

## 牡丹皮活性成分改善糖尿病及其并发症的研究进展

伍琳琳<sup>1,2</sup>, 李志鹏<sup>1,2</sup>, 曹世杰<sup>2</sup>, 康宁<sup>1\*</sup>

1. 天津中医药大学中西医结合学院, 天津 301617

2. 天津中医药大学组分中药国家重点实验室, 天津 301617

**摘要:** 牡丹皮 *Moutan Cortex* 始载于《神农本草经》, 历史悠久, 常作为佐药应用于肾阴亏虚导致的“消渴症”。现代药理学研究表明牡丹皮活性成分丹皮酚、丹皮多糖、丹皮总苷等具有明显降糖作用, 其机制与缓解胰岛素抵抗、抑制糖异生、保护胰岛 B 细胞、促进糖原合成、抗氧化等有关; 牡丹皮活性成分在改善糖尿病并发症如肾病、血管病变、心肌病和白内障方面也发挥着重要作用, 具有开发新药价值。系统综述了牡丹皮活性成分改善糖尿病及其并发症的研究进展, 为牡丹皮活性成分的进一步研究及临床应用提供参考。

**关键词:** 牡丹皮; 丹皮酚; 丹皮多糖; 丹皮总苷; 糖尿病; 糖尿病并发症

**中图分类号:** R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)13-4162-08

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.13.029

## Research progress on improving diabetes and its complications of active ingredients of *Moutan Cortex*

WU Lin-lin<sup>1,2</sup>, LI Zhi-peng<sup>1,2</sup>, CAO Shi-jie<sup>2</sup>, KANG Ning<sup>1</sup>

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

2. State Key Laboratory of Component-based Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

**Abstract:** *Mudanpi (Moutan Cortex)* was first published in *Shennong's Classic of Materia Medica*. It has a long history and is often used as an adjuvant in the “diabetes disease” caused by kidney *yin* deficiency. Modern pharmacological studies have shown that paeonol, *Moutan Cortex* polysaccharide and total glycosides of *Moutan Cortex* have obvious hypoglycemic effects, and its mechanism is related to alleviating insulin resistance, inhibiting gluconeogenesis, protecting islet B cells, promoting glycogen synthesis and antioxidation. The active ingredients of *Moutan Cortex* also play an important role in improving diabetic complications such as nephropathy, vascular disease, cardiomyopathies and cataract, which have the potential of developing new drugs. Research progress on improving diabetes and its complications of active ingredients of *Moutan Cortex* were systematically reviewed in this paper, in order to provide reference for further research and clinical application of active ingredients of *Moutan Cortex*.

**Key words:** *Moutan Cortex*; paeonol; *Moutan Cortex* polysaccharide; total glycosides of *Moutan Cortex*; diabetes; diabetes complications

糖尿病是由胰岛素分泌缺陷、靶组织对胰岛素敏感性降低及遗传等因素引起的以糖代谢紊乱为特征的一种内分泌疾病<sup>[1]</sup>。2021年国际糖尿病联盟的数据表明, 20~79岁约5.37亿人患有糖尿病, 2045年这一数字将上升至7.84亿, 形势严峻<sup>[2]</sup>。糖尿病可引起肾病、眼病、糖尿病足等多种并发症<sup>[3]</sup>。临

床上常见的糖尿病治疗方法为口服胰岛素增敏剂、胰岛素促泌剂、二肽基肽酶-4抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂、 $\alpha$ 糖苷酶抑制剂类等药物和注射胰岛素<sup>[4]</sup>。中医药调控方式多样, 作用持久温和, 能依病辨证施治, 在防治糖尿病及其并发症方面发挥着独特优势。

收稿日期: 2022-02-18

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(82030116); 国家自然科学基金重点项目(81430095)

作者简介: 伍琳琳(1996—), 女, 硕士, 主要从事中西医结合抗糖尿病基础研究。E-mail: wulinlin000214@163.com

\*通信作者: 康宁(1972—), 女, 教授, 博士生导师, 主要从事中西医结合抗肿瘤及抗代谢性疾病基础研究。

Tel: (022)59596539 E-mail: Kangndd@163.com

糖尿病古时称为“消渴证”，许多治疗消渴及由消渴引发的诸多病证的方剂中常配伍牡丹皮，牡丹皮具有开发成治疗糖尿病及其并发症新药的潜力<sup>[5]</sup>。宋代钱乙《小儿药证直诀》中记载的六味地黄方善治阴虚消渴，牡丹皮为其佐药。《医方论》言：“丹皮辛寒，以清少阴之火，还以奉少阳之气”；汉代张仲景《金匱要略》中记载运用肾气丸治疗消渴，其方中牡丹皮祛瘀泄浊降相火。中医临床上，糖尿病肾病（diabetic nephropathy, DN）的治疗常以肾气丸化裁处方<sup>[6-7]</sup>。牡丹皮是毛茛科植物牡丹 *Paeonia suffruticosa* Andr. 的干燥根皮，味苦、辛，微寒，归心、肝、肾经，具有清热凉血、活血化瘀的作用<sup>[8]</sup>。现代药理学研究发现，牡丹皮具有消炎、抗肿瘤、抗糖尿病<sup>[9]</sup>等作用。本文对牡丹皮活性成分对糖尿病及其并发症作用及其相关机制的研究进展进行综述，为其进一步的临床应用提供参考。

## 1 牡丹皮活性成分的降糖作用及相关机制

牡丹皮活性成分主要有酚类、单萜及其苷类、三萜类、黄酮类、鞣质、类固醇等，其中丹皮酚含量较高，是牡丹皮的含量测定指标（规定含量不得少于1.2%）<sup>[8]</sup>。近年来，牡丹皮活性成分的降糖研究主要集中在丹皮酚上，此外，牡丹皮提取物、多糖、三萜类、苷类成分也被证明在糖尿病模型中具有降糖作用。

### 1.1 丹皮酚的降糖作用及机制

丹皮酚作为牡丹皮中的主要活性成分，可改善2型糖尿病大鼠口服葡萄糖耐量，增加人皮肤成纤维Hs68细胞和小鼠脂肪3T3-L1细胞的葡萄糖摄取<sup>[10]</sup>；对2型糖尿病小鼠的空腹血糖（fasting blood-glucose, FBG）、糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin, HbA1c）、总胆固醇（total cholesterol, TC）、三酰甘油（triglyceride, TG）、肝糖原有明显改善作用；减少肝癌HepG2细胞胰岛素抵抗模型的脂质积累，增加蛋白激酶B（protein kinase B, Akt）的磷酸化，增强葡萄糖激酶（glucokinase, GCK）和低密度脂蛋白受体（low-density lipoprotein receptor, LDLR）蛋白的表达<sup>[11]</sup>；缓解高胰岛素血症，改善胰岛素抵抗，减少胰腺间质水肿和淋巴细胞浸润现象，参与受损胰岛修复和重建，增强胰岛B细胞的抵御伤害能力，通过过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ （peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ ）抑制c-Jun氨基末端激酶1（c-Jun kinase enzyme 1, JNK1）凋亡通路，增强胰高血糖

素样肽-1（glucagon-like peptide-1, GLP-1）的表达，启动胰岛B细胞增殖分化路径中胰腺十二指肠同源盒-1（pancreatic-duodenal homeobox-1, PDX-1）的基因表达，促进胰岛B细胞的增殖分化<sup>[12]</sup>。

### 1.2 其他降糖成分的作用及机制

据报道，牡丹皮水提取能显著降低2型糖尿病小鼠的血糖、TC、丙二醛（malondialdehyde, MDA）的含量，升高超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）活性，具有调节血脂代谢和抗氧化的作用<sup>[13]</sup>；而有研究称丹皮多糖组分为抗糖尿病的主要成分，可降低2型糖尿病小鼠的葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（glucose 6-phosphatodehydrogenase, G6PD）和羟甲基戊二酰辅酶A（3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, HMG-CoA）还原酶活性，增加GCK在小鼠肝脏中的表达，改善糖耐量，缓解胰岛素抵抗<sup>[14]</sup>。进一步研究发现，丹皮多糖-2b可通过促进糖原合成、改善胰岛素抵抗、提高肝细胞低亲和力胰岛素受体（insulin receptor, InsR）数目和拮抗肾上腺素来降低血糖<sup>[15-17]</sup>；研究表明牡丹皮三萜类化合物可显著提高由高糖诱导的HepG2细胞和人脐静脉内皮细胞胰岛素抵抗模型中AMP依赖的蛋白激酶[adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK]、乙酰辅酶A羧化酶（acetyl CoA carboxylase, ACC）和糖原合成酶激酶3 $\beta$ （glycogen synthase kinase 3 $\beta$ , GSK3 $\beta$ ）的磷酸化表达，促进葡萄糖摄取和糖原合成，可能在提高胰岛素敏感性方面发挥重要作用<sup>[18-19]</sup>；另有报道，牡丹皮苷类成分丹皮总苷可促进化学性肝损伤小鼠的肝脏糖原合成<sup>[20-21]</sup>。

牡丹皮活性成分/有效部位的降糖作用及其相关机制见表1。

## 2 牡丹皮活性成分对糖尿病并发症的作用及相关机制

糖尿病可诱发多种并发症，如肾病、血管病变、心肌病、白内障等。糖尿病并发症大多病程长，难治愈，致残致死率高，给患者及家属带来身心痛苦和经济负担。牡丹皮活性成分不仅可以发挥降糖作用，还对糖尿病并发症具有改善作用。

### 2.1 DN

DN是糖尿病微血管病变导致的肾小球硬化，病理特征为肾小球系膜增殖、基底膜增厚，最终导致肾小球硬化<sup>[22]</sup>。DN影响25%~30%的糖尿病患者，是糖尿病患者最常见的并发症之一<sup>[23]</sup>。

表 1 牡丹皮活性成分/有效部位的降糖作用及其相关机制

Table 1 Hypoglycemic effects of active components or parts from *Moutan Cortex* and their related mechanism

活性成分/ 有效部位	剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> )	实验模型	机制和指标变化	文献
丹皮酚	200、400	新生 STZ 糖尿病大鼠模型	↓: 肠道葡萄糖吸收	10
	150、300	高脂饲料加 50 mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> STZ 诱导的 6 周龄雄性 C57/BL6 小鼠糖尿病模型	↑: LDLR、GCK、p-Akt	11
	10、20、40、250 μmol·L <sup>-1</sup>	0.25 mmol·L <sup>-1</sup> 棕榈酸诱导的 HepG2 细胞胰岛素抵抗模型	↑: LDLR、GCK、p-Akt、p-GSK3β; 与 Akt 通路有关	11
	100、200、400	高脂饲料联合 0.5% STZ 以 40 mg·kg <sup>-1</sup> 诱导 Wister 大鼠 2 型糖尿病模型	↑: TGF-β、CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> 、PPARγ ↓: TC、TG、HbA1c、IL-6、Ig、C3、C4、JNK1、PDX-1; 与 JNK1 通路有关	12
水提物	9.36 g·kg <sup>-1</sup>	150 mg·kg <sup>-1</sup> STZ 诱导雄性昆明小鼠 2 型糖尿病模型	↑: SOD ↓: GLU、TC、TG、MDA	13
甲醇提取物	10 μmol·L <sup>-1</sup>	33 mmol·L <sup>-1</sup> 葡萄糖诱导的人 HepG2 细胞和人脐静脉内皮细胞胰岛素抵抗模型	↑: AMPK、葡萄糖摄取、糖原合成、GSK3β; 与 AMPK 通路有关	19
醇提物、水提物、氯仿提取物	0.1~1.0 mg·mL <sup>-1</sup>	肠刷状缘膜囊泡 BBMV、大鼠肝癌细胞系 H4IIE、人皮肤成纤维细胞系 Hs68 和小鼠脂肪细胞 3T3-L1 细胞模型	↑: 外周组织葡萄糖吸收 ↓: 肠道葡萄糖吸收	10
丹皮多糖	9.36 g·kg <sup>-1</sup>	130 mg·kg <sup>-1</sup> STZ 诱导的 SPF 级昆明小鼠 2 型糖尿病模型	↑: GCK ↑: GLU、G6PC、HMG-CoA、TC、TG、MDA	14
丹皮多糖-2b	60	30 mg·kg <sup>-1</sup> STZ 加高热量饲料喂养复制雄性 Wistar 大鼠 2 型糖尿病模型	↑: InsR、胰岛素敏感性指数 ↓: FBG、食、水摄入量、TC、TG; 与增加胰岛素敏感性有关	15
	30、60、90	300 μg·kg <sup>-1</sup> 肾上腺素 ip 复制昆明小鼠高血糖模型	↓: FBG; 与拮抗升血糖激素、提高肝糖原含量有关	17
三萜类化合物	1、2、5、10 μmol·L <sup>-1</sup>	33 mmol·L <sup>-1</sup> 葡萄糖条件下的胰岛素抵抗 HepG2 细胞模型	↑: p-AMPK、p-GSK3β、p-ACC; 与 AMPK 通路有关	18
丹皮总苷	50	CCl <sub>4</sub> 和 D-氨基半乳糖诱导昆明小鼠化学性肝损伤	↑: 血清蛋白含量、糖原合成、GSH-Px、肝脏解毒能力 ↓: MDA、小鼠睡眠时间; 与促进肝糖原合成有关	21

“↑”表示上升，“↓”表示下降，下表同 STZ-链脲佐菌素 IL-6-白细胞介素-6 GLU-血糖 GSH-Px-谷胱甘肽过氧化物酶  
“↑” means rising, “↓” means falling, same as below table STZ-streptozocin IL-6-interleukin-6 GLU-glucose GSH-Px-glutathione peroxidase

DN 的发病机制尚未完全阐明，目前认为：(1) 肾纤维化促进 DN 发生。肾纤维化是肾小球细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的积聚和系膜扩张。纤维连接蛋白 (fibronectin, FN) [24] 和 IV 胶原蛋白是反映肾纤维化程度的重要指标。研究发现阻断转

化生长因子-β1 (transforming growth factor-β1, TGF-β1) [25] 下游信号转导分子可抑制 TGF-β1 诱导的 FN 和 IV 胶原蛋白的表达，改善肾纤维化 [26]；(2) 晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 和氧化应激影响 DN 发生。机体

在持续高血糖状态下形成 AGEs, 破坏体内抗氧化防御系统, 促进 DN 发生<sup>[27]</sup>; (3) 炎症在 DN 发病机制中起关键作用, 内质网应激与晚期糖基化终产物受体 (receptor of advanced glycation endproducts, RAGE) 的过度表达会促进炎症发生, 加重 DN<sup>[28]</sup>; (4) 血管和血小板功能异常也会促使 DN 发生。

据报道丹皮酚可显著降低糖尿病状态下肾小球系膜细胞中活性氧 (reactive oxygen specie, ROS) 水平以及细胞间黏附分子-1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1) 和 FN 的表达, 通过抗氧化来改善肾小球系膜细胞的炎症纤维化<sup>[29-30]</sup>。另外, 牡丹皮醇提物可通过抑制 AGEs 防治 DN, 其机制可能是通过与丙酮醛特异性或非特异性的结合或反应干预对蛋白质的交联作用<sup>[31]</sup>; 牡丹皮醇提物能显著提高 SOD、GSH-Px 和过氧化氢酶 (catalase, CAT) 的活性, 显著降低 MDA、肌酐 (creatinine, Cr)、尿蛋白的水平, 下调肾组织 TGF- $\beta$ 2 表达, 通过抗氧化来改善 DN<sup>[32]</sup>; 牡丹皮醇提物还可通过抑制 DN 大鼠 RAGE 的过度表达改善 DN<sup>[33]</sup>。

研究表明牡丹皮萜苷组分可显著降低 DN 大鼠尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、Cr 和 24 h 尿酸水平, 逆转 IL-6、人巨噬细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 和 ICAM-1 在体内的过度表达<sup>[34]</sup>。体外实验进一步佐证, 该组分可改善 AGEs 诱导的 HBZY-1 大鼠肾小球细胞损伤, 抑制内质网应激相关炎症反应, 其保护肾组织的机制可能与抑制肾组织肌醇必需酶 1 $\alpha$  (inositol-requiring enzyme 1 $\alpha$ , IRE1 $\alpha$ ) 和核因子- $\kappa$ B p65 (nuclear factor- $\kappa$ B p65, NF- $\kappa$ B p65) 的磷酸化有关。

此外, 牡丹皮多糖组分<sup>[35]</sup>和苷酚组分<sup>[36]</sup>均可显著改善血 Cr、血 BUN、尿蛋白, 拮抗 TGF- $\beta$ 1 的活性, 下调 ECM 中 FN 和 IV 胶原蛋白的表达, 对抗肾小球基底膜增厚, 改善肾损伤。其中多糖组分还可改善炎症细胞浸润, 提高血清中抗氧化物酶活性。此外, 丹皮多糖-2b<sup>[37]</sup>可降低 DN 大鼠肾质量/体质量比、尿微量白蛋白、 $\alpha$ 1-微球蛋白及血栓素 B2 (thromboxane A2, TXA2)、内皮素水平, 升高血浆 6-酮前列腺素 F1 $\alpha$  水平, 通过改善血管、血小板功能<sup>[38]</sup>和抑制氧化损伤<sup>[39]</sup>, 减轻 DN 大鼠肾脏损害<sup>[40]</sup>。

## 2.2 糖尿病血管病变

长期高血糖可引起血管病变, 血管病变常导致糖尿病患者死亡和残疾, 保护血管内皮细胞是防止糖尿病血管并发症的关键。导致糖尿病血管病变的

原因有许多: (1) 生理条件下, 内皮细胞产生大量血栓调节素、促血管舒张因子一氧化氮 (nitric oxide, NO) 和前列环素 I<sub>2</sub> (prostaglandin I<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>)<sup>[41]</sup>等, 可维持局部纤溶; 病理状态下, 内皮素 (endothelin, ET)<sup>[42]</sup>合成释放增加, PGI<sub>2</sub> 合成释放减少, NO 生物利用度降低<sup>[43]</sup>, 内皮功能被破坏, 造成血管损伤; (2) 长期高血糖可致糖尿病患者血管内皮细胞的 ICAM-1、血管细胞黏附因子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 合成增加, 损伤血管<sup>[44]</sup>; (3) 糖尿病患者体内 AGEs 增多, 也会加重血管病变。

动物实验结果表明丹皮酚对糖尿病大鼠的血清 PGI<sub>2</sub>、血栓素 B2 (thromboxane B2, TXB2)、ET、NO、C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP)、ICAM-1、VCAM-1 均有改善作用<sup>[45]</sup>; 体外实验发现丹皮酚可保护 AGEs 培养条件下的人脐静脉内皮细胞, 这可能与抑制脂质过氧化、清除超氧离子自由基及抑制醛糖还原酶活性有关<sup>[46-47]</sup>。

## 2.3 糖尿病性心肌病

糖尿病性心肌病是糖尿病患者发病和死亡的主要原因<sup>[48]</sup>, 是糖尿病并发的特异性心肌病。其特征性病理损伤是心肌纤维化, 在糖尿病性心肌病病理过程中, 增生的胶原蛋白 (collagen, CL)、层黏连蛋白 (laminin, LN) 可引起心肌细胞肥大和纤维细胞增生, 细胞外基质过度积聚导致心肌纤维化<sup>[49]</sup>。

研究发现丹皮酚可降低糖尿病性心肌病大鼠心脏质量指数水平, 抑制糖尿病性心肌病大鼠心肌组织中 I 型胶原 (collagen-I, Col-I)、Col-III 的表达, 降低心肌纤维化程度; 降低糖尿病性心肌病大鼠血清中肌酸激酶同工酶 (creatine kinase isoenzymes, CK-MB) 和乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 含量, 降低心肌损伤程度; 进一步研究发现丹皮酚对糖尿病性心肌病大鼠心肌的保护作用可能是通过激活核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor-E2-related factor 2, Nrf2)、抗氧化反应元件提高机体清除 ROS 的能力, 减少 AGEs、RAGE、氮氧化物 (nitrogen oxides, NOX) 实现的<sup>[50]</sup>。除此之外, 丹皮多糖-2b 能降低 CL 成分 III 型前胶原水平, 一定程度上抑制 LN 水平, 降低糖尿病大鼠 LDH 水平, 纠正能量代谢紊乱, 保护心肌<sup>[51]</sup>。

## 2.4 糖尿病性白内障

糖尿病性白内障是常见糖尿病并发症之一。目前提出的发病机制有多醇途径激活引起的渗透压升高、晶状体蛋白的非酶糖化和氧化应激升高<sup>[52]</sup>等。

研究发现,丹皮多糖-2b 能显著降低大鼠血清及晶 浊程度,延缓糖尿病性白内障的发展<sup>[53]</sup>。  
 体中升高的MDA 水平,升高SOD、GSH-Px、CAT 牡丹皮活性成分/活性部位对糖尿病并发症的  
 水平,上调晶体Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATP 酶活力,减轻晶体混 作用及相关机制见表2。

表2 牡丹皮活性成分/活性部位对糖尿病并发症的作用及相关机制

Table 2 Effects of active components or parts from *Moutan Cortex* on diabetic complications and their related mechanisms

糖尿病并 发症	活性成分/有 效部位	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	实验模型	机制和指标变化	文献
DN	丹皮酚	5、10、20 mg·L <sup>-1</sup>	高糖(30 mmol·L <sup>-1</sup> )刺激 的肾小球系膜细胞体外 模型	↑: Nrf2、HO-1、SOD1 ↓: FN、ICAM-1、超氧化物、H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ; 与CKIP-1/Nrf2 通路有关	29
		5、10、20 μg·mL <sup>-1</sup>	高糖(30 mmol·L <sup>-1</sup> )刺激 的肾小球系膜细胞体外 模型	↑: Nrf2、HO-1、SOD1、Sirt1 ↓: ROS、H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 、FN、ICAM-1	30
		150 mg·kg <sup>-1</sup>	STZ 诱导的雄性 C57/BL6 小鼠 DN 模型	↑: SOD ↓: FBG、KW/BW、BUN、Cr 和 24 h UP、系膜扩张、基底膜增厚、肾小 球黏连和胶原沉积、MDA、Nrf2、 HO-1、SOD1	30
	牡丹皮醇 提取物	50、100、150、200、 250 g·L <sup>-1</sup>	BSA/MGO 体系非酶糖基 化反应模型	↓: AGEs; 与丙酮醛结合或反应干预对蛋白 质的交联作用有关	31
		1.25、2.5、5	高糖脂肪饮食联合 30 mg·kg <sup>-1</sup> STZ 诱导雄性大 鼠 DN 模型	↑: 体质量、SOD、GSH-PX ↓: 肾质量、FBG、SCr、PRO、TGF-β <sub>2</sub> 、 MDA; 与抗氧化作用有关	32
		1×10 <sup>-4</sup> 、1.25×10 <sup>-5</sup> 、 2×10 <sup>-4</sup> 、2.5×10 <sup>-5</sup> 、 5×10 <sup>-5</sup> g·mL <sup>-1</sup>	200 μg/mL 的 AGEs 诱导 HBZY-1 系膜细胞损伤 模型	↑: CAT、GSH-PX、SOD ↓: MDA、ROS	32
		1.25、2.5、5	高糖高脂饮食联合 30 mg·kg <sup>-1</sup> STZ 诱导大鼠 DN 模型	↓: IL-6、MCP-1、TGF-β <sub>1</sub> 、ICAM-1、 RAGE	33
		1.25×10 <sup>-4</sup> 、2×10 <sup>-4</sup> 、 2.5×10 <sup>-4</sup> 、5×10 <sup>-4</sup> g·mL <sup>-1</sup>	200 μg·mL <sup>-1</sup> 糖基化终产物 诱导 HBZY-1 炎症模型	↓: IL-6、MCP-1	33
		0.404、0.808	高糖高脂饮食联合 300 mg·kg <sup>-1</sup> STZ 诱导 2 月龄 雄性 SD 大鼠 DN 模型	↓: BUN、SCr、UP、IL-6、MCP-1、 ICAM-1、p-IRE1α、p-NF-κB p65; 与抑制炎症反应有关	34
		2.89×10 <sup>-5</sup> 、5.78×10 <sup>-5</sup> g·mL <sup>-1</sup>	200 μg/mL AGEs 大鼠肾小 球系膜细胞系 HBZY-1 模型	↓: IRE1	34
0.404、0.808	高糖高脂饲料联合 35 mg·kg <sup>-1</sup> 的 STZ 诱导的雄 性 SD 大鼠 DN 模型	↓: BUN、Scr、PRO、TGF-β <sub>1</sub> 、ECM、 FN、IV-COL; 与 MARK 通路有关	36		

续表 2

糖尿病并 发症	活性成分/ 效部位	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	实验模型	机制和指标变化	文献
DN	丹皮多糖-2b	30、60、120 mg·kg <sup>-1</sup>	注射完全弗氏佐剂 CFA 和 STZ 复制雄性 Wistar 大鼠 DN 模型	↑: 6-K-PGF1α ↓: 肾质量/体质量比、尿 MALB、α1-MG、血 TXB2、ET; 与改善微血管功能和抑制血小板聚集有关	37
		0.03、0.06、0.12	注射完全弗氏佐剂 CFA 和 STZ 复制雄性 Wistar 大鼠 DN 模型	↑: CPR ↓: FBG、GHB、BUN、尿 Cr; 与促进胰岛分泌和增加糖利用度有关	39
		0.03、0.06、0.12	注射完全弗氏佐剂 CFA 和 STZ 复制雄性 Wistar 大鼠 DN 模型	↑: SOD ↓: TG、TC、MDA; 与抑制脂质过氧化有关	38
		0.03、0.06、0.12	注射完全弗氏佐剂 CFA 和 STZ 复制雄性 Wistar 大鼠 DN 模型	↓: 肾质量/体质量、GFR、尿 MALB、α-MG、NAG	40
糖尿病血 管病变	丹皮酚	4.32、2.16、1.08 mg·kg <sup>-1</sup>	60 mg·kg <sup>-1</sup> STZ 诱导雄性 SD 大鼠糖尿病模型	↓: PGI <sub>2</sub> 、TXA <sub>2</sub> 、ET、NO、CRP、ICAM-1、VCAM-1	45
		0.01、0.00 01、0.000 01 mmol·L <sup>-1</sup>	人脐静脉内皮细胞 AGEs 损伤模型	与抑制脂质过氧化、清除超氧离子自由基及抑制醛糖还原酶活性有关	46
糖尿病性 心肌病	丹皮酚	30、60、120 mg·kg <sup>-1</sup>	高糖高脂饲料联合 25 mg·kg <sup>-1</sup> 的 STZ 诱导雄性 SD 大鼠糖尿病模型	↑: Nrf2、SOD ↓: FBG、GHb、AGEs、TC、TG、CK-MB、AST、LDH、Col-I、Col-III、ROS、AGEs、RAGE、NF-κB p65、ROS; 与抑制 AGEs/RAGE/NOX 有关	50
		丹皮多糖-2b	30、60、120 mg·kg <sup>-1</sup>	60 mg·kg <sup>-1</sup> STZ 诱导雄性 Wistar 大鼠糖尿病模型	↑: CK ↓: LDH、PcIII
糖尿病性 白内障	丹皮多糖-2b	30、60、120 mg·kg <sup>-1</sup>	30 mg·kg <sup>-1</sup> STZ 诱导雄性 SD 大鼠糖尿病模型	与抗氧化作用有关	53

BSA/MGO-牛血清白蛋白/丙酮醛 CFA-完全弗氏佐剂 HO-1-血红素加氧酶 1 CKIP-1-酪蛋白激酶 2 相互作用蛋白 1 Sirt1-沉默信息调节因子 1 SCr-血肌酐 PRO-尿蛋白 6-K-PGF1α-6-酮前列腺素 F1α GHb-糖基血红蛋白 GFR-肾小球滤过率 MALB-微量白蛋白尿 α-MG-α-微球蛋白 NAG-N-乙酰-β-D-葡萄糖苷酶 AST-谷氨酸氨基转移酶 PcIII-III型前胶原  
BSA/MGO-bovine serum albumin/methylglyoxal CFA-complete freunds adjuvant HO-1-heme oxygenase 1 CKIP-1-casein kinase 2 interacting protein-1 Sirt1-silent information regulation1 SCr-serum creatinine PRO-urine Protein 6-K-PGF1α-6-Keto-prostaglandin F1α GHb-glycosylated hemoglobin GFR-glomerular filtration rate MALB-microalbuminuria α-MG-α-microglobulin NAG-N-acety beta-D-glycosidase enzymes AST-aspartate aminotransferase PcIII-procollagen III

### 3 结语及展望

牡丹皮作为传统中药，在“消渴症”的治疗上已经得到长久的重视。随着中药现代化的推进，牡丹皮中许多活性成分已被证明可以通过多途径发挥降糖作用，包括改善胰岛素抵抗、抑制糖异生、保

护胰岛 B 细胞、促进糖原合成和抗氧化等。但仍有不足：(1) 牡丹皮活性成分的降糖研究主要集中在丹皮酚上，然而，其改善糖尿病的作用靶点和分子机制的研究不够深入；(2) 目前的研究只停留在动物和细胞实验上，欠缺临床研究，少有其体内过程

和安全性的报道, 尚未系统阐述牡丹皮活性成分的量-效-毒关系和成药性, 难以对其进行临床推广; (3) 牡丹皮中其他成分的降糖研究较少, 如黄酮类、鞣质、类固醇等, 未来可从其化学结构出发, 与已发现有降糖作用的活性成分对比, 探寻药效关系, 挖掘新的牡丹皮降糖活性成分; (4) 应考虑其生物利用度问题, 将中药药剂学和化学修饰的方法与现有研究结合或许能为该问题的解决提供便利。

糖尿病作为代谢性疾病, 发病机制复杂, 不能忽视其并发症的存在。牡丹皮活性成分可改善许多糖尿病并发症, 但目前以研究 DN 和血管病变为主, 糖尿病引发的脑病和骨质疏松的研究较少, 糖尿病周围神经病变、糖尿病生殖功能障碍等更是牡丹皮活性成分的研究盲区。此外, 牡丹皮在复方中的作用及机制同样重要。中医临床上, 牡丹皮多配伍成方使用, 牡丹皮发挥其改善糖尿病及其并发症作用的活性成分在复方中的含量及占比、药理作用及机制等需结合中医基础理论进一步探讨。

总之, 牡丹皮的许多活性成分已被证明对糖尿病及其并发症有重要作用, 有丰富的前期基础和广阔的研究前景, 未来可借助生物信息学进一步研究以丰富中药治疗糖尿病及其并发症的理论基础, 助力新药开发和临床应用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Rachdaoui N. Insulin: the friend and the foe in the development of type 2 diabetes mellitus [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1770.
- [2] International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas ninth edition 2021 [EB/OL]. [2021-02-18]. <https://diabetesatlas.org/>.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(9): 757-784.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(8): 668-695.
- [5] 丁辉, 沙颖, 呼兴华, 等. 国医大师吕仁和辨治消渴病用药规律探析 [J]. 陕西中医, 2021, 42(1): 99-102.
- [6] 梁志坚. 糖尿病肾病中医古籍文献方药规律挖掘研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [7] 王贵南. 《金匱要略》消渴病证治研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [8] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 179.
- [9] Wang Z Q, He C N, Peng Y, et al. Origins, phytochemistry, pharmacology, analytical methods and safety of *Cortex Moutan* (*Paeonia suffruticosa* Andrew): A systematic review [J]. *Molecules*, 2017, 22(6): 946.
- [10] Lau C H, Chan C M, Chan Y W, et al. Pharmacological investigations of the anti-diabetic effect of *Cortex Moutan* and its active component paeonol [J]. *Phytomedicine*, 2007, 14(11): 778-784.
- [11] Xu F T, Xiao H M, Liu R B, et al. Paeonol ameliorates glucose and lipid metabolism in experimental diabetes by activating Akt [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 261.
- [12] 欧叶涛. 牡丹皮有效成分丹皮酚的提取及其药理作用的研究 [D]. 秦皇岛: 燕山大学, 2015.
- [13] 殷莉, 乐智勇, 陈桂林, 等. 道地丹皮与非道地丹皮对 2 型糖尿病小鼠的作用研究 [J]. 数理医药学杂志, 2012, 25(3): 292-295.
- [14] 王松笛. 凤丹皮降血糖的活性成分研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2012.
- [15] Hong H, Wang Q M, Zhao Z P, et al. Studies on antidiabetic effects of *Cortex Moutan* polysaccharide-2b in type 2 diabetes mellitus rats [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2003, 38(4): 255-259.
- [16] 戴玲, 赵帆平, 沈业寿, 等. 丹皮多糖对  $\alpha$ -葡萄糖苷酶作用的影响 [J]. 生物学杂志, 2006, 23(2): 23-24.
- [17] 赵帆平, 何正祥, 刘祚军, 等. 丹皮多糖-2b 对肾上腺素模型小鼠降血糖作用研究 [J]. 生物学杂志, 2003, 20(5): 18-20.
- [18] Ha D T, Tuan D T, Thu N B, et al. Palbinone and triterpenes from *Moutan Cortex* (*Paeonia suffruticosa*, Paeoniaceae) stimulate glucose uptake and glycogen synthesis via activation of AMPK in insulin-resistant human HepG2 cells [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19(19): 5556-5559.
- [19] Ha D T, Trung T N, Hien T T, et al. Selected compounds derived from *Moutan Cortex* stimulated glucose uptake and glycogen synthesis via AMPK activation in human HepG2 cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 131(2): 417-424.
- [20] 翟春梅, 孟祥瑛, 付敬菊, 等. 牡丹皮的现代药学研究进展 [J]. 中医药信息, 2020, 37(1): 109-114.
- [21] 梅俏, 魏伟, 许建明, 等. 丹皮总苷对化学性肝损伤保护作用机制 [J]. 中国药理学通报, 1999, 15(2): 84-86.
- [22] Jia Q, Yang R, Liu X F, et al. Genistein attenuates renal fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(1): 423-431.
- [23] Sun Z Q, Ma Y L, Chen F, et al. miR-133b and miR-199b knockdown attenuate TGF- $\beta$ 1-induced epithelial to mesenchymal transition and renal fibrosis by targeting SIRT1 in diabetic nephropathy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 837: 96-104.
- [24] Wang J, Zhang Q B, Li S, et al. Low molecular weight fucoidan alleviates diabetic nephropathy by binding fibronectin and inhibiting ECM-receptor interaction in human renal mesangial cells [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 150: 304-314.

- [25] 单美玲, 石丽君. 肾纤维化进程中的关键信号通路研究进展 [J]. 生命科学, 2021, 33(9): 1177-1187.
- [26] Hara T, Yoshida E, Fujiwara Y, *et al.* Transforming growth factor- $\beta$ 1 modulates the expression of syndecan-4 in cultured vascular endothelial cells in a biphasic manner [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(8): 2009-2017.
- [27] Wathsara H P T, Weeratunge H D, Mubarak M N A, *et al.* *In vitro* antioxidant and antidiabetic potentials of *Syzygium caryophyllatum* L. Alston [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 9529042.
- [28] 戴国英, 吕兴, 许惠琴, 等. 马钱苷对糖基化终末产物致肾系膜细胞内质网应激的保护作用机制 [J]. 中草药, 2016, 47(21): 3848-3853.
- [29] 张蕾, 邹叶子, 公文艳, 等. 丹皮酚激活 CKIP-1 对高糖诱导的肾小球系膜细胞纤维化的影响 [J]. 中国药理学通报, 2018, 34(5): 645-650.
- [30] Zhang L, Chen Z Q, Gong W Y, *et al.* Paeonol ameliorates diabetic renal fibrosis through promoting the activation of the Nrf2/ARE pathway via up-regulating Sirt1 [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 512.
- [31] 陈娟, 章丽, 张明华, 等. 牡丹皮体外抑制 AGEs 生成及活性成分筛选研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(5): 891-897.
- [32] Zhang M H, Feng L, Gu J F, *et al.* The attenuation of *Moutan Cortex* on oxidative stress for renal injury in AGEs-induced mesangial cell dysfunction and streptozotocin-induced diabetic nephropathy rats [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 463815.
- [33] Zhang M H, Feng L, Zhu M M, *et al.* The anti-inflammation effect of *Moutan Cortex* on advanced glycation end products-induced rat mesangial cells dysfunction and high-glucose-fat diet and streptozotocin-induced diabetic nephropathy rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 151(1): 591-600.
- [34] Chen J, Hou X F, Wang G, *et al.* Terpene glycoside component from *Moutan Cortex* ameliorates diabetic nephropathy by regulating endoplasmic reticulum stress-related inflammatory responses [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 193: 433-444.
- [35] 张萌, 杨立诚, 陈娟, 等. 牡丹皮多糖组分对糖尿病肾病大鼠肾脏损伤的保护作用研究 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(3): 713-720.
- [36] 陈娟, 张明华, 章丽, 等. 牡丹皮苷/酚组分对糖尿病肾病大鼠肾脏损伤的保护作用及其机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(11): 1990-1998.
- [37] 俞浩, 沈业寿, 刘海鹏. 丹皮多糖-2b 对糖尿病肾病大鼠肾脏保护作用及机制的研究 [J]. 中国中医药科技, 2006, 13(3): 177-178.
- [38] 俞浩, 沈业寿, 刘海鹏. 丹皮多糖-2b 对糖尿病肾病大鼠血脂及过氧化损伤的影响 [J]. 中国中医药科技, 2006, 13(3): 180-181.
- [39] 俞浩, 沈业寿, 刘海鹏. 丹皮多糖-2b 对糖尿病肾病大鼠血糖及肾功能的影响 [J]. 中国中医药科技, 2006, 13(3): 179-180.
- [40] 俞浩, 刘海鹏. 丹皮多糖-2b 对大鼠早期糖尿病肾病的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(2): 36-38.
- [41] Yang S B, Zheng Y, Hou X H. Lipoxin A4 restores oxidative stress-induced vascular endothelial cell injury and thrombosis-related factor expression by its receptor-mediated activation of Nrf2-HO-1 axis [J]. *Cell Signal*, 2019, 60: 146-153.
- [42] Dhaun N, Webb D J. Endothelins in cardiovascular biology and therapeutics [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(8): 491-502.
- [43] Mahdi A, Kövamees O, Checa A, *et al.* Arginase inhibition improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus despite intensive glucose-lowering therapy [J]. *J Intern Med*, 2018, 284(4): 388-398.
- [44] Ciobanu D M, Mircea P A, Bala C, *et al.* Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) associates with 24-hour ambulatory blood pressure variability in type 2 diabetes and controls [J]. *Cytokine*, 2019, 116: 134-138.
- [45] 闵存云, 刘和强, 詹锋, 等. 丹皮酚对糖尿病大鼠血管内皮细胞的保护作用 [J]. 中药材, 2009, 32(4): 564-567.
- [46] 韩冰, 王坚, 朱荃. 丹皮酚等对 AGEs 抑制人脐静脉内皮细胞增殖的影响 [J]. 中医药学刊, 2002, 20(5): 681-687.
- [47] 张旂, 李明昌. 丹皮酚的药理作用及机制 [J]. 中医药信息, 2006, 23(2): 21-23.
- [48] Wang Z Y, Zhu Y F, Zhang Y H, *et al.* Protective effects of AS-IV on diabetic cardiomyopathy by improving myocardial lipid metabolism in rat models of T2DM [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110081.
- [49] Jin L Y, Zhang J Y, Deng Z H, *et al.* Mesenchymal stem cells ameliorate myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy via the secretion of prostaglandin E2 [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 122.
- [50] 赵亚男. 丹皮酚对大鼠糖尿病心肌病的保护作用及其氧化应激信号转导机制研究 [D]. 承德: 承德医学院, 2019.
- [51] 俞浩, 刘海鹏, 刘德义, 等. 丹皮多糖-2b 对糖尿病大鼠心肌病变的保护作用 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12(5): 389-391.
- [52] Cvitkovic K, Sesar A, Sesar I, *et al.* Concentrations of selected cytokines and vascular endothelial growth factor in aqueous humor and serum of diabetic patients [J]. *Semin Ophthalmol*, 2020, 35(2): 126-133.
- [53] 赵根海, 沈业寿, 马金宝, 等. 丹皮多糖-2b 对大鼠糖尿病性白内障防治作用研究 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32(19): 2036-2039.

[责任编辑 崔艳丽]