

葛根素治疗糖尿病肾病的研究进展

刘 瑶¹, 李 伟^{2*}

1. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东 济南 250014

2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014

摘 要: 糖尿病肾病 (DKD) 是糖尿病最严重的微血管并发症之一, 也是导致出现终末期肾脏病的主要原因。现代医家在把握其病因病机的基础上, 着眼于葛根素的现代药理研究, 证实葛根素对 DKD 患者的血糖、蛋白尿、肾功能、血流动力学状况、血脂、血压等多项指标有明显的改善作用。综述葛根素治疗 DKD 的研究进展, 以期为葛根素的进一步开发研究和临床应用提供参考。

关键词: 葛根; 葛根素; 糖尿病肾病; 降血糖; 调血脂; 改善肾功能

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)04-0981-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.04.035

Research progress on puerarin in treatment of diabetic nephropathy

LIU Yao¹, LI Wei²

1. First Clinical Medical School, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

Abstract: Diabetic nephropathy (diabetic kidney disease, DKD) is one of the most serious microvascular complications of diabetes which is also the leading cause of end-stage renal disease (ESRD). On the basis of grasping its etiology and pathogenesis, modern physicians focus on the modern pharmacological studies of puerarin and prove that puerarin has significant improvement on multiple indicators of blood glucose, proteinuria, renal function, hemodynamics, blood lipids, and blood pressure in patients with DKD. This article reviews puerarin in the above aspects of the therapeutic effect. The research progress of puerarin on diabetic nephropathy is reviewed in order to provide reference for the research and clinical application of puerarin.

Key words: *Puerariae Lobatae Radix*; puerarin; diabetic nephropathy; regulating blood sugar; regulating blood lipids; improving kidney function

2013 年世界最新糖尿病流行病学数据显示, 全球 20~79 岁成年人中, 有 3.82 亿糖尿病患者^[1-2], 其中, 中国糖尿病患者人数高达 0.98 亿, 已成为世界上糖尿病患者最多的国家。糖尿病发病率高、并发症多、致死致残率高, 严重影响患者的生存质量, 甚至可致患者死亡。糖尿病肾病 (DKD) 是糖尿病最严重的微血管并发症之一, 一旦发展至显性蛋白尿阶段, 病情通常不可逆转, 通常进行性发展至终末期肾功能衰竭, 因此, DKD 也是导致出现终末期肾脏病的主要原因。现代医学研究表明, DKD 的发生可能是遗传环境、代谢紊乱、血流动力学异常、氧化应激、多种细胞因子及生长因子表达异常等多

因素综合作用的结果^[3]。

糖尿病在中医属于“消渴”范畴, 其病机以阴虚燥热为主, 阴虚为本, 燥热为标。患者病久阴津亏损, 血液黏滞、血行滞涩而瘀。葛根 *Puerariae Lobatae Radix* 始载于《神农本草经》, 味甘、辛, 性凉, 归脾、胃经, 有升阳、生津止渴之功, 常与黄芪、丹参、天花粉、麦冬等中药合用, 治疗内热消渴。葛根素是从葛根的干燥根中分离提取的主要有效成分, 也是 1 种有效的天然自由基清除剂^[4], 化学名为 4,7-二羟基-8-β-D-葡萄糖基异黄酮^[5]。现代医家在把握 DKD 病因病机的基础上, 着眼于葛根素的现代药理研究, 证实葛根素对 DKD 患者的

收稿日期: 2017-11-04

作者简介: 刘 瑶 (1988—), 女, 山东莱芜人, 2017 级在读博士研究生, 研究方向为中西医结合治疗肾脏疾病。E-mail: 1194674664@qq.com

*通信作者 李 伟 (1962—), 女, 博士生导师, 主任医师, 研究方向为中西医结合治疗肾脏疾病。E-mail: lweidw@163.com

血糖、蛋白尿、肾功能、血流动力学状况、血脂、血压等多项指标有明显的改善作用。本文综述葛根素在上述诸方面的治疗作用, 以期为葛根素的进一步开发研究和临床应用提供科学依据。

1 调控血糖水平

DKD 患者病情持续进展, 与血糖控制不佳密切相关。糖代谢异常可引起肾小球滤过率(GFR)增加, 进而使肾小球肥大增生。加之在高糖环境中, 许多功能蛋白、脂类或核酸的氨基与还原糖的醛基发生非酶糖基化反应(NEG), 改变正常蛋白质的结构和功能, 形成的非酶糖基化终末产物(AGEs)沉积于肾, 可进一步加重肾脏负荷。因此, 调节血糖水平, 将其控制在正常范围内, 可有效降低高血糖状态对肾脏的损伤。葛根素可通过对抗肾上腺素的升血糖作用使四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠模型血糖降低^[6-8]; 亦可抑制 α -葡萄糖苷酶活性, 增加葡萄糖消耗和糖原合成^[9], 调控机体血糖水平^[10]。葛根素对过氧化氢(H_2O_2)诱导的自由基生成有抑制作用, 并增加离体胰岛细胞的过氧化氢酶和超氧化物歧化酶(SOD)活性, 提示葛根素可能是通过刺激抗氧化酶的活性来保护胰岛免受氧化应激损伤, 能有效防止糖尿病患者胰岛细胞受到活性氧的毒性作用^[11]。可见, 葛根素可通过阻止蛋白糖基化的进程, 减少血清 AGEs 的形成^[12], 抑制 H_2O_2 诱导的自由基生成, 减少胰岛细胞的氧化损伤, 有效调控血糖水平。

2 降低尿蛋白水平

蛋白尿贯穿于 DKD 的整个过程, 从早期的微量白蛋白尿到难治性大量蛋白尿, 进而逐渐发展为肾衰竭, 是 DKD 的重要临床特征之一。糖尿病初期, 虽然肾活检无明显组织病理异常, 但肾脏已有增生肥大, 肾小球毛细血管内压增高, 引起肾小球系膜细胞和基质增加, 滤过膜的负电荷减少, 孔径增大, 毛细血管通透性增加, 小分子白蛋白开始漏出, 但可在近曲小管重吸收, 故尿蛋白排泄不增加。而细胞溶酶体酶的激活使尿 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)活性增加, 进而使尿蛋白排泄增多、GFR 下降, 产生大量尿蛋白, 进而发展至肾功能不全。总之, DKD 蛋白尿的发生是涉及肾小球滤过屏障及肾小管损伤、肾脏血流动力学改变、免疫炎症因子表达异常等多方面的复杂病理过程^[13], 而葛根素对 DKD 患者蛋白尿有较好的疗效。

2.1 改善肾小球滤过屏障异常

肾小球滤过作用的结构屏障-滤过膜自内而外

由血管内皮细胞、肾小球基底膜(GBM)及脏层上皮细胞足突间的裂孔隔膜3层组成; 滤过膜表面覆盖带负电荷的涎蛋白, 形成肾小球滤过的电学屏障。结构屏障的损伤可因肾小球内皮细胞通透性改变、肾小球基底膜增厚及足细胞病变等引发; 滤过膜上带负电荷的涎蛋白减少或消失, 大分子血浆蛋白质大量滤过, 超过肾小管的重吸收限度, 即出现蛋白尿。8-异前列腺素 $F_{2\alpha}$ (8-iso-PGF $_{2\alpha}$) 作为自由基终末产物, 可增加内皮细胞通透性、介导上皮细胞和平滑肌细胞生长、诱导肾小球屏障功能紊乱。实验证实, 葛根素可使链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病大鼠体内的 8-iso-PGF $_{2\alpha}$ 水平显著降低^[14]。足细胞标记蛋白 podocalyxin 是富含负电荷的唾液黏蛋白, 由肾小球内皮细胞和足细胞合成, 常作为足细胞分化成熟的标识蛋白。应用实时定量 PCR 法检测发现, 经葛根素治疗后的 DKD 大鼠肾皮质 podocalyxin mRNA 表达水平增加^[15]。通过苏木-伊红(HE)染色及碘酸雪夫氏(PAS)染色对糖尿病大鼠肾脏组织形态进行观察发现, 葛根素可使肾小球基底膜损伤减轻, 肾脏指数(KI)降低^[16], 足突融合明显延缓^[17]。可见, 葛根素作为较理想的外源性氧自由基拮抗剂, 可抑制 8-iso-PGF $_{2\alpha}$ 的作用; 亦可增加足细胞 podocalyxin mRNA 表达, 抑制肾小球基底膜增厚, 改善肾小球滤过屏障异常, 减少蛋白尿, 延缓 DKD 发生发展的病理进程。

2.2 改变肾脏血流动力学状态

肾小球高滤过、高压力和高灌注在 DKD 的发生中起关键作用。肾脏局部肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)兴奋, 蛋白激酶 C(PKC)、血管内皮生长因子(VEGF)等因子的激活加重了疾病的发展。对早期 DKD 患者, 在西医常规治疗的基础上同时加用葛根素, 可减少对肾入球小动脉舒张作用强于肾出球小动脉的一氧化氮(NO)生成, 减轻肾小球的高灌注、高滤过; 阻断内皮素-1(ET-1)的强缩血管作用, 使患者尿微量白蛋白排出量显著降低^[18-19]。葛根素中所含葛根异黄酮对 DKD 患者血液流变学参数如全血高切黏度、全血低切黏度、血浆比黏度和纤维蛋白原均有明显的改善作用, 并且血清转化生长因子- β (TGF- β)、VEGF、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等细胞因子表达显著下降, 从而使肾脏血流动力学趋于正常^[20]。葛根素亦可降低肾组织内纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)及IV型胶原蛋白(Col-IV)表达^[21], 抑制二磷酸腺苷诱导

的血小板聚集,及凝血酶诱导的血小板中5-羟色胺的释放,改善患者血小板功能^[22],降低DKD患者的血小板聚集率和血栓素B₂(TXB₂)水平,使明显增高的血浆内皮素、血管紧张素II(Ang II)及肾素活性降低,扩张微动脉,改善患者的微循环,降低血液的高黏状态^[23]。综上所述,葛根素主要通过减少或抑制NO、ET-1、PAI-1、TXB₂等物质的表达,降低TGF- β 、VEGF、TNF- α 等细胞因子活性,改变肾脏的血流动力学状态,使肾脏循环血流量恢复正常。

2.3 保护肾小管

DKD患者肾小管间质病变可与肾小管上皮细胞增殖、钠-葡萄糖协同转运蛋白(SGLT2)及TGF- β 1的表达、Toll样受体(TLR)激活核转录因子(NF- κ B)介导炎症反应等因素相关。葛根素通过抑制KKAy小鼠肾组织中的TGF- β 1表达,阻断并逆转肾小管上皮-间质转化(EMT)的过程,延缓肾间质纤维化的发生及发展^[24]。葛根素治疗后的KKAy小鼠光镜下肾小管上皮细胞胞浆空泡明显减少;电镜下肾小管上皮细胞线粒体肿胀减轻,肾间质胶原组织增生不明显^[25]。葛根素还可抑制STZ诱导糖尿病大鼠内皮型一氧化氮合酶(eNOS)在肾小管上皮细胞内的表达^[26],减少肾小管上皮细胞损伤,减轻肾小管-间质纤维化。由此可见,葛根素主要通过抑制TGF- β 1、eNOS等在肾小管组织或细胞内的表达,保护肾小管功能,延缓DKD患者肾损害的进展。

3 保护肾功能

DKD患者由于病情进展,肾功能不全的症状呈进行性加重,一旦出现血肌酐(Scr)增高,则可能会在数年内恶化至尿毒症阶段,必须接受肾替代治疗。用原位杂交、免疫组化、流式细胞技术检测发现,葛根素可使STZ诱导单侧肾切除Wistar大鼠体内基质金属蛋白酶10(MMP10)和金属蛋白酶组织抑制剂(TIMP1)mRNA、Col-IV、层黏连蛋白(LN)的表达水平下降;尿蛋白、血尿素氮(BUN)、血肌酐水平降低;内生肌酐清除率升高,肾功能改善^[27-28]。亦有研究证实,葛根素通过抑制糖尿病大鼠肾脏细胞间黏附分子-1(ICAM-1)和TNF- α 、白细胞介素-6(IL-6)的表达,抑制炎症反应^[29-31];增加肾脏组织骨形态发生蛋白-7(BMP-7)的表达从而拮抗TGF- β 1的致纤维化作用^[32];影响凋亡相关蛋白Fas、Fas-L和Caspases-3的表达从而抑制肾脏细胞凋亡^[33];

降低肾皮质结缔组织生长因子(CTGF)mRNA和蛋白表达^[34];调整内质网应激(ERS)相关因子蛋白激酶样激酶(PERK)、真核生物翻译起始因子2 α (eIF2 α)、转录活性因子-4(ATF-4)mRNA表达,抑制PERK-eIF2 α 磷酸化,保护内质网功能,减轻肾组织损伤^[35],从而改善肾功能,发挥肾保护作用。可见,葛根素对肾功能的保护作用可能与抑制MMP10、TIMP1、ICAM-1、TNF- α 、IL-6、凋亡相关蛋白、CTGF、内质网应激相关因子等多种细胞因子mRNA和蛋白的表达,以及增强BMP-7等因子表达密切相关。

4 调血脂

血脂异常是心血管疾病的重要危险因素,也是DKD的常见并发症。DKD患者心血管疾病死亡风险高,故调血脂对于DKD患者同样具有重要的临床价值。高血糖可促使脂肪组织释放游离脂肪酸(FFA);FFA又可促使肝脏分泌三酰甘油(TG),导致载脂蛋白B(apoB)和极低密度脂蛋白(VLDL)合成增加。有研究发现,葛根素治疗胰岛素抵抗综合征(IRS)模型大鼠4周后可使其血总胆固醇(TC)、TG显著降低,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)稍有下降^[36]。葛根素主要通过下调脂肪醇循环中乙醇脱氢酶6的表达,减少脂肪酸的生成^[37],提高SOD活性,清除氧自由基,减少脂质沉淀及过氧化反应,降低血中丙二醛(MDA)的量,抗LDL氧化^[38],调节脂肪酸代谢,保护血管壁及内皮细胞的功能,最终达到调血脂的目的。

5 控制血压

DKD患者高血压的发生率明显高于非DKD人群,而高血压又是加速DKD进展的极为重要因素。大量临床研究证明,DKD患者的血压水平与DKD的发生发展有显著的相关性,控制高血压可减少DKD的发生,并延缓其进展。葛根素可通过舒张血管达到降压目的,其舒张血管作用主要表现在抑制 α 肾上腺素受体介导的血管平滑肌细胞外Ca²⁺内流^[39]。高血压患者iv葛根素后血压降低,其效应与抑制肾素-血管紧张素系统和降低儿茶酚胺含量有关^[40]。经过葛根素治疗后,人血管内皮细胞(HUVEC)产生的血内源性NOS抑制物不对称二甲基精氨酸(ADMA)及ET-1量减少,ACE活性降低,NO量增加,继而减轻高压导致的内皮细胞代谢功能障碍失代偿^[41]。亦有研究证实,葛根素能显著降低肾性高血压大鼠的血压,且大鼠肾脏中发挥舒张血管作

用的调节肽 apelin-12 及 Ang II 随着葛根素剂量的升高而降低, NO 含量却随之升高而逐步增加^[42]。由此, 葛根素对肾性高血压大鼠的降压作用与其改变大鼠体内 apelin-12、AngII 和 NO 的含量及平衡有关。

6 结语与展望

祖国医学尚缺乏对 DKD 的明确记载, 而部分医家多命其名为“消渴病肾病”。王剑锋^[43]主张该病病机属本虚标实, 以气阴两虚为本, 以肾络瘀阻为标, 宜在益气养阴的基础上佐以通络化瘀, 故选用黄芪葛根汤加减治疗, 取葛根活血生津之功, 安全有效。高晓村^[44]选取葛根芩连汤治疗湿热型 DKD 患者, 方取葛根清热生津之效, 治疗组总有效率高达 87.10%。

糖代谢异常可引起肾脏血流动力学改变, 激活醛糖还原酶 (AR) 和 PKC, 诱导蛋白非酶糖基化和氧化应激反应, 使细胞因子及生长因子表达异常, 细胞周期和细胞凋亡出现障碍, 并在 RAAS 的参与下, 导致 DKD 的发生和发展^[45]。DKD 多累及肾脏小血管和肾小球, 引起尿蛋白滤过和排泄异常, 故蛋白尿不仅是 DKD 的重要标志, 也是加重病情发展的独立危险因素。为此, 降低蛋白尿量为 DKD 临床治疗的主要目标之一。现代医学主要应用血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 或 Ang II 受体拮抗剂 (ARB) 类药物降低蛋白尿量, 而此类药物有明确的禁忌症和毒副作用, 且维持治疗费用昂贵, 给患者家庭带来较大的经济负担。中医药能增强患者体质, 调节机体免疫反应^[46], 价格相对低廉, 且具有多靶点治疗的优势。葛根素作为传统中药葛根中量高的有效成分之一, 可刺激 β 细胞, 促进胰岛素分泌, 增加胰岛素敏感性^[47], 抑制非酶糖基化反应、氧化应激, 调控 DKD 患者的血糖水平; 舒张血管平滑肌, 增加肾脏循环血流量, 提高肾小球滤过率, 改善肾脏组织代谢, 调控血脂及血压, 降低蛋白尿, 改善肾功能; 调节舒缩血管物质及细胞因子、生长因子的表达, 减轻肾小球细胞外基质的沉积, 保护肾小球的结构和功能; 升高 SOD 水平, 抑制血小板聚集, 改善血液的高黏状态, 保护红细胞的变形能力^[48], 调节体内凝血纤溶系统功能平衡; 活化巨噬细胞的异物吞噬功能, 使初期感染状态下的异物排除功能增强, 调节细胞免疫^[49]。此外, 葛根素治疗无积蓄性毒性, 对心、肝、肺、脾、肾上腺及肠等脏器无明显毒性, 没有潜在的致癌和致突变危险性^[50]。总之, 葛根素药理活性强, 安全范围广, 能

较好地提高 DKD 患者的治疗效果, 用其防治 DKD 并发症具有独特优势^[51], 现已被广泛应用于临床^[52]。但葛根素的药动学作用集中体现在 DKD 早期, 随着肾功能损害加重, 药物的分布及清除逐渐减慢, 故不适用于严重肾功能不全患者。现阶段临床试验设计存在局限性, 对于葛根素的药理研究尚不深入, 作用机制的阐述仍不透彻, 尤其在基因方面的研究仍处于较低水平。基于中药具有多成分、多靶点、多效应的特点, 现代医学对其药理作用及其作用机制方面的研究有待更加深入的探讨^[53]。因此, 在遵循循证医学研究设计的基础上, 恰当应用现代药理学及分子生物学技术, 从细胞因子、生长因子、免疫炎症干预等诸多方面探讨葛根素对 DKD 患者的作用机制, 为中医药治疗 DKD 提供临床依据和方法思路; 对葛根素的结构进行修饰改造, 改善其水溶性和脂溶性, 提高其生物利用度及药物靶向作用, 为研制出安全有效而副作用少的葛根相关性抗 DKD 药物奠定基础。

参考文献

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 6th Edition [EB/OL]. [2016-01-01]. <http://www.Idf.org/sites/default/files/EN-6E-Atlas-Full-0.pdf>.
- [2] Guariguata L, Whiting D R, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projection for 2035 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 103(2): 137-149.
- [3] 李敏州, 高彦彬, 马鸣飞, 等. 糖尿病肾病发病机制研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(22): 344-348.
- [4] 伟 唯, 江 培. 葛根素药理作用研究进展 [J]. *黑龙江医药*, 2014, 26(5): 52-54.
- [5] 胡 静, 徐德生. 葛根素药理和临床研究进展 [J]. *世界临床药物*, 2006, 27(4): 215-220.
- [6] 赵 磊, 王 鑫, 姜 飞, 等. 南瓜、山药、葛根和桑叶提取物复方对四氧嘧啶模型小鼠的降血糖作用 [J/OL]. *食品科学*, 2016-11-30, <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.2206.TS.20161130.1242.008.html>.
- [7] 刘 扬, 庞妩燕, 苏东月, 等. 葛根素对实验性 2 型糖尿病小鼠血糖的影响 [J]. *中国现代药物应用*, 2011, 17(5): 51-52.
- [8] 马运明, 李大鸣, 张 静, 等. 葛根素对糖尿病小鼠降血糖功能的研究 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2010, 18(4): 373-374.
- [9] 朱水兰, 黎 宇, 严奉东, 等. 油酸诱导胰岛素抵抗 HepG2 细胞模型优化及小檗碱、黄芩苷、葛根素和甘

- 草昔的体外降糖作用研究 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(10): 1402-1407.
- [10] 马锦锦, 林娟娜, 魏崧丞, 等. 葛根异黄酮类化合物对 α -葡萄糖苷酶的抑制作用及构效分析 [J]. 中成药, 2015, 37(4): 858-862.
- [11] Xiong F L, Sun X H, Gan L, *et al.* Puerarin protects rat pancreatic islets from damage by hydrogen peroxide [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 529(1/3): 1-7.
- [12] 袁媛, 侯雪峰, 封亮, 等. 葛根素对体内外晚期糖基化终末产物形成的抑制作用 [J]. 中草药, 2017, 48(7): 1386-1390.
- [13] 孔庆玮, 徐艳, 胡武斌, 等. 黄芪治疗糖尿病肾病机制的研究进展 [J]. 湖南中医杂志, 2014, 30(11): 184-185.
- [14] 李强翔, 贺金莲, 王彩云, 等. 葛根素对糖尿病肾病大鼠8-异前列腺素F₂ α 的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2007, 27(2): 108-110.
- [15] 张嫵, 詹华奎, 涂翔, 等. 葛根素对糖尿病肾病大鼠足细胞 podocalyxin 的影响 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(11): 143-144.
- [16] 朱永红, 顾振纶, 金小红. 葛根素对糖尿病大鼠肾脏保护作用 [J]. 交通医学, 2011, 25(4): 333-336.
- [17] 李长天, 陈雁飞, 韩涛, 等. 葛根素对糖尿病大鼠肾脏保护作用的实验研究 [J]. 甘肃中医, 2008, 21(6): 59-61.
- [18] 邵小玲, 赵同峰. 葛根素对早期糖尿病肾病的治疗作用 [J]. 临床荟萃, 2003, 18(18): 1030-1032.
- [19] 钟警, 刘江华, 王彩云, 等. 葛根素对糖尿病肾病大鼠内皮素表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2007, 18(2): 292-294.
- [20] 钟广芝, 胡鹏飞. 葛根异黄酮对糖尿病肾病患者血液流变学及TGF β -Smad通路蛋白影响的研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(13): 1288-1291.
- [21] 焦秀敏. PAI和Col-IV与2型糖尿病大鼠关系的实验研究及葛根素的肾脏保护作用 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2002.
- [22] 马昌军, 毛爱, 冯潇宇, 等. 葛根素对早期糖尿病肾病治疗作用的临床研究 [J]. 西部医学, 2011, 23(11): 2157-2158.
- [23] 凌丽. 葛根素对糖尿病肾病患者尿微量白蛋白及血小板功能的影响 [J]. 临床与实践, 2012, 10(29): 17-18.
- [24] 易月娥, 聂彦娜, 李妹玉, 等. 葛根素注射液对糖尿病KKA γ 小鼠肾小管上皮细胞的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(12): 2263-2267.
- [25] 许红, 尤海燕, 李妹玉, 等. 葛根素注射液对2型糖尿病动物模型KKA γ 小鼠肾损伤病理改变的影响 [J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(3): 180-183.
- [26] Zhang Y, Wang H, Yu L, *et al.* The puerarin improves renal function in STZ-induced diabetic rats by attenuating eNOS expression [J]. *Ren Fail*, 2015, 37(4): 699-703.
- [27] 李强翔, 钟惠具, 肖扬, 等. 葛根素对糖尿病肾病大鼠肾功能的保护作用 [J]. 中国临床康复, 2006, 10(31): 64-66.
- [28] 刘淑霞, 陈志强, 何宁, 等. 葛根素对糖尿病大鼠肾功能及肾组织MMP-10与TIMP-1表达的影响 [J]. 中草药, 2004, 35(2): 170-174.
- [29] 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, doi: 10.12659/MSM.893714.
- [30] 杨平, 王朝阳. 葛根素注射液对早期糖尿病肾病患者TNF- α 和IL-6的影响 [J]. 中医药导报, 2012, 18(2): 36-38.
- [31] 崔秀玲, 王远征, 刘晓健. 葛根素对糖尿病大鼠肾脏NF- κ B65、TNF- α 表达的影响 [J]. 解放军医学杂志, 2010, 35(6): 679-682.
- [32] 李妹玉, 柴新楼, 吴莹, 等. 黄芪注射液联合葛根素注射液对2型糖尿病KKA γ 小鼠肾脏TGF β -1和BMP-7表达的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(10): 1802-1806.
- [33] 茅彩萍, 顾振纶, 韩蓉, 等. 葛根素对糖尿病大鼠的肾脏保护作用 [J]. 中国药理通讯, 2003, 20(1): 48.
- [34] 顾秀锋, 陆静, 刘乃丰. 氨基胍与葛根素对糖尿病大鼠肾脏结缔组织生长因子表达的影响 [J]. 东南大学学报: 医学版, 2005, 24(1): 13-17.
- [35] 崔蕾, 王谦. 黄芪联合葛根素对糖尿病肾病内质网应激相关因子表达的影响 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.
- [36] 玉从容, 吕俊华, 王丹. 葛根素抗氧化作用与改善胰岛素抵抗综合征模型大鼠胰岛素敏感性、血压和血脂作用的实验研究 [J]. 上海中医药杂志, 2006, 40(4): 53-55.
- [37] Sharen G, Bao L, Ma R, *et al.* Hypolipidemic effect of puerarin and underlying mechanism investigation [J]. *Cell Biol*, 2016, 4(6): 40-48.
- [38] 宋炜, 高卫华. 葛根素的药理作用解析及临床用途 [J]. 中外医疗, 2011(11): 139.
- [39] 董侃, 陶谦民, 夏摇强, 等. 葛根素的非内皮依赖性血管舒张作用机制 [J]. 中国中药杂志, 2004, 29(10): 981-984.
- [40] Rossing K, Christensen P K, Jensen B R, *et al.* Dual blockade of the renin-angiotension system in diabetic nephropathy: A randomized double-blind crossover study [J]. *Diabetes Care*, 2002, 25(1): 95-100.
- [41] 李菊香, 汪进益, 苏海, 等. 高静水压对内皮细胞产生不对称二甲精氨酸的影响及葛根素对其作用 [J]. 现

- 代中西医结合杂志, 2004, 13(1): 1836-1837.
- [42] 黄帧桢, 张 培, 杨 帆, 等. 葛根素对肾性高血压大鼠 apelin-12、AngII 及 NO 含量与血压的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2007, 27(12): 2323-2327.
- [43] 王剑锋. 黄芪葛根汤治疗糖尿病肾病气阴两虚兼瘀阻肾络证的临床分析 [J]. 糖尿病新世界, 2016, 13(19): 19-20.
- [44] 高晓村. 葛根芩连汤合程氏草薢分清饮加减治疗湿热型糖尿病肾病的疗效观察 [J]. 北京中医药, 2009, 28(9): 719.
- [45] 李 平, 谢院生. 糖尿病肾病中西医结合研究基础与临床 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2009.
- [46] 许成群, 王 元. 三黄糖肾汤治疗早期糖尿病肾病 30 例 [J]. 中医研究, 2012, 25(7): 13-15.
- [47] Zhou Y, Zheng Y, Ebersole J, *et al.* Insulin secretion stimulating effects of mogroside V and fruit extract of Luo Han Kuo fruit extract [J]. *Acta Pharm Sin*, 2009, 44(11): 1252-1257.
- [48] 潘洪平, 杨嘉珍. 葛根素注射液对急性血瘀模型大鼠血液流变性改善作用的实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2003, 28(12): 1178-1180.
- [49] 姚 丹, 丁选胜. 葛根素药理作用机制探讨及临床应用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2008, 13(4): 468-474.
- [50] 戴 琳, 余兴华. 葛根素的药理作用及临床应用新进展 [J]. 海峡药学, 2004, 16(6): 8-10.
- [51] 张环宇, 李大伟, 史彩虹. 葛根素的临床应用研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(1): 75-78.
- [52] 吴 伟, 朱章志, 李 红, 等. 葛根素治疗早期 2 型糖尿病肾病的 Meta 分析 [J]. 中成药, 2013, 35(7): 1399-1466.
- [53] 陆小华, 马 骁, 王 建, 等. 赤芍的化学成分和药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(4): 595-602.