

# 黄芩-黄连煎剂对2型糖尿病大鼠肝脏 TLR4/NF- $\kappa$ B炎症信号通路的影响

黄小英, 岳仁宋, 张博荀, 税嘉诚, 王理臻

(成都中医药大学附属医院, 成都 610075)

**摘要:** 目的: 观察不同剂量黄芩-黄连煎剂(以下简称芩连煎剂)对2型糖尿病模型大鼠肝脏TLR4/NF- $\kappa$ B炎症信号通路的影响。方法: SPF级雄性SD大鼠予高脂高糖饲料联合链脲佐菌素(STZ)制备2型糖尿病大鼠模型, 随机分为模型组, 二甲双胍组(1.80 g/kg), 芩连高、中、低剂量(10.20、5.10、2.55 g/kg)组, 另设空白对照组。芩连高、中、低剂量组分别灌胃给予浓度为1、0.5、0.25 g/mL的芩连煎剂, 二甲双胍组灌胃给予浓度为0.5 g/mL的二甲双胍溶液, 空白对照组、模型组灌胃给予等体积0.9%氯化钠溶液。测定治疗前后大鼠体质量及空腹血糖; ELISA法检测肝脏炎症因子白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )浓度; Western Blot法检测肝脏TLR4、NF- $\kappa$ Bp65蛋白水平。结果: 与模型组比较, 各治疗组大鼠体质量显著升高( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ ), 空腹血糖水平显著降低( $P<0.01$ ), 二甲双胍组和芩连高剂量组大鼠肝脏IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 含量显著降低( $P<0.01$ ), 二甲双胍组和芩连高、中剂量组TLR4、NF- $\kappa$ Bp65蛋白表达降低( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ )。结论: 芩连煎剂可能通过抑制2型糖尿病大鼠肝脏TLR4/NF- $\kappa$ B炎症信号通路来实现降糖作用。

**关键词:** 黄芩; 黄连; 2型糖尿病; 肝脏; TLR4/NF- $\kappa$ B炎症信号通路

**基金资助:** 国家自然科学基金项目(No.81774279), 四川省科技计划重点研发项目(No.2018SZ0068)

## Effects of Huangqin and Huanglian Herbs Decoction on the inflammatory signaling pathway TLR4/NF- $\kappa$ B in the liver of type 2 diabetic rats

HUANG Xiao-ying, YUE Ren-song, ZHANG Bo-xun, SHUI Jia-cheng, WANG Li-zhen

(Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

**Abstract:** Objective: To explore the effects of different doses Huangqin and Huanglian Herbs Decoction (hereinafter referred to as Qin-Lian Herbs Decoction) on the inflammatory signaling pathway TLR4/NF- $\kappa$ B in the liver of type 2 diabetes mellitus (T2DM) rats. Methods: Male SPF-grade SD rats were fed with high-fat and high-sugar fodder combined with ip STZ to prepare T2DM rat models. The model rats were randomly divided into model group, metformin (1.80 g/kg) group, and high, medium, and low dose (10.20, 5.10, 2.55 g/kg) of Qin-Lian Herbs Decoction groups. There would prepare a blank control group. The Qin-Lian Herbs Decoction high, medium, and low dose groups were given crude herbs at a concentration of 1, 0.5, 0.25 g/mL. The metformin group was given Metformin solution at a concentration of 0.5 g/mL. The blank control group and the model group were given an equal volume of 0.9% saline. The body weight and fasting blood glucose of the rats were measured before and after treatment. IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$  concentrations of liver tissues were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The protein levels of liver TLR4 and NF- $\kappa$ Bp65 were detected by Western Blot. Results: Comparing with the model group, the body mass of rats in each treatment group increased significantly ( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ ), and the level of fasting blood decreased significantly ( $P<0.01$ ). Liver IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  in metformin group and Qin-Lian Herbs Decoction high dose group decreased significantly ( $P<0.01$ ). The content of TLR4 and NF- $\kappa$ Bp65 protein expression in the metformin group, Qin-Lian Herbs Decoction high and medium-dose group decreased significantly ( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ ). Conclusion: Qin-Lian Herbs Decoction may inhibit liver TLR4/NF- $\kappa$ B inflammatory signaling pathway to achieve a hypoglycemic effect.

**Key words:** Scutellariae Radix; Coptidis Rhizoma; Type 2 diabetes mellitus; Liver; TLR4/NF- $\kappa$ B inflammatory pathway

**Funding:** National Science Foundation of China (No.81774279), Key Research and Development Program of Science and Technology Department of Sichuan Province (No.2018SZ0068)

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是以血糖升高为主要表现的代谢性疾病, 随着生活水平提升, T2DM的患病率

也逐年上升, 据国际糖尿病联盟《全球糖尿病概览(第九版)》显示, 截至2019年我国约有1.164亿糖尿病患者, 是糖尿病第一

通信作者: 岳仁宋, 四川省成都市金牛区十二桥路39-41号成都中医药大学附属医院, 邮编: 610075, 电话: 028-87780521

E-mail: 1580229694@qq.com

大国<sup>[1]</sup>,对糖尿病的预防和治疗仍面临巨大挑战。肝脏在控制机体血糖平衡和调节胰岛素分泌中起着关键作用。研究发现,T2DM患者多伴肝脏慢性炎症损伤,而肝脏慢性炎症状态也会导致糖脂代谢紊乱、加剧胰岛素抵抗而加速T2DM进程<sup>[2]</sup>,改善肝脏炎症反应有助于改善T2DM<sup>[3]</sup>,这为T2DM的防治提供了思路。

T2DM归属于中医“消渴”范畴,关于消渴病机,早在《素问·奇病论》有载:“肥者令人内热,甘者令人中满,故其气上溢,转为消渴”,可概括为脾胃内热之“因热致消”;刘完素《三消论》将消渴之因归为“燥热太甚”,认为“三消者,燥热一也”。岳仁宋等<sup>[4]</sup>结合临床经验亦认为,T2DM早期火热之势盛,主要表现为食郁、气郁、毒郁致火热内炽,而呈“三火鼎立”之势。火热之邪,煎熬津液,脾胃失养而受损,运化乏力,水谷精微亦不得正常布散,故消渴早期可见咽干口苦、心烦畏热、渴喜冷饮、多食易饥、尿赤便秘等症,治疗上当从火断,以含黄芩、黄连复方为基础用药,法宗“甘寒清热,理糖泄毒”,达“截断糖毒致损”<sup>[5]</sup>之效。

故本研究拟从动物实验入手,以不同剂量黄芩-黄连煎剂(以下简称芩连煎剂)为干预手段,通过观察对T2DM大鼠肝脏炎症因子白介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ),炎症相关蛋白通路Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)的影响,初步探究芩连煎剂的可能降糖机制及不同剂量的疗效差异,为芩连药对“直折火热”法治疗T2DM提供实验室依据。

#### 材料与方

1. 动物 SPF级雄性SD大鼠60只,7~8周龄,体质量(200 $\pm$ 20)g,购自成都达硕科技有限公司,生产许可证号:SCXK(川)2013-24,饲养于成都中医药大学中医肝病实验室,温度(23 $\pm$ 2) $^{\circ}$ C、湿度(60 $\pm$ 10)%、12 h/12 h光照黑暗循环,自由饮水摄食。高脂高糖饲料(配方:基础饲料55%、猪油33%、绵白糖10%、蛋黄粉2%)、普通饲料均由成都达硕科技有限公司提供。

2. 药品 链脲佐菌素(streptozocin, STZ)(Sigma公司,批号:119k1591);盐酸二甲双胍片(商品名:格华止,规格:0.85 g/片,中美上海施贵宝制药有限公司,批号:H20023371);黄芩、黄连生药购自成都中医药大学附属医院中药房,经成都中医药大学附属医院药剂科宋英教授鉴定,符合《中华人民共和国药典》2015年版规定,为正品。

3. 试剂与仪器 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  ELISA试剂盒(上海茁彩生物科技有限公司,货号分别为ZC-36404、ZC-36391、ZC-37624); $\beta$ -actin、TLR4、NF- $\kappa$ B抗体、Goat Anti-Mouse IgG(H+L)HRP、二抗[Goat Anti-Rabbit IgG(H+L)HRP](杭州联科生物技术股份有限公司,货号分别为70-ab011-040、70-ab8880-050、70-ab36727、70-GAM-0072、70-GAR-007)。MultiskanMk3型多功能酶标测试仪、TGL-16G型高速低温离心

机(美国赛默飞世尔公司);KH-III型全自动研磨机(Servbio生物),TCA0096型热循环仪(美国ThermoFisher仪器有限公司),1260型高效液相色谱仪(美国Agilent);XH-B型涡旋混合器(江苏康健医疗用品有限公司);DZKW-4型电子恒温浴锅(北京中兴伟业仪器有限公司);DW-86L62型超低温冰箱(海尔)。

4. 药液制备 按正常成人标准40、20、10 g/d标准配制T2DM大鼠芩连煎剂,其中芩连有效成分浓度分别为1、0.5、0.25 g/mL,具体煎煮方法参考文献[6]。将盐酸二甲双胍片溶于0.9%氯化钠溶液中,配制成浓度为0.5 g/mL溶液。

5. 造模、分组及给药 60只SD大鼠适应性喂养1周后,随机分为空白对照组(10只)和造模组(50只),造模组大鼠以高脂高糖饲料喂养8周,禁食不禁水12 h后,灌胃35 mg/kg STZ复制T2DM模型,72 h后刺尾法取血测血糖,选择血糖值在16.7~30.0 mmol/L<sup>[7]</sup>范围内,伴有明显饮食及大便性状改变的大鼠为T2DM模型,共计35只,随机分为模型组,二甲双胍组,芩连高、中、低剂量组,每组7只。芩连高、中、低剂量组灌胃给予10.20、5.10、2.55 g/kg芩连煎剂,二甲双胍组灌胃给予1.80 g/kg二甲双胍溶液,空白对照组、模型组大鼠灌胃给予等体积0.9%氯化钠溶液,1次/d,连续8周。

6. 标本收集 末次给药结束后,大鼠禁食不禁水12 h后处死,于冰面手术台仰卧固定,沿腹中线剪开后分离出肝叶组织,-80 $^{\circ}$ C冻存备用。

#### 7. 指标测定

7.1 基础指标 分别测定各组大鼠给药前后体质量和空腹血糖值。

7.2 ELISA法检测肝脏炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 含量 取-80 $^{\circ}$ C冷冻保存肝脏制备匀浆,其他操作严格按照试剂盒检测要求进行。

7.3 Western Blot法检测肝脏TLR4、NF- $\kappa$ Bp65蛋白表达 具体操作参照文献[8]。

8. 统计学方法 用SPSS 25.0统计软件分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间样本比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD检验。检验水准 $\alpha=0.05$ ,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

#### 结果

1. 芩连煎剂对T2DM大鼠体质量及空腹血糖的影响 见表1-表2。给药前与给药后:与空白对照组比较,模型组大鼠体质量显著降低( $P<0.01$ ),空腹血糖水平显著升高( $P<0.01$ )。给药后,与模型组比较,各治疗组大鼠体质量显著升高( $P<0.01$ , $P<0.05$ ),空腹血糖水平显著降低( $P<0.01$ )。

2. 芩连煎剂对T2DM大鼠肝脏炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 含量的影响 见表3。与空白对照组比较,模型组大鼠肝脏IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 含量显著升高( $P<0.01$ );与模型组比较,二甲双胍组和芩连高剂量组大鼠肝脏IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 含量显著降低( $P<0.05$ , $P<0.01$ ),芩连中剂量组大鼠肝脏IL-1 $\beta$ 、

TNF-α含量显著降低( $P<0.01$ ), 芩连低剂量组大鼠肝脏IL-1β、IL-6含量显著降低( $P<0.05$ )。

表1 各组大鼠给药前后体质量比较( $\bar{x} \pm s, n=6, g$ )

组别	给药前	给药后
空白对照组	458.500±22.652	504.500±17.593
模型组	419.667±30.382**	405.000±21.955**
二甲双胍组	420.333±10.519	449.000±16.613 <sup>△△</sup>
芩连高剂量组	416.333±17.049	434.667±21.096 <sup>△</sup>
芩连中剂量组	420.167±16.216	428.667±21.649 <sup>△</sup>
芩连低剂量组	420.000±16.395	441.333±14.306 <sup>△△</sup>

注:与空白对照组同期比较,\*\* $P<0.01$ ;与模型组同期比较, $\Delta P<0.05, \Delta\Delta P<0.01$ 。表2同。

表2 各组大鼠给药前后空腹血糖水平比较( $\bar{x} \pm s, n=6, mmol/L$ )

组别	给药前	给药后
空白对照组	5.467±0.656	5.450±0.824
模型组	19.417±1.813**	20.500±2.610**
二甲双胍组	18.016±1.589	12.950±1.195 <sup>△△</sup>
芩连高剂量组	17.683±1.292	14.150±1.405 <sup>△△</sup>
芩连中剂量组	18.600±1.043	15.867±1.696 <sup>△△</sup>
芩连低剂量组	17.450±2.489	14.417±2.482 <sup>△△</sup>

表3 各组大鼠肝脏IL-1β、IL-6及TNF-α含量比较( $\bar{x} \pm s, n=6, pg/mL$ )

组别	IL-1β	IL-6	TNF-α
空白对照组	2.712±0.105	13.748±0.662	29.271±1.006
模型组	3.370±0.093**	17.054±0.867**	35.848±1.712**
二甲双胍组	3.127±0.133 <sup>△</sup>	14.558±0.435 <sup>△△</sup>	33.332±0.872 <sup>△</sup>
芩连高剂量组	2.928±0.112 <sup>△△</sup>	14.618±0.811 <sup>△△</sup>	31.965±1.448 <sup>△△</sup>
芩连中剂量组	2.944±0.182 <sup>△△</sup>	15.888±1.441	32.421±1.526 <sup>△△</sup>
芩连低剂量组	3.159±0.204 <sup>△</sup>	15.540±1.045 <sup>△</sup>	34.312±1.525

注:与空白对照组比较,\*\* $P<0.01$ ;与模型组比较, $\Delta P<0.05, \Delta\Delta P<0.01$ 。下表同。

3. 芩连煎剂对T2DM大鼠肝脏TLR4、NF-κBp65蛋白含量的影响 见图1、表4。与空白对照组比较,模型组大鼠TLR4、

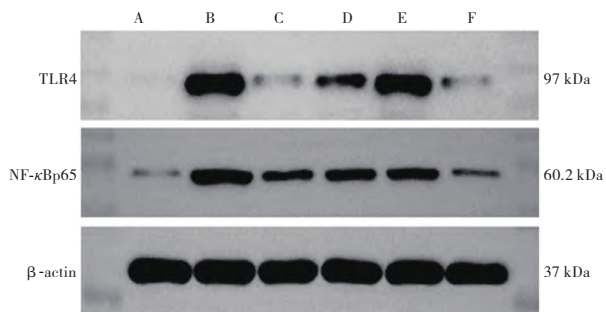


图1 各组大鼠肝脏中TLR4、NF-κBp65蛋白表达条带

注:A.空白对照组;B.模型组;C.芩连高剂量组;D.芩连中剂量组;E.芩连低剂量组;F.二甲双胍组。

NF-κBp65蛋白表达显著升高( $P<0.01$ );与模型组比较,二甲双胍组与芩连高、中剂量组TLR4、NF-κBp65蛋白表达显著下降( $P<0.01, P<0.05$ )。

表4 各组大鼠肝脏TLR4、NF-κBp65蛋白表达水平比较( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	TLR4	NF-κBp65
空白对照组	0.145±0.140	0.131±0.161
模型组	0.946±0.945**	1.026±0.380**
二甲双胍组	0.295±0.146 <sup>△△</sup>	0.259±0.082 <sup>△△</sup>
芩连高剂量组	0.334±0.136 <sup>△△</sup>	0.516±0.191 <sup>△</sup>
芩连中剂量组	0.614±0.800 <sup>△△</sup>	0.599±0.234 <sup>△</sup>
芩连低剂量组	0.948±0.500	0.664±0.239

讨论

黄芩功善清热燥湿、泻火解毒,为祛除火热邪气的常用药。现代药理证实黄芩具有明确的抗炎、抗病毒、抗氧化、降血糖等作用<sup>[9]</sup>,如黄芩苷可降低胰岛β细胞炎症反应,抑制其凋亡进程<sup>[10]</sup>。黄连用于治疗消渴的历史悠久,如《名医别录》载:“黄连止消渴”<sup>[11]</sup>。现代研究证实,黄连主要药理成分小檗碱具有抗氧化、抗炎作用,其关键的分子涉及靶点丝裂原活化蛋白激酶、AMP依赖的蛋白激酶、NF-κB等<sup>[12]</sup>,黄连多糖可抑制晚期糖基化终产物的形成,缓解糖尿病进程及并发症的发生<sup>[13]</sup>。黄芩-黄连是常用的清热解毒药对,药用历史悠久,诸多含黄芩、黄连经方如半夏泻心汤、葛根芩连汤等都用于T2DM早期火热证的治疗<sup>[14-15]</sup>。现代研究<sup>[16]</sup>证实,黄芩、黄连可抑制STZ所致T2DM大鼠肠道二糖酶活性升高,升高血浆胰岛素水平,发挥抗高血糖作用。

在黄芩、黄连配比上,崔祥等<sup>[17]</sup>研究证实当黄芩-黄连配伍比例在3:2~1:3均具有显著协同作用,但以1:1时二者协同作用最强。在具体用量上,据2015年版《中华人民共和国药典》要求,黄芩为3~10 g,黄连为5~10 g,但仝小林院士结合临床经验提出在T2DM治疗中清热之品黄芩、黄连当以“重剂起沉痾”,其用量以黄芩9~15 g、黄连9~30 g为宜,其中黄连用于降血糖常量为15~30 g<sup>[18]</sup>。但芩连煎剂合用治疗糖尿病的具体剂量并没有形成定论,需要进一步研究探讨。本课题组在结合以上结论同时,还考虑动物被动灌胃过程中药物损耗问题,为验证不同剂量芩连煎剂对T2DM的作用差异,本研究以正常成年人40、20、10 g/d的标准,配制了芩连比例1:1,剂量为高、中、低(10.20、5.10、2.55 g/kg),浓度为1、0.5、0.25 g/mL 3种不同煎剂作为实验动物用药。经过研究发现,3种不同剂量的芩连煎剂均对T2DM大鼠有效,与模型组比较,芩连煎剂高剂量组IL-6、IL-1β、TNF-α含量显著降低( $P<0.01$ ),芩连煎剂中剂量组IL-1β、TNF-α含量显著降低( $P<0.01$ ),芩连煎剂低剂量组IL-6、IL-1β含量显著降低( $P<0.05$ ),可见芩连高剂量组的作

用效果差异及作用的炎症因子范围更广,丰富了“重剂”治疗消渴的临床经验的科学内涵。进一步证实“重剂”治疗消渴的有效性。

TLRs是一类模式识别受体,可协助胞外抗原信息向胞内传递,也是诱发炎症应答的关键跨膜蛋白,可介导初始免疫炎症反应。研究<sup>[19-20]</sup>证实,长期高脂高糖饮食及多坐少动的生活方式会引发体内营养物质过剩、代谢产物增加,增多的代谢产物如脂多糖、游离脂肪酸等可以作用于巨噬细胞表面的TLR4,极化巨噬细胞而诱导机体产生慢性炎症<sup>[21-22]</sup>,因此TLR4是炎症发生的第一个靶标蛋白。NF- $\kappa$ B可对有害细胞刺激做出反应,包括IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 等炎症因子在内的有害刺激,可以激活NF- $\kappa$ B,从而串联整个炎症反应过程<sup>[23-24]</sup>。更有研究<sup>[25]</sup>证实,长期高脂高热量饮食联合STZ诱导的T2DM大鼠常伴有肝细胞损伤、炎症和坏死,其机制多跟肝脏炎症通路IKB $\alpha$ /NF- $\kappa$ B可被激活相关。本研究证实,长期的高脂高糖诱导的T2DM模型大鼠的体质量不断上升,营养过剩及代谢产物不断累积,激活TLR4诱发了肝脏初始炎症反应,炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 含量不断增加,激活NF- $\kappa$ Bp65蛋白进一步串联肝脏炎症反应过程。芩连煎剂治疗后,各治疗组肝脏炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 含量均下降,TLR4、NF- $\kappa$ Bp65蛋白表达降低,肝脏炎症损伤状态均得到改善,以二甲双胍与高剂量芩连煎剂对T2DM大鼠肝脏炎症状态改善最明显。

综上所述,不同剂量芩连煎剂均可显著改善T2DM大鼠空腹血糖水平,其机制可能是芩连煎剂降低肝脏炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 含量,改善肝脏慢性炎症状态,抑制TLR4/NF- $\kappa$ B炎症信号通路相关蛋白表达,从而降低血清葡萄糖水平。其中高剂量芩连煎剂改善肝脏炎症状态及降糖效果最佳,中剂量芩连煎剂效果次之,低剂量芩连煎剂效果最差,揭示了以“直折火热”为治疗大法的清热药对黄芩-黄连治疗T2DM的可能现代药理机制,进一步验证黄芩、黄连用量上“重剂起沉疴”的可行性。

### 参 考 文 献

- [1] International Diabetes Federation.IDF Diabetes Atlas,9th edn.Brussels,Belgium:2019.http://www.diabetesatlas.org
- [2] 杨丽娜,曹媛.炎症和自噬及其交互作用在胰岛素抵抗中作用机制的研究进展.吉林大学学报:医学版,2019,45(3):742-746
- [3] 韩淑琴,刘润,刘俊霞,等.二甲双胍对2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者肝脏炎症、肝纤维化和胰岛素抵抗的影响.河北医药,2018,40(12):1769-1773
- [4] 岳仁宋,王帅,陈源,等.2型糖尿病早期从火热论治的思考.辽宁中医杂志,2010,37(9):1691-1692
- [5] 张博荀,汪英,岳仁宋.2型糖尿病早期之“五系火象辨治法”.中国中医基础医学杂志,2017,23(8):1060-1062
- [6] 徐萌,岳仁宋,杨茂艺,等.半夏泻心汤对糖尿病胃轻瘫大鼠肠道菌群及炎症因子的影响.中草药,2018,49(13):3056-3061
- [7] 杨茂艺,胡志鹏,岳仁宋,等.黄连不同剂型剂量对T2DM大鼠胃肠动力和胃肠激素的调控影响研究.中药药理与临床,2018,34(4):114-117
- [8] 张博荀.基于“肠道菌群-黏膜屏障”研究“黄芩-黄连”药对治疗T2DM的疗效机制及配伍效应.成都:成都中医药大学,2020
- [9] 王雅芳,李婷,唐正海,等.中药黄芩的化学成分及药理研究进展.中华中医药学刊,2015,33(1):206-211
- [10] You W,Wang K,Yu C,et al.Baicalin prevents tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced apoptosis and dysfunction of pancreatic  $\beta$ -cell line Min6 via upregulation of miR-205.J Cell Biochem,2018,119(10):8547-8554
- [11] 梁·陶弘景.名医别录(辑校本).尚志钧,辑校.北京:人民卫生出版社,1986:29
- [12] Li Z,Geng Y N,Jiang J D,et al.Antioxidant and anti-inflammatory activities of berberine in the treatment of diabetes mellitus.Evidence-Based Complementray and Alternative Medicine,2014,DOI:10.1155/2014/289264
- [13] Yang Y,Li Y,Yin D,et al.Coptis chinensis Polysaccharides inhibit advanced glycation end product formation.Journal of Medicinal Food,2016,19(6):593-600
- [14] 曾国威,盛译萱,李冰涛,等.葛根芩连汤对糖尿病前期预防研究.中药新药与临床药理,2019,30(12):1449-1453
- [15] 刘瑜,倪青.半夏泻心汤加减治疗2型糖尿病脾虚胃滞证的临床观察.中国民间疗法,2019,27(24):32-34
- [16] Liu S Z,Deng Y X,Chen B,et al.Antihyperglycemic effect of the traditional Chinese scutellaria-coptis herb couple and its main components in streptozotocin-induced diabetic rats.Journal of Ethnopharmacology,2013,145(2):490-498
- [17] 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.药学报,2018,53(4):630-635
- [18] 王涵,顾成娟,吴学敏,等.葛根、黄连、黄芩治疗2型糖尿病胃肠湿热证——全小林三味小方撮萃.吉林中医药,2019,39(12):1569-1572
- [19] 黎汝楣,胡仁明.代谢性炎症综合征发病机制的研究进展.复旦学报:医学版,2017,44(3):380-384
- [20] 胡仁明.代谢性炎症综合征的概念及临床意义.临床荟萃,2016,31(9):960-963
- [21] Lyons C L,Kennedy E B,Roche H M.Metabolic inflammation-differential modulation by dietary constituents.Nutrients,2016,DOI:10.3390/nu8050247
- [22] 王娜,张雪梅,陈立杰.TLR4信号通路及炎症相关性疾病.中国实验诊断学,2015,19(5):857-860
- [23] Nilsen N J,Vladimer G I,Stenvik J,et al.A role for the adaptor proteins TRAM and TRIF in toll-like receptor 2 signaling.Journal of Biological Chemistry,2015,290(6):3209-3222
- [24] Cheng Z,Taylor B,Ourthiague D R,et al.Distinct single-cell signaling characteristics are conferred by the MyD88 and TRIF pathways during TLR4 activation.Science Signaling,2015,8(385):ra69
- [25] 闫爽,李光耀,戴丛书,等.人参皂苷CK对2型糖尿病大鼠肝损伤的保护机制.食品工业科技,2021,42(2):310-315

(收稿日期:2020年9月9日)