

红芪多糖的提取分离及药理作用研究进展[△]

牛江涛^{1,2*}, 曹 瑞^{1,2}, 张泽国^{1,2}, 徐富菊^{1,2}, 李越峰^{1,2,3#} (1.甘肃中医药大学药学院, 兰州 730000; 2.甘肃省中药质量与标准研究重点实验室, 兰州 730000; 3.陇南市武都区政府, 甘肃陇南 746000)

中图分类号 R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)01-0130-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.01.34

摘要 目的:为红芪多糖的深入研究及进一步开发利用提供参考。方法:以“红芪多糖”“提取分离”“药理作用”“HPS”“Radix hedysari polysaccharide”“Hedysarum polybotys saccharide”等为关键词,组合查询2005年1月—2016年6月在PubMed、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献,对红芪多糖的提取分离、含量测定方法、抗氧化活性及其药理作用进行综述。结果:共检索到相关文献161篇,其中有效文献46篇。目前,红芪多糖的提取仍以传统水提醇沉为主,多由鼠李糖、阿拉伯糖、木糖、葡萄糖、半乳糖5种单糖组成。红芪多糖的含量测定方法以苯酚-硫酸比色法为主,除此之外还有高效液相色谱法。研究表明,红芪多糖具有抗氧化活性和抗肿瘤、抗癌、提高机体免疫力、抗糖尿病等多种药理作用。结论:红芪多糖的提取分离、含量测定方法及其药理活性研究已取得了一定进展,但目前仍停留在实验研究阶段,未来应进一步加强其工业化提取和制剂生产的相关研究。

关键词 红芪多糖;提取;分离;含量测定;药理作用

红芪为豆科植物多序岩黄芪 *Hedysarum polybotrys* Hand.-Mazz. 的干燥根。主产于甘肃陇南、武威、陇西等地区,是甘肃道地药材之一,具有补气升阳、固表止汗、利水消肿、生津养血、行滞通痹、托毒排脓、敛疮生肌之功效^[1-2]。随着20世纪80年代日本学者从红芪中分离出黄芪中不存在的抗菌成分1-3-羟基-9-甲氧基紫檀烷后,红芪的研究逐渐引起了国内学者的广泛关注。红芪多糖(HPS)是红芪的主要活性成分之一,是一种杂多糖^[3-5]。研究表明,HPS具有抗氧化活性和抗肿瘤、抗癌、提高免疫力、治疗糖尿病等多种药理作用^[6-9],故其开发利用价值正日益受到关注。笔者以“红芪多糖”“提取分离”“药理作用”“HPS”“Radix hedysari polysaccharide”“Hedysarum polybotys saccharide”等为关键词,组合查询2005年1月—2016年6月在PubMed、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献161篇,其中有效文献46篇。现就HPS的提取分离、含量测定方法、抗氧化活性和其药理作用进行综述,以期对HPS的深入研究及进一步开发利用提供参考。

1 HPS的提取分离及含量测定方法

1.1 HPS的提取方法

多糖根据其性质特点,常用的提取方法主要有水提取法、碱提取法、酸提取法等化学方法,还有超声提取法、微波提取法等物理提取方法,以及酶法等生物学方法。而HPS的提取方法由文献报道可知主要有传统的水提醇沉法、酶法提取法和超声提取法等。

1.1.1 水提醇沉法 水提醇沉法是HPS的传统提取方法,也是目前应用最广泛的HPS提取方法。马丹^[10]采用正交试验设计,以乙醇浸泡时间、乙醇回流时间、药材量与浓缩液体积比为因素,以70%醇沉HPS在粗品中的含量为指标,得到红芪粗多糖的最优提取工艺为药材用乙醇浸泡12 h后再以乙醇回流1 h,药材量与浓缩液体积比为1:2。在此基础上又采用正交试验,以温浸温度、温浸时间、温浸次数为因素,得到红芪粗多糖的最优水提醇沉工艺为温度60 ℃、时间1 h、提取2次。袁菊丽等^[11]以加水量、温浸时间、温浸温度、提取次数为正交试验因

《中国药典》标准的深入探讨[J].药物分析杂志,2010,30(10):1817-1821.

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81460611);国家教育部科学技术研究重点基金资助项目(No.212186);甘肃省自然科学基金资助项目(No.1010RJZA212;145RJZA076);甘肃省财政厅高等学校基本科研业务费专项基金资助项目(No.2013-2);甘肃省中医药管理局科研课题(No.GZK-2015-57);兰州市科技局项目(No.2014-1-188)

* 硕士研究生。研究方向:中药及复方加工炮制机制及活性成分。E-mail:1090459314@qq.com

通信作者:教授,博士后,硕士生导师。研究方向:中药及复方加工炮制机制及活性成分。电话:0931-8765585。E-mail:lyfyxk@126.com

[6] 国家食品药品监督管理总局.食品药品监管总局发布银杏叶药品补充检验方法[EB/OL].(2015-06-08)[2016-03-08].http://www.cfda.gov.cn/WS01/CL0051/120950.html.

[7] 王长之,孙利华.我国药品抽验存在的问题及对策[J].中国药房,2015,26(1):124-127.

[8] 尚汝瑶,杨昭鹏.关于建立国家药品标准共享机制的探讨[J].中国药事,2013,27(4):356-359.

[9] 韩亮, Buhay N, 郑强, 等.美国FDA药品生产质量管理体系[J].中国新药杂志,2012,21(18):2128-2136.

(收稿日期:2016-06-02 修回日期:2016-10-15)

(编辑:刘明伟)

素,以HPS的得率和提取物的1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)自由基清除率为指标,经综合评价,得到优选HPS水提醇沉工艺为提取温度70℃、15倍量水提取2次、每次3h、醇沉浓度70%,结果HPS得率可达5.41%,DPPH自由基清除率可达0.83%。

1.1.2 微波辅助提取法 除传统水提法外,刘宝剑等^[12]还采用微波-超声波法对HPS进行了提取,并与常规提取法进行了比较。结果表明,两种提取方法得到的多糖含量差别较大,常规法得多糖含量为4.19%,微波-超声波法得多糖含量为8.98%。赵保堂等^[13]采用微波辅助法提取HPS,并利用响应面法优化提取工艺,得到最佳提取参数为提取时间45min、微波作用功率213W、温度80℃、液料比26:1、提取1次。在此条件下,HPS的得率可达10.11%左右。

1.1.3 酶解法 谭玉玲^[14]以酶用量、酶解温度、酶解时间作为正交考察因素,确定出HPS纤维素酶法浸提的最优工艺条件为酶用量0.3%、酶解温度40℃、酶解时间110min。魏舒畅等^[15]在均匀设计及单因素试验的基础上,以生物酶用量、酶解时间、提取时间和加水倍量为试验因素,以红芪总多糖、总皂苷提取率为指标,采用二次通用旋转组合设计对红芪酶解提取工艺进行优化,得到红芪酶解的最佳提取工艺为酶用量280mg、酶解时间90min、加水量21倍、提取时间180min。酶解法属于生物提取法,有很高的专属性,具有用量少、化学污染小等特点,具有较大的发展前景。

目前,水提醇沉法依然是HPS提取的最常用方法,但由于水作为溶剂难以完全溶出红芪中的多糖物质,所以需要多次浸提,操作时间长。相较而言,酶提法和超声提取法因其操作简单、提取工艺条件温和、提取时间短、提取率高等优点而具有广阔的应用前景。而且HPS提取工艺的评价应该向多指标综合性方向发展,不能仅仅局限于单一的多糖得率。

1.2 HPS的分离方法与成分分析

目前有关HPS的分离方法的研究报道较少。马丹^[10]用分步醇沉法,得到的多糖1、2、3通过凝胶柱色谱后证明均可再分为两部分;采用气相色谱法测定发现这3种多糖均由鼠李糖、阿拉伯糖、木糖、葡萄糖、半乳糖5种单糖组成。杨涛^[16]通过水提、30%乙醇沉淀从红芪中得到了红芪多糖1(HPS1),并进一步分离纯化得到4个均一组分。陈同强等^[4]对红芪多糖3(HPS3)进行了一系列分离纯化后得到4个均一组分HPS3-A、HPS3-B、HPS3-C、HPS3-D,并经薄层色谱法与气相色谱法分析得出,HPS3-A主要由葡萄糖组成,而HPS3-B、HPS3-C、HPS3-D主要由阿拉伯糖与半乳糖组成。惠和平等^[9]报道,红芪粗多糖采用三氯乙酸-正丁醇法脱蛋白,再经Sephadex G-25柱层析分离纯化得均一组分红芪多糖2(HPS2)。HPS是一种杂多糖,不同单糖种类和数目组成了不同的HPS结构,目前其分离研究正逐步深入。

1.3 HPS的含量测定方法

目前,HPS的含量测定主要采用苯酚-硫酸比色法。该方法的原理是多糖在硫酸作用下,迅速分解产生单糖,并随即脱水生成糖醛衍生物,从而可用比色法测定其含量。研究表明,该法简便灵敏、准确可靠、重现性好^[17-18]。魏舒畅等^[19]采用改良差示酚磺法,建立直接以葡萄糖为对照品的红芪粗多糖的定量测定方法。欧阳亦华等^[20]采用蒽酮-硫酸分光光度法对HPS含量进行了测定,也得到较好的结果。李冰等^[21]采用高效液相色谱(HPLC)法、蒸发光散射检测器测定HPS的含量。在测定前,先将HPS通过一系列分离纯化技术得到葡萄糖、木糖、鼠李糖、半乳糖和阿拉伯糖等单一组分后再用HPLC法进行测定。苯酚-硫酸比色法虽然是测定HPS的最常用方法,但此法只能测定总多糖含量而无法测定多糖中的单一成分,而且应用该法测定HPS时还需测定转换因子(f)值,因而增加了试验误差,影响了实验效率。而采用HPLC法测定HPS,不仅能够测定多糖中的单一组分,而且也避免了计算 f 值,结果更加准确。但因其样品前期处理烦琐且不能测定总多糖,所以也具有一定的限制性。因此,探索研究更加高效、准确的HPS测定方法,具有很大的实用意义。

2 HPS的抗氧化活性

杨杰等^[22]研究表明,HPS对氧化低密度脂蛋白诱导的人脑微血管内皮细胞氧化损伤模型具有明显保护作用,其机制与清除自由基、抗氧化应激等密切相关。杨小虎^[23]研究发现,HPS在0.25~8mg/mL范围内对羟自由基的清除作用与质量浓度呈正相关,半数抑制浓度(IC₅₀)为1.81mg/mL;在1~20mg/mL范围内对超氧阴离子自由基的清除作用与质量浓度也呈正相关,其IC₅₀为15.49mg/mL。而HPS对小鼠肝组织匀浆的自发性脂质过氧化保护作用较L-抗坏血酸强。灌服HPS粗品,能够明显缓解环磷酰胺诱导的免疫抑制小鼠肝、肾中丙二醛(MDA)含量上升、超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性下降,提高小鼠的抗氧化能力。寇宁等^[6]研究表明,HPS具有较强的清除羟自由基、超氧阴离子自由基和DPPH自由基的作用。雷丰丰等^[24]研究发现,红芪总多糖可清除大鼠体内超氧阴离子自由基和羟自由基,其清除率与模型组比较差异均有统计学意义($P<0.05$),并可降低肝组织和血清中MDA含量,提高SOD和GSH-Px活性($P<0.05$)。上述研究表明,HPS具有较强的体内外抗氧化活性。

3 HPS的药理作用

3.1 抗肿瘤与抗癌作用

刘忠^[25]研究表明,HPS对体外培养的人胃癌MGC-803细胞生长具有抑制作用,其抑制机制可能是通过阻止细胞周期的进程而诱导肿瘤细胞凋亡。HPS1和HPS3分别是HPS对人肝癌HepG2细胞、人胃癌MGC-830细胞起抑制作用的关键活性组分,各分离组分的抗肿瘤活性与其分子质量大小和单糖构成有关。HPS还可通过调控Bcl-2基因(即B细胞淋巴瘤/白血病-2基因)

和Bax(即Bcl-2相关X蛋白)的表达,从而抑制人肺腺癌A549细胞和人肝癌HepG2细胞的生长增殖、阻滞G₂/M期、诱导细胞凋亡,进而发挥抗肿瘤作用^[26-28]。王希玉等^[7]研究发现,HPS可提高荷瘤小鼠生存质量,抑制肿瘤生长。卫东锋^[29]实验结果表明,HPS可分别使小鼠胸腺细胞、人宫颈癌HeLa细胞和人肺腺癌A549细胞双向凝胶电泳图谱中69个蛋白点、21个蛋白点和35个蛋白点发生明显变化;HPS联合环磷酸胺可明显抑制S180荷瘤小鼠瘤组织的生长,具有一定的协同增效作用;HPS可明显提高免疫抑制小鼠的胸腺和脾指数,减轻胸腺细胞的损伤,并可增强其腹腔巨噬细胞的吞噬能力。李菲等^[8]进一步研究了HPS对人肺腺癌A549细胞蛋白表达图谱影响,并提出双向凝胶电泳图谱中35个差异蛋白点可能是HPS抑制人肺腺癌A549细胞增殖与凋亡的关键调控蛋白质。田河等^[30]研究发现,HPS对膀胱癌大鼠的肿瘤生长确实有一定的抑制作用,其机制为增强机体免疫功能,同时其可能通过调节膀胱癌组织水通道蛋白1和水通道蛋白3,而产生利尿水渗湿功效,从而达到抗膀胱癌的效果。可见,HPS具有较强的抗肿瘤与抗癌活性,是开发抗肿瘤与抗癌药物的潜在物质基础。

3.2 提高机体免疫力作用

王希玉、秦亮等^[7,31]研究发现,HPS对小鼠体内淋巴细胞转化率有明显的促进作用,能增加不同月龄小鼠的胸腺和脾质量,减轻免疫抑制小鼠胸腺细胞的损伤,提高小鼠的脾指数,且具有剂量依赖性。韦艳霞、李磊强等^[32-33]报道,HPS3能显著增加小鼠胸腺、脾指数,并能促进脾淋巴细胞增殖,显著影响脾淋巴细胞蛋白质表达。杨涛等^[34]对HPS1及从HPS1中分离出的4个组分HPS1-A、HPS1-B、HPS1-C、HPS1-D的抗补体活性研究发现,HPS1-D、HPS1-A、HPS1-B抗补体活性较好,HPS1次之,HPS1-C的活性较弱;进一步研究发现,HPS1-D有一定程度的抗补体活性并呈一定的量-效关系。上述研究也印证了HPS是红芪补中益气功效的物质基础,同时表明HPS具有较强的提高机体免疫力的活性,在增强免疫力方面,具有较大的新药研发前景。

3.3 抗糖尿病作用

金智生、周强等^[35-36]研究表明,HPS可降低2型糖尿病大鼠体质量、Lee's指数、血糖及C肽(CP)水平,减轻胰岛素抵抗(IR)并提高胰岛素的敏感指数(ISI),并能增强胰岛素的敏感性,在改善胰岛素抵抗方面,具有同二甲双胍相似的疗效。赵良功等^[9]实验结果表明,HPS3能显著改善糖尿病小鼠全身症状、降低血糖水平并提高糖耐量。郑海生等^[37]研究发现,HPS能调节2型糖尿病胰岛素抵抗大鼠的血脂紊乱,降低血清总胆固醇和三酰甘油,提高高密度脂蛋白的含量,提高了ISI。王丽娟等^[38]研究发现,HPS对正常小鼠血糖水平没有影响,但能显著降低四氧嘧啶模型小鼠血糖水平,以及正常小鼠和四氧嘧啶模型小鼠糖耐量实验中的血糖水平,并提出其降糖机制可能与改善机体对胰岛素的敏感性有关。上述

实验研究结果表明,HPS能够改善实验小鼠糖尿病症状,缓解IR,具有一定的降糖作用。

3.4 其他作用

金智生等^[39]研究指出,HPS可通过调节db/db小鼠肾脏组织中血管内皮生长因子(VEGF)和色素上皮细胞衍生因子(PEDF)蛋白表达,从而抑制肾脏血管增生,延缓肾小球硬化和肾间质纤维化的进展,起到保护糖尿病肾病小鼠肾脏的作用。魏玉娇、祁雪艳等^[40-42]研究发现,HPS具有治疗db/db小鼠2型糖尿病肾病的作用,其治疗作用不依赖于降血糖,可能是通过抑制蛋白激酶Ca及其下游因子VEGF的过度表达,并抑制db/db小鼠肾小球系膜细胞上蛋白激酶C和P38丝裂原活化蛋白激酶(P38MAPK)和基质金属蛋白酶(MMPs)蛋白及mRNA的表达,增强金属蛋白酶组织抑制剂(TIMP-1)mRNA的表达,进而减缓糖尿病肾病的病程进展。负洁等^[43]通过低温强迫游泳并腰背部皮下注射3%角叉菜胶溶液,造成气虚血瘀模型小鼠;用HPS灌胃,每天1次,连续5d后发现,HPS能明显延长小鼠的游泳时间($P<0.05$),缩短小鼠尾部血栓长度及降低其百分率($P<0.05$),并能明显延长凝血时间($P<0.01$)。邵宏奎等^[44]研究发现,适宜浓度的HPS能够促进体外培养的人牙周膜细胞增殖,并抑制脂多糖作用的人牙周膜细胞分泌白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6。另有研究表明,HPS对四氯化碳造成的小鼠肝纤维化具有明显改善作用,对肝纤维化引起的骨丢失也有显著改善^[45]。此外,HPS对高糖诱导的内皮细胞凋亡,也具有保护作用^[46]。

4 结语

HPS的提取目前主要采用水提醇沉法,但酶提法和超声提取法等新的提取方法也在快速发展,且已发现其具有提高HPS提取率的优势。目前评价提取工艺的指标过于单一,在以后的提取工艺优选时,应采取多指标综合评价。HPS的分离纯化研究依然较少,其含量测定目前主要采用苯酚-硫酸比色法,但该法存在不足之处,需进一步改进。目前对其抗氧化活性和药理作用相应机制的研究,已初步取得了一定进展,但仍停留在实验研究阶段,而且HPS的相关制剂开发滞后,未来应进一步加强工业化提取和制剂生产的相关研究。

参考文献

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S]. 2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:152-153.
- [2] 杨扶德,罗文蓉,林丽,等.甘肃红芪质量标准研究[J].中国药房,2008,19(18):1391-1393.
- [3] 马丹,封士兰,赵良功,等.红芪多糖的提取分离纯化及组成分析[J].中国现代应用药学杂志,2008,25(3):177-179.
- [4] 陈同强,ADILBEKOV J,赵良功,等.红芪多糖3中4个组分的单糖组成分析及多糖含量测定[J].中国药学杂志,2012,47(7):551-554.
- [5] 惠和平,封士兰,赵良功,等.红芪多糖的纯化及初步结构鉴定[J].时珍国医国药,2010,21(9):2302-2303.
- [6] 寇宁,李磊强,李钦,等.不同提取方法对红芪多糖体外抗

- 氧化活性的影响研究[J].食品工业科技,2015,36(15):100-103.
- [7] 王希玉,路莉,胡燕,等.不同红芪多糖抗肿瘤和免疫调节作用研究[J].中药药理与临床,2009,25(5):72-74.
- [8] 李菲,卫东锋,张俊英,等.红芪多糖对人肺腺癌A549细胞蛋白表达图谱影响的研究[J].中药药理与临床,2014,30(4):54-59.
- [9] 赵良功,李晓东,赵建辉,等.4种红芪多糖对实验性糖尿病小鼠血糖的影响[J].中药材,2009,32(10):1590-1592.
- [10] 马丹.红芪多糖的提取分离纯化及组成分析[D].兰州:兰州大学,2008:23-30.
- [11] 袁菊丽,余晓辉,黄钰芳,等.多指标正交试验优选红芪多糖的提取工艺[J].应用化工,2015,44(11):2162-2164.
- [12] 刘宝剑,郭彦生,刁鹏飞,等.微波-超声波提取与常规法提取红芪多糖的比较研究[J].安徽农业科学,2007,35(30):9703,9722.
- [13] 赵保堂,寇宁,汪月,等.微波辅助提取红芪多糖[J].食品与发酵工业,2015,41(11):228-235.
- [14] 谭玉玲.中药红芪药材鉴定及多糖提取工艺研究[D].兰州:兰州理工大学,2010:37-48.
- [15] 魏舒畅,陈方圆,闫治攀,等.二次通用旋转组合设计优化红芪总多糖与皂苷的酶解提取工艺[J].中成药,2014,36(2):286-290.
- [16] 杨涛.红芪多糖HPS1的提取分离及HPS1中4个组分结构特征和抗补体活性研究[D].兰州:兰州大学,2014:7-16.
- [17] 余晓晖,郭玫,邵晶.甘肃产6种红芪中多糖的含量测定[J].现代中医药,2005,25(6):45-46.
- [18] 杨宏梅,李世刚.红芪多糖的提取分离和含量测定[J].安徽农业科学,2013,41(25):10278,10332.
- [19] 魏舒畅,王继龙,李昶,等.改良差示酚磺法测定红芪粗多糖的方法研究[J].中成药,2013,35(3):634-636.
- [20] 欧阳亦华,颜剑.红芪多糖含量测定方法研究[J].中国中医药现代远程教育,2013,11(20):149-151.
- [21] 李冰,封士兰,刘小花,等.HPLC测定红芪药材中红芪多糖的含量[J].中成药,2008,30(5):716-718.
- [22] 杨杰,卫东锋,李晓东,等.红芪多糖对脑微血管内皮细胞氧化损伤保护作用的差异蛋白质研究[J].中药药理与临床,2016,32(2):113-118.
- [23] 杨小虎.红芪多糖抗氧化作用研究[D].兰州:甘肃农业大学,2010:22-35.
- [24] 雷丰丰,岳淑琴,孙礼刚,等.红芪总多糖对衰老大鼠体内自由基清除及抗氧化能力的调节作用[J].山东医药,2015,55(11):11-13.
- [25] 刘忠.红芪多糖的提取及其抗肿瘤作用的实验研究[D].兰州:兰州大学,2007:23-27.
- [26] 李世刚,张永琦,赵健雄,等.红芪多糖体外抗肿瘤活性及构效关系研究[J].中药药理与临床,2007,23(6):35-37.
- [27] 李世刚,张永琦.红芪多糖诱导人肝癌HepG2细胞凋亡的作用机制研究[J].中药材,2009,32(8):1249-1251.
- [28] 刘华,闫立萍,王小军.红芪多糖诱导肺腺癌细胞凋亡与Bax/Bcl-2表达的研究[J].西北国防医学杂志,2016,37(4):211-213.
- [29] 卫东锋.红芪多糖调节免疫及抗肿瘤作用的蛋白质组学研究[D].兰州:兰州大学,2012:44-84.
- [30] 田河,邸彦橙,宋静,等.红芪多糖对膀胱癌大鼠抗肿瘤作用的实验研究[J].国外医药抗生素分册,2015,36(1):27-28.
- [31] 秦亮.两种中草药提取物对小鼠免疫功能和肉鸡生产性能的影响[D].兰州:甘肃农业大学,2010:12-19.
- [32] 韦艳霞,卫东锋,赵春燕,等.红芪多糖3促进小鼠胸腺细胞增殖的差异蛋白质点分析[J].中药药理与临床,2011,27(6):42-46.
- [33] 李磊强,徐静文,寇宁,等.红芪多糖3促进小鼠脾淋巴细胞增殖的差异蛋白质点分析[J].辽宁中医杂志,2015,42(12):2449-2453.
- [34] 杨涛,郭龙,李灿,等.红芪多糖HPS1-D的化学结构和抗补体活性研究[J].中国中药杂志,2014,39(1):89-93.
- [35] 金智生,李娟娥,张东鹏.红芪多糖对实验性T2DM大鼠胰岛素抵抗和C肽分泌作用的研究[J].甘肃中医学院学报,2007,24(1):14-16.
- [36] 周强,金智生,张东鹏,等.红芪多糖对高脂饲养2型糖尿病胰岛素抵抗大鼠的影响[J].中医儿科杂志,2006,2(2):24-27.
- [37] 郑海生,金智生,刘凯,等.红芪多糖对2型糖尿病胰岛素抵抗大鼠胰岛素敏感性影响的研究[J].中华中医药学刊,2010,28(7):1516-1518.
- [38] 王丽娟,金智生,马俊,等.红芪多糖对四氧嘧啶高血糖动物模型血糖、糖耐量和肿瘤坏死因子 α 水平的影响[J].甘肃中医学院学报,2013,30(6):6-10.
- [39] 金智生,魏玉娇,朱真灵,等.红芪多糖对db/db小鼠肾组织血管内皮生长因子、色素上皮细胞衍生因子表达的影响[J].中医杂志,2014,55(15):1327-1330.
- [40] 魏玉娇,金智生,朱真灵,等.红芪多糖对糖尿病肾病db/db小鼠肾脏保护作用及其对肾组织PCK α 与VEGF表达的影响[J].北京中医药大学学报,2014,37(2):116-120.
- [41] 祁雪艳,金智生,陈长浩,等.红芪多糖对早期糖尿病肾病db/db小鼠肾脏保护作用及PKC/TIMP-1表达的影响[J].中国老年学杂志,2015,35(18):5053-5056.
- [42] 祁雪艳,金智生,关雁,等.红芪多糖减缓糖尿病肾病小鼠病程进展的作用机制研究[J].中国临床药理学杂志,2015,31(7):526-529.
- [43] 负洁,程显怡,段海婧,等.红芪及红芪多糖对气虚血瘀模型小鼠血液流变性的影响[J].中国民族民间医药,2015,24(9):16-18.
- [44] 邵宏奎,许晓虎,谭咏梅,等.红芪多糖对人牙周膜细胞增殖及分泌IL-1 β 、IL-6的影响[J].临床口腔医学杂志,2015,31(6):323-325.
- [45] 陈心悦,李继平,柳小亚,等.红芪多糖对CCl $_4$ 致小鼠肝纤维化及骨丢失的防治作用[J].中草药,2016,47(2):290-296.
- [46] Liu J, Deng W, Fan L, *et al.* The role of radix hedysari polysaccharide on the human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) induced by high glucose[J]. *Eur J Intern Med*, 2012, 23(3):287-292.

(收稿日期:2016-05-04 修回日期:2016-09-07)

(编辑:余庆华)