

## 山楂树资源防治 2 型糖尿病及其并发症的研究进展

袁燕燕, 步世忠, 王福艳\*

宁波大学 糖尿病研究中心, 浙江省病理生理学技术研究重点实验室, 浙江 宁波 315211

**摘要:** 山楂 *Crataegus pinnatifida* 又名山里红, 是一种在中国广泛分布的蔷薇科山楂属木本植物。山楂树 (hawthorn tree) 资源包括山楂浆果、山楂叶、山楂花、山楂树皮, 富含黄酮类、三萜类、有机酸类、甾醇类及糖类生物活性物质, 均已被作为中药材应用于临床。目前国内外对山楂在临床防治糖尿病及其并发症方面进行了大量研究, 发现山楂具有降血糖、调血脂、抗氧化应激、改善胰岛素抵抗、抗炎以及改善糖尿病并发的血管病变等作用。针对山楂树资源对 2 型糖尿病及其并发症的防治作用及其机制进行综述, 为合理利用山楂资源及开发新型糖尿病治疗药物提供依据。

**关键词:** 山楂树资源; 2 型糖尿病; 代谢紊乱; 胰岛素抵抗; 糖尿病并发症

**中图分类号:** R285      **文献标志码:** A      **文章编号:** 0253-2670(2016)12-2182-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.12.028

## Advance in study on hawthorn resource for prevention and treatment of type 2 diabetes and its complications

YUAN Yan-yan, BU Shi-zhong, WANG Fu-yan

Zhejiang Provincial Key Laboratory of Pathophysiology, Diabetes Center, Ningbo University, Ningbo 315211, China

**Abstract:** Hawthorn, also known as dried *Crataegus pinnatifida*, is a kind of woody plants widely distributed in China. Hawthorn resources including berries, leaves, flowers, and barks, which enrich the bioactive substances, such as flavonoids, triterpenes, sterols, organic acid, sugar, and so on. A lot of studies have found the role of hawthorn for preventing and treating type 2 diabetes and its complications. Till now, hawthorn resources have been used as medicine in clinic. In order to take better advantage of hawthorn resources and explore new diabetic drugs, we review here the recent advances in study on the pharmacological effects of hawthorn resources, i.e. reducing blood glucose, lipid, insulin resistance, oxidant stress, inflammations, and relative vascular complications.

**Key words:** hawthorn resources; type 2 diabetes; metabolic disturbance; insulin resistance; diabetic complications

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 又名非胰岛素依赖型糖尿病, 占糖尿病总数的 90%~95%, 是目前最常见的内分泌代谢疾病<sup>[1]</sup>。T2DM 患者自身能够产生胰岛素, 但体内周围组织对胰岛素的敏感性降低, 主要表现为糖、脂质和蛋白质等多种物质的代谢紊乱<sup>[2]</sup>。T2DM 是慢性终身性疾病, 患者长期处于高血糖与代谢紊乱状态, 其可导致全身组织器官, 特别是眼、肾、心血管及神经系统的损害及其功能障碍和衰竭<sup>[3]</sup>, 已成为全球性的公共卫生问题。随着经济的高速发展、生活方式西方化和人口老龄化, 中国肥胖发生率和糖尿病患病率呈迅猛增长趋势, 据最新调查显示, 中国成

人中共约有 1.14 亿糖尿病患者, 占全世界糖尿病患者总人数的三分之一<sup>[4]</sup>。目前临床上所广泛应用的一些降糖药物, 如磺脲类、格列奈类、双胍类, 长期服用都会带来不容忽视的副作用, 如低血糖、胃肠道功能紊乱、体质量增加、皮肤反应、乳酸中毒甚至增加心血管疾病风险<sup>[5]</sup>。因此从天然植物 (如传统中药) 中提取出新型高效、低毒副作用的降糖药物已成为近年来研究的热点。

山楂 *Crataegus pinnatifida* Bunge 是我国盛产的药果兼用树种, 富含黄酮类及其衍生物、三萜类、有机酸类、甾醇类及胡萝卜素等活性成分, 安全无毒副作用<sup>[6]</sup>。山楂树资源包括山楂浆果、山楂叶、

收稿日期: 2016-01-22

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81501421, 81370165); 宁波市科技创新团队项目 (2014B82002); 宁波市自然科学基金项目 (2015A610176, 2013A610209, 200701A6304004); 宁波大学学科资助项目 (F01223144302)

作者简介: 袁燕燕 (1991—), 女, 浙江余姚人, 在读硕士, 专业方向为内分泌。Tel: 13958246973 E-mail: 934194887@qq.com

\*通信作者 王福艳 (1984—), 博士, 研究方向为糖尿病及天然免疫。Tel: (0574)87609951 E-mail: wangfuyan@nbu.edu.cn

山楂花及山楂树皮,均可作为药用,是健脾开胃、消食化滞、活血化痰的良药。山楂果和叶为《中国药典》2015 年版收载品种。近来的研究表明,山楂树资源具有预防和治疗糖尿病及其并发症的作用<sup>[7]</sup>。本文就山楂树资源的化学组分及其调血脂、降血压、保护心脏、抗氧化、抗感染等药理作用进行综述。

## 1 山楂树资源的化学成分

### 1.1 黄酮类及其衍生物

山楂中黄酮类化合物研究比较透彻,现已从山楂中发现 60 余种黄酮类化合物。黄酮类化合物及其衍生物包括黄酮、黄酮醇、黄烷酮类及黄烷醇聚合物,是山楂生物活性的主要成分。黄酮苷可根据苷元与芹黄素、山柰酚、槲皮素或木犀草素不同的结合分为一系列化合物。现已从山楂花、叶、果实中分离得到的黄酮类包括牡荆素、木犀草素类-7-O-葡萄糖苷、山柰酚、8-甲氧基山柰酚、槲皮素、芦丁、金丝桃苷等<sup>[8]</sup>;其他黄酮类衍生物包括二氢黄酮苷类、花青素 (anthocyanin)、无色花青素及儿茶精类等。曹会凯<sup>[9]</sup>从山楂果中首次分离得到 5 种新的黄酮类成分,分别为毛蕊花苷、新圣草苷、万寿菊素-葡萄糖醛酸苷、新枸橼苷、印度黄檀苷。

### 1.2 三萜类

三萜类化合物是山楂树资源调血脂作用的主要活性部分,有乌苏烷型、环阿屯烷型、齐墩果烷型、羊毛脂烷型和羽扇豆烷型 5 种。现已分离定性的三萜类化合物包括山楂酸、熊果酸 (ursolic acid) 和齐墩果酸 (oleanolic acid)<sup>[10]</sup>、3-epicorolic acid、2 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,19 $\alpha$ -三羟基熊果酸、五加皮酸、科罗索酸等。

### 1.3 有机酸类

山楂的有机酸类化合物主要包括酚酸和其他有机酸,比较常见的酚酸有苯甲酸、没食子酸、原儿茶酸、龙胆酸等;其他有机酸包括苹果酸、柠檬酸、丙酮酸、抗坏血酸、油酸、亚油酸等。有机酸类化合物在调血脂、预防肿瘤及改善记忆力等方面起到了重要作用<sup>[11]</sup>。

### 1.4 甾醇类

现已从山楂树资源中提取分离出 4 种甾醇类化合物。1997 年,首次从山楂茎和叶中提取得到 24-二甲基-24-二羟基羊毛甾醇,后又从山楂果实中提取得到  $\beta$ -谷甾醇、 $\beta$ -豆甾醇、 $\beta$ -胡萝卜苷<sup>[12-13]</sup>。

### 1.5 其他类

山楂树资源还含有大量人体所必需的维生素、水分、矿物质、微量元素、糖类等,如果糖、葡萄

糖、维生素 C、 $\beta$ -胡萝卜素、氨基酸、钾、钙、铁、锌等<sup>[14]</sup>。

## 2 山楂树资源对 T2DM 的治疗作用及其机制

### 2.1 降血糖

在链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导的 T2DM 大鼠模型中,山楂叶水提取物可在不影响血浆基础胰岛素水平的情况下,呈剂量依赖性地降低血糖水平,对正常大鼠血糖无影响<sup>[15]</sup>。山楂果提取物能有效改善高糖、高脂诱导的 T2DM 小鼠高血糖,显著促进肝脏腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 磷酸化,减少磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (PEPCK) 表达和葡萄糖生成<sup>[16]</sup>。在自发性 T2DMKK-A (y) 小鼠中,含山楂叶的糖尿病治疗处方 TZQ-F 可通过激活肌肉组织中胰岛素受体底物-1 (IRS-1) 依赖性的 PI3K/AKT 信号通路,上调胰岛内 IRS-1,诱导葡萄糖转运体 4 (GLUT-4) mRNA 的表达,以及抑制肠道二糖酶活性,从而显著降低血糖<sup>[17-18]</sup>。体外实验证实,山楂叶黄酮类化合物金丝桃苷、槲皮素及山楂果三萜类化合物绿原酸、熊果酸、齐墩果酸、3-epicorolic acid 等可强效抑制  $\alpha$ -葡萄糖苷酶 ( $\alpha$ -glucosidase) 及蛋白酪氨酸磷酸酶 (PTP1B) 活性,抑制糖基化终末产物 (AGEs) 形成,提高胰岛素信号通路的敏感性,降低餐后血糖<sup>[7,19]</sup>。山楂酸可以明显抑制肾上腺素、葡萄糖摄入、肝糖原分解等引起血糖升高,可有效减少血糖波动,降低心血管疾病发生率<sup>[20]</sup>。综上所述,山楂叶及山楂果提取物均具有降血糖作用。

### 2.2 调血脂

葡萄糖和脂质代谢在很多方面相互影响,这种交互作用的最重要临床表现是糖尿病血脂异常,以三酰甘油 (TG) 升高、低高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 血症、小而密低密度脂蛋白 (LDL) 血症为特点。研究表明,高三酰甘油血症和低高密度脂蛋白胆固醇血症不仅是糖代谢紊乱的结果,还是干扰葡萄糖代谢的因素<sup>[21]</sup>。过多的游离脂肪酸 (FFA) 可降低细胞对葡萄糖的摄取,抑制肌糖原合成和葡萄糖氧化作用,进而导致胰岛素抵抗 (IR),甚至损害胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素的功能<sup>[22]</sup>。脂质代谢异常可以诱导心脑血管疾病及微血管病变,因此控制血脂是治疗和改善糖尿病及其并发症的关键因素之一。研究证明,山楂果及山楂叶提取物有调节脂质代谢和抑制动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 的作用<sup>[23]</sup>。在临床试验及动物实验均发现,山楂树资

源可降低血浆超低密度脂蛋白 (VLDL)、LDL、胆固醇、TG 和 FFA 水平, 升高 HDL 水平及肝脏脂肪沉积<sup>[24]</sup>。山楂调脂作用的可能机制包括: 通过激活过氧化物酶体增殖剂激活受体  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) 和 ATP 结合盒转运蛋白 A1 (ABCA1), 促进 FFA 的  $\beta$  氧化, 促进血浆中胆固醇反向运输到肝脏进行排泄, 降低血清 FFA 水平, 减少胰岛  $\beta$  细胞损害, 降低中性粒细胞弹性蛋白酶水平, 抑制 AS<sup>[22]</sup>; 抑制氧化型 LDL 合成 (ox-LDL-C), 上调 LDLR mRNA 的表达, 从而上调肝脏 LDLR, 促进肝脏 LDL-C 代谢, 抑制肝脏脂肪沉积<sup>[24]</sup>; 下调胆固醇调节元件结合蛋白-1c (SREBP-1c), 活化腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK), 下调脂肪酸合酶 (FAS) mRNA 的表达, 减少 TG 和胆固醇合成; 上调载脂蛋白 A-I (apoA-I) 基因的表达, 促进肝细胞合成 apoA-I, 从而升高血浆 HDL-C 水平<sup>[25]</sup>; 抑制肠道酰基辅酶 A-胆固醇酰基转移酶 (ACAT) 的活性, 减少胆固醇累积<sup>[26]</sup>; 增强脂联素基因 SNP45 表达, 升高血浆脂联素水平, 从而增加胰岛素敏感性, 减少 TG 和 LDL 合成, 对调节糖脂代谢均具有重要作用, 还可以降低单核细胞的黏附作用, 抑制血管平滑肌的增殖和迁移, 减少血管内皮损伤, 抑制肿瘤坏死因子 (TNF) 的生成与释放, 具有一定的抗炎作用<sup>[27]</sup>。

### 2.3 抗氧化应激

氧化应激 (oxidative stress, OS) 主要通过两方面机制诱发糖尿病: (1) 破坏线粒体结构, 诱导细胞凋亡, 激活核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 信号通路, 引起细胞炎症反应进而损害胰岛  $\beta$  细胞的正常功能; (2) 降低胰岛素受体和胰岛素受体底物的磷酸化, 影响磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 的活化以及抑制 GLUT4 的转位进而诱导胰岛素抵抗<sup>[28]</sup>。目前关于山楂树资源抗氧化应激能力的研究多以 DPPH ( $\alpha$ ) 清除能力评估抗氧化活性, 以花青素、槲皮素等作为抗氧化标准物。研究发现山楂树皮提取物总酚类化合物、原花青素、黄酮类化合物的抗氧化能力分别等价于没食子酸、氯化花青素、槲皮素, 呈剂量依赖性, 而山楂树皮提取物的抗氧化能力强于山楂树叶及山楂果提取物<sup>[29-30]</sup>。山楂树资源可显著升高总抗氧化能力 (T-AOC) 和超氧化物歧化酶 (SOD) 活性, 提高机体抗氧化能力, 保护膜脂质体, 抑制 2,2'-偶氮二-(2-咪基丙烷)-二盐酸盐 (AAPH) 和偶氮二异庚腈 (AMVN) 诱导的氧化反应, 减少凋亡从而发挥其抗氧化应激损伤作用。熊果酸和齐墩果酸还表

现出非酶抗氧化活性, 如超氧化物阴离子清除活性、金属离子螯合效应、黄嘌呤氧化酶抑制作用和还原能力, 减少 VLDL 和 LDL 氧化, 预防 AS<sup>[31-32]</sup>。

### 2.4 改善 IR

IR 和 IR 不足是 T2DM 发病的两大重要机制。胰岛素抵抗是指胰岛素促进葡萄糖摄取和利用的效率下降, 机体为维持血糖的稳定, 代偿性地分泌过多胰岛素产生高胰岛素血症。山楂果乙醇提取物可改善葡萄糖耐受不良, 改善小鼠外周及肝脏胰岛素敏感性, 增加肝葡萄糖激酶活性、糖原量和血清抗氧化能力<sup>[33]</sup>。槲皮素是山楂所含黄酮类成分的重要部分, 可以减少 IR 细胞的 NF- $\kappa$ B 核转位, 降低炎症因子 IL-6 水平, 同时还能升高胰岛素受体底物-1 (IRS-1) 酪氨酸磷酸化、IRS-2 基因和蛋白表达, 从而增加胰岛素敏感性, 其作用可能是通过抑制 TLR/NF- $\kappa$ B 信号通路, 改善微环境炎症, 从而逆转 IR<sup>[34]</sup>。

### 2.5 保护胰岛 $\beta$ 细胞

糖尿病是一种慢性炎症性疾病, 胰腺组织炎症反复发作, 坏死修复过程中以胶原纤维为主的细胞外基质过度沉积导致胰岛纤维化及胰岛素分泌不足<sup>[35]</sup>。山楂黄酮类化合物可通过调节脂代谢来减少 FFA 对胰岛  $\beta$  细胞的损害, 也可通过减少氧化应激来改善 IR。杨文娟等<sup>[36]</sup>发现山楂叶总黄酮 (HLF) 可使胰岛  $\beta$  细胞凋亡指数下降, 抑凋亡蛋白 Bcl-2 的表达上升, 促凋亡蛋白 Bax 的表达减弱, 同时 HLF 对维持胰岛  $\beta$  细胞的胰岛素分泌能力也有保护作用。

### 2.6 抗炎

近年来, 糖尿病“炎症学说”成为全球内分泌研究领域认同的崭新观点。炎症因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1, 通过 NF- $\kappa$ B 抑制物激酶 (IKK) 途径和 C-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 途径引起胰岛素抵抗进而促进 T2DM 发生发展<sup>[37]</sup>。山楂的抗炎作用与抗生素的作用机制有所不同, 抗生素主要通过杀菌或抑菌抗炎, 而山楂主要通过降低炎症因子水平抗炎。Malekinejad 等<sup>[38]</sup>研究发现, 山楂浆果醇提取物 (HBE) 包含 0.13% 齐墩果酸和 0.5% 熊果酸, 可减少水肿和中性粒细胞浸润, 抑制髓过氧化物酶活性, 降低心血管事件发生危险性。Cox-2 基因被认为是抗炎治疗的潜在靶点, 目前的研究发现, 山楂水提取物可强效抑制 LPS 诱导的小鼠巨噬细胞 Raw264.7 NO 产生和 Cox-2 mRNA 的表达, 同时, 降低 TNF- $\alpha$ 、

IL-1、IL-6 的水平<sup>[39]</sup>，改善 IL-6 与瘦素 (leptin) 竞争 STAT 结合位点所导致的高胰岛素血症，减少 T 淋巴细胞激活产生的细胞毒作用对胰岛  $\beta$  细胞凋亡的影响。此外，山楂提取物对治疗血糖控制不佳所诱发的牙周炎也有一定疗效，主要是通过调节血浆总抗氧化状态 (TAS)、总氧化剂状态 (TOS) 和氧化应激指数 (OSI) 水平，抑制炎症反应和牙槽骨骨质流失<sup>[30]</sup>。

### 2.7 抑制 Maillard 反应

糖基化终末产物 (AGEs) 是一组在蛋白质、脂肪酸或核酸的氨基基团与还原糖的醛基之间发生非酶性糖基化反应 (又称 Maillard 反应) 所形成的一系列具有高度活性终产物的总称。AGEs 在体内的积聚是引发糖尿病各种并发症的原因之一。研究发现，T2DM 小鼠在接受熊果酸和齐墩果酸治疗 10 周后，其肾体比、血糖、糖化血红蛋白 (HbA1c)、N $\epsilon$ -甲基赖氨酸 [N (epsilon)-(carboxymethyl) lysine, N $\epsilon$ -CML]、尿糖化白蛋白、尿微量白蛋白下降，而血浆胰岛素和肾肌酐清除率水平升高，同时肾山梨糖醇以及果糖浓度也有所下降<sup>[40]</sup>。山楂果三萜五环类化合物抗 Maillard 反应的可能机制是影响多元醇通路中醛糖还原酶和山梨糖醇脱氢酶的活性及合成<sup>[41-42]</sup>。

## 3 山楂树资源对糖尿病并发症的治疗作用及其机制

### 3.1 防治心血管并发症

糖尿病性大血管病变是引起糖尿病多种并发症的主要原因，也是糖尿病患者致死、致残的最主要原因之一。糖尿病相关血管病变很可能是由代谢及生理紊乱错综的相互作用而引起。正常情况下，血管平滑肌处于静止状态；而糖尿病状态下，高糖环境可刺激平滑肌细胞的增殖，显著诱导血管渗透性升高，上调细胞黏附分子 (CAMs) 的表达，促进单核细胞黏附，形成活性氧 (ROS) 并激活炎症 NF- $\kappa$ B 信号通路<sup>[43]</sup>。山楂是一种传统的心血管疾病治疗药物，山楂果提取物对颈动脉血管具有重构干预作用，包括减少颈动脉中膜厚度 (IMT)，增加颈动脉血管内径，也可以减少细胞有丝分裂，抑制血管内皮细胞的增殖并改善血管内皮细胞损伤和功能障碍<sup>[44]</sup>。山楂黄酮醇类化合物金丝桃苷 (hyperin) 可抑制高糖诱导的血管炎症反应，抑制 AS 发生发展<sup>[45]</sup>。山楂叶的活血化瘀作用已被广大研究人员和医师认可，其发挥作用的主要成分是 HLF，HLF 可抑制 ADP 诱导的小鼠血小板体外聚集，显著改善

小鼠耳廓微循环状态，降低大鼠血液黏度，起到活血化瘀作用<sup>[46]</sup>。山楂花提取物可抑制血栓素 A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) 的体外合成，从而显著抑制大鼠血栓形成，其中有效成分可能为原花青素<sup>[47]</sup>。同时，山楂树资源的调血脂作用与防治心血管疾病的功密切相关。综上所述，山楂树资源可通过保护血管内皮细胞、抑制心肌细胞凋亡、延缓动脉粥样硬化、降低血液高凝状态等防治糖尿病心血管并发症。

### 3.2 抗感染

糖尿病患者随着病程延长，机体免疫功能低下，各器官功能减退，易发生各种感染。山楂树品种繁多，有研究表明黄山楂叶及果皮提取物酚类化合物量比红山楂高，其抗氧化活性及对金黄色葡萄球菌和粪链球菌的抑制作用也更加明显<sup>[48]</sup>。体外实验发现，枸杞、山楂复合提取物对金黄色葡萄球菌中度敏感，而其对肺炎克雷伯杆菌的抑制效果尤为显著。此外，复合物乙醇提取物的抗菌效果优于水提物<sup>[49]</sup>。从山楂中提取的 3 种单体 (+)-儿茶素 (C)、(-)-表儿茶素没食子酸酯 (ECg) 和 (-)-儿茶素 (EGC)，有促进青霉素抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 的作用，进而降低血脓毒性小鼠的细菌负荷与小鼠死亡率。山楂抗菌的可能机制是降解细胞壁，使细胞萎缩；下调 norA、norC、abcA 这 3 个重要的 MRSA 耐药 mRNA 的表达<sup>[50-51]</sup>。

## 4 结语

山楂作为已普遍应用于临床的天然药物，可通过多种机制对糖代谢、脂质代谢、胰岛  $\beta$  细胞和胰岛素抵抗发挥作用，从而有利于糖尿病及其并发症的改善和防治。我国盛产山楂，其采集简单，价格低廉，口感良好，便于广大患者长期服用。鉴于山楂所含成分复杂，用途各有差异，关于山楂提炼制作方面的研究也还不够深入，山楂树资源要得到充分利用，不仅要重视山楂各成分的药理活性研究，还要不断提高其现代化制作水平，并且因人而异、辨证施治。同时，还要加强临床上山楂与化学药的协同作用研究，以达到削减化学药剂量，减少耐药性及并发症发生的目的，进而发挥中西医结合的优势，推动中医药的发展。

### 参考文献

- [1] American diabetes association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(1): 81-90.
- [2] Brunetti A, Chiefari E, Foti D. Recent advances in the

- molecular genetics of type 2 diabetes mellitus [J]. *World J Diabetes*, 2014, 5(2): 128-140.
- [3] 谢玉秀. 住院 2 型糖尿病患者综合控制情况及慢性并发症相关危险因素分析 [D]. 长沙: 中南大学, 2013.
- [4] Xu Y, Wang L M, He J. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. *JAMA: J Am Med Assoc*, 2013, 310(9): 948-959.
- [5] 孟艳秋, 刘文虎, 刘凤鑫, 等. 抗 2 型糖尿病药物研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2013, 28(3): 461-464.
- [6] 吴士杰, 李秋津, 肖学风, 等. 山楂化学成分及药理作用的研究 [J]. *药物评价研究*, 2010, 33(4): 316-319.
- [7] Chowdhury S S, Islam M N, Jung H A, *et al.* *In vitro* antidiabetic potential of the fruits of *Crataegus pinnatifida* [J]. *Res Pharm Sci*, 2014, 9(1): 11-22.
- [8] 张培成, 徐绥绪. 山楂叶化学成分研究 [J]. *药学学报*, 2001, 36(10): 754-757.
- [9] 曹会凯. 山楂中黄酮类化合物的提取及成分分析 [D]. 秦皇岛: 河北科技师范学院, 2013.
- [10] 丁银花, 孙永成, 王振中, 等. 不同产地山楂中熊果酸和齐墩果酸量的差异分析 [J]. *中草药*, 2014, 45(14): 2084-2088.
- [11] 李 刚, 梁新红, 葛晓虹. 山楂化学成分及其保健功能特性 [J]. *江苏调味副食品*, 2009, 26(6): 25-30.
- [12] García M D, Sáenz M T, Ahumada M C, *et al.* Isolation of three triterpenes and several aliphatic alcohols from *Crataegus monogyna* Jacq [J]. *J Chromatogr A*, 1997, 767: 340-342.
- [13] 张培成, 徐绥绪, 郭 虹. 山楂果化学成分的研究 [J]. *沈阳化工学院学报*, 1999, 13(2): 6-8.
- [14] 徐维盛, 马姗姗, 毕 焯, 等. 七个不同产地山楂的营养成分分析和抗氧化能力评价 [J]. *营养学报*, 2014(3): 282-287.
- [15] Jouad H, Lemhadri A, Maghrani M, *et al.* Hawthorn evokes a potent anti-hyperglycemic capacity in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *J Herb Pharmacother*, 2003, 3(2): 19-29.
- [16] Shih C C, Lin C H, Lin Y J, *et al.* Validation of the antidiabetic and hypolipidemic effects of hawthorn by assessment of gluconeogenesis and lipogenesis related genes and AMP-activated protein kinase phosphorylation [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 597067.
- [17] Gao J, Li J, An Y, *et al.* Increasing effect of Tangzhiqing formula on IRS-1-dependent PI3K/AKT signaling in muscle [J]. *BMC Complement Alternat Med*, 2014, 14(1): 198.
- [18] An Y, Liu X, Qian Q, *et al.* Triglyceride accumulation: inhibitory effects of tangzhiqing formula [J]. *Altern Ther Health Med*, 2013, 19(5): 20-29.
- [19] Li H, Song F, Xing J, *et al.* Screening and structural characterization of alpha-glucosidase inhibitors from hawthorn leaf flavonoid extract by ultrafiltration LC-DAD-MS(n) and SORI-CID FTICR MS [J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2009, 20(8): 1496-503.
- [20] 汤旭葵, 关 腾, 钱贻崧, 等. 糖原磷酸化酶抑制剂山楂酸对小鼠血糖和肝糖原的影响 (英文) [J]. *中国天然药物*, 2008, 6(1): 53-56.
- [21] Lasram M M, Bouzid K, Douib I B, *et al.* Lipid metabolism disturbances contribute to insulin resistance and decrease insulin sensitivity by malathion exposure in Wistar rat [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2015, 38(2): 227-234.
- [22] Parhofer K G. Interaction between glucose and lipid metabolism: more than diabetic dyslipidemia [J]. *Diab Dyslip Diab Metab J*, 2015, 39(5): 353-362.
- [23] Ghanbari-Niaki A, Ghanbari-Abarghooi S, Rahbarizadeh F, *et al.* Heart ABCA1 and PPAR- $\alpha$  genes expression responses in male rats: Effects of high intensity treadmill running training and aqueous extraction of black crataegus-pentaegyna [J]. *Res Cardiovasc Med*, 2013, 2(4): 153-159.
- [24] Lin H H, Charles A L, Hsieh C W, *et al.* Antioxidant effects of 14 Chinese traditional medicinal herbs against human low-density lipoprotein oxidation [J]. *J Tradit Complement Med*, 2014, 5(1): 51-55.
- [25] Shih C C, Lin C H, Lin Y J, *et al.* Validation of the Antidiabetic and hypolipidemic effects of hawthorn by assessment of gluconeogenesis and lipogenesis related genes and AMP-activated protein kinase phosphorylation [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 597067.
- [26] Lin Y, Vermeer M A, Trautwein E A. Triterpenic acids present in hawthorn lower plasma cholesterol by inhibiting intestinal ACAT activity in hamsters [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011, 2011: 801272.
- [27] Wang T, An Y, Zhao C, *et al.* Regulation effects of *Crataegus pinnatifida* leaf on glucose and lipids metabolism [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(9): 4987-4994.
- [28] 任春久, 张 瑶, 崔为正, 等. 氧化应激在 2 型糖尿病发病机制中的作用研究进展 [J]. *生理学报*, 2013, 65(6): 664-673.
- [29] Rezaei-Golmishah A, Malekinejad H, Asri-Rezaei S, *et al.* Hawthorn ethanolic extracts with triterpenoids and flavonoids exert hepatoprotective effects and suppress the hypercholesterolemia-induced oxidative stress in rats [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2015, 8(7): 691-699.

- [30] Hatipoğlu M, Sağlam M, Köseoğlu S, *et al.* The effectiveness of *Crataegus orientalis* M. Bieber (hawthorn) extract administration in preventing alveolar bone loss in rats with experimental periodontitis [J]. *Acta Pol Pharm*, 2014, 71(2): 279-285.
- [31] Zhang Y, Zhang L, Geng Y, *et al.* Hawthorn fruit attenuates atherosclerosis by improving the hypolipidemic and antioxidant activities in apolipoprotein e-deficient mice [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2014, 21(2): 119-128.
- [32] Yin M C, Chan K C. Nonenzymatic antioxidative and antiglycative effects of oleanolic acid and ursolic acid [J]. *J Agric Food Chem*, 2007, 55(17): 7177-7181.
- [33] Cheng Q, Zhang X, Wang O, *et al.* Anti-diabetic effects of the ethanol extract of a functional formula diet in mice fed with a fructose/fat-rich combination diet [J]. *J Sci Food Agric*, 2015, 95(2): 401-408.
- [34] 王针织. 槲皮素改善炎症微环境逆转多囊卵巢综合征胰岛素抵抗的机制研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2014.
- [35] Xu Z, Vonlaufen A, Phillips P A, *et al.* Role of pancreatic stellate cells in pancreatic cancer metastasis [J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(5): 2585-2596.
- [36] 杨文娟. 山楂叶总黄酮对游离脂肪酸损伤胰岛细胞保护作用的初步研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2012.
- [37] Cătoi A F, Pârnu A, Mureșan A, *et al.* Metabolic mechanisms in obesity and type 2 diabetes: insights from bariatric/metabolic surgery [J]. *Obes Facts*, 2015, 8(6): 350-363.
- [38] Malekinejad H, Shafie-Irannejad V, Hobbenaghi R, *et al.* Comparative protective effect of hawthorn berry hydroalcoholic extract, atorvastatin, and mesalamine on experimentally induced colitis in rats [J]. *J Med Food*, 2013, 16(7): 593-601.
- [39] Li C, Wang M H. Anti-inflammatory effect of the water fraction from hawthorn fruit on LPS-stimulated RAW 264.7 cells [J]. *Nutr Res Pract*, 2011, 5(2): 101-106.
- [40] Wang Z H, Hsu C C, Huang C N, *et al.* Anti-glycative effects of oleanolic acid and ursolic acid in kidney of diabetic mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 628(1/3): 255-260.
- [41] Yin M C. Inhibitory effects and actions of pentacyclic triterpenes upon glycation [J]. *Biomedicine*, 2015, 5(3): 13.
- [42] Yin M C, Chan K C. Nonenzymatic antioxidative and antiglycative effects of oleanolic acid and ursolic acid [J]. *J Agric Food Chem*, 2007, 55(17): 7177-7181.
- [43] Ku S K, Kwak S, Kwon O J, *et al.* Hyperoside inhibits high-glucose-induced vascular inflammation *in vitro* and *in vivo* [J]. *Inflammation*, 2014, 37(5): 1389-1400.
- [44] 翁小光. 山楂消脂胶囊对痰瘀证中低危高血压颈动脉血管重构干预 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- [45] Ku S K, Kwak S, Kwon O J, *et al.* Hyperoside inhibits high-glucose-induced vascular inflammation *in vitro* and *in vivo* [J]. *Inflammation*, 2014, 37(5): 1389-400.
- [46] 杨宇杰, 董晓强, 郭金甲, 等. 山楂叶总黄酮活血化痰作用实验研究 [J]. *河北医学*, 2009, 15(1): 22-23.
- [47] Vibes J, Lasserre B, Gleye J, *et al.* Inhibition of thromboxane A2 biosynthesis *in vitro* by the main components of *Crataegus oxyacantha* (hawthorn) flower heads [J]. *Prostaglandins Leukotrienes Essent Fatty Acids*, 1994, 50(4): 173-175.
- [48] Belkhir M, Rebai O, Dhauadi K, *et al.* Comparative analysis of Tunisian wild *Crataegus azarolus* (yellow azarole) and *Crataegus monogyna* (red azarole) leaf, fruit, and traditionally derived syrup: phenolic profiles and antioxidant and antimicrobial activities of the aqueous-acetone extracts [J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61(40): 9594-9601.
- [49] Niu Y, Nan Y, Yuan L, *et al.* Study on antibacterial effect of medlar and hawthorn compound extract *in vitro* [J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2013, 10(3): 567-573.
- [50] Qin R, Xiao K, Li B, *et al.* The combination of catechin and epicatechin callate from fructus crataegi potentiates beta-lactam antibiotics against methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA) *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(1): 1802-1821.
- [51] Benli M, Yiğit N, Geven F, *et al.* Antimicrobial activity of endemic *Crataegus tanacetifolia* (Lam.) Pers and observation of the inhibition effect on bacterial cells [J]. *Cell Biochem Funct*, 2008, 26(8): 844-851.