

# 绞股蓝及其活性成分改善糖尿病并发症作用机制的研究进展<sup>△</sup>

诸夔妞<sup>1\*</sup>, 肖洪贺<sup>2</sup>, 寿旗扬<sup>3</sup>, 田雨闪<sup>4</sup>, 向文<sup>1</sup>, 陈褚建<sup>1</sup>, 成霄<sup>1</sup>, 王新财<sup>1#</sup>(1. 湖州市食品药品检验研究院, 浙江湖州 313000; 2. 辽宁中医药大学药学院, 沈阳 110847; 3. 浙江中医药大学第二临床医学院, 杭州 310053; 4. 中国药科大学江苏省中药评价与转化重点实验室, 南京 211198)

中图分类号 R285.5;R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)08-1015-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.08.21

**摘要** 目的:了解绞股蓝及其活性成分改善糖尿病并发症作用机制的研究进展,为绞股蓝的进一步开发利用提供参考。方法:以“绞股蓝”“绞股蓝总皂苷”“活性成分”“糖尿病并发症”“机制”“*Gynostemma pentaphyllum*”“Gypenosides”“Active ingredient”“Diabetic complications”“Mechanism”等为关键词,在中国知网、万方数据库、PubMed、ScienceDirect、Web of Science等数据库中组合查询2005年5月—2020年1月发表的相关文献,对绞股蓝及其活性成分改善糖尿病并发症的作用机制进行归纳总结。结果与结论:共检索到相关文献260篇,其中有效文献56篇。绞股蓝及其活性成分可改善多种糖尿病并发症,如糖尿病肾病、糖尿病心肌病、糖尿病并发感染、糖尿病神经病变等。其改善糖尿病肾病的作用机制可能与调节血管活性物质、保护肾小球足细胞、抗氧化应激、抑制肾间质纤维化、抗炎等作用有关;其改善糖尿病心肌病的作用机制可能与提高心肌酶活性、抗炎、抗氧化等作用有关;其改善糖尿病并发感染的作用机制可能与抗炎作用有关;其改善糖尿病神经病变的作用机制可能与上调神经生长因子有关。绞股蓝及其活性成分的多种药理作用及机制与糖尿病并发症复杂的发病机制相契合,可知其具有潜在的临床应用价值,后续可进一步明确其活性成分,以期对绞股蓝的深度开发利用提供参考。

**关键词** 绞股蓝;活性成分;糖尿病并发症;糖尿病肾病;糖尿病心肌病;作用机制

糖尿病是继心脑血管疾病和肿瘤之后的第三大慢性非传染性疾病,其对健康的危害主要是慢性高血糖所致的多种并发症,包括肾衰竭、心脑血管疾病、足溃疡、神经病变等<sup>[1]</sup>。据世界卫生组织统计,糖尿病死亡患者有50%以上是心脑血管疾病所致,10%是肾病所致,因糖尿病截肢的患者是非糖尿病患者的10~20倍<sup>[2]</sup>。据统计,2005—2015年,我国由糖尿病及相关心脑血管疾病造成的经济负担达5 577亿美元,其中80%的花费用于并发症的治疗<sup>[3]</sup>。由此可见,糖尿病并发症不仅严重影响患者的生活质量,更加重了个人及社会的经济负担,成为全世界的公共卫生问题。绞股蓝[*Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino]为葫芦科绞股蓝属多年生草质藤本植物,全草供药食两用,素有“南方人参”的美誉,早在1986年就被列在国家“星火计划”中待开发的5种名贵中药材之首<sup>[4]</sup>。绞股蓝具有多种药理活性,包括降血糖<sup>[5]</sup>、调血脂<sup>[6]</sup>、抗炎<sup>[7]</sup>、抗氧化<sup>[8]</sup>等。近年来研究发现,绞股蓝及其活性成分可改善多种糖尿病并发

症,如糖尿病肾病(DN)、糖尿病心肌病(DC)、糖尿病并发感染、糖尿病神经病变等<sup>[9-10]</sup>,在糖尿病并发症治疗方面具有良好的应用前景,已引起了研究者的普遍关注。为了明确绞股蓝及其活性成分改善糖尿病并发症的作用及机制,笔者以“绞股蓝”“绞股蓝皂苷”“活性成分”“糖尿病并发症”“机制”“*Gynostemma pentaphyllum*”“Gypenosides”“Active ingredient”“Diabetic complications”“Mechanism”等为关键词,在中国知网、万方数据库、PubMed、ScienceDirect、Web of Science等数据库中组合查询2005年5月—2020年1月发表的相关文献。结果,共检索到相关文献260篇,其中有效文献56篇。现对绞股蓝及其活性成分改善多种糖尿病并发症的作用机制进行归纳总结,旨在为其深入研究和临床应用提供参考。

## 1 DN

DN是糖尿病最常见且严重的微血管并发症之一,是导致终末期肾疾病的首要病因,也是糖尿病致残、致死的重要原因;DN以肾功能进行性下降、持续性蛋白尿、血压升高、高死亡率为特征,主要病理变化为足细胞减少、细胞外基质(ECM)沉积、肾小球基底膜增厚、肾小球硬化等<sup>[11-12]</sup>。目前学者认为,血管活性物质紊乱、氧化应激、纤维化、炎症等因素在DN的发生发展中起重要作用

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81573677, No.818-73047);浙江省湖州市公益性技术应用重点项目(No.2018GZ03)

\* 工程师,硕士。研究方向:中药治疗代谢相关疾病药效及机制。电话:0572-2750692。E-mail:zhukuiniu08@163.com

# 通信作者:主任药师,硕士。研究方向:药物分析及药理学。电话:0572-2750801。E-mail:clerk2003@sohu.com

用<sup>[13]</sup>。

### 1.1 调节血管活性物质

血管活性物质与DN的关系一直是被学界关注的热点,其中血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、内皮素1(ET-1)及一氧化氮(NO)含量的改变可导致肾高滤过和高灌注,是DN发病的关键因素之一<sup>[14-15]</sup>。研究发现,绞股蓝颗粒能够显著降低DN模型大鼠肾组织AngⅡ、ET-1及NO含量,明显下调1型AngⅡ受体及内皮素A受体mRNA的表达,抑制肾局部血管紧张素转换酶活性,进而调节肾素-血管紧张素系统及内皮素系统紊乱<sup>[16-18]</sup>。此外,金李君<sup>[19]</sup>研究发现,与DN模型组大鼠比较,绞股蓝颗粒组大鼠肾组织NO含量显著减少( $P<0.01$ ),一氧化氮合酶(NOS)活性显著降低( $P<0.01$ ),诱导型NOS mRNA的表达显著降低( $P<0.01$ )。

### 1.2 保护肾小球足细胞

肾小球足细胞连同肾小球基底膜和毛细血管内皮一起构成了肾小球滤过屏障,足细胞损伤导致的肾小球滤过屏障异常在DN发生发展中起到关键作用<sup>[20]</sup>。裂孔膜蛋白(Nephrin)是调节足细胞裂隙膜结构和功能的重要蛋白,其能调控肾小球滤过膜通透性,被视作肾疾病早期足细胞损伤的重要标志物之一;而血管内皮生长因子(VEGF)是一种可增强血管通透性的细胞因子,损伤的足细胞可释放大量VEGF,使得肾小球滤过膜通透性升高,最终导致蛋白尿的发生<sup>[21]</sup>。王雁秋等<sup>[9]</sup>采用单侧肾切除加链脲佐菌素(STZ)注射法复制DN模型大鼠,结果发现,与模型组比较,绞股蓝总皂苷组Nephrin蛋白表达水平显著升高( $P<0.01$ ),足细胞VEGF表达水平显著降低( $P<0.01$ ),内生肌酐清除率显著增加( $P<0.05$ ),24h蛋白尿显著减少( $P<0.05$ )。同时,黄平等<sup>[22]</sup>通过体外试验发现,绞股蓝总皂苷可有效调节高糖培养条件下小鼠永生足细胞Nephrin、VEGF mRNA的表达。此外,巢蛋白作为一种重要的细胞骨架蛋白,对维持细胞正常形态和功能具有重要作用<sup>[23]</sup>。潘泓等<sup>[24]</sup>研究发现,绞股蓝总皂苷可通过上调巢蛋白的表达,降低蛋白尿、提高内生肌酐清除率、抑制炎细胞浸润,进而保护足细胞、减轻DN的症状。

### 1.3 抗氧化应激作用

氧化应激是指机体氧化系统与抗氧化系统失衡的现象,氧化应激水平的增加是DN发生的重要环节,同时又可加快糖尿病进展至终末期肾病<sup>[25]</sup>。因此,抗氧化应激是DN防治的一个重要机制。郎志芳等<sup>[26]</sup>研究发现,绞股蓝总皂苷可通过降低DN模型大鼠肾黄嘌呤氧化酶、髓过氧化物酶的活性,提高超氧化物歧化酶(SOD)的活性,降低肾组织中活性氧(ROS)、丙二醛(MDA)的含量来改善大鼠肾的氧化应激,延缓肾损害的进展。三

子固本颗粒(SZGB)由金樱子、绞股蓝、余甘子和五味子等4味中药组成,是临床用于治疗DN、保护肾损伤的经验方<sup>[27]</sup>。相关研究发现,SZGB能够降低STZ诱导的DN模型大鼠24h蛋白尿及血清MDA水平,增强过氧化氢酶和还原型谷胱甘肽(GSH)活性,从而提升机体的抗氧化能力;此外,SZGB能够上调核因子E2相关因子2(Nrf2)、血红素加氧酶1的表达,下调烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)醌氧化还原酶1的表达,提示SZGB可能通过激活Nrf2信号通路来发挥抗氧化应激的作用<sup>[28]</sup>。另有研究发现,持续的高血糖会导致大量晚期糖基化终末产物(AGEs)的形成与积聚,AGEs可与AGEs受体(RAGE)结合,激活AGEs-RAGE信号通路,引发氧化应激和炎症反应,促进DN的发生发展<sup>[29]</sup>。王艳等<sup>[30]</sup>研究表明,绞股蓝总皂苷能有效抑制AGEs诱导的人肾小球系膜细胞中RAGE mRNA及蛋白的异常高表达,增加细胞上清液中SOD和细胞内GSH水平,降低上清液中MDA水平且呈浓度依赖性。

### 1.4 抑制肾间质纤维化、延缓肾小球硬化

肾间质纤维化和肾小球硬化是DN的主要病理改变之一,同时也是终末期肾病发生发展的主要原因<sup>[31]</sup>。结缔组织生长因子(CTGF)可促进成纤维细胞增生,诱导ECM的合成抑制ECM的降解,从而参与许多组织器官的纤维化过程<sup>[32]</sup>。黄平等<sup>[33]</sup>研究发现,绞股蓝总皂苷能显著抑制DN大鼠肾脏CTGF mRNA的表达,从而减少肾小球系膜区ECM的积聚。基质金属蛋白酶9(MMP-9)是ECM降解过程中最主要的酶之一,而金属蛋白酶组织抑制剂1(TIMP-1)作为MMP-9的抑制因子,可与其产生特异性结合而影响ECM的合成和转化,维持MMP-9及TIMP-1降解与重建的动态平衡<sup>[34]</sup>。郎志芳等<sup>[35]</sup>研究发现,绞股蓝颗粒对2型糖尿病(T2DM)模型大鼠肾纤维化有保护作用,其作用可能是通过下调其肾组织TIMP-1和上调MMP-9的表达来实现的。

大量研究表明,转化生长因子 $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ )、纤维连接蛋白(FN)、血小板衍生生长因子(PDGF)是关键促纤维化细胞因子,其表达水平与DN的发生密切相关<sup>[31,36]</sup>。钱康等<sup>[37]</sup>研究发现,绞股蓝皂苷对单侧肾切除加STZ注射法复制的大鼠DN模型具有防治作用,其作用机制与抑制TGF- $\beta_1$ 高表达、减少肾小球系膜区ECM积聚有关。另有研究表明,绞股蓝总皂苷可抑制AGEs诱导的人肾小球系膜细胞过度增殖,下调TGF- $\beta_1$ 及FN mRNA过度表达<sup>[38]</sup>。张秋艳等<sup>[39]</sup>研究发现,绞股蓝总皂苷可降低AGEs诱导的人肾小球系膜细胞中RAGE的表达,阻断AGEs-RAGE信号通路,并下调下游因子TGF- $\beta_1$ 的表达。此外,张慧云等<sup>[40]</sup>研究发现,绞股蓝总皂苷对AGEs诱导的人肾小球系膜细胞中的TGF- $\beta_1$ 、PDGF表

达呈浓度依赖性抑制作用,提示绞股蓝总皂苷可通过抑制 TGF- $\beta_1$ 、PDGF 的表达进而改善肾脏纤维化,延缓肾小球硬化。

### 1.5 抗炎作用

相关研究发现,在高血糖、血流动力学紊乱等病理状态下,肾炎症细胞浸润,多种炎症因子如肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 1(IL-1)、C 反应蛋白(CRP)等大量释放,并通过自分泌和旁分泌放大炎症反应,进而导致肾小管间质纤维化及肾小球硬化<sup>[41-42]</sup>。姜美等<sup>[43]</sup>研究发现,与单独使用普罗布考比较,绞股蓝多糖与普罗布考联合用药可进一步降低高糖高脂结合 STZ 诱导的 DN 模型大鼠血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、CRP 的表达( $P<0.05$ )。郎志芳等<sup>[44]</sup>在研究绞股蓝对 DN 模型大鼠免疫功能的影响时发现,绞股蓝可有效降低 DN 模型大鼠血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 水平,且具有明显的剂量依赖性。杜小燕等<sup>[45]</sup>研究发现,绞股蓝多糖可剂量依赖性地降低 DN 模型大鼠的空腹血糖、血肌酐、24 h 尿量和尿蛋白、肾指数,且高剂量绞股蓝多糖可抑制肾小球体积增大,其机制可能与抑制肾炎症相关通路中核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的表达有关。王志成等<sup>[46]</sup>研究发现,绞股蓝总皂苷能够下调 AGEs 诱导的人肾小球系膜细胞中 NF- $\kappa$ B 的表达量且呈剂量依赖性,由此推测其防治 DN 的功效与其下调 NF- $\kappa$ B 的表达有关。

### 1.6 其他

赵璐等<sup>[47]</sup>研究发现,绞股蓝皂苷单体成分 XLIX 可有效降低糖尿病肾小球损伤模型大鼠尿蛋白含量、肾小球滤过率、肾小球细胞凋亡比例、促凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤 2 相关蛋白 X(Bax)的表达,升高抑凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤 2(Bcl-2)的表达,从而抑制肾小球细胞凋亡、改善肾小球功能,并通过调控过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ 而下调肾小球组织和血清中血管细胞黏附分子 1 的表达。此外,郎志芳等<sup>[48]</sup>在研究绞股蓝总皂苷对 DN 模型大鼠基因表达谱的影响时发现,绞股蓝总皂苷能下调 RAGE 编码基因、肾小球系膜区 ECM 聚集相关基因(观察组基因荧光强度/对照组基因荧光强度 $<0.5$ ),降低血糖、血肌酐及蛋白尿水平,从而保护肾功能。

## 2 DC

DC 是特指发生于糖尿病患者的,以左心室收缩和舒张功能障碍、左心室肥大及心肌纤维化为主要病理特征的,独立于冠心病、高血压等心血管疾病的一种心力衰竭综合征<sup>[49-50]</sup>。Ge M 等<sup>[51]</sup>研究发现,绞股蓝总皂苷可明显升高 DC 模型大鼠的左心室收缩压、降低左心室舒张末期压,但几乎不影响肌联蛋白和伴肌动蛋白的 mRNA 及蛋白的表达,提示绞股蓝总皂苷对 STZ 诱导的心肌功能障碍的有益作用可能不是通过改善受损的心

肌细胞骨架蛋白来实现的。葛敏等<sup>[52]</sup>研究发现,绞股蓝总皂苷可提高 DC 模型大鼠左心室收缩压及收缩末期压,加快左室内压最大上升速率和下降速率,改善心肌收缩和舒张功能,明显减轻肌原纤维坏死、溶解,线粒体水肿、嵴消失等病变,且上述作用与其提高 NOS、Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶、Ca<sup>2+</sup>-ATP 酶活性及恢复心肌细胞的超微结构有关。刘雪梅等<sup>[53]</sup>研究发现,绞股蓝提取物可直接对抗 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 对心肌细胞的损伤、降低 NO 生成、提高 GSH 水平,显著抑制 T2DM 模型大鼠心脏指数的增加、降低左室舒张末期压,提高大鼠心率、左室收缩压、左室收缩及舒张时间变化率等指标,提示绞股蓝对 T2DM 模型大鼠心脏功能的保护作用可能与其抗氧化作用密切相关;此外,绞股蓝提取物与黄芩提取物联用在改善 T2DM 模型大鼠心率、左室收缩压、左室收缩及舒张时间变化率等方面均表现出明显的协同增效作用,这可能与绞股蓝、黄芩均可降低 T2DM 模型大鼠血清三酰甘油、总胆固醇水平,并能在心肌细胞、内皮细胞、系膜细胞以及醛糖还原酶等方面表现出的互补作用有关。Zhang HL 等<sup>[10]</sup>研究发现,绞股蓝总皂苷可通过减轻高糖环境诱导的大鼠心肌细胞线粒体受损程度,减少 ROS 生成,阻止细胞色素 C 从线粒体进入细胞质,抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)活化,减少 IL-1 $\beta$  的释放,进而改善心肌损伤。

## 3 糖尿病并发感染

随着病程延长,糖尿病患者机体免疫功能低下,各器官功能减退,易发生各种感染。Luthje P 等<sup>[54]</sup>利用致病性大肠埃希菌感染离体培养的自发性 T2DM 模型大鼠膀胱组织,结果发现,与未经处理的膀胱组织比较,经绞股蓝水提物处理的膀胱组织的 IL-6、趋化因子 CX-CL1 mRNA 的表达显著降低( $P<0.05$ ),抗菌肽 S100A7A 及抗菌肽 LL-37/hCAP18 mRNA 的表达显著升高( $P<0.05$ );同时,利用致病性大肠埃希菌感染膀胱上皮细胞的体外试验也证实了上述结果;可见,绞股蓝水提物对于尿路感染的治疗可能是一种有益的补充。

## 4 糖尿病神经病变

糖尿病神经病变是糖尿病相关继发性并发症中最常见的一种病变,其特征表现为神经传导速度减慢、疼痛升高、感觉丧失和神经纤维变性等<sup>[3]</sup>。包海花等<sup>[55]</sup>采用绞股蓝总皂苷对 T2DM 模型大鼠进行灌胃治疗时发现,绞股蓝总皂苷可以明显上调大鼠脑组织中神经生长因子 mRNA 的表达,从而改善并发的神经系统病变,为绞股蓝在防治糖尿病性神经病变方面的应用提供了初步的理论依据。

## 5 结语

绞股蓝及其活性成分可改善多种糖尿病并发症,如

DN、DC、糖尿病并发感染、糖尿病神经病变等。其中,对于DN的改善作用机制可能与调节血管活性物质、保护肾小球足细胞、抗氧化应激、抑制肾间质纤维化、抗炎等作用有关;对于DC的改善作用机制可能与提高心肌酶活性、抗炎、抗氧化等作用有关;对于糖尿病并发感染的改善作用机制可能与抗炎作用有关;对于糖尿病神经病变的改善作用机制可能与上调神经生长因子的表达有关。鉴于绞股蓝及其活性成分的多种药理作用及机制与糖尿病并发症复杂的发病机制相契合,可知其具有潜在的临床应用价值,值得进一步开发。然而,目前以绞股蓝为来源的药品多以绞股蓝总皂苷为原料,以治疗高脂血症为主,国内外学者对绞股蓝的研究也主要集中在皂苷上<sup>[56]</sup>,后续应加强对绞股蓝其他活性成分对抗相关疾病的机制研究;同时,现有多数研究仍然是基于混合物,其药效是基于单体化合物还是多种成分的协同作用仍需进一步阐明;此外,现在对于绞股蓝的研究多为基础研究,而临床应用研究相对较少,其具体作用机制仍有待深入探究。

#### 参考文献

- [1] 尤良震,林逸轩,方朝晖,等.黄芪甲苷治疗糖尿病及其并发症药理作用研究进展[J].中国中药杂志,2017,42(24):4700-4706.
- [2] 孙焕林.糖尿病患者血糖控制不好的诸因素[J].家庭医学,2017(9):27.
- [3] 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].中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.
- [4] 王绍辉,陈道金,刘同祥.绞股蓝化学成分、药理作用及其体内代谢的研究进展[J].世界科学技术:中医药现代化,2015,17(11):2389-2393.
- [5] WANG ZC, ZHAO XX, LIU XY, et al. Anti-diabetic activity evaluation of a polysaccharide extracted from *Gynostemma pentaphyllum*[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2018.12.231.
- [6] JEENDUANG N, SANGKAEW B, CHANTARACHA P, et al. APOE and CETP TaqIB polymorphisms influence metabolic responses to *Hibiscus sabdariffa* L. and *Gynostemma pentaphyllum* Makino tea consumption in hypercholesterolemic subjects[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2017, 26(2):368-378.
- [7] SHEN CY, SHI MM, YANG HL, et al. Inhibitory effects of multi-components from *Gynostemma pentaphyllum* (Thunb.) Makino on macrophage foam cell formation exhibit multi-target characteristics[J]. *J Funct Foods*, 2019. DOI:10.1016/j.jff.2019.103451.
- [8] WANG ZC, WANG Z, HUANG WH, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of an anti-diabetic polysaccharide extracted from *Gynostemma pentaphyllum* herb[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2019.12.213.
- [9] 王雁秋,黄平,邓旻.绞股蓝总皂苷对糖尿病肾病大鼠nephrin、VEGF表达及肾功能的影响[J].浙江中西医结合杂志,2015,25(1):17-19.
- [10] ZHANG HL, CHEN X, ZONG BB, et al. Gypenosides improve diabetic cardiomyopathy by inhibiting ROS-mediated NLRP3 inflammasome activation[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(9):4437-4448.
- [11] BOER D, IAN H. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States[J]. *JAMA*, 2011, 305(24):2532-2539.
- [12] AWAD AS, YOU H, GAO T, et al. Macrophage-derived tumor necrosis factor- $\alpha$  mediates diabetic renal injury[J]. *Kidney Int*, 2015, 88(4):722-733.
- [13] 孙迎春,解汝娟.糖尿病肾病发病机制的研究进展[J].医学综述,2017,23(16):3286-3290.
- [14] 刘银,苏箬斌,胡力文,等.某中药复方对早期糖尿病肾病大鼠肾组织肾素-血管紧张素系统的影响因素初探[J].现代预防医学,2018,45(11):120-124.
- [15] LIN M, GAO P, ZHAO TY, et al. Calcitriol regulates angiotensin-converting enzyme and angiotensin converting-enzyme 2 in diabetic kidney disease[J]. *Mol Biol Rep*, 2016, 43(5):397-406.
- [16] 黄平,金李君,钱康,等.绞股蓝颗粒对糖尿病肾病大鼠肾脏血管活性物质表达的影响[J].中华中医药学刊,2009,27(11):63-65.
- [17] 黄平,金李君,钱康.绞股蓝颗粒对糖尿病肾病大鼠肾脏血管紧张素及内皮素表达的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2009,10(9):765-768.
- [18] 黄平,钱康.绞股蓝颗粒对早期糖尿病肾病肾脏肾素-血管紧张素系统的影响[J].中华中医药杂志,2010,25(3):434-439.
- [19] 金李君.绞股蓝颗粒对早期糖尿病肾病模型大鼠肾脏NO/NOS表达的影响[J].浙江中西医结合杂志,2011,21(9):601-604.
- [20] SHANKLAND SJ. The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis[J]. *Kidney Int*, 2006, 69(12):2131-2147.
- [21] CHEN S, CHEN H, LIU Q, et al. Effect of simvastatin on the expression of nephrin, podocin, and vascular endothelial growth factor (VEGF) in podocytes of diabetic rat[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(10):18225-18234.
- [22] 黄平,谢晓娟,王雁秋.绞股蓝总皂苷对高糖培养条件下小鼠足细胞nephrin、VEGF mRNA表达的影响[J].中国中医药科技,2014,21(5):517-519.
- [23] 张悦,周毅,张怡,等. Cdk5抑制剂 Roscovitine对糖尿病

- 大鼠肾功能及 nestin 表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(8):1077-1078.
- [24] 潘泓, 张飞亚, 张璐, 等. 绞股蓝总皂苷对糖尿病肾脏病大鼠巢蛋白的影响[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(11): 4827-4830.
- [25] PAN HZ, ZHANG L, GUO MY, et al. The oxidative stress status in diabetes mellitus and diabetic nephropathy[J]. *Acta Diabetol*, 2010, 47(S1): 71-76.
- [26] 郎志芳, 董琦, 韩继成. 绞股蓝皂苷对糖尿病大鼠肾脏氧化应激影响的研究[J]. 牡丹江医学院学报, 2005, 26(4): 5-8.
- [27] 张晨雪. 三子固本颗粒的制备及对糖尿肾病大鼠作用机制的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [28] ZHANG CX, LI Q, LAI SS, et al. Attenuation of diabetic nephropathy by Sanziguben granule inhibiting EMT through Nrf2-mediated anti-oxidative effects in streptozotocin(STZ)-induced diabetic rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017. DOI: 10.1016/j.jep.2017.05.009.
- [29] ALEXIOU P, CHATZOPOULOU M, PEGKLIDOU K, et al. RAGE: a multi-ligand receptor unveiling novel insights in health and disease[J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17(21): 2232-2252.
- [30] 王艳, 唐灵, 周康, 等. 绞股蓝皂苷对晚期糖基化终末产物诱导人肾小球系膜细胞晚期糖基化终末产物受体表达及氧化应激水平的影响[J]. 中草药, 2015, 46(20): 3060-3064.
- [31] THAKUR S, VISWANADHAPALLI S, KOPP JB, et al. Activation of AMP-activated protein kinase prevents TGF- $\beta_1$ -induced epithelial-mesenchymal transition and myofibroblast activation[J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(8): 2168-2180.
- [32] GU XC, XU DC, FU LL, et al. KLF 15 works as an early anti-fibrotic transcriptional regulator in Ang II -induced renal fibrosis via down-regulation of CTGF expression[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2017, 42(6): 999-1012.
- [33] 黄平, 钱康. 绞股蓝总皂苷对糖尿病肾病大鼠结缔组织生长因子表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(11): 2235-2238.
- [34] LI SY, HUANG PH, YANG AH, et al. Matrix metalloproteinase-9 deficiency attenuates diabetic nephropathy by modulation of podocyte functions and dedifferentiation[J]. *Kidney Int*, 2014, 86(2): 358-369.
- [35] 郎志芳, 刘兰涛, 王洪伟, 等. 绞股蓝对2型糖尿病大鼠肾脏组织中MMP-9与TIMP-1表达的影响[J]. 中国药物经济学, 2013(6): 201-202.
- [36] BOOR P, OSTENDORF T, JURGEN F. PDGF and the progression of renal disease[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014. DOI: 10.1093/ndt/gft273.
- [37] 钱康, 黄平. 绞股蓝皂苷对早期糖尿病肾病大鼠肾脏TGF- $\beta_1$ 蛋白含量影响的研究[J]. 中国中医药科技, 2007, 14(4): 263-264.
- [38] 周康, 唐灵, 肖福英, 等. 绞股蓝皂苷对AGEs诱导人肾小球系膜细胞增殖及其TGF- $\beta_1$ 、FN mRNA表达的影响[J]. 山东医药, 2014, 54(47): 9-12.
- [39] 张秋艳, 唐灵, 王艳, 等. 绞股蓝皂苷对AGEs诱导下人肾小球系膜细胞中RAGE及转化生长因子 $\beta$ 表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(9): 1301-1306.
- [40] 张慧云, 唐灵, 张秋艳, 等. 绞股蓝皂苷抑制AGEs诱导的人肾小球系膜细胞TGF- $\beta_1$ 及PDGF表达[J]. 华夏医学, 2018, 31(1): 50-53.
- [41] CHANG YH, LEI CC, LIN KC, et al. Serum uric acid level as an indicator for CKD regression and progression in patients with type 2 diabetes mellitus: a 4.6-year cohort study[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32(6): 557-564.
- [42] 王永胜, 杨丽霞, 程涛, 等. 糖尿病肾病的炎症致病机制与中药防治[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(2): 200-207.
- [43] 姜美美, 万珊珊, 郎志芳. 绞股蓝与普罗布考联合应用对糖尿病肾病大鼠炎症因子的影响[J]. 牡丹江医学院学报, 2015, 36(1): 21-23.
- [44] 郎志芳, 刘兰涛, 王洪伟, 等. 绞股蓝对糖尿病肾病大鼠免疫功能的影响[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(7): 239-241.
- [45] 杜小燕, 覃华, 田雯, 等. 绞股蓝多糖对糖尿病肾病大鼠肾功能的保护作用及其机制研究[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(22): 4247-4251.
- [46] 王志成, 唐灵, 王艳, 等. 绞股蓝皂苷对AGEs诱导下肾小球系膜细胞中核因子 $\kappa$ B表达的影响[J]. 广东医学, 2016, 37(4): 496-498.
- [47] 赵璐, 孙俊波, 魏桂梅. 绞股蓝皂苷XLIX改善糖尿病大鼠肾小球功能的机制研究[J]. 现代预防医学, 2017, 44(11): 2060-2064.
- [48] 郎志芳, 王洪伟, 李姝, 等. 绞股蓝总皂苷对糖尿病肾病大鼠肾皮质基因表达谱的影响研究[J]. 糖尿病新世界, 2018, 21(21): 175-176.
- [49] MIKI T, YUDA S, KOUZU H, et al. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features[J]. *Heart Fail Rev*, 2013, 18(2): 149-166.
- [50] SHAH MS, BROWNLEE M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes[J]. *Circ Res*, 2016, 118(11): 1808-1829.
- [51] GE M, MA S, TAO L, et al. The effect of gypenosides on cardiac function and expression of cytoskeletal genes of myocardium in diabetic cardiomyopathy rats[J]. *Am J Chin Med*, 2009, 37(6): 1059-1068.
- [52] 葛敏, 刘彤, 关宿东, 等. 绞股蓝总皂苷对糖尿病心肌病大鼠

# 川芎生物碱的物质基础及药理作用研究进展<sup>Δ</sup>

蒲忠慧<sup>1,2\*</sup>, 代敏<sup>1</sup>, 彭成<sup>2#</sup>, 熊亮<sup>2</sup>(1.成都医学院四川省动物源性食品兽药残留防控技术工程实验室,成都610500;2.成都中医药大学药学院/教育部中药材标准化重点实验室/中药资源系统研究与开发利用省部共建国家重点实验室,成都611137)

中图分类号 R282;R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)08-1020-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.08.22

**摘要** 目的:了解川芎生物碱的物质基础及药理作用研究进展,为进一步开发利用川芎植物资源提供参考。方法:以“川芎”“生物碱”“物质基础”“药理作用”“*Ligusticum chuanxiong*”“Alkaloids”“Material basis”“Pharmacological activity”等为关键词,在中国知网、中国专利网、PubMed、Web of Science等数据库中组合查询2008—2019年发表的相关文献,对川芎生物碱的物质基础和药理作用等的研究进展进行归纳与总结。结果与结论:共检索到相关文献72篇,其中有效文献50篇。物质基础研究表明,目前从川芎中共分离得到20个生物碱单体;其中川芎嗪被认为是川芎的特征性生物碱,可作为评价川芎生物碱含量的指标性成分,其含量高低与川芎来源、追肥情况及提取工艺等密切相关。现代药理研究表明,川芎生物碱具有脑保护作用(包括抑制脑缺血再灌注损伤、抗偏头痛、保护神经)、抑制血栓形成和血小板聚集、抗心肌缺血及抑制子宫平滑肌收缩等作用。目前,川芎生物碱的药理研究与临床运用之间还存在一定差距;川芎嗪在川芎中的含量高低存在争议,尚待进一步明确。故建立完善的质量评价标准、深入研究川芎生物碱的物质基础,可为川芎的开发利用提供更多依据。川芎生物碱为川芎的重要有效部位,在血液系统和脑损伤保护方面作用显著,故可作为今后的重点研究方向。

**关键词** 川芎;生物碱;物质基础;药理作用

川芎始载于《神农本草经》,系伞形科藁本属植物川芎(*Ligusticum chuanxiong* Hort.)的干燥根茎,为川产道地药材,主产于我国四川彭州、彭山、都江堰、新都等地<sup>[1-3]</sup>。其性温、味辛,归肝、胆、心包经,具有活血行气、行气开郁、祛风止痛之功效<sup>[1]</sup>。相关研究表明,川芎主要含苯酞及其二聚体<sup>[4-5]</sup>、生物碱<sup>[6-7]</sup>、酚酸<sup>[8-9]</sup>、多糖<sup>[10]</sup>、神经酰胺和脑苷脂<sup>[11]</sup>等多种类型的化学成分。苯酞为川芎挥发油的主要成分,已有较多研究证实其在治疗心脑血管疾病和痛经等方面疗效确切,且已有相关上市药物(如川芎苯酞胶胶囊)<sup>[12-15]</sup>,但苯酞最大的缺点是极性小、

受热不稳定<sup>[16]</sup>。川芎传统入药以水煎剂为主,而苯酞受热不稳定,由此可见在川芎中除挥发油外,其非挥发性成分也在发挥着重要的作用。生物碱作为川芎非挥发性成分之一,也是许多中药材的有效成分,具有显著而特殊的生物活性<sup>[17-18]</sup>。但目前对川芎生物碱的研究较少,物质基础方面仅对川芎嗪进行了研究。为此,笔者以“川芎”“生物碱”“物质基础”“药理作用”“*Ligusticum chuanxiong*”“Alkaloids”“Material basis”“Pharmacological activity”等为关键词,在中国知网、中国专利网、PubMed、Web of Science等数据库中组合查询2008—

- 心脏功能的影响[J].沈阳药科大学学报,2007,24(6):355-359.
- [53] 刘雪梅,谭正怀,王莉,等.绞股蓝与黄芩防治糖尿病心脏病的协同作用研究[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(24):295-300.

Δ 基金项目:成都医学院发育与再生四川省重点实验室研究基金(No.SYS19-08);成都医学院校基金(No.CYZ18-18);成都医学院大学生创新创业训练计划项目(No.201913705037);成都医学院检验医学院院级课题(No.JYZK201802)

\* 博士研究生。研究方向:中药药效物质基础。E-mail:zhonghui.pu@163.com

# 通信作者:研究员,博士生导师。研究方向:中药药效与毒理学。电话:028-61800018。E-mail:pengchengchengdu@126.com

- [54] LUTHJE P, LOKMAN EF, SANDSTROM C, et al. Gynostemma pentaphyllum exhibits anti-inflammatory properties and modulates antimicrobial peptide expression in the urinary bladder[J]. *J Funct Foods*, 2015. DOI: 10.1016/j.jff.2015.03.028.
- [55] 包海花,郭新民,聂影,等.绞股蓝总皂苷对2型糖尿病大鼠脑神经生长因子基因表达的影响[J].中国康复医学杂志,2006,21(4):328-329.
- [56] 鲍凤霞,陶玲雪,章海燕.绞股蓝有效成分的药理作用研究进展[J].中国新药与临床杂志,2018,37(1):11-17.

(收稿日期:2019-12-19 修回日期:2020-02-10)

(编辑:唐晓莲)