

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.31.005

黄芪-葛根配伍对葛根素在 2 型糖尿病大鼠体内药动学的影响*

袁丽君¹,涂星^{1,2△},佟智斌¹,谭红¹,邱路雅¹,李莹¹

(1.湖北民族学院医学院中医药系,湖北恩施 445000;2.风湿病发生与干预湖北省重点实验室,湖北恩施 445000)

[摘要] 目的 探讨黄芪-葛根配伍对葛根素在 2 型糖尿病(T2MD)大鼠体内的药动学参数的影响。方法 以腹腔注射低剂量链脲佐菌素(STZ)诱导 T2MD 模型大鼠为研究对象,灌胃给予黄芪-葛根 2:1 和 3:1 水煎液,于给药后不同时间点采集血浆样品,采用高效液相色谱法(HPLC)测定血浆样品中葛根素水平,绘制药-时曲线,进行房室模型拟合并计算药物动力学(PK)参数;以健康大鼠和 T2MD 大鼠同法给予黄芪-葛根 0:1 水煎液作为对照。结果 与健康大鼠比较,葛根素在 T2MD 大鼠体内吸收速率减缓($P<0.05$)、消除时间和达峰时间延长($P<0.05$),0~420 min 生物利用度(AUC_{0-420})、时间曲线下面积(AUMC)、平均滞留时间(MRT)均明显增加($P<0.05$);表观分布容积(V/F)和表观清除率(CL/F)差异无统计学意义($P>0.05$)。在 T2MD 大鼠中,与单用葛根比较,黄芪-葛根以 2:1 和 3:1 比例配伍时,葛根素体内吸收速率加快($P<0.05$),而消除时间、V/F、CL/F、 AUC_{0-420} 、AUMC、MRT 均明显增加($P<0.05$);但达峰时间和峰浓度差异无统计学意义($P>0.05$);且黄芪-葛根以 3:1 比例配伍时上述指标变化更明显($P<0.05$)。结论 黄芪-葛根配伍协同增效作用可能与提高葛根素在体内的生物利用度,延长药物体内作用时间有关;且黄芪-葛根 3:1 配伍效果更佳。

[关键词] 黄芪;葛根;糖尿病,2 型;协同增效;药动学;高效液相色谱法**[中图分类号]** R285.5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)31-3982-05Effect of puerarin pharmacokinetics on compatibility of *Radix Astragali* and *Radix Puerariae* in type II diabetes mellitus rats*YUAN Lijun¹, TU Xing^{1,2△}, TONG Zhibin¹, TAN Hong¹, QIU Luya¹, LI Ying¹

(1. Department of Traditional Chinese Medicine, Medical School, Hubei University for Nationalities, Enshi, Hubei 445000, China; 2. Hubei Provincial Key Laboratory of Rheumatism Occurrence and Intervention, Enshi, Hubei 445000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of puerarin pharmacokinetics on compatibility of *Radix Astragali* and *Radix Puerariae* in type II diabetes mellitus (T2MD) rats, and provide references for clinical utilization. **Methods** T2MD rats induced by a single intraperitoneal injection of low dose streptozotocin (STZ) were chosen as the study objects, then given decoction of different compatibility of *Radix Astragali* and *Radix Puerariae* (2:1 and 3:1) by intragastric administration. Collected the plasma samples at different time points, used high performance liquid chromatography (HPLC) to detect the level of puerarin, established the drug-time curve and the room model according to the data, then calculated the pharmacokinetics (PK) parameter; the compatibility of *Radix Astragali* and *Radix Puerariae* (0:1) was administered as the control in the normal and T2MD rats. **Results** Compared with the normal rats, the absorption rate in the T2MD rats reduced significantly ($P<0.05$), while the eliminate time and the peak time increased ($P<0.05$), 0-420 minutes bioavailability (AUC_{0-420}), area under concentration-time curve (AUMC) and mean retention time (MRT) increased significantly ($P<0.05$), there were no significant difference in the apparent volume of distribution (V/F) and clearance (CL/F). Compared with the compatibility of *Radix Astragali* and *Radix Puerariae* (0:1) group, the eliminate time, V/F, CL/F, the absorption rate, AUC_{0-420} , AUMC and MRT increased significantly ($P<0.05$), while the peak time and the peak concentration showed no significant difference in the compatibility of *Radix Astragali* and *Radix Puerariae* (2:1 and 3:1) groups, these pharmacokinetics parameter changed more significantly in the compatibility of *Radix Astragali* and *Radix Puerariae* (3:1) group ($P<0.05$). **Conclusion** The synergetic effects in pharmacological of compatibility of *Radix Astragali* and *Radix Puerariae* may be related to improving the bioavailability of puerarin and prolonging the action time of the

* 基金项目:湖北省教育科学规划重点课题(2016GA024);湖北省重点实验室项目(OIR17005A)。 作者简介:袁丽君(1992-),硕士研究生,主要从事民族医药学的挖掘、开发和利用研究。 △ 通信作者, E-mail: kuangsheng1234@126.com。

drug, and the best compatibility of *Radix Astragali* and *Radix Puerariae* is 3 : 1.

[Key words] *Radix Astragali*; *Radix Puerariae*; diabetes mellitus, type 2; synergetic effects; pharmacokinetics; high performance liquid chromatography

黄芪-葛根为临床常用对药,起源于清代名医李用粹的《证治汇补》卷三,以黄芪一两、葛根五钱组成;后张锡纯在《西学衷中参西录》中的玉液汤选用黄芪五钱、葛根一钱半以治疗消渴症^[1];现代临床常用于治疗气阴两虚之高血压、糖尿病和卒中后遗症等^[2],尤其适用于糖尿病合并高血压、冠心病和脑血管病变的患者^[3]。王春怡等^[4]研究发现该药对通过降低糖尿病小鼠的空腹血糖、提高糖耐量、增加小鼠对胰岛素的敏感指数和降低胰岛素抵抗(IR)指数,同时下调血脂和血清中游离脂肪酸的水平,发挥治疗糖尿病及 IR 作用。现代研究还证实,黄芪-葛根配伍对肝脏糖脂代谢、胃黏膜损伤、糖尿病肾病(DN)、糖尿病心肌病、神经根型颈椎病等都具有较好的治疗或保护作用^[5-9]。而黄芪-葛根以 2 : 1 和 3 : 1 的比例配伍是否对其主要有效成分葛根素的代谢存在影响,本研究拟通过对糖尿病大鼠体内葛根素的药代药动力学研究,探讨其体内动力学特征,为黄芪-葛根临床应用提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 SD 大鼠 40 只,SPF 级,体质量(200±20)g,雌雄各半,购于湖北省实验动物研究中心,许可证号:SCXK(鄂)2015-0018。

1.1.2 仪器 LC-2030C 高效液相色谱仪(四元梯度高压输液系统、自动进样系统、二极管阵列检测系统等)购自日本岛津公司,BSA224S-CW 十万分之一电子分析天平购自塞多利斯科学仪器北京有限公司,VX-200 涡旋混合仪器购自美国 Labnet 公司,5810R 高速低温冷冻离心机购自德国 eppendorf 公司,Milli-Q 超纯水系统购自贝徠美生物科技有限公司,KQ2200E 型超声波清洗器购自昆山市超声仪器有限公司,BUCHI R-210 旋转蒸发仪购自瑞士步琦公司,低温冰箱购自河南新飞电器集团有限公司。

1.1.3 药物与试剂 葛根、黄芪中药饮片,购于恩施宏升大药房,经湖北民族学院医学院朱敏英教授鉴定分别来源于豆科植物甘葛藤 *Pueraria thomsonii* Benth. 的根和豆科植物膜荚黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. 的根;葛根素对照品(批号:110752-201615),购自中国食品药品检定研究院;甲醇为色谱纯;水为去离子超纯水;其他试剂均为分析纯。

1.2 方法

1.2.1 2 型糖尿病(T2MD)大鼠模型的建立和分组 将 SD 大鼠 40 只适应性喂养 1 周后,随机分为对照组(10 只)和造模组(30 只)。造模组采用腹腔注射低剂量链脲佐菌素(STZ)30 mg/kg,用 pH4.2 柠檬酸钠缓冲液配制成 0.25%(现配现用),3 d 后断尾取血,用血糖仪检测随机血糖水平。以大鼠血糖大于或等

于 16.7 mmol/L 为成功模型大鼠。对照组大鼠腹腔等量注射 pH 为 4.2 柠檬酸钠缓冲液。结果造模成功大鼠 26 只,剔除血糖值过高(≥ 26.0 mmol/L)2 只,将剩余 24 只大鼠随机分为葛根组(黄芪葛根 0 : 1)、黄芪葛根 A 组(黄芪-葛根 2 : 1)、黄芪葛根 B 组(黄芪葛根 3 : 1),每组 8 只。

1.2.2 给药、样品采集和处理 按照黄芪-葛根不同配比(3 : 1, 2 : 1, 0 : 1),固定葛根用量,称取药材,加 10 倍量水煎煮 1.5 h,滤过,滤渣加 8 倍量水煎煮 0.5 h,滤过,合并两次滤液,减压浓缩至含生药量 1.0 g/mL。黄芪-葛根不同配比(3 : 1, 2 : 1, 0 : 1)组禁食不禁水 12 h 后,分别灌胃给予相应的水煎液(给药量折合葛根素为 200 mg/kg);对照组(8 只)同法给予黄芪-葛根 0 : 1 水煎液,另 2 只大鼠麻醉后腹主动脉采集空白血 15 份于 1.5 mL 抗凝管中。于给药后 0、2、5、10、15、20、30、45、60、120、180、240、300、360、420 min 以肝素钠浸泡过的毛细管眼球后静脉丛采血 0.3 mL 于 1.5 mL 抗凝管中,于高速冷冻离心机中 15 000 r/min 离心 15 min,分离血浆。精密移取分离的血浆 100 μ L 于 1.5 mL 离心管中,加入 400 μ L 乙腈-甲醇(1 : 9, V/V)溶液,涡旋震荡 3 min,于高速冷冻离心机 15 000 r/min 离心 15 min,取上清液,过 0.45 μ m 微孔滤膜,即得供试品溶液。

1.2.3 高效液相色谱法(HPLC)检测血浆中葛根素水平分析方法建立 (1)色谱条件:色谱柱为 Sino-Chrom ODS-BP 柱(4.6 mm×250 mm, 5 μ m);流动相为甲醇-0.1%磷酸(35 : 65);流速 1.0 mL/min;检测波长 250 nm;柱温 30 $^{\circ}$ C;进样量 10 μ L。(2)适用性实验:在该色谱条件下,取对照品溶液(1 000 μ g/mL)、供试品溶液和空白血浆,分别按照上述色谱条件进样,考察待测峰的保留时间、分离度和理论塔板数。

1.2.4 标准曲线溶液配制 精密称取置于 P₂O₅ 中干燥至恒质量的葛根素标准品 10 mg,加 30% 甲醇溶解并定容至 10 mL,即得 1 mg/mL 对照品储备液,50、100、200、400、600、1 000、2 000、3 000 μ L 于 10 mL 容量瓶,加 30% 乙醇定容刻度,即得系列浓度的对照品溶液。

1.2.5 精密度实验 取 1.2.4 项下 5、20、100 μ g/mL 的葛根素对照品溶液,按 1.2.3 项色谱条件重复进样 6 次,测定峰面积计算稳定性相对标准偏差(RSD)。

1.2.6 稳定性实验 分别取葛根组及黄芪葛根 A、B 组 10 min 时的供试品溶液,室温放置,分别于 0、2、4、6、8、10、12、18、24 h 后按 1.2.3 项下色谱条件分别进样 3 次,测定峰面积,以平均峰面积计算稳定性 RSD。

1.2.7 回收率实验 另取正常大鼠空白血 9 份分为 3 组,分别加入葛根素标准品 1、2、4 mg,于高速冷冻离心机中 15 000 r/min 离心 15 min,分离血浆,精密移取分离的血浆 100 μ L 于 1.5 mL 离心管中,加入 400 μ L 乙腈-甲醇(1:9,V/V)溶液,涡旋震荡 3 min,于高速冷冻离心机中 15 000 r/min 离心 15 min,取上清液,过 0.45 μ m 微孔滤膜,按 1.2.3 项下进样,计算平均回收率。

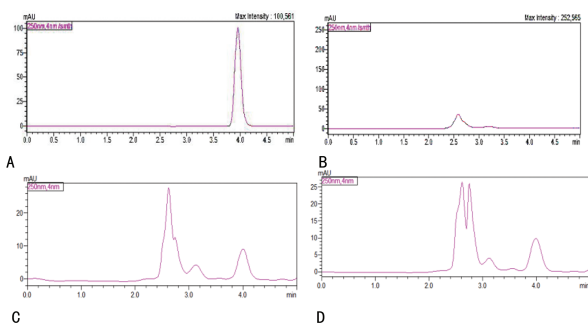
1.2.8 解冻-冻融稳定性实验 分别取葛根组及黄芪葛根 A、B 组 10 min 时的供试品溶液,置于 -18 $^{\circ}$ C 冰箱中存放 6 h,室温放置解冻,循环 3 次后,按 1.2.3 项下色谱条件分别进样 3 次,测定峰面积,以平均峰面积计算稳定性 RSD。

1.2.9 药物动力学(PK)模型的拟合 采用 PKsolver 软件绘制药-时曲线,对各组大鼠血浆中葛根素的血药浓度-时间关系进行 PK 房室模型拟合,以 Akaikei's 信息量准则值(AIC)、残差平方和值(RSS)、拟合度决定系数(R^2)指标筛选最佳房室模型(RSS 越小, R^2 越大,AIC 越小表明所建立的模型越佳),输出 PK 相关参数。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;多组间比较采用 One-way Anova 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血浆中葛根素水平 在 HPLC 条件下,葛根素的保留时间约为 3.95 min,分离度 $R > 1.5$,理论塔板数以葛根素计不少于 4 000,表明血浆样本中葛根素分离度良好,空白血浆其他成分无明显干扰。各组血浆中葛根素水平,见图 1。



A:葛根对照品溶液;B:空白血浆;C:葛根单煎液血浆样品供试液;D:黄芪-葛根配伍血浆样品供试液

图 1 HPLC 图谱

2.2 标准曲线的制备 将对照品溶液按 1.2.3 项下

色谱条件进行测定,以对照品溶液浓度($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)为横坐标,峰面积为纵坐标绘制标准曲线。结果求得回归方程为 $Y = 66\,448.9867X - 175\,666.0024$,相关系数 $r = 0.9996$,表明葛根素在 5~300 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 范围内线性关系良好。

2.3 3 组供试品精密度的实验结果 葛根组及黄芪葛根 A、B 组 RSD 分别为 0.671%、0.293%、1.414%,表明仪器精密度良好。

2.4 3 组供试品稳定性实验结果 葛根组及黄芪葛根 A、B 组 RSD 分别为 2.612%、2.791%、2.592%,表明供试品溶液在 24 h 内稳定性良好。

2.5 3 组供试品回收率实验结果 葛根组及黄芪葛根 A、B 组平均回收率分别为 96.14%、97.22%、99.04%,RSD 分别为 2.65%、2.69%、2.45%,表明回收率良好。

2.6 3 组供试品解冻-冻融稳定性实验结果 葛根组及黄芪葛根 A、B 组 RSD 分别为 1.06%、1.10%、0.98%,表明反复冷冻、融化对样品无明显影响。

2.7 PK 模型的拟合 各组大鼠血浆中葛根素的血药浓度-时间关系经拟合,综合考虑 RSS、 R^2 和 AIC,确定葛根素的最佳房室模型均为一室模型,结果见表 1;其药-时曲线见图 2,其 PK 参数见表 2。对照组大鼠灌胃给予葛根水煎液后,葛根素在其体内的吸收较快,而在糖尿病大鼠体内的吸收会减缓($P < 0.05$)、消除时间和达峰时间(T_{\max})延长($P < 0.05$),0~420 min 生物利用度(AUC_{0-420})、时间曲线下面积(AUMC)、平均滞留时间(MRT)均明显增加($P < 0.05$),表观分布容积(V/F)和表观清除率(CL/F)无明显性差异。在糖尿病大鼠中,与黄芪葛根 0:1 比较,黄芪-葛根以 2:1 和 3:1 比例配伍时,葛根素体内吸收速率加快($P < 0.05$),而消除时间、V/F、CL/F、 AUC_{0-420} 、AUMC、MRT 均明显增加($P < 0.05$),但 T_{\max} 和高峰浓度(C_{\max})差异无统计学意义($P > 0.05$),且黄芪-葛根以 3:1 比例配伍时上述指标变化更明显($P < 0.05$)。

表 1 各组大鼠葛根素的药动学隔室模型判断指标

组别	一室模型			二室模型		
	RSS	R^2	AIC	RSS	R^2	AIC
对照组	1.44	0.985 0	11.09	1.43	0.985 1	14.99
葛根组	1.59	0.983 0	12.49	1.52	0.983 7	15.87
黄芪葛根 A 组	2.11	0.983 4	16.43	2.11	0.983 4	20.43
黄芪葛根 B 组	1.70	0.985 4	13.43	1.44	0.987 6	15.15

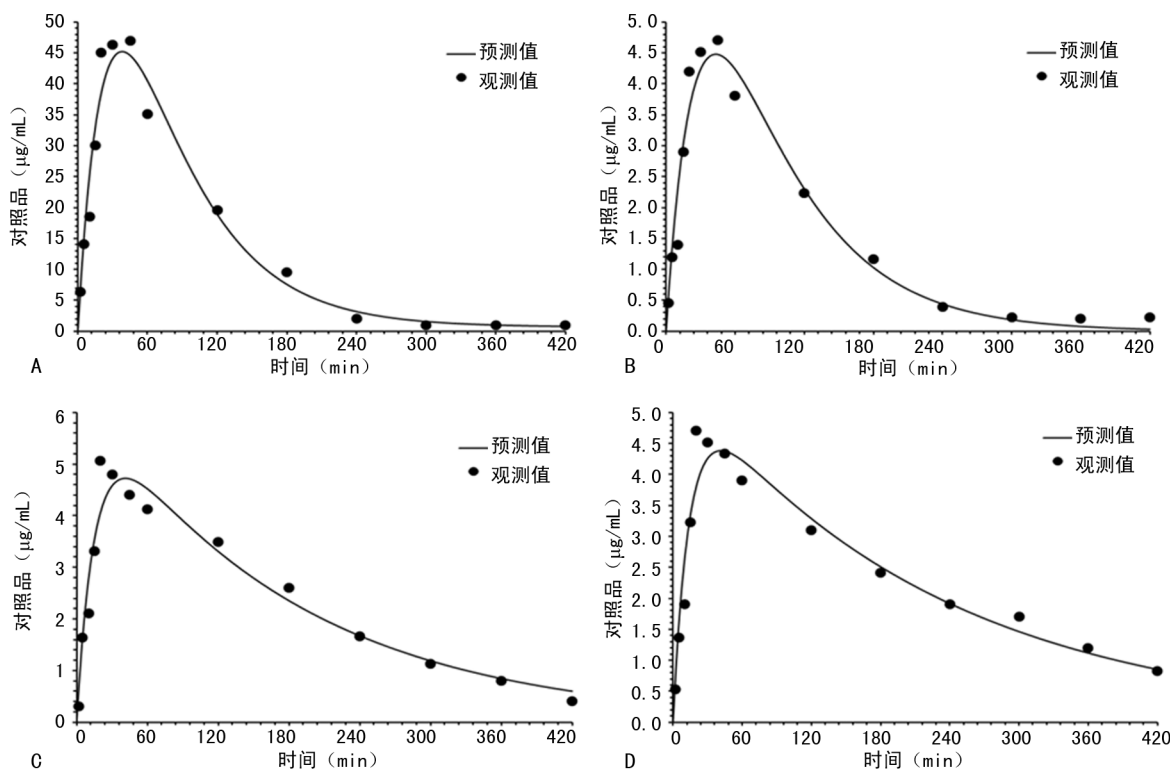
表 2 各组大鼠血浆中葛根素的房室模型 PK 参数($\bar{x} \pm s, n=8$)

指标	对照组	葛根组	黄芪葛根 A 组	黄芪葛根 B 组
吸收半衰期(min)	17.25 \pm 0.61	19.89 \pm 0.53 ^a	10.74 \pm 0.37 ^{ab}	9.76 \pm 0.61 ^{ab}
消除半衰期(min)	43.50 \pm 1.37	47.88 \pm 0.97 ^a	121.90 \pm 4.12 ^{ab}	154.13 \pm 3.39 ^{abc}
V/F(mL)	24.13 \pm 4.66	23.91 \pm 3.12	33.47 \pm 3.94 ^{ab}	37.86 \pm 3.57 ^{abc}

续表 2 各组大鼠血浆中葛根素的房室模型 PK 参数 (n=8, $\bar{x} \pm s$)

指标	对照组	葛根组	黄芪葛根 A 组	黄芪葛根 B 组
CL/F(mL/min)	0.38±0.07	0.35±0.06	0.19±0.07 ^{ab}	0.17±0.05 ^{ab}
T _{max} (min)	38.14±0.72	43.12±0.67 ^a	41.28±0.96 ^a	41.48±1.21 ^a
C _{max} (μg/mL)	4.51±0.19	4.48±0.31	4.72±0.33	4.38±0.27
AUC ₀₋₄₂₀ (μg/mL×min)	518.99±12.06	575.55±9.87 ^a	944.95±56.34 ^{ab}	984.83±47.19 ^{ab}
AUMC(μg/mL×min ²)	45 577.09±1 263.05	56 497.27±1 006.24 ^a	201 061.35±1 098.57 ^{ab}	277 690.93±2 031.33 ^{abc}
MRT(min)	87.64±6.14	97.78±5.22 ^a	191.36±13.21 ^{ab}	236.44±19.54 ^{abc}

^a: P<0.05, 与对照组比较; ^b: P<0.05, 与葛根组比较; ^c: P<0.05, 与黄芪葛根 A 组比较



A: 对照组(葛根-黄芪 0:1); B: 葛根组; C: 黄芪葛根 A 组; D: 黄芪葛根 B 组

图 2 各组大鼠给药后血浆中葛根素的药时曲线 (n=8)

3 讨论

糖尿病是由于胰岛素分泌缺乏和(或)胰岛素生物效应受损而引起的以慢性高血糖为主症,同时伴有脂肪、蛋白质、水和电解质紊乱的代谢性疾病,属于中医“消渴证”范畴。黄芪和葛根是治消渴古方中配伍的常用药味,其中黄芪“甘温益元气,甘温除大热,故通主之;气旺则津液生,故止渴”。而葛根“治脾胃虚而渴,除胃热,善解酒毒,通行足阳明经之药”,故常作为药对使用。

现代研究发现,黄芪-葛根药对在糖尿病上广泛使用,对其并发症诸如 DN、糖尿病心肌病、糖尿病 IR、糖尿病肝病等具有较好的治疗作用^[10-12],且对胃黏膜损伤具有一定的保护作用^[6]。而葛根素为葛根干燥根茎提取的一类黄酮化合物,研究表明葛根素具有改善高血糖导致的心肌细胞损伤,维持心肌细胞的功能,保护视网膜神经元以延缓糖尿病大鼠视网膜病变等作用^[13-14]。

本研究发现,葛根素在健康大鼠和糖尿病大鼠体内的药动学行为存在明显差异。与健康大鼠比较,葛

根素在糖尿病大鼠体内的吸收半衰期、消除半衰期和 T_{max} 延长 (P<0.05), AUC₀₋₄₂₀、AUMC、MRT 明显增加 (P<0.05), 表明葛根素在糖尿病大鼠体内的生物利用度增加, MRT 更长, 提示在糖尿病患者服用葛根素时应注意给药间隔, 避免药物蓄积引起不良反应。

此外, 本研究发现黄芪-葛根以 0:1、2:1 和 3:1 比例配伍时, 葛根素在糖尿病大鼠体内的药动学行为均存在明显差异。主要表现为黄芪-葛根配伍使用时相对于单用葛根吸收半衰期和 T_{max} 明显缩短 (P<0.05), CL/F 明显降低 (P<0.05), 而消除半衰期、V/F、AUC₀₋₄₂₀、AUMC、MRT 均明显增加 (P<0.05), 吸收半衰期和 T_{max} 的缩短提示二者配伍后可有效加快葛根素的吸收, 快速发挥治疗作用; 而 AUC₀₋₄₂₀、AUMC 的增加提示二者配伍后增加了葛根素的生物利用度, 可能提高了治疗糖尿病效果; MRT 和消除半衰期的延长提示二者配伍后葛根素在体内的代谢时间延长, 有助于延长药效作用时间。该结果提示黄芪与葛根配伍增效的作用机制可能与黄芪改变葛根药动学参数有关。

本研究中发现,黄芪-葛根以 2:1、3:1 比例与 0:1 比例配伍时比较,葛根素吸收 C_{max} 、半衰期、 T_{max} 、CL/F、消除半衰期等均有明显变化,提示黄芪可以延长葛根素在大鼠体内吸收半衰期,从而增加葛根素的治疗时间。黄芪-葛根以 0:1、2:1 和 3:1 比例配伍时 C_{max} 及 T_{max} 均无明显差异,表明葛根素在体内吸收可能具有饱和现象,提示其在体内的吸收可能除了被动吸收外,还存在主动转运和易化扩散等多种方式。黄芪-葛根以 3:1 比例配伍时消除半衰期、V/F、 AUC_{0-420} 、AUMC、MRT 等参数的变化较黄芪-葛根 2:1 配伍时变化更明显($P < 0.05$),证实了黄芪-葛根的配伍比例可影响葛根素在体内的药动学行为。

综上所述,本研究从药动学行为上验证了黄芪-葛根以 2:1 和 3:1 的比例配伍时与单用葛根时体内药动学行为存在明显差异,二者配伍时黄芪可有效提高葛根素在大鼠体内的生物利用度,减缓消除时间,延长药物作用时间而达到协同增效的目的。

参考文献

- [1] 曾楚华,向庆伟. 医学衷中参西录·医论篇[M]. 郑州:河南科学技术出版社,2017:103-104.
- [2] 赵进喜,李成卫. 糖尿病临床药对新用[M]. 北京:中国医药科技出版社,2006:93.
- [3] 王庆国. 糖尿病及其并发症常用药对[M]. 北京:中国医药科技出版社,2006:93-96.
- [4] 王春怡,陈艳芬,李卫民,等. 黄芪葛根汤对实验性糖尿病及胰岛素抵抗的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(16):144-149.
- [5] 李艳敏,范颖,刘焯,等. 黄芪黄酮与葛根黄酮配伍对肝脏

糖脂代谢的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(10):109-112.

- [6] 来慧丽.“黄芪-葛根”药对对乙醇诱导的胃黏膜损伤的保护[D]. 广州:广州中医药大学,2015.
- [7] 聂彦娜. 黄芪和葛根素注射液对糖尿病肾病内质网应激 GRP78,ATF4,CHOP 表达的影响[D]. 北京:北京中医药大学,2014.
- [8] 易月娥. 黄芪和葛根对糖尿病肾病内质网应激未折叠蛋白反应 PERK 通路的影响[D]. 北京:北京中医药大学,2014.
- [9] 陈绍华,朱伟民,樊远志. 葛根黄芪汤加减治疗神经根型颈椎病疗效观察[J]. 中国中医骨伤科杂志,2012,20(11):18-19.
- [10] 范颖,李新,刘焯,等. 黄芪葛根配伍对糖尿病大鼠肝脏 INS,ADPN,LEP,GLUT-4 的影响及其交互作用[J]. 中华中医药杂志,2015,30(10):3713-3716.
- [11] 张志慧,李姝玉,王岩飞,等. 黄芪注射液联合葛根素注射液对糖尿病肾病 KKAy 小鼠 78kD-葡萄糖调节蛋白的影响[J]. 北京中医药大学学报,2015,38(5):323-326.
- [12] 陈艳芬,王春怡,李卫民,等. 黄芪葛根汤对糖尿病心肌病大鼠氧化应激和 NF- κ B 表达的影响[J]. 中成药,2012,34(8):1428-1432.
- [13] 陈放,刘开扬,徐珊,等. 葛根素对 STZ 诱导的糖尿病大鼠视网膜的保护作用及机制研究[J]. 中国药理学通报,2011,27(9):1279-1284.
- [14] 潘振宇,包兆胜,吴仲敏,等. 葛根素对糖尿病心肌细胞的保护及其机制研究[J]. 分子细胞生物学报,2009,42(2):137-144.

(收稿日期:2018-02-02 修回日期:2018-06-26)

(上接第 3981 页)

- enhances chemosensitivity of breast cancer by counteracting acidic tumor microenvironment through inhibiting activity of V-ATPase proton pump[J]. *Oncogene*,2013,32(13):1682-1690.
- [8] GU D, JIN H, JIN G, et al. The asialoglycoprotein receptor suppresses the metastasis of hepatocellular carcinoma via LASS2-mediated inhibition of V-ATPase activity[J]. *Cancer Lett*,2016,379(1):107-116.
 - [9] YANG P, YIN K, ZHONG D, et al. Inhibition of osteosarcoma cell progression by Marco H2A via the downregulation of cyclin D and cyclin dependent kinase genes[J]. *Mol Med Rep*,2015,11(3):1905-1910.
 - [10] WANG H, ZUO Y, DING M, et al. LASS2 inhibits growth and invasion of bladder cancer by regulating ATPase activity[J]. *Oncol Lett*,2017,13(2):661-668.
 - [11] PARK C, JEONG J S, JEONG J W, et al. Ethanol extract of kalopanax septemlobus leaf inhibits HepG2 human hepatocellular carcinoma cell proliferation via inducing

cell cycle arrest at G₁ phase[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2016,9(4):336-342.

- [12] BELLETTI B, FABRIS L, BALDASSARRE G. p27kip1: An all-round tumor suppressor[J]. *Mol Cell Oncol*,2016,3(5):e1141742.
- [13] STEIN J, MILEWSKI W M, DEY A. The negative cell cycle regulators, p27 Kip1, p18 Ink4c, and GSK-3, play critical role in maintaining quiescence of adult human pancreatic β -cells and restrict their ability to proliferate [J]. *Islets*. 2013,5(4):156-169.
- [14] CHOI H H, GUMA S, FANG L, et al. Regulating the stability and localization of CDK inhibitor p27 (Kip1) via CSN6-COP1 axis [J]. *Cell cycle*, 2015, 14 (14): 2265-2273.
- [15] HNIT S S, XIE C, YAO M, et al. p27 (Kip1) signaling: Transcriptional and post-translational regulation [J]. *Int J Biochem Cell Biol*,2015,68(1):9-14.

(收稿日期:2018-01-30 修回日期:2018-06-24)