

经方玉女煎指纹图谱及功效关联物质预测分析

骆艺珠, 曹旖岚, 赵文军, 夏振江, 李 婷, 刘 云, 李 玲, 张 彤, 丁 越*
(上海中医药大学, 上海 201203)

摘要: **目的** 通过建立玉女煎的 UPLC 指纹图谱, 并对其治疗 2 型糖尿病功效关联物质进行预测分析, 为玉女煎质量控制提供参考依据。**方法** 运用 UPLC 色谱法建立玉女煎基准样品指纹图谱分析方法, 匹配共有峰, 并进行色谱峰指认。采用网络药理学对指认的成分和地黄苷 D 进行机制预测, 建立“成分-靶点-通路”网络。**结果** 玉女煎基准样品指纹图谱共有 12 个共有峰, 指认了 5-羟甲基糠醛、新芒果苷、芒果苷、异芒果苷、毛蕊花糖苷、异类叶升麻苷、 β -蜕皮甾酮。上述成分主要作用于 39 个关键靶点, 参与 15 条信号通路。**结论** 建立的玉女煎指纹图谱分析方法稳定可行, 玉女煎中 8 种成分与 2 型糖尿病的治疗密切相关, 可作为其潜在的功效关联物质。
关键词: 玉女煎; 指纹图谱; 2 型糖尿病; 药效物质; 网络药理学
中图分类号: R284.1 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2024)09-3164-07
doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.09.054

经典名方玉女煎首载于张景岳《景岳全书·新方八阵》^[1], 具有清胃滋阴功效, 主治水亏火盛, 六脉浮洪滑大, 少阴不足, 阳明有余, 烦热干渴, 头痛牙疼, 失血。现代研究表明, 玉女煎治疗 2 型糖尿病的临床研究比较完善, 处方形式也随症调整, 能有效地改善血糖相关指标, 降低炎症因子和雌激素水平^[2]。

玉女煎是由多味中药组成的复方, 化学成分复杂, 同时, 由于不同产地的药材和饮片的质量存在差异, 增加了其药效物质基础研究的难度。因此, 本实验按照《经典名方研究申报资料要求》建立玉女煎基准样品对应的指纹图谱分析方法, 并对其共有峰进行分析, 明确饮片与基准样品的内在联系, 初步确认了玉女煎中主要化学成分; 并结合网络药理学, 从整体性、系统性出发, 用多组分、多靶点、多途径的研究方式揭示玉女煎“化合物-靶点-通路”的相互作用关系, 阐明其有效化学成分, 最终确认其中 8 种主要化学成分作用于 2 型糖尿病的作用靶点和通路, 以期对阐释其作用机制提供了思路。

1 材料

1.1 仪器 Agilent 1290 Infinity 超高效液相色谱仪 (美国 Agilent 公司); Waters Acquity UPLC HSS T3 C₁₈ 色谱柱 (美国 Waters 公司); 旋转蒸发器 RE-52AA (上海亚荣生化仪器厂); 低温冷却液循环泵 DLSB-5/20 (郑州长城科工贸有限公司); Centrifuge5424R 离心机 (德国艾本德公司); XS105DU 电子天平、ML203T 电子天平 (瑞士梅特勒-托利多公司); SB-5200DTD 超声波清洗机、SCIENTZ-12ND 冷冻干燥机 (宁波新芝生物科技股份有限公司); BSA124S

分析天平 (德国赛多利斯公司); DW-86L626 医用低温保存箱 (青岛海尔生物医疗股份有限公司)。

1.2 试剂与药物 芒果苷 (批号 111607-201704)、 β -蜕皮甾酮 (批号 111638-201706)、毛蕊花糖苷 (批号 111530-201713)、知母皂苷 B II (批号 111839-202107) 对照品均购自中国食品药品检定研究院; 地黄苷 D (批号 040005-202005)、异芒果苷 (251419-202216) 对照品均购自上海鸿永生物科技有限公司; 异类叶升麻苷 (批号 W17J10C90785)、5-羟甲基糠醛 (批号 H12M9Z61023)、新芒果苷 (批号 C13S8G43633) 对照品均购自上海源叶生物科技有限公司; 甲醇、磷酸均为分析纯, 购自国药集团化学试剂有限公司; 甲醇、乙腈均为色谱纯, 购自美国赛默飞世尔公司。

生地黄、石膏、知母、麦冬、牛膝均不少于 3 个产地, 总批次不少于 15 批, 由上海中医药大学张红梅教授分别鉴定为玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch. 的新鲜或干燥块根、硫酸盐类矿物硬石膏族石膏 [主含含水硫酸钙 ($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)]、百合科植物知母 *Anemarrhena asphodeloides* Bge. 的根茎、百合科植物麦冬 *Ophiopogon japonicus* (L. f) Ker-Gawl. 的干燥块根、苋科植物牛膝 *Achyranthes bidentata* Bl. 的干燥根, 均符合 2020 年版《中国药典》标准。

2 方法与结果

2.1 玉女煎基准样品的指纹图谱研究

2.1.1 供试品溶液制备 取生石膏 30.0 g、熟地黄 30.0 g、麦冬 14.9 g、知母 11.2 g、牛膝 11.2 g 放到煎煮锅中, 加

收稿日期: 2023-09-30
基金项目: 上海市科委科技创新项目 (20S21902500, 22S21901200); 上海市中医药事业发展三年行动计划 [ZY (2021-2023) -0215]
作者简介: 骆艺珠 (1999—), 女, 硕士生, 研究方向为中药学。Tel: 13393199071, E-mail: 770370057@qq.com
*通信作者: 丁 越 (1982—), 男, 博士, 研究员, 博士生导师, 研究方向为中药制剂及中药分析技术。Tel: (021) 51322384, E-mail: dingyue-2001@hotmail.com

入 900 mL 水，浸泡 30 min，武火 20 min 煮沸，文火 20 min 微沸，煮至 630 mL，过滤，得水煎液。将水煎液文火浓缩到每 1 mL 含 1 g 饮片，即得浓缩液。精密移取 5 mL 浓缩液于西林瓶中，-80 ℃ 冰箱中冷冻过夜，置冷冻干燥机中冻干 48 h，即得玉女煎基准样品。取玉女煎基准样品 1 g，精密称定，加 10 mL 75% 乙醇溶解，超声处理 30 min（功率 300 W，频率 40 kHz），12 000 r/min 离心 5 min，精密移取 5 mL 上清液，60 ℃ 旋转蒸干，用 1 mL 50% 甲醇复溶，上清液过 0.22 μm 微孔滤膜，即得。

2.1.2 对照品溶液制备 取适量毛蕊花糖苷、地黄苷 D、芒果苷、新芒果苷、异芒果苷、异类叶升麻苷、5-羟甲基糠醛、β-蜕皮甾酮适量置于 5 mL 量瓶中，50% 甲醇超声溶解，即得。

2.1.3 色谱条件 Waters Acquity Uplc HSS T3 C₁₈ 色谱柱（100 mm×2.1 mm，1.8 μm）；流动相水（含 0.1% 磷酸，A）-乙腈（B），梯度洗脱（0~10 min，1%~4% B；10~15 min，4%~7% B；15~25 min，7%~10% B；25~30 min，10%~15% B；30~40 min，15%~20% B；40~50 min，20%~40% B；50~55 min，40%~50% B；55~58 min，50%~100% B；58~60 min，100%~1% B）；体积流量 0.4 mL/min；柱温 30 ℃；检测波长 258 nm；进样量 2 μL。

2.1.4 方法学考察

2.1.4.1 精密度试验 取玉女煎基准样品，按“2.1.1”项下方法制备供试品溶液，在“2.1.3”项色谱条件下进样测定 6 次，以芒果苷（峰 6）为参照峰（S），测得各共有峰相对保留时间和相对峰面积 RSD 均小于 3.0%，将数据导入“中药色谱指纹图谱相似度评价系统（2.0 版）”，以 S1 为参照图谱，时间窗宽度设为 0.1，采用平均数法建立对照图谱，计算相似度，以对照图谱为基准，结果 6 个色谱峰相似度均为 1.000，表明仪器精密度良好。

2.1.4.2 重复性试验 取玉女煎基准样品 6 份，按“2.1.1”项下方法制备供试品溶液，在“2.1.3”项色谱条件下进样测定，并以芒果苷（峰 6）为参照峰（S），测得各共有峰的相对保留时间 RSD 均小于 3.0%，相对峰面积 RSD 均小于 10%。将数据导入“中药色谱指纹图谱相似度评价系统（2.0 版）”，以 S1 为参照图谱，时间窗宽度设为 0.1，采用平均数法建立对照图谱，计算相似度，以对照图谱为基准，结果 6 个色谱峰相似度依次为 0.996、0.999、0.999、1.000、1.000，表明该方法重复性良好。

2.1.4.3 稳定性试验 取玉女煎基准样品，按“2.1.1”方法制备供试品溶液，于室温 0、2、4、6、8、10、12、24 h 在“2.1.3”项色谱条件下进样测定，以芒果苷（峰 6）为参照峰（S），测得 12 个共有峰的相对保留时间和相对峰面积 RSD 均小于 3.0%。将数据“导入中药色谱指纹图谱相似度评价系统（2.0 版）”，以 S1 为参照图谱，时间窗宽度设为 0.1，采用平均数法建立对照图谱，计算相似度，以对照图谱为基准，结果 8 个色谱峰相似度依次为 0.989、1.000、1.000、1.000、1.000、1.000、0.999、

0.999、1.000，表明溶液在 24 h 内稳定性较好。

2.1.5 指纹图谱建立 取 15 批玉女煎全方基准样品、各单味药冻干粉、阴性对照样品冻干粉适量，分别按“2.1.1”项下方法制备供试品溶液，在“2.1.3”项色谱条件下进样测定，将数据导入“中药色谱指纹图谱相似度评价系统（2.0 版）”，以 S1 为参照图谱，时间窗宽度设为 0.1，采用平均数法建立对照图谱，计算相似度，15 批基准样品以对照指纹图谱为参照，结果相似度分别为 0.985、0.995、0.982、0.963、0.933、0.966、0.983、0.961、0.986、0.982、0.962、0.957、0.961、0.997、0.960，均大于 0.93，色谱图见图 1，15 批基准样品共有峰相对时间和相对峰面积见表 1~2，共有峰占总峰面积百分比见表 3。对 15 批色谱图进行特征峰编号，共选出 12 个特征峰，通过对照品对比，指认了其中 7 个色谱峰，6 号峰为芒果苷，峰面积较大，分离度较好，且出峰时间在中间时段，故将 6 号峰选为参照峰；2 号峰为 5-羟甲基糠醛；5 号峰为新芒果苷；7 号峰为异芒果苷；9 号峰为 β-蜕皮甾酮；10 号峰为毛蕊花糖苷；11 号峰为异类叶升麻苷。

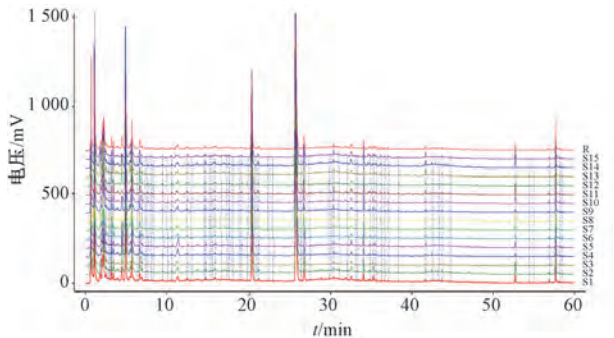


图 1 15 批玉女煎基准样品 UPLC 色谱图

根据特征图谱分析结果，将玉女煎基准样品与各单味药及其阴性样品 UPLC 谱图进行对比，确定峰型良好，无阴性干扰的色谱峰为各药味特征峰。总共确认 12 个共有峰，其中 1~4、10~11 号峰为熟地黄的特征峰，共有峰 5~7、12 号峰为知母的特征峰，9 号峰为牛膝特征峰，见图 2。

对波长、流动相、体积流量、柱温等色谱条件条件进行考察，其中波长的选择是本实验的关键点，玉女煎的指纹图谱旨在同一检测波长体现全方的特征，并对其中的药味进行成分表征，尽量保证其均被同一波长检测到，保证分析方法的适用性。预实验时对预测有效成分的标准品和玉女煎全方的基准样品进行了紫外扫描并对全方的玉女煎基准样品进行了梯度的紫外扫描，着重筛选 203、258、284、334 nm。通过比对发现，258 nm 波长具有响应值较高和特征图谱峰较多等优势，于是选择检测波长 258 nm。同时在 203 nm 波长处发现特征峰地黄苷 D，故本实验将地黄苷 D 也加入到网络药理学研究中。

2.2 基于网络药理学的玉女煎功效关联物质预测分析

2.2.1 基于可测性及可溯性的活性成分筛选 以 6 号峰芒

表 1 15 批玉女煎基准样品共有峰相对保留时间

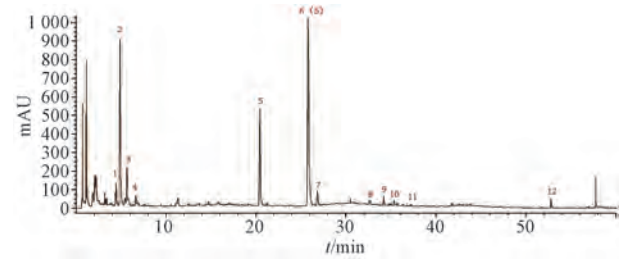
序号	S1	S2	S3	S4	S5	S6(S)	S7	S8	S9	S10	S11	S12
第 1 批	0.174 2	0.190 7	0.220 6	0.258 2	0.791 4	1.000 0	1.039 9	1.264 4	1.321 2	1.367 9	1.439 5	2.042 9
第 2 批	0.174 8	0.190 7	0.221 2	0.258 7	0.791 8	1.000 0	1.040 6	1.264 7	1.322 7	1.369 3	1.441 1	2.044 7
第 3 批	0.175 2	0.191 6	0.221 5	0.259 0	0.791 5	1.000 0	1.039 4	1.263 8	1.320 7	1.367 7	1.438 5	2.043 5
第 4 批	0.174 5	0.190 4	0.220 7	0.258 1	0.791 5	1.000 0	1.039 6	1.264 4	1.321 5	1.368 1	1.439 6	2.043 1
第 5 批	0.174 9	0.190 5	0.221 8	0.259 1	0.792 0	1.000 0	1.040 1	1.262 8	1.319 3	1.367 3	1.438 3	2.040 9
第 6 批	0.175 4	0.191 5	0.221 0	0.258 3	0.790 7	1.000 0	1.039 1	1.265 2	1.321 7	1.368 0	1.439 2	2.043 3
第 7 批	0.174 2	0.190 4	0.220 2	0.257 8	0.790 8	1.000 0	1.039 4	1.267 2	1.324 7	1.370 3	1.441 7	2.047 2
第 8 批	0.173 6	0.190 4	0.220 0	0.258 0	0.791 5	1.000 0	1.039 9	1.267 9	1.325 9	1.371 2	1.442 4	2.048 7
第 9 批	0.174 3	0.190 4	0.220 3	0.258 0	0.791 4	1.000 0	1.039 8	1.267 5	1.325 4	1.370 6	1.442 4	2.047 6
第 10 批	0.178 4	0.193 6	0.223 6	0.260 7	0.791 8	1.000 0	1.040 2	1.265 1	1.325 7	1.371 2	1.442 6	2.048 6
第 11 批	0.174 7	0.191 7	0.221 5	0.259 2	0.792 1	1.000 0	1.040 6	1.268 4	1.326 5	1.372 3	1.443 2	2.048 9
第 12 批	0.173 9	0.189 9	0.220 6	0.258 4	0.792 3	1.000 0	1.039 8	1.264 0	1.324 4	1.370 2	1.441 2	2.046 6
第 13 批	0.174 1	0.190 5	0.220 5	0.258 3	0.792 1	1.000 0	1.040 5	1.268 0	1.325 6	1.371 6	1.443 1	2.047 8
第 14 批	0.174 3	0.190 5	0.220 8	0.258 6	0.791 7	1.000 0	1.040 7	1.264 6	1.324 9	1.371 0	1.442 6	2.047 7
第 15 批	0.174 0	0.190 7	0.220 2	0.258 0	0.791 0	1.000 0	1.040 0	1.266 5	1.324 1	1.370 1	1.441 8	2.046 4
RSD 值/%	0.66	0.49	0.41	0.28	0.06	0	0.05	0.15	0.18	0.12	0.12	0.13

表 2 15 批玉女煎基准样品共有峰相对峰面积

序号	S1	S2	S3	S4	S5	S6(S)	S7	S8	S9	S10	S11	S12
第 1 批	0.071 6	0.273 2	0.104 2	0.038 7	0.471 7	1.000 0	0.070 8	0.022 7	0.034 5	0.022 8	0.013 3	0.034 9
第 2 批	0.082 9	0.373 2	0.074 4	0.026 7	0.331 6	1.000 0	0.068 2	0.020 5	0.022 3	0.016 5	0.005 2	0.029 1
第 3 批	0.028 6	0.221 4	0.162 2	0.061 2	0.341 3	1.000 0	0.060 7	0.024 7	0.037 9	0.016 4	0.005 1	0.012 8
第 4 批	0.103 0	0.689 0	0.183 7	0.058 4	0.336 9	1.000 0	0.073 4	0.018 6	0.035 8	0.014 7	0.004 6	0.011 2
第 5 批	0.081 5	0.764 4	0.125 1	0.044 4	0.172 6	1.000 0	0.071 7	0.020 8	0.030 6	0.007 2	0.003 9	0.015 5
第 6 批	0.032 5	0.199 5	0.108 6	0.036 1	0.444 5	1.000 0	0.080 3	0.026 6	0.040 4	0.016 1	0.007 2	0.019 3
第 7 批	0.042 4	0.297 7	0.148 0	0.054 4	0.527 1	1.000 0	0.082 7	0.012 8	0.039 9	0.013 9	0.006 1	0.032 3
第 8 批	0.020 9	0.141 3	0.105 9	0.043 5	0.568 2	1.000 0	0.071 3	0.005 9	0.035 2	0.011 9	0.005 4	0.031 1
第 9 批	0.086 2	0.458 0	0.201 1	0.064 7	0.417 3	1.000 0	0.065 1	0.017 8	0.048 9	0.023 5	0.010 4	0.014 7
第 10 批	0.028 3	0.185 1	0.117 9	0.043 4	0.311 3	1.000 0	0.068 0	0.027 2	0.035 7	0.019 7	0.006 4	0.032 4
第 11 批	0.012 1	0.065 4	0.097 8	0.037 0	0.395 8	1.000 0	0.067 0	0.011 8	0.031 9	0.009 5	0.005 7	0.026 6
第 12 批	0.066 0	0.714 4	0.189 1	0.072 3	0.266 5	1.000 0	0.059 3	0.022 9	0.028 9	0.007 3	0.005 0	0.009 0
第 13 批	0.056 0	0.238 1	0.114 2	0.036 1	0.049 3	1.000 0	0.065 9	0.019 3	0.033 9	0.010 5	0.004 6	0
第 14 批	0.037 4	0.297 9	0.106 5	0.034 3	0.324 0	1.000 0	0.071 5	0.020 7	0.028 6	0.005 0	0.004 1	0.027 8
第 15 批	0.016 2	0.056 2	0.096 2	0.032 6	0.357 9	1.000 0	0.062 4	0.026 7	0.037 9	0.013 0	0.007 2	0.029 3
RSD 值/%	53.13	63.48	29.55	28.89	38.42	0	9.27	30.51	18.33	41.11	41.76	50.96

表 3 15 批基准样品共有峰占总峰面积百分比

编号	占比/%	编号	占比/%	编号	占比/%
S1	87.58	S6	85.66	S11	84.22
S2	87.90	S7	86.19	S12	89.01
S3	85.39	S8	84.09	S13	81.33
S4	87.46	S9	85.62	S14	87.22
S5	89.36	S10	82.80	S15	81.22



2. 5-羟甲基糠醛 5. 新芒果苷 6. 芒果苷 7. 异芒果苷 9. β-蜕皮甾酮
皮甾酮 10. 毛蕊花糖苷 11. 异类叶升麻苷

图 2 15 批玉女煎基准样品 UPLC 指纹图谱

合物。

2.2.2 玉女煎活性靶点预测 将指纹图谱中确认的 8 种活性成分芒果苷、新芒果苷、异芒果苷、β-蜕皮甾酮、地黄苷 D、毛蕊花糖苷、异类叶升麻苷、5-羟甲基糠醛输入到 TCMS (<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>) 数据库中 找到作用靶点，并利用 Drug Bank ([果苷作为参照峰，计算相对峰面积，指纹图谱所指认的 5-羟甲基糠醛、新芒果苷、芒果苷、异芒果苷、β-蜕皮甾酮、毛蕊花糖苷、异类叶升麻苷的相对峰面积分别为 33.17%、35.44%、100.00%、6.91%、3.49%、1.39%、0.62%，其相对含量大小依次为为芒果苷>新芒果苷>5-羟甲基糠醛>异芒果苷>β-蜕皮甾酮>毛蕊花糖苷>异类叶升麻苷。上述 7 个峰共占 12 个共有峰总峰面积的 86.83%，可初步推测为玉女煎的主要化学成分。再基于文献报道及指纹图谱结果，选择 5-羟甲基糠醛、新芒果苷、芒果苷、异芒果苷、β-蜕皮甾酮、毛蕊花糖苷、异类叶升麻苷、地黄苷 D 为候选化
3166](https://www.</p></div><div data-bbox=)

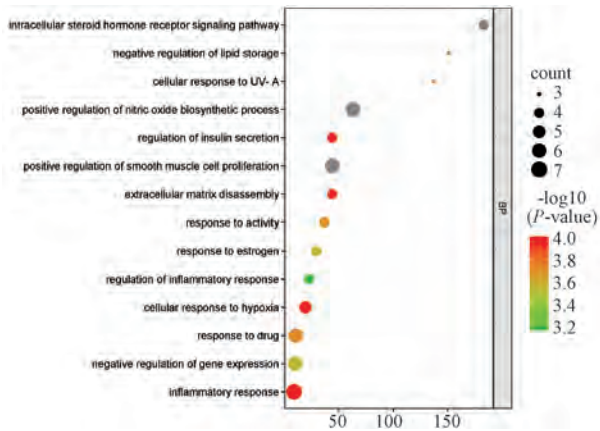


图 5 玉女煎 GO-BP 分析

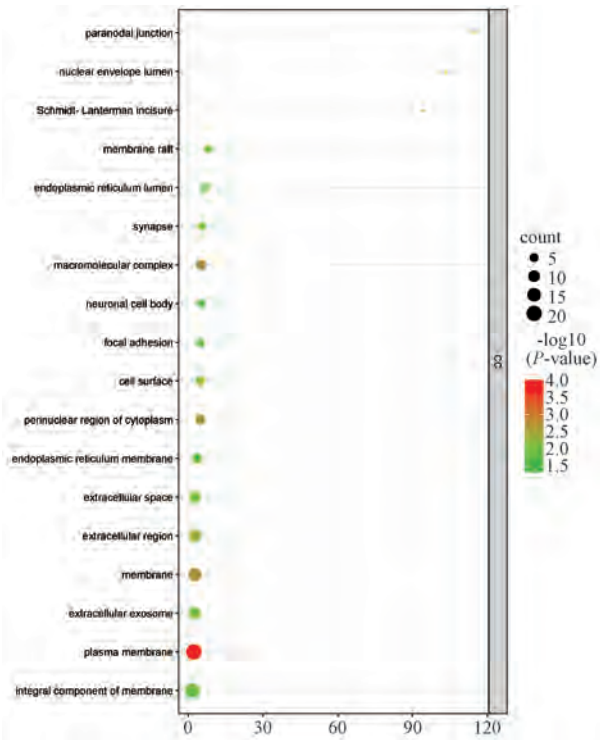


图 6 玉女煎 GO-CC 分析



图 7 玉女煎 GO-MF 分析

数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/tools.jsp>) 中选择物种 “*homo sapiens*” 对 39 个关键靶点进行 KEGG 生物通路富集分析, 以 $P<0.05$ 、 $FDR<0.05$ 条件筛选出 15 条通路, 表明 39 个靶点可能通过调控这些通路发挥治疗 2 型糖尿病疾病作用, 见表 5。其中 AGE-RAGE、松弛素、肿瘤坏死因子等可能是治疗 2 型糖尿病的关键信号通路。

表 5 玉女煎 8 种成分治疗 2 型糖尿病的 KEGG 通路富集分析

ID	KEGG 通路	度值
1	癌症的途径	11
2	阿尔茨海默病	7
3	脂质与动脉粥样硬化	6
4	癌症中的蛋白聚糖	6
5	自然杀伤细胞介导的细胞毒性	5
6	内分泌抵抗	5
7	AGE-RAGE 信号通路在糖尿病并发症中的作用	5
8	松弛素信号通路	5
9	肿瘤坏死因子信号通路	5
10	2 型糖尿病	4
11	催乳素信号通路	4
12	Fe2RI 信号通路	4
13	卵巢类固醇生成	4
14	利什曼病	4
15	5-羟色胺能神经突触	4

2.2.6 “成分-靶点-通路”网络构建及分析 将筛选到的玉女煎 8 种化学成分、117 个作用靶点、15 条通路运用 Cytoscape 3.7.1 软件构建“成分-靶点-通路”网络, 其中八边形代表玉女煎的 8 种成分, 由图 8 可知, 玉女煎中 8 种活性成分通过作用于多靶点在不同的信号通路中发挥作用, 且成分、靶点、通路间关系复杂, 显示了中药复方治疗疾病作用机制的复杂性。

3 讨论

本实验结合 2 型糖尿病的并发症综合分析并确定玉女煎指标成分选择的合理性, 通过对 8 个候选化合物进行疾病靶点预测, 筛选出 117 个靶点, 并与 2 型糖尿病靶点的交集, 得到 39 个靶点。这 39 个靶点中的 TNF 为炎症细胞因子, 肿瘤坏死因子 (TNF- α) 水平的降低可减轻高血糖造成的炎症反应^[3]。Yang 等^[4]认为芒果苷可明显抑制缺氧条件下 TNF- α 的表达, 降低缺氧诱导因子 (HIF-1 α) 蛋白的表达, 从而改善脂肪细胞中的胰岛素抵抗和损伤。同时新芒果苷和芒果苷能有效改善高糖诱导的视网膜周细胞异常生长^[5]。黄岳青等^[6]认为芒果苷可通过减少妊娠期糖尿病大鼠血清 TNF- α 、IL-6 等抑制氧化应激来改善其糖代谢。Wu 等^[7]认为芒果苷口服剂量达到 20 mg/kg 及以上可明显降低血糖和血脂水平。郭梦环等^[8]认为毛蕊花糖苷可以抑制实验性牙周炎模型大鼠 NF- κ B、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 表达。毛蕊花糖苷给药浓度为 4.0 mg/mL 时对 α -葡萄糖苷酶抑制率可达到 85.48%^[9]。基质金属蛋白酶 (MMPs) 也与前期糖尿病视网膜病变有相关性^[10-11]。另外, 李芳等^[12]发现糖尿病心肌纤维化可能与 MMP-8 表达上调有关。靶点

[8] 郭梦环, 甘露, 司 婧, 等. 毛蕊花糖苷的药理作用及作用机制研究进展[J]. 中成药, 2020, 42(8): 2119-2125.

[9] 田梦飞. 地黄叶毛蕊花糖苷提取分离及降血糖活性研究[D]. 哈尔滨: 东北林业大学, 2022.

[10] Solanki A, Bhatt L K, Johnston T P, *et al.* Targeting matrix metalloproteinases for diabetic retinopathy: The way ahead? [J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2019, 20(4): 324-333.

[11] Mohammad G, Kowluru R A. Matrix metalloproteinase-2 in the development of diabetic retinopathy and mitochondrial dysfunction[J]. *Lab Invest*, 2010, 90(9): 1365-1372.

[12] 李 芳, 曾 欧, 罗 健, 等. 硫化氢对糖尿病大鼠心肌纤维化及 MAPK1/3 和 MMP-8 表达的影响[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(4): 549-552.

[13] Mahali S K, Manna S K. Beta-*D*-glucoside protects against advanced glycation end products (AGEs) -mediated diabetic responses by suppressing ERK and inducing PPAR gamma DNA binding [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012, 84 (12): 1681-1690.

[14] 连李荣, 楚淑芳, 梁家畅, 等. 滋肾降糖丸治疗糖尿病骨质疏松的作用机制探索[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(4): 551-557.

[15] Hou J, Zheng D, Xiao W, *et al.* Mangiferin enhanced autophagy *via* inhibiting mTORC1 pathway to prevent high glucose-induced cardiomyocyte injury[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 383.

[16] 闫京宁, 刘晓琴, 孟祥龙, 等. 生、熟地黄对高脂饲料并链脲佐菌素诱导的 2 型糖尿病小鼠胰脏蛋白质组学与自噬差异性干预研究 [J]. 中国中药杂志, 2023, 48 (6): 1535-1545.

[17] Suman R K, Mohanty I R, Maheshwari U, *et al.* Natural dipeptidyl peptidase-IV inhibitor mangiferin mitigates diabetes- and metabolic syndrome-induced changes in experimental rats [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2016, 9: 261-272.

[18] Suchal K, Malik S, Khan S I, *et al.* Protective effect of mangiferin on myocardial ischemia-reperfusion injury in streptozotocin-induced diabetic rats: role of AGE-RAGE/MAPK pathways[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 42027.

[19] Pal P B, Sinha K, Sil P C. Mangiferin attenuates diabetic nephropathy by inhibiting oxidative stress mediated signaling cascade, TNF α related and mitochondrial dependent apoptotic pathways in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): 115364.

[20] 孟祥龙, 刘晓琴, 宁晨旭, 等. 生、熟地黄通过 AMPK 介导 NF- κ B/NLRP3 信号通路改善高脂饲料并链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠的作用机制差异性研究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(21): 5627-5640.

[21] Gong W, Zhang N D, Cheng G, *et al.* Rehmannia glutinosa libosch extracts prevent bone loss and architectural deterioration and enhance osteoblastic bone formation by regulating the IGF-1/PI3K/mTOR pathway in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(16): 3964.