

藏药灰兜巴治疗糖尿病的研究进展

杨坤宝, 庞宗然*

中央民族大学中国少数民族传统医学研究院, 北京 100081

摘要: 糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是以胰岛素抵抗和 β 细胞功能的渐进性衰竭为特征表现的代谢紊乱性疾病, 以其高发病率、高致残率及高致死率成为世界范围内被广泛关注的严重危害人类健康的重大疑难疾病。传统中医药和民族医药可通过调脂减肥、改善胰岛素抵抗状态、降低低血糖症发生风险治疗 2 型糖尿病, 同时在以血管病变为基础的并发症治疗中具有明显优势。多项研究显示藏药灰兜巴能够在一定程度上改善糖尿病动物血糖、三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 代谢情况, 并能提高其体内超氧化物歧化酶 (SOD) 活性, 降低丙二醛 (MDA) 水平。其调节脂代谢作用机制主要涉及 α -葡萄糖苷酶抑制作用、过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 激动作用及肾组织氧化应激相关酶烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 氧化酶抑制作用。

关键词: 藏药; 灰兜巴; 糖尿病; α -葡萄糖苷酶; 过氧化物酶体增殖物激活受体; 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶

中图分类号: R28 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)08-1682-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.08.031

Research progress on treatment of diabetes with Tibetan medicine Huidouba

YANG Kun-bao, PANG Zong-ran

Institute of Chinese Minority Traditional Medicine, Minzu University of China, Beijing 100081, China

Abstract: Diabetes is a metabolic disorder characterized by insulin resistance and progressive failure of β cell. It becomes a major disease and causes much attention because of high incidence, high disability, and high morbidity. Traditional Chinese medicine and ethnic minority medicine have certain effects on diabetes, such as regulating lipid and losing weight, improving insulin resistance, and reducing hypoglycemia risk, and also have obvious advantage in therapy for vascular complication. Studies show that Tibetan Huidouba can improve metabolism of blood glucose, triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), activity of superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) content in diabetic animal. The metabolism includes inhibiting α -glycosidase enzyme, activating peroxisome proliferators activated receptors (PPAR), and inhibiting nicotinamide adenine dinucleotide phosphate coenzyme II (NADPH) oxidase.

Key words: Tibetan medicine; Huidouba; diabetes; α -glycosidase enzyme; PPAR; NADPH oxidase

糖尿病是一种以高血糖为典型临床表现的代谢性疾病。随着人们生活方式的改变, 加之精神紧张、环境污染等因素的影响, 糖尿病发病率急剧上升^[1]。国际糖尿病联盟最新数据显示, 2014 年全世界糖尿病患者达 3.87 亿, 预计到 2035 年, 患病人数将增长 55%, 达到 6 亿^[2]。中国的糖尿病患者人数居各国之首, 已达 9 840 万^[3], 且每年糖尿病治疗费用竟达 1 734 亿元, 占全国医疗总开支的 13%^[4]。因此, 进

一步完善糖尿病防控策略已成为应对日益沉重的糖尿病威胁的重大需求。全小林研究团队通过系列研究证实中药在降低葡萄糖糖耐量受损病人糖尿病发病率^[5-7]、独立降糖^[8-9]及延缓心血管并发症发生发展方面优势突出^[10-14]。因此, 从天然药物中寻找安全、简单、有效的糖尿病治疗药物越来越受到关注。

藏药灰兜巴又名灰菟巴、闭口袋, 为地蛛科地蛛属卡氏地蛛 *Atypus karschi* Doenitz 在老茶树根

收稿日期: 2016-10-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81273912); 教育部“长江学者和创新团队发展计划” (IRT_13R63)

作者简介: 杨坤宝 (1983—), 女, 博士研究生, 主要从事 2 型糖尿病发病机制与中药、民族医药干预研究。

Tel: 13463655778 E-mail: kb2002-0216@163.com

*通信作者 庞宗然 (1966—), 男, 博士, 研究员, 主要从事糖尿病及其并发症发病机制与中药、民族医药干预研究。

Tel: (010)68935090 E-mail: zrpang@163.com

部所筑的巢穴，具有益气健脾、滋补肾阴之功效，可有效缓解糖尿病症状，促进体内血糖自然平衡；调和气血、纠正代谢紊乱、防治糖尿病并发症等作用，是四川峨眉山地区千年来民间世代相传的治疗糖尿病偏方，享有“仙山灵药”“糖尿病克星”的美誉^[15-19]。本文主要对灰兜巴降糖、调脂、抗氧化作用活性成分及其 α -葡萄糖苷酶抑制作用、过氧化物酶体增殖物激活受体（PPAR）激动作用及烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH）氧化酶抑制作用机制进行综述。

表 1 灰兜巴提取工艺参数

Table 1 Extraction parameters of Huidouba

研究者	分析方法	工艺参数					
		提取温度/℃	料液比	提取时间/h	提取次数	醇沉体积分数/%	醇沉时间/h
刘艳 ^[19]	响应面设计法	88.9	1 : 9.3	2.5	未设定	70	12
符美燕 ^[21]	正交试验	未设定	1 : 10~1 : 15	2.0	2	80	12
谢美娜等 ^[22]	正交试验	90.0	1 : 10	1.5	未设定	—	—
吴志强 ^[23]	响应面设计法	93.7	1 : 28.5	3.5	2	80	12

1.2 灰兜巴药效物质基础

纵观中药和民族药治疗糖尿病相关文献，不难发现具有降糖作用的药效成分主要包括多糖^[24-26]、黄酮^[27-28]、皂苷^[29-31]及生物碱^[32-34]等，其中多糖类所占比重较大。藏药灰兜巴是民族地区习用的治疗糖尿病的药物，其有效成分研究在近些年逐渐展开。刘艳^[19]对灰兜巴成分进行鉴定，确定其含有多糖，不含蛋白质、多肽、黄酮及其苷类，可能含有生物碱；伍艳等^[17]研究则发现灰兜巴水提物中含有多糖、多肽、生物碱、苷类及少量蛋白质，不含黄酮；符美燕^[21]研究证实灰兜巴粗提物含有多糖、皂苷类成分，不含多肽及游离蛋白质，可能含有结合蛋白质、生物碱。上述研究确证灰兜巴含有多糖类，而关于是否含有蛋白质成分的说法不尽相同，分析可能由于蛛丝蛋白分子一级结构高度重复，自发形成反平行的 β -折叠二级结构，从而使得其在水中溶解性降低，甚至无法测得。近年来，许伟等^[35]采用超声波辅助提取得到灰兜巴蛋白，质量分数达 56.75%。

2 灰兜巴调节糖脂代谢作用的实验研究

多项研究^[17-19,21,36-39]显示灰兜巴可改善四氧嘧啶（ALX）或链脲佐菌素（STZ）诱导 2 型糖尿病模型动物血脂 [三酰甘油（TG）、总胆固醇（TC）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）]

1 灰兜巴治疗糖尿病药效物质基础

1.1 灰兜巴药效成分提取工艺

传统中药和民族药在国内外 2 型糖尿病治疗中被广泛应用，但其在糖尿病防控管理中的地位并没有确立，其主要原因之一就是其方法学质量控制遭到质疑^[20]。规范药材提取过程，最大限度保留药效成分，避免无效成分溶出是其药效研究的重要前提和基础。灰兜巴常用提取方法为水提醇沉法，研究发现提取工艺参数主要涉及提取温度、料液比、提取时间及次数、醇沉体积分数及时间等，见表 1。

代谢情况，并提高其体内超氧化物歧化酶（SOD）活性，降低丙二醛（MDA）及尿素氮（BUN）水平，具有降血糖、调血脂、抗氧化及肾脏保护作用，且灰兜巴可降低 ALX 诱发糖尿病成模率，对 2 型糖尿病具有预防作用。具体研究结果见表 2。比较分析发现，关于灰兜巴降糖活性成分的报道并不一致，其中灰兜巴多糖占比较大。

3 灰兜巴治疗糖尿病作用机制的研究

3.1 α -葡萄糖苷酶抑制作用

α -葡萄糖苷酶抑制剂可阻止 α -葡萄糖苷酶在小肠内对碳水化合物的消化，从而降低餐后血糖，是一类重要的糖尿病治疗药物^[41]。目前，临床所用 α -葡萄糖苷酶抑制剂多为生物合成或者半合成药物，价格昂贵，且有临床研究表明部分患者服用此类药物后，出现腹泻、肠胃痉挛等不同程度的不良反应^[42]，因此迫切需要寻求具有 α -葡萄糖苷酶抑制作用的天然药物。李知敏等^[15]和孙彦敏等^[43]通过高效液相色谱法研究发现灰兜巴正丁醇萃取部分、石油醚萃取部分和醋酸乙酯萃取部分对 α -葡萄糖苷酶均有良好的抑制活性，而醇提剩余部分和水提部分的抑制活性较弱；李知敏等^[15]利用正交设计，研究中药组效关系，建立了 α -葡萄糖苷酶抑制模型，即灰兜巴醇提萃取剩余物 1.0 mg/mL，水提物 0.5

表 2 灰兜巴及其提取物调节糖脂代谢作用的实验研究

Table 2 Experimental research on regulation of Huidouba and its extracts on glucolipid metabolism

研究者	灰兜巴制品	动物模型	给药剂量	阳性对照药物	血糖	血脂情况				BUN	SOD	MDA
						TG	TC	LDL-C	HDL-C			
赵劲航等 ^[38]	复方灰兜巴	昆明小鼠、SD 大鼠	30、80、130 mg/mL	糖尿乐	D	—	—	—	—	—	—	—
刘艳 ^[19]	灰兜巴水提多糖	昆明小鼠、Wistar 大鼠	50、100、150、200 mg/kg	优降糖、二甲双胍	D	D	D	D	U	D	U	D
彭亮等 ^[40]	灰兜巴石油醚萃取部分	Wistar 大鼠	10 mg/mL	消渴丸	D	—	—	—	—	—	—	—
符美燕 ^[21]	灰兜巴胶囊	昆明小鼠	50、100、200 mg/kg	—	D	—	—	—	—	—	—	—
赵敏等 ^[39]	复方灰兜巴	昆明小鼠	300 mg/kg	二甲双胍	D	—	—	—	—	D	U	D
孟凡欣等 ^[36]	灰兜巴干粉	昆明小鼠	5、10、25 mg/mL	二甲双胍	D	—	—	—	—	D	U	D
成英等 ^[37]	灰兜巴水提物	昆明小鼠	50、100、200 mg/kg	—	D	—	—	—	—	—	—	—
伍艳等 ^[17]	灰兜巴蛋白	昆明小鼠	100 mg/mL	糖尿乐	D	—	—	—	—	—	—	—
周姗姗 ^[18]	灰兜巴多糖	Wistar 大鼠	100 mg/kg	卡托普利	D	D	D	D	U	D	—	D

D-与模型组比较, 指标下降; U-与模型组比较, 指标上升; “—”-未检测

D-compared with model group, index was decreased; U-compared with model group, index was increased; “—”-not detected

mg/mL, 正丁醇萃取物 0.3 mg/mL, 石油醚萃取物 0.08 mg/mL, 醋酸乙酯萃取物 0.07 mg/mL。近年来, 许伟等^[35]、伍艳等^[44]研究发现灰兜巴 α -葡萄糖苷酶抑制作用主要药效成分为灰兜巴蛋白。

3.2 PPAR 激动作用

PPAR 活化可改善胰岛素抵抗、高胰岛素血症及高血糖症^[45-46]。噻唑烷二酮类 (TZDs) 药物正是 PPAR γ 的特异性高亲和力配体, 而贝特类调脂药为 PPAR α 激动剂^[47]。研究^[48-49]发现, 糖尿病人长期服用上述两类合成药物可出现一系列严重不良反应: TZDs 类药物可引起水肿, 增加病人罹患心肌梗死的风险, 同时还会产生肝脏毒性; 而贝特类调血脂药物可引起肌肉衰竭, 增加病人患胆结石的风险等。因此急需从天然药物中寻找低毒、高效的 PPARs 泛激动剂。林叶新^[50]研究发现灰兜巴的正己烷提取物 (200 μ g/mL) 和醋酸乙酯萃取物 (50 μ g/mL) 对 PPAR γ 、PPAR β 均有较好的激活能力, 与阳性药物罗格列酮和 L165041 (0.5 μ g/mL) 相比, 其相对激活能力均 > 50%; 而灰兜巴的醇剩余部分 (400 μ g/mL) 对 PPAR γ 、PPAR β 激活能力一般。

3.3 肾组织氧化应激相关酶抑制作用

长期高血糖、高血脂环境可引发机体氧化应激反应, 而氧化应激又加重糖脂代谢紊乱, 二者形成恶性循环是糖尿病肾病的重要发病机制^[51-53]。氧化应激时机体产生大量活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 引起氧化损伤; 此外, ROS 还可严

重干扰细胞的正常信号转导^[54]。目前已有研究关注了灰兜巴的抗氧化活性, 周姗姗^[18]研究发现灰兜巴粗多糖可明显抑制糖尿病大鼠肾脏 NADPH 氧化酶活性, 下调 p47phox 蛋白 (NADPH 氧化酶活化过程中关键亚单位) 表达量, 从而降低 NADPH 氧化酶途径的 ROS。

4 启示与展望

化学药治疗糖尿病在降糖、调脂等方面虽显效较快, 但价格相对昂贵, 且长期服用存在肝肾毒性、继发失效等问题。因此, 研究挖掘有效降糖天然药物意义重大, 尤其是单味药物的开发。藏药灰兜巴作为一种天然民族药材, 降糖、调脂、抗氧化作用明显, 具有广阔开发前景。鉴于已有研究关于其药效物质及作用机制的结果不尽相同, 提示后期的研究工作应重点从以下几个方面展开: (1) 进一步摸索和规范提取、分离、纯化工艺, 对已报道药效成分灰兜巴多糖、灰兜巴蛋白加以验证, 并力求从该药物中获取更多活性成分; (2) 除关注灰兜巴 α -葡萄糖苷酶抑制作用、PPAR 激动作用及 NADPH 氧化酶抑制作用外, 还应探索灰兜巴对胰岛 β 细胞形态、分泌功能及胰岛素抵抗的影响; (3) 目前虽已有研究证实灰兜巴具有 α -葡萄糖苷酶抑制作用及 PPAR 激动作用, 但并没有明确其具体药效物质成分, 只有部分研究^[35,44]发现灰兜巴 α -葡萄糖苷酶抑制作用主要药效成分为灰兜巴蛋白, 而关于糖尿病疗效报道较多的灰兜巴多糖降糖机制却鲜有报道,

因此应对灰兜巴药效活性成分进行较系统的研究,合理解释其活性成分的作用机制,提高研究结论的科学性和可靠性。综上所述,藏药灰兜巴在降糖方面具有广阔的研究和开发前景。

参考文献

- [1] 汪会琴, 胡如英, 武海滨, 等. 2 型糖尿病报告发病率研究进展 [J]. 浙江预防医学, 2016, 28(1): 37-39.
- [2] International Diabetes Federation. IDF Diabetes atlas sixth edition poster update 2014 [EB/OL]. [2014-11-10]. <http://www.idf.org/diabetes-atlas/update-2014>.
- [3] World Health Organization. Country and regional data on diabetes [EB/OL]. [2015-11-20]. <http://www.who.int/diabetes/facts/world-figures/en/>.
- [4] 罗燕春. 中国年糖尿病治疗费用达 1 734 亿 [J]. 糖尿病新世界, 2010(12): 69.
- [5] Lian F, Li G, Chen X, *et al*. Chinese herbal medicine Tianqi reduces progression from impaired glucose tolerance to diabetes: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(2): 648-655.
- [6] Lian F, Tian J, Chen X, *et al*. The efficacy and safety of Chinese herbal medicine Jinlida as add-on medication in type 2 diabetes patients ineffectively managed by metformin monotherapy: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0130550.
- [7] Ji L, Tong X, Wang H, *et al*. Efficacy and safety of traditional Chinese medicine for diabetes: A double-blind, randomized, controlled trial [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56703.
- [8] Tong X L, Wu S T, Lian F M, *et al*. The safety and effectiveness of TM81, a Chinese herbal medicine, in the treatment of type 2 diabetes: A randomized double-blind placebo-controlled trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(5): 448-454.
- [9] 连凤梅, 魏子孝, 吕肖锋, 等. 开郁清热降浊方治疗肥胖 2 型糖尿病多中心、随机对照降糖作用的临床研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2008, 3(1): 32-35.
- [10] Lian F, Wu L, Tian J, *et al*. The effectiveness and safety of a danshen-containing Chinese herbal medicine for diabetic retinopathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter clinical trial [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 164: 71-77.
- [11] Li J L, Li M, Pang B, *et al*. Combination of symptoms, syndrome and disease: Treatment of refractory diabetic gastroparesis [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(26): 8674-8680.
- [12] Liu G F, Zhao J B, Zhen Z, *et al*. Effect of tangweian jianji on upper gastrointestinal remodeling in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(35): 4875-4884.
- [13] 田佳星, 赵静波, 李 敏, 等. 糖胃安方对链脲佐菌素诱导的 1 型糖尿病大鼠小肠生物力学重构的影响 [J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 7(23): 637-643.
- [14] Tian J, Zhao L, Zhou Q, *et al*. Efficacy of Shenzhuo formula on diabetic kidney disease: A retrospective study [J]. *J Tradit Chin Med*, 2015, 35(5): 528-536.
- [15] 李知敏, 孙彦敏, 彭 亮, 等. 几种灰兜巴提取物配伍对 α -葡萄糖苷酶抑制作用的影响 [J]. 中成药, 2015, 37(4): 879-882.
- [16] 陈燕忠, 符美燕, 谢清春, 等. 灰兜巴粗多糖的提取及含量测定 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(6): 79-82.
- [17] 伍 艳, 田淑琴, 朱俊安. 藏药灰兜巴化学成分的系统预实验 [J]. 西南民族大学学报, 2009, 35(5): 1017.
- [18] 周姗姗. 胡芦巴丸及灰兜巴抗氧化应激治疗糖尿病肾病的机理研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2013.
- [19] 刘 艳. 灰兜巴多糖的提取及其降血糖活性的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2009.
- [20] European Medicines Agency. Public statement on the risk associated with the use of herbal products containing *Aristolochia* species [J/OL]. [2008-07-10]. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/hmpc/13838105en.pdf>. Accessed.
- [21] 符美燕. 灰兜巴提取物及其制剂的研究 [D]. 广州: 广东药学院, 2011.
- [22] 谢美娜, 范慧芬, 陈朝喜, 等. 正交试验优选灰兜巴粗多糖的提取工艺 [J]. 中国兽医杂志, 2014, 50(9): 75-77.
- [23] 吴志强. 灰兜巴多糖的提取纯化及其抑制 α -糖苷酶活性研究 [D]. 广州: 华南理工大学, 2014.
- [24] Cai H, Liu F, Zuo P, *et al*. Practical application of antidiabetic efficacy of *Lycium barbarum* polysaccharide in patients with type 2 diabetes [J]. *Med Chem*, 2015, 11(4): 383-390.
- [25] Wang H. Preventive effects of ophiopogon-polysaccharide on apionectin in gestational diabetes mellitus rat [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2013, 6(4): 296-299.
- [26] Ren C, Zhang Y, Cui W, *et al*. A polysaccharide extract of mulberry leaf ameliorates hepatic glucose metabolism and insulin signaling in rats with type 2 diabetes induced by high fat-diet and streptozotocin [J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 72: 951-959.
- [27] Feng X T, Chen Q, Xie Z, *et al*. Pollen typhae total flavone improves insulin resistance in high-fat diet and

- low-dose streptozotocin-induced type 2 diabetic rats [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2014, 78(10): 1738-1742.
- [28] Sundaram R, Shanthi P, Sachdanandam P. Effect of tangeretin, a polymethoxylated flavone on glucose metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(6): 793-799.
- [29] Elekofehinti O O, Omotuyi I O, Kamdem J P, *et al.* Saponin as regulator of biofuel: Implication for ethnobotanical management of diabetes [J]. *J Physiol Biochem*, 2014, 70(2): 555-567.
- [30] Cui J, Xi M M, Li Y W, *et al.* Insulinotropic effect of Chikusetsu saponin IVa in diabetic rats and pancreatic β -cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 164: 334-339.
- [31] Singh S, Farswan M, Ali S, *et al.* Antidiabetic potential of triterpenoid saponin isolated from *Primula denticulate* [J]. *Pharm Biol*, 2014, 52(6): 750-755.
- [32] Zhou J, Chan L, Zhou S. Trigonelline: A plant alkaloid with therapeutic potential for diabetes and central nervous system disease [J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19(21): 3523-3531.
- [33] Sharma B, Salunke R, Balomajumder C, *et al.* Anti-diabetic potential of alkaloid rich fraction from *Capparis decidua* on diabetic mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 127(2): 457-462.
- [34] Chueh W H, Lin J Y. Berberine, an isoquinoline alkaloid in herbal plants, protects pancreatic islets and serum lipids in nonobese diabetic mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(14): 8021-8027.
- [35] 许伟, 李锦, 邵荣, 等. 灰兜巴蛋白超声提取及其对 α -葡萄糖苷酶的抑制 [J]. *食品工业科技*, 2015, 36(14): 254-259.
- [36] 孟凡欣, 王立英, 宋静静, 等. 灰兜巴多糖对糖尿病降糖作用的研究 [J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(6): 557-558.
- [37] 成英, 宋九华, 杨孝容, 等. 灰兜巴提取物对四氧嘧啶诱发糖尿病模型小白鼠降血糖的探索 [J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(4): 852-854.
- [38] 赵劲航, 田淑琴. 中药复方灰兜巴对糖尿病治疗作用研究 [J]. *西南民族学院学报: 自然科学版*, 2008, 34(6): 1186-1187.
- [39] 赵敏, 宋静静, 王贞佐, 等. 复方灰兜巴预防及治疗糖尿病的实验研究 [J]. *食品与药品*, 2011, 13(7): 254-256.
- [40] 彭亮, 李知敏, 徐玲. 灰兜巴提取物体外清除自由基活性的研究 [J]. *安徽农业科学*, 2010, 38(14): 7343-7344.
- [41] Ye F, Shen Z, Xie M. Alpha-glucosidase inhibition from a Chinese medical herb (*Ramulus mori*) in normal and diabetic rats and mice [J]. *Phytomedicine*, 2002, 9(2): 161-166.
- [42] 顾觉奋, 陈紫娟. α -葡萄糖苷酶抑制剂的研究及应用 [J]. *药学进展*, 2009, 33(2): 62-67.
- [43] 孙彦敏, 彭亮, 李知敏. 高效液相色谱法测定灰兜巴对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用 [J]. *天然产物研究与开发*, 2014, 26(10): 1673-1676.
- [44] 伍艳, 王小楠, 陈烽烽, 等. 灰兜巴活性成分治疗 II 型糖尿病效果研究 [J]. *中药材*, 2013, 36(8): 1313-1316.
- [45] Huang T H, Kota B P, Razmovski V, *et al.* Herbal or natural medicine as modulators of peroxisome proliferator-activated receptors and related nuclear receptors for therapy of metabolic syndrome [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2005, 96(1): 3-14.
- [46] Tenenbaum A, Fisman E Z, Motro M. Metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: Focus on peroxisome proliferator activated receptors (PPAR) [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2003, 2(1): 1-7.
- [47] Lee C H, Olson P, Evans R M. Minireview: Lipid metabolism, metabolic diseases, and peroxisome proliferator-activated receptors [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(6): 2201-2207.
- [48] Rubenstrunk A, Hanf R, Hum D W, *et al.* Safety issues and prospects for future generations of PPAR modulators [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2007, 1771(8): 1065-1081.
- [49] Graham D J, Staffa J A, Shatin D, *et al.* Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs [J]. *JAMA*, 2004, 292(21): 2585-2590.
- [50] 林叶新. PPARs 筛选模型的构建及抗糖尿病天然药物活性成分的筛选 [D]. 重庆: 重庆大学, 2013.
- [51] Winiarska K, Szymanski K, Gorniak P, *et al.* Hypoglycaemic, antioxidative and nephroprotective effects of taurine in alloxan diabetic rabbits [J]. *Biochimie*, 2009, 91(2): 261-270.
- [52] Manna P, Sinha M, Sil P C. Prophylactic role of arjunolic acid in response to streptozotocin mediated diabetic renal injury: activation of polyol pathway and oxidative stress responsive signaling cascades [J]. *Chem Biol Interact*, 2009, 181(3): 297-308.
- [53] Manna P, Sinha M, Sil P C. Taurine plays a beneficial role against cadmium-induced oxidative renal dysfunction [J]. *Amino Acids*, 2009, 36(3): 417-428.
- [54] Ralf P B, Jorg K. Vascular NADPH oxidases: molecular mechanisms of activation [J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 65(1): 16-27.