

牛蒡根提取物 BP1 对 II 型糖尿病大鼠症状的改善作用

陈希瑞, 宋歌, 陈靠山

(山东大学生命科学院, 山东济南 250100)

摘要: 为了研究牛蒡根提取物 BP1 对糖尿病的治疗作用, 本文分别对 wistar 糖尿病模型大鼠灌喂阿卡波糖 200 mg/kg、生理盐水 0.9%、牛蒡根提取物 BP1 400 mg/kg、600 mg/kg 及 800 mg/kg 处理, 每周监测各组大鼠的死亡情况、体重及空腹血糖, 9 周后解剖大鼠, 测血液生化指标; 肾脏胰腺部分组织进行石蜡包埋并 HE 染色, 另外取肾脏部分组织于荧光定量 PCR 使用。结果表明, 牛蒡根提取物 BP1 可在一定程度上恢复糖尿病大鼠的体重, 调节大鼠血清血脂, 降低糖尿病鼠空腹血糖; 电镜观察牛蒡根提取物 BP1 可以显著增加胰岛 β 细胞中胰岛素分泌颗粒; 另外, BP1 可促进 IL-18、TNF- α 的表达水平明显下调, 降低了糖尿病大鼠的肾脏细胞损伤情况; 并通过提高 SOD 酶活性改善糖尿病鼠肾脏及胰腺的氧化损伤情况, 对肾脏胰腺器官具有一定保护作用。

关键词: 牛蒡根提取物; 糖尿病; 血糖; 荧光定量 PCR

文章编号: 1673-9078(2018)06-1-8

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2018.6.001

Therapeutic Effect of Burdock Root Extract BP1 on the Type II Diabetic Rats

CHEN Xi-rui, SONG Ge, CHEN Kao-shan

(The School of Life Science Shandong University, Jinan 250100, China)

Abstract: In order to study the therapeutic effect of burdock root extract BP1 on the diabetic rats, the wistar diabetic rats were fed with acarbose 200 mg/kg, 0.9% of the normal saline, 400 mg/kg, 600 mg/kg and 800 mg/kg burdock root extract BP1, respectively. The mortality, body weight and fasting blood glucose of each group were monitored weekly. After 9 weeks, the rats were dissected and blood biochemical parameters were measured. The pancreas of the kidney was paraffin-embedded and HE stained. In addition, part of renal tissue was used for fluorescent quantitative PCR. The results showed that the burdock root extract BP1 could restore the body weight of diabetic rats to a certain extent, regulate serum lipids and reduce the fasting blood glucose in diabetic rats. The electron microscopic observation showed that BP1 could significantly increase insulin secretion granules in pancreatic islet β cells. In addition, BP1 could promote the expression of IL-18 and TNF- α , and reduce the kidney injury in diabetic rats; the oxidative damage of kidney and pancreas in diabetic rats can be improved by increasing the activity of SOD enzyme. In conclusion, the burdock root extract BP1 had a protective effect on the kidney pancreas organ.

Key words: burdock root extract; diabetes; blood sugar; fluorescent quantitative PCR

糖尿病(Diabetes mellitus, DM)通常指 II 型糖尿病(T2DM)。2013 年, 杨文英教授在《新英格兰杂志》发表研究显示, 我国成人糖尿病和糖尿病前期患病率分别为 9.7%和 15.5%, 患病人数高达 9240 万和 1.482 亿, 且发病率仍在逐年上升^[1,2]。DM 与多种病理生理机制相关, 包括了肥胖、高血压、脂质代谢紊乱和胰岛素抵抗等^[3]。DM 可引起各种并发症, 尤其是眼病、心血管病、肾病、神经病变^[4-10], 导致器官功能不全

收稿日期: 2018-01-08

基金项目: 德州首席科学家人才项目资助 (11200011181608)

作者简介: 陈希瑞 (1989-), 女, 硕士, 研究方向: 天然产物功能研究与开发

通讯作者: 陈靠山 (1962-), 男, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 天然产物功能研究与开发

或衰竭, 是糖尿病患者生命健康的主要危害。本世纪以来, 对糖尿病的病因、病理及生理等方面的研究具有突破性进展。同时, 口服治疗糖尿病药物也有相应的发展, 除原有刺激胰岛素分泌作用及加强外周糖利用相关的降血糖药物外, 不断有新类型的药物正在临床试用^[11]。但这类药物可引发消化道症状、过敏、肝肾功能衰退以及甚至诱发充血性心力衰竭等多种疾病^[12,13]。因此从中医药的角度来寻求更为安全有效的 DM 药物具有极其现实的意义。

牛蒡 (*Arctium lappa L.*) 菊科牛蒡属直根系二年生大型草本植物, 其根鲜嫩多汁、营养丰富^[14]; 既是一种食材, 也被作为一种中药用于治疗疾病^[15,16]。相关研究表明牛蒡提取物通过清除体内氧自由基, 对 CCl₄ 诱导的肝损伤小鼠起到一定保护作用^[17]; 牛蒡

叶多糖通过清除 DPPH 自由基, 对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和枯草芽孢杆菌均有较明显的抑菌作用^[18]; 此外, 牛蒡通过调节 Bcl-2, Bax 蛋白的表达而抑制心肌细胞凋亡保护心肌细胞^[19], 牛蒡根水提取物可以保护高血压大鼠血管内皮损伤^[20], 牛蒡子苷元能明显抑制大鼠 C6 胶质瘤生长^[21]等。

中医治疗糖尿病的历史源远流长^[22], 中医将多饮、多食、多尿, 久则身体消瘦或尿有甜味为主要症状的一类病症称为“消渴”。《名医别录》中记载牛蒡可“疗汗出、中风、面肿、消渴、逐水”。其中, 消渴则指糖尿病的治疗。诸多研究表明, 中药牛蒡对糖尿病大鼠有一定治疗作用。如, 牛蒡子苷可以延缓并减轻糖尿病微血管病变^[23]; 牛蒡子提取物可以减轻糖尿病大鼠肾脏病变^[24]等。本文通过构建糖尿病大鼠模型, 研究牛蒡根提取物 BP1 对糖尿病大鼠空腹血糖的治疗作用。本文意在研究牛蒡多糖对 TZDM 的治疗作用, 初步探究其作用机制, 为其临床应用和后续制剂研究奠定基础。

1 材料与方法

1.1 材料

新鲜牛蒡根, 购于山东济南大润发超市; Wistar 大鼠 200 g~230 g (SCXK 鲁 20130009), 购于山东大学医学院实验动物中心。

1.2 仪器与试剂

离心机 SIGMA 4K15; 电子天平 FA2004N, 上海民桥精密科学仪器有限公司; 数显控温水浴锅 GKC4, 上海波洛实验设备有限公司; 荧光定量 PCR 仪, 赛默飞; 罗氏血糖仪; Agilent 1100 液相色谱仪, Agilent 公司; Sephadex G-50 葡聚糖凝胶, Pharmacia 产品; 链脲佐菌素 (streptozotocin STZ), 购于 Sigma 公司; 超氧化物歧化酶 (SOD) 检测试剂盒, 丙二醛 (MDA) 检测试剂盒; 引物合成, 华大基因。

1.3 方法

新鲜牛蒡根自然晾干后, 切片打粉, 过 40 目筛, 按照 1:8 固液比, 80 °C 热水浸提 1.5 h, 两次后, 合并提取液, 抽滤并减压浓缩至适当体积, 4 倍 95%乙醇沉淀过夜, 8000 r/min 离心 15 min, 复溶后 8000 r/min 离心 15 min 取上清液, 经过 Sephadex G-50 层析后, 超纯水洗脱, 收集洗脱液后, 冷冻冻干, 采用苯酚-

硫酸法测定样品中寡糖含量 90%以上^[25], 得到牛蒡根提取物牛蒡多糖, 并命名为 BP1。

购买的大鼠适应性饲喂 1 周后, 于 50 只大鼠中随机抽取 6 只为正常对照组, 给予普通饲料喂养, 剩余大鼠高脂高糖饲料喂养 4 周后禁食 12 h, 腹腔注射 STZ 35 mg/kg, 正常组给予相同剂量的柠檬酸缓冲液。72 h 后尾尖采血测空腹血糖, 糖尿病模型标准为空腹血糖 ≥ 11.1 mmol/L。未成模大鼠再次注射 STZ 20 mg/kg, 72 h 后尾尖采血测空腹血糖。

对于已成模大鼠血糖稳定 2 周后用于实验。选择 40 只造模成功的大鼠, 根据空腹血糖值, 随机分组: 阿卡波糖组、模型对照组、BP1 400 mg/kg、600 mg/kg、800 mg/kg 共 6 组, 每组 6 只。各组间体重和空腹血糖值方差分析无统计学显著差异。于给药前及给药后 8 周每周监测体重和空腹血糖, 并记录各组大鼠死亡情况。给药 8 周后, 乙醚麻醉大鼠, 心脏取血, 全自动生化仪测血糖值、总胆固醇及甘油三酯; 同时, 摘取右肾、胰腺称重后记录, 于 10%的甲醛溶液中固定, 石蜡包埋并 HE 染色做切片观察, 并电镜观察胰岛 β 变化。

另一半组织保存在液氮中, 用于 RNA 的提取并逆转录和 qRT-PCR 所用引物如下表 1 所示^[26], 测定数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 应用 SPSS 软件进行分析, $p < 0.05$ 有统计学意义。

表 1 引物列表

Table 1 List of primers

Gene	Primer sequence
TNF- α	F-CCCTCACACTCAGATCATCTTCT
	R-GCTACGACGTGGGCTACAG
IL-18	F-GACTCTTGCCTCAACTCAAGG
	R-CAGGCTGTCTTTTGTCAACGA

2 结果与分析

2.1 牛蒡根提取物 BP1 对糖尿病大鼠死亡率 (%) 的影响

表 2 为灌胃期间各组大鼠的死亡率统计。实验结果表明, 空白对照组无死亡情况, 且行为活动比较正常; 模型组死亡率较高, 后期体能减弱, 并发症比较严重。阿卡波糖组的情况较好, 但是后期仍有白内障等并发症出现。牛蒡根提取物低剂量组与中剂量组的情况较好, 无死亡情况。

表 2 牛蒡根提取物 BP1 对糖尿病大鼠死亡率 (%) 的影响
Table 2 Effects of burdock root extract BP1 on the mortality (%) of diabetic rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Group	0 w	1 w	2 w	4 w	6 w	8 w
空白	0	0	0	0	0	0
Control	0	16.7	16.7	16.7	16.7	33.3 ^a
阿卡波糖	0	0	0	0	0	0 ^c
400 (低)	0	0	0	0	0	0 ^c
600 (中)	0	0	0	0	0	0 ^c
800 (高)	0	0	0	0	0	16.7 ^b

注: 阿卡波糖组、牛蒡根提取物 BP1 分别以 200 mg/kg、400 mg/kg、600 mg/kg、800 mg/kg 三个剂量连续灌胃 8 周, 空白对照组给予相同量的蒸馏水, 对大鼠的外观体征, 行为活动, 死亡数目等进行统计(不同小写英文字母代表显著性差异 $p < 0.05$)。

2.2 牛蒡根提取物 BP1 对糖尿病大鼠体重的影响

表 3 为灌胃期间各组大鼠的体重数值统计。在处理第 0 周时, 除空白对照组, 其余各组体重无明显差

表 3 牛蒡根提取物 BP1 对糖尿病大鼠体重的影响

Table 3 Effects of burdock root extract BP1 on the body weight of diabetic rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

group	0 w	1 w	2 w	4 w	6 w	8 w
空白	380.5±37.40 ^a	366.2±33.71 ^a	388.6±38.91 ^b	395.3±40.92 ^b	389.5±45.27 ^b	396.5±47.11 ^{ab}
Control	388.5±30.61 ^a	368.0±30.56 ^a	366.3±39.20 ^c	368.8±43.64 ^c	364.5±40.91 ^c	368.2±42.31 ^c
阿卡波糖	388.0±19.20 ^a	366.8±22.16 ^a	421.5±18.36 ^a	422.8±20.34 ^a	420.0±15.62 ^a	393.2±20.60 ^{ab}
400(低)	395.0±22.32 ^a	368.5±24.22 ^a	413.0±25.44 ^b	424.5±23.36 ^a	425.5±24.81 ^a	402.7±27.91 ^a
600(中)	390.0±32.90 ^a	362.5±31.45 ^a	398.9±33.26 ^b	400.5±32.27 ^{ab}	385.8±31.90 ^b	382.3±36.22 ^b
800(高)	389.5±16.82 ^a	364.5±20.31 ^a	393.2±22.90 ^b	402.6±15.26 ^{ab}	395.9±15.58 ^{ab}	402.1±30.43 ^a

注: 阿卡波糖组、牛蒡根提取物 BP1 分别以 200 mg/kg、400 mg/kg、600 mg/kg、800 mg/kg 三个剂量连续灌胃 8 周, 空白对照组给予相同量的蒸馏水, 对大鼠体重进行统计(不同小写英文字母代表显著性差异 $p < 0.05$), 下同。

表 4 牛蒡根提取物 BP1 对糖尿病大鼠空腹血糖的影响

Table 4 Effects of burdock root extract BP1 on the blood glucose of diabetic rats ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

group	0 w	1 w	2 w	4 w	6 w	8 w
空白	6.85±0.42 ^a	6.42±0.42	6.3±0.50	6.5±0.40	6.4±0.40	6.4±0.50
Control	6.8±0.74 ^a	19.8±0.88 ^a	22.9±1.6 ^a	23.8±1.41 ^a	24.7±1.40 ^a	26.4±1.13 ^a
阿卡波糖	7.0±0.56 ^a	19.7±1.50 ^a	21.3±2.0 ^b	21.7±1.41 ^c	21.6±1.42 ^{bc}	19.3±1.05 ^c
400 (低)	6.8±0.45 ^a	19.6±1.60 ^a	22.3±1.80 ^a	22.9±1.52 ^b	22.7±1.54 ^b	22.6±1.41 ^b
600 (中)	7.0±0.73 ^a	20.1±1.60 ^a	22.5±1.30 ^a	22.7±1.90 ^b	22.6±1.82 ^b	20.7±1.62 ^{bc}
800 (高)	7.0±0.58 ^a	20.0±2.10 ^a	22.3±1.80 ^a	22.9±1.81 ^b	21.9±1.82 ^{bc}	21.6±1.55 ^{bc}

2.4 牛蒡根提取物 BP1 对糖尿病大鼠血清总胆固醇及甘油三酯的影响

异。在灌胃处理第三周后, 各组大鼠体重开始出现显著性差异, 其中模型组体重呈持续下降趋势, 其余各组体重开始回升; 在第 8 周时, 模型组大鼠的平均体重仅为 368.2 g, 而案例组体重远高于模型组, 分别为 402.7 g、382.3 g 及 402.1 g。实验数据表明牛蒡根提取物 BP1 可以在一定程度上对大鼠的体重有维持并恢复的作用。

2.3 牛蒡根提取物 BP1 对糖尿病大鼠空腹血糖的影响

表 4 为灌喂处理期间各组大鼠空腹血糖值变化情况。实验第 0 周时, 各组大鼠空腹血糖无明显差异。造模一周后, 除空白对照组外, 各组大鼠的空腹血糖值无明显差异。开始灌喂处理 3 周后, 阿卡波糖组、牛蒡根提取物组与模型组开始出现显著性差异; 第 8 周后, 模型组空腹血糖值为 26.4 mmol/L, 阿卡波糖组血糖值为 19.3 mmol/L, 其次为中剂量组 22.6 mmol/L、高剂量组 20.7 mmol/L 及低剂量组 21.6 mmol/L。实验数据表明, 牛蒡根提取物 BP1 具有降低糖尿病鼠空腹血糖的作用。

图 1、图 2 分别为糖尿病大鼠血清总胆固醇和甘油三酯在灌喂牛蒡根提取物前后的变化情况。在实验第 0 周时, 除空白对照组, 各分组之间无显著性差异; 但实验第 8 周后, 我们可以看出: 模型组 TC、TG 含量

分别高达 1.82 mmol/L, 1.57 mmol/L, 而阿卡波糖组含量最高达 1.32 mmol/L, 1.28 mmol/L; 牛蒡根提取物 400 组与阿卡波糖组相近为 1.32 mmol/L, 1.39 mmol/L; 牛蒡根提取物 600 及 800 组 TC, TG 含量分别为 1.41 mmol/L、1.48 mmol/L 及 1.35 mmol/L、1.42 mmol/L。

以上实验数据表明牛蒡根提取物可以显著降低血清中 TC 与 TG 的含量, 具有调节血脂的作用。

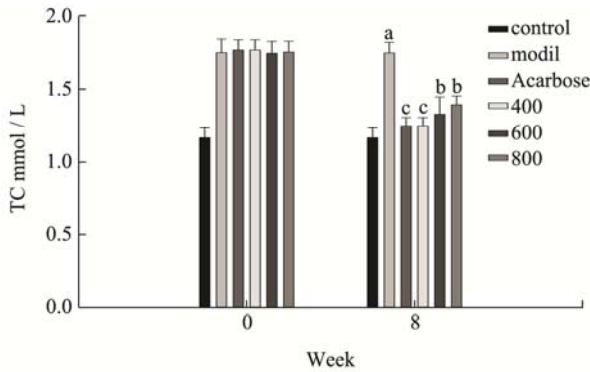


图 1 牛蒡根提取物 BP1 对大鼠总胆固醇含量的影响

Fig.1 Effects of burdock root extract BP1 on the TG content in rats

注: 阿卡波糖组、牛蒡根提取物 BP1 分别以 200 mg/kg、400 mg/kg、600 mg/kg、800 mg/kg 三个剂量连续灌胃 8 周, 空白对照组给予相同量的蒸馏水, 对大鼠空腹血糖值进行统计(不同小写英文字母代表显著性差异 $p < 0.05$), 下同。

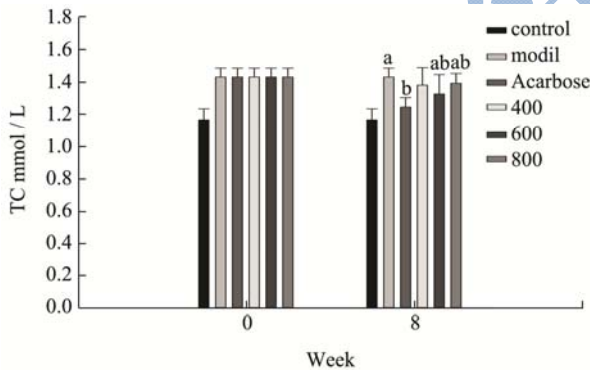


图 2 牛蒡根提取物 BP1 对大鼠甘油三酯含量

Fig.2 Effects of burdock root extract BP1 on the TC content in rats

2.5 牛蒡根提取物 BP1 对糖尿病大鼠 SOD 及 MDA 含量的影响

实验结束后对各组大鼠 SOD 酶活及 MDA 含量进行统计, 实验结果见图 3、图 4。表明牛蒡根提取物组 MDA 含量与模型组具有显著性差异 ($p < 0.05$), SOD 酶活性高于模型组 ($p < 0.05$)。

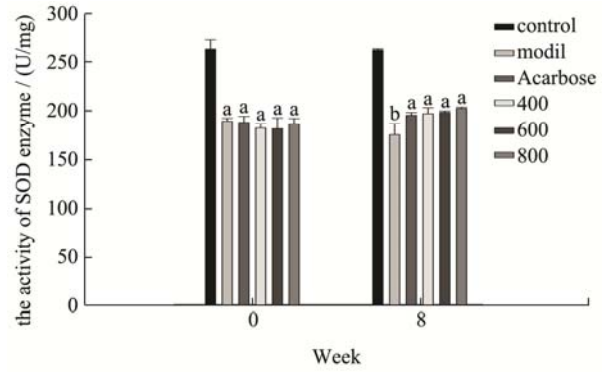


图 3 牛蒡根提取物 BP1 对糖尿病大鼠 SOD 酶活的影响

Fig.3 Effects of burdock root extract BP1 on the SOD enzyme

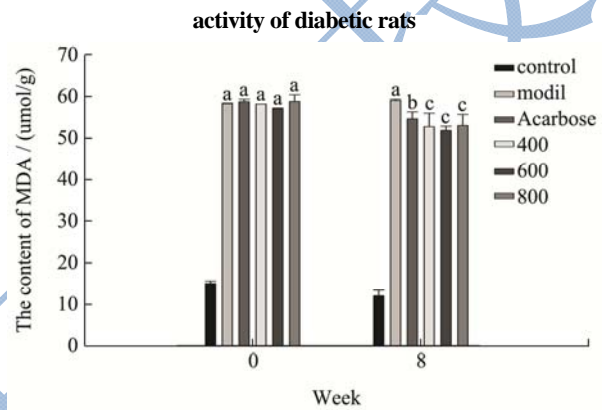


图 4 牛蒡根提取物 BP1 对糖尿病大鼠 MDA 含量的影响

Fig.4 Effects of burdock root extract BP1 on the MDA content of diabetic rats

2.6 牛蒡根提取物 BP1 对糖尿病大鼠 IL-18、TNF- α 基因表达的影响

实验结束后, 取肾小球内皮细胞用于 RNA 的提取并逆转录; qRT-PCR 所用引物见表 1。白介素 IL-18、肿瘤坏死因子 TNF- α 均是重要的促炎症因子。这些促炎症分子表达异常增高会促进糖尿病肾损害的进展。

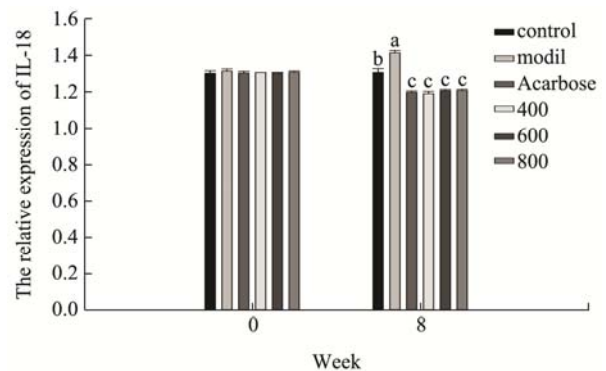


图 5 牛蒡根提取物 BP1 对糖尿病大鼠 IL-18 基因表达的影响

Fig.5 Effect of burdock root extract BP1 on the IL-18 expression in rats

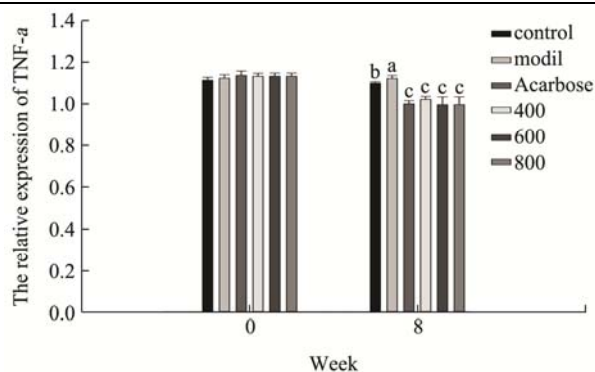


图6 牛蒡根提取物 BP1 对糖尿病大鼠 TNF-α 基因表达的影响

Fig.6 Effects of burdock root extract BP1 on the TNF-α expression of diabetic rats

由图 5、图 6 可知,通过使用 qRT-PCR 检测 IL-18、肿瘤坏死因子 TNF-α 的相对表达水平,结果表明了阿卡波糖组与牛蒡根提取物组的 IL-18、肿瘤坏死因子 TNF-α 的表达水平明显下调。

2.7 牛蒡根提取物 BP1 对糖尿病大鼠肾脏器官的影响

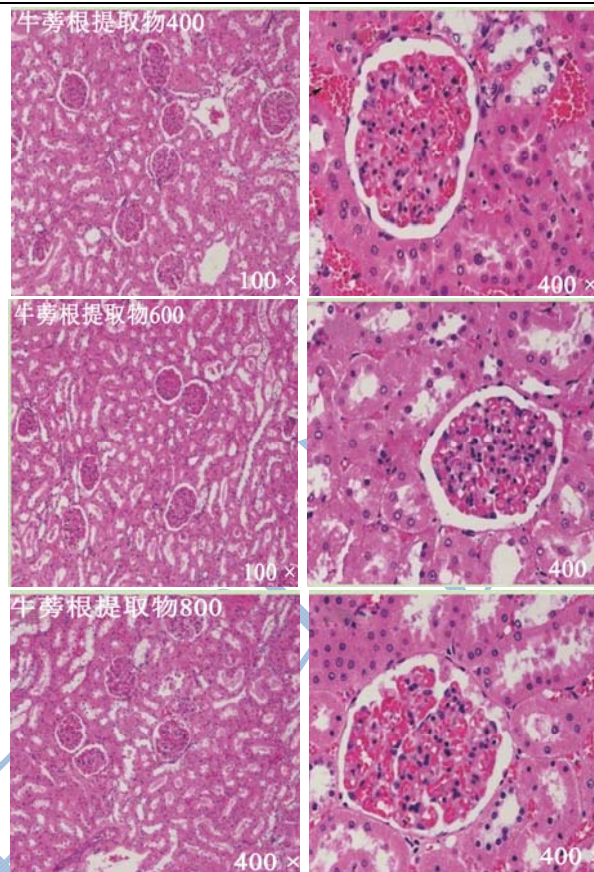
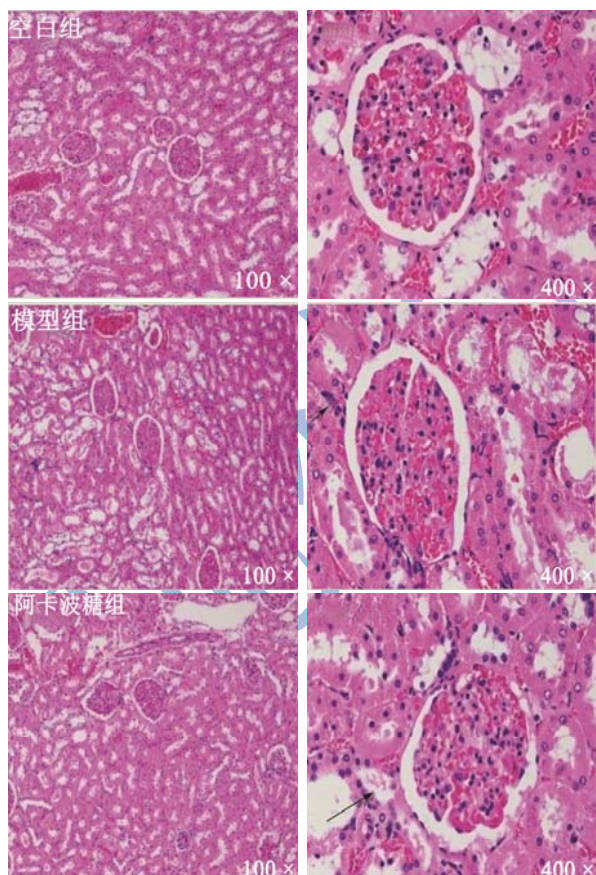
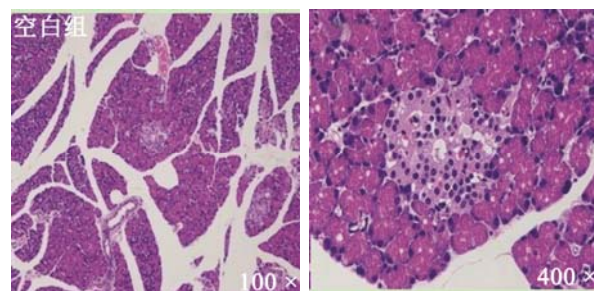


图7 牛蒡根提取物 BP1 对糖尿病大鼠肾脏器官的影响

Fig.7 Effects of burdock root extract BP1 on the kidney organs of diabetic rats

牛蒡根提取物 BP1 对糖尿病大鼠肾脏器官的影响见图 7。观察肾脏的病理组织学变化:糖尿病模型组大鼠的肾小球基底膜增厚,并出现新月体或者肾小球硬化的病症,间质内可见淋巴细胞、单核细胞浸润等。阿卡波糖组和牛蒡根提取物组可明显改善肾小球肥大、系膜扩增以及肾纤维化。

2.8 牛蒡根提取物 BP1 对糖尿病大鼠胰腺器官的影响



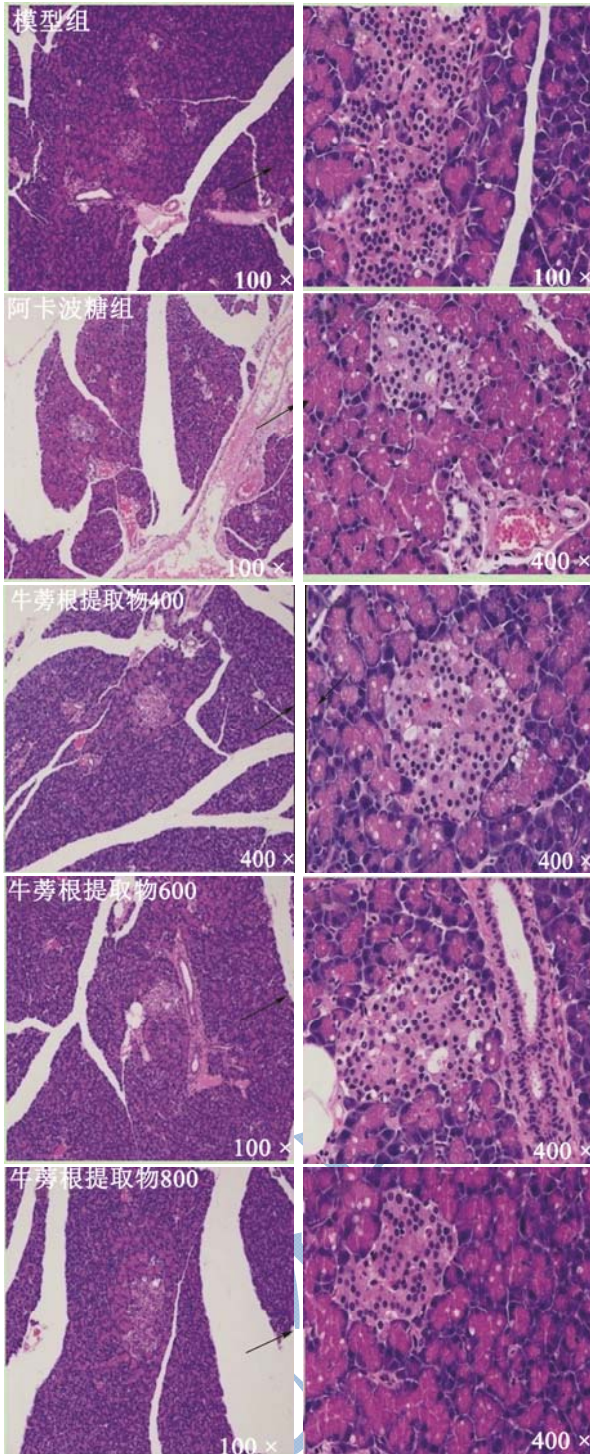


图8 牛蒡根提取物BP1对糖尿病大鼠肾脏器官的影响

Fig.8 Effects of burdock root extract BP1 on the pancreas organs of diabetic rats

观察胰岛的病理组织学变化：空白组的胰腺组织结构清楚，外分泌部胰腺上皮细胞与内分泌部胰岛界限清楚；模型组胰岛结构紊乱疏松，形态不规则，可见不同程度的萎缩，胰岛面积明显变小且边缘不整齐，胰岛内细胞排列紊乱，数目明显减少，部分细胞胞浆空泡化，部分细胞核固缩。

阿卡波糖组与牛蒡根提取物组胰岛结构轻度恢

复，萎缩程度好转，边缘清晰，病变程度较模型组轻，胰岛数目及胰岛内分泌细胞数目均增加。综上所述，牛蒡根提取物 BP1 可明显改善胰腺的病理损伤。

2.9 牛蒡根提取物 BP1 对糖尿病大鼠胰岛素的影响

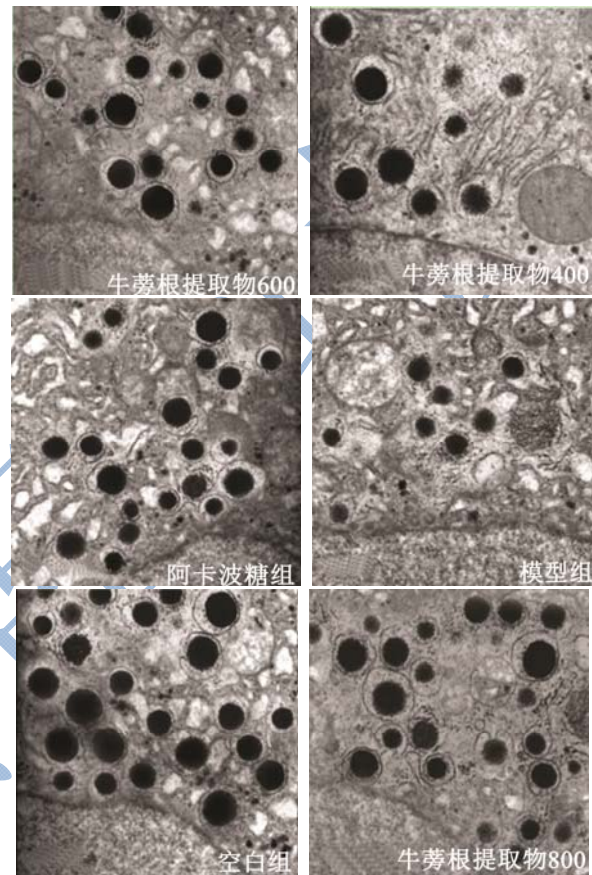


图9 牛蒡根提取物BP1对糖尿病大鼠胰岛素的影响

Fig.9 Effects of burdock root extract BP1 on the insulin of diabetic rats

通过透射电镜结果表明，模型组糖尿病大鼠胰岛内 β 细胞中胰岛素分泌颗粒与空白对照组相比明显减少，牛蒡根提取物 BP1 600 mg/kg、牛蒡根提取物 BP1 800 mg/kg 组及阿卡波糖组均可以显著增加胰岛 β 细胞中胰岛素分泌颗粒。结果表明牛蒡根提取物 BP1 可以在一定程度上改变胰岛 β 细胞中胰岛素分泌颗粒的数量。

3 结论

3.1 Rosalia 等^[28]研究表明，牛蒡子、牛蒡根、牛蒡叶的体积分数 70%酒精提取物均具有抗氧化的作用。本文通过检测糖尿病大鼠血清中 MDA 及 SOD 的含量，表明牛蒡根提取物组 BP1 MDA 含量与模型组具有显著性差异 ($p < 0.05$)，SOD 酶活性高于模型组

($p<0.05$); 通过 HE 染色发现牛蒡根提取物组肾脏及胰腺组织细胞形态要好于模型组, 氧化损伤程度比较低, 我们分析牛蒡根提取物 BP1 提高了细胞抗氧化能力, 减少了细胞的氧化损伤; 另外, 我们检测了促炎症因子 IL-18 和 TNF- α 基因表达情况。qRT-PCR 结果表明阿卡波糖组与牛蒡根提取物组 IL-18、肿瘤坏死因子 TNF- α 的表达水平明显下调, 降低了糖尿病大鼠的肾脏细胞损伤情况。

3.2 为了研究牛蒡根提取物 BP1 对糖尿病的治疗作用, 本文分别对 wistar 糖尿病模型大鼠灌喂阿卡波糖 200 mg/kg、生理盐水 0.9%、牛蒡根提取物 400 mg/kg、600 mg/kg 及 800 mg/kg 处理, 实验数据表明, 牛蒡根提取物组糖尿病大鼠的死亡率显著低于模型组大鼠 ($p<0.05$); 灌胃期间, 牛蒡根提取物可以在一定程度上对大鼠的体重有维持并恢复的作用 ($p<0.05$); 灌胃处理 8 周后, 牛蒡根提取物组对糖尿病大鼠的空腹血糖具有显著降低的效果 ($p<0.05$); 同时, 我们检测了牛蒡根提取物对血清甘油三酯及胆固醇是否有降低的作用, 结果表明, 牛蒡根提取物 BP1 可以显著降低血清中 TC 与 TG 的含量, 具有调节血脂的作用 ($p<0.05$); 结果分析表明, 牛蒡根提取物 BP1 提高了细胞抗氧化能力, 减少了细胞的氧化损伤, 抑制促炎症因子 IL-18 和 TNF- α 的表达, 对胰腺和肾脏有一定的保护作用, 并在一定程度上改善了胰岛素的分泌情况, 从而改善糖尿病鼠的高血糖症状, 对开发抗糖尿病的中药制剂奠定了理论基础。

参考文献

- [1] Yang W Y, Lu J M, Weng J P, et al. Prevalence of Diabetes among men and women in China [J]. *N Engl J Med.*, 2010, 362(25): 1090-1101
- [2] 陈迁. 糖尿病医疗数据处理及药物利用研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2014
CHEN Qian. The study on diabetes medical data Processing and drug utilization [D]. Shanghai: The Second Military Medical University, 2014
- [3] Tahrani A A, PiyaMK, Kennedy A, et al. Glycaemic control in type 2 diabetes: targets and new therapies [J]. *Pharmacol Ther.* 2010, 125(2): 328-361
- [4] Zhu T P, Ma J, Zhang Z. Association between retinal neuronal degeneration and visual function impairment in type 2 diabetic patients without diabetic retinopathy [J]. *Science China*, 2015, 58(6): 550-555
- [5] 赵娜, 马维红, 苏赢, 等. 牛蒡根水提物对高血压大鼠血管内皮损伤的保护作用[J]. *天津医药*, 2015, 43(1): 42-45
ZHAO Na, MA Wei-hong, SU Ying, et al. Protective effect of aqueous extract of arctium lappa root on vascular endothelial cell injury of hypertensive rats [J]. *Tianjin Med J*, 2015, 43(1): 42-45
- [6] 付元元, 赵语. 牛蒡子苷对糖尿病微血管病变的作用机制研究进展[J]. *重庆医学*, 2014, 21: 2813-2815
FU Yuan-yuan, ZHAO Yu. Progress in the mechanism of arctiin on diabetic microangiopathy [J]. *Chongqing Medicine*, 2014, 21: 2813-2815
- [7] 刘长山, 李萍, 王秀军, 等. 牛蒡颗粒剂对糖尿病大鼠氧化应激、细胞凋亡的影响及糖尿病心肌病变的防治[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(3): 723-725
LIU Chang-shan, LI Ping, WANG Xiu-jun, et al. Effect of burdock granules on oxidative stress and apoptosis in diabetic rats and prevention and treatment of diabetic cardiomyopathy [J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2014, 34(3): 723-725
- [8] 王巍巍, 陈以平, 黄芪, 牛蒡子不同配伍对糖尿病大鼠糖脂代谢及肾脏病变的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2008, 15(9): 31-33
WANG Wei-wei, CHEN Yi-ping. Effects of compatibility of astragalus and arctium on glycolipin metabolism and renal lesion in diabetic rats [J]. *Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine*, 2008, 15(9): 31-33
- [9] 史晓虎. 通过抑制微炎症, 干预糖尿病肾病的分子机制初探[D]. 北京: 北京协和医学院, 2014
SHI Xiao-hu. New treatment strategy on Diabetic kidney disease by targeting to inflammation [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2014
- [10] 陈天华. Notch1 与 TLR4 信号通路在糖尿病神经病变发病机制中的相互作用[D]. 济南: 山东大学, 2016
CHEN Tian-hua. The interaction of Notch1 and TLR4 signaling pathways in diabetic neuropathy [D]. Jinan: Shandong University, 2016
- [11] 刘长山, 李萍, 王秀军. 牛蒡颗粒剂对糖尿病大鼠氧化应激、细胞凋亡的影响及糖尿病心肌病变的防治[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(3): 723-725
LIU Chang-shan, LI Ping, WANG Xiu-jun, et al. Effect of burdock granules on oxidative stress and apoptosis in diabetic rats and prevention and treatment of diabetic cardiomyopathy [J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2014, 34(3): 723-725
- [12] 胡喜兰, 许瑞波, 陈宇, 等. 牛蒡叶多糖的提取及生物活性研究[J]. *食品科学*, 2013, 34(2): 78-82
HU Xi-lan, XU Rui-bo, CHEN Yu, et al. Extraction and biological activity of polysaccharides from of burdock leaves [J]. *Food Science*, 2013, 34(2): 78-82

- [13] Li J Y, Huang G Y, et al. Study on traditional Chinese medicine treatment effect streptozotocin induced diabetic mouse model [J]. J Prati diabetol, 2012, 8(1): 18-20
- [14] Cao X, Cao J F, Chen K S. Advances in pharmacological effects of *Arctium lappa* L. [J]. Chin J Mod. Appl. Pharm., 2012, 29(11): 975-979
- [15] Chan Y S, Cheng L N, Wu J H, et al. A review of the pharmacological effects of *Arctium lappa* (burdock) [J]. Inflammopharmacology, 2011, 19(5): 245-254
- [16] Chen S X, Chen K S. Research advance in chemical constituents and pharmacological activities of burdock root [J]. Food and Drug, 2010, 12(7): 281-285
- [17] 贺菊萍,潘迎捷,赵勇,等.牛蒡提取物对四氯化碳诱导肝损伤小鼠的保护作用[J].现代食品科技,2014,11:6-11
HE Ju-ping, PAN Ying-jie, ZHAO Yong, et al. Hepatoprotective effect of burdock extracts against carbon tetrachloride-induced liver damage in mice [J]. Modern Food Science and Technology, 2014, 11: 6-11
- [18] 胡喜兰,许瑞波,陈宇,等.牛蒡叶多糖的提取及生物活性研究[J].食品科学,2013,2:78-82
HU Xi-lan, XU Rui-bo, CHEN Yu, et al. Extraction and biological activity of polysaccharides from of burdock leaves [J]. Food Science, 2013, 2: 78-82
- [19] 刘长山,李萍,王秀军,等.牛蒡颗粒剂对糖尿病大鼠氧化应激、细胞凋亡的影响及糖尿病心肌病变的防治[J].中国老年学杂志,2014,34(3):723-725
LIU Chang-shan, LI ping, WANG Xiu-jun, et al. Effect of burdock granules on oxidative stress and apoptosis in diabetic rats and prevention and treatment of diabetic cardiomyopathy [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2014, 34(3): 723-725
- [20] 赵娜,马维红,苏赢,等.牛蒡根水提物对高血压大鼠血管内皮损伤的保护作用[J].天津医药,2015,1:42-45
ZHAO Na, MA Wei-hong, SU Ying, et al. Protective effect of aqueous extract of *Arctium lappa* root on vascular endothelial cell injury of hypertensive rats [J]. Tianjin Med J, 2015, 1: 42-45
- [21] 苏勤勇,李晓梅,姚景春,等.牛蒡子苷元对大鼠脑胶质瘤的作用及初步作用机制探讨[J].中国药理学通报,2015,6:805-809
SU Qin-yong, LI Xiao-mei, YAO Jing-chun, et al. Effect of arctigenin on glioma in rats and its primary mechanism of action [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2015, 6: 805-809
- [22] 朱琳琳.中医药治疗糖尿病研究进展[D].北京:北京中医药大学,2013
ZHU Lin-lin. Research progress of traditional Chinese medicine in treating diabetes [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2013
- [23] 付元元,赵语.牛蒡子苷对糖尿病微血管病变的作用机制研究[J].重庆医学,2014,21:2813-2815
FU Yuan-yuan, ZHAO Yu. Progress in the mechanism of arctiin on diabetic microangiopathy [J]. Chongqing Medicine, 2014, 21: 2813-2815
- [24] Wang J J, Liu W, Zhu J. Hypoglycemic activity of a polysaccharide from the roots of *Arctium lappa* L [J]. J Chin Pharm Univ, 2013, 44(5): 455-459
- [25] 郝林华,陈磊,仲娜,等.牛蒡寡糖的分离纯化及结构研究[J].高等学校化学学报, 2005,26(7):1242-1247
HAO Lin-hua, CHEN Lei, ZHONG Na, et al. Isolation, purification and structure study of burdock oligosaccharides [J]. Chemical Journal of Chinese Universities, 2005, 26(7): 1242-1247
- [26] Sun Y. The mechanism research of mir-451 regulates diabetic nephropathy via miR-451/NF-kappaB signaling pathway in mice [D]. Chongqing Medical University, 2016
- [27] Song Z J, Zhang C F. Enhanced immunity and antioxidant effects of burdock polysaccharide on immunocompromised mice [J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2016, 28(5): 25-27
- [28] Rosalia F, Giulia G, Monica G, et al. Metabolic profile of the bioactive compounds of burdock (*Arctium lappa*) seeds, roots and leaves [J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2010, 51(2): 399-404