

地黄治疗 2 型糖尿病作用机制的研究进展

田文国^{1,2}, 刘毅^{2,3,4}, 盖晓红^{2,3,4}, 王春芳^{1,2}, 任涛^{2,3,4}, 陈金鹏^{2,3,4*}, 田成旺^{2,3,4*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 天津药物研究院, 天津 300462

3. 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300462

4. 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300462

摘要: 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种常见的由多因素共同导致的慢性代谢紊乱疾病。随着我国老龄化的加剧以及不健康的生活方式, T2DM 发病率持续升高并趋于年轻化。地黄是传统的常用大宗药材之一, 近年来发现地黄在治疗 T2DM 及其并发症方面疗效显著。通过查阅近年来国内外有关地黄治疗 T2DM 作用机制的相关文献, 对地黄单味药材及其有效成分和含地黄的中药复方通过改善胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能受损、基因、氧化应激、炎症反应以及肠道菌群失衡等方式治疗 T2DM 的研究进展进行综述, 以期为地黄治疗 T2DM 的临床应用提供实验依据与理论参考。

关键词: 2 型糖尿病; 地黄; 药效成分; 复方; 作用机制

中图分类号: R282.710.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2022)23-7575-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.23.029

Research progress on mechanism of *Rehmanniae Radix* in treatment of type 2 diabetes mellitus

TIAN Wen-guo^{1,2}, LIU Yi^{2,3,4}, GAI Xiao-hong^{2,3,4}, WANG Chun-fang^{1,2}, REN Tao^{2,3,4}, CHEN Jin-peng^{2,3,4}, TIAN Cheng-wang^{2,3,4}

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

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300462, China

3. Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Medicine, Tianjin 300462, China

4. State Key Laboratory of Drug Delivery and Pharmacokinetics, Tianjin 300462, China

Abstract: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a common chronic metabolic disorder caused by multiple factors. With the increasing aging in China and unhealthy lifestyle, the morbidity of T2DM continues to increase and tends to be younger. Dihuang (*Rehmanniae Radix*) is one of the traditional bulk Chinese medicines. In recent years, it has been found that *Rehmanniae Radix* has remarkable efficacy in the treatment of T2DM and its complications. In this paper, by reviewing the relevant literatures on the mechanism of *Rehmanniae Radix* in treatment of T2DM at home and abroad in recent years, research progress on treatment of T2DM by *Rehmanniae Radix* and its effective ingredients and prescription containing *Rehmanniae Radix* through improving insulin resistance, impairing islet β cell function, genetic, oxidative stress, inflammatory response and imbalance of intestinal flora were reviewed, which can provide experimental basis and theoretical reference for the clinical application of *Rehmanniae Radix* in the treatment of T2DM.

Key words: type 2 diabetes mellitus; *Rehmanniae Radix*; effective ingredients; compound; mechanism

糖尿病是以慢性高血糖为特征, 由遗传和环境 性代谢性疾病^[1]。随着人们生活水平的提高, 糖尿病 因素相互作用导致的糖、蛋白和脂质代谢紊乱的慢 病的患病人数呈逐年增加趋势, 已经被列为继肿瘤、

收稿日期: 2022-07-01

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金资助项目 (82003936); 中医药国际合作专项 (0610-2140NF020630); 释药技术与药代动力学国家重点实验室 (天津药物研究院) 开放课题资助项目 (010161003)

作者简介: 田文国, 硕士研究生, 研究方向为药物分析与质量标志物。E-mail: tian_wen_guo@163.com

*通信作者: 陈金鹏, 博士, 助理研究员, 主要从事中药新药研发及中药质量标准、药效物质基础研究。E-mail: chenjp@tjpr.com

田成旺, 博士, 研究员, 主要从事中药新药研发及中药质量标准、药效物质基础研究。E-mail: tiancw@tjpr.com

心血管疾病之后的第 3 大致死性疾病^[2]。据国际糖尿病联盟(international diabetes federation, IDF)2021 年统计,全球成年糖尿病患者数为 5.37 亿,并且预计到 2045 年,全球糖尿病患者人数预计将达到 7.84 亿^[3]。根据世界卫生组织及 IDF 专家组建议,糖尿病可以分为 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)、T2DM、妊娠糖尿病及其他特殊类型糖尿病 4 类,其中 T2DM 占糖尿病患者人数 90%以上^[4]。T2DM 患者血糖如果控制不佳,会诱发多种并发症,如大血管病变(脑血管、外周血管)^[5]、微血管病变(肾脏、视网膜)、神经病变^[6]及银屑病^[7]等,严重危及了患者健康和生命安全。T2DM 病因复杂,其机制主要涉及胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、胰岛 β 细胞功能受损、基因、氧化应激、炎症反应以及肠道菌群失衡等。

目前治疗 T2DM 主要有注射胰岛素和口服降糖药物等方式,口服降糖药物包括双胍类(二甲双胍等)、磺脲类(格列吡嗪等)、 α -糖苷酶抑制剂(阿卡波糖等)、格列奈类(瑞格列奈等)、噻唑烷二酮类(罗格列酮等)等。虽然化学药治疗 T2DM 见效快,但药物作用靶点单一,长期服用易引发酮酸中毒、出现继发性失效、肝肾慢性损伤及胃肠道消化不良等不良反应,因此迫切需要寻找更加合适的降糖药物。中医传承发展几千年,论治疾病能够从整体出发,综合调理人体气血阴阳,可有效防治疾病,在治疗糖尿病方面具有独到的见解。糖尿病在中医中属“消渴”的范畴,中医认为情志不畅、饮食不节为其主要病机,历代中医名家在“消渴症”的治疗过程中积累了大量的宝贵经验,主张以滋补肝肾、益气养阴为治疗原则。中药复杂多样的成分可发挥协同作用,代表传统的联合治疗模式^[8-10]。从中药中开发 T2DM 治疗药物,具有疗效确切、成本低等优点。

地黄为玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch. 的新鲜或干燥块根,地黄性寒,味甘、苦,归心、肝、肾经,具有清热凉血、养阴生津的功效,适用于舌绛烦渴等^[11],其始载于《神农本草经》,被列为上品,是我国常用的大宗药材之一,因其不良反应小、能显著改善 T2DM 临床症状等优点而得到了广泛的应用,与人参、栝楼、葛根共称为中药治疗“消渴症”之四大圣药^[12],已有上千年的用药历史。地黄根据其炮制方法的不同,可分为鲜地黄、生地黄、熟地黄和地黄炭,而地黄中含量较高的环烯醚萜单糖苷梓醇、地黄低聚糖和地黄多糖抗

T2DM 药理作用已成为研究热点。本文从地黄单味药材、有效成分和地黄复方等层面阐述其治疗 T2DM 的作用机制,以期地黄治疗 T2DM 临床应用提供实验依据与理论参考。

1 单味药材

地黄为传统的大宗药材,现代研究表明,地黄对心血管疾病^[13]、骨质疏松^[14]和白细胞减少症^[15]等疾病有显著疗效。孟祥龙等^[16]建立高脂饮食并链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导 T2DM 小鼠模型,研究发现小鼠 ig 生地黄低、高(5、15 g/kg)、熟地黄低、高(5、15 g/kg)剂量 4 周后,Western blotting 测定显示,与模型组相比,小鼠胰腺、肾脏、肝脏中核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、Nod 样受体蛋白 3(Nod-like receptor protein 3, NLRP3)水平显著降低,腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)、磷酸化 AMPK(phosphorylation AMPK, p-AMPK)的表达水平明显升高,由此推测其改善 T2DM 的机制可能为生、熟地黄通过升高 p-AMPK/AMPK 的表达水平以减少 NF- κ B 的活化,进而控制 NLRP3 炎症小体活化介导的炎症反应。核因子-E2 相关因子(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)是一种重要的转录因子,参与胰岛素信号系统和炎症信号调节,当氧化应激激活时, Nrf2 系统可以从细胞质转移到细胞核,并开始调控抗氧化酶的表达,与 IR 密切相关,是人体中一种重要的保护机制^[17]。Ren 等^[18]研究地黄水提物对百草枯诱导的 IR 型糖尿病大鼠抗氧化系统 Nrf2 的影响,研究表明,对小鼠 ig 地黄水提液(1.2 g/kg)连续 1 周,能有效改善百草枯诱导的小鼠糖代谢紊乱,其机制可能为激活 Nrf2 水平,增强胰岛素信号系统传导,进而改善 IR。糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是 T2DM 的一种常见的并发症,长期糖代谢紊乱可激活肾素-血管紧张素系统,增加肾小球滤过率和肾体积,造成肾组织微血管病变,严重影响糖尿病患者的生存质量^[19]。此外,还有研究表明地黄还可通过抗氧化作用减轻 DN 大鼠肾组织病变^[20]。

2 有效成分

迄今为止,从鲜地黄、生地黄、熟地黄、地黄叶及地黄愈伤组织中,共分离鉴定出化合物 200 余种,主要包括环烯醚萜类、紫罗兰酮类、苯乙醇类及糖类等^[21]。现代药理学研究证明地黄中环烯醚萜苷类的代表性成分梓醇、低聚糖、多糖是地黄治疗

T2DM 的主要有效成分。

2.1 梓醇

梓醇是一种不稳定的环烯醚萜单糖苷,在鲜地黄中含量最多,经加工炮制后含量大幅下降。梓醇作为地黄的主要活性成分之一,体内外药理研究表明其具有抗炎^[22]、抗肿瘤^[23]、抗氧化^[24]等多种药理作用。Bhattamisra 等^[25]使用 PubMed 和 Science Direct 等多种搜索引擎检索包含梓醇、T1DM、T2DM 和糖尿病并发症等关键词的相关文献,检索结果表明梓醇可通过抗氧化、改善线粒体功能、抗炎、抗凋亡和抗纤维化等途径改善糖尿病及其并发症。磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 通路在胰岛素信号通路中起重要作用,被认为是糖异生和糖原合成的关键调控因子^[26-27],并且 IR 常与 PI3K/Akt 通路抑制有关^[28]。还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase type 4, NOX4) 可介导氧化应激,AMPK 可激活 PI3K/Akt 信号通路。Yan 等^[29]采用高脂饮食联合 ip STZ 诱导 C57BL/6J 小鼠建立 T2DM 模型,研究梓醇 (0.1、0.2 g/kg) 对 T2DM IR 的治疗作用,结果表明,与模型组相比,给药组可显著改善小鼠肝脏 NOX4 介导的氧化应激,激活 AMPK 和 PI3K/Akt 通路,综上所述梓醇可通过 AMPK/NOX4/PI3K/Akt 通路改善 T2DM 小鼠的 IR。Zhou 等^[30]通过研究梓醇对高脂饮食诱导小鼠 IR 和脂肪组织炎症的影响,实验表明,ig 梓醇 (0.1 g/kg) 连续 4 周,小鼠脂肪组织中 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和 NF- κ B 下降,巨噬细胞对脂肪组织的浸润显著减少,而且小鼠空腹血糖、糖耐量和胰岛素耐受性明显改善,而 JNK 和 NF- κ B 信号通路是参与脂肪组织炎症和 IR 的关键信号通路,提示梓醇可能通过抑制 JNK 和 NF- κ B 信号通路,减轻炎症反应,从而改善 T2DM 病症。此外,还有研究表明梓醇可通过抑制活性氧的产生和 NF- κ B 活性来抑制晚期糖基化终末产物介导的炎症反应进而影响 T2DM 病情发展^[31],并且还有研究报道梓醇可通过抗氧化作用改善 DN 病症^[32]。

2.2 地黄低聚糖

低聚糖又称寡糖,一般由 2~10 个单糖分子以糖苷键连接而成的糖。大量实验表明,地黄低聚糖具有保护神经元^[33]、改善高血脂及保护肝脏组织^[34]等作用。王晓莉等^[35]观察地黄低聚糖对四氧嘧啶糖

尿病大鼠的降糖作用和对肠道菌群的影响,与模型组相比,给药组 ig 地黄低聚糖 (0.2 g/kg) 连续给药 2 周后,结果表明给药组大鼠血糖降低,肝糖原含量增加,肠道菌群中双歧杆菌类杆菌、乳杆菌等优势菌群的数量明显增多,提示地黄低聚糖可能通过调节机体整体功能,改善菌群失调状况,进而改善糖 T2DM。Chiu 等^[36]研究发现 ig 熟地黄低聚糖 (0.1 g/kg) 可降低雄性正常 ICR 小鼠肠道 α -葡萄糖苷酶活及 db/db T2DM 小鼠糖耐量,并且体外研究发现熟地黄低聚糖还可抑制大鼠肝癌 H4IIE 细胞磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶基因表达从而抑制糖异生,提示熟地黄低聚糖可开发为 α -葡萄糖苷酶抑制药物。刘景龙^[37]通过实验研究地黄低聚糖 (0.1、0.2 g/kg) 对高脂饮食加小剂量 STZ 联合诱导的 T2DM 模型大鼠的降血糖作用,实验表明,连续给予地黄低聚糖 4 周后,可增加 T2DM 大鼠体质量、葡萄糖激酶 (glucokinase, GK) 活性及基因表达量,降低其空腹血糖值、葡萄糖-6-磷酸酶 (glucose-6-phosphatase, G-6-pase) 活性及基因表达量^[37-38]。GK 可介导葡萄糖诱导胰岛素释放反应的幅度,控制肝细胞对葡萄糖的摄取利用,G-6-pase 是催化葡萄糖-6-磷酸水解为葡萄糖的关键酶。由此提示地黄低聚糖改善 T2DM 机制可能为其通过提高 T2DM 大鼠 GK 活性及基因表达,降低 G-6-pase 活性及基因表达,进而发挥 IR。此外,还有研究表明,地黄低聚糖还可通过多靶点重建神经内分泌免疫,进而稳定 T2DM 患者血糖^[39]。

2.3 地黄多糖

多糖一般指超过 10 个单糖分子以糖苷键连接而成的聚合糖高分子碳水化合物。研究表明地黄多糖具有改善骨质疏松^[40]、抗焦虑^[41]、增强免疫^[42]等作用。蔡春沉等^[43]研究表明,采用 ip STZ 联合高脂高糖喂养诱导肥胖型 T2DM 大鼠模型,连续 ip 地黄多糖低、中、高 (10、20、30 mg/kg) 剂量 4 周,结果表明,各给药组血清中的胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)、葡萄糖依赖性促胰岛素释放肽 (glucose-dependent insulintropic peptide, GIP) 水平有所升高,GLP-1 及 GIP 可促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素,提示地黄多糖可通过改善胰岛 β 细胞功能,促进胰岛素分泌,进而发挥治疗 T2DM 的作用。赵平鸽等^[44]探讨地黄多糖对四氧嘧啶诱导的导致胰岛 β 细胞功能障碍小鼠的降血糖作用,实验表明,ig 地黄多糖 (0.3 g/kg) 连续 4 周,能够降低糖尿病小鼠血糖水平,改善血脂紊乱,提

示其作用机制可能为地黄多糖对糖尿病小鼠胰岛 β 细胞具有一定的修复作用。Wnt 信号通路是糖尿病、骨质疏松发病的共同因素，有研究表明地黄多糖可改善 T2DM 大鼠骨代谢，发挥抗骨质疏松作用，其机制可能与 Wnt 通路激活有关^[45]。过氧化物酶增殖物激活受体（peroxisome proliferators-activated receptor, PPAR）是一类配体激活的核转录因子，其亚型之一 PPAR- γ 在降低血糖过程中发挥重要作用，研究发现地黄多糖还可通过激活 PPAR- γ 信号通路治疗 DN 病症^[46]。

2.4 地黄总苷

Wnt/ β -连环蛋白（ β -catenin）信号通路在细胞分

化、黏附、存活、凋亡等方面发挥重要作用，参与肾小球细胞增殖和肾纤维化，影响 DN 的发生发展，而转化生长因子- $\beta 1$ （transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$ ）也可调节细胞的生长和分化。Dai 等^[47]利用 ip 小剂量 STZ 和高脂饮食加上 5%葡萄糖饮用水建立 DN 大鼠模型，结果表明，ig 地黄总苷低、高（4.3、7.2 g/kg）剂量组可有效降低 Wnt、 β -catenin、TGF- $\beta 1$ 蛋白表达，进而改善 DN 大鼠肾组织病变，提示地黄总苷可通过抑制 TGF- $\beta 1$ 和 Wnt/ β -catenin 信号通路治疗 DN。

综上，地黄及其有效成分治疗 T2DM 的作用机制见图 1。

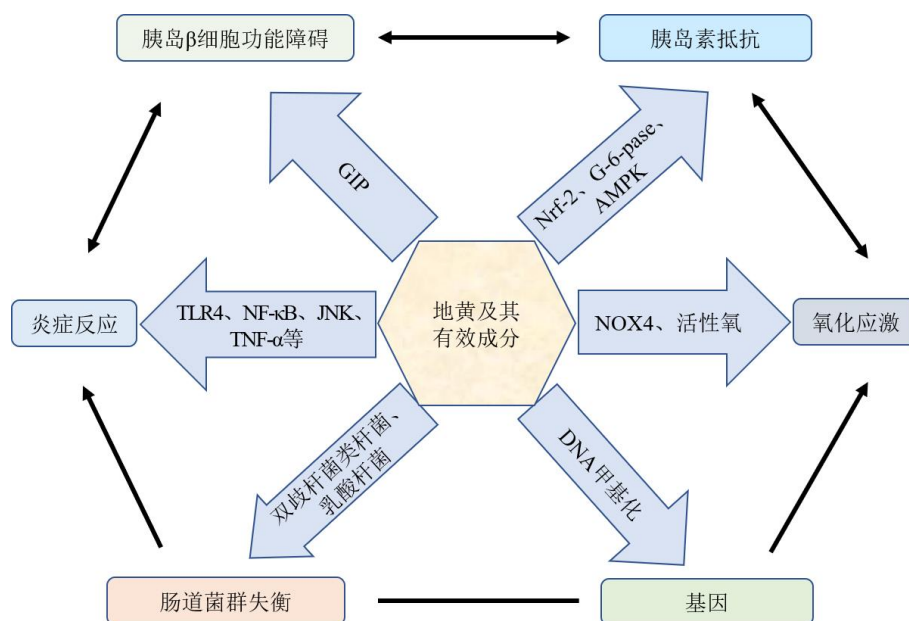


图 1 地黄及其有效成分治疗 T2DM 的作用机制

Fig. 1 Mechanisms of *Rehmanniae Radix* and its effective components in treatment of T2DM

3 含地黄的中药复方

含地黄的中药复方已在 T2DM 长期治疗中取得不错的临床疗效，因此从含地黄的中药复方中找寻 T2DM 的治疗药物，已成为 T2DM 药物研发的热点。

3.1 六味地黄汤/丸

六味地黄汤/丸是治疗肾阴不足消渴症的基本方，药物组成为熟地黄、山茱萸、山药、泽泻、牡丹皮、茯苓。目前对六味地黄汤/丸药理作用取得了诸多研究进展，发现其具有降血压、调血脂、降血糖等药理作用。宋志龙等^[48]利用网络药理学筛选出六味地黄丸环烯醚萜类、有机酸类化合物 37 个与 T2DM 作用靶点相关，这些靶点通路包括 IR、炎症、

氧化应激等，提示六味地黄丸可能是通过改善 IR、抗炎、抑制氧化应激通路来实现治疗 T2DM 作用。Dai 等^[49]通过高糖高脂饮食结合小剂量 STZ 建立 T2DM 大鼠模型，探讨六味地黄汤对 T2DM 大鼠 IR PI3K/Akt 信号通路的影响及 IR 在 T2DM 中作用的潜在分子机制，ig 六味地黄汤（6.75 g/kg）30 d 后，苏木精-伊红染色法染色显示给药组 T2DM 大鼠肝细胞肿胀、脂肪变性、坏死等症状减轻。Western blotting 检测 PI3K、Akt 蛋白表达水平升高，提示六味地黄汤可通过提高胰岛素敏感性，减轻肝组织病变，起到恢复 T2DM IR 所致的肝损伤。有研究表明，六味地黄汤可通过促进抗氧化防御系统的功能，抑制神经元凋亡，增加神经营养因子，改善 T2DM

病症及其脑性病变^[50]。此外,还有研究发现,六味地黄丸还可通过降低血清炎症因子白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),进而调节 T2DM 患者血糖水平^[51]。

3.2 肾气丸

肾气丸包括干地黄、山药、山茱萸、泽泻、茯苓、牡丹皮、桂枝和附子共 8 味中药,是中医治疗糖尿病阴阳两虚证型的首选方剂。吴治彦等^[52]研究肾气丸治疗糖尿病及其并发症疗效的 Meta 分析发现,以肾气丸为主方治疗糖尿病及其并发症时,在一定程度上,较常规化学药更加有效。徐锋等^[53]基于网络药理学研究筛选得到肾气丸中包括熊果酸、槲皮素、地黄苷 A、 β -谷甾醇及梓醇等 100 个活性成分可通过调节 IR、T2DM 信号通路、胰岛素信号通路等通路来发挥其抗糖尿病作用,其机制涉及到调控基因的转录、抗细胞凋亡、抑制炎症等。此外,还有研究表明,肾气丸可通过上调 PI3K、Akt 及 p-Akt 蛋白表达,进而发挥治疗 T2DM 作用^[54]。

3.3 当归六黄汤

当归六黄汤由当归、生地黄、熟地黄、黄芩、黄连、黄柏、黄芪组成,可应用于糖尿病和一些自身免疫性疾病的治疗。彭修娟等^[55]利用网络药理预测了当归六黄汤治疗糖尿病的潜在作用机制,共筛选出挥发油、黄酮类、皂苷类成分潜在活性成分 70 个,可作用于内分泌系统、神经系统、核苷酸代谢等与糖尿病相关的富集通路。而且有研究表明,当归六黄汤可以通过抑制 PI3K/Akt 通路的活化,上调过氧化物酶体增殖物激活受体- γ 蛋白和基因的表达,发挥抗 IR 作用,从而起到治疗 T2DM 的效果^[56]。此外,还有研究发现当归六黄汤具有保护和修复胰岛 β 细胞的作用^[57]。

3.4 千金黄连方

千金黄连方首载于孙思邈的中医名著《备急千金要方》,由黄连和生地黄组成。该方是治疗消渴病的名方,2 药合用具有滋阴清热之功效。药理实验表明,其主要成分小檗碱、梓醇及其配伍均能增加葡萄糖消耗和转运,改善 IR^[58]。侯衍豹等^[59]采用 T2DM 模型动物 db/db 小鼠观察千金黄连方对其血糖的影响,研究结果表明千金黄连方临床等效剂量 (13 g/kg) ig 给药,连续给药 84 d,能显著降低 db/db 小鼠空腹血糖,改善糖耐量异常及增强胰岛素敏感性,显著减少腹部脂肪系数,并且实验还表明千金

黄连方改善 IR、增加胰岛素敏感性的作用强于二甲双胍和金芪降糖片。另有研究表明,千金黄连丸能显著改善 T2DM 大鼠“三多一少”症状,改善 IR^[60],增加超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活力,降低丙二醛含量,提高 T2DM 大鼠抗氧化应激能力及减少 T2DM 大鼠胰岛 β 细胞的损伤^[61]。此外,还有研究发现千金黄连丸提取物能通过促进肝糖原的合成,抑制糖尿病大鼠肠道二糖酶活性来治疗 T2DM^[62]。以上报道表明千金黄连方有极大的研究开发价值,对于开发治疗 T2DM 中药具有重大意义。

3.5 知柏地黄汤

知柏地黄汤含知母、黄柏、熟地黄、山萸肉、山药、泽泻、丹皮、茯苓 8 味药材,具有益气养阴等功效。临床研究表明知柏地黄汤可用于治疗阴虚火旺密切相关的 T2DM,能起到缓解葡萄糖毒性,改善机体 IR 状态^[63]。伍启华^[64]探讨知柏地黄汤对 T2DM 大鼠糖脂代谢紊乱的调节作用及可能机制,利用高脂高糖饮食喂养联合 ip STZ 方法建立 T2DM 大鼠模型,结果表明,与模型组相比,连续 ig 知柏地黄汤 (3.8 g/kg) 8 周,生化检测血清总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 降低,高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 升高,ELISA 检测表明血清 TNF- α 、单核细胞趋化因子-1、IL-6、丙二醛降低,谷胱甘肽过氧化物酶、SOD 的水平升高,提示知柏地黄汤可改善 T2DM 大鼠的糖脂代谢紊乱,其机制可能与抗炎和抑制氧化应激有关。钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2) 主要分布在肾脏的近曲小管,抑制 SGLT2 可阻断重吸收葡萄糖,发挥降血糖的作用。有研究显示知柏地黄汤还可通过下调 SGLT2 蛋白的表达,从而改善 T2DM 患者糖脂代谢及肾脏功能^[65]。

3.6 玉泉丸

玉泉丸是由葛根、麦冬、地黄、五味子、天花粉和甘草组成的现代制剂浓缩丸,在临床上主要用于治疗气阴两虚型 T2DM,具有低不良反应、作用效果缓和持久^[66]、安全性高^[67]等特点。王大庆^[68]利用雄性 Wistar 大鼠饲以高糖高脂饲料联合 STZ 建立 T2DM 模型,ig 玉泉丸 (4、8、12 g/kg) 连续给药 8 周,生化指标检测显示,各给药组均能不同程度地降低 T2DM 大鼠血清总胆固醇、三酰甘油、

LDL-C, 升高血清胰岛素及 HDL-C, 表明其可改善 T2DM 血脂紊乱。此外, 还有研究发现, 玉泉丸还可通过降低 T2DM 患者 TNF- α 、IL-6 等细胞炎症因子, 进而改善 T2DM 患者病症^[69]。

3.7 消渴丸

消渴丸是由“玉泉散”和“消渴方”化裁, 含地黄、五味子、黄芪、山药、葛根、天花粉、玉米须 7 味中药, 再加入格列本脲而制成的中西复方制剂, 因其治疗效果确切、经济实惠、不良反应少, 已经成为气阴两虚的 T2DM 患者常用的药物之一^[70]。研究表明, 消渴丸临床应用于 T2DM 患者中, 有助于降低患者血糖, 减低血脂及炎症因子水平及改善患者糖脂代谢水平, 可获得较高的近期疗效^[71]。耿春贤等^[72]研究发现连续 ig 消渴丸 (2.8 g/kg) 24 周, 可降低 Goto-Kakizaki 大鼠 LDL-C、升高 HDL-

C 的含量, 表明消渴丸对调节脂代谢紊乱、保护胰岛功能具有积极作用。此外, 还有研究发现消渴丸中药成分对大鼠小肠黏膜 α -葡萄糖苷酶具有一定抑制作用, 提示其具有开发为 α -葡萄糖苷酶抑制剂药物的潜力^[73]。除上述复方外, 近年来还有其他含地黄的中药复方对 T2DM 也具有较好的疗效, 详见表 1。

4 结语

T2DM 是一种常见的由多因素共同导致的慢性代谢紊乱性疾病, 其病理改变是由胰岛素分泌相对不足而导致的糖、脂肪、蛋白质、维生素、电解质等代谢紊乱引起的。随着中国老龄化的发展, 以及不健康生活方式的增多, T2DM 发病率持续升高并趋于年轻化。T2DM 及其并发症 DN、糖尿病脑病、糖尿病足等严重影响着患者的生存和生活质量, 如

表 1 含地黄的中药复方及其治疗 T2DM 的作用机制

Table 1 Mechanisms of TCM compound containing *Rehmanniae Radix* in treatment of T2DM

复方	主要组成	模型动物/患者	生物效应	作用机制	文献
滋脾饮	生黄芪、生地、山药、山茱萸、生猪胰腺	高糖高脂饲料加单次 ip STZ 的雄性 SD 大鼠	大鼠胰腺组织中 JNK $\downarrow$ 、胰岛素受体底物 1 蛋白的磷酸化程度 $\downarrow$ 、Akt 蛋白的磷酸化程度 $\uparrow$	抑制 JNK 信号通路的激活, 降低 JNK、IRS-1 蛋白磷酸化和上调 Akt 蛋白磷酸化	74
祛胰抵方	生黄芪、西洋参、生地、苍术、茯苓、玄参、黄精等	高脂饲料加 ip STZ 的雄性 Wistar 大鼠	血清 TNF- α $\downarrow$	降低 TNF- α 含量, 改善炎症反应及 IR	75
糖肾方	黄芪、卫矛、生地、枳壳、山茱萸、大黄、三七	高脂饲料加 ip STZ 的雄性 Wistar 大鼠; DN 患者	大鼠肝组织匀浆中 SOD $\uparrow$ 、过氧化氢酶 $\uparrow$ 、维生素 E $\uparrow$, 一氧化氮 $\downarrow$ 、一氧化氮合酶 $\downarrow$; DN 患者半胱氨酸 $\downarrow$ 、半胱氨酸 $\downarrow$ 、腺苷甲硫氨酸 $\downarrow$ 、腺苷同型半胱氨酸 $\downarrow$, 甲硫氨酸 $\uparrow$ 、谷胱甘肽 $\uparrow$ 、半胱氨酸甘氨酸 $\uparrow$	清除脂质过氧化物, 改善肝组织氧化应激水平; 改善体内低甲基化以及氧化应激水平	76-77
鲫鱼复方	鲫鱼、山药、枸杞、地黄	高脂饮食联合 ip STZ 的雄性 BALB/c 小鼠	小鼠血清总胆固醇 $\downarrow$ 、三酰甘油 $\downarrow$	增强胰岛素敏感性、降低氧化应激	78
参芪降糖颗粒	人参(茎叶)、皂苷、黄芪、五味子、山药、地黄等	T2DM 患者	GLP-1 $\downarrow$ 、C-反应蛋白 $\downarrow$	改善 IR	79
降糖消渴颗粒	丹参、生地黄、黄连、茯苓、山茱萸、生晒参等	高脂饮食的雄性 KKAY 小鼠	小鼠血清天门冬氨酸氨基转移酶 $\downarrow$ 、 γ -谷氨酰转肽酶 $\downarrow$ 、丙二醛 $\downarrow$, SOD $\uparrow$	增强肝细胞抗氧化能力	80
黄芪汤	黄芪、茯苓、瓜蒌根、生地黄、北五味子、炙甘草等	单次 ip STZ 的雄性 Wistar 大鼠	大鼠血清 SOD $\uparrow$ 、谷胱甘肽过氧化物酶 $\uparrow$, PPAR- γ $\downarrow$	抑制氧化应激	81

“ $\uparrow$ ”表示显著升高, “ $\downarrow$ ”表示显著降低

“ $\uparrow$ ” indicates the significant increase, “ $\downarrow$ ” indicates the significant decrease

何有效防治 T2DM，延缓其发生发展，改善预后和减少致残率及病死率，提供更有效更安全的治疗方案已经成为亟待解决的难题。但由于 T2DM 发病机制复杂，其发病机制尚未被完全阐明，目前机制主要指向 IR、胰岛 β 细胞功能受损、基因、氧化应激、炎症反应以及肠道菌群失衡等方面，T2DM 发病机制的绝对复杂性意味着用任何统一、简洁、直接的机制来理解 T2DM 都可能是不全面的。磺脲类药物、双胍类药物、 α -糖苷酶抑制药物等多为化学合成药，具有疗效迅速、服用方便等优势，但因其作用靶点单一，易产生耐药性，患者在使用一段时间后必须更换药物品种，才能维持疗效，最终导致患者只能依赖注射胰岛素进行治疗。中医药治疗疾病是在辨证论治的基础上利用中药通过多环节、多途径、多靶点作用于全身各个脏器系统发挥作用的，与 T2DM 复杂机制参与的发病病理机制相吻合，因此，中医药在 T2DM 的防治中具有独特的优势。T2DM 在中医属“消渴”范畴，我国自古就有应用中药进行 T2DM 治疗的报道，我国地理位置和气候条件得天独厚，药物资源丰富，传统中药治疗 T2DM 具有疗效确切、不良反应小及经济实惠等优势，已成为国内外学者研究的热点。近年来从信号通路、基因、细胞、动物实验、临床试验等多维度的研究充分展示了中药防治 T2DM 的优势。

地黄从中医角度上讲具有清热凉血、养阴生津等功效，地黄及其配伍应用具有悠久的历史，大量的临床试验数据证明其具有优异的抗氧化、抗炎症和抗肿瘤等药理活性，其在防治 T2DM 及其慢性并发症中有着数千年的实践宝贵经验，随着现代医药学的发展，地黄在防治的 T2DM 理论和实践上都有了发展和创新。本文综述了地黄和地黄有效成分及其复方治疗 T2DM 的作用机制，包括地黄提取物（醇提物、水提物）、地黄环烯醚萜单糖苷梓醇、地黄低聚糖、地黄多糖以及千金黄连、六味地黄汤/丸、肾气丸等复方，数据显示其主要是通过调节多条信号通路进而发挥抗炎、抗氧化等机制发挥治疗 T2DM 的作用。

虽然地黄治疗 T2DM 的临床及实验研究取得了一定的成果，但地黄治疗 T2DM 的药效和机制研究还存在着一些问题。首先地黄治疗 T2DM 研究颇多，但重复性的研究偏多，目前临床应用地黄成型药物治疗 T2DM 较少，实际应用中通常其作为化学药治疗的辅助用药以加强疗效。其次，地黄成分的多样

性导致了复杂的潜在作用机制，为明确其作用机制带来了困难，今后需加强对地黄单味中药、活性成分和复方的比较研究，选择好的给药方式。最后含地黄的复方发挥作用的分子机制错综复杂，其安全性评价仍有待进一步深化研究。总之，中医药以其独特的整体性和模式识别与治疗的特点，在 T2DM 防治过程中发挥重要作用，充分发挥中医药防治疾病的特色优势，积极开展中医药机制研究，对推动中医药现代化、国际化进程具有重要战略意义。而地黄作为传统中药，具有广阔的应用前景。随着 T2DM 在分子、基因等水平发病机制的研究不断深入，地黄在治疗 T2DM 的通路和靶点研究也在不断的深化并得到发掘。相信随着我国科学技术水平的不断进步，应用地黄等中药对 T2DM 及其并发症的防治率将大大提高，防治 T2DM 以提高全民公共健康水平也将取得重大进展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Xu C J, Cao Z, Yang H X, *et al.* Association between the EAT-lancet diet pattern and risk of type 2 diabetes: A prospective cohort study [J]. *Front Nutr*, 2022, 8: 784018.
- [2] Tai N, Wong F S, Wen L. The role of gut microbiota in the development of type 1, type 2 diabetes mellitus and obesity [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2015, 16(1): 55-65.
- [3] 全球 5.37 亿成人糖尿病中国有 1.4 亿 [N]. 医师报, 2021-12-09 (B03).
- [4] Lopes A, Roque F, Morgado S, *et al.* Behavioral sciences in the optimization of pharmacological and non-pharmacological therapy for type 2 diabetes [J]. *Behav Sci*, 2021, 11(11): 153.
- [5] Viigimaa M, Sachinidis A, Toumpourleka M, *et al.* Macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2020, 18(2): 110-116.
- [6] Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, *et al.* Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2020, 18(2): 117-124.
- [7] Lønnberg A S, Skov L, Skytthe A, *et al.* Association of psoriasis with the risk for type 2 diabetes mellitus and obesity [J]. *JAMA Dermatol*, 2016, 152(7): 761-767.
- [8] Liu S Z, Deng Y X, Chen B, *et al.* Antihyperglycemic effect of the traditional Chinese Scutellaria-Coptis herb couple and its main components in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 145(2): 490-498.
- [9] Bao S Y, Wang X Z, Ma Q Q, *et al.* Mongolian medicine

- in treating type 2 diabetes mellitus combined with nonalcoholic fatty liver disease via FXR/LXR-mediated P2X7R/NLRP3/NF- κ B pathway activation [J]. *Chin Herb Med*, 2022, 14(3): 367-375.
- [10] Wang Z J, Bai Z, Yan J H, *et al.* Anti-diabetic effects of linarin from *Chrysanthemi Indici Flos* via AMPK activation [J]. *Chin Herb Med*, 2022, 14(1): 97-103.
- [11] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 129-130.
- [12] 王明琴, 张雪荣, 吴宿慧, 等. 地黄用于消渴病研究进展 [J]. 新中医, 2021, 53(4): 19-24.
- [13] Liu C L, Cheng L, Kwok H F, *et al.* Bioassay-guided isolation of norviburtinal from the root of *Rehmannia glutinosa*, exhibited angiogenesis effect in zebrafish embryo model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 137(3): 1323-1327.
- [14] Gong W, Zhang N D, Cheng G, *et al.* *Rehmannia glutinosa* Libosch extracts prevent bone loss and architectural deterioration and enhance osteoblastic bone formation by regulating the IGF-1/PI3K/mTOR pathway in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(16): 3964.
- [15] 于震, 王军, 李更生, 等. 地黄苷 A 对环磷酸腺苷致小鼠白细胞减少症的影响 [J]. 中草药, 2001(11): 45-47.
- [16] 孟祥龙, 刘晓琴, 宁晨旭, 等. 生、熟地黄通过 AMPK 介导 NF- κ B/NLRP3 信号通路改善高脂饲料并链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠的作用机制差异性研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(21): 5627-5640.
- [17] Zhou Y Q, Zhang Y H, Wei J, *et al.* Cloning and analysis of expression patterns and transcriptional regulation of RghBNG in response to plant growth regulators and abiotic stresses in *Rehmannia glutinosa* [J]. *SpringerPlus*, 2015, 4: 60.
- [18] Ren L, Xu Y P, Qin G J, *et al.* Effects of water extracts of *Rehmannia glutinosa* on antioxidant system of Nrf2 in paraquat-induced insulin resistance diabetic rat model [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(6): 5847-5850.
- [19] Atkins R C. The changing patterns of chronic kidney disease: The need to develop strategies for prevention relevant to different regions and countries [J]. *Kidney Int Suppl*, 2005(98): S83-S85.
- [20] Yokozawa T, Kim H Y, Yamabe N. Amelioration of diabetic nephropathy by dried *Rehmanniae Radix* (Di Huang) extract [J]. *Am J Chin Med*, 2004, 32(6): 829-839.
- [21] 陈金鹏, 张克霞, 刘毅, 等. 地黄化学成分和药理作用的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(6): 1772-1784.
- [22] Choi Y H. Catalpol attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in BV2 microglia through inhibiting the TLR4-mediated NF- κ B pathway [J]. *Gen Physiol Biophys*, 2019, 38(2): 111-122.
- [23] Sun W X, Gao Y Y, Ding Y S, *et al.* Catalpol ameliorates advanced glycation end product-induced dysfunction of glomerular endothelial cells via regulating nitric oxide synthesis by inducible nitric oxide synthase and endothelial nitric oxide synthase [J]. *IUBMB Life*, 2019, 71(9): 1268-1283.
- [24] Hu H M, Wang C Y, Jin Y, *et al.* Catalpol inhibits homocysteine-induced oxidation and inflammation via inhibiting Nox4/NF- κ B and GRP78/PERK pathways in human aorta endothelial cells [J]. *Inflammation*, 2019, 42(1): 64-80.
- [25] Bhattamisra S K, Koh H M, Lim S Y, *et al.* Molecular and biochemical pathways of catalpol in alleviating diabetes mellitus and its complications [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(2): 323.
- [26] Whiteman E L, Cho H, Birnbaum M J. Role of Akt/protein kinase B in metabolism [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2002, 13(10): 444-451.
- [27] 万金艳, 龙宇, 张羽璐, 等. PI3K/Akt 信号通路在糖尿病肾病中的作用及中药干预的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(12): 3705-3716.
- [28] Yan F J, Dai G H, Zheng X D. Mulberry anthocyanin extract ameliorates insulin resistance by regulating PI3K/AKT pathway in HepG2 cells and db/db mice [J]. *J Nutr Biochem*, 2016, 36: 68-80.
- [29] Yan J T, Wang C Y, Jin Y, *et al.* Catalpol ameliorates hepatic insulin resistance in type 2 diabetes through acting on AMPK/NOX4/PI3K/Akt pathway [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 130: 466-480.
- [30] Zhou J, Xu G, Ma S, *et al.* Catalpol ameliorates high-fat diet-induced insulin resistance and adipose tissue inflammation by suppressing the JNK and NF- κ B pathways [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 467(4): 853-858.
- [31] Choi H J, Jang H J, Chung T W, *et al.* Catalpol suppresses advanced glycation end-products-induced inflammatory responses through inhibition of reactive oxygen species in human monocytic THP-1 cells [J]. *Fitoterapia*, 2013, 86: 19-28.
- [32] Bao Q W, Shen X Z, Qian L, *et al.* Anti-diabetic activities of catalpol in db/db mice [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2016, 20(2): 153-160.
- [33] 史佳琳, 杨菁, 徐新利, 等. 地黄寡糖对谷氨酸诱导海马神经元损伤的影响 [J]. 中国药理学通报, 2009, 25(3): 357-361.

- [34] Zhang R, Zhao Y, Sun Y, *et al.* Isolation, characterization, and hepatoprotective effects of the raffinose family oligosaccharides from *Rehmannia glutinosa* Libosch [J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61(32): 7786-7793.
- [35] 王晓莉, 张汝学, 贾正平. 地黄寡糖灌胃对糖尿病大鼠的降糖作用及对肠道菌群的影响 [J]. 西北国防医学杂志, 2003, 24(2): 121-123.
- [36] Chiu C Y, Hsu W H, Liu H K, *et al.* Prepared *Rehmanniae Radix* oligosaccharide regulates postprandial and diabetic blood glucose in mice [J]. *J Funct Foods*, 2018, 41: 210-215.
- [37] 刘景龙. 地黄寡糖降血糖作用机制研究: 对肝糖代谢及相关基因表达的影响 [D]. 兰州: 兰州大学, 2009.
- [38] 张汝学, 贾正平, 刘景龙, 等. 地黄寡糖对 2 型糖尿病大鼠肝脏糖代谢关键酶活性及基因表达的影响 [J]. 中草药, 2012, 43(2): 316-320
- [39] Zhang R X, Zhou J, Li M X, *et al.* Ameliorating effect and potential mechanism of *Rehmannia glutinosa* oligosaccharides on the impaired glucose metabolism in chronic stress rats fed with high-fat diet [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(5): 607-614.
- [40] Zhang Z J, Meng Y M, Guo Y X, *et al.* *Rehmannia glutinosa* polysaccharide induces maturation of murine bone marrow derived Dendritic cells (BMDCs) [J]. *Int J Biol Macromol*, 2013, 54: 136-143.
- [41] Cui Y, Rong C L, Wang J M, *et al.* Mechanism-based anti-anxiety effects of polysaccharides extracted from Shudihuang (*Radix Rehmanniae Preparata*) by two-dimensional electrophoresis analysis in rat Hippocampus proteins [J]. *J Tradit Chin Med*, 2013, 33(4): 524-530.
- [42] Huang Y E, Jiang C M, Hu Y L, *et al.* Immunoenhancement effect of *Rehmannia glutinosa* polysaccharide on lymphocyte proliferation and dendritic cell [J]. *Carbohydr Polym*, 2013, 96(2): 516-521.
- [43] 蔡春沉, 王洪玺, 王肃. 地黄多糖对肥胖糖尿病大鼠模型的治疗作用及对血清中 GLP-1、GIP 水平的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(18): 4506-4507.
- [44] 赵平鸽, 刘晓. 地黄多糖的提取纯化及其对糖尿病小鼠血糖的影响研究 [J]. 海峡药学, 2010, 22(9): 29-32.
- [45] 寇战利, 陈社论, 刘冰林. 地黄多糖通过 Wnt 通路对 2 型糖尿病大鼠骨代谢的调节作用及机制研究 [J]. 中医药导报, 2021, 27(9): 20-24.
- [46] 康伟, 王肃. 地黄多糖对糖尿病肾病大鼠模型的治疗作用及对 PPAR- γ 信号通路的影响 [J]. 中国生化药物杂志, 2015, 35(9): 30-33.
- [47] Dai X X, Su S L, Cai H D, *et al.* Protective effects of total glycoside from *Rehmannia glutinosa* leaves on diabetic nephropathy rats via regulating the metabolic profiling and modulating the TGF- β 1 and Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1012.
- [48] 宋志龙, 林奕凯. 基于网络药理学研究六味地黄丸干预二型糖尿病作用机制 [J]. 中国药师, 2020, 23(11): 2151-2155, 2183.
- [49] Dai B, Wu Q X, Zeng C X, *et al.* The effect of Liuwei Dihuang Decoction on PI3K/Akt signaling pathway in liver of type 2 diabetes mellitus (T2DM) rats with insulin resistance [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 192: 382-389.
- [50] Liu J P, Feng L, Zhang M H, *et al.* Neuroprotective effect of Liuwei Dihuang Decoction on cognition deficits of diabetic encephalopathy in streptozotocin-induced diabetic rat [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150(1): 371-381.
- [51] 吴涓涓. 六味地黄丸对 2 型糖尿病患者血糖控制及血清炎症因子表达的影响 [J]. 糖尿病新世界, 2018, 21(14): 77-78.
- [52] 吴治谚, 张世鹰, 蔡虎志, 等. 肾气丸治疗糖尿病及其并发症疗效的 Meta 分析 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(6): 1310-1312.
- [53] 徐锋, 黄旭龙, 吴红梅, 等. 基于网络药理学的肾气丸治疗糖尿病作用机制研究 [J]. 中草药, 2019, 50(16): 3880-3890.
- [54] 杨金伟, 喻嵘, 吴勇军, 等. 基于网络药理学探讨肾气丸干预 2 型糖尿病的分子机制及关键作用通路的验证 [J]. 北京中医药大学学报, 2021, 44(1): 60-68.
- [55] 彭修娟, 许海燕, 陈衍斌, 等. 当归六黄汤治疗糖尿病的网络药理学作用机制分析 [J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(8): 952-958.
- [56] Cao H, Tuo L L, Tuo Y L, *et al.* Immune and metabolic regulation mechanism of Dangguiliuhuang Decoction against insulin resistance and hepatic steatosis [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 445.
- [57] Liu T T, Cao H, Ji Y C, *et al.* Interaction of dendritic cells and T lymphocytes for the therapeutic effect of Dangguiliuhuang Decoction to autoimmune diabetes [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 13982.
- [58] 刘芳芳, 杨明炜, 王晓强, 等. 梓醇与小檗碱及其配伍对胰岛素抵抗 3T3-L1 脂肪细胞的影响 [J]. 中草药, 2007, 38(10): 1523-1526.
- [59] 侯衍豹, 马莉, 黄妍, 等. 千金黄连方对 db/db 小鼠血糖的影响 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(3): 455-463.
- [60] 田爱平, 邹晨辉, 孙素娟, 等. 千金黄连丸加味方对胰岛素抵抗小鼠胰腺的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29 (3): 242-245.
- [61] 雷蕾. 基于传统用法的千金黄连丸治疗 2 型糖尿病大鼠的药效评价与机制研究 [D]. 武汉: 中南民族大学,

- 2019.
- [62] Deng Y X, Zhang X J, Shi Q Z, *et al.* Anti-hyperglycemic effects and mechanism of traditional Chinese medicine Huanglian Wan in streptozocin-induced diabetic rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 144(2): 425-432.
- [63] 曾纪斌, 蔡常娥, 陈春远, 等. 知柏地黄汤对阴虚火旺型 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗指数的影响 [J]. 云南中医学院学报, 2016, 39(2): 70-72.
- [64] 伍启华. 知柏地黄汤对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢紊乱的调节作用及机制 [J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(10): 1599-1603.
- [65] 宋道飞, 万晓月, 文秀英, 等. 知柏地黄汤通过下调钠-葡萄糖共转运蛋白 2 保护 2 型糖尿病大鼠肾脏功能 [J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(11): 1341-1346.
- [66] 高翌, 骆天炯, 叶晨玉. 玉泉丸对气阴两虚型接受胰岛素治疗的糖尿病患者血糖波动的影响 [J]. 中草药, 2015, 46(15): 2275-2278.
- [67] Peng S H, Xie Z Y, Zhang X Y, *et al.* Efficacy and safety of the Chinese patent medicine Yuquan pill on type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review and meta-analysis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 2562590.
- [68] 王大庆. 玉泉丸对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢的影响 [J]. 中医药临床杂志, 2017, 29(1): 88-90.
- [69] 邓银泉, 范小芬, 吴国琳, 等. 玉泉丸对 2 型糖尿病促炎细胞因子干预的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(8): 706-709.
- [70] 刘垲, 谢雁鸣. 消渴丸上市后临床再评价文献综述 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(20): 2851-2854.
- [71] 吕艳. 消渴丸在 2 型糖尿病患者中的疗效及对糖脂代谢的影响研究 [J]. 糖尿病新世界, 2021, 24(14): 69-72.
- [72] 耿春贤, 刘菊妍, 邹琦, 等. 消渴丸中药组分对 GK 大鼠血脂、胰岛素和胰腺影响的实验研究 [J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(8): 822-825.
- [73] 钱瑾, 黎明, 吴嘉瑞, 等. 消渴丸中药成分对 α -葡萄糖苷酶抑制作用的研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(7): 173-176.
- [74] 刘欣欣, 白茹, 牛雯颖, 等. 滋脾饮对 2 型糖尿病模型大鼠的降糖作用及机制研究 [J]. 中国药房, 2019, 30(21): 2968-2972.
- [75] 马建, 韩美子, 杜丽坤, 等. 祛胰抵方对 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠 TNF- α 的影响 [J]. 中医药信息, 2013, 30(4): 51-53.
- [76] 李忻, 顾立刚, 赵婷婷, 等. 糖肾方对 2 型糖尿病大鼠肝脏氧化应激水平及病理改变的影响 [J]. 天津医药, 2015, 43(7): 735-738.
- [77] 江芝婷, 梁琼麟, 王义明, 等. 糖肾方对糖尿病肾病患者同型半胱氨酸代谢的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(8): 1057-1061.
- [78] Wang Z H, Hsu C C, Lin H H, *et al.* Antidiabetic effects of *Carassius auratus* complex formula in high fat diet combined streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 628473.
- [79] 李晓琳, 马静, 王艳萍. 参芪降糖颗粒对 2 型糖尿病患者血清胰高血糖素样肽-1 和 C-反应蛋白的影响 [J]. 西北药学杂志, 2021, 36(1): 101-104.
- [80] 张毅, 穆倩倩, 于娜, 等. 降糖消渴颗粒对自发性 2 型糖尿病 KKAy 小鼠肝脏功能和氧化应激的影响 [J]. 世界中医药, 2016, 11(9): 1849-1851.
- [81] Han H Y, Cao A L, Wang L, *et al.* Huangqi decoction ameliorates streptozotocin-induced rat diabetic nephropathy through antioxidant and regulation of the TGF- β /MAPK/PPAR- γ signaling [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(5): 1934-1944.

[责任编辑 崔艳丽]