

糖尿病心肌病发病机制,靶点和中药治疗*

伏鹏荣¹ 丛晓东^{1△} 张云¹ 蔡宝昌^{1,2△}

(1 浙江中医药大学 中药炮制技术研究中心 浙江 杭州 310053;

2 南京中医药大学 江苏省中药炮制重点实验室 江苏 南京 210049)

摘要 高血糖诱发心肌代谢紊乱,引起心肌肥大和纤维化,使心脏舒张和收缩功能发生异常,诱发心衰,造成糖尿病心肌病。其病理过程可能与心肌中激活 NADPH 氧化酶、内质网应激、内皮素和活性氧通路等炎症因子有关。本文综述糖尿病心肌病的主要机制,相关靶点及中药治疗,为中药治疗糖尿病提供理论依据。

关键词 糖尿病心肌病 靶点 中药治疗 氧化应激 炎症因子 细胞保护

中图分类号 R587.2 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)06-1179-04

Mechanisms and Therapeutic Targets of Traditional Chinese Medicine (TCM) in Treating Diabetic Cardiomyopathy*

FU Peng-rong¹, CONG Xiao-dong^{1△}, ZHANG Yun¹, CAI Bao-chang^{1,2△}

(1 Research Center of TCM Processing Technology, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China;

2 Jiangsu Key Laboratory of Chinese Medicine Processing, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210049, China)

ABSTRACT: Hyperglycemia induces myocardial metabolism disorder, causing myocardial hypertrophy and fibrosis, then diastolic and systolic dysfunction and heart failure occur, resulting in diabetic cardiomyopathy (DC). The pathological process may involve multiple mechanisms and targets, including activation of NADPH oxidase, endoplasmic reticulum stress and the endothelin-reactive oxygen species pathway in the myocardium. The main mechanisms and targets of DC are reviewed to provide the theoretic considerations in treating DC with TCM.

Key words: Diabetic cardiomyopathy; Target; Traditional Chinese medicine; Oxidative stress; Inflammatory; Cell protection

Chinese Library Classification(CLC): R587.2 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)06-1179-04

糖尿病心肌病(Diabetic cardiomyopathy, DC)是一种特异性心肌病,由于氧化应激^[1]和炎症反应^[2]引起的心肌代谢紊乱,是糖尿病的主要并发症和病死原因。世界卫生组织 2011 年报告显示全世界已有超过 2.2 亿糖尿病患者。流行病学研究发现,糖尿病患者 70%以上死于心血管系统疾病,是非糖尿病人群心血管系统疾病病死率的 2-3 倍。本文就糖尿病心肌病的主要机制,靶点和中药治疗综述如下。

1 糖尿病心肌病的主要机制

糖尿病心肌病的发病,可能是高糖和高脂诱导氧化应激和炎症反应,引起心肌代谢紊乱,使心肌结构改变,影响心脏正常功能,诱发心衰,导致糖尿病心肌病的发生。

1.1 心肌代谢紊乱

糖尿病心肌细胞代谢紊乱,主要表现为糖氧化减少,脂代谢增多及心肌内钙稳态异常,使心肌的收缩和舒张功能明显降低,导致心衰。

1.1.1 糖氧化减少 高糖长期刺激下,心肌细胞葡萄糖转运蛋白-4 (GLUTs-4)活性降低,葡萄糖转运和摄取减少,胰岛素抵抗增

强;由于糖氧化供能减少,脂肪分解明显增加,游离脂肪酸增多,从而抑制丙酮酸脱氢酶复合物的脂肪酸氧化活性,反馈抑制葡萄糖有氧氧化。最终心肌糖清除率下降和糖异生增加,高血糖形成和维持。慢性高血糖症又诱导线粒体电子传递链产生过量活性氧簇(ROS),使体内多条代谢途径异常,包括多元醇代谢亢进、蛋白激酶 C (PKC)激活、非酶糖基化终产物(AGEs)形成增加、己糖胺活性增强,糖酵解进一步减少,诱导细胞凋亡。

1.1.2 脂肪酸代谢增加 Herrero 等研究发现,糖尿病患者脂肪酸摄取量比正常人高三倍,而葡萄糖摄取下降 50%。糖尿病心肌中脂肪酸 β 氧化增加,甘油三酯和游离脂肪酸等在心肌细胞内聚积,损伤心肌钙调蛋白,影响心肌细胞的舒张收缩功能。血中游离脂肪酸的增加还导致胰岛素抵抗,进一步加剧脂肪酸 β 氧化,形成恶性循环,促进细胞凋亡。

1.1.3 钙稳态异常 心肌细胞中钙离子稳态的精确调控,使心肌收缩和舒张功能正常。正常状态下,少量钙由 L-钙通道流入,心肌的肌浆网中钙释放通道(II 型雷诺定受体 ryanodine receptor type 2,RyR2)释放钙到胞浆中,与肌钙蛋白 C (troponin C)结合,启动心肌收缩开始。相反,钙离子通过肌浆网钙 ATP 酶(sar-

* 基金项目 科技部国家重大新药创制计划(NO 2009ZX09308)

作者简介 伏鹏荣(1985-),男,硕士生,研究方向 中药药剂与药效学评价,电话 0571-87195895,E-mail fupengrong99@163.com

△通讯作者 丛晓东,Tel/Fax 0571-87195895 E-mail zongxiaodong199@yahoo.com.cn

蔡宝昌,Tel 025-85811112,E-mail bccai@hotmail.com

(收稿日期 2011-07-19 接受日期 2011-08-21)

co/endoplasmic reticulum ATPase 2a, SERCA2a) 重摄取回肌浆网,胞浆钙离子减少,心肌舒张。Qi 等^[3]发现 在糖尿病心肌病大鼠中,心肌细胞 SERCA2a、受磷蛋白(phospholamban, PLB)和稳钙蛋白(FKBP12.6)表达下调,使舒张期内仍有少量钙由 RyR2 漏出,称谓钙泄漏(calcium leak),胞浆内游离钙增加,舒张减弱。又因钙重摄取减少,肌浆网中钙储存下降,收缩期内的钙释放也减少,出现心缩力降低,终于呈现心衰。自由基的累积和脂质过氧化反应增强,细胞膜及相关酶的损伤,膜通透性增加,导致 Ca^{2+} 内流增加,心肌舒张期延长等,削弱心缩力^[4]。此外,糖尿病使心肌中炎症因子的增多,也导致 RyR2 异常,心肌细胞内钙蓄积,心肌舒缩功能异常。

1.2 心肌重构

心肌重构有两个方面:上述钙平衡紊乱,削弱心舒缩功能,使心肌纤维重构而致心肌肥大。心肌重构时,伴有细胞外基质的重构。心肌细胞外基质胶原处于一种不断合成和降解的平衡状态。其中,基质金属蛋白酶类(matrix metalloproteinases, MMPs)与其组织型抑制物(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMPs)是细胞外基质降解调节过程中一对重要的拮抗物质。Wang 等^[5]发现二型大鼠糖尿病心肌中 MMP-9 和 TIMP-1 的表达显著升高,TIMP-1/MMP-9 的比值变大,胶原含量明显增多,经过吡格列酮的干预,MMP-9 和 TIMP-1 的表达显著下调,MMP-9/TIMP-1 比值明显升高,心肌局灶性坏死,纤维排列混乱,成纤维细胞数量增加,间质胶原肥厚。提示 DC 中,长期高糖刺激,可能诱导炎症因子促进胶原合成,影响 MMPs 和 TIMPs 间平衡,改变胶原蛋白分子的结构,使细胞外基质胶原合成和降解失衡,心肌纤维增粗,心肌僵硬增加,形成心肌功能损害的结构基础。

DC 使成纤维细胞增生,促使心脏纤维化^[6],影响细胞间的缝隙连接蛋白(connexins)的下调,降低细胞间的信息连接与沟通,是造成心功能损害和心律失常的重要病理机制。成纤维细胞的 MMPs 和 Cx43 受 ET(内皮素)的调控。Peng 等^[7]研究发现,大鼠心肌成纤维细胞在加入异丙肾上腺素(ISO)后,内皮素受体 A 和 B, MMP-2/9 和 NADPH 氧化酶亚基 p22phox, p47phox 表达均上调,Cx43 下调,内皮素受体拮抗剂干预后,这种异常状态减轻。表明成纤维细胞的 MMPs、Cx43 和 NADPH 氧化酶可能受 ET 的调控。

2 糖尿病心肌病的相关作用靶点

2.1 NADPH 氧化酶

高血糖和高血脂诱导心肌细胞线粒体电子传递链产生大量 ROS^[1],当 ROS 的生成量超过细胞抗氧化机制的防御能力时,产生氧化应激。NADPH 氧化酶包括催化亚基和调控亚基两大部分,是 ROS 的重要来源,在 DC 心肌重构和肥大中发挥重要作用^[8]。其中,催化亚基将电子从 NADPH 转移到分子氧上,调控亚基可使酶获得活性。Rodino-Janeiro 等^[9],在人脐静脉内皮细胞中加入糖基化终产物前体物质人血清精化白蛋白,四小时后,免疫组化,RT-PCR 和 Western Blotting 检测显示,NOX4 和 p22phox 表达上调。这可能是心肌细胞受到炎症因子,如血管紧张素 II(Ang II)、内皮素(ET-1, ET)、肿瘤坏死因子

- α (TNF- α)等诱导因子刺激,胞浆内的亚基与细胞膜上亚基相结合,激活 NADPH 氧化酶,产生大量 ROS^[10]。

2.2 内质网应激

内质网应激(Endoplasmic Reticulum Stress, ERS)是细胞对不利刺激的适应性反应,但过度 ERS,可诱导细胞凋亡和组织损伤。适当的 ERS,可减少未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)的合成和聚集,增强内质网钙调节和处理未折叠蛋白的能力,保护细胞,但持续或严重的 ERS 可诱发 ER 凋亡信号通路,导致细胞凋亡和组织损伤,损伤心肌,与 DC 密切相关^[11]。C/EBP 同源蛋白(CHOP)是 ERS 相关凋亡途径中重要的信号分子,糖尿病心肌中 CHOP 的过度表达可导致细胞凋亡^[12]。

Wu 等^[13]发现 STZ 诱导的大鼠糖尿病模型中心肌 CHOP, GRP78(Bip)和 puma 的表达上调,Masson 染色显示心肌纤维化,发生重构,缬沙坦($50\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}/\text{天}$)干预后,心室重构缓解,CHOP,GRP78 表达下调。提示 DC 的发生与内质网应激有密切关系。

2.3 内皮素

ET-1 是血管强收缩物质,通过内皮素受体 A(ETRA)和内皮素受体 B(ETRB)调节血管舒张收缩反应。心脏中多种细胞均可产生 ET-1,而糖尿病内皮细胞产生的过量 ET-1 介导了血管和心肌的异常。Widyantoro 等^[6]发现:糖尿病小鼠心脏中内皮素-1 表达增加,成纤维细胞聚集和心脏微血管损伤,同时心肌伴有纤维化,而在 ET-1 基因敲除的同系小鼠中,上述改变均得到抑制。齐等^[14]在大鼠糖尿病模型中发现氧化应激状态明显,同时检测到 ET-1 增多、ET-1 的前体和内皮素转化酶的表达上调,用山茱萸中提取的总三萜酸治疗后,上述异常得到逆转,心肌 SERCA2a 和 FKBP12.6 表达正常。以上均提示糖尿病小鼠心肌 ET-1 的增加,促进成纤维细胞聚集,胶原增加,出现心肌纤维化,可能诱导心肌内氧化应激和过氧化物的产生,进而使得心功能下降,心衰发生。因此,ET 可以促进 ROS 的产生,形成 ET-ROS 恶性循环,损伤包括糖尿病心肌病在内的多种心血管疾病。

3 糖尿病心肌病的中药治疗

《伤寒论》中张仲景记载:“消渴,气上撞心,心中痛热”宋代朱丹溪在《丹溪心法》中论述到:“热气上腾,心虚受之,心火散漫,不能收敛。胸中烦躁……病属上焦,谓之消渴。”中医认为糖尿病心肌病为脾肺肾阴虚燥热,不断耗气伤阴,进而伤及心,致心脏气阴耗伤,心体受损,导致气滞、血瘀,痹阻心脉引发消渴病心病,即糖尿病心肌病。在治疗糖尿病心肌病时,单味中药的研究,多集中在活血化瘀和补气健脾类药,中药复方也多以益气养阴健脾,活血祛瘀通络为原则进行组方。

3.1 单味中药

3.1.1 活血化瘀类 此类中药大多可增加血液流动性,改善微循环,抑制炎症反应和细胞外基质增生,改善细胞环境。银杏叶提取物主要有效成分为黄酮类和萜类内酯化合物。唐铭翔等^[15]研究发现,银杏叶提取物与替米沙坦合用后,抑制糖尿病心肌病大鼠的心肌肥大,改善大鼠心功能,显著提高替米沙坦保护心肌的作用,提示银杏叶提取物对糖尿病心肌病大鼠心肌具有协

同保护作用。

顾掌生等^[16]发现葛根素不仅能抑制糖尿病大鼠血糖持续升高,减少糖尿病引起的体重下降,显著减少糖尿病大鼠心室与体重的比重,而且能明显减少心肌胶原含量及心肌线粒体 ROS 水平,抑制心肌线粒体 MDA 含量,增加心肌线粒体 SOD 活性。同时,刘晓健等^[17]发现糖尿病大鼠中,葛根素虽然降糖作用不明显,但能显著降低甘油三酯,总胆固醇,低密度脂蛋白含量和大鼠心重指数。电镜观察葛根素治疗的糖尿病大鼠心肌微血管基底膜增厚状况较模型组明显减轻,免疫组化法显示心肌 TGF- β 1 表达也显著减少,提示葛根素可能通过抑制炎症因子 TGF- β 1 的表达,降低 ROS 的产生,减轻炎症反应,起到缓解糖尿病心肌病的作用。

3.1.2 补气健脾类 此类中药可能增加细胞自身免疫的功能,提高应激反应的阈值,减少炎性介质和过氧化物的产生,从而改善糖尿病心肌病。姜同辉等^[18]发现黄芪皂苷 IV 对 H_2O_2 诱导的 SD 大鼠心肌细胞损伤有明显保护作用。闵清等^[19]研究发现黄芪多糖明显提高乳大鼠心肌细胞缺氧/复氧损伤细胞存活率并能显著抑制损伤造成的心肌凋亡,而反映细胞膜受损程度的心肌细胞内酶 LDH、CK、AST 的漏出减少和 MDA 的含量降低、SOD 活性的增加,提示黄芪多糖可能增强机体对氧自由基的清除能力,减少细胞膜脂质过氧化物损伤,对细胞膜发挥保护作用。

葛敏等^[20]研究发现,绞股蓝总苷可提高糖尿病大鼠左室收缩压、左心室收缩末期压,加快左室内压最大上升速率和下降速率,改善心肌收缩和舒张功能,心肌细胞的超微结构也有所恢复,而一氧化氮合酶、 Na^+-K^+-ATP 酶、 $Ca^{2+}-ATP$ 酶活性的升高可能是绞股蓝总苷改善病症的原因。

3.2 中药复方

中药复方多以益气养阴健脾、活血祛瘀通络为原则进行组方,中药制剂大多在临床效果良好的复方基础上研制而成。刘等^[21]给糖尿病大鼠灌胃不含山茱萸的六味地黄乙醇提取物后,发现与模型组相比肾脏 ET-1 和 ETA 表达下调,MMP-2/9 表达增加,提示不含山茱萸的六味地黄乙醇提取物,通过抑制 ET 通路,减少糖尿病大鼠肾病的氧化应激,使 MMP-2/9 恢复。

消渴丸中含有黄芪、地黄、葛根、天花粉等多味中药和降糖作用显著的格列本脲,具有滋肾养阴、益气生津功能,临床广泛用于糖尿病患者。项磊^[22]研究了消渴丸不同剂量和格列本脲对 GK 大鼠糖尿病心肌病变的缓解作用。发现高中剂量消渴丸组,与糖尿病模型组相比,明显改善心肌纤维排列,且染色均匀,横纹清晰可见,核呈卵圆形居中,间质血管未见扩张或狭窄,未见炎细胞浸润,Masson 染色和 PAS 染色均未见胶原纤维增多和糖原的堆积,而格列本脲和低剂量消渴丸组组织病理恢复效果,不及高中剂量消渴丸组明显。

通心络是由人参、水蛭、全蝎、蜈蚣、土鳖虫、蝉蜕、赤芍、冰片等十二味益气及虫类通络中药组成的中成药,有益气活血,通络止痛的功效,国内对通心络治疗糖尿病的研究也很多。赵田田等^[23]研究发现通心络可显著减少糖尿病大鼠心肌纤维化,与糖尿病模型组相比通心络给药组大鼠心肌 MMP-9、TIMP-1 和 TGF- β 1 蛋白表达均下调。

3.3 其它

大精氨酸(Argirhein)是由大黄酸和 L- 精氨酸合成的创新药。胡等^[24]发现药物 Argirhein 有缓解糖尿病大鼠肾脏炎症的作用,可逆转肾脏 ETAR, p22phox, p47phox, p67phox, PERK 和 Cx43 的异常表达。此外,Argirhein 逆转由 ISO 诱导的心肌细胞 FKBP12.6 异常的效果同样显著^[25]。

4 小结

糖尿病心肌病是在高血糖和高血脂的长时间刺激下,心肌细胞发生过度的应激反应,炎症因子被激活,产生过量的过氧化物,损伤细胞;如不能及时控制,心肌结构就会改变,最终导致糖尿病心肌病的发生。已有研究反映^[1,7,9],抑制炎症反应,阻断炎症因子的产生,改善细胞环境和功能,保护细胞是现阶段治疗糖尿病心肌病的主要靶点和手段。

中医药是在长期实践中成长起来的循证医学,有丰富的临床实践基础。在治疗慢性病和延长寿命上有显著优势。随着各种高新技术的引入,中医药得到了很大的发展,但在机制上,需要引用现代医学的理念来解释,改善仅仅停留在症状描述上的现状,使中药为世界所接受。用分子靶点阐明中药的作用机制,促进中医药发展成为必然趋势。现阶段,用于治疗糖尿病的方剂仍在沿用,但具体机制并不明确,靶点研究更少。本实验室已研究糖尿病心肌病相关靶点^[3,14],发现 ET-ROS 可能介导了 DC 的发生,通过阻断内皮素通路可以改善症状。从改善内质网应激和胰岛素抵抗通路方面,对糖尿病并发症进行深入研究,观察中药的细胞保护的作用,以期发现新的靶点和治疗手段,有效缓解糖尿病心肌病并发症。

参考文献 (References)

- [1] Shen GX. Oxidative stress and diabetic cardiovascular disorders: roles of mitochondria and NADPH oxidase [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2010, 88(3): 241-248
- [2] Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease [J]. Cell, 2010, 140(6): 900-917
- [3] Qi MY, Xia HJ, Dai DZ, et al. A novel endothelin receptor antagonist CPU0213 improves diabetic cardiac insufficiency attributed to up-regulation of the expression of FKBP12.6, SERCA2a, and PLB in rats [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2006, 47(6): 729-735
- [4] Dobrin JS, Lebeche D. Diabetic cardiomyopathy: signaling defects and therapeutic approaches [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2010, 8(3): 373-391
- [5] Wang FY, Li Qun, Qi Huiqing, et al. The effect of pioglitazone on expressions of MMP-9, TIMP-1 and collagen in rat myocardium with type 2 diabetes mellitus [J]. Hebei Yike Daxue Xuebao, 2010, 31(2): 139-142
- [6] Widyanoto B, Emoto N, Nakayama K, et al. Endothelial cell-derived endothelin-1 promotes cardiac fibrosis in diabetic hearts through stimulation of endothelial-to-mesenchymal transition [J]. Circulation, 2010, 121(22): 2407-2418
- [7] Peng HJ, Dai DZ, Ji H, et al. The separate roles of endothelin receptors participate in remodeling of matrix metalloproteinase and connexin 43 of cardiac fibroblasts in maladaptive response to isoproterenol [J]. Eur J Pharmacol, 2010, 634(1-3): 101-106

- [8] Anilkumar N, Sinker A, Shah AM. Redox sensitive signaling pathways in cardiac remodeling, hypertrophy and failure [J]. Front Biosci, 2009, 14: 3168-3187
- [9] Rodino-Janeiro BK, Gorzalez-Peteiro M, Uceda-Somoza R, et al. Glycated albumin, a precursor of advanced glycation end-products, up-regulates NADPH oxidase and enhances oxidative stress in human endothelial cells: molecular correlate of diabetic vasculopathy [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2010, 26(7): 550-558
- [10] Selemidis S, Sobey CG, Winkler K, et al. NADPH oxidases in the vasculature: molecular features, roles in disease and pharmacological inhibition [J]. Pharmacol Ther, 2008, 120(3): 254-291
- [11] Li Z, Zhang T, Dai H, et al. Endoplasmic reticulum stress is involved in myocardial apoptosis of streptozocin-induced diabetic rats [J]. J Endocrinol, 2008, 196(3): 565-572
- [12] Sari FR, Watanabe K, Thandavarayan RA, et al. 14-3-3 protein protects against cardiac endoplasmic reticulum stress (ERS) and ERS-initiated apoptosis in experimental diabetes [J]. J Pharmacol Sci, 2010, 113(4): 325-334
- [13] Wu T, Dong Z, Geng J, et al. Valsartan protects against ER stress-induced myocardial apoptosis via CHOP/Puma signaling pathway in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Eur J Pharm Sci, 2011, 42: 496-502
- [14] Qi MY, Liu HR, Dai DZ, et al. Total triterpene acids, active ingredients from Fructus Corni, attenuate diabetic cardiomyopathy by normalizing ET pathway and expression of FKBP12.6 and SERCA2a in streptozotocin-rats [J]. J Pharm Pharmacol, 2008, 60(12): 1687-1694
- [15] 唐铭翔, 谭茗月. 银杏叶提取物和替米沙坦对糖尿病心肌病保护作用研究 [J]. 湖南中医杂志, 2007, 23(6): 64-66
Tang Min-xiang, Tan Min-yue. The protective effect of Ginkgo biloba extract and telmisartan on diabetic cardiomyopathy [J]. Hunan Journal of Traditional Chinese Medicine, 2007, 23(6): 64-66(In Chinese)
- [17] 顾掌生, 王大力. 葛根素抗糖尿病大鼠心肌线粒体氧化应激损伤作用研究 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(10): 2197-2199
Gu Zhang-sheng, Wang Da-li. Puerarin reduces mitochondrial oxidative stress injury in diabetic rat hearts [J]. Chinese archives of traditional Chinese medicine, 2010, 28(10): 2197-2199(In Chinese)
- [18] 刘晓健, 崔秀玲, 齐志敏, 等. 葛根素对糖尿病大鼠心肌微血管改变和 TGF- β 1 表达的影响 [J]. 中成药, 2010, 32(5): 739-741
Liu Xiao-jian, Cui Xiu-ling, Qi Zhi-ming, et al. Puerarin on diabetic microvascular changes and myocardial expression of TGF- β 1 [J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2010, 32(5): 739-741(In Chinese)
- [19] 姜同辉, 雷长城, 周发明, 等. 黄芪皂苷 IV 对 H_2O_2 诱导的心肌细胞凋亡的保护作用 [J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(2): 240-242
Jiang Tong-hui, Lei Chang-cheng, Zhou Fa-ming, et al. Protective effect of Astragaloside IV in H_2O_2 induced cardiomyocyte apoptosis [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2010, 10(2): 240-242(In Chinese)
- [20] 闵清, 白育庭, 余薇, 等. 黄芪多糖对乳鼠心肌细胞缺氧 / 复氧损伤的保护作用 [J]. 中国药理学通报, 2010, 26(12): 1661-1664
Min Qing, Bai Yu-ting, Yu Wei, et al. Protective effects of Astragalus Polysaccharide on cultured myocardial cells subjected to anoxia-re-oxygenation injury in neonatal rats [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2010, 26(12): 1661-1664(In Chinese)
- [21] 葛敏, 刘彤, 关宿东, 等. 绞股蓝总苷对糖尿病心肌病大鼠心脏功能的影响 [J]. 沈阳药科大学学报, 2007, 24(6): 355-359
Ge Min, Liu Tong, Guan Su-dong, et al. Effects of gypenosides on cardiac function in diabetic cardiomyopathy rats [J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2007, 24(6): 355-359(In Chinese)
- [22] Liu HR, Tang XY, Dai DZ, et al. Ethanol extracts of Rehmannia complex (Di Huang) containing no Corni fructus improve early diabetic nephropathy by combining suppression on the ET-ROS axis with modulate hypoglycemic effect in rats [J]. J Ethnopharmacol, 2008, 118(3): 466-472
- [23] 项磊. 消渴丸对 GK 大鼠糖尿病心肌病变的干预作用及机理研究 [D]. 广州: 暨南大学, 2010
Xiang Lei. The study of intervention effect and mechanism of xiao-ke Wan on diabetic cardiomyopathy in the GK Rat [D]. Guangzhou: Jinan University, 2010(In Chinese)
- [24] 赵田田, 王小梅. 中药通心络对糖尿病大鼠心肌纤维化的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(1): 95-98
Zhao Tian-tian, Wang Xiao-mei. Effect of Tongxinluo ultrafine powder on myocardial fibrosis of rats with diabetes mellitus [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2011, 31(1): 95-98(In Chinese)
- [25] Hu C, Cong XD, Dai DZ, et al. Argirein alleviates diabetic nephropathy through attenuating NADPH oxidase, Cx43, and PERK in renal tissue [J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2011, 383(3): 309-319
- [26] Zhang GL, Dai DZ, Xi T, et al. Isoproterenol-induced FKBP12.6/12 downregulation is modulated by ETA and ETB receptors and reversed by argirhein, a derivative of rhein [J]. Acta Pharmacol Sin, 2011, 32(2): 223-229