

赵隆, 吉金山, 李宝莉, 等. 中药生物碱类化合物治疗糖尿病肾病实验的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(3): 117-122.

Zhao L, Ji JS, Li BL, et al. Advances in experimental studies of the treatment of diabetic nephropathy with traditional Chinese medicine alkaloids [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(3): 117-122.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2019.03.021

中药生物碱类化合物治疗糖尿病肾病实验的研究进展

赵隆¹, 吉金山^{2*}, 李宝莉³, 曹净¹, 邓飞龙¹, 席辽¹, 张欣¹

(1. 延安大学医学院本科生, 陕西延安 716000; 2. 延安大学医学院预防教研室, 陕西延安 716000; 3. 延安大学医学院药理教研室, 陕西延安 716000)

【摘要】 生物碱是自然界中广泛存在的一类含氮碱性有机物, 具有抗肿瘤、抗癌、降糖等多种生理活性。目前具有减轻或延缓实验动物糖尿病肾病肾脏的病变过程作用的生物碱主要有以下几大类: 吡啶衍生物类、吡咯啉衍生物类、苕荭烷衍生物类、异喹啉衍生物类、吡嗪衍生物类、有机胺类和萜类生物碱等。常见的生物碱有小檗碱、川芎嗪、山莨菪碱、甜菜碱、苦参碱、秋水仙碱等。生物碱的肾脏保护作用机制多种多样, 包括调节氧化应激、改善胰岛素抵抗、减少炎症因子的浸润、以及下调或增加相关因子的表达等。

【关键词】 糖尿病肾病; 生物碱类化合物; 中药

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 03-0117-06

Advances in experimental studies of the treatment of diabetic nephropathy with traditional Chinese medicine alkaloids

ZHAO Long¹, JI Jinshan^{2*}, LI Baoli³, CAO Jing¹, DENG Feilong¹, XI Liao¹, ZHANG Xin¹

(1. Undergraduate of Medical College of Yan'an University, Yan'an 716000, China.

2. Department of Preventive Medicine, Medical College of Yan'an University, Yan'an 716000.

3. Department of Pharmacology, Medical College of Yan'an University, Yan'an 716000)

【Abstract】 Alkaloids are a class of nitrogen-containing alkaloids, which have many physiological activities, such as anti-tumor, and hypoglycemic effects. At present, the main alkaloids that can alleviate or delay the process of diabetic nephropathy in experimental animals include pyridine derivatives, pyrrolidine derivatives, scopolamine derivatives, isoquinoline derivatives, pyridine derivatives, isoquinoline derivatives, pyrazine derivatives, organic amines, and terpene alkaloids. Common alkaloids are berberine, ligustrazine, anisodamine, betaine, matrine, and colchicine, among others. Alkaloids have a variety of mechanisms for renal protection, including regulating oxidative stress, improving insulin resistance, reducing the infiltration of inflammatory factors, and downregulating or increasing the expression of related factors.

【Keywords】 diabetic nephropathy; alkaloid compound; traditional Chinese medicine

[基金项目] 延安大学 2017 年校级大学生创新创业训练计划项目 (D2017181)。

[作者简介] 赵隆 (1998—), 男, 在校本科生, 专业: 临床医学。E-mail: 1375728218@qq.com

[通信作者] 吉金山 (1987—), 男, 讲师, 研究方向: 主要从事营养与慢性病研究。E-mail: yadxjjs@163.com

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 常见的慢性并发症之一, 在糖尿病人群中的发病率约为 20%~40%^[1]。临床多采用西医疗法对患者进行治疗, 有一定的效果, 但也存在一定的局限性, 主要不足在于药效的患者个体差异较大。另外, 药物的长期使用将导致患者出现多种并发症、不良反应以及不同程度的耐药性^[2]。而中医药在治疗 DN 方面具有效果显著, 毒副作用小等优势, 因此为了寻求更好的治疗方法, 专家学者们对各类中药活性成分进行了深入的研究。近年来研究的代表性中药活性成分包括生物碱类、黄酮类、皂苷类、多糖类、苷类和醌类等, 其中对于生物碱类的研究日益增多。生物碱是自然界中广泛存在的一类含氮碱性有机物, 其最常用的分类方法是按照化学结构来进行分类。据相关文献报道目前结构已经研究清楚的生物碱可分为以下类型^[3-4]。(1) 吡啶衍生物类, 如烟碱、金雀花碱、槟榔碱、半边莲碱、苦参碱等。(2) 吡咯啉衍生物类, 如红古豆碱、野百合碱等。(3) 莨菪烷衍生物类, 如阿托品、莨菪碱、古柯碱等。(4) 异喹啉衍生物类, 如小檗碱、罂粟碱、吗啡等。(5) 菲啶衍生物类, 如白屈菜碱、石蒜碱等。(6) 吲哚衍生物类, 如长春花碱、麦角新碱、利血平等。(7) 吡嗪衍生物类, 如川芎碱等。(8) 喹唑啉衍生物类, 如常山碱等。(9) 嘌呤衍生物类, 如咖啡碱等。(10) 喹啉衍生物类, 如茵芋碱、蓝刺头碱、奎宁、喜树碱等。(11) 咪唑衍生物类, 如毛果芸香碱等。(12) 有机胺类, 如麻黄碱、秋水仙碱、益母草碱等。(13) 甾体生物碱, 如藜芦碱、茄碱、贝母碱等。(14) 萜类生物碱, 如猕猴桃碱、石斛碱、关附甲素、乌头碱等。(15) 大环生物碱, 如美登木碱、番木瓜碱等。(16) 其他, 如哈林通碱等。现将有关生物碱类化合物治疗实验动物 DN 的研究进展综述如下。

1 黄连素

黄连素 (berberine, $[C_{20}H_{18}NO_4]^+$) 可从黄连、黄柏、三颗针等植物中提取, 又名小檗碱 (BBR)、盐酸小檗碱, 是一种重要的异喹啉类生物碱。相关研究表明黄连素可以有效降低 KKAy 小鼠空腹血糖 (FBG), 改善胰岛素敏感性, 以及调节脂代谢^[5]。近年来的相关研究表明黄连素治疗 DN 的机制与调节 S1P 受体的表达、抗肾纤维化、调节氧化应激、调控 NF-KB 信号通路等有关。刘慰华等^[6]通过随机

对照实验发现黄连素可通过 S1P2-MAPK 信号通路抗 DN 肾的纤维化, 改善四氧嘧啶 (alloxan) 诱导的 DN 小鼠血糖、肾脏肥大指数 (肾重/体重)、尿素氮、血肌酐、24 h 尿蛋白等肾功能相关指标, 得出减少 S1P2 受体表达, 抑制 S1P2-MAPK (主要是 ERK1/2 和 p38MAPK) 通路介导的 FN 表达增加是黄连素抗糖尿病肾纤维化可能的作用机制之一。Tang LQ 等^[7]通过研究发现 BBR 可通过介导 G 蛋白-AC-cAMP 信号通路, 增加 cAMP 水平来抑制肾小球系膜细胞 (MCs) 的异常增殖从而减轻 DN 大鼠肾脏损伤。盛冬琴^[8]通过对 DN 小鼠灌胃给予二甲双胍和不同剂量的黄连素 8 周后发现黄连素可显著降低 DN 小鼠血糖、增加胰岛素分泌、降低 24 h 尿蛋白、血清尿素氮和肌酐、上调 SOD 和 Nrf2 水平、下调 ROS、Keap1 及 NOX4 水平, 由此得出黄连素具有改善小鼠 DN 的作用, 且中、高剂量作用较优, 其相关机制可能与调控 Keap1-Nrf2/ARE 信号通路, 从而改善氧化应激有关。黄连素还可通过调节 EP-G 蛋白-cAMP 信号通路中 E-前列腺素受体 (EPs) 的蛋白表达, 在高脂饮食和链脲佐菌素 (STZ) 诱导的 DN 大鼠中发挥肾脏保护作用^[9]。范晓琳等^[10]将 78 例早期 DN 患者按照随机数字表法分为对照组和治疗组, 对治疗组运用黄连素联合缬沙坦后发现治疗组前后糖化血红蛋白 (HbA1c)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、一氧化氮 (NO)、内皮素-1 (ET-1)、血管性血友病因子 (vWF)、血管内皮生长因子 (VEGF) 水平较治疗前均有明显好转, 发现黄连素联合缬沙坦可以明显改善早期 DN 患者血管内皮功能, 其作用可能与黄连素降糖、降低糖基化终末产物 (AGEs) 的含量、抑制氧化应激反应及改善胰岛素抵抗等有关。黄连素也可以通过抑制 NF-KB 介导的炎症, 抑制 TGF β /Smad 介导的纤维化, 以及改善胆固醇的摄入与流出平衡发挥对 2 型 DN 大鼠的肾脏保护作用^[11], 与此同时 Zhu 等^[12]也发现 BBR 可通过阻断 TLR4/NF-KB 通路, 减轻 STZ 引起的肾脏损伤以及炎症反应和高糖 (HG) 诱导的足细胞凋亡起到改善 DN 的作用。Sun 等^[13]发现 BBR 能抑制转化生长因子- β /Smad 3 信号转导, 抑制肾纤维化, 包括纤维连接蛋白、I 型胶原和 IV 型胶原的表达。黄连素还可以改善糖尿病小鼠肾脏肥大, 减少细胞外基质 TGF- β 1、FN 和胶原 IV 的生成, 该作用与其减少 SphK1 表达及活性, 减少 S1P 生成相关^[14]。除此之外有研究显示 BBR 也能通过调控大鼠肾脏中

β -arrestin 的表达水平、ICAM-1 及 VCAM-1 的水平、抑制 IV-C 的表达以及通过 Smad 信号通路维持肾组织 TGF- β 1/SnoN 表达的动态平衡,从而发挥对 DN 大鼠肾脏的保护作用^[15-17]。

相关研究证实抑制醛糖还原酶(AR)可导致糖尿病患者的肾小球毛细血管细胞基膜增厚和肾小球系膜细胞、细胞外基质的积聚,从而引发肾脏相关结构和功能的改变,进一步促进 DN 的形成^[18]。刘长山等^[19]发现黄连素可通过抑制 AR 活性,降低 UAER、尿 β 2 微球蛋白、血 β 2 微球蛋白水平的方式明显改善 DN 患者和糖尿病大鼠的肾脏病理变化。还有实验表明黄连素可通过其它途径治疗 DN,余娜等^[20]发现 BBR 可显著升高早期 DN 大鼠肾组织 BMP-7 蛋白及 mRNA 的表达,改善早期 DN 大鼠肾功能病变,延缓 DN 发展。王良君等^[21]研究发现小檗碱有良好的降血糖、降血脂以及对 2 型糖尿病大鼠肾脏有明显保护作用,其保护机制可能与其下调 GLUT1 的表达,调节细胞外基质的生成与降解,延缓肾脏纤维化进程有关。阎文柱等^[22]报道 BBR 可延缓 T2DM 大鼠肾小管的病理变化进程,其机制可能与其提高肾小管 GLUT4 的表达水平有关。

2 川芎嗪

川芎嗪是中药川芎的有效成分四甲基吡嗪,其具有典型的“Ca²⁺拮抗剂”的特性,有很强的扩张微血管、改善微循环、降低血粘度、改善血液流变学、降低毛细血管通透性、调节血小板功能和抗凝等作用^[23]。翁孝刚等^[24]证实川芎嗪对早期 DN 及临床 DN 肾功能正常者疗效较好,特别是对于早期 DN 显效率最高,而对于临床 DN 肾功能衰竭者基本无效。Wang 等^[25]通过 Meta 分析发现川芎嗪注射对改善肾功能[血尿素氮和血清肌酐及降低尿蛋白(24 h 尿蛋白、尿微量白蛋白和尿白蛋白排泄率)]有显著疗效。

傅永锦等^[26-29]通过对 STZ 诱导的 2 型糖尿病大鼠使用川芎嗪后发现川芎嗪对 STZ 诱导的 2 型糖尿病大鼠肾脏具有保护作用,其机制可能与下调 TLR4 的表达、干预高血糖症、血脂代谢障碍和氧化应激反应、拮抗胰岛素抵抗、以及下调肾素-血管紧张素、P-选择素、和 HMGB1 的表达作用、降低 RAGEs 作用以及诱导 nephrin、podocin 表达增加有关。同时谭明珠等^[30]发现川芎嗪能通过抑制 AR 活性,调控凋亡相关基因 Bcl-2 及 Bax 的表达而抑

制细胞凋亡,明显改善 STZ 诱导的糖尿病大鼠肾脏结构和功能,并可减少尿蛋白,延缓 DN 的发生和发展。还有研究表明川芎嗪治疗后患者 24 h 尿白蛋白排泄率(VAER),血 β 2-微球蛋白、血清肌酐、尿素氮及 C-反应蛋白均较治疗前明显下降($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),其对早期 DN 患者肾脏病变有部分保护作用^[31]。

糖尿病肾小球硬化和肾脏纤维化的发生发展过程中 TGF- β 1、 α -SMA、FN 在 DN 肾组织中的表达含量明显增多。姚俊成^[32]的相关研究表明川芎嗪能有效地延缓肾小球硬化和肾脏纤维化的过程,对肾脏有较好的保护作用,研究过程中通过免疫组化和 WB 检测分析发现川芎嗪能有效抑制 TGF- β 1 以及 α -SMA、FN 因子的表达,表明川芎嗪是通过影响肾脏纤维化来实现 DN 的肾脏保护作用。

此外川芎嗪还可以下调血浆 ET 水平、明显减少尿蛋白排出、显著改善肾功能、明显降低血液黏度、红细胞聚集指数来改善肾脏局部血液动力学异常,有效降低 DN 蛋白尿,进而延缓病情进展^[33]。通过减少 DN 大鼠尿蛋白,下调肾小管间质组织 OPN、CTGF 表达水平,减轻 DN 肾小管间质病变^[34]。通过降低 DN 大鼠肾脏 III 型前胶原的表达来减轻小管间质病变以及发挥保护肾脏的作用^[35]。同时兰珍^[36]的研究表明丹参川芎嗪能明显降低血清中 IL-6、IL-18、TNF- α 水平,提示丹参川芎嗪能降低炎症因子水平,有肾脏保护作用。

3 甜菜碱

甜菜碱属于季胺类生物碱,广泛存在于动植物中,尤以甜菜糖蜜中含量最高,是传统中药枸杞、肉苁蓉等的重要活性成分。据相关文献报道甜菜碱作为甲基供体,在动物代谢中起着重要作用,能促进脂肪代谢,具有抗脂肪肝、保护肾脏、降压、缓和应激等作用^[37]。

陈吉刚等^[38]通过研究发现甜菜碱可明显降低 DN 小鼠血糖(BG)、血尿素氮(BUN)、24 h 尿蛋白排泄率(UAER)、ELISA 测定尿单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)($P < 0.05$)的水平,以及明显抑制肾脏的病理变化和 GRP78 的表达($P < 0.05$),表明甜菜碱可能通过减轻内质网应激(ERS)及相关的炎症反应治疗 DN 小鼠。除此之外张猛等^[39]通过实验还发现甜菜碱对 db/db 小鼠具有降糖、降脂、改善肾功能的生理作用,能延缓或抑制 DN 微血管炎症过程。

与此同时黄敏^[40]也发现甜菜碱对糖尿病肾病 db/db 小鼠有减缓或抑制 DN 微血管损伤的作用,且甜菜碱的这一作用机理并不依赖于降糖或降脂治疗。

4 山莨菪碱

山莨菪碱(anisodamine)是从我国特产茄科植物唐古特莨菪中提取出的一种生物碱。短期静脉应用山莨菪碱治疗,对不同时期的 DN 患者均有减少尿蛋白的作用^[41]。周智广等^[42]的研究表明山莨菪碱等综合治疗可双相调节肾血浆流量(ERPF),同时降低肾小球滤过分数(FF)、尿蛋白和尿白蛋白排泄,而对肾小球滤过率无显著性影响,故认为山莨菪碱能有效改善肾内血流动力学异常及肾功能,并提出将其运用于糖尿病的常规治疗之中有助于 DN 的防治。这一结果与于风泉等^[43]发现的山莨菪碱能明显增加 ERPF,降低 FF、MAP 和全血粘度,同时能明显减少尿白蛋白排泄,改善肾脏微循环和其血流动力学异常,阻止和延缓 DN 的发展,对早期 DN 有显著的治疗作用可适用于临床的结论相一致。

5 桑叶提取物

桑叶是一种优良的降糖中药材,其中所含的生物碱、黄酮和多糖具有重要的降糖活性^[44]。桑叶总生物碱中的特有成分 1-脱氧野尻霉素(1-DNJ)可改善肾功能,相关研究表明 1-DNJ 能够改善 STZ 诱导的 DN 大鼠的空腹和餐后血糖,改善受损的肾功能^[45]。

6 苦参碱

苦参碱是中药的一种活性成分,具有抗炎、抗心律失常、抗肝细胞纤维化等作用^[46]。除此之外有研究表明苦参碱对 DN 也有一定的治疗作用,苦参碱在辅助治疗 DN 中,能够降低尿微量白蛋白的排泄率,升高脂联素水平,提高组织对胰岛素的敏感性,这些作用可能与其降低血清 TNF- α 和 IL-6 水平有关^[47]。苦参碱注射液可通过调节 t-PA/PAI-1 的活性、改善血液黏度,减少早期 DN 尿蛋白的排出,对肾脏起保护作用^[48]。

丁芳^[49]通过研究发现苦参碱可能通过降低糖尿病大鼠肾组织 TGF- β 1、FN、 α -SMA、IV 型胶原及 CTGF 的表达,降低糖尿病大鼠尿液中 TGF- β 1mRNA 的含量,起到肾脏保护作用,除此之外此

研究还证实苦参碱可以减少糖尿病大鼠尿蛋白的排泄,减轻肾脏肥大,及减轻肾脏病理学改变,延缓糖尿病大鼠进一步肾损伤的发生发展,具有肾脏保护作用。

相关研究表明苦参碱治疗 I 型糖尿病大鼠肾病具有改善肾功能,减少尿蛋白排泄的作用;同时该研究在光镜下发现 MT 组 MGV 与未治疗组相比有明显改善;电镜显示治疗组肾小球基底膜厚度、滤过膜结构明显改善,表明苦参碱可改善糖尿病大鼠肾脏的损害^[50]。

7 秋水仙碱和益母草碱

秋水仙碱(又名秋水仙素)是从百合科植物秋水仙的球茎和种子中提取的酚酮类生物碱,是一种高效的抗痛风药。Li 等^[51]证实秋水仙碱不仅可以抑制单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的表达来抑制炎症细胞的浸润,而且还可通过抑制细胞外基质的积聚来防止炎症细胞在 DN 大鼠肾脏的浸润,从而起到对 DN 大鼠肾脏的保护作用。这些发现为秋水仙碱的肾脏保护作用提供了新的视角。

益母草碱是存在于我国传统中药益母草中的一种生物碱,对心脏、血管、肾脏均有一定的保护作用。Huang 等^[52]通过实验证实益母草碱能部分通过抑制 NF-Kb/IKK 通路,改善炎症状态,从而起到改善 2 型糖尿病小鼠 db/db 小鼠的糖尿病症状,由此可见益母草碱日后可能用于延缓 2 型糖尿病的发展过程。

目前关于秋水仙碱和益母草碱在治疗 DN 方面的研究相对较少,这也提示我们可以将秋水仙碱和益母草碱作为研究的对象,从而去发现它们在治疗 DN 方面的更多作用。

8 小结与展望

综上所述,近年来中药生物碱类化合物在治疗 DN 实验动物中取得了一定的成绩,运用生物碱后 DN 实验动物的肾脏病变得到了有效的控制,肾功能得到了有效保护。随着人们对中药生物碱类化合物越来越深入的研究,人们对其防治 DN 的机制也更加了解,同时也揭示了生物碱类化合物对 DN 的治疗有潜在价值。但中药生物碱类化合物的作用机制十分复杂,目前有关生物碱类化合物治疗 DN 的研究仍存在一些不足之处。首先关于生物碱

类化合物治疗 DN 的临床研究相对缺乏,其次人们对其作用机制还未完全研究透彻。日后还需要在中医药的理论指导下,合理开展相关的临床试验研究,以进一步提高生物碱类化合物在临床中对 DN 的治疗效果,从而为 DN 的治疗提供更广阔的前景。

参考文献:

[1] 刘毅,王宗保.糖尿病肾病动物模型的研究进展[J].中国实验动物学报,2006,14(1):67-70.

[2] 胡婷,刘燕平,黄岑汉,等.中医药治疗糖尿病肾病研究进展[J].河南中医,2015,35(4):922-924.

[3] 周贤春,何春霞,苏力坦·阿巴白克力.生物碱的研究进展[J].生物技术通讯,2006(3):476-479.

[4] 张德华,李茹,王永梅,等.生物碱的分类和鉴定方法研究进展[J].皖西学院学报,2010,26(5):69-73.

[5] 张茜,肖新华,王彤,等.黄连素降糖调脂机制的研究[J].中国实验动物学报,2011,19(1):29-33+93.

[6] 刘慰华,刘世明,林双峰,等.黄连素通过 SIP2-MAPK 信号通路抗糖尿病肾纤维化作用机制研究[J].中国药理学通报,2013,29(5):723-728.

[7] Tang LQ, Wang FL, Zhu LN, et al. Berberine ameliorates renal injury by regulating G proteins-AC-cAMP signaling in diabetic rats with nephropathy[J]. Mol Biol Rep, 2013, 40(6): 3913-3923.

[8] 盛冬琴.Keap1-Nrf2/ARE 信号通路介导黄连素调节氧化应激改善小鼠糖尿病肾病[J].医学研究杂志,2017,46(8):176-180.

[9] Tang LQ, Liu S, Zhang ST, et al. Berberine regulates the expression of E-prostanoid receptors in diabetic rats with nephropathy[J]. Mol Biol Rep, 2014, 41(5): 3339-3347.

[10] 范晓琳,韩晓骏,苏如婷.黄连素对早期糖尿病肾病患者血管内皮功能的影响[J].世界中西医结合杂志,2017,12(12):1707-1710, 1714.

[11] 孙斯凡.黄连素对 2 型糖尿病肾病大鼠及 QDPR 基因启动子的作用及机制研究[D].北京:北京协和医学院,2015.

[12] Zhu L, Han J, Yuan R, et al. Berberine ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting TLR4/NF- κ B pathway[J]. Biol Res, 2018, 51(1): 9.

[13] Sun SF, Zhao TT, Zhang HJ, et al. Renoprotective effect of berberine on type 2 diabetic nephropathy in rats[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2015, 42(6): 662-670.

[14] Peng J, Lan T, Huang KP et al. Berberine ameliorates diabetic mouse renal injury through inhibition of SphK1-S1P signaling pathway[J]. Chin Pharmacol Bull, 2011, 27(11):1544-9.

[15] Tang LQ, Ni WJ, Cai M, et al. Renoprotective effects of berberine and its potential effect on the expression of β -arrestins and intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in streptozocin-diabetic nephropathy rats[J]. J Diab, 2016, 8(5): 693-700.

[16] 唐丽琴,吕飞,刘圣,等.小檗碱对糖尿病肾病大鼠肾小球系

膜细胞 TGF- β -1 与 IV 型胶原蛋白表达的影响[J].中国中药杂志,2011,36(24):3494-3497.

[17] 刘圣,余娜,张小力,等.小檗碱对早期糖尿病肾病大鼠肾组织 TGF- β 1/SnoN 表达失衡及其 Smad 信号通路的调控作用[J].中国中药杂志,2012,37(23):3604-3610.

[18] 刘慰华,黄河清,邓艳辉,等.黄连素对糖尿病肾损伤大鼠肾功能、氧化应激、肾脏醛糖还原酶的影响[J].中国药理学通报,2008,24(7):955-959.

[19] 刘长山,王秀军,柳林,等.黄连素对醛糖还原酶活性的抑制及其防治 DN 的意义[J].辽宁实用糖尿病杂志,2002,10(3):22-24.

[20] 余娜,刘圣,张小力,等.小檗碱对早期糖尿病肾病大鼠肾组织病理变化与 BMP-7 蛋白及 mRNA 表达的影响[J].中国新药杂志,2011,20(21):2149-2155.

[21] 王良君,杨亮,刘学政,等.小檗碱对 2 型糖尿病大鼠肾脏 GLUT1 表达的影响[J].解剖学研究,2011,33(4):248-251.

[22] 阎文柱,王德山,邵估之,等.小檗碱对 2 型糖尿病大鼠肾小管的影响[J].重庆医科大学学报,2011,36(5):575-577.

[23] 宫伟星.川芎嗪心血管药理的研究进展[J].中国医院药学杂志,1990,10(11):33-34.

[24] 翁孝钢,王道直,张清贵,等.川芎嗪治疗糖尿病肾病[J].新乡医学院学报,1995,12(02):150-152, 155.

[25] Wang B, Ni Q, Wang X, et al. Meta-analysis of the clinical effect of ligustrazine on diabetic nephropathy[J]. Am J Chin Med, 2012, 40(1): 25-37.

[26] 傅永锦,夏雪怡,张小牧,等.川芎嗪对糖尿病肾病大鼠下调 HMGB1 表达及降低 RAGEs 作用[J].中国临床药理学与治疗学,2017,22(8):846-851.

[27] 傅永锦,刘艳波,潘竞镛,等.川芎嗪对 STZ 诱导 2 型糖尿病大鼠肾病 TLR4 表达的影响[J].广州医药,2017,48(4):12-16.

[28] 傅永锦,周艳,潘竞镛,等.川芎嗪对链脲佐菌素诱导 2 型糖尿病大鼠肾病的治疗作用及机制[J].中国药理学杂志,2012,47(22):1807-1812.

[29] 傅永锦,张小牧,潘竞镛,等.川芎嗪对早期糖尿病肾病大鼠上调 podocin、nephrin 表达及抑制 AGEs 和 P-选择素作用[J].中国新药与临床杂志,2012,31(10):618-623.

[30] 谭明珠,刘长山,苏绍娟,等.川芎嗪对链脲佐菌素诱导糖尿病肾病的治疗意义[J].中国药业,2014,23(21):7-9.

[31] 何思平,马捷敏.川芎嗪对老年性早期糖尿病肾病的影响[J].中国民康医学,2008,20(21):2519+2521.

[32] 姚俊成.川芎嗪对早期糖尿病肾病治疗作用[D].成都:电子科技大学,2017.

[33] 张学彬.川芎嗪对糖尿病肾病大鼠肾功能、血浆内皮素水平及血液流变学的影响[J].山东医药,2010,50(43):110.

[34] 杨彦,谢春光,杜英杰.川芎嗪对糖尿病肾病大鼠肾间质结缔组织因子及骨桥蛋白表达的影响[J].中药新药与临床药理,2008(2):106-109.

[35] 王清华,敖翔,谭华清,等.川芎嗪调节自发糖尿病肾病鼠 III 型前胶原表达的实验研究[J].现代生物医学进展,2010,10(7):1356-1359.

[36] 兰珍.丹参川芎嗪治疗早期糖尿病肾病的疗效及对炎症因子的影响[J].时珍国医国药,2013,24(7):1693-1694.

- [37] 齐永秀,郝立勇,翟宏艳.非水滴定法测定盐酸甜菜碱的含量[J].泰山医学院学报,2002,23(4):355.
- [38] 陈吉刚,庞琦,曾薇,等.甜菜碱对糖尿病肾病小鼠的治疗作用及其机制[J].第三军医大学学报,2012,34(11):1040-1043.
- [39] 张猛猛,黄敏,吴晓英,等.甜菜碱对 db/db 小鼠糖尿病肾病损伤的作用[J].现代食品科技,2014,30(5):23-27,17.
- [40] 黄敏.甜菜碱对糖尿病 db/db 小鼠肾病早期损伤的保护作用及相关机制研究[D].华南理工大学,2012.
- [41] 曾文新.山萸苳碱对糖尿病肾病患者尿蛋白的影响[J].实用医学杂志,2004,20(7):839-840.
- [42] 周智广,廖二元,伍汉文,等.糖尿病患者肾血浆流量的变化及山萸苳碱治疗的影响[J].湖南医科大学学报,1994(2):122-126.
- [43] 于凤泉,邱云霞,邹存娟,等.山萸苳碱对早期糖尿病肾病的影响(附 31 例临床观察)[J].医学综述,1995(6):277-278.
- [44] 何羨霞,苏楠,吴新荣.桑叶降糖有效部位及其降糖活性研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(7):245-248.
- [45] Huang SS, Yan YH, Ko CH, et al. A comparison of food-grade folium mori extract and l-deoxynojirimycin for glycemic control and renal function in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. J Trad Contemp Med, 2014, 4(3):162-170.
- [46] 张鸣杰,黄建.苦参碱类抗肿瘤作用机制研究的新进展[J].中国中药杂志,2004,29(2):115-118.
- [47] 卢远航,易晔,冀倩倩.苦参碱对糖尿病肾病患者血清 IL-6、TNF- α 水平和胰岛素敏感性的影响[J].中华临床医师杂志(电子版),2015,9(24):4585-4588.
- [48] 卢远航,周颖,易晔.苦参碱对早期糖尿病肾病人纤溶活性和血黏度的影响[J].中国新药与临床杂志,2009,28(3):209-212.
- [49] 丁芳.糖尿病大鼠肾组织 CTGF 的表达变化及苦参碱对其干预的研究[D].石家庄:河北医科大学,2007.
- [50] 傅松波,汤旭磊,贾丽云,等.苦参碱对糖尿病肾病大鼠肾脏结构和功能的影响[J].解放军医学杂志,2010,35(3):343-344.
- [51] Li JJ, Lee SH, Kim DK, et al. Colchicine attenuates inflammatory cell infiltration and extracellular matrix accumulation in diabetic nephropathy [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2009, 297(1): F200-F209.
- [52] Huang H, Xin H, Liu X, et al. Novel anti-diabetic effect of SCM-198 via inhibiting the hepatic NF- κ B pathway in db/db mice[J]. Bioscience reports, 2012, 32(2):185-195.

[收稿日期]2018-09-14

(上接第 108 页)

- [42] Lee JK, Phillips JW, Smith BA, et al. N-Myc Drives neuroendocrine prostate cancer initiated from human prostate epithelial cells [J]. Cancer Cell, 2016, 29(4):536-547.
- [43] Pascual G, Avgustinova A, Mejetta S, et al. Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36 [J]. Nature, 2017, 541(7635):41-45.
- [44] Lawson DA, Bhakta NR, Kessenbrock K, et al. Single-cell analysis reveals a stem-cell program in human metastatic breast cancer cells [J]. Nature, 2015, 526(7571):131-135.
- [45] Giuliano M, Herrera S, Christiny P, et al. Circulating and disseminated tumor cells from breast cancer patient-derived xenograft-bearing mice as a novel model to study metastasis [J]. Breast Cancer Res, 2015, 17:3.
- [46] Torphy RJ, Tignanelli CJ, Kamande JW, et al. Circulating tumor cells as a biomarker of response to treatment in patient-derived xenograft mouse models of pancreatic adenocarcinoma [J]. PLoS One, 2014, 9(2):e89474.
- [47] Williams ES, Rodriguez-Bravo V, Chippada-Venkata U, et al. Generation of prostate cancer patient derived xenograft models from circulating tumor cells [J]. J Vis Exp, 2015, (105):53182.
- [48] Yin X, Mead BE, Safaee H, et al. Engineering stem cell organoids [J]. Cell Stem Cell, 2016, 18(1):25-38.
- [49] Seino T, Kawasaki S, Shimokawa M, et al. Human pancreatic tumor organoids reveal loss of stem cell niche factor dependence during disease progression [J]. Cell Stem Cell, 2018, 22(3):454-467 e456.
- [50] Aparicio S, Hidalgo M, Kung AL. Examining the utility of patient-derived xenograft mouse models [J]. Nat Rev Cancer, 2015, 15(5):311-316.
- [51] Kreso A, O'Brien CA, van Galen P, et al. Variable clonal repopulation dynamics influence chemotherapy response in colorectal cancer [J]. Science, 2013, 339(6119):543-548.
- [52] DeRose YS, Wang G, Lin YC, et al. Tumor grafts derived from women with breast cancer authentically reflect tumor pathology, growth, metastasis and disease outcomes [J]. Nat Med, 2011, 17(11):1514-1520.
- [53] 李克娟,黄昊,高蓓.人源肿瘤异种移植模型在精准肿瘤医学中的研究进展[J].中国比较医学杂志,2017,27(1):91-98.

[收稿日期]2018-09-08