

黄芩-黄连配伍治疗2型糖尿病的研究概述^Δ

丁美林^{1*},董宏利^{2,3},江国荣^{2,3},颜 帅^{3,4},宗 阳^{2,3#}(1.上海中医药大学中药学院,上海 201203;2.苏州市吴门医派研究院,江苏苏州 215009;3.南京中医药大学附属苏州市中医医院中药临床药学实验室,江苏苏州 215009;4.苏州市中医医院肛肠科,江苏苏州 215009)

中图分类号 R285;R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)17-2440-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.17.27

摘 要 目的:了解黄芩-黄连配伍治疗2型糖尿病(T2DM)的研究概况,为深入研究其作用靶点及作用机制提供参考。方法:以“黄芩-黄连”“2型糖尿病”“*Scutellariae radix and coptidis rhizoma*”“Type 2 diabetes mellitus(T2DM)”等为关键词,组合查询2008年1月—2019年1月在中国知网、万方数据、中国生物医学文献服务系统、PubMed、Web of Science等数据库中的相关文献,对黄芩-黄连配伍治疗T2DM的理论依据、作用机制及其中药复方的临床应用进行归纳总结。结果与结论:共检索到相关文献410篇,其中有效文献55篇。黄芩可清肺热,黄连可清胃热,两药配伍可治脾虚胃热型T2DM,且作用优于二者单用。黄芩-黄连配伍治疗T2DM的作用机制可能与改善胰岛素抵抗、保护胰岛B细胞、调节糖代谢、调节脂代谢、改善肠道菌群等有关。含黄芩-黄连配伍的中药复方(如葛根苓连汤、半夏泻心汤、黄连解毒汤)在临床治疗T2DM中应用广泛,具有显著的治疗效果。然而,现阶段对于黄芩-黄连配伍治疗T2DM的研究大多停留在某些特异性指标的改善上,尚未对其物质基础及其作用机制进行深入的挖掘;临床研究仅限于疗效的宏观评价,且存在样本量小、研究不深入、缺乏治疗标准等缺点。因此,今后的研究应重点以黄芩-黄连配伍治疗T2DM的药效物质基础为切入点,深入其作用靶点及其作用机制,以期对黄芩-黄连配伍治疗T2DM提供理论依据。

关键词 黄芩-黄连配伍;2型糖尿病;作用机制;中药复方;临床应用

- [40] 赵芳全.阿戈美拉汀治疗首发抑郁症患者的疗效及对认知功能的影响[J].中国民康医学,2018,30(10):50-51.
- [41] 徐莉.阿戈美拉汀改善重度抑郁症患者临床症状的效果及不良反应观察[J].医药前沿,2018,8(29):171-172.
- [42] 王晔.阿戈美拉汀与舍曲林治疗抑郁症的临床疗效对照研究[J].中国医药指南,2017,15(36):122-123.
- [43] 刘兴兰.阿戈美拉汀与氟伏沙明治疗抑郁症的临床疗效对照研究[J].医药前沿,2018,8(23):123-125.
- [44] PAPAKOSTAS GI, NIELSEN RZ, DRAGHEIM M, et al. Efficacy and tolerability of vortioxetine versus agomelatine, categorized by previous treatment, in patients with major depressive disorder switched after an inadequate response[J]. *J Psychiatr Res*, 2018. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2018.02.017.
- [45] 陈晓刚,毛智群,周德祥,等.阿戈美拉汀治疗抑郁症及其对患者性功能的影响[J].临床医药文献电子杂志,2018,5(90):14-15,17.
- [46] 陈圣丽,黄兹高,洪亮,等.阿戈美拉汀与米氮平治疗抑郁症伴睡眠障碍的疗效比较[J].西南国防医药,2018,28(4):375-377.
- [47] 杨志,迟强,栾中山.阿戈美拉汀与文拉法辛治疗抑郁症的临床对照研究[J].神经损伤与功能重建,2015,10(4):356-357.
- [48] 任智勇,王斌红.阿戈美拉汀与度洛西汀治疗首发抑郁症患者的比较研究[J].中国药物与临床,2018,18(11):1995-1997.
- [49] MEDICINES AND HEALTHCARE PRODUCTS REGULATORY AGENCY. *Agomelatine (valdoxan/thymanax): risk of dose-related hepatotoxicity and liver failure—updated warnings and monitoring guidance*[EB/OL]. (2012-10-30) [2019-01-12]. <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON199558>.
- [50] 国家食品药品监督管理局药品评价中心.药物警戒快讯:法国加强阿戈美拉汀的肝损害风险管理[EB/OL]. (2013-12-23) [2019-01-12]. <http://www.cdr.gov.cn/jjkkx258/ywjjkx/2013/201312/t201312247450.html>.
- [51] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. *EMA confirms positive benefit-risk for antidepressant valdoxan/thymanax (agomelatine)* [EB/OL]. (2014-09-26) [2019-01-12]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/09/WC500173636.pdf.
- [52] DE BERARDIS D, FORNARO M, SERRONI N, et al. Agomelatine beyond borders: current evidences of its efficacy in disorders other than major depression[J]. *Int J Mol Sci*, 2015,16(1):1111-1130.

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81804098);苏州市中医医院院级科技计划项目(No.YQN2017004)

* 硕士研究生。研究方向:中药化学与分析。电话:0512-65222220。E-mail:m18621831936@163.com

通信作者:中药师,硕士。研究方向:中医药防治糖尿病。电话:0512-67872502。E-mail:1181835152@qq.com

(收稿日期:2019-02-26 修回日期:2019-05-29)

(编辑:唐晓莲)

糖尿病,中医学称之为“消渴”,《黄帝内经》是最早记载“消渴”这一病名^[1]。消渴病可分为脾瘅期(即糖尿病前期)、消渴期(即糖尿病发病期)、消瘅期(即糖尿病并发症期)^[2]。世界卫生组织(WHO)专家咨询委员会根据糖尿病的病因和发病机制分为1型糖尿病(T1DM)、2型糖尿病(T2DM)、妊娠糖尿病(GDM)、特异型糖尿病(SDM)^[3]。据国际糖尿病联合会(IDF)统计^[4],到2040年,全球将会有6.42亿人患有糖尿病,而中国糖尿病患者将达到1.51亿,其中T2DM的发病率较高。糖尿病是一种因胰岛素分泌不足和/或胰岛素作用障碍所致的以高血糖为主要特征的代谢紊乱综合征,长期慢性高血糖可导致多种组织损伤、器官功能障碍,使患者生活质量降低、寿命缩短、病死率增高^[5]。目前T2DM的发病机制尚未明确,但可能与胰岛素抵抗、胰岛B细胞损伤、脂代谢紊乱等密切相关^[6-7]。随着生活水平的提高、饮食结构的改变,糖尿病的发病率越来越高,T2DM尤为突出,有研究显示糖尿病可以直接或间接地引发心脏病发作、中风、心力衰竭等不良疾病^[8-11]。黄芩-黄连配伍治疗消渴病已有上千年历史,最早见于《伤寒论》中,相关研究证实,两药配伍可用于治疗脾虚胃热型T2DM^[12],但药效作用机制不太明确。基于此,笔者以“黄芩-黄连”“2型糖尿病”“*Scutellariae radix and coptidis rhizoma*”“Type 2 diabetes mellitus (T2DM)”等为关键词,组合查询2008年1月—2019年1月在中国知网、万方数据、中国生物医学文献服务系统、PubMed、Web of Science等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献410篇,其中有效文献55篇。现就黄芩-黄连配伍治疗T2DM的理论依据、作用机制及其中药复方的临床应用进行归纳总结,以期为黄芩-黄连配伍治疗T2DM提供理论依据。

1 黄芩、黄连治疗T2DM的理论依据

1.1 黄芩、黄连治疗T2DM的中医理论

黄芩为唇形科植物黄芩(*Scutellaria baicalensis* Georgi)的干燥根,性寒、味苦,归肺、胆、脾、大肠、小肠经,具有清热燥湿、泻火解毒、止血、安胎的功效^[13],黄芩苦寒主降,能使少阳邪热内消,清半里之邪^[14]。黄连为毛茛科植物黄连(*Coptis chinensis* Franch.)、三角叶黄连或云连的干燥根茎,性寒、味苦,归心、脾、胃、肝、胆、大肠经,具有清热燥湿、泻火解毒的功效^[15]。两药都是苦寒之品,是临床上常用的清热药,黄芩清肺热,偏治上焦,黄连清胃热,偏治中焦^[16],中医传统理论认为,糖尿病的核心病理机制是中满内热,表现为脾虚胃热,属虚实夹杂证^[17]。徐君^[18]从《千金要方》等9部历代公认有代表性的经典医著中,归纳了200余味治疗糖尿病的常见中药,按用药频率高低排序,黄芩-黄连药对是中医治疗糖尿病的最常用药对。

1.2 黄芩治疗T2DM的活性成分及其作用

黄芩主要的活性成分包括黄酮类、黄酮苷类、萜类

及多糖类等^[19]。现代药理学研究表明,黄芩活性成分具有解热、抗炎、抗微生物、抗肿瘤、抗氧化、调节免疫等作用^[20]。黄芩中黄芩素可通过下调血糖、尿素氮(BUN)、血清中血肌酐(Scr)、血脂及24 h尿蛋白、血管紧张素II(Ang II)及血管内皮生长因子(VEGF)水平改善T2DM^[21]。黄芩苷能改善高脂饮食诱导的胰岛素抵抗模型小鼠和高脂饮食联合链脲佐菌素诱导的胰岛素抵抗伴有胰岛素分泌不足模型小鼠的血糖升高和血脂紊乱,并能改善糖耐量和胰岛素耐量异常^[22]。周元等^[23]采用超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱(UPLC-Q-TOF/MS)的技术研究了黄芩用于T2DM模型大鼠后的粪便代谢组学,发现黄芩给药后对T2DM模型大鼠的鞘脂类代谢及脂肪酸代谢具有调节作用,同时对三羟基三甲基吡啶酮、白三烯E₄、亮氨酸脯氨酸和雌二醇的含量具有调节作用,并且,黄芩对大鼠体质量的减少和空腹血糖的增加具有一定的控制作用。

1.3 黄连治疗T2DM的活性成分及其作用

黄连主要的活性成分包括生物碱、多糖、黄酮、木脂素等^[24]。现代药理学研究表明,黄连具有降血糖、抗菌、抗炎、抗肿瘤、调血脂、抗心律失常等作用^[25]。黄连中小檗碱可活化肝脏和肌肉细胞内胰岛素受体基因的表达,使胰岛素的敏感性增加^[26],还可提高糖尿病大鼠血清和肠道内胰高糖素样肽1(GLP1)水平、血清胰岛素及胰岛B细胞的数量^[27],从而间接降低血糖浓度。黄连素可通过改善胰岛素的功能、调节脂代谢、抑制线粒体的功能、激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)信号通路、调节糖脂代谢靶器官转录因子和抑制还原酶的活性等途径治疗T2DM^[28]。

1.4 黄芩-黄连配伍较二者单用治疗T2DM的优势

现代药理学研究表明,黄芩-黄连配伍使用在治疗T2DM方面明显优于二者单用。利用高效液相色谱技术对黄芩和黄连共煎物进行检测,并与黄芩、黄连单味药水煎物进行对比,发现小檗碱和黄芩苷在共煎物中的含量比单味药水煎物显著提高^[29]。崔祥等^[30]建立T2DM模型大鼠,根据多指标综合指数,对空腹血糖、三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、空腹胰岛素和游离脂肪酸进行归一化处理,计算不同配伍比例的黄芩-黄连水提液对模型大鼠的总改善糖脂代谢值。结果表明,黄芩-黄连配伍比例在3:2~1:3具有显著的协同作用,且配伍比例为1:1时的协同效应较强。Cui X等^[31]通过AMPK/磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路改善T2DM模型大鼠葡萄糖和脂代谢实验发现,黄芩-黄连水提液组较黄芩、黄连单味药组效果改善显著。

2 黄芩-黄连配伍治疗T2DM的作用机制

2.1 改善胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是指各种原因使胰岛素促进葡萄糖摄

取和利用的效率下降,机体代偿性分泌过多胰岛素产生高胰岛素血症,以维持血糖的稳定,胰岛素抵抗易导致代谢综合征和T2DM^[32]。血液中亮氨酸与胰岛素抵抗的发生和改善具有密切关系,脂联素具有调节亮氨酸代谢作用,过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)直接调控脂联素,研究发现PPAR γ 是葛根芩连汤(含黄芩、黄连、葛根等)治疗T2DM的靶点,可显著改善胰岛素抵抗作用^[33]。崔维^[34]研究发现,用半夏泻心汤(含黄芩、黄连、半夏等)治疗T2DM模型大鼠,并与二甲双胍组进行比较,测定胰岛素抵抗指数(Insulinresistance index, IRI),结果显示IRI相似($P>0.05$),说明半夏泻心汤能改善胰岛素抵抗。刘彤彤等^[35]通过超高分辨的线性离子阱-静电场轨道阱质谱(nano-LC-LTQ/Orbitrap-MS)鉴定了T2DM模型组与黄芩-黄连配伍给药组小鼠骨骼肌差异表达的蛋白,结果得到一些参与胰岛素信号转导等通路的差异表达蛋白,为黄芩-黄连配伍防治胰岛素抵抗的分子机制提供了新靶点。

2.2 保护胰岛B细胞

胰岛B细胞存在于葡萄糖代谢中,由于胰岛素基因突变,B细胞合成变异胰岛素,不能被蛋白酶水解,影响胰岛素组织的敏感性及损伤胰岛B细胞,导致形成T2DM^[36]。加味半夏泻心汤(含黄芩、黄连、玄参等)灌胃给予T2DM模型大鼠后发现,可显著升高胰岛B细胞功能指数(HOMA-B)($P<0.05$),说明其对胰岛B细胞功能有显著的保护作用^[37]。王修彬等^[38]对T2DM模型大鼠灌胃给予黄连解毒汤(含黄芩、黄连、黄柏等),并测定血清中胰岛素含量,结果发现,T2DM模型大鼠血清中胰岛素含量升高,提示黄连解毒汤可能具有修复损伤胰岛B细胞及促进胰岛素分泌的作用。

2.3 调节糖代谢

高血糖是糖尿病的一个典型特点,促进细胞膜外葡萄糖转运及促进糖原合成是降血糖的一个重要途径^[39]。彭智平等^[40]研究发现,干姜黄芩黄连人参加味汤在T2DM模型大鼠具有较好的降血糖作用。何百川等^[41]对T2DM模型大鼠灌胃给予化浊解毒方(含黄芩、黄连、大黄等),结果发现,大鼠空腹血糖、放射免疫法测定空腹胰岛素、游离脂肪酸等相关生化指标显著降低($P<0.05$),提示化浊解毒方可通过肝脏内胆胆汁酸、磷酸、视晶酸等代谢途径显著改善T2DM模型大鼠的糖代谢。邱艳等^[42]对T2DM模型大鼠灌胃给予健脾清化方(含黄芪、黄芩、黄连等),结果发现,大鼠肝脏磷酸化叉头状转录因子(p-FOXO1)/FOXO1表达显著升高($P<0.01$),葡萄糖-6-磷酸酶(G6Pase)、磷酸烯醇式丙酮酸羧基酶(PEPCK)蛋白及mRNA表达降低($P<0.05$),提示健脾清化方可通过影响T2DM模型大鼠肝脏糖异生相关酶的表达,减少其肝脏糖异生,从而降低血糖。

2.4 调节脂代谢

脂代谢紊乱是高血糖、肥胖、高血压等糖尿病慢性并发症的危险因素,因此调节脂代谢有利于T2DM的治疗^[43]。张毅^[44]对T2DM模型小鼠灌胃给予降糖消渴颗粒(含地黄、黄芩、黄连等),结果发现,小鼠血清脂质含量三酰甘油、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)具有明显的改善作用($P<0.01$),小鼠肝脏AMPK α 的mRNA表达显著上调($P<0.05$),固醇调节元件结合蛋白(SREBPs)、脂肪酸合成酶(FAS)及胰岛素诱导基因蛋白(Insig1)的mRNA表达显著下调($P<0.05$),提示降糖消渴颗粒可通过影响T2DM模型小鼠血清脂质含量及脂质代谢相关基因表达量,减少糖尿病胰岛素抵抗状态下脂质在肝的异位沉积,从而起到调节脂代谢、改善脂代谢紊乱的作用。有研究^[45]采用葛根芩连汤(含葛根、黄芩、黄连等)给予T2DM模型大鼠,结果发现,葛根芩连汤可促进大鼠血清中葡萄糖消耗、增加脂联素蛋白浓度、上调脂联素mRNA表达,提示葛根芩连汤的作用机制可能与增加脂联素蛋白浓度及上调脂联素mRNA表达有关。

2.5 改善肠道菌群

肠道菌群在机体的新陈代谢中发挥着重要的生理功能,并与肠道内环境保存着动态平衡,一旦这种平衡被打破,则会导致相应的疾病发生^[46]。徐君^[18]对T2DM模型大鼠灌胃给予黄芩-黄连水提液,结果发现,大鼠的肠道菌群将黄芩-黄连的活性成分代谢成易吸收的成分,显著促进有益菌(双歧杆菌、乳酸杆菌)的生长,抑制有害菌(肠杆菌、肠球菌)的生长,减少血液中炎症因子表达量,延缓T2DM的发生。章常华等^[47]研究发现,葛根芩连汤改善T2DM胰岛素抵抗作用,可能与调节肠道菌群结构有关。因此推测,调节肠道菌群、补充益生菌可以调节血糖、糖代谢,提高胰岛素的敏感性,防治T2DM。

3 黄芩-黄连配伍的中药复方及临床应用

3.1 黄芩-黄连配伍治疗T2DM的中药复方

常见的含黄芩-黄连配伍治疗T2DM的中药复方有葛根芩连汤、黄连解毒汤、半夏泻心汤等,含黄芩-黄连配伍治疗T2DM的中药复方组成及作用机制见表1。

由表1可见,黄芩-黄连配伍存在于许多治疗T2DM的中药复方中,同时配伍葛根、干姜、苍术、地黄等药材;但各中药复方治疗T2DM的作用机制并不相同。

3.2 黄芩-黄连配伍中药复方治疗T2DM的临床应用

在临床治疗T2DM的药物中,大部分患者口服降糖药联合使用胰岛素的疗效显著^[48]。陈欣燕等^[49]用干姜黄芩黄连人参汤治疗70例T2DM患者,痊愈7例,显效11例,有效32例,无效20例,总有效率(痊愈+显效+有效)为71%。李华^[50]运用葛根芩连汤治疗48例T2DM患者,显效为30例,有效14例,无效4例,总有效率(显效+有

表1 黄芩-黄连配伍治疗T2DM的中药复方组成及作用机制

中药复方名称	来源	处方组成	作用机制	文献来源
葛根芩连汤	《伤寒论》	葛根、黄芩、黄连、甘草	改善胰岛素抵抗、调节脂代谢、改善肠道菌群	[33,45]
半夏泻心汤	《伤寒论》	法半夏、干姜、黄芩、黄连、党参、炙甘草	改善胰岛素抵抗	[34]
干姜黄芩黄连人参汤	《伤寒论》	干姜、黄芩、黄连、人参	降低胰岛素抵抗,增加胰岛素敏感性	[49]
加味半夏泻心汤	自拟方	法半夏、干姜、黄芩、黄连、党参、炙甘草、苍术、玄参	保护胰岛素B细胞,促进胰岛素分泌	[37]
黄连解毒汤	《外台秘要》	黄芩、黄连、黄柏、栀子	保护胰岛素B细胞,促进胰岛素分泌	[38]
化浊解毒方	自拟方	大黄、黄芩、黄连、姜黄、蝉蜕、柴胡、干姜、佩兰、僵蚕、枳实、白芍、清半夏	降低血糖	[41]
健脾清化方	自拟方	黄芩、黄连、黄芪、山药、党参、葛根、黄精、鬼箭羽	减少肝糖异生,降低血糖	[42]
降糖消渴颗粒	自拟方	地黄、山萸肉、麦冬、茯苓、山药、黄芩、黄连	调节脂代谢	[44]

效)为91.7%。林菁^[51]运用黄连解毒汤治疗73例肥胖T2DM患者,显效41例,有效29例,无效3例,总有效率(显效+有效)为95.89%。邹耀武^[52]运用半夏泻心汤治疗60例脾虚胃热型消渴病患者,显效17例,有效38例,无效5例,总有效率(显效+有效)为91.67%。说明黄芩-黄连配伍中药复方治疗T2DM具有明显疗效;由于相关中药复方治疗T2DM的临床研究尚存在样本量小、缺乏机制研究及安全性评价等缺点,仍有待于多中心、大样本、高质量的研究来进一步验证。

4 结语

随着社会的不断发展和人们的生活水平的提高,T2DM已成为各国医学界关注的重要问题。IDF统计,中国糖尿病患者位居世界首位,有95%属于T2DM,并逐渐呈现年轻化趋势^[53-54]。目前,临床治疗T2DM的方法虽多,但疗效参差不齐,存在一定的局限性,西药治疗效果虽然明显,但通常易反弹且药效不持久,并且易产生不良反应^[55]。中医药治疗T2DM在几千年的理论和临床实践中积累了丰富的经验,具有标本兼治的作用,在治疗T2DM及慢性并发症中发挥着重要的作用。现代临床及实验研究均证实,含黄芩-黄连配伍中药复方治疗T2DM具有明显疗效,建议今后的研究重点可以黄芩-黄连配伍治疗T2DM的药效物质基础为切入点,深入其作用靶点及其作用机制,为黄芩-黄连配伍治疗T2DM提供理论依据。

参考文献

[1] 张洪梅.糖尿病(消渴)中医病因病机及治疗研究[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(87):155-161.
 [2] 王立军,田璐璐,郝燕民,等.糖尿病分期论治中医治疗策略[J].实用妇科内分泌杂志(电子版),2017,4(36):49-52.
 [3] 刘珊珊.基于CGM的I型与II型糖尿病分类算法的研究

[D].郑州:郑州大学,2018.

[4] CHAN JC, ZHANG Y, NING G, et al. Diabetes in China: a societal solution for a personal challenge[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(12):969-979.
 [5] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J].中国糖尿病杂志,2018,38(4):292-344.
 [6] 张栎婧,战丽彬.基于整合药理学平台探究参苓白术散治疗2型糖尿病的物质基础和作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(21):157-162.
 [7] MELONI AR, DEYOUNG MB, LOWE C, et al. GLP-1 receptor activated insulin secretion from pancreatic β -cells: mechanism and glucose dependence[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(1):15-27.
 [8] SERHIYENKO VA, SERHIYENKO AA. Cardiac autonomic neuropathy: risk factors, diagnosis and treatment[J]. *World J Diabetes*, 2018, 9(1):1-24.
 [9] MADHU SV. World diabetes day 2015: healthy living & diabetes[J]. *Indian J Med Res*, 2015, 142(5):503-509.
 [10] 龚娅婷,张璐妮,邵玉,等.脂代谢紊乱引起的胞外高5'-AMP水平在2型糖尿病中的作用[J].吉林医药学院学报,2017,38(2):141-144.
 [11] ZHANG H, WANG X, WANG T, et al. Enhancement of berberine hypoglycemic activity by oligomeric proanthocyanidins[J]. *Molecules*, 2018, 23(12):1-17.
 [12] 成艳丽,王玉,龙莎,等.论透热法、寒热平调法在糖尿病中的运用[J].中国民间疗法,2018,26(10):115-116.
 [13] 田明敏.《伤寒论》黄芩汤方证研究[D].南京:南京中医药大学,2018.
 [14] 谢丹,李荣蓉,邹小秋,等.《伤寒论》清热法中“角药”的配伍运用分析[J].中医杂志,2018,59(10):816-820.
 [15] 冯奕斌,罗伟权,朱世清.从黄连及其复方古今临床应用,发掘现代临床新应用[J].中国中药杂志,2008,33(10):1221-1225.
 [16] 陈晓晖,孔祥亮,何新慧.《伤寒杂病论》中黄芩与黄连的运用规律[J].中医杂志,2013,54(23):1999-2002.
 [17] 周玉刚,田大虎,门超.干姜黄芩黄连人参汤治疗气阴两虚2型糖尿病临床观察[J].陕西中医,2017,38(5):568-569.
 [18] 徐君.黄芩-黄连药对与肠道菌群的相互作用研究[D].南京:南京中医药大学,2014.
 [19] 罗燕子.中药黄芩的化学成分及药理作用的相关研究进展[J].临床合理用药杂志,2018,11(10):180-181.
 [20] 郑勇凤,王佳婧,傅超美,等.黄芩的化学成分与药理作用研究进展[J].中成药,2016,38(1):141-147.
 [21] 刘洋,赵广良,张硕.黄芩素对2型糖尿病大鼠糖脂代谢和肾功能的影响及其作用机制[J].西部中医药,2016,29(10):23-26.
 [22] 刘娅群.黄芩苷对2型糖尿病糖脂代谢的影响及机制研究[D].南京:东南大学,2017.
 [23] 周元,张沐新,张亚楠,等.基于质谱技术的黄芩治疗2型

- 糖尿病粪便代谢组学研究[J]. 质谱学报, 2018, 39(6): 679-686.
- [24] 杨阳, 赵海誉, 王宏洁, 等. HPLC-DAD-ESI-MS/MS法对黄连解毒汤四个极性部位化学成分的定性定量研究及其相关的神经保护作用[J]. 中国药学杂志, 2013, 22(4): 334-341.
- [25] 盖晓红, 刘素香, 任涛, 等. 黄连的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(20): 4919-4927.
- [26] ZHANG H, KONG WJ, SHAN YQ, et al. Protein kinase dactivation stimulates the transcription of the insulinreceptor gene[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 330(1/2): 25-32.
- [27] LU SS, YU YL, ZHU HJ, et al. Berberine promotesglucagon-like peptide-1 (7-36) amide secretion instreptozotocin-induced diabetic rats[J]. *J Endocrinol*, 2009, 200(2): 159-165.
- [28] 邓晓威, 谢宁. 黄连素治疗2型糖尿病研究进展[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(8): 1374-1378.
- [29] 游丽娟, 伍旭明, 迟宗良. 黄连-黄芩药对配伍机理研究[J]. 中国中医药科技, 2018, 25(5): 672-674.
- [30] 崔祥, 尚尔鑫, 江曙, 等. 基于响应曲面法对黄芩-黄连配伍改善2型糖尿病糖脂代谢紊乱的相互作用研究[J]. 药学学报, 2018, 53(4): 630-635.
- [31] CUI X, QIAN DW, JIANG S, et al. Scutellariae radix and coptidis rhizoma improve glucose and lipid metabolism in T2DM rats via regulation of the metabolic profiling and MAPK/PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 1-22.
- [32] 刘元君, 王旭. 2型糖尿病胰岛素抵抗的中医药研究[J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(4): 651-654.
- [33] 李冰涛. 葛根芩连汤治疗2型糖尿病的配伍规律及作用机制研究[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2015.
- [34] 崔维. 半夏泻心汤对糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响[J]. 中医学报, 2016, 31(7): 1008-1011.
- [35] 刘彤彤, 肖琴, 盛军庆, 等. 基于 nano-LC-LTQ/Orbitrap-MS 筛选黄芩-黄连药对干预2型糖尿病 KKAY 小鼠的骨骼肌差异表达蛋白[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(17): 126-131.
- [36] BLASLOV K, NARANDA FS, KRULJAC I, et al. Treatment approach to type 2 diabetes: past, present and future [J]. *World J Diabetes*, 2018, 9(12): 209-219.
- [37] 周珊珊, 艾中柱, 王保华, 等. 加味半夏泻心汤对2型糖尿病大鼠血糖、血脂及胰岛细胞功能的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2017, 19(5): 13-17.
- [38] 王修彬, 张勇刚, 迟雪洁, 等. 黄连解毒汤调节糖脂代谢的药效学研究[J]. 山东中医杂志, 2014, 33(6): 486-487.
- [39] 王雪萍, 李医明, 王钊, 等. 原花青素类成分在防治2型糖尿病作用机制方面的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(20): 3866-3872.
- [40] 彭智平, 张琳琳, 刘起华, 等. 干姜黄芩黄连人参汤饮片与煮散干预2型糖尿病SD大鼠的药效学初步分析[J]. 浙江中西医结合杂志, 2015, 25(12): 1100-1102.
- [41] 何百川, 章清华, 薛超, 等. 基于代谢组学对化浊解毒方治疗2型糖尿病大鼠的糖脂代谢研究[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(5): 1897-1900.
- [42] 邱艳, 谭凌婕, 陈清光, 等. 健脾清化方对2型糖尿病大鼠肝脏糖异生的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2018, 32(4): 82-88.
- [43] 吕继宏. 脂代谢紊乱与T2DM胰岛素分泌及胰岛素抵抗的关系探讨[D]. 延安: 延安大学, 2014.
- [44] 张毅. 降糖消渴颗粒对T2DM小鼠肝脏糖脂代谢和内质网应激的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [45] ZHANG CH, XU GL, LIU YH, et al. Anti-diabetic activities of GegenQinlian decoction in high-fat diet combined with streptozotocin-induced diabetic rats and in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(3/4): 221-229.
- [46] KUNO T, HIRAYAMA-KUROGI M, ITO S, et al. Effect of intestinal flora on protein expression of drug-metabolizing enzymes and transporters in the liver and kidney of germ-free and antibiotics-treated mice[J]. *Mol Pharm*, 2016, 13(8): 2691-2701
- [47] 章常华, 马广强, 邓永兵, 等. 葛根芩连汤对KK-Ay糖尿病小鼠血浆中LPS、TNF- α 、IL-6及肠道菌群的影响[J]. 中草药, 2017, 48(8): 1611-1616.
- [48] 范峥, 郭桂明, 李文喆, 等. 甘精胰岛素对比地特胰岛素治疗2型糖尿病的Meta分析[J]. 中国药房, 2016, 27(18): 2524-2527.
- [49] 陈欣燕, 金末淑, 姬航宇, 等. 全小林教授运用干姜黄芩黄连人参汤治疗2型糖尿病80例临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(2): 463-465.
- [50] 李华. 复方葛根芩连汤治疗2型糖尿病48例临床观察[J]. 湖南中医药杂志, 2018, 34(8): 65-66.
- [51] 林菁. 黄连解毒汤治疗肥胖2型糖尿病73例效果观察[J]. 中国民族民间医药, 2015, 24(3): 70.
- [52] 邹耀武. 半夏泻心汤治疗脾虚胃热型消渴病60例疗效观察[J]. 云南中医药杂志, 2014, 35(2): 34-36.
- [53] CHO NH, SHAW JE, KARURANGA S, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.02.023.
- [54] BOCKENHAUER D, BICHET DG. Nephrogenic diabetes insipidus[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2017, 29(2): 199-205.
- [55] 尚沛津, 李玉文, 张一恺, 等. 中药药效物质基础的研究进展[J]. 中国药房, 2015, 26(28): 4000-4003.

(收稿日期: 2019-02-17 修回日期: 2019-05-14)

(编辑: 唐晓莲)