

· 综述 ·

中草药黄酮类化合物防治糖尿病肾病的实验研究进展

杨丽霞^{1,2}, 姜良恩², 王志程^{3*}, 张邦能⁴, 程涛¹, 李晓东⁵, 孙文⁶, 刘铜华⁶

(1. 甘肃省中医药研究院, 兰州 730050; 2. 甘肃中医学院, 兰州 730000;
3. 北京中医药大学第三附属医院, 北京 100029; 4. 甘肃省中医院, 兰州 730050;
5. 中国中医科学院, 北京 100700; 6. 北京中医药大学, 北京 100029)

[摘要] 糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最主要的微血管并发症,也是终末期肾病的首要病因,其发病机制复杂,与多种因素相关。近年来,大量的实验研究表明中草药黄酮类化合物对DN具有较好的防治作用,为了深入了解其防治DN的实验研究进展,本文检索了近10年的文献,从黄酮化合物分类、实验模型、作用及机制等方面进行归纳总结。研究发现,在防治DN方面,研究最多的是总黄酮,有秋葵素、灯盏花素、葛根总黄酮、山楂叶总黄酮、酸枣仁黄酮、香椿叶总黄酮、青刺果黄酮、九里香叶总黄酮、镰形棘豆总黄酮等,其他黄酮类化合物的研究比较少。这些研究主要是动物实验,基本上都采用腹腔注射STZ制备DN大鼠模型或高脂高糖饲养制备DN大鼠模型,观察指标以血糖、血脂、肾功能为主,分子水平、细胞水平的指标比较少。如何在中医药理论体系指导下,结合现代科学技术手段,多途径、多层次和多水平的阐述中草药黄酮类化合物防治DN的药效物质基础、作用机制及构效关系,是开发中草药黄酮类药物亟待解决的关键问题。

[关键词] 糖尿病肾病; 中草药; 黄酮类化合物

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)05-0230-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015050230

Advances in Experimental Study on Flavonoids of Chinese Herbal Medicine for Preventing and Treating Diabetic Nephropathy YANG Li-xia^{1,2}, JIANG Liang-en², WANG Zhi-cheng^{3*}, ZHANG Bang-neng⁴, CHENG Tao¹, LI Xiao-dong⁵, SUN Wen⁶, LIU Tong-hua⁶ (1. Gansu Province Academy of Chinese Medicine Lanzhou 730050, China; 2. Gansu College of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 3. Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine Beijing 100029, China; 4. Gansu Province Hospital of TCM, Lanzhou 730050, China; 5. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 6. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] Diabetic nephropathy (DN) is one of the most common microvascular complications of diabetes mellitus (DM), which is also a primary causes of end-stage renal disease (ESRD). Its pathogenic factors and pathogenesis is very complicated with various reasons. In recent years, a large number of experimental studies have shown that flavonoids of Chinese herbal medicine have significant effect in preventing and treating DN. To better understand the progress of experiments in the prevention and treatment of DN by flavonoids, the paper searched the literature nearly 10 years, summarized in terms of flavonoids classification, experimental models, the role and mechanism. The study found: in the fight against DN, the most studied is the total flavonoids, there are okra factors, breviscapine, pueraria total flavonoids, fmcl Semen flavonoids, roem leaves, green thorn fruit flavonoids, guri geraniol total flavonoids, oxytropis falcate total flavonoids, but other flavonoids is relatively small. These studies are mainly animal experiments, basically using intraperitoneal injection of STZ models or high-fat and

[收稿日期] 20140508(009)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81202971);北京中医药大学创新团队项目(2011-CXTD-19);北京中医药大学青年教师项目

[第一作者] 杨丽霞,博士,副主任医师,硕士生导师,从事中医药防治糖尿病,心血管的药理研究,Tel:13038770310,E-mail:yanglixia-415@163.com

[通讯作者] *王志程,博士,副主任医师,Tel:13811347212,E-mail:chituenwong@163.com

high-carbohydrate feeding rat model to made DN model, observed indicators in blood sugar, cholesterol, kidney function-based, molecular, cellular level indicator less. Through this study, we conclude that: how to develop herbal drug flavonoids medicine is the key issue, which is under the guidance of the theoretical system of Chinese medicine, combined with modern science and technology, multi-channel, multi-level and multi-level elaborate herbal flavonoids DN material basis of prevention efficacy, mechanism of action.

[Key words] diabetic nephropathy; Chinese herbal medicine; flavonoids

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病(DM)终末期最常见、最严重的微血管并发症之一,有30%的1型DM和40%的2型DM会并发DN^[1]。其特征为肾小球肥大、肾小球和肾小管基底膜增厚、系膜区细胞外基质(ECM)堆积,易导致慢性肾功能不全,也是全球终末期肾病(ESRD)的首要病因,直接威胁DM患者的生命,影响其生活质量,是DM患者的主要死亡原因之一。随着社会经济的发展 and 人们生活方式的改变,DM的发病率在逐年升高,目前中国已有9200万糖尿病患者,1.48亿糖尿病前期患者^[2],DN的防治已迫在眉睫。

黄酮类化合物(navonoid)是一类重要植物次生代谢产物,作为中草药的主要有效成分之一,常以黄酮糖苷(与糖结合)或游离的黄酮苷元2种形式存在于中草药体内,黄酮类化合物数量众多且结构复杂多样,目前已报道的数目超过5000种,其类型接近20种。本文就近年来中草药黄酮类化合物防治DN的实验研究情况进行概述,以期对当前中草药黄酮类化合物治疗DN的现状趋势加以分析,旨在对选择中草药有效成分防治DN起到一定的导引作用。

1 黄酮类化合物的结构及概况

黄酮类化合物的结构特征是以2个苯环通过中央3个碳的碳链相互连接而成的C6-C3-C6基本骨架的化合物,常根据中央C环三碳的氧化程度、B环(苯基)连接位置(2-位或3-位)以及三碳链是否构成环状分为下列类型:黄酮、二氢黄酮、黄酮醇、二氢黄酮醇、异黄酮、二氢异黄酮、查尔酮、二氢查耳酮类、黄烷醇类、黄烷二醇类、噢啉(橙酮)类、花色素、双黄酮等,其中以黄酮和黄酮醇分布最为广泛^[3,4]。常见含有黄酮类化合物的中草药以清热药最多,如芫花、金银花、忍冬藤、筋骨草、黄芩、黄柏、山豆根、菊花、金鱼草等,其代表成分有木犀草素、忍冬苷、忍冬素、黄芩苷、黄芩素、黄柏苷、二氢槲皮素、二氢桑色素、山槐素、鱼藤酮、硫磺菊素、金鱼草素等。

2 DN常见的实验模型

目前国内外DN体外实验模型应用较少,主要以动物模型为主,其制备方法主要分为三大类。

2.1 化学药物诱发的DN动物模型^[5] 化学药物以链脲佐菌素(STZ)和四氧嘧啶(ALX)为主,一次性高剂量予以STZ和ALX制备1型DN动物模型,一次或多次低剂量予以STZ和ALX并结合高糖高脂饲料喂养制备2型DN动物模型。此类方法制备模型具有经济、普适性好、成模率较高等优点,但同时具有动物身体损伤较大、模型影响因素较多的缺点。

2.2 自发性DN动物模型和转基因DN动物^[6-7] 1型DN

动物模型主要包括:Insln-2Akita小鼠,NOD小鼠,BB大鼠,OVE26小鼠,LETL大鼠;2型DN动物模型主要包括:OLETF大鼠,ZDF大鼠,GK大鼠,T2DN/Mcwi大鼠,Zucker fa/fa大鼠,SHR-Ncp大鼠,db/db小鼠,ob/ob小鼠,KKAy小鼠,新西兰小鼠。此类模型特点是种类有限,疾病动物饲养条件要求高,发病率低,病程长,价格昂贵,但在一定程度上减少了人为的因素,更接近自然的人类疾病。

2.3 转基因DN动物模型^[6-7] 可以发生1型,2型糖尿病的小鼠品系有:Transgenic 27转基因大鼠,Transgenic ICER IC转基因小鼠,转基因27大鼠,Smad3敲除小鼠,eNOS敲除小鼠,RAGE转基因小鼠,OVE26转基因小鼠,SR-A敲除小鼠,Nrf2敲除小鼠。此类模型由转入的外源基因引起,产生疾病的原因清楚,模型动物的症状单一,接近于病人的症状,但其技术水平要求较高,操作比较复杂,费用较高,所以使其应用受到一定限制。

3 防治DN的中草药黄酮类化合物

本文根据目前国内防治DN的中草药黄酮类化合物的类别、来源、实验模型、观察指标及药物作用对最近10年的文献进行归纳总结归类,发现研究最多的是总黄酮,有秋葵素、灯盏花素、葛根总黄酮、山楂叶总黄酮、酸枣仁黄酮、香椿叶总黄酮、青刺果黄酮、九里香叶总黄酮、镰形棘豆总黄酮等,主要集中在动物实验研究,多数研究针对改善肾功能指标,涉及到分子机制的研究很少,临床研究尚未开展。除了总黄酮,诸如“二氢黄酮醇类”的其他黄酮类化合物的研究比较少。见表1。

4 中草药黄酮类化合物防治DN的机制

中草药具有防治DN作用的黄酮类化合物目前报道的以总黄酮为多,也有其他诸如二氢黄酮醇类、异黄酮类、二氢异黄酮、黄酮苷等,实验模型主要以化学药物(STZ)诱导的动物模型为主,评价指标涉及空腹血糖(FBG),葡萄糖耐量试验(OGTT),胰岛素(INS),糖化血红蛋白(GHb),胰岛素指数(ISI),血脂、氧化因子过氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA),过氧化氢酶(CAT),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),炎症因子白介素-6(IL-6),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),肾功能24h尿蛋白定量(Upr),尿素氮(BUN),血肌酐(Scr)及病理改变(肾小球、基底膜、系膜区和系膜基质等)。

4.1 抗氧化和清除自由基作用 在糖尿病肾病发生和发展过程中,自由基产生增多和抗氧化能力减弱二者并存,共同促进氧化应激的发生,氧化应激是糖尿病肾病发生发展的关键因素^[30]。由于中草药黄酮类化合物中羟基的存在,使得它具有很强的抗氧化性质,能够清除氧自由基、防止脂质过

表 1 防治 DN 的中草药黄酮类化合物

Table 1 Herbal flavonoids of DN prevention

类别	名称	来源	实验模型	观察指标	药物作用	文献来源
总黄酮	秋葵素	锦葵科植物黄蜀葵的花	腹腔注射链脲佐菌素(STZ)制备 DN 大鼠模型	尿蛋白(UPr), 尿素氮(BUN), 肌酐(SCr), 肾脏组织 nephrin 蛋白水平和 mRNA 的表达及肾脏组织病理改变	显著降低 DN 早期大鼠 24 h 微量白蛋白/尿肌酐比值(UmAlb/C)和总蛋白/尿肌酐比值(UTP/C), 减轻 DN 早期大鼠肾脏病理损伤, 增加肾脏组织足细胞 nephrin mRNA 和蛋白的表达	周雷 ^[8]
	灯盏花素	菊科灯盏细辛的全草或根	腹腔注射 STZ 制备 DN 大鼠模型	转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 和肾组织中 P47phox 基因的 mRNA 表达	降低血清 TGF- β_1 水平, 抑制肾组织中 P47phox 基因的 mRNA 表达	杨晶晶 ^[9]
	葛根总黄酮	豆科野葛的干燥根	腹腔注射低剂量 STZ 及高脂高糖饲养制备 DN 大鼠模型	空腹血糖(FBG), 血清果糖胺(FMN), BUN, SCr, 血浆内皮素(ET-1)及 6-酮-前列腺素(6-Keto-PGF1 α)	可降低糖尿病大鼠 FBG, FMN, BUN, SCr, ET-1 及 6-Keto-PGF1 α 的水平	曾明等 ^[10]
	山楂叶总黄酮	蔷薇科山里红或野山楂的叶	静脉注射 STZ 及高脂高糖饲养制备 DN 大鼠模型	FBG, UPr, BUN, SCr 及大鼠肾脏类胰岛素样生长因子-1(IGF-1), TGF- β_1 , Smad, 骨形成蛋白-7(BMP-7) mRNA 表达	能显著降低糖尿病肾病大鼠的 FBG, BUN, BCr 和 UPr, 明显改善肾功能, 减少肾小球细胞外基质的相对面积, 改善肾功能; 下调肾组织中 TGF- β_1 , Smad4 mRNA, IGF-1 的表达, 上调 BMP-7 的表达	齐淑芳, 赵晓莲等 ^[11-13]
	酸枣仁黄酮	鼠李科酸枣的种子	腹腔注射 STZ 制备 DN 大鼠模型	体重(W), FBG 及肾功能, 肾皮质中丙二醛(MDA)含量及超氧化物歧化酶(SOD)的活性; 采用原位末端标记法(TUNEL), 检测肾脏细胞凋亡	大鼠 W 及 FBG 无明显变化, 但肾功能指标明显改善, 肾皮质 MDA 含量显著下降, SOD 活性显著升高; 肾脏凋亡细胞数显著减少	高群 ^[14]
	香椿叶总黄酮	楝科香椿的嫩叶	腹腔注射 STZ 制备 DN 大鼠模型	血清 SOD, MDA 的含量	能降低早期 DN 大鼠的 FBG, 提高 SOD 活力, 降低 MDA 水平	李丽华等 ^[15]
	青刺果黄酮	蔷薇科扁核木的果实	腹腔注射 STZ 制备 DN 大鼠模型	肾组织 c-fos mRNA, c-jun mRNA 及其蛋白表达	肾脏指数显著降低; 糖尿病大鼠肾组织 c-fos mRNA, c-jun mRNA 及其蛋白表达明显下调	杨赣军等 ^[16]
	九里香叶总黄酮	香科九里香的叶	腹腔注射低剂量 STZ 及高脂高糖饲养制备 DN 大鼠模型	FBG, 血脂代谢(TC, TG, HDL-c, LDL-c), 肾功能(UPr, SCr, BUN), 自由基的氧化损伤(SOD, MDA, GSH-Px), 炎症因子(IL-6)	明显改善糖尿病大鼠的肾脏功能和结构损伤, 纠正 DN 大鼠的血糖、血脂代谢紊乱, 对抗自由基的氧化损伤及炎症因子的异常增加	邹敬韬 ^[17]
	镰形棘豆总黄酮	豆科镰形棘豆的全草	TGF- β_1 诱导人肾小管上皮细胞(HK-2)增殖	MTT 法检测细胞增殖	能够抑制 HK-2 细胞增殖, 在一定程度上具有防治肾间质纤维化的作用	王晓红等 ^[18]
黄酮	木犀草素	木犀草科植物金银花、菊花、荆芥、白毛夏枯草、洋蓟等的叶、茎、枝; 唇形科植物全叶青兰草、筋骨草的叶、茎、枝	腹腔注射 STZ 制备 DN 大鼠模型	FBG, UPr, 血和肾组织 SOD, 过氧化氢酶(CAT)的活性及肾组织 MDA 的含量; Western blotting 检测肾皮质 TGF- β_1 、纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)蛋白质水平; 光镜观察肾组织形态改变	FBG 明显降低, 24 h UPr 明显减少, 血清及肾组织 SOD, CAT 活性升高, 肾组织 MDA 含量显著降低, 肾皮质 TGF- β_1 及 PAI-1 蛋白表达明显降低	张翠等 ^[19]

续表 1

类别	名称	来源	实验模型	观察指标	药物作用	文献来源
二氢黄酮醇类	二氢杨梅素	葡萄科显齿蛇葡萄的幼嫩茎叶	腹腔注射 D-半乳糖诱导法建立糖尿病异常动物模型	UPr, BUN, 肾脏氧化损伤 (SOD, MDA, GSH-Px), 肾脏了乳酸脱氢酶及各同工酶 (LDH1, LDH2, LDH3, LDH4, LDH5), 肾脏细胞细胞拖尾率	降低 UPr 水平, 减少了肾脏早期的氧化损伤, 增高了乳酸脱氢酶及各同工酶的活性, 改善肾脏功能及肾脏细胞 DNA 拖尾率	郭丽娜 ^[20]
异黄酮类	淡豆豉异黄酮	豆科植物大豆的成熟种子发酵加工品	腹腔注射低剂量 STZ 及高脂高糖饲养制备 DN 大鼠模型	糖耐量 (OGTT), FBG, 胰岛素 (INS) 和糖化血红蛋白 (GHb), 计算胰岛素敏感指数 (ISI)	能明显改善大鼠 OGTT, 明显降低 FPG, INS 和 GHb, 显著增加 ISI	刘姣等 ^[21]
	葛根素	豆科植物野葛的干燥根	腹腔注射低剂量 STZ 及高脂高糖饲养制备 DN 大鼠模型	FBG, BUN, SCr, UPr, UmAlb/C 和 UTP/C 等; Masson 染色法观察肾组织形态学改变; 免疫组织化学检测肾组织纤维连接蛋白 (FN) 与 IV 胶原蛋白 (IV-C) 的表达和 TNF- α , TGF- β_1	可改善 DN 大鼠肾脏功能 (BUN, SCr, UPr), CAT, SOD, MDA/GSH-Px 和肾组织形态学异常, 降低肾组织中 FN 与 IV-C 的表达和 TNF- α , TGF- β_1 炎症细胞因子水平	齐凤琴, 唐丽琴, 杨峰等 ^[22-24]
二氢异黄酮	玉竹二氢高异黄酮	百合科玉竹的根茎	腹腔注射 STZ 制备 DN 大鼠模型	BUN, SCr, 尿蛋白排泄率 (UAER), 肾皮质中蛋白质非酶糖基化终末产物 (AGEs) 含量、肾组织中 TGF- β_1 和肾组织形态学改变	降低 UPr, BUN, SCr 和 UAER, 降低肾皮质中 AGEs 含量, 降低肾组织中 TGF- β_1 的表达, 肾小球肥大、基底膜增厚、系膜区增宽和系膜基质增生等病变均有不同程度改善	朱若男 ^[25]
黄酮苷	银杏黄酮苷	银杏科银杏的叶	腹腔注射 STZ 制备 DN 大鼠模型	ET-1, P 选择素 (P-Selectin) 及 24 h UAER, 肾脏 PAI-1, 基质金属蛋白酶-3 (MMP-3) 的表达及肾脏的病理形态学改变	可降低 ET-1, P-Selectin 的水平, 降低 UAER, 使 PAI-1 的表达下调, MMP-3 的表达上调	侯淑芬, 李英, 张海松等 ^[26-29]

氧化作用和螯合金属离子。

4.2 提高免疫和抗炎作用 糖尿病肾病的早期阶段主要是单核/巨噬细胞的浸润, 聚集到肾脏的单核细胞活化增殖为巨噬细胞, 进一步诱导炎症细胞因子如 IL-6, TNF- α , 基质金属蛋白酶 (MMPs) 等的产生, 而这些炎症因子与蛋白尿的产生和疾病的进展密切相关^[31-32]。此外, 高血糖和 TGF- β_1 使血管扩张, 肾小球滤过增加, 使细胞外基质增加, 促使肾小球硬化。中草药黄酮类化合物影响细胞的信号通路, 抑制炎症介质分泌及肾组织内一些蛋白 (PAI-1, TGF- β_1) 的表达有关, 还可能通过抗氧化、影响免疫调节、活性氧、脂质过氧化物黏附因子作用及抑制基质金属蛋白酶对细胞外基质的过度分解等机制发挥抗炎作用。

4.3 改善 DN 的糖脂代谢紊乱 高血糖是导致 DN 的根本因素, 可以通过非酶糖基化反应、蛋白激酶 C (PKC) 的激活、醛糖还原酶 (AR)/多元醇通路 (PP) 激活导致肾组织损伤, 并形成大分子 AGEs, 而导致肾小球硬化, 同时, 循环中脂类增加和肾小球脂类合成增加在肾小球硬化症中起重要作用^[32]。中草药黄酮类化合物通过调节糖代谢酶和脂代谢酶活性, 抑制 AGEs 的沉积。

4.4 改善 DN 的肾功能及其病理损伤 DN 的病理变化表

现为肾小肾小球体积增大、细胞外基质 (ECM) 堆积增多, 其发生和发展与血糖水平密切相关, 晚期则出现肾小球纤维化、肾功能衰竭。中草药黄酮类化合物可以通过改善肾功能, 抑制肾小球肥大和系膜基质增生, 减少肾小球细胞外基质的相对面积, 减轻肾脏组织损伤, 防治肾纤维化。

5 展望

黄酮类化合物作为一类广泛分布于中草药中的主要有效成分之一, 其含有多方面的药理作用, 近年来受到生命医药科学界的关注, 特别是在防治防治糖尿病及其并发症方面。但由于黄酮类化合物在体内的作用具有复杂性, 其作用机制和构效关系尚不清楚, 且对其研究多处于动物实验阶段, 临床报道较少。如何在中医药理论体系指导下, 结合现代科学技术手段, 多途径、多层次和多水平的阐述中草药黄酮类化合物防治 DN 的药效物质基础、作用机制及构效关系, 是开发中草药黄酮类药物亟待解决的关键问题。

[参考文献]

- [1] 朱辟疆, 刁金因. 糖尿病肾病中西药治疗研究进展 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14 (3): 189-194.

- [2] 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):344-349.
- [3] 罗永明. 天然药物化学[M]. 武汉:华中科技大学出版社, 2011:126-135.
- [4] 王锋鹏. 现代天然产物化学[M]. 北京:科学出版社, 2009:258-302.
- [5] 张洋,马坤岭. 糖尿病肾病动物模型研究进展[J]. 东南大学学报:医学版, 2012, 31(3):351-355.
- [6] 李志杰,张悦. 糖尿病肾病动物模型的研究进展[J]. 生命科学, 2011, 23(1):90-95.
- [7] 张浩军,赵静波,李平. 糖尿病肾病动物模型研究进展[J]. 中国药理学通报, 2008, 24(7):845-848.
- [8] 周雷. 秋葵素对糖尿病肾病早期大鼠蛋白尿以及足细胞裂孔膜蛋白 nephrin 表达的影响[D]. 南京:南京中医药大学, 2012.
- [9] 杨金晶. 灯盏花素对糖尿病大鼠肾脏保护作用分子生物学机制探讨[D]. 昆明:昆明医学院, 2007.
- [10] 曾明,郑水庆,陶凯忠,等. 葛根提取物对糖尿病大鼠肾脏功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(8):42-45.
- [11] 齐淑芳,赵晓莲,王跃新,等. 山楂叶总黄酮对糖尿病大鼠肾脏 TGF- β_1 /Smad4 信号转导通路的影响[J]. 中成药, 2012, 34(9):1795-1797.
- [12] 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- β_1 表达影响的实验研究[J]. 黑龙江医药科学, 2013, 36(2):18-19.
- [13] 齐淑芳,欧芹,赵晓莲,等. 山楂叶总黄酮对 STZ-DN 大鼠肾组织 TGF- β_1 , BMP-7 表达的影响[J]. 中成药, 2010, 32(8):1414-1416.
- [14] 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):2355-2357.
- [15] 李丽华,赵志刚,喻丽珍. 香椿叶总黄酮对早期糖尿病肾病大鼠血糖值及血清中 SOD, MDA 水平的影响[J]. 赤峰学院学报:自然科学版, 2012, 28(6):43-44.
- [16] 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):267-269.
- [17] 邹敬韬. 九里香叶总黄酮对大鼠实验性2型糖尿病肾病的保护作用[D]. 长春:吉林大学, 2010.
- [18] 王晓红,杨丽霞,李晓东,等. 镰形棘豆总黄酮对 TGF- β_1 诱导人肾小管上皮细胞增殖的研究[J]. 中医研究, 2013, 26(4):69-72.
- [19] 张翠,王国光,朱海龙,等. 木犀草素对 STZ 诱导的糖尿病肾脏的保护作用[J]. 中国病理生理杂志, 2010, 26(12):2405-2408.
- [20] 郭丽娜. 二氢杨梅素对糖耐量异常大鼠肾脏损伤的保护作用[D]. 广州:暨南大学, 2007.
- [21] 刘姣,田义龙,李琛,等. 淡豆豉异黄酮浓缩物对大鼠胰岛素抵抗的改善作用[J]. 食品工业科技, 2012, 33(10):347-349.
- [22] 齐凤琴,吴军凯,于丹,等. 葛根素治疗糖尿病并发症的药理作用及机制[J]. 哈尔滨商业大学学报:自然科学版, 2012, 28(3):267-270.
- [23] 唐丽琴,杨峰,王凤玲,等. 葛根素对高脂联合 STZ 诱导糖尿病肾病大鼠肾组织纤维连接蛋白与 IV 型胶原蛋白表达的影响[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(11):1320-1324.
- [24] 杨峰. 葛根素对高脂联合小剂量 STZ 诱导的糖尿病肾病大鼠的作用及部分机制研究[D]. 合肥:安徽医科大学, 2010.
- [25] 朱若男. 玉竹治疗糖尿病肾病物质基础研究[D]. 长春:长春中医药大学, 2011.
- [26] 侯淑芬,刘秋菊,张立新,等. 银杏黄酮苷对糖尿病大鼠肾组织 PAI-1, MMPs-3 表达的影响[J]. 河北职工医学院学报, 2008, 25(1):10-12.
- [27] 侯淑芬,李英,张海松,等. 银杏黄酮苷对实验性糖尿病大鼠肾脏保护作用的研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2005, 6(3):160-162.
- [28] 侯淑芬,张海松,刘占全,等. 银杏黄酮苷对糖尿病大鼠肾组织病理变化的影响[J]. 中国误诊学杂志, 2005, 5(6):1012-1015.
- [29] 侯淑芬,李英,张海松,等. 银杏黄酮戒对糖尿病大鼠血浆内皮素-1 及 P-选择素的影响[J]. 河北职工医学院学报, 2005, 22(2):4-5.
- [30] 王艳桥,徐向进,陈频. 氧化应激研究进展及其在糖尿病肾病发病中的作用[J]. 医学综述, 2010, 16(11):1681-1684.
- [31] 韦丽,刘春. 糖尿病肾病炎症机制的研究与防治进展[J]. 临床荟萃, 2012, 27(1):83-85.
- [32] 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):344-349.

[责任编辑 邹晓翠]