

## 玉女煎治疗糖尿病及并发症研究进展

王卫, 吕佳捷, 王欣\*, 王芙蓉\*  
(山东中医药大学, 济南 250355)

**[摘要]** 玉女煎出自《景岳全书》,由石膏、熟地黄、知母、麦冬和牛膝组成,主治“头痛,牙痛和消渴等属胃热阴虚证之疾病”。在现代临床应用中,玉女煎降糖疗效明确,能改善胰岛素抵抗,抑制氧化应激和炎症反应,并能降低雌激素水平,其组方灵活,形式多变,有玉女煎原方应用、玉女煎加减方应用、玉女煎与其他方剂合用(六味地黄汤、沙参麦冬汤、参芪散精汤、黄芪桂枝五物汤、增液汤、增液白虎汤等)、玉女煎与西药(胰岛素、二甲双胍、吡格列酮、糖适平等)联合应用。以玉女煎为基础的化裁方可用于2型糖尿病、妊娠期糖尿病、伴胰岛素抵抗的多囊卵巢综合征、糖尿病皮肤瘙痒症、糖尿病周围神经病变、糖尿病肾病、糖尿病酮症酸中毒、糖尿病视网膜病变和糖尿病牙周炎等的治疗。实验研究发现,玉女煎对胰岛 $\beta$ 细胞的保护作用是通过改善糖尿病的重要途径,该方能通过提高自噬相关2B(Atg2B)、泛素样结合酶(Atg3)、 $\gamma$ -氨基丁酸受体相关蛋白(GABARAP)和选择性自噬蛋白(p62/SQSTM1)等的表达水平,清除受损的蛋白质和细胞器,同时可通过调节哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)和降低胰岛 $\beta$ 细胞自噬基因(Beclin)的表达,进而在胰岛细胞增殖与凋亡过程中发挥积极作用,这些对维持胰岛细胞的数量结构和功能至关重要。玉女煎对生长激素释放肽(Ghrelin)、胃泌素(Gastrin)和促进生长激素分泌素受体(GHSR)mRNA表达具有调控作用,同样也是发挥保护胰岛 $\beta$ 细胞作用的重要途径。该文通过系统梳理玉女煎治疗糖尿病的临床与实验研究,论述玉女煎治疗糖尿病的作用机制,并就其中存在的问题提出建议,以期为临床应用玉女煎、挖掘玉女煎新用提供指导,对科学阐释玉女煎现代内涵,拓展其临床应用具有现实意义。

**[关键词]** 糖尿病; 玉女煎; 临床应用; 实验研究; 综述

**[中图分类号]** R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)15-0223-09

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20220925

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220311.1008.005.html>

**[网络出版日期]** 2022-03-11 17:02

### Therapeutic Effect of Yunüjian on Diabetes Mellitus and Its Complications: A Review

WANG Wei, LYU Jiajian, WANG Xin\*, WANG Furong\*  
(Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

**[Abstract]** Yunüjian (*Jing Yue's Collected Works*), composed of Gypsum Fibrosum, Rehmanniae Radix Praeparata, Anemarrhenae Rhizoma, Ophiopogonis Radix, and Achyranthis Bidentatae Radix, is used for the treatment of "headache, toothache, consumptive thirst, and other diseases caused by heat and Yin deficiency in the stomach". In modern clinical settings, it has definite hypoglycemic efficacy, as it improves insulin resistance, inhibits oxidative stress and inflammatory response, and down-regulates estrogen level. It is often directly used, modified before use, combined with other formulae (Liuwei Dihuangtang, Shashen Maidongtang, Shenqi Sanjingtang, Huangqi Guizhi Wuwutang, Zengyetang, Zengye Baihutang, etc.), or used together with western medicine (insulin, metformin, pioglitazone, glurenorm, etc.). Modified Yunüjian can be applied for the treatment of type 2 diabetes mellitus, gestational diabetes, polycystic ovary syndrome with

**[收稿日期]** 2021-12-12

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(82174163);山东省自然科学基金项目(ZR2020MH387)

**[第一作者]** 王卫, 硕士, 从事中医方剂配伍规律及其效用机制研究, E-mail: 824651853@qq.com

**[通信作者]** \*王欣, 博士, 教授, 从事中医方剂配伍规律及其效用机制研究, E-mail: xinw0422@126.com;

\*王芙蓉, 博士, 教授, 从事中医药防治内分泌性疾病的作用机制与物质基础研究, E-mail: 15168888786@163.com

insulin resistance, pruritus induced by diabetes mellitus, diabetic peripheral neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic ketoacidosis, diabetic retinopathy, and diabetic periodontitis. According to previous experiment, the protection for pancreatic islet  $\beta$ -cells is an important way of Yunüjian to improve diabetes mellitus. The formula can remove damaged proteins and organelles by increasing the expression of autophagy-related 2B (Atg2B), ubiquitin-like-conjugating enzyme (Atg3),  $\gamma$ -aminobutyric acid type A receptor-associated protein (GABARAP), selective autophagy receptor (p62/SQSTM1), etc. Moreover, it plays an active role in islet cell proliferation and apoptosis by regulating the expression of mammalian target of rapamycin (mTOR) and reducing the expression of islet  $\beta$ -cell autophagy gene (Beclin). These are pivotal for maintaining the quantitative structure and functions of islet cells. The modulatory effect of Yunüjian on growth hormone-releasing peptide (ghrelin), gastrin, and growth hormone secretagogue receptor (GHSR) mRNA expression is also the underlying mechanism for the formula to protect pancreatic  $\beta$ -cells. In this study, we summarized the clinical and experimental studies on the therapeutic effect of this formula on diabetes mellitus, discussed the mechanisms, and proposed suggestions on the problems, hoping to provide a reference for the clinical application and further development of Yunüjian. This study is of practical significance for the scientific interpretation of the modern connotation of Yunüjian and the expansion of its clinical application.

**[Keywords]** diabetes mellitus; Yunüjian; clinical application; experimental study; review

玉女煎最早见于明代张介宾《景岳全书·新方八阵》第五十一卷,由君药生石膏三至五钱,臣药熟地黄三至五钱或一两,佐药麦冬二钱和知母一钱半,使药牛膝一钱半组成。《温病条辨》卷一中玉女煎去牛膝加玄参改熟地黄为生地黄,治太阴温病,气血两燔之证。《温病条辨》卷三记载:“妇女温病,经水适来,脉数耳聋,干呕烦渴,辛凉退热,兼清血分,甚至十数日不解,邪陷发痉者,竹叶玉女煎主之”,竹叶玉女煎系玉女煎易熟地黄为干地黄,再添竹叶而来。唐宗海更在《血证论》第八卷中力赞玉女煎,称其可治冲阳上合阳明引起的咳血。诸医家都不同程度上发展丰富了玉女煎,辨证严谨,精方炼药,值得后人师法。现代研究发现玉女煎在牙周炎、口腔溃疡、鼻衄等五官疾病,过敏性皮炎、痤疮等皮肤疾病及糖尿病和甲亢等内分泌疾病的治疗上疗效颇佳,同时在呼吸、泌尿和风湿免疫疾病也有应用<sup>[1]</sup>,具有降糖、抗炎、抗心室重构<sup>[2]</sup>等药理作用。还有学者专门对玉女煎的历史沿革、用法用量和药物基源进行了详细考证<sup>[3]</sup>,这对全面了解玉女煎具有重要价值。玉女煎功专清胃热,滋肾阴,主治少阴不足,阳明有余之证,临床可见烦热干渴、消谷善饥等,与糖尿病的临床表现高度契合。

现代医学将糖尿病分为1型糖尿病(T1DM)、2型糖尿病(T2DM)、妊娠期糖尿病和特殊类型糖尿病4种类型<sup>[4]</sup>。T1DM是一种导致胰岛 $\beta$ 细胞破坏的自身免疫性疾病,仅占糖尿病患者的5%~10%,其特征是胰岛素分泌绝对不足<sup>[5]</sup>。T2DM是最常见的

糖尿病类型,占糖尿病的90%~95%,以胰岛 $\beta$ 细胞功能失调所引起的胰岛素分泌相对不足而导致的胰岛素抵抗(IR)为主要特征<sup>[6]</sup>。妊娠期糖尿病<sup>[7]</sup>是指在怀孕期间出现或首次发现的任何程度的葡萄糖耐受不良。特殊类型糖尿病<sup>[8]</sup>是指除上述3种糖尿病以外的所有病因引起的糖尿病。上述任何类型的糖尿病对神经组织、肾脏、心脏、眼睛和血管等造成不同程度的损伤,引发器官功能障碍甚至衰竭<sup>[6]</sup>,因此糖尿病的防治已迫在眉睫。目前,糖尿病的治疗主要包括运动饮食疗法,注射胰岛素和口服降糖药。对于饮食和运动控制无效的糖尿病患者,胰岛素是首选,但胰岛素易导致低血糖,存在价格高、储存不便和需皮下注射等缺陷,患者依从性差<sup>[9]</sup>。降糖药如促胰岛素分泌剂的磺脲类(如格列本脲等)和格列奈类(如瑞格列奈等)、双胍类(二甲双胍)、 $\alpha$ 葡萄糖苷酶抑制剂(如阿卡波糖)及二肽基肽酶-4(DPP-IV)抑制剂(如沙格列丁)等存在作用靶点单一,靶点重复利用,易导致低血糖和胃肠道反应大等缺点<sup>[10-11]</sup>。

中医药在治疗糖尿病方面有着天然优势,一些中药可直接干预胰岛素抵抗<sup>[12]</sup>。加之中药成分复杂,作用靶点多,可直接或通过通路间信号串扰间接作用于疾病位点,避免单一靶点过度使用或使用不足。此外,中医独有的整体观念和辨证论治使其在糖尿病的治疗方面独树一帜。虽有学者对玉女煎的临床应用及实验研究进行了归纳整理,但因涉及疾病众多,并未对玉女煎在糖尿病领域的研究进

行深入探讨,目前尚无玉女煎治疗糖尿病及并发症的综述。本文系统梳理玉女煎在糖尿病治疗方面的相关文献,对玉女煎的临床应用、实验研究与作用机制进行总结论述,以期对玉女煎在糖尿病领域的研究和应用提供参考。

## 1 玉女煎方证分析

目前普遍认为“阴虚燥热”是消渴发病的基本病机。但就消渴病机的具体脏腑,历代医家持不同观点。张仲景在《金匮要略》立专篇讨论消渴,认为消渴发病主要与“胃热、肾虚”相关<sup>[13]</sup>。张景岳以实火和虚火论消渴,认为胃热阴虚是消渴的重要病机,指出实火多为胃火,虚火乃真阴(肾阴)不足<sup>[14]</sup>。后世医家在古代“三消辨证”基础上,充分融合八纲、脏腑、气血辨证并结合临证经验,逐渐完善消渴分型,使其趋于标准化和规范化<sup>[15]</sup>。不难看出胃热(肾)阴虚是消渴的重要证型。玉女煎组方严谨,功专效宏,方中君药石膏辛寒以清肺之伏火,甘寒可清胃火以起生津止渴之效。臣以熟地黄,甘温之性归肝肾二经,滋肾水之不足。君臣相伍,清火壮水,虚实兼顾。佐以知母味苦、甘、寒,上可清火润肺解虚烦,中助石膏泻胃火,下助熟地黄滋肾阴。麦冬甘、微苦,微寒,归肺胃心经,益胃生津以除胃热,既能泻肺之伏火,又助熟地黄滋肾,寓金水相生之意;牛膝归肝、肾二经,味甘酸既补又敛,兼苦直下,引热下行,使热彻阴存,上炎之火下行,阴阳水火趋于平衡,诸症自愈。全方清补并投,清胃火,滋肾水,虚实兼顾。清代医家叶天士创卫气营血辨证,丰富发展了消渴理论,在《临证指南医案》王(四五)案与姜(五三)案中用玉女煎治疗消渴气营两燔证。可见古代医籍已有玉女煎对消渴的记载,这为玉女煎治疗消渴病提供中医理论基础,且相关医案记录为该方临床治疗糖尿病提供参考。

## 2 玉女煎临床应用

在糖尿病治疗的临床应用上,玉女煎以治疗T2DM最为广泛,对妊娠期糖尿病的治疗也有相关报道。在治疗方式上,玉女煎既可在原方基础上化裁应用<sup>[16-18]</sup>,又可与其他方剂合用<sup>[19-21]</sup>,还可与西药联合应用<sup>[22-32]</sup>。对该方的研究方式多通过随机对照实验,将使用玉女煎治疗与相关控糖控脂等常规基础治疗进行比较,方剂应用也多遵循辨证施治的治疗原则,临床常根据患者的症状对玉女煎进行加味,以满足治疗需求。

**2.1 玉女煎在T2DM中的应用** 研究表明玉女煎及其加减方可有效降低糖尿病患者证候积

分<sup>[16, 23-25, 28]</sup>、空腹血糖(FPG/FBG)<sup>[16-17, 22, 24-25, 26-29, 32]</sup>、餐后2 h血糖(2 hPG)<sup>[22, 24-25, 27]</sup>、糖化血红蛋白(HbA1c)<sup>[16-17, 24-27, 32]</sup>、胆固醇(TC)<sup>[23, 27]</sup>、甘油三酯(TG)<sup>[23, 27]</sup>、丙二醛(MDA)<sup>[26]</sup>、晚期氧化蛋白产物(AOPP)<sup>[26]</sup>和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)<sup>[23, 26, 28]</sup>等指标,对空腹胰岛素(FINs)<sup>[23, 26, 28]</sup>也具有良性调节作用,能升高免疫相关的T细胞(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)<sup>[26]</sup>来增强免疫,并可通过提高超氧化物歧化酶(SOD)<sup>[26]</sup>的水平抑制氧化应激。玉女煎对FPG和HbA1c两项指标的调节作用优于二甲双胍<sup>[17]</sup>,且能有效降低不良反应的发生<sup>[24-25]</sup>,说明玉女煎联合降糖西药在提高临床疗效的同时,还可降低西药的不良反应,达到增效减毒的效果,极大提高了患者的依从性,符合糖尿病慢性病需长期服药的需求。

“病证结合”作为当下临床治疗的重要手段,能将西医辨病优势与中医辨证优势相结合,临床上将玉女煎与西药联用就体现了这一特点。合方的运用也是针对临床复杂“病证结合”模型的一种治疗手段。玉女煎与沙参麦冬汤联用不仅能降低FBG、HOMA-IR、HbA1c和FINs水平,还可改善阴虚火旺的证候表现,使具有代偿性胰岛素抵抗作用的人内脏脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制因子(Vaspin)和网膜素-1(Omentin-1)的表达水平降低<sup>[20]</sup>,Vaspin和Omentin-1被证实与胰岛素抵抗、肥胖、血脂紊乱密切相关<sup>[33]</sup>。与之类似的还有玉女煎与参芪散精汤合用治疗胃强脾弱型T2DM<sup>[21]</sup>,在有效降低患者血糖的同时,还可改善患者胃强脾弱的临床症状。

**2.2 玉女煎在妊娠期糖尿病中的应用** 玉女煎对妊娠期糖尿病也具有一定的治疗作用。玉女煎联合胰岛素治疗妊娠糖尿病不仅能有效降低血糖血脂还可降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),有效减轻了妊娠高危风险,且患者服药后不良反应少,依从性较好<sup>[27]</sup>。玉女煎联合吡格列酮对伴有胰岛素抵抗的胃火炽热型多囊卵巢综合征有很好的治疗作用,可有效改善糖尿病相关指标,降低中医证候积分,改善内分泌激素水平,降低促黄体激素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、血清睾酮(T)、泌乳素(PRL)及LH/FSH,使排卵率和妊娠率提高,并降低流产率<sup>[28]</sup>。另有研究表明,雌激素水平升高会导致胰岛素受体裂解,损害胰岛素信号传导<sup>[34]</sup>。玉女煎降低雌激素水平作用可能对胰岛素信号的传输起到保护作用。

**2.3 玉女煎在糖尿病并发症中的应用** 糖尿病久而不愈,会引发多种并发症,玉女煎在治疗糖尿病

的同时,对包括糖尿病皮肤瘙痒症、周围神经病变、糖尿病肾病、酮症酸中毒和糖尿病视网膜病变在内的糖尿病并发症具有一定的改善作用。

**2.3.1 糖尿病皮肤瘙痒症** 糖尿病皮肤瘙痒症作为糖尿病的重要并发症,以皮肤瘙痒和继发性皮损为主要特征,玉女煎易熟地黄为生地,重用生地、知母、玄参以增强养阴清热之力,加入当归、防风、蝉蜕等养血祛风之品后可有效改善患者皮肤瘙痒和皮损的症状,临床有效率高达88.24%<sup>[35]</sup>。

**2.3.2 糖尿病周围神经病** 加味玉女煎对糖尿病周围神经病变效果显著,服用玉女煎患者的治疗有效率82%,明显比未服用玉女煎患者的31.6%高<sup>[36]</sup>。戴琴等<sup>[37]</sup>在分析糖尿病周围神经病变的病机及临床表现后,遂将玉女煎与血痹的代表方黄芪桂枝五物汤合用。经治疗患者肢体的凉、麻、疼、痿等症状明显改善或消失,肢体运动和感觉神经的传导速度明显加快,疗效比服用依帕司他明显。

**2.3.3 糖尿病肾病** 欧阳美萍等<sup>[38]</sup>对糖尿病肾病胃热阴虚型患者,在控糖控脂降压给予低盐低脂优质蛋白饮食基础上服用玉女煎治疗,1个月后患者的中医证候积分、FBG、PBG、HbA1c水平、血肌酐(SCr)、24 h尿蛋白定量(24 hUPQ)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)和白细胞介素-6(IL-6)均明显降低,说明玉女煎能改善肾脏指标,抑制炎症反应,最大程度地发挥保护肾脏的功能。

**2.3.4 糖尿病酮症酸中毒** 玉女煎与增液汤合方可用于糖尿病酮症酸中毒的辅助治疗<sup>[39-40]</sup>,在采取胰岛素治疗、纠正酸中毒和水电解质紊乱,消除感染,预防各种并发症等一系列对症措施,成功控制患者血糖水平后,给患者服用玉女煎与增液汤合方,发现接受合方治疗患者血清脂联素水平提高<sup>[40]</sup>,在血糖控制、降低尿酮和hs-CRP、纠正酸中毒等方面合方治疗均比单纯西医治疗的患者疗效好。

**2.3.5 糖尿病视网膜病变** 糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病重要的并发症之一,以视神经损害为主要表现,由于患者体质和病因病机的不同临床常采取辨证治疗。史艳峰<sup>[41]</sup>将DR分4型,对阴虚燥热型DR施以玉女煎治疗。包小燕<sup>[42]</sup>将DR分3型,以玉女煎合增液白虎汤化裁治疗阴虚燥热型DR。二人在辨证分型和遣药组方上虽有差异,但针对阴虚燥热证型都选择玉女煎作为主方进行施治,患者经治疗后眼底出血及水肿情况均得到不同程度的改善。

**2.3.6 糖尿病牙周炎** 研究表明加味玉女煎能有

效降低胃热阴虚型糖尿病牙周炎患者的血糖值、中医证候积分、龈沟出血指数(SBI)和牙周探诊深度(PD)等指标,韩文转<sup>[43]</sup>将80例胃热阴虚型糖尿病牙周炎患者随机分为治疗组和对照组,对照组给予二甲双胍和甲硝唑治疗,治疗组在对照组基础上服用加味玉女煎,治疗8周后治疗组总有效率明显高于对照组。

综上,玉女煎在糖尿病及多种并发症的临床研究均有研究报道,其降糖疗效明确,能有效改善胰岛素抵抗,抑制氧化应激反应和炎症反应,减缓T2DM的临床症状,对糖尿病并发症也有很好的治疗作用,应用前景广泛。

### 3 玉女煎实验研究

针对玉女煎在糖尿病方面的实验研究内容涉猎广泛,根据相关研究报道,本部分将从玉女煎在病证结合模型、与不同中医治法的方剂比较、药理作用与作用机制探究及玉女煎量效关系等方面对该方涉及的实验研究内容进行梳理论述。

**3.1 玉女煎对病证结合动物模型的治疗** 根据中医理论认知,玉女煎对阴虚热盛型病证具有较好的治疗效果。李莉等<sup>[44]</sup>将辛香燥热之昆明山海棠和肉桂按1:1制成25%的浓缩液,以2 mL·kg<sup>-1</sup>对大鼠行热药灌胃,构建胃热阴虚的证候模型,以大鼠牙龈红肿出血,鼻唇黏膜层增加和胃溃疡胃出血为胃热阴虚造模成功,经比对,灌服玉女煎的大鼠牙龈和胃出血情况明显减少,对胃热阴虚证型有明显治疗作用。董天宝<sup>[45]</sup>采用高脂饲养加尾静脉注射链脲佐菌素(STZ, 35 mg·kg<sup>-1</sup>),配合灌服大热之品附子和干姜(10.4 g·kg<sup>-1</sup>),构建阴虚热盛型T2DM,同样用玉女煎进行反证,发现玉女煎能改善胰岛素水平,明显降低血糖血脂及血栓素B<sub>2</sub>水平,对糖尿病胰脏和肾脏的结构与功能具有保护作用。二人对动物模型构建的探索对研究“病证结合”具有指导意义,高糖高脂饲养配合多次小剂量注射STZ加灌服辛香燥热中药是构建胃热阴虚型T2DM模型的重要手段。

**3.2 玉女煎与不同中医治法的方剂比较** 研究还表明以“滋阴清热”见长的玉女煎对糖尿病大鼠的降糖效果明显优于滋阴为主的左归丸和滋阴温阳的肾气丸,这与玉女煎“滋阴清热”的立方之本正对消渴病“阴虚燥热”的基本病机相吻合<sup>[46-47]</sup>。

**3.3 玉女煎治疗糖尿病药理作用与作用机制探究** 关于玉女煎治疗糖尿病的临床报导相对广泛,也有部分学者对该方的药理作用进行研究。张鸣

等<sup>[48]</sup>用玉女煎加减方治疗链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病大鼠时发现,玉女煎高剂量组(72 g·kg<sup>-1</sup>,临床用量的20倍)降糖降脂效果优于二甲双胍组。这在陈红梅等<sup>[17]</sup>的研究中亦有体现。多数学者认为该方主要通过调控自噬和抑制氧化应激等方式调节血糖进而起到治疗糖尿病的作用。

**3.3.1 玉女煎调控细胞自噬凋亡** 自噬是一种保守的细胞内降解途径,对蛋白质稳态、存活和发育至关重要<sup>[49]</sup>。细胞内应激和营养状态变化引起的基础自噬和适当的适应性自噬能够消除受损的细胞成分并有助于维持细胞稳态,是维持正常 $\beta$ 细胞所必需的。自噬作为氧化还原信号的主要传感器,受氧化应激和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)失活的影响而启动<sup>[50]</sup>。自噬的激活会增加胰岛素敏感性<sup>[51]</sup>,通过减少活性氧(ROS)的积累<sup>[52]</sup>,以保护细胞免于凋亡<sup>[53]</sup>,对胰岛素抵抗的发展和肥胖增加具有细胞保护作用<sup>[54]</sup>。高营养负荷会加重 $\beta$ 细胞自噬<sup>[55]</sup>,使自噬受损造成氧化应激的积累,导致胰岛素靶组织(包括肝脏、骨骼肌和脂肪组织)及胰腺 $\beta$ 细胞中糖尿病相关代谢紊乱的进一步恶化<sup>[56]</sup>,引发胰岛素抵抗、糖尿病和肥胖等<sup>[57]</sup>。

有研究用玉女煎含药血清处理大鼠胰岛细胞瘤细胞(INS-1)时发现各梯度干预均可明显减少INS-1凋亡,以10%的玉女煎含药血清对INS-1的促增殖和抑制凋亡作用最持久<sup>[58]</sup>。随后用高糖高脂培养INS-1模拟糖尿病糖脂毒性内环境,发现玉女煎含药血清通过升高INS-1细胞中与调节自噬相关的基因,特别是与自噬起始和自噬体形成相关的基因的表达,如自噬相关2B(Atg2B)、WD重复结构域磷酸肌醇相互作用蛋白(2WIPI2)、泛素样结合酶(Atg3)、 $\gamma$ -氨基丁酸受体相关蛋白(GABARAP)和选择性自噬蛋白(p62/SQSTM1)的表达水平,清除受损的蛋白质和细胞器,从而达到抑制INS-1细胞凋亡的作用<sup>[59]</sup>。玉女煎使自噬基因(Beclin)表达沉默同样是调控自噬通量的一种手段。Beclin作为自噬的核心参与者,其翻译后的修饰会影响其稳定性和相互作用,这种蛋白质的翻译后修饰已被揭示为控制自噬的重要调节机制<sup>[49]</sup>。玉女煎对Beclin的表达抑制作用,是降低胰岛细胞自噬性凋亡的重要手段<sup>[60]</sup>。研究显示玉女煎可显著上调mTOR的表达<sup>[61]</sup>。mTOR复合物一直被认为是 $\beta$ 细胞质量的关键调节剂,在细胞代谢<sup>[62]</sup>、生长<sup>[63]</sup>、增殖<sup>[64]</sup>和凋亡<sup>[65]</sup>及细胞在氧化应激反应<sup>[66]</sup>过程中均发挥着关键作用。长期处于高营养状态会导致mTOR失活,触发

细胞自噬和凋亡,造成包括胰腺 $\beta$ 细胞在内的重要器官中的蛋白质合成失败,使 $\beta$ 细胞质量和胰岛素分泌降低,引发血糖升高导致糖尿病<sup>[67]</sup>。玉女煎对mTOR表达的上调作用,可改善胰岛微细结构,减轻胰岛 $\beta$ 细胞自噬活性并促进其增殖,使胰岛细胞的数量和形态趋近正常<sup>[61]</sup>,这对保证足量胰岛素的合成与分泌至关重要。

相关研究表明,玉女煎可降低自噬相关基因(Atg5、Atg12、Beclin1)的表达,使微管相关蛋白1轻链3 II/3 I(LC3 II/LC3 I)降低,并增加抗凋亡蛋白B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)的表达,影响足细胞自噬与凋亡,减轻糖尿病肾损伤<sup>[68]</sup>。研究显示,Bcl-2表达增加能降低高糖对胰岛 $\beta$ 细胞的氧化损伤对抗胰岛 $\beta$ 细胞凋亡<sup>[69]</sup>。因此,推测玉女煎对Bcl-2表达的促进作用能减轻胰岛 $\beta$ 细胞凋亡。

**3.3.2 玉女煎抑制氧化应激** 氧化应激是指机体细胞受到内外部环境的刺激后,细胞内ROS生成过多,超出机体内抗氧化的清除能力,打破了机体氧化与抗氧化系统之间的平衡的病理状态<sup>[70-71]</sup>。过量的ROS不仅会损伤细胞蛋白质、脂质和核酸,导致细胞功能受损,引发细胞信号、细胞周期控制和细胞转运机制的改变、甚至引发基因突变,使线粒体能量代谢出现障碍<sup>[72]</sup>,还会导致机体脂肪、骨骼肌、肝脏等器官对胰岛素的敏感性下降,诱发和加重胰岛素抵抗<sup>[73]</sup>。因此,氧化应激通常认为是触发胰岛素抵抗的前驱因素<sup>[74]</sup>。相关研究表明,玉女煎的抑制氧化应激作用与提高超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平及降低丙二醛(MDA)和晚期氧化蛋白产物(AOPP)含量有关<sup>[26,75]</sup>。SOD对体内蓄积的ROS具有清除作用<sup>[76]</sup>,GSH-Px能将过氧化物转变为羟基化合物,以保护组织细胞不受氧化应激损伤<sup>[73]</sup>。AOPP和MDA分别作为评估氧化应激的血浆蛋白生物标志物<sup>[77]</sup>和脂质过氧化的产物<sup>[78]</sup>,二者的含量直接反映氧化应激水平。有报道证实,SOD水平的提高能对MDA与AOPP的生成有抑制作用<sup>[79-80]</sup>,由此推测,玉女煎可能是通过升高SOD和GSH-Px水平来降低MDA和AOPP含量,进而达到抑制氧化应激的作用。

**3.3.3 其他机制研究** 除上述3个方面对玉女煎的机制研究外,有相关学者从其他另关于对该方治疗糖尿病的机制进行探讨。有学者研究加味玉女煎对糖尿病大鼠胃肠功能紊乱的治疗作用,发现加味玉女煎能有效降低血清胃泌素和胃动素水平,提高

胃肠动力<sup>[81]</sup>。董广通<sup>[82]</sup>从胃排空功能入手研究玉女煎配合魔芋对大鼠血糖的调节作用和胰岛β细胞保护作用,发现玉女煎配合魔芋能增加生长激素释放肽(Ghrelin)水平,促进生长激素促分泌素受体(GHSR)mRNA的表达,降低胃泌素(Gastrin)水平,促进胃排空,降低大鼠血糖,使糖尿病大鼠胰岛β细胞的形态和数量维持在接近正常水平。Ghrelin作为调节细胞能量稳态的重要因子,在调节自噬、减

轻炎症和纤维化、改善线粒体和内质网应激方面发挥重要作用,Ghrelin可减少ROS的产生,降低组织炎症,通过抑制核转录因子-κB(NF-κB)通路来减轻炎症和纤维化以改善代谢器官的功能障碍,并以自噬依赖性方式增强骨骼肌中胰岛素刺激的葡萄糖摄取<sup>[83-84]</sup>。另有研究表明高表达Ghrelin可激活PI3K/Akt信号通路调控胰岛细胞增殖凋亡<sup>[85]</sup>。

玉女煎治疗糖尿病的作用机制见表1。

表1 玉女煎治疗糖尿病作用机制

Table 1 Mechanism of Yunujian in treating diabetes mellitus

研究类型	动物/细胞模型	作用靶点调控情况	作用机制	参考文献
体外实验	INS-1	Atg2B、2WIPI2、Atg3和GABARAP表达升高,p62/SQSTM1升高	调节自噬,促增值抗凋亡	[58-59]
体内实验	GK大鼠	Beclin表达降低	调节自噬	[60]
体内实验	GK大鼠	Bcl-2和mTOR表达升高,LC3、Atg5、Atg12和Beclin1表达降低,LC3 II/LC3 I降低	调节自噬,改善胰岛微细结构,抑制凋亡	[61,68]
体内实验	SD大鼠	SOD和GSH-Px表达升高	抑制氧化应激	[75]
体内实验	SD大鼠	GHSR mRNA表达升高,Gastrin和Ghrelin表达降低	调节胃肠功能,促进胃排空,保护胰岛细胞形态和功能	[82]

**3.4 玉女煎量效关系** 除对玉女煎的药理作用机制的研究外,众多学者也对玉女煎的给药剂量进行研究,相关研究发现该方疗效与剂量呈正比关系,其中张状年等<sup>[86]</sup>以玉女煎高、低剂量组(20、10 g·kg<sup>-1</sup>)分别对四氧嘧啶模型小鼠和正常小鼠灌胃治疗,结果发现玉女煎可明显降低四氧嘧啶模型小鼠的病理性高血糖,而正常小鼠的血糖无明显波动,针对玉女煎降低高血糖而不影响正常血糖水平这一优势开展的用药安全测试显示小鼠灌胃最大耐受量为275 g·kg<sup>-1</sup>,是成人单日用量的112倍,说明玉女煎临床应用安全可靠,无不良反应。这种量效关系在加味玉女煎的相关动物实验中亦有体现<sup>[48]</sup>。刘琳等<sup>[87]</sup>通过研究认为玉女煎以石膏45 g、熟地黄36 g、麦冬18 g、知母18 g、牛膝18 g应用可发挥最佳降糖效果,对于该方高剂量使用未见相关毒理实验的报导,其毒性作用小的优越性相较于西药具有更大的优势,具有不断深入研究的价值。

#### 4 总结和展望

受饮食习惯、久坐不动等生活习惯的影响,糖尿病发病率逐年攀升,已逐渐成为威胁全人类的公共卫生问题,具有较高的致死率和致残率。玉女煎作为治疗消渴的经典方剂,已广泛应用于糖尿病及并发症的治疗。目前该方在临床方面的研究已比较完善,处方形式灵活多变,能有效改善血糖相关指标,并抑制氧化应激反应,对炎症因子和雌激素

水平有降低作用。在实验研究方面,部分学者对玉女煎量效关系的探索,发现其降糖效果与剂量成正比,大剂量应用后未见不良反应。另有相关学者对玉女煎在病证结合动物模型指标改善方面进行了研究,这对反证玉女煎治疗胃热阴虚T2DM提供了有力证据。目前对玉女煎作用机制的探究还处于起步阶段,研究主要集中在调控自噬、抑制氧化应激和保护胰岛细胞等领域,存在机制研究不够深入,起效物质基础不明确的问题,这也是今后该方进一步研究的重点。

针对上述玉女煎治疗糖尿病研究中存在的问题,提出几点建议:①加大对玉女煎治疗糖尿病作用机制的研究投入,揭示玉女煎在分子层面的作用机制,明确各通路间的调控关系,为指导临床应用提供可靠保障,这是后期亟待解决的问题。②对玉女煎起效的化学成分进行分析鉴定,以明确玉女煎发挥降糖作用的物质基础。③严格按照国际随机对照实验的设计标准,规范糖尿病的临床和实验研究,保证样本数量提升研究品质。④加快构建中医疗效评价体系建设,进一步规范完善中医临床诊疗标准,对疗效评价进一步细化量化,充分从中医学病因、病机、治法和方药多个维度认识糖尿病。⑤充分发挥中医整体观念和辨证论治的优势,挖掘和扩大玉女煎的应用,以更好的服务临床。相信随着研究的不断深入,包括玉女煎在内的更多经典

名方将得到更充分的挖掘与利用,中医药多靶点、多通路、协同作用、服药依从性好、副作用少和耐药性低的优势将得到充分体现,祖国医学也能得到更好的弘扬与发展。

[参考文献]

- [1] 龚云翔. 玉女煎现代临床应用的文献研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2010.
- [2] 程艳刚, 荆然, 谭金燕, 等. 玉女煎临床应用及实验研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(9): 221-224.
- [3] 曹旖岚, 杨蓉, 夏振江, 等. 玉女煎的用药历史沿革及其质量评价方法初探[J]. 中国药师, 2021, 24(7): 343-348.
- [4] 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)(上)[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(8): 668-695.
- [5] BLAIR M. Diabetes Mellitus Review [J]. Urol Nurs, 2016, 36(1): 27-36.
- [6] AMERICAN DIABETES A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. Diabetes Care, 2013, doi: 10.2337/dc13-S067.
- [7] BAZ B, RIVELINE J P, GAUTIER J F. ENDOCRINOLOGY OF PREGNANCY: Gestational diabetes mellitus: Definition, aetiological and clinical aspects [J]. Eur J Endocrinol, 2016, 174(2): 43-51.
- [8] 虞睿琪, 付俊玲, 肖新华. 特殊类型糖尿病的临床识别[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(1): 19-24.
- [9] MAO W, ZHANG S, WANG L, et al. Efficacy and safety of metformin in the treatment of gestational diabetes: A protocol for systematic review and meta-analysis [J]. Medicine, 2021, 100(1): e23954.
- [10] BAYE A M, FANTA T G, SIDDIQUI M K, et al. The genetics of adverse drug outcomes in type 2 diabetes: A systematic review [J]. Front Genet, 2021, doi: 10.3389/fgene.2021.675053.
- [11] KAUR P, BEHERA B S, SINGH S, et al. "The pharmacological profile of SGLT2 inhibitors: Focus on mechanistic aspects and pharmacogenomics" [J]. Eur J Pharmacol, 2021, doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174169.
- [12] 白颖, 暴雪丽, 赵丹丹, 等. 中医药干预胰岛素抵抗机制研究进展[J]. 世界中医药, 2021, 16(7): 1156-1160, 1165.
- [13] 詹惠娟, 姜华. 对《金匱要略》中消渴病的辨治思考[J]. 世界中医药, 2016, 11(2): 348-350, 354.
- [14] 王宏才, 陈超, 韩娟. 消渴病的历史认识及发展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(10): 1341-1342, 1365.
- [15] 胡爱民, 牛晓静, 江勋. 糖尿病辨证分型历史与现状[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(12): 1717-1720.
- [16] 张鸣. 玉女煎加减方治疗2型糖尿病临床研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2010, 34(1): 67, 69.
- [17] 陈红梅, 扈腾腾, 陈凯. 玉女煎加味方治疗胃热炽盛型2型糖尿病60例临床疗效观察[J]. 中医临床研究, 2014, 6(15): 50-51, 54.
- [18] 周永华, 蔡亮. 玉女煎加减治疗消渴病中消证临床疗效观察[J]. 中国民间疗法, 2016, 24(4): 64-65.
- [19] 李福印. 中西医结合治疗糖尿病100例[J]. 陕西中医, 2003(9): 776-777.
- [20] 吴小曼, 林文燕, 张贻新, 等. 玉女煎联合沙参麦冬汤治疗阴虚火旺型糖尿病的疗效及对患者血清Vaspin、Omentin-1的影响[J]. 四川中医, 2021, 39(2): 113-116.
- [21] 张爱霞, 岳仁宋, 杨彩虹. 助脾散精法治疗2型糖尿病胃强脾弱证46例疗效观察[J]. 四川中医, 2012, 30(10): 96-97.
- [22] 陈焱. 加味玉女煎治疗2型糖尿病胃热阴虚型42例[J]. 河南中医, 2006, (12): 35-36.
- [23] 徐乃佳. 加味玉女煎治疗2型糖尿病的临床观察[D]. 武汉: 湖北中医学院, 2008.
- [24] 郑双铭. 加味玉女煎联合盐酸二甲双胍片治疗2型糖尿病(阴虚热盛证)的临床疗效研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2018.
- [25] 应亚利, 黄强. 玉女煎联合西药治疗2型糖尿病阴虚热盛证的临床效果[J]. 中华全科医学, 2019, 17(11): 1945-1947.
- [26] 蒋文静, 李贺卿. 玉女煎加减治疗2型糖尿病对AOPP、SOD及T细胞亚群的影响[J]. 新中医, 2020, 52(4): 23-25.
- [27] 向华, 田辉, 欧阳蜜霞. 玉女煎联合胰岛素泵短期强化干预对妊娠期糖尿病患者血糖及妊娠结局的影响[J]. 中医药导报, 2016, 22(7): 81-82, 85.
- [28] 姚秋雯, 宋知理, 洪桂荣. 玉女煎联合吡格列酮片治疗胃火炽热型多囊卵巢综合征胰岛素抵抗临床观察[J]. 四川中医, 2018, 36(12): 145-148.
- [29] 张先华. 玉女煎加味治疗2型糖尿病36例[J]. 陕西中医, 2012, 33(9): 1183-1184.
- [30] 徐彦阁. 玉女煎加减治疗2型糖尿病[J]. 医药论坛杂志, 2009, 30(9): 81-82.
- [31] 袁群. 加味玉女煎治疗II型糖尿病临床观察[J]. 黑龙江中医药, 2001(3): 17-18.
- [32] 郭婷婷. 玉女煎加减治疗消渴病中消证的临床分析[J]. 糖尿病新世界, 2020, 23(4): 38-39.
- [33] 潘宝龙, 马润玫. 转染人源Omentin-1、Vaspin妊娠期糖尿病脂肪细胞胰岛素受体底物和磷脂酰肌醇3激

- 酶表达变化[J]. 山东医药, 2016, 56(35): 9-12.
- [34] YUASA T, TAKATA Y, AKI N, et al. Insulin receptor cleavage induced by estrogen impairs insulin signaling [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2021, 9(2): e002467.
- [35] 王李民. 玉女煎加味治疗糖尿病皮肤瘙痒症102例[J]. 新中医, 2009, 41(11): 88.
- [36] 李靖. 玉女煎加减治疗糖尿病性周围神经病变50例[J]. 四川中医, 2002(10): 47.
- [37] 戴琴, 徐骁. 黄芪桂枝五物汤加味联合玉女煎治疗糖尿病周围神经病变临床研究[J]. 陕西中医, 2018, 39(4): 482-484.
- [38] 欧阳美萍, 刘倩, 胡苗青, 等. 加减玉女煎治疗胃热阴虚型糖尿病肾病临床观察[J]. 亚太传统医药, 2021, 17(3): 75-78.
- [39] 刘颖. 玉女煎合增液汤化裁方治疗气阴两虚型糖尿病酮症酸中毒30例[J]. 浙江中医杂志, 2021, 56(7): 504.
- [40] 陈丽娟, 洪兵, 于一江. 玉女煎加增液汤化裁方治疗糖尿病酮症酸中毒临床观察[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(5): 1235-1237.
- [41] 史艳峰. 中西医结合治疗糖尿病视网膜病变60例[J]. 四川中医, 2007(11): 97-98.
- [42] 包小燕. 辨证分型论治配合西药治疗糖尿病视网膜病变34例[J]. 陕西中医, 2010, 31(8): 977-979.
- [43] 韩文转. 玉女煎加味治疗胃热阴虚型糖尿病牙周炎的临床研究[D]. 晋中: 山西中医学院, 2015.
- [44] 李莉, 王晓东, 代小娇, 等. 大鼠胃热阴虚型血热证候的建立及经典方玉女煎对其影响作用的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(9): 2306-2308.
- [45] 董天宝. 阴虚热盛型2型糖尿病动物模型的初步研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2006.
- [46] 王静, 王庆, 王珍贞, 等. 中医不同治法对四氧嘧啶糖尿病模型大鼠的降糖作用[J]. 中西医结合学报, 2010, 8(8): 781-784.
- [47] 全小林, 赵林华, 陈良, 等. 糖尿病中医药防治研究进展[J]. 药品评价, 2009, 6(12): 467-470.
- [48] 张鸣, 孙必强. 玉女煎加减方对高血糖大鼠的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(7): 54-56.
- [49] HILL S M, WROBEL L, RUBINSZTEIN D C. Post-translational modifications of Beclin 1 provide multiple strategies for autophagy regulation [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(4): 617-629.
- [50] RABANAL-RUIZ Y, OTTEN E G, KOROLCHUK V I. mTORC1 as the main gateway to autophagy [J]. *Essays Biochem*, 2017, 61(6): 565-584.
- [51] YAMAMOTO S, KURAMOTO K, WANG N, et al. Autophagy differentially regulates insulin production and insulin sensitivity [J]. *Cell Rep*, 2018, 23(11): 3286-3299.
- [52] KAMINSKYY V O, PISKUNOVA T, ZBOROVSKAYA I B, et al. Suppression of basal autophagy reduces lung cancer cell proliferation and enhances caspase-dependent and -independent apoptosis by stimulating ROS formation [J]. *Autophagy*, 2012, 8(7): 1032-1044.
- [53] MIZUSHIMA N, LEVINE B, CUERVO A M, et al. Autophagy fights disease through cellular self-digestion [J]. *Nature*, 2008, 451(7182): 1069-1075.
- [54] KARUNAKARAN U, PARK K G. A systematic review of oxidative stress and safety of antioxidants in diabetes: Focus on islets and their defense [J]. *Diabetes Metab J*, 2013, 37(2): 106-112.
- [55] EBATO C, UCHIDA T, ARAKAWA M, et al. Autophagy is important in islet homeostasis and compensatory increase of beta cell mass in response to high-fat diet [J]. *Cell Metab*, 2008, 8(4): 325-332.
- [56] KITADA M, KOYA D. Autophagy in metabolic disease and ageing [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(11): 647-661.
- [57] KIM K H, LEE M S. Autophagy-a key player in cellular and body metabolism [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(6): 322-337.
- [58] 林秀鸿, 陈鑫颖, 江睿轩, 等. 玉女煎含药血清对胰岛β细胞株INS-1增殖和凋亡的影响研究[J]. 亚太传统医药, 2020, 16(5): 19-22.
- [59] HE C, ZHENG X, LIN X, et al. Yunvjian-medicated serum protects ins-1 cells against glucolipotoxicity-induced apoptosis through autophagic flux modulation [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, doi: 10.1155/2020/8878259.
- [60] 何才姑, 钱长晖, 黄玉梅, 等. 玉女煎对GK大鼠胰岛自噬基因Beclin表达的影响[J]. 福建中医药大学学报, 2012, 22(2): 32-35.
- [61] 何才姑, 钱长晖, 黄玉梅, 等. 基于mTOR信号通路探讨玉女煎对GK大鼠胰岛的保护作用[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(11): 5495-5498.
- [62] LISTA P, STRAFACE E, BRUNELLESCHI S, et al. On the role of autophagy in human diseases: a gender perspective [J]. *JCellMolMed*, 2011, 15(7): 1443-1457.
- [63] KIM D H, SARBASSOV D D, ALI S M, et al. mTOR interacts with raptor to form a nutrient-sensitive complex that signals to the cell growth machinery [J]. *Cell*, 2002, 110(2): 163-175.
- [64] LIU Z, TANABE K, BERNAL-MIZRACHI E, et al. Mice with beta cell overexpression of glycogen synthase

- kinase-3beta have reduced beta cell mass and proliferation[J]. *Diabetologia*, 2008, 51(4): 623-631.
- [65] BUTLER A E, JANSON J, SOELLER W C, et al. Increased beta-cell apoptosis prevents adaptive increase in beta-cell mass in mouse model of type 2 diabetes; Evidence for role of islet amyloid formation rather than direct action of amyloid [J]. *Diabetes*, 2003, 52(9): 2304-2314.
- [66] CUNNINGHAM J T, RODGERS J T, ARLOW D H, et al. mTOR controls mitochondrial oxidative function through a YY1-PGC-1alpha transcriptional complex [J]. *Nature*, 2007, 450(7170): 736-740.
- [67] WANG J, YANG X, ZHANG J. Bridges between mitochondrial oxidative stress, ER stress and mTOR signaling in pancreatic beta cells [J]. *Cell Signal*, 2016, 28(8): 1099-1104.
- [68] HE C, LIU G, ZHUANG S, et al. Yu nu compound regulates autophagy and apoptosis through mTOR *in vivo* and *in vitro* [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, doi: 10.2147/DMSO.S253494.
- [69] 闫丹, 霞明, 熊小侃. Bcl-2对高糖环境下胰岛β细胞增殖和凋亡的影响及相关机制研究[J]. *武警后勤学院学报:医学版*, 2018, 27(4): 277-281.
- [70] GOGG S, SMITH U, JANSSON P A. Increased MAPK activation and impaired insulin signaling in subcutaneous microvascular endothelial cells in type 2 diabetes: The role of endothelin-1 [J]. *Diabetes*, 2009, 58(10): 2238-2245.
- [71] DA COSTA R M, NEVES K B, MESTRINER F L, et al. TNF-alpha induces vascular insulin resistance via positive modulation of PTEN and decreased Akt/eNOS/NO signaling in high fat diet-fed mice [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15(1): 119.
- [72] RANI V, DEEP G, SINGH R K, et al. Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies [J]. *Life Sci*, 2016, 148: 183-193.
- [73] 王宏杨, 苑天彤, 张福利. 中医药基于氧化应激途径防治糖尿病的研究机制进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2022, 24(1): 198-204.
- [74] CHAUDHURI R, KRYCER J R, FAZAKERLEY D J, et al. The transcriptional response to oxidative stress is part of, but not sufficient for, insulin resistance in adipocytes [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1774.
- [75] 杜军, 陈长勋, 王樱, 等. 加减玉女煎抗心室重构的实验研究[J]. *中成药*, 2008(1): 24-27.
- [76] WANG Y, BRANICKY R, NOE A, et al. Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling [J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(6): 1915-1928.
- [77] ANDERSTAM B, ANN-CHRISTIN B H, VALLI A, et al. Modification of the oxidative stress biomarker AOPP assay: Application in uremic samples [J]. *Clin Chim Acta*, 2008, 393(2): 114-118.
- [78] ZADEH-ARDABILI P M, RAD S K, RAD S K, et al. Palm vitamin E reduces locomotor dysfunction and morphological changes induced by spinal cord injury and protects against oxidative damage [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 14365.
- [79] SHI M H, WU Y, LI L, et al. Meta-analysis of the association between vitiligo and the level of superoxide dismutase or malondialdehyde [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2017, 42(1): 21-29.
- [80] OBRADOVIC D, ANDJELIC T, NINKOVIC M, et al. Superoxide dismutase (SOD), advanced oxidation protein products (AOPP), and disease-modifying treatment are related to better relapse recovery after corticosteroid treatment in multiple sclerosis [J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(8): 3241-3247.
- [81] 曹佳薇, 宋利斌, 邵国明. 加味玉女煎对糖尿病胃肠功能紊乱大鼠血浆胃动素、血清胃泌素的实验研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2011, 13(11): 242-244.
- [82] 董广通. 从胃排空功能探讨玉女煎及魔芋食品调节大鼠血糖的实验研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2021.
- [83] GORTAN CAPELLARI G, ZANETTI M, SEMOLIC A, et al. Unacylated ghrelin reduces skeletal muscle reactive oxygen species generation and inflammation and prevents high-fat diet-induced hyperglycemia and whole-body insulin resistance in rodents [J]. *Diabetes*, 2016, 65(4): 874-886.
- [84] YANAGI S, SATO T, KANGAWA K, et al. The homeostatic force of ghrelin [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(4): 786-804.
- [85] 曾燕, 勾宪飞, 陈晓燕, 等. 胃饥饿素在妊娠糖尿病患者外周血与脐带血中的表达及其对高糖所致胰岛B细胞凋亡及功能损伤的影响[J]. *广西医学*, 2021, 43(13): 1590-1597.
- [86] 张状年, 刘华东, 徐玉田. 玉女煎治疗小鼠实验性糖尿病的药理研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2000, (5): 36-37.
- [87] 刘琳, 李生茂, 刘姣, 等. 基于均匀设计的玉女煎降血糖作用处方优化研究[J]. *中医药信息*, 2015, 32(3): 40-42.

[责任编辑 张丰丰]