

Research Progress for Gastrodin in Prevention and Treatment of Diabetes and Its Complications

Cheng Chen

Medical College of Yangzhou University, Yangzhou Jiangsu
Email: bainiandeshu@163.com

Received: Feb. 7th, 2020; accepted: Mar. 5th, 2020; published: Mar. 17th, 2020

Abstract

Gastrodin is the main active constituent in precious Chinese medicine Tianma. In recent years, it has been found to be effective in treating type II diabetes and its complications. The mechanisms of gastrodin in preventing and treating diabetes mainly include lowering blood sugar, reducing blood lipid, improving insulin resistance, anti-oxidative stress and anti-inflammation. In addition, gastrodin can also prevent and treat diabetic cardiovascular and cerebrovascular complications, diabetic peripheral neuropathy, diabetic retinopathy, diabetic foot, diabetic nephropathy, nonalcoholic fatty liver disease, etc. Now the related effects and mechanisms of gastrodin in preventing and treating type II diabetes and its complications are reviewed.

Keywords

Gastrodin, Type II Diabetes, Diabetic Complications

天麻素防治糖尿病及其并发症的研究进展

陈 成

扬州大学医学院, 江苏 扬州
Email: bainiandeshu@163.com

收稿日期: 2020年2月7日; 录用日期: 2020年3月5日; 发布日期: 2020年3月17日

摘 要

天麻素是名贵中药材天麻的主要活性成分, 近年来发现它对II型糖尿病及其并发症具有疗效。天麻素防

治糖尿病的机制主要有降血糖、降血脂、改善胰岛素抵抗、抗氧化应激和抗炎。除此以外，天麻素还能防治糖尿病心脑血管并发症、糖尿病周围神经病变，糖尿病视网膜病变、糖尿病足、糖尿病肾病、非酒精性脂肪性肝病等。现对天麻素防治II型糖尿病及其并发症的相关作用和机制展开综述。

关键词

天麻素，II型糖尿病，糖尿病并发症

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

II型糖尿病是我国糖尿病中最常见的类型，大约占有所有糖尿病的90%左右。2013年全国调查中II型糖尿病患病率为10.4%，并且患病率呈现逐年上升趋势[1]。该病多发于中老年人，不过近年来有年轻化趋势，发病原因与肥胖[2]、饮食结构不当、缺乏运动密切相关，这些病因导致胰岛素抵抗或胰岛素分泌不足，从而出现“三多一少”的典型症状，即多饮，多食，多尿，体重减少。如果糖、脂肪和蛋白质代谢长期得不到有效的控制，将会导致各种严重的并发症。

天麻是一种兰科多年生草本植物，主要产于我国，全株不含绿叶，专从侵入体内的蜜环菌菌丝中取得营养。其干燥块茎亦称天麻，早在两千多年前就已入药，是一味常用却比较名贵的中药材，主治惊痫抽搐，眩晕，头痛，肢体麻木，手足不遂等。天麻素(gastrodin)是天麻提取物中主要活性成分，又称天麻苷，现已制成片剂、胶囊、注射液用于临床，常用于治疗椎-基底动脉供血不足、血管神经性头痛和眩晕症等疾病，近年来发现天麻素对糖尿病及其并发症具有疗效。本文将围绕天麻素对糖尿病及其并发症的治疗作用，结合相关研究进行综述，以助于进一步对天麻素的研究。

2. 天麻素的生物合成

天麻素的化学式为4-羟甲基苯基- β -D-吡喃葡萄糖苷，其含量是评价天麻质量的首要指标。从植物天麻中提取天麻素，产量有限且价格昂贵，而通过化学合成天麻素又存在原材料需求大、能耗大和污染大的问题，相对而言，生物合成天麻素弊端较少，实际应用前景巨大。有人利用重组大肠杆菌或重组黄绿蜜环菌以葡萄糖为原料生成天麻素，虽然过去存在产量不高的问题，但葡萄糖转化率正在随着技术改进而升高。最近，钟贝芬等[3]构建了以芳烃化合物4-甲酚为原料生产天麻素的重组大肠杆菌，将环境污染生物降解途径成功应用于天麻素的生物合成，这不仅可以保护环境，还具有一定的产业化应用前景。

3. 天麻素对糖尿病的防治作用

3.1. 降血糖

在链脲佐菌素(STZ)建立的II型糖尿病小鼠模型中，天麻素可以改善小鼠多饮多食的症状，应用天麻素治疗7d后，小鼠血糖有下降趋势，在治疗14d后，天麻素组小鼠血糖与模型组相比已经明显降低，且降糖作用呈现剂量依赖性[4]。在KK-Ay小鼠模型中，各剂量天麻素均可明显降低空腹血糖、尿糖、糖化血红蛋白水平，且能显著增加肝糖原含量和糖耐量[5]，改善机体的高血糖和细胞内饥饿状态。张勇等[6]发现天麻素浓度依赖性地促进L6肌管的基础糖消耗，并能显著增加胰岛素刺激的糖消耗，即使在胰

胰岛素抵抗状态下,浓度为 500 $\mu\text{mol/L}$ 的天麻素仍能有效促进细胞糖消耗,且并不干扰细胞糖酵解和 ATP 的产生。研究显示,天麻素的降糖机制可能包括:促进骨骼肌对葡萄糖的摄取和利用,上调 GLUT4 蛋白的表达,激活 AMPK 和 Akt 通路;改善胰岛素抵抗;保护胰岛细胞,促进胰岛素分泌;增加肝糖原的合成;增强胰岛素的作用等。

3.2. 降血脂

Min 等[7]发现,天麻素可以改善睾酮缺乏模型大鼠的胆固醇代谢紊乱,以剂量依赖性的方式阻止 HDL 水平的下降,并降低 LDL-C 和 TG 的水平。在 STZ 诱导的糖尿病小鼠模型中,各剂量天麻素均可降低小鼠血清中 TC 和 TG 浓度,其中低剂量的天麻素降低 TC 的作用最显著,中剂量的天麻素降低 TG 的作用最显著[4]。许晓龙选取 68 例高脂血症患者作为实验对象,在常规治疗基础上采用天麻素缓释片治疗,天麻素组治疗总有效率达 44%,对 TC、TG、LDL-C 的控制有效率均超过 50%,其中对 TC 的控制有效率高达 68%,患者血脂水平较治疗前明显降低[8]。目前对于天麻素影响脂肪合成与分解代谢的具体作用机制尚不明确。

3.3. 改善胰岛素抵抗

在 KK-Ay 小鼠模型实验中,胰岛素治疗 8 周能剂量依赖性地减轻小鼠的高胰岛素血症,而且胰岛素耐量实验(ITT)结果显示,相较于未治疗组小鼠在注射胰岛素后血糖基本没降低的情况,各剂量天麻素治疗组小鼠在注射胰岛素后血糖均出现下降,并在 60 min 后达到最低值,说明天麻素可以恢复小鼠的胰岛素敏感性[5]。黄河祥[9]认为同型半胱氨酸(Hcy)能抑制胰岛素抑制糖异生的作用,并通过动物实验证明 Hcy 能促进胰岛素抵抗的发生。白永等[10]发现天麻素能增加胰岛素抵抗模型大鼠中胱硫醚合成酶(CBS)的表达,而转化 Hcy 最主要的酶是 CBS,天麻素能降低血浆 Hcy 的含量,从而降低血浆胰岛素水平,改善胰岛素抵抗状态。这些研究说明天麻素降低血浆 Hcy 的含量与其增加胰岛素的敏感性密切相关。

3.4. 抗氧化应激

糖尿病的高血糖和高游离脂肪酸状态,会导致体内氧化与抗氧化作用失衡,细胞趋向于过氧化状态,产生过多的 ROS 和 RNS,并激活炎性介质,引起氧化应激。氧化应激会诱发胰岛素抵抗,损伤组织细胞包括胰岛 β 细胞,还会加速动脉粥样硬化。韩磊等[4]通过实验证明糖尿病使小鼠的抗氧化能力下降,而天麻素可以提高超氧化物歧化酶(SOD)的活性,降低血浆中丙二醛(MDA)的浓度。乔爱敏等[11]用高糖诱导人脐静脉内皮细胞建立氧化应激模型,发现天麻素通过提高抗氧化酶活性,降低脂质过氧化产物与细胞内活性氧水平,从而抑制高糖状态下细胞的氧化应激,其机制与天麻素降低细胞 NF- κ B 基因的表达密切相关。Hongbin 等[12]证明了天麻素通过降低 ROS 和 MDA 含量来减轻 H_2O_2 诱导所致肝窦内皮细胞的氧化应激,其保护机制与天麻素通过 P38 MAPK 上调 Nrf2 和诱导血红素氧合酶-1 (HO-1)有关。在心肌氧化应激损伤模型中,天麻素能抑制线粒体通透性转换孔(mPTP)的开放,阻止线粒体膜通透性升高,减少凋亡因子 CytC 的释放以及 caspase-3 的激活,阻断细胞凋亡的进程[13]。

随着糖尿病的病程进展,在胰岛素抵抗的同时,体内氧化应激指标升高,氧化应激可直接损伤胰岛 β 细胞,促进其凋亡,胰岛细胞分泌功能进行性下降,进而出现胰岛素分泌不足的状况。张磊等[14]通过葡萄糖激发实验发现高浓度葡萄糖刺激能损伤大鼠胰岛素瘤细胞(INS-1),减少胰岛素的分泌量;而天麻素能增强 STZ 损伤的 INS-1 细胞的活力,促进其分泌胰岛素,说明天麻素能保护和修复胰岛 β 细胞,恢复其活力和胰岛素分泌功能。另外,天麻素明显减轻 KK-Ay 小鼠胰岛细胞的病理学改变,使受损胰岛形态学恢复[5]。其保护胰岛细胞的作用机制与天麻素增强胰岛细胞对氧自由基的清除能力有关。

3.5. 抗炎

有资料显示,炎症与 II 型糖尿病的胰岛素抵抗密切相关,炎症因子能参与胰岛素信号转导干扰其信号转导,也可与氧化应激反应过程相互作用加重胰岛素抵抗[15]。冯宇等[16]发现天麻素能抑制炎症所致的小鼠耳廓肿胀和肉芽肿,其中低剂量的抗炎效果较好。在脂多糖诱导的 mrc-5 细胞(人胚肺细胞)炎症损伤模型中,天麻素通过上调 miR-103 的表达和抑制 p38/JNK/NF- κ B 通路来抑制细胞凋亡和促炎细胞因子 TNF- α 等的释放[17]。孟德姣等[18]证明,天麻素通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路的激活,从而抑制小胶质细胞介导的神经炎症反应。有实验表明,晚期糖基化终末产物(AGEs)能上调神经小胶质细胞 IL-1 β 和 I6 的表达,而天麻素能抑制 AGEs 对神经小胶质细胞 I-1 β 和 I6 的诱导作用[19]。

4. 天麻素对糖尿病并发症的防治作用

4.1. 心脑血管并发症

陈湖海等[20]应用天麻素治疗冠心病心绞痛患者 80 例,治疗总有效率高达 92.5%,天麻素能显著降低患者心绞痛的发作频率和持续时间。在天麻素治疗 II 型糖尿病合并短暂性脑缺血的临床观察中,应用天麻素注射液能防止血管痉挛,调节微循环,控制短暂性脑缺血的发作,从而预防脑卒中[21]。黄静漪[22]用天麻素注射液治疗 II 型糖尿病合并脑梗塞患者,能减轻脑神经炎症反应,明显改善患者脑神经功能。大量临床观察表明,天麻素对糖尿病心脑血管并发症具有防治作用,其作用机制与以下几个方面有关。

4.1.1. 降压

谢远龙等[23]观察到,天麻素能舒张离体大鼠的胸主动脉环,其机制可能是通过抑制动脉平滑肌肌浆网上的肌醇 1,4,5 三磷酸受体,减少肌浆网钙的释放。Shuo 等[24]通过实验证明,天麻素通过 PKA 信号通路激活血管平滑肌的 ATP 依赖性钾通道(KATP),大量钾外流引起膜超极化,从而引起血管舒张。陈湖海等[25]研究发现,天麻素能降低高血压大鼠的收缩压,还能降低血浆 ET-1 含量,升高血浆 NO 含量,从而舒张血管,并能防止内皮细胞脂质过氧化损伤。在高血压大鼠模型中,天麻素治疗 4 周能降低收缩压、血清血管紧张素 II 和醛固酮含量,并减少心肌细胞对血管紧张素 1 型受体(AT1R)和过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ),从而抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统来降低血压[26]。

4.1.2. 抗动脉粥样硬化

缺血性心脑血管病的重要病理学基础是动脉粥样硬化。有资料显示,天麻素能增加中央及外周动脉血管顺应性,降低外周血管阻力。许晓龙[8]认为,天麻素能降低体内血脂水平,并能抑制脂质在主动脉根部的沉积,具有抗早期动脉粥样硬化的作用。Yang Liu 等[27]通过实验认为,天麻素能与人纤维蛋白原发生相互作用,降低血浆中纤维蛋白原含量,有效抑制血凝块的形成,明显延长凝血时间,从而降低血栓形成的风险。朱丽华等[28]发现血小板衍生生长因子-BB (PDGF-BB)能诱导大量 VSMC (血管平滑肌细胞)发生迁移,而天麻素能抑制 PDGF-BB 诱导的 VSMC 迁移,从而干预 VSMC 从中膜向内膜的迁移,防止纤维帽的产生。Jiang 等[29]得出结论,天麻素能抑制血管损伤后 PDGF-BB 诱导的血管平滑肌的增殖,减轻血管新生内膜增生。天麻素能抑制 OX-LDL 诱导的牛主动脉内皮细胞对 HL-60 细胞的黏附,降低黏附因子的表达[30],说明天麻素能抑制单核细胞迁入血管内膜,阻止巨噬细胞源性泡沫细胞的生成。另有研究表明,天麻素能改善动脉压力感受性反射的敏感性,维持动脉血压的稳定[31]。

4.1.3. 抗缺血再灌注损伤

治疗缺血性心脑血管并发症时,通过介入手术等方式恢复缺血组织的血供是必要的,缺血再灌注损伤不可避免,而天麻素能够减轻缺血再灌注损伤。在脑缺血缺氧大鼠模型中,天麻素通过 STAT3 信号通

路降低星形胶质细胞 NLRP3 和 NLRP4 炎性小体的表达[32]。在大鼠脑缺血再灌注模型中, 天麻素预处理能够减少脑梗死面积, 改善神经功能, 并减轻损伤程度[33]。在小鼠心脏缺氧再灌注损伤模型中, 天麻素预处理能减少心肌梗死的面积及心肌细胞凋亡, 减轻炎性细胞的浸润, 增加毛细血管的生成[34]。该作用机制与天麻素抗炎和抗氧化应激有关。

糖尿病并发心脑血管疾病时, 细胞的自噬功能失衡, 自噬的过度抑制或过度激活均会对机体造成不利影响, 而天麻素能调节缺血再灌注损伤前后心肌细胞的自噬。在小鼠缺血前通过天麻素预处理能通过促进自噬通量减少心肌梗死的面积, 从而减轻缺血再灌注损伤[35]。而对于已受到缺血再灌注损伤的大鼠心肌细胞, 天麻素则通过 PI3K-Akt 通路的 mTOR 信号降低细胞自噬水平[36]。

4.1.4. 保护中枢神经

有实验表明, 天麻素能抑制 db/db 小鼠海马体内质网应激和 NLRP3 炎症小体的激活, 从而改善 db/db 小鼠的认知功能障碍和抑郁样行为[37]。糖尿病所致代谢紊乱会促进阿尔茨海默病等神经退行性疾病的发生, 而天麻素能抑制 β -淀粉样蛋白在脑内的沉淀, 并抑制谷氨酸等递质的神经毒性作用, 促进神经发生, 改善学习记忆障碍和运动障碍, 从而延缓糖尿病脑病的进程[38] [39]。

除上述作用外, 天麻素还能抑制心肌肥厚与纤维化[40]。

4.2. 糖尿病周围神经病变

糖尿病周围神经病变(DPN)是 II 型糖尿病最常见的慢性并发症, 以周围神经功能障碍为表现, 约 50% 的糖尿病患者可出现周围神经明显损害的症状, 20% 的 2 型糖尿病患者出现糖尿病症状时就有 DPN [41]。在机体高血糖状态下, DPN 的发病机制与 Maillard 反应、多元醇通路的异常激活、氧化应激、炎症反应等的直接作用有关[42]。许多临床观察发现, 天麻素单独应用或与其它药物联合治疗, 可以减轻糖尿病人的四肢麻木、疼痛和针刺感, 说明天麻素对糖尿病性周围神经病变有很好的临床疗效[43] [44] [45]。有实验表明, 天麻素能增大蟾蜍离体坐骨神经干动作电位的幅度, 并增加兴奋传导的速度, 提示一定的神经保护作用[46]。在天麻素影响兔在体坐骨神经损伤的实验中, 天麻素能恢复神经的完整性, 提高神经的传导速度, 增加再生髓鞘的数量, 并避免神经瘤的产生, 表明天麻素能有效促进周围神经的再生修复[47]。在体外 H_2O_2 诱导的 SH-SY5Y 神经细胞受损模型中, 天麻素通过 Nrf2 信号通路发挥抗氧化应激和抗炎作用, 从而减少神经细胞的凋亡[48]。在体外培养的雪旺细胞模型中, 持续应用浓度为 0.05 mg/ml 的天麻素, 能提高雪旺细胞的增殖分化, 促进其分泌神经生长因子[49]。

糖尿病周围神经痛, 属于慢性神经病理性痛, 是糖尿病周围神经病变最明显的症状。天麻素可以在一定程度上缓解该疼痛, 其镇痛机制可能与以下几个方面有关: 通过抑制电压门控的离子通道和酸敏感离子通道从而抑制背根节(DRG)神经节外周伤害感受器的超兴奋状态; 抑制脊髓背角初级传入突触传递的效能[50]; 促进脑源性神经营养因子的分泌; 抗炎作用等。

4.3. 糖尿病性视网膜病变

4.3.1. 对视网膜神经节细胞(RGC)的保护作用

在杨晓春等[51]建立的 II 型糖尿病大鼠模型中, 糖尿病大鼠的 RGC 较正常大鼠明显减少, 严重影响视功能, 而应用天麻素后受损的 RGC 明显减少, 说明天麻可以减轻糖尿病对视网膜神经节细胞的损伤。

小胶质细胞过度活化是糖尿病性视网膜病变的重要因素[52]。天麻素可抑制视网膜小胶质细胞的活化, 同时减少小胶质细胞对 TNF- α 和 iNOS 的表达和 p38MAPK 磷酸化, 从而减轻神经炎症, 明显减少 RGCs 的凋亡[53]。

4.3.2. 对视网膜血管内皮细胞的保护作用

糖尿病对视网膜血管内皮细胞的持续损伤,会引起视网膜微血管硬化内皮细胞异常增殖和新生血管形成,从而导致糖尿病性视网膜病变。Tong-He Zhang 等[54]证明天麻素能改善高糖对人视网膜内皮细胞(HRECs)活力的抑制作用,对抗高糖诱导的氧化应激介导的 HRECs 凋亡,其作用可能是通过 SIRT 1/TLR 4/NF- κ Bp 65 信号通路发挥的,说明天麻素可以提高 HRECs 的抗氧化损伤的能力。

4.4. 糖尿病足

糖尿病足是由于糖尿病下肢血管和神经病变,加上细菌感染,所导致足部软组织的溃疡和骨关节的畸形。张英泽等[55]使用天麻素注射液穴位注射治疗糖尿病足 78 例,总有效率为 97.43%,表明天麻素对糖尿病足有较好的临床疗效。其机制除了抗血管硬化和保护周围神经,还可能与天麻素增强机体的免疫功能、减轻炎症、抑制骨的异常重建相关。糖尿病人由于免疫功能障碍,加上高血糖状态,一旦足部出现伤口常会引起细菌大量感染,导致溃疡与坏疽。冯宇等[16]通过实验证明天麻素在一定程度上促进了淋巴细胞的增殖,并显著增强了 NK 细胞的吞噬能力,说明天麻素具有很好的免疫调节功能。在大鼠皮肤创面模型中,天麻素能明显缩小伤口面积,增多创面毛细血管的生成[56],说明天麻素能够促进皮肤创面愈合,从而抑制细菌对足部伤口的感染。

糖尿病足病后期会出现 charcot 关节病,引起足、踝关节的炎症,常伴随骨量减少和新骨形成,是导致足部畸形的原因之一[57]。Jian Chen 等[58]发现天麻素能抑制 IL-1 β 诱导的软骨细胞凋亡,并减少炎症介质(IL-6、TNF- α)的产生从而减轻骨关节的炎症。Feng Zhou 等[59]通过实验研究得出,天麻素通过下调 NFATc1 信号通路抑制破骨细胞前体的迁移和分化,从而抑制骨吸收,防止骨的异常重建,并且还有抗骨质疏松的作用。

4.5. 糖尿病肾病

糖尿病肾病(DKD)是 II 型糖尿病主要的微血管并发症之一,其发病机制与糖代谢紊乱、炎症反应、氧化应激、内质网应激、自噬等相关,目前 DKD 已成为终末期肾脏病的第二位原因。抑制 RAS 已被证明是减缓 DKD 进展最有效的单一疗法[60],天麻被证实能够抑制 RAS [27],并且天麻具有降糖降压功能,能延缓糖尿病肾病的进展。

糖尿病肾病最特征性的是糖尿病肾小球硬化症。张勇等[5]首次报道了天麻素对 DKD 的改善作用,对患有严重肾小球硬化症的 KK-Ay 小鼠应用天麻素 8 周,小鼠的肾脏形态学得到明显改善,肾小球硬化程度下降,肾组织中晚期糖基化终末产物和 TG 含量明显减少,血清肌酐水平明显下降,尿量恢复正常,尿蛋白明显减少,肾脏功能基本上恢复正常。

天麻素防治 DKD 的作用机制可能为改善糖代谢紊乱,抑制 Maillard 反应,抗炎,调控细胞内自噬功能,抗氧化应激和抗内质网应激等。

4.6. 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)

最新的“多重打击”学说认为,NAFLD 与 II 型糖尿病密切相关[61]。在体外实验中,天麻素可明显抑制油酸诱导的 HL-7702 细胞脂肪聚积并降低细胞内 TG 含量[62]。在高胆固醇饲料诱导的 NAFLD 斑马鱼幼体模型中[63],天麻素具有调脂、抗氧化和抗炎的作用。曲丽丽[64]对 C57BL/6j 小鼠给予高脂饲料建立 NAFLD 模型,应用天麻素作为预防性给药,发现天麻素具有降血糖、降血脂和缓解胰岛素抵抗的作用,并能增加肝脏对脂肪酸的代谢,还显著下调小鼠肝脏中促炎细胞因子 TNF- α , IL-6, COX-2 等的表达;她还在 NFALD 大鼠模型中应用天麻素作为治疗性给药,发现血清中 AST 和 ALT 水平明显下降,肝脏中 TG 含量降低,肝脏功能得到改善。天麻素改善 NAFLD 的作用与其激活 AMPK/Nrf 2 通路有关[65]。

5. 小结及展望

综上所述,天麻素具有降糖、降脂、改善胰岛素抵抗、抗氧化应激和抗炎等作用,对治疗糖尿病及其并发症具有一定的疗效。

天麻素被公认毒性小和不良反应少,在天麻素治疗妊娠期偏头痛患者的临床研究中,应用天麻素未引起妊娠期不良症状,且未增加新生儿畸形及其它不良妊娠结局[66],从侧面显示了天麻素治疗妊娠期患者的安全性,提示了天麻素用于治疗妊娠糖尿病的可能性。有实验显示,50 mg/kg的天麻素改善糖代谢和胰岛素抵抗的效果与200 mg/kg的二甲双胍(Met)相当[5],而且它的生物利用度高并且不影响肝药酶的活性,天麻素未来有望成为新型的口服降糖药。天麻素及其它天麻提取物的潜在医疗价值值得进一步的研究。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [2] 童国相, 王莎, 高国应, 等. 肥胖患者血清 Apelin 水平与血糖、血脂和胰岛素抵抗的相关性分析[J]. 临床误诊误治, 2019, 32(3): 90-93.
- [3] 钟贝芬, 杜磊, 李众, 等. 基于细胞色素 P450 单加氧酶介导的 4-甲酚氧化降解途径的天麻素生物合成[J]. 湖南师范大学自然科学学报, 2018(4): 33-40.
- [4] 韩磊, 乔爱敏, 刘青. 天麻素的抗糖尿病作用实验[J]. 华侨大学学报(自然科学版), 2013, 34(6): 682-686.
- [5] 张勇, 武燕彬, 孔维佳. 天麻素在 KK-Ay 小鼠中抗糖尿病作用的实验研究[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(7): 917-924.
- [6] 张勇, 孔维佳. 天麻素在 L6 肌管中促进葡萄糖消耗的作用和机制研究[J]. 中国医药导报, 2019, 16(4): 22-25.
- [7] Kim, M.J., et al. (2017) *Gastrodia elata* Blume Rhizome Aqueous Extract Improves Arterial Thrombosis, Dyslipidemia, and Insulin Response in Testosterone-Deficient Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017, Article ID: 2848570. <https://doi.org/10.1155/2017/2848570>
- [8] 许晓龙. 天麻素调脂及抗早期动脉粥样硬化的临床及实验研究[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 湖北中医药大学, 2015.
- [9] 黄河祥. 2 型糖尿病肾病患者同型半胱氨酸水平与胰岛素抵抗的关系探讨[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(19): 3339-3340.
- [10] 白永, 范晓明, 郭家智, 等. 天麻素对胰岛素抵抗模型中 CBS 表达的影响[J]. 昆明医科大学学报, 2014, 35(4): 6-9.
- [11] 乔爱敏, 栗俞程, 刘珍伶, 等. 天麻素对高糖诱导的人脐静脉内皮细胞氧化应激的影响[J]. 中草药, 2013, 44(15): 2118-2123.
- [12] Zhang, H., et al. (2018) Gastrodin Induced HO-1 and Nrf2 Up-Regulation to Alleviate H₂O₂-Induced Oxidative Stress in Mouse Liver Sinusoidal Endothelial Cells through p38 MAPK Phosphorylation. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 51, e7439. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20187439>
- [13] 韩学超, 徐菁蔓, 徐森, 等. 线粒体通透性转换孔在天麻素抗心肌细胞氧化应激损伤中的作用[J]. 南方医科大学学报, 2018, 38(11): 36-41.
- [14] 张磊, 陈红梅, 李汛, 等. 天麻素对 STZ 损伤 INS-1 细胞的保护和修复作用[J]. 中华内分泌外科杂志, 2011, 5(4): 222-224.
- [15] 魏伊秋, 李满, 余佳. 慢性炎症与胰岛素抵抗机制关系的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(3): 196-201.
- [16] 冯宇, 章海锋, 傅明亮, 等. 黄绿蜜环菌生物合成的天麻素抗炎及免疫调节活性评价[J]. 中国食品学报, 2011, 11(7): 41-45.
- [17] Xi, Z.N., Qiao, Y.H., Wang, J.F., et al. (2019) Gastrodin Relieves Inflammation Injury Induced by Lipopolysaccharides in MRC-5 Cells by Up-Regulation of miR-103. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 24, 1451-1459. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14826>
- [18] 孟德姣, 黄玲, 何慧敏, 等. 天麻素抑制脂多糖诱导的 BV-2 小胶质细胞炎症反应及机制研究[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(6): 1020-1023.

- [19] 张媛元, 毛瑞阳, 杜晓红, 等. 天麻素对终末糖基化产物诱导神经小胶质细胞炎症因子表达的影响[J]. 中草药, 2011, 42(2): 330-334.
- [20] 陈湖海, 黄涛, 孙慧伶, 等. 天麻素治疗冠心病心绞痛临床效果[J]. 中国医药导报, 2016, 13(14): 126-128.
- [21] 王毓. 天麻素注射液治疗 2 型糖尿病合并短暂性脑缺血发作的临床观察与分析[J]. 糖尿病新世界, 2015(11): 36-37.
- [22] 黄静漪. 天麻素注射液治疗 2 型糖尿病合并脑梗塞患者的临床疗效[J]. 糖尿病新世界, 2019(3): 69-70.
- [23] Xie, Y.L., et al. (2015) Vasorelaxation Effect of Gastrodin on Isolated Thoracic Aorta Rings of Rats. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, **21**, 944-948. <https://doi.org/10.1007/s11655-015-2082-9>
- [24] Chen, S., Hao, X., Yu, L., et al. (2017) Gastrodin Causes Vasodilation by Activating K ATP Channels in Vascular Smooth Muscles via PKA-Dependent Signaling Pathway. *Journal of Receptor and Signal Transduction Research*, **37**, 1-7. <https://doi.org/10.3109/10799893.2015.1122041>
- [25] 陈湖海, 黄涛, 刘辉. 天麻素对高血压大鼠血压变化、血管保护作用及氧化应激反应机制研究[J]. 世界中医药, 2016(11): 2385-2388.
- [26] Liu, W., Wang, L.Y., Yu, J.H., et al. (2015) Gastrodin Reduces Blood Pressure by Intervening with RAAS and PPAR γ in SHR. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2015**, Article ID: 828427. <https://doi.org/10.1155/2015/828427>
- [27] Liu, Y., Tang, X.L., Pei, J.F., et al. (2010) Gastrodin Interaction with Human Fibrinogen: Anticoagulant Effects and Binding Studies. *Chemistry*, **12**, 7807-7815. <https://doi.org/10.1002/chem.200600549>
- [28] 朱丽华, 关红菁, 王朗, 等. 天麻素对血小板衍生生长因子-BB 诱导大鼠血管平滑肌细胞迁移的影响[J]. 国际脑血管病杂志, 2012, 20(3): 189-192.
- [29] Jiang, H. (2012) Gastrodin Inhibits Cell Proliferation in Vascular Smooth Muscle Cells and Attenuates Neointima Formation in Vivo. *International Journal of Molecular Medicine*, **30**, 1034-1040. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.1100>
- [30] 于滨, 桂冠, 杨欣, 等. 天麻素对 Ox-LDL 诱导牛主动脉内皮细胞黏附 HL-60 细胞的抑制作用[J]. 中国新药杂志, 2013(9): 40-44.
- [31] Sui, Y., Bian, L., Ai, Q., et al. (2019) Gastrodin Inhibits Inflammasome through the STAT3 Signal Pathways in TNA2 Astrocytes and Reactive Astrocytes in Experimentally Induced Cerebral Ischemia in Rats. *NeuroMolecular Medicine*, **21**, 275-286. <https://doi.org/10.1007/s12017-019-08544-8>
- [32] Liu, W., Su, B.-L., Wang, Z.S., et al. (2012) Gastrodin Improved Baroreflex Sensitivity and Increased Gamma-Amino Butyric Acid Content in Brains without Decreasing Blood Pressure in Spontaneously Hypertensive Rats. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **18**, 873-875. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2012.00381.x>
- [33] Li, S.P., et al. (2019) Gastrodin Pretreatment Alleviates Rat Brain Injury Caused by Cerebral Ischemic-Reperfusion. *Brain Research*, **1712**, 207-216. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.02.006>
- [34] Sun, W.J., Lu, H.Q., Lyu, L., et al. (2019) Gastrodin Ameliorates Microvascular Reperfusion Injury-Induced Pyroptosis by Regulating the NLRP3/Caspase-1 Pathway. *Journal of Physiology and Biochemistry*, **75**, 531-547. <https://doi.org/10.1007/s13105-019-00702-7>
- [35] Fu, S., Chen, L., Wu, Y., Tang, Y., et al. (2018) Gastrodin Pretreatment Alleviates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury through Promoting Autophagic Flux. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **503**, 2421-2428. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.06.171>
- [36] Li, X., Zhu, Q., Liu, Y., et al. (2017) Gastrodin Protects Myocardial Cells against Hypoxia/Reoxygenation Injury in Neonatal Rats by Inhibiting Cell Autophagy through the Activation of mTOR Signals in PI3K-Akt Pathway. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **70**, 259-267. <https://doi.org/10.1111/jphp.12838>
- [37] Ye, T.Y., Meng, X.B., Zhai, Y.D., et al. (2018) Gastrodin Ameliorates Cognitive Dysfunction in Diabetes Rat Model via the Suppression of Endoplasmic Reticulum Stress and NLRP3 Inflammasome Activation. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, 1346. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01346>
- [38] Qi, Y.-H., Zhu, R., Wang, Q., et al. (2019) Early Intervention with Gastrodin Reduces Striatal Neurotoxicity in Adult Rats with Experimentally-Induced Diabetes Mellitus. *Molecular Medicine Reports*, **19**, 3114-3122. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.9954>
- [39] Li, M. and Qian, S.M. (2016) Gastrodin Protects Neural Progenitor Cells against Amyloid β (1-42)-Induced Neurotoxicity and Improves Hippocampal Neurogenesis in Amyloid β (1-42)-Injected Mice. *Journal of Molecular Neuroscience*, **60**, 21-32. <https://doi.org/10.1007/s12031-016-0758-z>
- [40] Shu, C., Chen, C., Zhang, D.P., et al. (2012) Gastrodin Protects against Cardiac Hypertrophy and Fibrosis. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **359**, 9-16. <https://doi.org/10.1007/s11010-011-0992-1>

- [41] Stino, A.M. and Smith, A.G. (2017) Peripheral Neuropathy in Prediabetes and the Metabolic Syndrome. *Journal of Diabetes Investigation*, **8**, 646-655. <https://doi.org/10.1111/jdi.12650>
- [42] 袁玉松, 徐海林, 芦浩, 等. 糖尿病周围神经病变研究进展[J]. 中华肩肘外科电子杂志, 2019, 7(1): 92-97.
- [43] 王文平, 张玉璞, 张金月. 穴位注射治疗糖尿病周围神经病变 30 例临床观察[J]. 中国民族民间医药杂志, 2016, 25(7): 107.
- [44] 赵兴锋. 穴位注射天麻素注射液辅助硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 25(5): 517-519.
- [45] 金善姬, 金文龙. 天麻素注射液治疗糖尿病周围神经病变临床观察[J]. 现代医药卫生, 2006, 22(19): 2923-2923.
- [46] 赵光宇, 易恬, 黄秀琼, 等. 天麻素注射液对蟾蜍离体坐骨神经干动作电位的影响[J]. 中国民族民间医药, 2011(1): 46-47.
- [47] 李乾. 天麻及天麻素对兔坐骨神经再生修复影响的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 桂林: 桂林医学院, 2012.
- [48] de Oliveira, M.R., Brasil, F.B. and Furstenu, C.R. (2019) Nrf2 Mediates the Anti-Apoptotic and Anti-Inflammatory Effects Induced by Gastrodin in Hydrogen Peroxide-Treated SH-SY5Y Cells. *Journal of Molecular Neuroscience*, **69**, 115-122. <https://doi.org/10.1007/s12031-019-01339-3>
- [49] 付红运. 天麻素对体外培养雪旺细胞增殖及其 NGF 表达的影响[D]: [硕士学位论文]. 桂林: 桂林医学院, 2013.
- [50] 高浏璐, 肖梅梅, 董辉, 等. 天麻素在慢性痛中的作用及作用机制研究[J]. 神经解剖学杂志, 2015, 31(4): 529-532.
- [51] 杨晓春, 许建彪, 梅妍, 等. 天麻素及乙酰天麻素对糖尿病视网膜神经节细胞的保护作用[J]. 眼科新进展, 2015, 35(1): 25-27.
- [52] 江枫, 颜华. 小胶质细胞在糖尿病视网膜病变发病及治疗机制中的研究进展[J]. 中华眼底病杂志, 2018(4): 412-415.
- [53] Wang, J.W., Liu, Y.M., Zhao, X.F., et al. (2017) Gastrodin Protects Retinal Ganglion Cells through Inhibiting Microglial-Mediated Neuroinflammation in an Acute Ocular Hypertension Model. *International Journal of Ophthalmology*, No. 10, 5-11.
- [54] Zhang, T.H., Huang, C.M., Gao, X., et al. (2018) Gastrodin Inhibits High Glucose-Induced Human Retinal Endothelial Cell Apoptosis by Regulating the SIRT1/TLR4/NF- κ Bp65 Signaling Pathway. *Molecular Medicine Reports*, **17**, 7774-7780. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8841>
- [55] 张英泽, 边刚. 中西医结合治疗糖尿病足 78 例[J]. 中国民族民间医药, 2011(6): 86.
- [56] Lin, J., Shi, Y., Miao, J., et al. (2019) Gastrodin Alleviates Oxidative Stress Induced Apoptosis and Cellular Dysfunction in Human Umbilical Vein Endothelial Cells via the Nuclear Factor-Erythroid 2-Related Factor 2/Heme Oxygenase-1 Pathway and Accelerates Wound Healing in Vivo. *Frontiers in Pharmacology*, **10**, 1273. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01273>
- [57] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会组织修复与再生分会. 中国糖尿病足防治指南(2019 版)(V)[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(6): 387-397.
- [58] Chen, J., Gu, Y.T., Xie, J.J., et al. (2018) Gastrodin Reduces IL-1 β -Induced Apoptosis, Inflammation, and Matrix Catabolism in Osteoarthritis Chondrocytes and Attenuates Rat Cartilage Degeneration, in Vivo. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **97**, 642-651. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.10.067>
- [59] Feng, Z., et al. (2017) Gastrodin Inhibits Osteoclastogenesis via Down-Regulating the NFATc1 Signaling Pathway and Stimulates Osseointegration in Vitro. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **484**, 820-826. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.01.179>
- [60] 刘琳, 卓莉. 糖尿病肾病病程演变的新认识[J]. 国际泌尿系统杂志, 2019, 39(6): 1149-1151.
- [61] 华爽, 吕明慧, 刘倩颖, 等. 糖脂代谢病的发病机制: 多重打击学说[J]. 世界中医药, 2019, 14(3): 135-141.
- [62] 耿雅娜. 天麻粉及天麻素治疗非酒精性脂肪性肝病的作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京协和医学院(清华大学医学部), 2015.
- [63] Ahmad, O., Wang, B., et al. (2019) Lipid Modulating Anti-Oxidant Stress Activity of Gastrodin on Nonalcoholic Fatty Liver Disease Larval Zebrafish Model. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, pii: E1984. <https://doi.org/10.3390/ijms20081984>
- [64] 曲丽丽. 天麻素治疗非酒精性脂肪性肝病的抗炎和抗氧化机制研究[D]: [硕士学位论文]. 北京协和医学院(清华大学医学部), 2016.
- [65] Qu, L.L., Yu, B., Li, Z., et al. (2016) Gastrodin Ameliorates Oxidative Stress and Proinflammatory Response in Non-

alcoholic Fatty Liver Disease through the AMPK/Nrf2 Pathway. *Phytotherapy Research*, **30**, 402-411.
<https://doi.org/10.1002/ptr.5541>

- [66] 吴春丽, 时宝林, 于忠娟, 等. 乙酰天麻素治疗孕期偏头痛患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(10): 42-44.