

灯盏花素防治糖尿病并发症的研究进展

徐丽娇¹, 张旭¹, 陈荣昌^{2*}, 朱月¹, 孙晓波^{2*}, 孙桂波²

- (1. 哈尔滨商业大学药学院, 药物工程技术研究中心, 哈尔滨 150076;
2. 中国医学科学院北京协和医学院药用植物研究所, 北京 100094)

[摘要] 短葶飞蓬 *Erigeron breviscapus* 是菊科飞蓬属的多年生草本植物, 主要分布在我国西南地区, 性寒、微苦、甘温辛, 具有散寒解表、祛风除湿、活血化瘀、通经活络、消炎止痛等功效。灯盏花素是短葶飞蓬干燥全草的提取物, 由黄酮类、木脂素类、香豆素类、萜类、植物甾醇等多种类型的化学成分组成。其中, 黄酮类成分灯盏乙素(4'-羟基黄芩素-7-O-葡萄糖醛酸苷), 灯盏甲素(芹菜素-7-O-葡萄糖醛酸苷)的含量占灯盏花素总量的90%以上。现代药理研究表明灯盏花素具有广泛的药理作用, 包括抗氧化、抗纤维化、抗炎、抗衰老、抗血小板凝聚、降低血脂、增加血流量、改善微循环、防治肿瘤、抗脑损伤等。目前, 灯盏花素已被广泛应用于糖尿病、脑供血不足、脑出血所致后遗症、高黏脂血症、脑血栓、肾病、肝病、阿尔兹海默等多种复杂疾病的治疗。尤其在对于糖尿病及其慢性并发症如糖尿病肾病、糖尿病心脏病、糖尿病足、糖尿病视网膜病变等疾病的治疗中, 灯盏花素表现出了显著的疗效。此外, 研究表明灯盏花素与甲钴胺、弥可保等药物联合应用可以提高治疗效果。该文就目前灯盏花素治疗糖尿病慢性并发症及其相关联合用药进行综述, 试图为灯盏花素治疗糖尿病及其慢性并发症的临床应用提供具有参考价值的线索。

[关键词] 灯盏花素; 糖尿病; 研究进展; 作用机制; 联合用药

[中图分类号] R22;R24;R289;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)07-0218-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200737

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191218.1359.006.html>

[网络出版时间] 2019-12-18 15:46

Progress in Prevention and Treatment of Diabetic Complications with Breviscapine

XU Li-jiao¹, ZHANG Xu¹, CHEN Rong-chang^{2*}, ZHU Yue¹, SUN Xiao-bo^{2*}, SUN Gui-bo²

(1. School of Pharmacy, Engineering Research Center for Medicine, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China;

2. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100094, China)

[Abstract] *Erigeron breviscapus*, a species within the genus of *Erigeron*, is mainly distributed in Southwest China. It is cold in property, slightly bitter in taste, and has the effect of dispersing cold table, removing wind and dehumidification, promoting blood circulation and removing blood stasis, relieving pain and inflammation. Breviscapine is the extract of *E. breviscapus*. It is mainly consisted of flavonoids, lignans, coumarins, terpenes, phytosterols, etc. As the major components of breviscapine, the content of breviscapine b (4'-hydroxybaicalin-7-O-glucuronide) and breviscapine a (apigenin-7-O-glucuronide) is greater than 90%. Modern pharmacological studies have shown that breviscapine has a wide range of pharmacological effects, including anti-oxidation, anti-fibrosis,

[收稿日期] 20190813(008)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81603334);北京协和医学院“协和青年基金”项目(3332016070);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2016-I2M-1-012)

[第一作者] 徐丽娇,在读硕士,从事中药药理学研究,E-mail:xlj921xlj@126.com

[通信作者] *孙晓波,博士,研究员,博士生导师,从事中药药理学研究,E-mail:sun-xiaobo@163.com;

*陈荣昌,博士,助理研究员,从事中药药理学研究,E-mail:chenrongchang456@126.com

anti-inflammation, anti-aging, anti-platelet aggregation, lowering blood lipid, increasing blood flow, improving microcirculation, preventing and treating tumors, and resisting brain injury. In clinical, breviscapine has been widely used in the treatment of diabetes, cerebral insufficiency, sequelae caused by cerebral hemorrhage, hypermucolemia, cerebral thrombosis, kidney disease, liver disease, Alzheimer's disease, and some other complex diseases. Specially, in the treatment of diabetes and its chronic complications, such as diabetic nephropathy, diabetic cardiomyopathy, diabetic foot, diabetic retinopathy, breviscapine has showed significant efficacy. In addition, studies have demonstrated that the combined application of breviscapine, mecobalamine, and micopol can improve the therapeutic effect. In this work, the application of breviscapine in the treatment of chronic complications of diabetes mellitus and its related combination drugs were reviewed, by which we attempted to provide some valuable clues for the clinical application of breviscapine in the treatment of diabetes mellitus and its chronic complications.

[Key words] breviscapine; diabetes; research progress; mechanism of action; combination

糖尿病是全球三大非传染性疾病之一,为世界关注的公众健康难题。据最新报告统计,预计 2025 年中国糖尿病患者人数将上升到 3.7 亿并且有年轻化趋势,糖尿病的治疗成为全球关注的热点^[1]。糖尿病是胰岛素分泌缺陷或其生物作用受损引起高血糖,导致人体内脂肪、蛋白质、碳水化合物等代谢紊乱,对人体器官造成慢性损伤的代谢性疾病,其发病与环境、遗传等因素相关^[2]。持续高血糖可导致糖尿病心肌病、视网膜病、糖尿病肾病、男性阳痿等多种并发症^[3],严重威胁人类健康。

灯盏花作为传统中药在临床上应用广泛,对老年性痴呆、肺心病、肝硬化、眩晕症、肾衰、糖尿病、视网膜静脉阻塞等疾病的治疗方面,也收到了良好效果。近年来灯盏花素对糖尿病及慢性并发症治疗的研究在基础研究方面取得了一定进展,尤其是对糖尿病肾病、糖尿病心肌病、糖尿病足、视网膜病变等^[4-5]均有较好的作用效果,但在作用机制方面的研究不够深入。随着灯盏花素对糖尿病研究日渐增多但鲜有汇总,本文总结了目前国内外关于灯盏花素对糖尿病慢性并发症的保护作用研究,并根据作用机制进行分类总结,有助于研究者了解灯盏花素在糖尿病及慢性并发症中的研究现状,以便对其作用机制进行深入研究。

1 灯盏花素对糖尿病肾病的影响

1.1 糖尿病肾病 糖尿病肾病是糖尿病并发症之一,主要特征为胰岛素抵抗、微量白蛋白尿、脂代谢紊乱以及肾功能丧失^[6-9]。研究表明,25%~40%的 1 型糖尿病患者和 5%~40%的 2 型糖尿病患者最终发展为糖尿病肾病^[10]。糖尿病肾病的发生机制比较复杂,目前研究认为糖尿病肾病发病机制主要分为 2 大类,一是遗传因素,大量临床实践证明,血

管紧张素 II 受体基因、亚甲基四氢叶酸还原酶基因、胱硫酶 β 合成酶基因等多种基因与糖尿病肾病的发生密切相关。二是代谢紊乱,脂质代谢紊乱和血糖紊乱均可导致糖尿病肾病的发生。氧化应激指体内氧化与抗氧化作用失衡,是诱导糖尿病肾病的重要方面。机体内通过促氧化物质和抗氧化物质相互作用来保持平衡。当机体出现病理因素,促氧化物质增多或抗氧化物质减少以及抗氧化反应不充分就会产生活性氧(ROS)导致氧化应激发生^[11]。

1.2 糖尿病肾病的相关发病机制

1.2.1 氧化应激 氧化应激是指体内产生大量高活性分子,氧化与抗氧化间失去平衡。病理状态下 ROS 增加^[12],激活多元醇通路,同时 ROS 还可诱导血管紧张素 II 等血管紧张素相关物质的产生,改变肾小球内血流动力,促进糖尿病肾病的发生发展^[13]。

1.2.2 糖、脂代谢障碍 糖尿病患者长期高血糖状态下,糖基化终末产物堆积,使肾小球基底膜的结构发生改变,诱发炎症细胞因子、生长因子以及黏附分子的表达和释放,引起肾脏损伤^[14]。

1.2.3 炎症因子 很多炎症因子参加了肾脏慢性损害这一过程,如单核细胞趋化因子-1(MCP-1)。研究表明 MCP-1 可加速肾小球硬化,是糖尿病肾损伤发展的一个重要细胞因子。此外,在糖尿病发病早期广泛存在与肾小球、肾小管中的转化生长因子- β (TGF- β)的表达增高,TGF- β 促使肾小管上皮细胞转化及肾间质纤维化发展^[15]。

1.2.4 血液微循环 当机体微环境处于高血糖状态时,可使肾小球硬化,引起糖尿病肾病的发生。肾脏血液微循环障碍对糖尿病肾病的发展至关重要,改变微循环是治疗糖尿病肾病的重要思路^[16]。

1.3 灯盏花素对糖尿病肾病的作用机制 王玲等^[17]采用高脂饲料喂养合并腹腔注射链脲佐菌素(STZ)60 mg·kg⁻¹的方法建立糖尿病肾病大鼠模型,给药 4 周后检测相关指标,探讨灯盏花素对糖尿病肾病大鼠的保护作用以及作用机制。结果显示糖尿病肾病模型大鼠血清中抗氧化物质谷胱甘肽(GSH),超氧化物歧化酶(SOD)含量降低,丙二醛(MDA)升高。在生理状态下,肾脏内 GSH, SOD 等抗氧化物质能清除体内适量的 ROS,在高糖环境下,诱导 ROS 过多生成,发生氧化应激反应。核因子 NF-E2 相关因子 2(Nrf2)是亮氨酸拉链转录蛋白,是转录因子家族成员中活力最强的转录调节因子。可以通过识别抗氧化反应元件(ARE)而启动多种抗氧化反应和解毒功能。Nrf2 可激活血红素氧合酶-1(HO-1)的合成,保护机体免受活性氧的侵害。信使 RNA(mRNA)和蛋白结果表明与正常组比较,模型组大鼠 Nrf2 和 HO-1 的 mRNA 和蛋白表达下调,灯盏花素给药 4 周后肾脏中各个指标均有所上调,有明显剂量依赖性^[18]。实验结果证明灯盏花素通过调节 Nrf2/HO-1 信号通路减轻氧化应激反应,缓解和治疗糖尿病肾病。

糖尿病肾病发病过程中,大量细胞外基质堆积在肾小管间质区域,造成肾小管间质纤维化。肾小管间质纤维化是糖尿病肾病发展至终末期的必经病理过程,邓丽萍等^[19]通过电镜观察模型组糖尿病大鼠肾小管上皮细胞出现水肿、微绒毛显著减少、小管间可见大量胶原纤维,证明肾小管发生纤维化,而给药组大鼠症状明显好转,实验证明灯盏花素可通过减缓肾小管间质纤维化来缓解糖尿病肾病的发生与发展^[20]。

其他研究证明灯盏花素还可作为抗氧化应激剂和蛋白激酶 C(PKC)抑制剂,改善肾功能,减少尿微量蛋白尿,降低糖尿病肾病患者胆固醇和甘油三酯水平,增加高密度脂蛋白(HDL)水平,能够逆转血脂异常,保护肾脏系统。灯盏花素也可降低糖尿病肾病患者纤维蛋白原水平,这与灯盏花素促进纤溶活性的作用一致,可能与灯盏花素降低尿蛋白水平间接相关,诸多研究结果提示灯盏花素治疗糖尿病肾病有治疗潜力。

1.4 灯盏花素与其他药物联合应用治疗糖尿病肾病 王春霞^[21]将灯盏花素和缬沙坦联合用药,用于治疗早期糖尿病肾病,可以提高治疗效果,保护肾脏功能。灯盏花素联合还原型谷胱甘肽、依那普利、黄芪注射液、贝那普利、前列地尔、前列腺素 E₁ 等均能

辅助治疗糖尿病肾病^[22-23]。作用机制有待进一步研究。

2 灯盏花素对糖尿病心肌病的影响

2.1 糖尿病心肌病 糖尿病心肌病是独立于冠状动脉疾病和高血压的一个常见的心血管合并症,也是糖尿病慢性并发症之一,代谢紊乱及微血管病变引发心肌广泛灶性坏死^[24],出现心功能异常,最终进展为心力衰竭。目前关于糖尿病心肌病的发病机制尚未完全明确,可能包括心肌细胞代谢紊乱、线粒体损伤、心肌细胞钙转运缺陷、氧化应激、内质网应激和炎症反应等几个方面^[25]。

2.2 糖尿病心肌病的相关发病机制

2.2.1 心肌细胞代谢紊乱 高糖环境下可产生大量的活性氧类,使氧化应激增强,加速心肌细胞的凋亡及细胞损伤。高胰岛素血症通过各种机制引起心肌细胞肥大、心肌纤维化,加重糖尿病心肌病。在糖尿病心肌病发病过程中,胰岛素抵抗促进心肌基质中非酯化脂肪酸氧化,导致心力衰竭,心脏三酰甘油沉积和脂肪酸摄取增加,过量的脂肪酸可引起心脏脂毒性,也可加重糖尿病心肌病^[26]。

2.2.2 肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活 高血糖激活心脏内肾素-血管紧张素-醛固酮系统。临床和实验研究显示,应用肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂对糖尿病引起的相关心脏功能障碍有改善作用^[27]。

2.2.3 自噬 一般情况下,心肌持续低水平的自噬是对自身细胞的应激保护机制^[28]。而在营养缺乏、胰岛素抵抗、内质网应激、机体损伤、缺氧等不良因素下可诱导自噬,自噬在近年来被发现糖尿病心肌病中具有独特的细胞适应性机制,调节糖尿病心肌病的病变进程。

2.3 灯盏花素治疗糖尿病心肌病作用机制 陈荣昌等^[29]研究发现灯盏花素主要成分灯盏乙素对糖尿病心肌损伤有保护作用,实验采用一次性腹腔注射 STZ(50 mg·kg⁻¹)高脂饲料喂养,制备小鼠糖尿病模型,灯盏乙素腹腔注射给药,8 周后进行指标检测。研究结果表明,灯盏乙素能够提高心肌收缩功能减轻心肌损伤,降低糖尿病小鼠心体比,降低心肌纤维化水平及心肌组织重组人胶原蛋白 I(Collagen I)和重组人胶原蛋白-3(Collagen III)的表达,有效降低糖尿病小鼠血清中乳酸脱氢酶(LDH),肌酸激酶同工酶(CK-MB),MDA 水平,抑制炎症因子的释放。对其机制进行研究发现,灯盏乙素可抑制核转录因子- κ B(NF- κ B)核转位,升高 Nrf2 核转位,提高

蛋白激酶 B (Akt) 磷酸化水平。糖尿病可诱导 Toll 样受体 4 (TLR4) 的活化, 进而激活 NF- κ B。因此, 抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路的激活对保护糖尿病心肌损伤非常重要。综上所述, 灯盏乙素对小鼠糖尿病心肌病具有显著改善作用^[30-31]。

于学江^[32]采用 SD 大鼠 40 只, 随机分为对照组、糖尿病心肌病组、灯盏花素组, 第 12 周末检测相应指标。实验结果表明灯盏花素组大鼠心肌细胞中 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 基因表达有所减弱, 而人体抑癌基因 p53, Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 表达增强, 提示灯盏花素可能通过调节 Bax, Bcl-2, p53 表达, 抑制心肌细胞凋亡, 进而延缓了心肌纤维化, 起到治疗糖尿病心肌病的作用^[33-36]。

3 灯盏花素对糖尿病足的影响

3.1 糖尿病足 糖尿病足是糖尿病慢性并发症之一, 据统计约有 15% 的糖尿病患者有足部溃疡, 而 14% ~ 24% 的足部溃疡患者需要截肢^[37]。神经病变、周围血管疾病、微循环障碍和感染等是糖尿病足发病的基本因素, 最终导致组织坏死、溃疡和坏疽。灯盏花素可改善下肢血管、改善神经病变, 有利于糖尿病足的恢复^[38]。大量研究证明灯盏花素联合其他药物治疗糖尿病足, 疗效十分显著。

3.2 糖尿病足的相关发病机制

3.2.1 神经病变 周围神经病变是糖尿病足发病的重要原因之一。50% 的糖尿病患者会发生周围神经病变, 而周围神经病变是糖尿病足发病的重要原因之一^[39]。神经病变导致的糖尿病患者肢体远端感受外界刺激与伤害的能力减退, 是皮肤损伤形成的主要因素。

灯盏花素与甲钴胺联合治疗糖尿病周围神经病变, 可改善甚至治愈糖尿病周围神经病变患者的运动和感觉神经症状。灯盏花素联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变患者的疗效明显优于单纯甲钴胺治疗, 且副作用小。此之外灯盏花素与弥可保, α -硫辛酸, 前列地尔, 甲钴胺, 维生素 B₁, 维生素 B₁₂ 等联合应用, 均能够改善糖尿病周围神经病变患者的神经传导速度, 对治疗糖尿病周围神经病变, 具有良好的效果^[40-42]。

3.2.2 血管病变 长期高糖可使血管内膜损伤等病变, 当糖尿病患者下肢发生血管病变时, 可导致足部缺氧缺血, 而引起溃疡甚至坏疽。因此, 血管病变是糖尿病足发病的另一重要原因。

3.2.3 感染 糖尿病患者的免疫力降低而易发感染, 感染可诱发糖尿病足坏疽, 严重者甚至出现败血

症而危及生命。轻度感染者多以革兰氏阳性球菌感染为主, 中、重度感染者多以革兰氏阴性杆菌感染为主^[43]。

3.3 灯盏花素与其他药物联合应用治疗糖尿病足

苑宝禄^[44]研究发现灯盏花素联合大剂量甲钴胺治疗糖尿病足相比单纯的灯盏花素液治疗而言, 能够提高临床治疗的有效率, 促进患者病情恢复, 值得临床借鉴。除此之外灯盏花素联合洛伐他汀、丁咯地尔、叶酸、辛伐他汀、山莨菪碱、弥可保等在糖尿病足治疗领域也取得相应进展。为灯盏乙素的临床应用提供科学依据^[45-47]。

4 灯盏花素对糖尿病视网膜病变的影响

4.1 糖尿病视网膜病变 糖尿病视网膜病变是糖尿病性微血管病变中最重要的表现, 是一种具有特异性改变的眼底病变, 是糖尿病的严重并发症之一^[48], 糖尿病患者主要是胰岛素代谢异常, 引起眼组织、神经及血管微循环改变, 造成眼的营养和视功能的损坏, 形成视网膜病变^[49], 糖尿病视网膜病变的发生、发展对人体危害较大, 最终容易造成患者视力减退, 甚至失明。

4.2 灯盏花素对糖尿病视网膜病变的作用机制

目前关于糖尿病视网膜病变的发病机制尚未明确, 多元醇通路激活、蛋白激酶 C (PKC) 活化、非酶糖化反应、氧化应激增强等与糖尿病视网膜病变有关。实验研究和临床观察表明, 灯盏花素对新生血管有较强的抑制作用, 通过降低血液黏度、扩张微血管、改善微循环来增加血管通透性^[50-51]。研究报道, 高糖或低氧可诱导人视网膜内皮细胞和血管内皮生长因子 (VEGF) 表达增殖。VEGF 和单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 在糖尿病视网膜病变的发生发展过程中起着至关重要的作用, 研究结果显示灯盏花素能显著抑制 VEGF 的表达和人视网膜内皮细胞的增殖, 可能成为治疗糖尿病视网膜病变新的研究要点。灯盏花素口服生物利用度低, 水溶性低, 限制了其治疗应用, 但灯盏花素在糖尿病视网膜病变的治疗作用不容忽视^[52]。

4.3 灯盏花素与其他药物联合应用治疗糖尿病视网膜病变 刘娟等^[53]将灯盏花素联合胰激肽原酶治疗非增生性糖尿病视网膜病变, 药物治疗后降低血脂、降低血液黏度、血沉、纤维蛋白原, 改善了视网膜微循环, 同时减少微血栓形成, 两药对于改善视网膜微循环有协同作用, 可增加疗效, 且随访无不良反应。

5 灯盏花素对糖尿病患者睾丸功能障碍的影响

糖尿病可引起患者生殖功能的下降,抑制患者睾丸组织中的精原细胞向精母细胞分化,导致精子生成障碍,生殖能力降低,导致不育,目前普遍认为睾丸扭转后缺血再灌注损伤是造成睾丸损伤的主要机制^[54]。近年来糖尿病患者越来越趋于年轻化,年龄障碍已被打破,糖尿病引起的生殖功能障碍正在成为一个新的挑战^[55]。糖尿病患者氧化应激的增加被认为是导致生殖系统损伤的原因之一,氧自由基损伤睾丸组织,表现为过氧化氢酶、谷胱甘肽还原酶活性、血浆睾丸酮水平降低,脂质过氧化增强。

龙玲莉等^[56]采用 SD 大鼠腹腔注射 STZ 建立 2 型糖尿病模型,给药 4 周后处理大鼠,检测相关指标。研究发现灯盏花素具有逆转糖尿病相关男性生殖障碍的潜力,为进一步将灯盏花素作为一种无毒药物用于预防和治疗糖尿病介导的生殖障碍的临床研究提供了第 1 个体内证据。数据还表明,靶向 ROS 是灯盏素阻断高血糖糖尿病诱导的生殖细胞凋亡和改善高血糖诱导的微循环的机制之一。

吕晓晓等^[57]建立左侧睾丸扭转复位动物模型,术后 6 周处死大鼠,检测相应指标,结果表明灯盏花素可通过提高 SOD,一氧化氮合酶(NOS)活性,降低 MDA 含量,提高精子成活率,对大鼠睾丸扭转复位双侧睾丸有保护作用,作用机制仍有待研究。

6 其他

刘涛等^[58]采用 Wistar 大鼠高脂饲料喂养加 STZ(45 mg·kg⁻¹)腹腔注射造模灯盏乙素 50, 100, 150 mg·kg⁻¹灌胃给药,8 周后处死大鼠并检测相应指标,结果表明灯盏花素能够有效的降低糖尿病大鼠血糖含量,改善胰岛素抵抗,恢复大鼠的肝肾功能等。

马倩倩等^[59]用高脂高糖饮食联合 STZ 建立 2 型糖尿病大鼠模型,4 周后检测相应指标,实验结果表明灯盏花素干预治疗后,有效保护了大鼠胰岛细胞,血糖、血脂水平有所降低,改善了胰岛素抵抗,有剂量依赖,提示了灯盏花素可调节糖脂代谢,改善胰岛素抵抗。

7 结论与展望

糖尿病是胰岛素分泌不足及胰岛功能障碍所引起的不可逆转性代谢性疾病,近年来,糖尿病及其慢性并发症已然成为全世界共同关注的问题之一。对人体的危害重大,血糖控制不好,特别是有酮症酸中毒时,还会引起肝脏迅速肿大,脂肪组织浸润,患者会感到肝区不适、疲乏无力、食欲减退等,同时因为

其发病早期常常难以及时发现,一旦确诊,往往已经存在明显的肝细胞损伤。高血糖常伴有高脂血症,冠状动脉、脑血管及下肢动脉硬化比一般正常人发生得早而且严重。严重者则造成糖尿病患者死亡。

近年来随着对灯盏花素药理作用的深入研究,其在糖尿病慢性并发症中的应用较为广泛,研究提示灯盏花素具有调节血脂、抗氧化以及改善胰岛素分泌的作用,还具有保护心血管、视网膜、肾脏组织的功能,从而减缓糖尿病及其慢性并发症的发生与发展。但目前研究仍存在一些问题,例如无法解释灯盏花素治疗糖尿病慢性并发症具体的作用机制,不良反应和监测和药代动力学研究欠缺等。氧化应激是自由基在体内产生的一种负面作用,是导致多种疾病的重要因素,氧化应激与糖尿病及其血管并发症之间关系密切。灯盏花素可减少 ROS 和 MOD 的堆积,降低脂质过氧化作用的产生,也可以降低细胞损伤,减少细胞凋亡,对过氧化氢诱导的心肌细胞氧化应激损伤有保护作用,机制可能与灯盏花素能改善抗氧化酶活性,增强自由基清除能力从而抑制氧化应激损伤有关。进一步证明灯盏花素与氧化应激有着密切联系,深入研究氧化应激机制,将为灯盏花素治疗糖尿病并发症提供新的方向和途径,为该药的临床应用提供理论基础。

[参考文献]

- [1] GUARIGUATA L, WHITING D R, HAMBLETON I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 [J]. *Diabetes Res Clin Pr*, 2014, 103(2):137-149.
- [2] XU Y, WANG L, HE J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. *JAMA*, 2013, 310(9):948-958.
- [3] 陈一君, 吴庆光, 刘颖, 等. 黄连解毒汤单独用药及联合用药对 2 型糖尿病治疗效果 Meta 分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(10):212-220.
- [4] ZHOU H, CHEN X, CHEN L, et al. Anti-fibrosis effect of scutellarin via inhibition of endothelial-mesenchymal transition on isoprenaline-induced myocardial fibrosis in rats [J]. *Molecules*, 2014, 19(10):15611-15623.
- [5] GUO C, ZHU Y R, WENG Y, et al. Therapeutic time window and underlying therapeutic mechanism of breviscapine injection against cerebral ischemia/reperfusion injury in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 151:660-666.
- [6] WANG Z, YU J, WU J, et al. Scutellarin protects cardiomyocyte ischemia-reperfusion injury by reducing

- apoptosis and oxidative stress [J]. *Life Sci*, 2016, 157: 200-207.
- [7] 刘冰洋, 邹欣蓉, 刘琼, 等. 中药治疗糖尿病肾病的研究进展 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36 (12): 1527-1530.
- [8] 李懿, 张立颖. 糖尿病肾病动物模型的研究进展 [J]. *护理研究*, 2015, 29 (6): 2049-2053.
- [9] 梁金环, 赵利娜, 崔云鹏. 养阴活血方药对糖尿病大鼠肾皮质氧化应激损伤的保护作用 [J]. *西部中医药*, 2016, 29 (6): 10-12.
- [10] 许强, 黄宏羽, 郑美思, 等. 基于网络药理学探讨加味桃核承气汤治疗 2 型糖尿病的作用机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25 (22): 166-174.
- [11] AGHADAVOD E, KHODADADI S, BARADARAN A, et al. Role of oxidative stress and inflammatory factors in diabetic kidney disease [J]. *Iran J Kidney Dis*, 2016, 10 (6): 337-343.
- [12] 刘玉栋, 孟祥云, 程涛, 等. 2 糖尿病肾病中西医发病机制及治疗概述 [J]. *西部中医药*, 2019, 32 (7): 134-138.
- [13] PIWKOWSKA A, ROGACKA D, AUDZEYENKA I, et al. High glucose concentration affects the oxidant-antioxidant balance in cultured mouse podocytes [J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112 (6): 1661-1672.
- [14] 丁志珍, 陈卫东. 糖尿病肾病发病机制研究进展 [J]. *中华全科医学*, 2011, 9 (2): 284-285.
- [15] 吕杰, 王耀献, 刘玉宁. 从炎症发病机制探讨糖尿病肾病从热论治 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2014, 15 (1): 60-61.
- [16] 李娜, 孙汇, 王拓, 等. 糖尿病肾病发病机制研究进展 [J]. *北华大学学报: 自然科学版*, 2012, 13 (1): 68-72.
- [17] 王玲, 吴秋枫. 灯盏乙素对糖尿病肾病大鼠的保护作用 [J]. *西部中医药*, 2018, 31 (9): 30-33.
- [18] 程涛, 权卓, 杨丽霞, 等. 新加糖肾康对高糖环境下 HK-2 细胞 TGF- β /Smads 信号通路的影响 [J]. *西部中医药*, 2015, 28 (11): 13-16.
- [19] 邓丽萍, 武红梅, 龙爱梅. 灯盏花素对糖尿病肾病大鼠肾组织肾小管超微结构的影响 [J]. *中国热带医学*, 2015, 15 (7): 789-791.
- [20] TANG S C, LAI K N. The pathogenic role of the renal proximal tubular cell in diabetic nephropathy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27 (8): 3049-3056.
- [21] 王春霞. 灯盏花素注射液联合缬沙坦治疗早期糖尿病肾病疗效分析 [J]. *中外医疗*, 2018, 37 (25): 1-3.
- [22] 叶兴辉, 童向前, 艾丽娟. 灯盏花素联合还原型谷胱甘肽治疗糖尿病肾病的临床疗效 [J]. *当代医学*, 2017, 23 (36): 147-149.
- [23] 吴陶红. 灯盏花素联合还原型谷胱甘肽治疗糖尿病肾病的临床疗效 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2016, 16 (80): 94.
- [24] CHACAR S, FARES N, BOIS P, et al. Basic signaling in cardiac fibroblasts [J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232 (4): 725-730.
- [25] DEMARCO V G, AROOR A, SOWERS J. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10 (6): 364-376.
- [26] TINEKE V D W, SCHRAUWENHINDERLING V B, SCHRAUWEN P. Lipotoxicity in type 2 diabetic cardiomyopathy [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 92 (1): 10-18.
- [27] QIAN L B, JIANG S Z, TANG X Q, et al. Exacerbation of diabetic cardiac hypertrophy in OVE26 mice by angiotensin II is associated with JNK/c-Jun/miR-221-mediated autophagy inhibition [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (63): 106661-106671.
- [28] NISHIDA K, OTSU K. Autophagy during cardiac remodeling [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 95: 11-18.
- [29] 陈荣昌, 马晓玉, 徐丽娇, 等. 灯盏乙素对小鼠糖尿病心肌病的保护作用研究 [J]. *药学学报*, 2019, 54 (2): 294-300.
- [30] DEVRIES D, KORTEKAAS K, TSIKAS D, et al. Oxidative damage in clinical ischemia/reperfusion injury: a reappraisal [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 19 (6): 535-45.
- [31] ZHONG P, WU L P, QIAN Y Y, et al. Blockage of ROS and NF- κ B mediated inflammation by a new chalcone L6H9 protects cardiomyocytes from hyperglycemia-induced injuries [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1852: 1230-1241.
- [32] 于学江. 灯盏花素对糖尿病心肌病大鼠血清 NO、ET-1 及心肌细胞凋亡的影响 [J]. *中国现代药物应用*, 2017, 11 (15): 197-198.
- [33] AMARAL N, OKONKO D O. Metabolic abnormalities of the heart in type II diabetes [J]. *Diabetes Vasc Dis Re*, 2015, 12 (4): 239-248.
- [34] 贾卓雅, 石凯行, 范彦芳, 等. 丹皮酚联合三七总皂苷对大鼠糖尿病心肌纤维化的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24 (6): 133-138.
- [35] 于学江. 通心络对糖尿病心肌病大鼠血清 NO、ET-1 及心肌组织 CVF 的影响 [J]. *按摩与康复医学*, 2012, 3 (17): 27.
- [36] WANG C, LI Y, GAO S, et al. Breviscapine injection improves the therapeutic effect of western medicine on angina pectoris patients [J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0129969.
- [37] 胡锦庆, 巴元明, 丁霏, 等. 基于络病理论探讨糖尿病

- 足溃疡的中医病机及治疗[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(1):51-53.
- [38] 汤洋, 简华刚. 糖尿病足慢性溃疡的治疗方法新进展[J]. 重庆医学, 2019, 48(18):3180-3183.
- [39] 郑红波, 刘毅斌, 李永文, 等. 糖尿病足的防治探讨[J]. 中国烧伤创疡杂志, 2019, 31(2):87-90.
- [40] JAISWAL M, DIVERS J, DABELEA D, et al. Prevalence of and Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy in Youth With Type 1 and Type 2 Diabetes: Search for Diabetes in Youth Study [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(9):1226-1232.
- [41] SU J B, ZHAO L H, ZHANG X L, et al. HbA1c variability and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):47.
- [42] WANG N, GUO C, HAN P, et al. Glycated albumin indicates peripheral diabetic neuropathy [J]. *Acta Diabetol*, 2016, 53(6):973-979.
- [43] 徐晓俊. 糖尿病足溃疡感染与病原菌种及敏感抗生素的关系研究[J]. 全科口腔医学电子杂志, 2018, 5(36):95-96, 101.
- [44] 苑宝禄. 灯盏花素注射液联合大剂量甲钴胺治疗糖尿病足临床研究[J]. 双足与保健, 2017, 26(8):1004-6569.
- [45] 刘雁明. 灯盏花素联合甲钴胺治疗糖尿病足的疗效观察[J]. 数理医药学杂志, 2015, 28(8):1182-1183.
- [46] 李彦玲. 灯盏花素与山莨菪碱联合治疗糖尿病足 22 例临床观察[J]. 中国医药科学, 2012, 2(14):62-63.
- [47] 童利伟. 叶酸联合灯盏花素治疗糖尿病足的疗效观察[J]. 四川医学, 2011, 32(4):567-568.
- [48] STITT A W, CURTIS T M, MEDINA R J, et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2016, 51(2):156-186.
- [49] 鲍丽, 高磊, 王欣, 等. 探索加强社区参与的预防糖尿病视网膜病变致盲的综合干预效果评价[J]. 疾病监测与控制, 2016, 10(6):449-451.
- [50] WANG Y, JI M, CHEN L, et al. Breviscapine reduces acute lung injury induced by left heart ischemic reperfusion in rats by inhibiting the expression of ICAM-1 and IL-18 [J]. *Exp Ther Med*. 2013, 6(5):1322-1326.
- [51] PAN Z, ZHAO W, ZHANG X. Scutellarin alleviates interstitial fibrosis and cardiac dysfunction of infarct rats by inhibiting TGF β_1 expression and activation of p38-MAPK and ERK1/2 [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 162(3):688-700.
- [52] SALAM A, MATHEW R, SIVAPRASAD S. Treatment of proliferative diabetic retinopathy with anti-VEGF agents [J]. *Acta Ophthalmol*, 2011, 89(5):405-11.
- [53] 刘娟, 陈璐, 荀红. 胰激肽原酶联合灯盏花素治疗非增生性糖尿病视网膜膜病变的疗效分析[J]. 江西医药, 2016, 51(1):67-69.
- [54] UYETURK U, TERZI E H, GUCUK A, et al. Prevention of torsion-induced testicular injury by *Rhodiola rosea* [J]. *Urology*, 2013, 82(1):254.
- [55] GYAN C J, RAM N J. Modulation of diabetes-mellitus induced male reproductive dysfunctions in experimental animal models with medicinal plants [J]. *Pharmacogn Rev*, 2014, 8(16):113-21.
- [56] 龙玲莉, 郑淑慧, 李宇彬. 灯盏花素干预糖尿病模型大鼠睾丸组织增殖细胞核抗原和 c-fos 的表达[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(18):2917-2922.
- [57] 吕晓晓, 姚美玲, 胡晓康, 等. 灯盏花素对青春前期大鼠睾丸扭转复位双侧睾丸的保护作用[J]. 中华男科学杂志, 2016, 22(4):300-305.
- [58] 刘涛, 李伟, 赵菊梅, 等. 灯盏乙素对 2 型糖尿病大鼠细胞凋亡的影响[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(1):70-73.
- [59] 马倩倩, 李锦平, 武莉, 等. 灯盏花素对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(13):176-179.

[责任编辑 孙丛丛]