

刁元元,李玉梅,李晓文,等. 黄芪抗糖尿病并发症的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2021, 31(4): 123-128.

Diao YY, Li YM, Li XW, et al. Review of Astragali radix for treating diabetic complications [J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(4): 123-128.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2021.04.018

黄芪抗糖尿病并发症的研究进展

刁元元,李玉梅*,李晓文,王楚盈*

(长春中医药大学 药学院,长春 130117)

【摘要】 糖尿病(diabetes mellitus,DM)是以高血糖为特征的代谢性疾病。糖尿病时长期存在的高血糖,导致各种组织,特别是眼、肾、心脏、血管、神经的慢性损害、功能障碍,这些并发症的发生常威胁着患者的生命。因此,迫切需要安全有效的药物来干预糖尿病并发症。黄芪是常见的补益中药,是众多抗糖尿病中药复方的关键组成之一,黄芪富含多糖(APS)、皂苷(ASS)、黄酮(ASF)等抗糖尿病成分,对糖尿病并发症有较好的作用。本文就近些年黄芪干预糖尿病并发症及作用机制进行文献综述,为黄芪干预糖尿病并发症研究提供参考。

【关键词】 黄芪;糖尿病神经病变;糖尿病心肌病;糖尿病肾病;糖尿病视网膜病变;糖尿病足

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2021)04-0123-06

Review of Astragali radix for treating diabetic complications

DIAO Yuanyuan, LI Yumei*, LI Xiaowen, WANG Chuying*

(Changchun University of Traditional Chinese Medicine, Pharmacy College, Changchun 130117, China)

【Abstract】 Diabetes mellitus is a metabolic disease that is characterized by high blood sugar levels. Chronic hyperglycemia in diabetes leads to chronic damage and dysfunction of various tissues, especially the eyes, kidneys, heart, blood vessels, and nerves. These complications often threaten the life of patients. Therefore, there is an urgent requirement for safe and effective drugs to intervene in diabetic complications. Astragali radix is a common tonic in Chinese medicine and one of the main components of many anti-diabetes treatments using Chinese herbal compounds. Astragali radix is rich in polysaccharides (APS), saponins (ASS), flavones (ASF), and other anti-diabetes components, which have a good effect on the complications of diabetes. In this article, literature on the complications and mechanism of Astragali radix for intervention in diabetes in recent years is reviewed to provide a reference for future studies on complications of intervention by Astragali radix in diabetes.

【Keywords】 Astragali radix; diabetic neuropathy (DPN); diabetic cardiomyopathy (DCM); diabetic nephropathy (DN); diabetic retinopathy (DR); diabetic foot

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81173597);吉林省卫生计生青年科研课题(2014Q046);吉林省教育厅“十三五”科学技术项目(JJKH20190455KJ);吉林省卫生计生青年科技骨干培养计划项目(2016Q052);吉林省中医药科技项目(2017005);长春中医药大学“杏林学者工程”青年科学家计划项目。

【作者简介】 刁元元,女,硕士研究生。研究方向:中药复方药效作用物质基础及机理研究。E-mail: dyuan37@foxmail.com

【通信作者】 王楚盈(1982—),女,副教授,博士,研究方向:中药药性理论。E-mail: chuying820713@126.com

李玉梅(1985—),女,讲师,博士,研究方向:中药药效物质基础及作用机制研究。E-mail: liyumei_10@126.com

* 共同通信作者

糖尿病是继心血管疾病和癌症之后第三大主要的非传染性疾病,其伴随着心肌病变、糖尿病肾病、视网膜病变、神经病变、糖尿病足等并发症,严重危害患者的身心健康^[1]。根据卫计委统计,目前中国患有糖尿病的病人人数高达 1.164 亿;预估计至 2045 年中国糖尿病患者人数有可能增长到 1.472 亿,位居世界首位^[2-4]。中医认为,糖尿病是由于饮食不节,素体阴虚,劳倦伤气所致,而中药黄芪具有补气升阳,固表止汗,利水消肿的功效,不仅可以调节免疫功能,还具有抗氧化应激损伤、抗炎、促进血液循环、改善肾功能等作用^[5],黄芪和不同药物配伍对多种并发症均具有疗效。现本文对黄芪拮抗糖尿病并发症的作用及机制进行综述,希望有助于黄芪的研究探索与开发。

1 黄芪的化学研究

黄芪主要含的抗糖尿病化学成分为多糖,皂苷和黄酮。黄芪多糖(APS)分为葡聚糖和杂多糖,据报道,有 24 种多糖从黄芪的根中分离出来^[6]。最新报道,黄芪多糖能够改善糖尿病大鼠的肝损伤,APS 可能通过增加 Nrf2 表达并促进其活化而上调了糖尿病大鼠肝 HO-1 的表达,激活 Nrf2/HO-1 信号通路而发挥了肝保护作用^[7]。

黄芪皂苷(AMS)在黄芪中的种类较多,多达 40 多种的三萜皂苷类化合物已从黄芪分离得到^[8-9]。大量的实验研究和专业的分析检测可以去说明,黄芪中的三萜皂苷类化合物对人体健康具有生物活性。特别是黄芪甲苷 IV(AGS-IV)是一种 3-O-b-D-木吡喃糖基-6-O-b-D-吡喃葡萄糖基-环黄芪酮,属于三萜皂苷类,具有广泛的药理作用。黄春玲等^[10]研究表明,AGS-IV 作为黄芪药材质量的化学指标,在临床上可用于治疗糖尿病、血脂异常、动脉粥样硬化等心血管疾病。

黄芪黄酮类化合物(AFS)是一种重要的心血管活性成分,具有很好的清除自由基的能力,减少血浆脂质过氧化物酶的产物和总胆固醇^[11]。另外,黄芪黄酮类化合物还能维持细胞正常代谢,提高细胞 SOD 活性,调节免疫等药理作用。据报道,到目前为止,已分离出 6 大类化合物:12 种异黄酮,5 种黄酮类,4 种紫檀烷、檀香烯和二氢异黄酮。李瑞芬^[12]首次从蒙古黄芪中分离出 4,2',4'-三羟基查尔酮和 5,7,4'-三羟基异黄酮。Qi 等^[13]应用液质联用法对黄芪及其提取物进行分析和质量控制,结

果得到毛蕊异黄酮-7-O-β-D-葡萄糖苷、刺芒柄花苷、毛蕊异黄酮和芒柄花黄素,这些化合物具有类似的结构。

2 黄芪抗糖尿病并发症的药理作用

2.1 黄芪与糖尿病周围神经病变

糖尿病神周围经病变(DPN)是糖尿病中常见的慢性并发症之一,疼痛的肢体和感觉的异常是它的表现形式,通常身体下肢较容易发生病变^[14]。现如今认为高血糖可通过激活多种生化途径导致糖尿病神经病变^[15],如神经元的氧化应激,刺激炎症因子和神经肽受体缺乏,作为周围神经系统的主要组成细胞,雪旺细胞在神经损伤后被激活^[16-17],黄芪多糖在一定程度上可以抑制高糖诱导雪旺细胞凋亡从而能抑制周围神经损伤^[18]。另外,不同剂量黄芪多糖灌胃 2 型糖尿病(T2DM)大鼠的研究发现,黄芪多糖灌胃后,大鼠某些脑神经生长因子 mRNA 水平下降,结果表明,黄芪多糖可使大鼠脑缺血再灌注损伤程度减轻,改善这些神经生长因子基因的表达^[19]。

黄芪甲苷 IV(AGS-IV)是从黄芪根中分离得到的一种新的环烷类三萜苷。具有强大的免疫刺激、抗炎和抗氧化作用。研究表明 AGS-IV 是自由基清除剂和醛糖还原酶抑制剂,AGS-IV 对甩尾阈值温度、生化指标、运动神经传导速度(MNCV)具有显著影响。AGS-IV 能抑制糖尿病大鼠有髓纤维面积的减少、有髓纤维直径的增加和节段性脱髓鞘的增加。AGS-IV 的保护机制是降低糖化血红蛋白水平,血糖浓度,血浆胰岛素水平升高。AGS-IV 可抑制红细胞醛糖还原酶活性,提高神经组织谷胱甘肽过氧化物酶活性,抑制红细胞醛糖还原酶活性,减少神经和红细胞糖基化终产物的积累。此外,AGS-IV 提高了糖尿病大鼠神经和红细胞 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性。上述研究说明,AGS-IV 对链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病大鼠周围神经病变的进展具有保护作用,其作用原理和方法可能与多种因素有关^[20]。

2.2 黄芪与糖尿病心肌病

糖尿病心肌病(DCM)是一种糖尿病引发的特异性心肌病,和其他心脏病不同的是,它的心肌结构和功能的变化是比较明显的特征。研究表明显示炎症,心肌纤维化、糖和脂代谢紊乱,氧化应激,以及细胞凋亡在此类疾病中的发病机制中起重要作用^[21]。最近研究发现^[22],AGS-IV 能改善 T2DM

大鼠的心脏收缩和舒张功能,改善心脏组织病理学改变。此外,AGS-IV 显著改善了 T2DM 大鼠和高脂饮食(HFD)大鼠的循环 TC、TG、HDL 水平和心脏脂质积累。AGS-IV 能显著抑制 T2DM 大鼠 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的表达及心肌纤维化,其机制可能与改善心肌脂质代谢,最终改善心功能有关。该研究表明,AS-IV 对 T2DM 大鼠心肌损伤具有保护作用,其机制可能与改善脂质代谢有关。

杨靖宇等^[23]对糖尿病心肌病大鼠体内氧化应激的各项指标的测定,认为黄芪能降低糖尿病患者心肌氧化应激与纤维化,进一步恢复心肌功能。黄芪对心肌细胞的作用通过降低血清 IL-6 和 AngII 水平抑制细胞凋亡及 BNP 表达,增加 PGC-1 α 蛋白或调节 NRG-1/ErbB 信号通路^[24-26]。Chen 等^[27]认为黄芪多糖能改善心肌糖脂含量一定程度的代谢紊乱。陈添华等^[28]认为局部糜蛋白酶-血管紧张素 II 系统的过度激活在糖尿病心肌病中起主导作用,而 APS 能部分抑制心肌糜蛋白酶和血管紧张素的活性 II 糖尿病诱导的系统,对心肌细胞产生保护作用。黄芪多糖可抑制大鼠糖尿病性心肌病,通过抑制局部心肌凝乳酶 Ang II 系统,可降低心力衰竭等并发症的风险^[29]。

2.3 黄芪与糖尿病肾病

近年来,糖尿病肾病(DN)发病率逐年递增,这种疾病已经导致了許多糖尿病患者的死亡,其发病机制及病因复杂,包括血流动力学、糖代谢、遗传、肾功能等氧应激及其他因素^[30-31]。

黄芪可促进肝细胞合成白蛋白,升高血浆胶体渗透压,减少尿蛋白,减轻肾病浮肿等症状,其机制可能与抑制肿瘤坏死因子- β /Smad 信号通路有关^[32]。研究表明,肾脏是高耗能器官,线粒体作为主要供能细胞器发挥着重要的作用,APS 可使肾小管上皮细胞的生存率提高、维持线粒体功能并抑制线粒体途径介导的细胞凋亡,其机制可能为通过 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 途径发挥对线粒体的保护作用^[33]。氧化应激在 DN 发病机制中起到重要作用。氧化应激主要是通过损伤胰岛细胞与诱导胰岛素抵抗从而去诱发糖尿病。黄芪甲苷可以抑制高糖或者 H₂O₂ 诱导下人肾小球系膜细胞内活性氧(ROS)生成,提高细胞内 TRPC6 蛋白的表达,发挥对人肾小球系膜细胞(HMC)的保护作用^[34]。

有学者采用 ADME 评价法对 AGS-IV 进行评价,通过蛋白质相互作用(PPI)、疾病和通路网络分

析、基因本体(GO)富集分析,获得 AS-IV 治疗 DN 的特异性分子生物学过程和药理活性。同时,体内外实验均证实 AGS-IV 具有抗氧化、抗炎、抗上皮间质转化(EMT)作用,并能抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路,最终改善高糖所致的肾损伤^[35]。Lu 等^[36]认为黄芪多糖可能是治疗 2 型糖尿病及其肌营养不良并发症的潜伏着的胰岛素增敏剂和治疗剂。Li 等^[37]从黄芪根部分离得到了一个水溶性多糖,是一个 α -(1-4)-D-葡聚糖。24 h 尿蛋白定量及形态学观察显示黄芪多糖可显著降低阳离子牛血清白蛋白(C-BSA)诱导的肾小球肾炎大鼠蛋白尿及形态学改变,提示黄芪多糖可能具有治疗肾小球肾炎的潜力。王雅宁等^[38]认为 ASI 可减轻高糖诱导的肾小管上皮细胞损伤,其机制可能与减少细胞凋亡及抑制 TGF- β /Smad 信号通路活性有关。黄芪多糖可以调节胰岛素抵抗性骨骼肌中的部分胰岛素信号,黄芪多糖的抗萎缩和抗凋亡活性主要体现在 C₂C₁₂ 骨骼肌肌管和成肌细胞中^[39]。

2.4 黄芪与糖尿病视网膜病变

糖尿病性视网膜病变(DR)是一种常见由糖尿病引起的疾病,会使患者的双眼视力下降。糖尿病病人在眼底的微血管病变被发现之前,通常会在暗适应、对比敏感度和颜色感知方面出现功能缺陷。黄芪可以降低糖尿病大鼠视网膜病变的发生率,具有明显的抗氧化和自由基清除活性,可以降低 MDA 含量/SOD 活力,从而缓解了高糖环境对细胞膜完整性的破坏和微血管的损伤^[40]。黄芪还可通过抗炎影响 Akt-VEGF 信号通路,减少白细胞在糖尿病性视网膜病变的粘附,同时抑制视网膜外膜细胞凋亡和基底膜增厚^[41]。

另有研究探讨了黄芪多糖对代谢记忆诱导的视网膜色素上皮(RPE)细胞死亡的预防作用及其机制^[42],结果表明高糖暴露可诱导代谢记忆,并伴有 miR-204/SIRT1 轴持续失调,内质网络应激水平高,即使在正常葡萄糖替代后也可激活凋亡通路。黄芪多糖可逆转 miR-204 的表达,导致去抑制 SIRT1 和减轻内质网络应激诱导的凋亡,表现为降低 p-PERK、p-IRE-1、Bax、Caspase-12、Caspase-9、Caspase-3 水平,以及升高 Bcl-2 和未释放 PARP 水平。表明黄芪多糖通过调控 miR-204/SIRT1 轴来抑制内质网络应激和随后的细胞凋亡。

2.5 黄芪与糖尿病足

糖尿病足是由糖尿病血管病变、神经病变和感

染引起的疾病,其特征是感觉疼痛、麻木和异常以及溃疡和坏疽等,导致糖尿病患者足部或下肢组织的破坏,约 15% 的糖尿病患者在某一阶段出现了糖尿病足^[43]。近年研究提示黄芪可促进糖尿病足溃疡源性成纤维细胞增殖,延缓细胞衰老和促进效应,黄芪也可以促进胶原蛋白的合成,然而高浓度 (> 640 μg/mL) 的 APS 可产生抑制作用^[44-45]。黄芪多糖能有效降低糖尿病足溃疡源性成纤维细胞

的晚期糖基化终产物 (AGEs) 浓度和随机激活基因表达 (RAGE) m-RNA 表达,显著缩短糖尿病足溃疡患者肉芽组织出现和溃疡愈合的时间^[46]。近年来,APS 的联合使用成为一个热点研究课题。黄芪多糖与组织工程化皮肤 (TES) 的结合可以模拟细胞外基质的超微结构,恢复皮肤微循环,促进创面愈合^[47]。发现 APS 与内皮祖细胞 (EPCs) 联合可促进血管生成,其机制可能与 VEGF/VEGFR 及 Ang1/

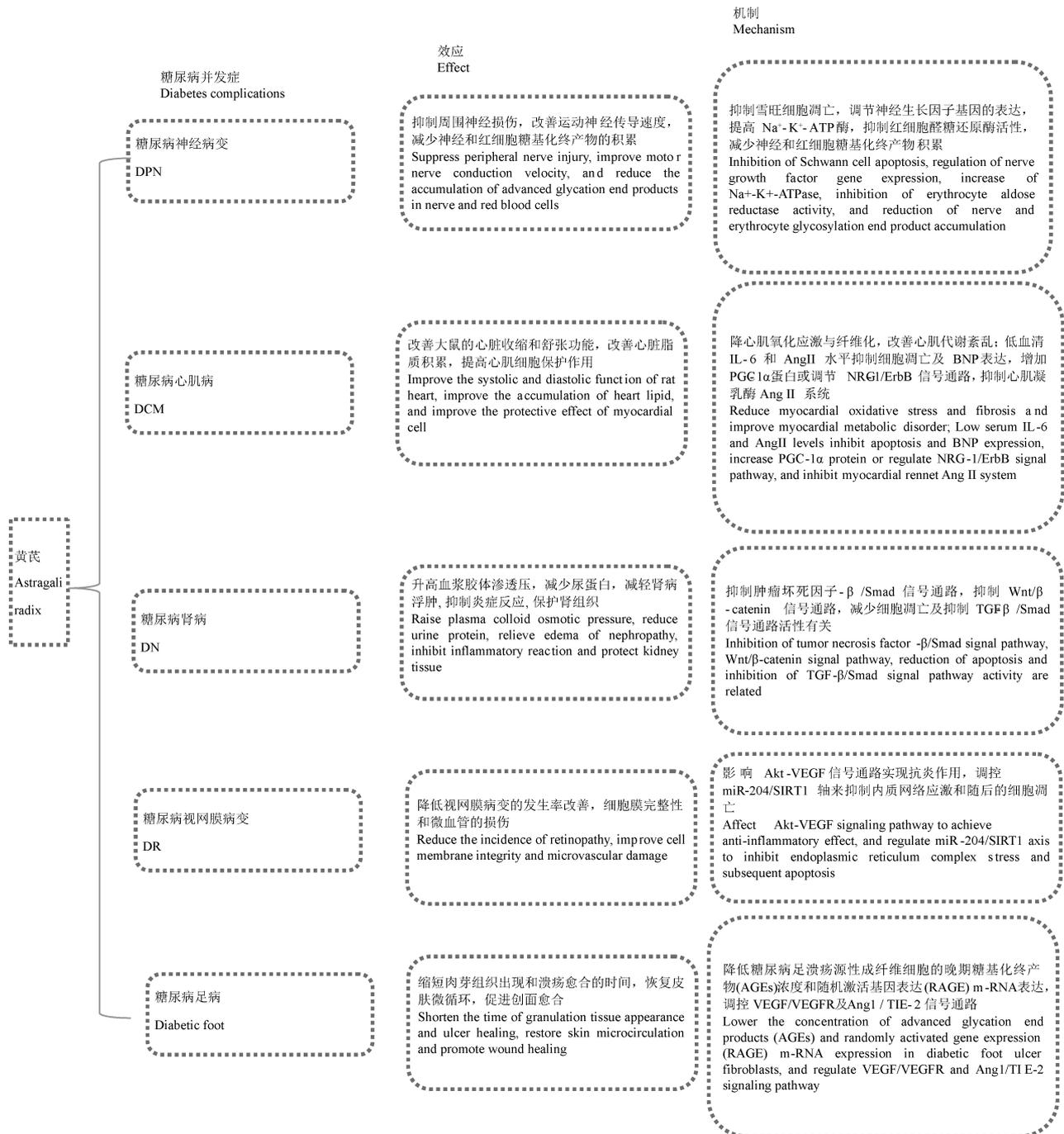


图 1 黄芪抗糖尿病并发症效应及机制

Figure 1 Anti-diabetic complications effect and mechanism of Astragalus

Tle-2 信号通路的调控有关。

综上所述,黄芪抗糖尿病并发症的相关机制与效应,见图 1。

3 小结与展望

糖尿病肾病、糖尿病心肌病等并发症多为糖脂代谢紊乱、血液流变性改变、免疫介导微炎症状态等诸多因素共同作用的结果,近些年许多研究人员已经确信,免疫介导微炎症状态在糖尿病并发症的发展过程中起着核心作用。微炎症状态是一种局部的、非显性的慢性低度炎症,此反应可引发一系列并发症,炎症因子可刺激血管活性物质释放,内皮细胞通透性增加;还可引发机体的氧化应激,损伤血管内皮,增加单核细胞对血管内皮的黏附和浸润,并进一步诱导单核细胞趋化和激活释放各种细胞因子,从而加重脏器损伤。迄今为止,研究已证实抗炎药物可以治疗糖尿病并发症,但还没有一种既定的药物能通过调节微炎症状态来改善糖尿病并发症^[48]。传统中医药表明黄芪可以补气固表,提高免疫力,针对糖尿病并发症气虚血瘀对因调节。现代研究表明黄芪中的活性成分黄芪多糖,黄芪皂苷和黄芪黄酮类化合物,可改善高糖状态下损伤的细胞以及基因的表达,调节氧化应激,抗炎,改善血管内皮功能,调节能力代谢等,针对糖尿病神经病变、糖尿病心肌病、糖尿病肾病、糖尿病足以及糖尿病视网膜病病症对症调节。中医基于“行气化痰”理论治疗气滞血瘀之症,现代医学表明糖尿病并发症的核心为血管微炎症病变。然“行气化痰”理论是否与调控血管微炎症状态相关?

值得关注的是,虽然我国使用黄芪治疗糖尿病并发症研究的发展态势良好,但是研究多以动物实验、有效成分为主,将黄芪用于临床治疗糖尿病的试验相对较少,分子机制探讨不足,建议在后期的研究中,要深入开展黄芪分子基础研究,并积极开展黄芪及相关复方治疗糖尿病并发症的新药研究。可以传统理论为指导,以现代研究为主线,从调控血管微炎症,血管内皮功能切入,进行糖尿病并发症的研究与治疗,以期为黄芪抗糖尿病并发症提供新的思路。

参考文献:

[1] 郭明飞. 糖尿病并发症与中药治疗 [J]. 赤峰学院学报(自然科学版), 2012, 28(16): 49-50.
[2] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes

in Chinese adults [J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-959.
[3] Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013 [J]. JAMA, 2017, 317(24): 2515-2523.
[4] Ma RCW, Tsoi KY, Tam WH, et al. Developmental origins of type 2 diabetes: perspective from China [J]. Eur J Clin Nutr, 2017, 71(7): 870-880.
[5] 段炼, 李会军, 闻晓东, 等. 黄芪治疗糖尿病研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(7): 776-781, 792.
[6] 夏新中, 夏洋, 肖静. 黄芪多糖治疗糖尿病的研究进展 [J]. 长江大学学报(自科版)医学卷, 2009, 6(4): 86-88.
[7] 曲敬蓉, 张艳艳, 宿宏佳, 等. 黄芪多糖激活 Nrf2/HO-1 信号通路改善模型大鼠糖尿病性肝损伤 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(10): 1422-1427.
[8] 沈爱云. 黄芪、丹参中多种有效成分的制备和质量控制 [J]. 亚太传统医药, 2013, 9(12): 67-68.
[9] 王艳, 胡娟妮, 赵勇, 等. UPLC-MS 法同时测定黄芪中黄芪皂苷 I、II、III 和 IV 的含量 [J]. 中南药学, 2013, 11(12): 925-928.
[10] 黄春玲, 吕玉萍. 黄芪辅助治疗 2 型糖尿病对胰岛素抵抗的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2003(10): 779-780.
[11] 牟佳佳, 陈芳, 陈党辉, 等. 黄芪中 5 种黄酮类成分的含量测定及其指纹图谱研究 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(5): 900-906.
[12] 李瑞芬. 蒙古黄芪干燥根的化学成分研究 [D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2006.
[13] Qi LW, Li P, Ren MT, et al. Application of high-performance liquid chromatography-electrospray ionization time-of-flight mass spectrometry for analysis and quality control of Radix Astragali and its preparations [J]. J Chromatogr A, 2009, 1216(11): 2087-2097.
[14] 唐汉平, 李宝华. 自拟益气通络方治疗糖尿病周围血管病变 30 例 [J]. 中国中医急症, 2011, 20(4): 653-654.
[15] 白先, 宋宗良. 糖尿病周围神经病变的中医药治疗研究进展 [J]. 中医临床杂志, 2019, 31(11): 2031-2034.
[16] Madduri S, Gander B. Schwann cell delivery of neurotrophic factors for peripheral nerve regeneration [J]. J Peripher Nerv Syst, 2010, 15(2): 93-103.
[17] Webber CA, Christie KJ, Cheng C, et al. Schwann cells direct peripheral nerve regeneration through the NetriN-1 receptors, DCC and Unc5H2 [J]. Glia, 2011, 59(10): 1503-1517.
[18] 郑亚琳. 林兰教授辨治糖尿病周围神经病变的临床经验挖掘及相关机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2014.
[19] 刘洪凤, 宋高臣, 崔荣军, 等. 黄芪多糖对 2 型糖尿病大鼠 GLUT4 蛋白表达的影响 [J]. 中国食物与营养, 2011, 17(11): 70-72.
[20] Yu J, Zhang Y, Sun S, et al. Inhibitory effects of astragaloside IV on diabetic peripheral neuropathy in rats [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2006, 84(6): 579-587.
[21] 位晨晨, 钟明. 糖尿病心肌病的发病机制 [J]. 心血管病学进展, 2020, 41(2): 135-139.
[22] Wang Z, Zhu Y, Zhang Y, et al. Protective effects of AS-IV on

- diabetic cardiomyopathy by improving myocardial lipid metabolism in rat models of T2DM [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 127: 110081.
- [23] 杨靖宇, 刘寅, 孙根义, 等. 黄芪多糖影响糖尿病大鼠心肌氧化应激损伤的分子机制 [J]. *临床心血管病杂志*, 2013, 29(8): 584-587.
- [24] 叶婷, 王磊, 陈晶, 等. 黄芪多糖对糖尿病心肌病防治机制的研究进展 [J]. *中国中医急症*, 2018, 27(9): 1678-1680, 1687.
- [25] 陈红霞, 曹霞, 卢红, 等. 黄芪多糖对糖尿病心肌病大鼠的治疗作用及机制探讨 [J]. *山东医药*, 2016, 56(30): 17-19.
- [26] 于胜男. 黄芪多糖对糖尿病大鼠心肌细胞凋亡的影响 [D]. 锦州: 锦州医科大学, 2016.
- [27] Chen W, Xia YP, Chen WJ, et al. Improvement of myocardial glycolipid metabolic disorder in diabetic hamster with Astragalus polysaccharides treatment [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(7): 7609-7615.
- [28] 陈添华, 周萍萍, 李志樑. 黄芪多糖对血管紧张素 II 介导心肌细胞炎症因子的影响 [J]. *贵阳医学院学报*, 2016, 41(4): 446-449.
- [29] Chen W, Li YM, Yu MH. Astragalus polysaccharides inhibited diabetic cardiomyopathy in hamsters depending on suppression of heart chymase activation [J]. *J Diabetes Complications*, 2010, 24(3): 199-208.
- [30] Giacco F, Du X, D'Agati VD, et al. Knockdown of glyoxalase 1 mimics diabetic nephropathy in nondiabetic mice [J]. *Diabetes*, 2014, 63(1): 291-299.
- [31] Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(20): 1892-1903.
- [32] 邓海鸥, 林凯, 黎映兰, 等. 黄芪多糖对老年早期糖尿病肾病患者 TNF- α 、IL-6 和免疫功能的影响 [J]. *中药材*, 2014, 37(4): 713-716.
- [33] 徐雪垠. 黄芪多糖通过 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 途径对糖尿病肾病肾小管上皮细胞线粒体的影响 [J]. *山东医药*, 2020, 60(5): 33-37.
- [34] 熊莉, 李维组, 孙立, 等. 黄芪甲苷对高糖诱导人肾小球系膜细胞损伤的保护作用及其机制 [J]. *安徽医科大学学报*, 2014, 49(9): 1274-1278.
- [35] Wang E, Wang L, Ding R, et al. Astragaloside IV acts through multi-scale mechanisms to effectively reduce diabetic nephropathy [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 157: 104831.
- [36] Lu L, Wang DT, Shi Y, et al. Astragalus polysaccharide improves muscle atrophy from dexamethasone- and peroxide induced injury *in vitro* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2013, 61: 7-16.
- [37] Li SG, Zhang YQ. Characterization and renal protective effect of a polysaccharide from *Astragalus membranaceus* [J]. *Carbohydr Polym*, 2009, 78(2): 343-348.
- [38] 王雅宁, 张云芳, 刘云启, 等. 黄芪甲苷对高糖诱导的肾小管上皮细胞损伤的保护作用及机制研究 [J]. *中国医师杂志*, 2018, 20(11): 1632-1636.
- [39] Liu M, Wu K, Mao X. Astragalus polysaccharide improves insulin sensitivity in KKAY mice: regulation of PKB/GLUT4 signaling in skeletal muscle [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 127(1): 32-37.
- [40] 江红, 杨玉芝, 段滨红. 黄芪对糖尿病视网膜病变患者氧化应激水平的影响 [J]. *黑龙江医药*, 2011, 24(6): 960-962.
- [41] 刘俊辉, 李春江, 李玉涛. 黄芪多糖对糖尿病大鼠视网膜病变的保护作用 [J]. *河北医科大学学报*, 2017, 38(7): 797-800.
- [42] Peng QH, Tong P, Gu LM, et al. Astragalus polysaccharide attenuates metabolic memory-triggered ER stress and apoptosis via regulation of miR-204/SIRT1 axis in retinal pigment epithelial cells [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(1): BSR20192121.
- [43] Peter-Riesch B. The diabetic foot: the never-ending challenge [J]. *Endocr Dev*, 2016, 31: 108-134.
- [44] 吴霞. 黄芪多糖对糖尿病足部溃疡部位成纤维细胞增殖功能的促进作用 [J]. *中国现代医生*, 2014, 52(15): 124-126.
- [45] 周倩, 肖正华, 陈定宇, 等. 糖尿病足截肢患者成纤维细胞生物学特性改变及黄芪多糖的影响 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2012, 20(3): 185-188.
- [46] 邓来明, 肖正华, 陈定宇. 黄芪多糖对糖尿病足溃疡成纤维细胞 AGEs 及 RAGE mRNA 表达的影响 [J]. *今日药学*, 2014, 24(5): 313-315.
- [47] Yang Y, Wang F, Yin D, et al. Astragalus polysaccharide loaded fibrous mats promote the restoration of microcirculation in/around skin wounds to accelerate wound healing in a diabetic rat model [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2015, 136: 111-118.
- [48] 郭传, 尹德海. 糖尿病肾病微炎症状态的中西医结合研究概况 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2019, 14(2): 157-159.

[收稿日期] 2020-07-20