, 天津 200192

3. 天津药物研究院, 天津 300301

摘 要: 小檗属植物资源丰富, 药用历史悠久, 可用于治疗多种疾病, 其中刺檗、具芒小檗、毛叶黄耆和豪猪刺等植物的研究较为深入。小檗属植物的主要成分为生物碱类和黄酮类, 研究最多的是小檗碱, 其具有降血糖血脂、抗炎、抑菌等药理作用, 可用于治疗糖尿病及其并发症。然而, 对小檗碱的研究并不能代替对小檗属植物的研究。对小檗属植物提取物抗糖尿病及其并发症的药理作用和作用机制进行综述, 为促进该属植物及其有效成分的临床应用提供理论基础。

关键词: 小檗属植物; 小檗皮; 刺檗; 小檗碱; 药理作用; 糖尿病及并发症

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2019) 05-1027-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.05.042

Research advances on anti-diabetes and complications of *Berberis* plants

LIAO Cuiping^{1,2,3}, ZHAO Lu¹, DONG Shiqi², HOU Wenbin³, FAN Huirong²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Institute of Radiation Medicine Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 200192, China

3. Tianjin Institute of pharmaceutical research, Tianjin 300301, China

Abstract: *Berberis* plants are rich in resources and have a long history of medicinal use, and they can be used to treat a variety of diseases. Among them, plants such as *B. integerrima*, *B. aristata*, *B. vulgaris*, *B. microphylla*, and *B. julianae* are studied deeper. The main components of the genus *Berberis* are alkaloids and flavonoids, and the most studied agent is berberine. It has pharmacological effects such as hypoglycemic, anti-inflammatory, antibacterial, etc., which can be used to treat diabetes and its complications. However, the study of berberine is not a substitute for the study of *Berberis* plants. This paper summarizes the pharmacological studies and its mechanism of action on the anti-diabetes and its complications of *Berberis* extract, so as to provide theoretical basis for promoting the clinical application of *Berberis* plants and its components.

Key words: *Berberis* L. plants; *Berberis* Schneid; *Berberis vulgaris*; berberine; pharmacological action; diabetes and complications

糖尿病中医俗称“消渴病”, 是全球三大非传染性疾病之一, 其发病率及死亡率呈逐年上升趋势^[1], 已成为世界关注的公众健康难题。据联合国和国际糖尿病联盟(IDF)的最新报告, 2017年全球约4.25亿成人患糖尿病, 其中中国患病人数达1.14亿人, 若不加以干预, 预计2020年全球糖尿病人数将达6.25亿, 中国患病人数将上升到1.54亿^[2]。长期患有糖尿病还会导致多种并发症, 且糖尿病并发症是造成糖尿病患者死亡的主要原因。糖尿病并发

症的病因复杂, 治疗方法多样, 目前中医药防治是治疗糖尿病及其并发症较为重要的手段之一^[3]。

小檗属 *Berberis* L. 植物是小檗科中最大的属, 有500多种植物, 主要分布在喜马拉雅山脉和安第斯山脉^[4-5]。我国的小檗属植物包括黄芦木 *B. amurensis* Rupr、黑果小檗 *B. atropurpurea* Schneid、大叶小檗 *B. ferdinandi-coburgii* Schneid、豪猪刺 *B. julianae* C. K. Schneid、威宁小檗 *B. weiningeri* Ying 等约200多种, 主要分布于西北和西南部地

收稿日期: 2018-12-04

第一作者: 廖翠平(1995—), 女, 湖南省衡阳市人, 硕士研究生, 研究方向为中药学。Tel: 18202665379 E-mail: 1518294400@qq.com

*通信作者: 侯文彬, 研究员, 研究方向为中药学。E-mail: houwb@tjipv.com

樊慧蓉, 副研究员, 研究方向为药理学。E-mail: fanhr@163.com

区^[6]。小檗属植物的药用历史悠久,是亚欧传统药和民族药。该属多种植物是传统中药材,具有清热、利湿、散瘀的功效,常用来治疗赤痢、黄疸、咽痛、目赤及跌打损伤等疾病^[7]。

国内外学者对小檗属植物的成分进行了研究,发现其含有多种化学成分,包括色素、木脂素、有机酸、黄酮、糖类、生物碱类等,其中生物碱类含量较高,对其中的小檗碱研究得比较多^[8-10]。小檗碱具有抗菌消炎、降血糖血脂、抗氧化应激、抗肿瘤等多种药理活性^[11],小檗碱与糖尿病及其并发症之间的关联性研究一度成为研究热点^[12-14]。然而,近年来很多研究者发现单个有效成分的研究并不能完全解释中药的科学性和复杂性,因此关于小檗属植物整体用于治疗糖尿病及其并发症的应用研究逐渐兴起。本文将对小檗属植物提取物的降血糖、降血脂、抑菌、抗炎、抗氧化的药理作用以及小檗属植物治疗糖尿病并发症的作用机制进行阐述,以期能为开发糖尿病并发症的治疗药物提供依据。

1 抗糖尿病的药理作用

小檗属植物提取物除了直接降血糖,还通过抗炎、抑菌、调血脂、抗氧化等药理作用抗糖尿病。

1.1 降血糖

高血糖是糖尿病及并发症的特征症状,长期高血糖会导致各个组织器官慢性损伤,功能障碍,因此降低血糖是防治糖尿病及其并发症的关键。国内外学者做了大量的动物实验验证小檗属植物的降血糖作用。

藏药小檗皮为小檗属植物刺红珠 *B. dictyophylla* Franch 及同属植物的干燥皮,可用于降低糖尿病小鼠的血糖水平。张燕等^[15]以 6.72、3.36、1.68、0.84、0.42 g/kg 5 个不同剂量下的小檗皮提取液对四氧嘧啶诱发的糖尿病小鼠和正常组小鼠 ig 给药,以二甲双胍作为阳性对照药,结果表明 6.72、1.68、0.84 g/kg 的小檗皮提取液使糖尿病小鼠的血糖水平显著下降,对正常小鼠的血糖水平无影响;同时利用小檗碱和小檗胺进行同样的实验,结果小檗碱降低了糖尿病小鼠血糖水平,而小檗胺对血糖水平无影响,表明小檗皮的降糖作用可能与其成分小檗碱有关。

Meliani 等^[16]给正常大鼠和链脲佐菌素(STZ)诱发的糖尿病大鼠 ip 刺槲 *B. vulgaris* L. 水提液或皂苷提取物,其给药剂量为半数致死量(ED₅₀)的 1/10 或 1/17,与空白糖尿病组对比,注入药物后大鼠体质量、血药浓度、血中胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)降低。

Ashraf 等^[17]用伊朗产小檗属植物 *B. integririma* 果实水提液 ig 给 STZ 诱发的糖尿病大鼠 250、500 mg/kg,以格列苯脲作为对照,结果显示水提液对糖尿病大鼠的血糖水平无影响,可能因其果实中所含的小檗碱含量太低,未达到降血糖的有效浓度。

Singh 等^[18]用具芒小檗 *B. aristata* 甲醇水提取液对四氧嘧啶诱发的糖尿病大鼠进行实验,以优降糖作为阳性对照,250、500 mg/kg 甲醇水提取液 ig 给药后可使糖尿病大鼠的空腹血糖水平下降,并使 6-磷酸-葡萄糖脱氢酶和葡萄糖激酶的活性降低,抑制糖异生,加速血糖分解。

Furriana 等^[19]用毛叶黄耆 *B. microphylla* 提取液对 HepG₂ 细胞进行体外降血糖实验,结果显示 1.25×10^{-3} μg/μL 的毛叶黄耆提取液可以促进 HepG₂ 细胞的血糖吸收,同时也可以使腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)磷酸化增强,使血糖水平下降。以上实验证实了小檗属植物具有降血糖作用,且与所含有的成分及其含量相关联。

1.2 抗炎

诸多学者认为炎症细胞因子介导的慢性免疫炎症是导致糖尿病发生的原因之一,后续炎症反应加重可带来各种并发症^[20],因此抑制炎症反应可以减缓糖尿病的发生与发展。Alamgeer 等^[21]以 250、500 mg/kg 巴基斯坦产小檗属植物 *B. calliobotrys* 甲醇水提取液 ig 给药对卡拉胶或白蛋白诱导的足跖水肿小鼠进行实验,以 40 mg/kg 布洛芬 ig 作阳性对照,该甲醇水提液给药组和布洛芬 ig 组的小鼠足跖水肿炎症症状均减轻,其推测该提取液可能通过抑制炎症介导因子的合成、释放以及功能,从而起到抗炎作用。

Siddiqui 等^[22]通过福尔马林法测试巴基斯坦产小檗属植物 *B. baluchistanica* 提取液对白化小鼠足跖肿胀炎症的抑制作用,实验组 ig 给予 300、500 mg/kg 提取液,对照组 ig 给予 300 mg/kg 阿司匹林,结果表明 500 mg/kg 提取液和阿司匹林均使足跖肿胀炎症反应显著减轻。

以上实验均提出小檗属植物的抗炎作用与其所含成分相关。有文献报导小檗属植物的主要成分小檗碱可以通过抑制炎症标志物肿瘤坏死因子(TNF)-α、白细胞介素(IL)-6、IL-1β、环氧化物酶 2(COX2)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和 C 反应蛋白(CRP)等的产生,使脂肪细胞中促炎症因子分泌减少和胰岛素通路信号增强,进一步降低体内 TG、TC 含量和加速糖原生成,从而改善葡萄糖微环境和

胰岛素抵抗,对糖尿病及其并发症起到防治作用^[23-24]。

1.3 抑菌

糖尿病及其并发症的发生发展可能与肠道菌群有密切联系,肠道菌群失调可以影响糖尿病患者的各种病理生理的变化,可能会导致血糖血脂值升高,因此调节肠道菌群对防治糖尿病也是尤为重要手段之一^[25]。Ali等^[26]用巴基斯坦产*B. brevissima* Jafri和*B. parkeriana* Schneid的有效部分提取液进行体外抑菌实验和抗糖尿病实验,将2 μL提取液加入细菌培养基孵育,结果发现该提取液中的有效成分对部分菌产生抑制作用,同时也降低了糖尿病大鼠的血糖水平,认为是小檗属植物的抑菌作用减轻机体的耐药现象,增强了其抗糖尿病功效。

许多国内外学者也对小檗属植物抑制肠道有害菌的生长进行体外验证。朱慧敏等^[27]利用牛津杯法和试管倍比稀释法对新疆黑果小檗根皮及根木质不同萃取部位进行体外抑菌活性实验,分别在细菌培养基中加入100 μL黑果小檗萃取液和100 μL阿司匹林抑菌储备液,以抑菌圈表明抑菌作用强弱,结果显示黑果小檗不同萃取部位浸膏和阿司匹林抑菌储备液均使大肠杆菌、铜绿假单胞菌、粪肠球菌和金黄色葡萄球菌培养基产生了不同大小的抑菌圈。Singh等^[28]用微稀释法体外孵育证实4种小檗属植物的醇水提取物具有抑菌作用,且具芒小檗根皮和印度产的*B. lucium*茎皮提取液降低最小抑菌浓度(MIC)值,推测其抑菌作用可能与成分中的小檗碱含量有关。

1.4 调血脂

血脂紊乱是糖尿病及其并发症的常见症状,表现为TC、TG、低密度脂蛋白胆固醇(LDC-C)水平升高,高密度脂蛋白胆固醇(HDC-C)水平降低,血脂紊乱可引起动脉硬化和肾损伤等,因而降低血脂是防治糖尿病及其并发症的重要举措之一^[29]。有文献报道黑果小檗和具芒小檗提取物可以通过降低TC、TG、LDL-C水平,升高HDL-C水平,以及改变血液流变性来对血脂进行调节^[30-31]。

在Rajaei等^[32]的实验中,对STZ诱导的糖尿病小鼠连续ig给予3.5、7.5 mg/mL小檗果水提液6周后,小鼠的血糖、血脂水平与糖尿病空白组无差异,原因可能是小檗果提取液浓度太低,未能发挥降血糖,降血脂作用。

Shidfar等^[33]对糖尿病患者连续3个月服用3 g/d刺楸提取液和连续3个月服用安慰剂的患者进行

进行临床试验对比,服用刺楸提取液患者体内的TC、TG、LDL-C、载脂蛋白B(Apo B)含量下降,以及LDL-C/HDL-C、TG/HDL-C、Apo B/Apo A-I值下降和胰岛素抵抗减轻,试验结果显示刺楸果实提取液具有调节血脂作用,改善了糖尿病患者糖脂代谢异常症状。

1.5 抗氧化

氧化应激与2型糖尿病密切相关,也是糖尿病血管并发症的始动因素。糖尿病状态下产生大量活性氧族(ROS),ROS通过调控细胞的生长、凋亡、迁移和炎症分子的表达,以及基质成分等多种途径,导致血管内皮细胞损伤,平滑肌细胞增生、迁移、细胞外基质增生、血管通透性增加、新生血管形成和血管舒缩功能紊乱等一系列病理生理改变,引起糖尿病血管并发症^[34]。有研究报道黄酮类化合物具有抗氧化、抗肿瘤、抗心脑血管疾病、抗炎等多种生物活性,也有显著的抗糖尿病作用^[35]。

小檗属植物中含有较多的黄酮类化合物,研究者发现小檗属植物中黄酮类化合物具有清除DPPH、羟自由基和氧自由基能力,使高度氧化的自由基还原,具有抗氧化功能^[36-37]。在Singh的^[18]实验中,给糖尿病大鼠ig具芒小檗醇提液200 mg/kg,以糖尿病模型组作为空白对照,其体内的超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶和谷胱甘肽还原酶活性增强,进而抑制蛋白质糖基化以及脂肪过氧化反应,并增加肝脏中还原型谷胱甘肽的含量,抑制糖尿病并发症的发生。小檗属植物可通过抗氧化作用来调节血糖平衡,抑制糖尿病并发症的发生。

2 抗糖尿病及其并发症的作用机制

2.1 抗糖尿病的作用机制

小檗属植物可通过促进血糖吸收、降低血糖血脂、修复胰岛细胞、提高胰岛素敏感性、改善胰岛素抵抗等方式来治疗糖尿病。国内外学者在小檗属植物防治糖尿病方面做了大量的实验。Ali的^[38]实验结果显示小檗属植物的有效提取物通过抑制蛋白酪氨酸磷酸酶-1B(PTP-1B)的活性,减少胰岛素抵抗来防治糖尿病。Pierro等^[39]、Di等^[40]用具芒小檗提取物与水飞蓟素合用对2型糖尿病患者进行临床试验,口服药物后患者体内的TG、TC、LDL、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、糖化血红蛋白(HbA1c)值下降,可能是水飞蓟降低了Pg-P泵对小檗碱的外排作用,提高小檗碱的口服生物利用度,进一步增强小檗碱下调PCSK9蛋白激酶抑制LDL-C受体活性的功效,发挥降血脂作用。

在 Yang 等^[41]的研究中,以豪猪刺提取液给糖尿病小鼠 ig 给药,结果发现豪猪刺提取液可以促进 AMPK 磷酸化并激活 AMPK 通路,AMPK 通路的激活可加快 IL-1 受体拮抗蛋白(IRAP)从 L6 细胞到 PM 细胞的转运,而 PM 细胞中 IRAP 的升高可进一步增强葡萄糖转运蛋白 4(GLUT4)在骨骼肌中的表达,进而促使骨骼肌加速摄入餐后葡萄糖;另外,AMPK 通路的激活可减轻由 STZ 导致的胰岛细胞减少的症状,并且可以提高胰岛素的活性,降低血中 TC、TG、游离脂肪酸和 LDL-C 水平,升高 HDL-C 水平。该研究证明豪猪刺提取液可通过降低血糖血脂提高胰岛素水平和活性,以此达到防治糖尿病的作用。

2.2 抗糖尿病并发症的作用机制

2.2.1 防治心血管病变 小檗属植物可降低血压、空腹血糖、总胆固醇、抗氧化应激、对微血管起保护作用,以此对糖尿病患者的血管并发症起到预防和治疗作用。Lazavi 等^[42]用压榨的小檗果汁对糖尿病患者进行临床试验,经过治疗后,糖尿病患者的舒张压、收缩压、TG、TC、胎牛血清(FBS)及载脂蛋白 B100(Apo B100)浓度下降,对氧磷酶 1(PON1)和 Apo A1 浓度升高。实现该疗效可能原因有 2 个:一是小檗汁中的小檗碱成分在发挥作用,通过释放内皮释放因子并阻断钙离子通路调节中枢神经系统,进而降低血压;同时,通过激活细胞外基质信号调节酶和 N 端激酶以及稳定细胞外基质信号调节酶和 N 端激酶 mRNA 转录水平降低胆固醇含量。二是小檗汁中多酚类成分发挥作用,通过抑制肠道胆固醇吸收和羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂(HMG-CoA)酶活性降低胆固醇含量;通过减少肠乳糜微粒降低脂肪酸含量;通过芳烃类受体依赖机制来加强 PON1 基因在转录水平的表达,从而起到抗氧化应激、心血管保护的作用。

2.2.2 防治糖尿病肾病 小檗属植物可通过调节糖代谢,脂代谢以及对肾脏组织保护的作用来减缓糖尿病肾病的发展^[43]。Ashraf 等^[44]用伊朗产 *B. integririma* 根提取液对 STZ 诱发糖尿病肾病大鼠进行药理实验,结果显示该提取液可降低血糖水平、STZ 的吸收以及血清蛋白、血尿素氮、尿液、尿素、尿肌酐、尿白蛋白和尿糖的含量,改善尿空间和急性肾小球坏死症状,可能与其次生代谢产物小檗碱有关。Pervez 等^[45]用小檗提取液对庆大霉素诱发肾病变的兔进行药理实验,实验体征指标显示该提取液减少了肾病变兔的肾脏质量和体质量减轻率;生化指标分析显示该提取液降低了血中尿素、尿酸、肌酐、

尿蛋白、 γ -谷氨酰转移酶和丙二醛(MDA)的量;肾脏组织病理学检查显示该提取液改善了庆大霉素诱发的肾间质炎症、肾小管扩张、上皮坏死、肾小球充血、管状重构的症状,其效果与提取液呈剂量相关性,且与所含成分小檗碱有关。在 Tang 等^[46]的实验报道中提出小檗碱可能通过增加抑制蛋白-1 抗体、抑制蛋白-2 抗体的表达下调细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)表达来抑制肾小球细胞外基质积累和减缓肾脏损伤;Zhu 等^[47]的报道中提出小檗碱通过阻断 Toll 样受体 4(TLR4)/核因子- κ B(NF- κ B)信号通路,抑制炎症因子单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的生成来调节炎症反应和抑制肾小球细胞凋亡,延缓糖尿病肾病的发展。

2.2.3 防治糖尿病视网膜病变 藏药小檗皮除了用于降血糖,还常用于糖尿病视网膜病变的治疗,小檗皮中的化学成分主要为小檗碱、药根碱、巴马汀、小檗胺。岳丽珺等^[48-49]用小檗皮提取液对 STZ 伴高脂饮食诱发糖尿病视网膜病变小鼠进行实验,赖先荣等^[50-51]用小檗皮提取液对 *db/db* 型糖尿病小鼠与 *db/m* 型小鼠进行对比研究,体征和血清指标检测结果显示小檗皮膏使 *db/db* 型糖尿病小鼠的空腹血糖水平降低,使 STZ 诱发糖尿病小鼠血清中的 ICAM-1、血管紧张素 II(ANG II)、NO、MDA 的含量降低($P<0.05$),超氧化物歧化酶(SOD)水平升高($P<0.05$);视网膜组织及血管检查结果显示小檗皮膏使 *db/db* 型糖尿病小鼠和 STZ 诱发病变小鼠的视网膜组织肿胀水肿、毛细血管扩张等症状减轻,视网膜毛细血管基底膜平均厚度减小($P<0.05$);蛋白检测结果显示一定剂量的小檗皮膏使 STZ 诱发病变小鼠和 *db/db* 型糖尿病小鼠的蛋白激酶 C- β (PKC- β) mRNA、血管内皮生长因子(VEGF) mRNA、低氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) mRNA 表达下降,小檗皮膏也可使 PKC- β 蛋白、VEGF 蛋白、HIF-1 α 蛋白表达降低。上述实验结果表明小檗皮具有清除自由基、减轻氧化应激反应,降血糖的功效,推测小檗皮可能通过下调 ICAM-1、ANG II 对视网膜组织及血管进行保护,并通过调控“PKC-HIF-VEGF”信号通路来防治糖尿病视网膜病变。

3 结语

糖尿病是由多因素导致胰岛素分泌不足或相对不足以及胰岛功能障碍所引起的代谢性疾病,持续的高血糖和代谢紊乱会引发多种急性或慢性并发症,且并发症的发生几率随糖尿病病史的增长而升高,一旦发生就不可逆转,主要危害到心、脑、肾

等重要器官,严重的则造成糖尿病患者死亡。近年来从小檗属植物及其提取物的药理实验以及临物研究表明,小檗属植物提取物以及所含的有效成分不仅具有降低血糖^[52]、调节血脂、抑菌、抗炎、抗氧化以及改善胰岛素分泌的作用,还具有保护心血管、视网膜、肾脏组织的作用,从而减缓糖尿病及其并发症的发生与发展。

但目前对于小檗属植物的研究还缺乏整体观、系统论指导,无法解释小檗属植物的药效物质基础以及具体的作用机制;且小檗属植物种类繁多,其质量评价标准比较模糊。为了使中药更好地为人类健康服务,应采用现代分析检测技术结合“中药质量标志物”概念以及“网络药理学”方法对小檗属植物进行全面的剖析,尽快实现中药药效理论解释的现代化。希望通过对小檗属植物的有效成分群,以及多种成分的体内吸收、分布、代谢、排泄及其相互作用的研究,以促进小檗属植物的临床应用及其作用机制的进一步明晰,为利用该属植物的新药研发以及规范用药提供理论基础。

参考文献

- [1] 卢福恭,王汉卿,付慧玲,等. 消渴病历代学术考证 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(5): 66-68
- [2] 靳英辉,王丹琦,李 艳,等. 临床实践指南制定方法——国内外临床实践指南制定手册概要 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(1): 1-10
- [3] 徐 亚,郑 敏. 中医药治疗2型糖尿病脂代谢异常的临床研究进展 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(5): 151-154
- [4] 邸多隆,刘晔玮,马志刚,等. HPLC法测定甘肃产小檗属植物不同部位的生物碱 [J]. 中国中药杂志, 2003, 28(12): 32-34.
- [5] 施小平. 中国小檗属18种植物叶片形态与微形态特征及其分类学意义 [D]. 南京: 南京农业大学, 2016.
- [6] 范东旭,包海鹰. 小檗属植物中生物碱成分及药理活性研究概述 [J]. 人参研究, 2012(2): 55-62.
- [7] 李贵生,侯佰良,张志坤. 大叶小檗嫩枝全光雾扦插繁殖技术 [J]. 林业工程学报, 2008, 22(3): 103-105.
- [8] 马志刚,马秀英,杨平荣. 我国30年来对小檗属药用植物的研究 [J]. 甘肃科学学报, 1999, 11(1): 76-79.
- [9] Lee H Y. Studies on the constituents of *Berberis amurensis* Ruprecht [J]. Korean J Pharm, 1997, 28(4): 257-263.
- [10] 武永进,朴惠顺. 大叶小檗化学成分分析 [J]. 延边大学医学学报, 2017, 40(4): 262-265.
- [11] 季宇彬,刘 欣,于 蕾,等. 四氢小檗碱药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48(24): 5270-5275.
- [12] 黄 娟,胡 维,林湘东. 盐酸小檗碱对2型糖尿病胰岛素抵抗的改善作用及其机制 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(17): 4130-4132.
- [13] 何田轩. 小檗碱联合缬沙坦治疗糖尿病肾病的临床疗效及安全性评价 [J]. 实用中西医结合临床, 2018, 18(8): 8-10.
- [14] 芦 琨,赫金凤,常景芝,等. 小檗碱对糖尿病大鼠心血管的保护作用 [J]. 医药导报, 2018, 37(05): 518-522.
- [15] 张 燕,孟宪丽,岳丽琚,等. 藏药小檗皮对糖尿病模型小鼠血糖水平影响的初步研究 [J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(19): 3619-3622.
- [16] Meliani N, Dib M E A, Allali H, et al. Hypoglycaemic effect of *Berberis vulgaris* L. in normal and streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Asian Pac J Trop Biomed, 2011, 1(6): 468-471.
- [17] Ashraf H, Heidari R, Nejati V. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects of fruit aqueous extract of *Berberis integerrima* Bge. in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Iran J Pharm Res, 2014, 13(4): 1313-1318.
- [18] Singh J, Kakkar P. Antihyperglycemic and antioxidant effect of *Berberis aristata* root extract and its role in regulating carbohydrate metabolism in diabetic rats [J]. J Ethnopharmacol, 2009, 123(1): 22-26.
- [19] Furriancan M C, Alvear M, Zambrano T, et al. Hypoglycemic effect of *Berberis microphylla* G. Forst root extract [J]. Trop J Pharm Res, 2017, 16(9): 2179-2184.
- [20] 黄昭海. 糖尿病肾病研究进展 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(9): 143-144.
- [21] Alamgeer, Naz H, Rasool S, et al. Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of the aqueous methanolic extract of *Berberis calliobotrys* in albino mice [J]. Acta Polon Pharm, 73(3): 717-723.
- [22] Siddiqui F A, Ahmad M, Mehjabeen-et al. Phytochemical screening and assessment of analgesic, anti-inflammatory and hematological properties of the fruit of *Berberis baluchistanica* [J]. Pakistan J Pharmaceu Sci, 2017, 30(3 Suppl): 1007.
- [23] Li Z, Geng Y N, Jiang J D, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of berberine in the treatment of diabetes mellitus [J]. Evid-Bas Comp Alter Med, 2014 (33): 289264.
- [24] Choi B H, Ahn I S, Kim Y H, et al. Berberine reduces the expression of adipogenic enzymes and inflammatory molecules of 3T3-L1 adipocyte [J]. Exper Molec Med, 2006, 38(6): 599-605.
- [25] 王 露. 地黄水苏糖对糖尿病小鼠肠道菌群的影响 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2013.
- [26] Ali S, Igoli J, Clements C, et al. Antidiabetic and antimicrobial activities of fractions and compounds isolated from *Berberis brevissima* Jafri and *Berberis parkeriana* Schneid [J]. Bangladesh J Pharmacol, 2013, 8(3): 336-342.
- [27] 朱慧敏,李 莉. 新疆黑果小檗根皮和根木质部提取物的体外抑菌活性比较研究 [J]. 西北药学杂志, 2018, 33(4): 492-495

- [28] Singh M, Srivastava S, Rawat A. Antimicrobial activities of Indian *Berberis* species [J]. Fitoterapia, 2007, 78(7): 574-576.
- [29] Lutsar I, Friedland I R, Jafri H S, et al. Efficacy of gatifloxacin in experimental *Escherichia coli* meningitis [J]. Antimicrob Agen Chemother, 1999, 43(7): 1805-1807.
- [30] 阿依西姑·巴伍敦, 阿迪力·阿不都热合曼, 赵双清, 等. 黑果小檗提取物对高脂血症大鼠血脂、血液流变学和脂质过氧化水平的影响 [J]. 新疆医科大学学报, 2018, 41(2): 210-215
- [31] Derosa G, Bonaventura A, Bianchi L, et al. *Berberis aristata* / *Silybum marianum* fixed combination on lipid profile and insulin secretion in dyslipidemic patients [J]. Exp Opin Biol Ther, 2013, 13(11): 1495-1506.
- [32] Rajaei Z, Hajzadeh M A R, Shafiee S, et al. Effect of barberry fruit (*Berberis vulgaris*) on serum glucose and lipids in streptozotocin-diabetic rats [J]. Clinic Biochem, 2011, 44(13): S334.
- [33] Shidfar F, Ebrahimi S S, Hosseini S, et al. The effects of *Berberis vulgaris* fruit extract on serum lipoproteins, apoB, apoA-I, homocysteine, glycemic control and total antioxidant capacity in type 2 diabetic patients [J]. Iran J Pharm Res, 2012, 11(2): 643-652.
- [34] 邹雪梅. 中药方剂对妊娠期糖尿病氧化应激状态、细胞黏附因子及妊娠结局的影响 [J]. 中医临床研究, 2018, 10(2): 12-15.
- [35] 黄河胜, 马传庚. 黄酮类化合物药理作用研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2000, 25(10): 589-592.
- [36] 李莉, 孙颖平, 李思栋, 等. 黑果小檗总黄酮含量测定及体外抗氧化活性研究 [J]. 安徽医药, 2013, 17(6): 934-936.
- [37] 李金辉, 王永, 王绪英, 等. 威宁小檗中黄酮类化合物的抗氧化活性研究 [J]. 六盘水师范学院学报, 2016, 28(4): 4-8.
- [38] Ali S, Igoli J, Clements C, et al. Antidiabetic and antimicrobial activities of fractions and compounds isolated from *Berberis brevissima* Jafri and *Berberis parkeriana* Schneid [J]. Bangladesh J Pharmacol, 2013, 8(3): 336-342
- [39] Pierro F D, Putignano P, Villanova N, et al. Preliminary study about the possible glycemic clinical advantage in using a fixed combination of *Berberis aristata* and *Silybum marianum* standardized extracts versus only *Berberis aristata* in patients with type 2 diabetes [J]. Clinic Pharmacol Adv Appl, 2013, 5(Issue 1): 167-174.
- [40] Di P F, Bellone I, Rapacioli G, et al. Clinical role of a fixed combination of standardized *Berberis aristata* and *Silybum marianum* extracts in diabetic and hypercholesterolemic patients intolerant to statins [J]. Diabet Metab Syndr Obes Targ Ther, 2015, 2015 (default): 89-96.
- [41] Yang J, Zhao P, Wan D, et al. Antidiabetic effect of methanolic extract from *Berberis julianae* Schneid. via activation of AMP-activated protein kinase in type 2 diabetic mice [J]. Evid-Bas Compl Alter Med, 2014, 2014 (2): 106206.
- [42] Lazavi F, Mirman P, Sohrab G, et al. The barberry juice effects on metabolic factors and oxidative stress in patients with type 2 diabetes: A randomized clinical trial [J]. Comp Therap Clinic Pract, 2018, 31: 170.
- [43] Ni W J, Ding H H, Tang L Q. Berberine as a promising anti-diabetic nephropathy drug: An analysis of its effects and mechanisms [J]. Eur J Pharmacol, 2015, 760: 103-112.
- [44] Ashraf H, Heidari R, Nejati V, et al. Aqueous extract of *Berberis integerrima* root improves renal dysfunction in streptozotocin induced diabetic rats [J]. Avicenna J Phytomed, 2013, 3(1): 82-90.
- [45] Pervez S, Saeed M, Khan H, et al. Nephroprotective effect of *Berberis baluchistanica* against gentamicin induced nephrotoxicity in rabbits [J]. Bangladesh J Pharmacol, 2018, 13(3): 222-300.
- [46] Tang L Q, Ni W J, Cai M, et al. Renoprotective effects of berberine and its potential effect on the expression of β -arrestins and intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule - 1 in streptozotocin - diabetic nephropathy rats [J]. J Diabet, 2016, 8(5): 693-700.
- [47] Zhu L, Han J, Yuan R, et al. Berberine ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting TLR4/NF- κ B pathway [J]. Biol Res, 2018, 51(1): 9. DOI: 10.1186/s40659-018-0157-8.
- [48] 岳丽珺, 张燕, 向丽, 等. 藏药吉巴对糖尿病性视网膜病变的影响及机制研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(20): 149-153.
- [49] 岳丽珺, 孟宪丽, 张燕, 等. 藏药小檗皮对糖尿病大鼠视网膜PKC- β 、VEGF、HIF-1 α 表达的影响 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2014, 16(1): 181-186.
- [50] 赖先荣, 叶凡, 范刚, 等. 小檗皮水浸膏对db/db糖尿病小鼠视网膜病变的影响(I) [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(2): 82-86.
- [51] 周邦华, 叶凡, 岳丽珺, 等. 小檗皮水浸膏对db/db糖尿病小鼠视网膜病变的影响(II) [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(24): 116-121.
- [52] Wei X C. Efficacy and safety of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus: A Meta-analysis [J]. Chin Herb Medi, 2015, 7(4): 344-353.