

# 黄酮类化合物治疗糖尿病及其并发症的研究进展

李丹<sup>1,2</sup>, 彭成<sup>1,2</sup>, 谢晓芳<sup>1,2\*</sup>

(1. 成都中医药大学, 成都 611137;

2. 中药资源系统研究与开发利用省部共建国家重点实验室培育基地, 成都 611137)

**[摘要]** 了解中药黄酮类化合物在治疗糖尿病及其并发症方面的实验研究进展。通过对近年来黄酮类化合物研究的文献分析, 对其在治疗糖尿病及其并发症的内容进行了分类整理。黄酮类化合物是一类高药理活性的天然化合物, 具有抗氧化、抗肿瘤、抗心脑血管疾病、抗炎等多种生物活性。目前, 黄酮类化合物主要是通过清除自由基、减轻脂质过氧化, 调节脂代谢[降低机体内甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC), 低密度脂蛋白(LDL-C)水平, 增加高密度脂蛋白(HDL-C)含量等], 提高机体胰岛素敏感性、改善胰岛素抵抗, 调节相关基因蛋白表达、抑制 $\alpha$ -淀粉酶或/和 $\alpha$ -葡萄糖苷酶、提高机体免疫力等途径降低血糖保护机体, 从而起到防治糖尿病及其并发症的作用。因此, 从中药中筛选黄酮类化合物活性成分, 寻找其作为治疗糖尿病及其并发症研究开发的先导化合物具有重要的理论价值和现实意义。

**[关键词]** 黄酮类化合物; 糖尿病; 并发症

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)11-0239-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014110239

## Development of Experimental Study on Flavonoids for Treatment of Diabetes Mellitus and its Complications

LI Dan<sup>1,2</sup>, PENG Cheng<sup>1,2</sup>, XIE Xiao-fang<sup>1,2\*</sup>

(1. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China;

2. State Key Laboratory Breeding Base of Systematic Research Development and Utilization of Chinese Medicine Resources Co-founded by Sichuan Province and Most, Chengdu 611137, China)

**[Abstract]** To learn the development of experimental study on the flavonoids of traditional Chinese medicine (TCM) for the treatment of diabetes mellitus and its complications. The experimental study of diabetes mellitus and its complications were reviewed and analyzed. Flavonoids are a kind of natural compounds with high pharmacological activity, such as antioxidant, anti-tumor, anti-cardiovascular diseases, anti-inflammatory and so on. Currently, the flavonoids mainly through scavenging free radicals, reducing lipid peroxidation, regulating lipid metabolism [such as reducing body triglycerides (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein (LDL-C) levels and increase high-density lipoprotein (HDL-C) levels, etc.], improving insulin sensitivity and insulin resistance, regulating the expression of genes and related proteins, inhibiting  $\alpha$ -amylase and / or  $\alpha$ -glucosidase, improving immunity and other ways to reduce blood sugar and protect the body. So, the flavonoids have the ability to prevent and treat diabetes and its complications. Therefore, searching active ingredients from the flavonoids as lead compounds for treating diabetes and its complications has important theory value and practical significance.

**[Key words]** flavonoids; diabetes mellitus; complications

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是由多种病因引起的以慢性高血糖为特征的代谢紊乱综合征,其特点是胰岛素分泌

**[收稿日期]** 20131018(007)

**[基金项目]** 四川省科技支撑计划项目(2013SI0114)

**[第一作者]** 李丹,在读硕士,从事中药复方药理毒理研究,Tel:13558661832,E-mail:fdqlidan@163.com

**[通讯作者]** \* 谢晓芳,博士,从事中药复方药理与疾病动物模型研究,Tel:13980522864,E-mail:xxf14544@163.com

相对或绝对不足,或外周组织对胰岛素抵抗(IR),从而导致血糖持续升高。糖尿病典型临床表现为“三多一少”(多尿、多饮、多食、消瘦),久病患者若体内代谢紊乱得不到良好控制可引起多系统损害,导致眼、心脏、肾脏、神经、血管等组织慢性进行性病损,引起各组织器官衰竭,最后甚至导致死亡。至今,糖尿病的病因及其发病机制还未完全阐明,没有有效的治愈方法,主要是通过控制饮食同时配合口服降糖药物或注射胰岛素来控制血糖的目的。然而,治疗糖尿病的药物在降血糖的同时引起了不同程度的不良反应,如低血糖、体重增加、水肿、胃肠紊乱、胰岛素抵抗等<sup>[1]</sup>。目前,药用植物在许多国家已经被成功用于控制糖尿病,也已经成为寻求安全、有效降糖药物的重要来源<sup>[2-3]</sup>;而黄酮类化合物在植物界广泛存在,是一类高药理活性的天然化合物,具有抗氧化、抗肿瘤、抗心脑血管疾病、抗炎等多种生物活性。大量研究表明,黄酮类化合物有显著的抗糖尿病作用,能有效降低血糖、抑制 $\alpha$ -葡萄糖苷酶、保护胰腺等<sup>[4-6]</sup>;膳食中含有较高水平黄酮能降低糖尿病的发病率<sup>[7-8]</sup>。本文就黄酮类化合物在治疗糖尿病及其并发症方面的最新实验研究进行了系统整理。

## 1 治疗糖尿病

**1.1 抗氧化作用** 氧化应激在糖尿病的发病机制中起着重要的作用<sup>[9]</sup>。体内自由基水平、脂质过氧化程度直接影响糖尿病患者病情的发展;胰岛 $\beta$ 细胞内抗氧化酶的水平直接影响细胞抗自由基损伤的能力,并影响胰岛素的释放<sup>[10]</sup>。俞浩等通过给豚豚佐菌素诱导糖尿病大鼠灌胃白背三七总黄酮,发现其能够降低糖尿病大鼠空腹血糖(FBG)、血清糖化血红蛋白,升高血清超氧化物歧化酶(SOD)活性,降低血清丙二醛(MDA)含量,其所具有的抗氧化性减轻胰腺胰岛 $\beta$ 细胞病变<sup>[11]</sup>。葛根总黄酮显著降低豚豚佐菌素(STZ)糖尿病小鼠的血糖水平,增加胰腺谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),SOD活性,降低活性氧(ROS),MDA水平,逆转小鼠胰岛 $\beta$ 细胞损伤,其所具有的抗氧化应激作用可能是其逆转STZ致糖尿病小鼠胰腺损伤的作用机制<sup>[12]</sup>。玫瑰花黄酮和紫苏总黄酮能够有效地清除体内自由基,增加体内的抗氧化水平,减少自由基造成的细胞的损伤,从而达到降低血糖的作用<sup>[13-14]</sup>。

**1.2 纠正糖脂代谢紊乱** 糖尿病是一种多病因的代谢疾病,特点是慢性高血糖伴随因胰岛素分泌及作用缺陷引起的3大营养物质代谢紊乱。因此,纠正糖脂代谢紊乱是治疗糖尿病的重要手段。委陵菜黄酮可显著降低实验性糖尿病小鼠的血糖、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)水平,且胰腺组织病理学较模型组均有不同程度的改善,对正常小鼠的血糖、血脂没有影响<sup>[15]</sup>。桑叶黄酮具有提高肝己糖激酶活力,肝糖元的合成,降低糖尿病小鼠的血糖水平<sup>[16]</sup>。桑白皮总黄酮( $50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )可降低糖尿病大鼠血糖和TG水平、升高肝糖原含量,具有抗糖尿病作用<sup>[17]</sup>。罗汉果总黄酮 $80\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量组对血脂(TC,TG)有显著降低作用<sup>[18]</sup>。柑橘皮黄酮和卷柏总黄酮可显著降低糖尿病小鼠血浆中TG,TC和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)含量,提高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)含量,改善脂代谢紊乱,降低血糖<sup>[6,19]</sup>。

**1.3 提高胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗** 胰岛素抵抗

(IR)是指胰岛素作用的靶器官对胰岛素作用的敏感性下降,即正常剂量的胰岛素产生低于正常生物学效应的一种状态。目前认为,IR是2型糖尿病的发病基础,在IR状态下,机体分泌大量的胰岛素以代偿糖代谢的紊乱,继而出现高胰岛素血症状态。改善IR已成为降低糖尿病发病率的重要策略。一般用空腹血糖和胰岛素之间的关系作为IR的量化参数。桑叶总黄酮能降低空腹血糖、空腹血清胰岛素,改善IR指数<sup>[20]</sup>。桑枝总黄酮提取物能够明显降低2型糖尿病大鼠血糖、糖化血清蛋白,提高胰岛素敏感性指数(ISI),改善IR<sup>[21]</sup>。

**1.4 调节相关酶活性和基因蛋白表达** MafA转录因子是属于巨噬细胞激活因子(macrophage-activating factor, Maf)家族对于胰腺生长和 $\beta$ 细胞的分化及维持正常的 $\beta$ 细胞功能至关重要,是胰岛素基因转录的有效活化剂;甘薯叶黄酮能增加糖尿病小鼠胰腺组织MafA转录因子蛋白量,增加胰岛素分泌,从而达到降血糖的作用<sup>[22]</sup>。红薯叶黄酮能刺激四氧嘧啶糖尿病小鼠胰腺PDX-1蛋白表达,而PDX-1能增加组蛋白乙酰转移酶和甲基转移酶的活性,促进胰岛 $\beta$ 细胞的分泌,起到降低血糖的作用<sup>[23]</sup>。腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)参与调节细胞的糖代谢、脂肪代谢等;葡萄糖的运输不直接利用ATP,但可间接利用 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 泵产生的离子梯度所提供的能量进行协同运输;黄芪黄酮能够降低糖尿病大鼠血糖与其能增加胰腺 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -ATP酶活性、AMPK水平有关<sup>[24]</sup>。

**1.5 其他作用** 地榆黄酮对 $\alpha$ -葡萄糖苷酶具有明显的抑制作用, $\text{IC}_{50}$ 为 $0.266\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ,且抑制活性对热稳定,效果优于拜唐苹,是良好的降糖药物来源<sup>[25]</sup>。体外研究显示,荷叶总黄酮能显著抑制猪胰脂肪酶、 $\alpha$ -淀粉酶、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶的活性, $\text{IC}_{50}$ 分别为 $(0.38 \pm 0.022)$ , $(2.20 \pm 0.18)$ , $(1.86 \pm 0.018)\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ <sup>[26]</sup>。红薯叶黄酮可降低老年糖尿病大鼠脾 $\text{CD4}^+ \text{T}$ 细胞百分数、增加 $\text{CD8}^+ \text{T}$ 细胞百分数,能降低血清中 $\gamma$ -干扰素、白细胞介素(IL)-2和肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )水平,升高白细胞介素(IL)-4水平明显;起到调节免疫功能的作用,从而达到保护机体的作用<sup>[27]</sup>。大量研究已证明,染料木素具有抗糖尿病作用可能因为其为雌激素受体激动剂或抗氧化或酪氨酸激酶抑制剂,而直接作用于胰岛 $\beta$ 细胞促进其增殖、刺激胰岛素分泌和防止细胞凋亡<sup>[28]</sup>。

## 2 抗糖尿病并发症

**2.1 血管保护作用** 黄酮类化合物可通过抗氧化、抑制细胞增殖等途径,对机体的血管系统起到保护作用。葛根总黄酮对糖尿病大鼠血管平滑肌细胞增殖的抑制作用强于正常血管平滑肌细胞, $\text{IC}_{50}$ 分别为 $(11.20 \pm 2.33) \times 10^{-5}$ , $(36.35 \pm 1.38) \times 10^{-5}\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ;亦能抑制糖尿病大鼠血管平滑肌细胞中转录因子(NF- $\kappa\text{B}$ )从胞浆转移到胞核,可能是葛根总黄酮具有抑制糖尿病大鼠血管病变的作用机制<sup>[29]</sup>。淫羊藿总黄酮可能通过降低血糖、抗氧化等途径对糖尿病小鼠血管内皮损伤起到保护作用<sup>[30]</sup>。

**2.2 抗糖尿病视网膜病变** 糖尿病性视网膜病变是糖尿病患者微血管在眼部改变的表现,对患者影响较大,严重者可

能导致失明。Muller 细胞是脊椎动物视网膜内最主要的神经胶质细胞,对视网膜起着支撑、营养等重要作用,其结构及功能在糖尿病视网膜病变中起到重要的作用;实验研究显示,在糖尿病模型大鼠视网膜病变时,Muller 细胞激活,表现为谷氨酰胺合成酶(GS)活性下降,GLAST 表达减少;而山楂叶总黄酮能够减少 Muller 激活,提高 GS 活性,增加 GLAST 表达,防治糖尿病眼病<sup>[31]</sup>。葛花总黄酮能增强糖尿病小鼠视网膜抗氧化能力,减轻视网膜的氧化损伤,从而对糖尿病视网膜病变起一定保护作用<sup>[32]</sup>。

**2.3 抗糖尿病心肌病变** 糖尿病心肌病的发病机制尚未完全阐明,现代实验研究表明黄酮类化合物可通过抗炎、降低血液黏度、改善脂质代谢等途径,对心肌起到保护的作用。银杏总黄酮明显升高糖尿病大鼠心肌组织 SOD 活性、显著降低 MDA 含量,降低心肌转化生长因子- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ,致心肌纤维化的关键因子)蛋白表达水平,对糖尿病心肌具有一定的保护作用<sup>[33]</sup>。山楂叶总黄酮通过清除糖尿病大鼠心肌中自由基等抗氧化机制起到保护糖尿病大鼠心肌的作用<sup>[34]</sup>。荞麦花叶总黄酮降低糖尿病大鼠 FBG,T CHO,TG,游离脂肪酸(FFA),抑制糖尿病大鼠心脏质量指数和左室质量指数的增加,降低了心肌组织中 TNF- $\alpha$  的含量,具有心肌保护作用<sup>[35-36]</sup>。

**2.4 抗糖尿病肾病** 糖尿病肾病是糖尿病最常见的并发症之一,也是导致终末期肾功能衰竭的主要原因。糖尿病可引起肾脏高水平的氧化应激和过度的细胞凋亡。黄酮类化合物对肾脏有良好的保护作用。酸枣仁黄酮能明显改善糖尿病大鼠肾功能指标,显著降低肾皮质 MDA 含量、升高 SOD 活性,减少肾脏凋亡细胞数,发挥肾保护作用<sup>[37]</sup>。山楂叶总黄酮和埃及姜饼棕外果皮黄酮提取物可通过降低糖尿病肾病大鼠的血糖、尿蛋白、尿素氮、肌酐水平,明显改善肾功能,对糖尿病肾病具有一定治疗作用<sup>[5,38]</sup>。青刺果黄酮则通过抑制糖尿病大鼠肾组织 c-fos 及 c-jun 基因表达上调而减轻糖尿病大鼠肾脏损伤<sup>[39]</sup>。红薯叶黄酮通过减弱 Bax 表达、增强 Bcl-2 表达而减少肾细胞凋亡,从而发挥保护肾脏作用<sup>[40]</sup>。

**2.5 其他** 青刺果黄酮能明显减轻糖尿病小鼠肺的病理变化,有效延缓糖尿病引起的肺损伤<sup>[41]</sup>。柿叶黄酮能抑制四氧嘧啶糖尿病小鼠的肝肿大,保护肝功能,减轻肝脏组织病理变化,有效的延缓糖尿病引起的肝脏损伤<sup>[42]</sup>。还有研究显示黄酮类化合物能改善糖尿病引起的动脉粥样硬化<sup>[43]</sup>、骨质变化<sup>[44]</sup>、白内障<sup>[45]</sup>等并发症。

### 3 讨论

糖尿病发病率逐年上升,据 WHO 在 2013 年公布的数据显示,全球目前有 3.74 亿多人受到糖尿病的困扰,国内外医药研究者们迫切从各种途径寻求治疗糖尿病的有效药物。中药治疗糖尿病及其并发症主要是通过消除自由基、调节物质代谢、增加胰岛素的敏感性、增加胰岛素分泌、抑制  $\alpha$ -葡萄糖苷酶、调节相关基因蛋白的表达从而达到降低血糖和减少并发症的目的。许多黄酮类化合物在治疗糖尿病及其并发症方面疗效显著,如葛根、淫羊藿、桑叶、黄芩、红薯叶、山楂叶等植物的黄酮提取物,但降血糖的机制还不够明确;许多实验研究还在动物实验阶段,有的还只是体外实验,有必要

从分子水平更深的探讨作用机制,为临床推广提供理论依据。寻找黄酮类化合物作为防治糖尿病及其并发症新药研究开发的先导化合物具有十分重要的理论价值和现实意义。

### [参考文献]

- [1] Vasconcelos C F B, Maranhão H M L, Batista T M, et al. Hypoglycaemic activity and molecular mechanisms of *Caesalpinia ferrea* Martius bark extract on streptozotocin-induced diabetes in Wistar rats[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 137(3):1533.
- [2] Bartholomew O Ibeh, Maxwell IEzeaja. Preliminary study of antidiabetic activity of the methanolic leaf extract of *Axonopus compressus* (P. Beauv) in alloxan-induced diabetic rats [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 138(3):713.
- [3] Nawel Hamza, Bénédicte Berke, Catherine Cheze, et al. Prevention of type 2 diabetes induced by high fat diet in the C57BL/6J mouse by two medicinal plants used in traditional treatment of diabetes in the east of algeria [J]. J Ethnopharmacol, 2010, 128(2):513.
- [4] Adaramoye O A. Antidiabetic effect of kolaviron, a biflavonoid complex isolated from *Garcinia kola* seeds, in Wistar rats[J]. Afr Health Sci, 2012, 12(4):498.
- [5] Salib J Y, Michael H N, Eskande E F. Anti-diabetic properties of flavonoid compounds isolated from *Hyphaene thebaica* epicarp on alloxan induced diabetic rats[J]. Pharmacognocny Res, 2013, 5(1):22.
- [6] Zheng X K, Wang W W, Zhang L, et al. Antihyperlipidaemic and antioxidant effect of the total flavonoids in *Selaginella tamariscina* (Beauv.) Spring in diabetic mice [J]. J Pharm Pharmacol, 2013, 65(5), 757.
- [7] Jacques P F, Cassidy A, Rogers G, et al. Higher dietary flavonol intake is associated with lower incidence of type 2 diabetes[J]. J Nutr, 2013, 143(9):1474.
- [8] van Dam R M, Naidoo N, Landberg R. Dietary flavonoids and the development of type 2 diabetes and cardiovascular diseases; review of recent findings [J]. Curr Opin Lipidol, 2013, 24(1), 25.
- [9] Lucia K Keteria, Patrick C Mutisob. Ethnobotanical studies of medicinal plants used by Traditional Health Practitioners in the management of diabetes in Lower Eastern Province, Kenya[J]. J Ethnopharmacol, 2012, 139:74.
- [10] 焦晶晶,张英黄. 酮类化合物在防治糖尿病及其并发症方面的最新研究进展[J]. 中国药学杂志, 2006, 41(7):481.
- [11] 俞浩,毛斌斌,周国梁,等. 白背三七总黄酮对糖尿病大鼠的降血糖作用[J]. 食品科学, 2013, 34(15):295.
- [12] 徐灵源,黎荣,梁韬,等. 葛根总黄酮逆转链脲佐菌素

- 诱导糖尿病小鼠胰腺损伤的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(8): 231.
- [13] 周达, 鲁晓翔, 罗成. 玫瑰花黄酮对糖尿病小鼠的降血糖作用[J]. 食品工业科技, 2011, 32(2): 319.
- [14] 何佳奇, 李效贤, 熊耀康. 紫苏总黄酮提取物对四氧嘧啶致糖尿病小鼠糖脂代谢及抗氧化水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(7): 1667.
- [15] 乔卫, 赵川, 卢滨, 等. 委陵菜黄酮对正常小鼠及四氧嘧啶所致糖尿病小鼠血糖与血脂的影响[J]. 中草药, 2010, 41(4): 612.
- [16] 陈玲玲, 刘炜, 陈建国, 等. 桑叶黄酮对糖尿病小鼠调节血糖的作用机制研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2010, 26(11): 835.
- [17] 周锋, 董志, 李晶. 桑白皮总黄酮抗糖尿病作用的初步研究[J]. 激光杂志, 2010, 31(5): 93.
- [18] 郑楚, 唐金良, 杨冬业, 等. 罗汉果总黄酮对实验性糖尿病大鼠的治疗作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(22): 194.
- [19] 肖更生, 万利秀, 徐玉娟, 等. 柑橘皮黄酮降血糖作用的研究[J]. 现代食品科技, 2013, 29(4): 698.
- [20] 穆晓燕, 李先佳. 桑叶总黄酮对2型糖尿病大鼠胰岛 $\beta$ 细胞的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(11): 213.
- [21] 邢冬杰, 李广元, 孙永庆, 等. 桑枝总黄酮提取物对2型糖尿病大鼠的作用研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2010, 12(7): 57.
- [22] 李凤林, 李青旺, 耿果霞, 等. 甘薯叶黄酮对糖尿病小鼠胰腺中 MafA 蛋白表达影响研究[J]. 食品工业, 2012, 33(4): 102.
- [23] 冯彩宁, 李青旺, 李凤林, 等. 红薯叶黄酮对糖尿病 PDX-1 基因表达的影响[J]. 黑龙江畜牧兽医: 科技版, 2009(10): 108.
- [24] 范颖, 李楠, 孙云峰, 等. 黄芪有效部位对糖尿病大鼠  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶活性及 AMPK 蛋白表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(10): 2660.
- [25] 陈丽华, 潘自红, 曹云丽, 等. 地榆中  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制活性因子的筛选[J]. 食品研究与开发, 2013, 34(9): 30.
- [26] Liu S, Li D, Huang B, Chen Y, et al. Inhibition of pancreatic lipase,  $\alpha$ -glucosidase,  $\alpha$ -amylase, and hypolipidemic effects of the total flavonoids from *Nelumbo nucifera* leaves[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 149(1): 263.
- [27] 赵蕊, 李青旺, 张涛. 红薯叶黄酮对老龄糖尿病模型大鼠的免疫调节作用[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(10): 1395.
- [28] Gilbert E R, Liu D. Anti-diabetic functions of soy isoflavone genistein; mechanisms underlying its effects on pancreatic  $\beta$ -cell function[J]. *Food Funct*, 2013, 4(2): 200.
- [29] 罗岷, 杨静, 刘维宾, 等. 葛根总黄酮对糖尿病大鼠血管平滑肌细胞增殖的影响[J]. 中药药理与临床, 2009, 25(2): 56.
- [30] 韩爱萍, 张洁, 丁选胜. 淫羊藿总黄酮对糖尿病小鼠血管功能的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2011, 27(3): 243.
- [31] 宋明明, 马小茹. 山楂叶总黄酮对糖尿病大鼠视网膜中 muller 细胞功能的影响[J]. 黑龙江医药科学, 2013, 36(3): 97.
- [32] 艾明, 杨芳, 孙明, 等. 葛花总黄酮对糖尿病小鼠视网膜 MDA、SOD 的影响[J]. 临床眼科杂志, 2012, 20(4): 374.
- [33] 张翠, 张根葆, 朱海龙. 银杏总黄酮对糖尿病大鼠心肌转化生长因子- $\beta$  表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(16): 3467.
- [34] 赵广阳, 张明亮, 王淑秋, 等. 山楂叶总黄酮对糖尿病大鼠心肌中 HO-1/CO 系统和 iNOS/NO 系统影响的研究[J]. 中国现代医生, 2013, 51(16): 8.
- [35] 贾洪娟, 韩淑英, 王希柱, 等. 荞麦花叶总黄酮对糖尿病大鼠的心脏保护作用[J]. 西部医学, 2009, 21(4): 556.
- [36] 贾洪娟, 王希柱, 韩淑英, 等. 荞麦花叶总黄酮对糖尿病大鼠心脏的结构功能和心肌组织 TNF- $\alpha$  含量的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(1): 28.
- [37] 高群. 酸枣仁黄酮对糖尿病大鼠肾损伤的保护作用[J]. 安徽农业科学, 2013, 41(6): 2355.
- [38] 赵晓莲, 张波, 齐淑芳, 等. 山楂叶总黄酮对2型糖尿病大鼠肾脏 IGF-1 表达影响的实验研究[J]. 黑龙江医药科学, 2013, 36(2): 18.
- [39] 杨赣军, 张小强, 孙弋. 青刺果黄酮对糖尿病大鼠肾组织 c-fos 基因表达上调的抑制作用[J]. 河南职工医学院学报, 2012, 24(3): 267.
- [40] 赵蕊, 李青旺, 李星, 等. 红薯叶黄酮对糖尿病模型大鼠肾的保护作用[J]. 解剖科学进展, 2011, 17(4): 321.
- [41] 吕程, 贾仁勇, 殷中琼, 等. 青刺果黄酮对糖尿病小鼠肺病理变化的影响[J]. 华西药学杂志, 2011, 26(6): 540.
- [42] 高永峰, 高允生, 张永丽. 柿叶黄酮对糖尿病小鼠肝脏的保护作用[J]. 中国实用医药, 2009, 27(4): 12.
- [43] 江正菊, 宁林玲, 胡霞敏, 等. 桑叶总黄酮对高脂诱导大鼠高血脂及高血糖的影响[J]. 中药材, 2011, 34(1): 108.
- [44] 裴凌鹏, 庞宗然. 维药黑药桑黄酮对糖尿病大鼠骨质影响研究[J]. 新疆中医药, 2009, 27(4): 37.
- [45] 卢美萍, SONG Xiu-yuan, MENG Qing-he. 大豆异黄酮对I型糖尿病甲基乙二醛水平及白内障并发症的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(5): 971.

[责任编辑 邹晓翠]