

- 2490-2498.
- [37] 李和伟, 胡海昕, 董 玲, 等. 口服鸭跖草肠吸收成分测定及制备分析[J]. 国际中医中药杂志, 2014, 36(1): 43-46.
- [38] 肖小河, 王伽伯, 鄢 丹. 生物评价在中药质量标准化中的研究与应用[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2014, 16(3): 514-518.
- [39] 张 旭, 任晓航, 王 慧, 等. 生物效应评价在中药质量控制研究中的应用进展[J]. 中草药, 2018, 49(11): 2686-2691.
- [40] 黄 斌, 陈晓萌, 张迎春, 等. 元胡止痛方肠吸收液对大鼠离体胸主动脉环张力的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(5): 117-120.
- [41] 耿 亚, 杨洪军, 马月香, 等. 基于“肠外翻-心肌细胞”联用模型的益气活血方药效学作用评价及机制探讨[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(20): 3821-3827.
- [42] 戴 领, 申宝德, 吕青远, 等. 基于生物效价-多成分整合的中药固体制剂体外溶出度研究[J]. 中草药, 2013, 44(19): 2666-2671.
- [43] 马晓斐, 王建春, 潘金火, 等. 基于细胞生物电传感效应的复方丹参片溶出动力学研究[J]. 中草药, 2019, 50(17): 4131-4137.

葛根素药理作用研究新进展

曹 盼¹, 张樱山^{2*}, 魏学明², 王秉鹏², 潘慧清¹, 罗旭东²

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000; 2. 甘肃省中药现代制药工程研究院, 甘肃 兰州 730010)

摘要: 葛根素是葛根主要活性成分, 具有保护心脑血管、保护神经细胞、降血压、降血糖、抗肿瘤、提高免疫力、调控骨代谢等药理作用。本文查找国内外3年来关于葛根素药理作用的文献, 并总结其新进展, 以期为该成分临床应用提供参考。

关键词: 葛根素; 药理作用; 研究进展

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2021)08-2130-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2021.08.028

葛根素是从葛根中提取出的主要有效成分^[1], 其结构式为8-β-D-葡萄糖吡喃糖-4', 7-二羟基异黄酮^[2], 呈白色针状结晶, 微溶于水, 水溶液为无色或淡黄色^[3], 具有保护心脑血管、神经细胞的作用, 可扩张血管、降血压、降血糖、抗肿瘤、提高机体免疫力、抗氧化、抗炎及调控骨代谢等^[4-8], 目前在冠心病、心绞痛、糖尿病及其并发症、胃癌、结肠癌、关节炎、骨质疏松等疾病的临床治疗中广泛应用^[9-12]。近几年来, 国内外关于葛根素药理作用的研究不断深入, 本文对近3年来相关文献资料进行分析和整理, 以期为该成分基础研究提供理论依据, 并指导其临床合理用药。

1 心脑血管方面

1.1 心血管 吸烟、熬夜等不良生活习惯及工作压力使心血管疾病逐渐年轻化^[13], 故研究治疗心血管疾病的药物非常重要。葛根素能通过改善心肌细胞离子流动, 减轻炎症、氧化应激及细胞凋亡所引起的心血管损伤, 进而从调节信号通路、炎症因子水平、离子水平等方面治疗心血管疾病^[14], 在临床广泛应用, 并且疗效良好。

1.1.1 调节信号通路 邓华菲等^[15]研究葛根素与PI3K/Akt/eNOS信号通路对ox-LDL诱导HUVECs TF mRNA和蛋白表达的影响, 发现内皮细胞TF mRNA、蛋白表达下降, Akt蛋白磷酸化升高, 细胞内NO产生增多, 表明该成分通过上调PI3K/Akt/eNOS信号通路来抑制ox-LDL诱导的人脐静脉内皮细胞TF mRNA、蛋白表达, 从而降低动脉血栓及粥样硬化危险。Xu等^[16]报道, 葛根素可抑制心房成纤维细胞的自噬和胶原分泌, JNK磷酸化下调, Akt、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)磷酸化上调, 表明该成分对心房成纤维细胞的抗纤维化作用部分是通过抑制自噬来实现的, 其作用机制可能部分是通过JNK-Akt-mTOR信号通路介导的。Yuan等^[17]研究表明, 葛根素能保护肺动脉内皮细胞(HPAECs)免受缺氧诱导的细胞凋亡, 并能轻微提高细胞存活率, 增加NO, 减少ET-1, 防止HPAECs缺氧引起血管活性物质失衡, 可能是激活BMPRII/Smad和PPARγ/PI3K/Akt信号通路来对肺动脉产生保护作用。

1.1.2 调节炎症因子水平 Zhang等^[18]发现, 葛根素能降低血清中TNF-α、hs-CRP、白介素-6水平, 进而改善冠心

收稿日期: 2020-01-25

基金项目: 2017年甘肃省科技重大专项(17ZD2FA014)

作者简介: 曹 盼(1995—), 女, 硕士生, 从事中药制药工艺研究。Tel: 18298414296, E-mail: 1922669815@qq.com

*通信作者: 张樱山(1974—), 女, 高级工程师, 硕士生导师, 从事中藏药的开发与质量研究。Tel: (0931) 8558448, E-mail: 124053360@qq.com

病患者临床症状和血管内皮功能。王莎等^[19]报道,葛根素能使BALB/c小鼠血清中TNF- α 、IL-1 β 水平明显降低,炎症细胞浸润减少,表明该成分可明显减轻LPS所致内毒素血症小鼠血管内皮损伤,其机制可能与降低炎性因子水平有关。

1.1.3 调节离子水平 葛根素预处理可增加肥大心肌 I_{Na} 峰值密度,可加速 Na^+ 内流及肥大心肌动作电位0期的上升速率、冲动传导,有助于预防快速性心律失常及心室肥大的发生,对稳定肥大心肌细胞的电生理特性也有着积极意义^[20]。张玲等^[21]发现,葛根素对糖尿病大鼠心肌肥厚和心功能降低有一定的拮抗作用,其机制可能与降低心肌细胞内钙离子浓度有关。薛立平等^[22]研究表明,葛根素干预后大鼠股骨中 Ca^{2+} 含量明显增多,血清、血管、心脏中明显减少,即该成分对骨质疏松(OP)引起的心脑血管疾病(CD)有一定治疗作用,其机制可能与调节 Ca^{2+} 代谢、抑制“钙搬家”等现象有关。

1.2 脑血管 姜辰等^[23]发现,葛根素在一定剂量范围内可降低脑缺血再灌注小鼠病变脑组织含水量,减小梗死体积,其作用机制可能与激活ER- α 、抑制HIF-1 α 表达及TNF- α 、IL-1 β 、IL-6释放有关。汪露等^[24]报道,葛根素对大鼠脑缺血再灌注损伤具有明显的保护作用,表现为脑梗死面积缩小,LC3-II/LC3-I降低,p62表达升高,其机制可能与下调JNK信号通路抑制自噬有关。黄亚光等^[25]研究表明,葛根素组大鼠神经功能损伤改善,脑梗死体积减小,自噬小体减少,p-AMPK蛋白表达降低,p-mTOR、pS757-Ulk1蛋白表达升高,可能是通过调控AMPK-mTOR-Ulk1信号通路来抑制自噬过度发生,从而减轻脑缺血再灌注损伤的发生。

2 机体保护作用

2.1 肝脏 Wang等^[26]发现,葛根素可明显降低肝脏脂质含量、炎症、纤维化程度,可能与该成分介导的PI3K/AKT通路激活和脂肪酸代谢改善有关,并且它还可恢复NAD $^+$ 含量,对肝脏线粒体功能有明显的促进作用,能减轻高脂高糖引起的脂肪变性和代谢紊乱,其机制为葛根素通过调节PARP1/PI3K/AKT信号通路,进而促进线粒体功能,能用于治疗非酒精性脂肪肝(NAFLD)。3.0 mg/mL葛根素能明显抑制乙醛刺激的人肝星状细胞(HSC)增殖,抑制乙醛刺激HSC细胞凋亡,显著降低细胞因子TGF β mRNA表达,抑制乙醛诱导的肝星状细胞凋亡和抗酒精性肝硬化,从而对抗肝损伤^[27]。

2.2 神经保护 葛根素治疗蛛网膜下腔出血(SAH)后,神经元凋亡率、cleaved caspase-3表达降低,Bcl-2/Bax比例升高,表明该成分能减轻小鼠的神经功能缺陷,缓解脑水肿,减少血脑屏障破坏,抑制SAH诱导的活性氧的产生,保护SAH后Sirt3表达,具有潜在的神经保护作用^[28]。单次葛根素注射对紫杉醇诱导的周围神经性疼痛具有短期镇痛作用,反复给药后即可阻止疼痛发生,可能与紫杉醇诱导的瞬时受体电位-1、降钙素基因相关肽和背根神经节

P物质的上调有关^[29]。Hu等^[30]发现,葛根素可显著降低腰椎间盘突出症牙根痛大鼠脊髓小胶质细胞标记物游离钙结合受体分子1和星形胶质细胞原纤维酸性蛋白表达及肿瘤坏死因子- α ,白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6水平,增加白细胞介素-10水平,表明该成分通过抑制脊髓胶质细胞活化和炎症反应来缓解腰椎间盘突出症诱导的神经根性疼痛,从而达到保护神经性疼痛的作用。

2.3 其他作用 王小康等^[31]发现,葛根素可抑制软脂酸(PA)诱导成熟脂肪细胞的3T3-L1细胞炎性因子表达,其机制可能是减少3T3-L1细胞TLR4基因表达、下调IKK β 、I κ B、NF- κ B-p65活化,降低TNF- α 、IL-6炎性因子表达来实现的,从而防止肥胖患者出现炎症,起到保护其机体的作用。葛根素能在体外对顺铂引发的大鼠卵巢颗粒细胞损伤起到保护作用,并具有剂量依赖性^[32]。赵轶君^[33]研究葛根素对92℃水浴18 s下制备的30% TBSAⅢ度烧伤大鼠肺组织损伤具有保护作用,发现其肺组织病理学改变、超微结构明显改善,肺组织细胞凋亡状况明显改善,SOD、CAT、MPO活性及IL-10水平升高,MDA、TNF- α 、IL-6、IL-8水平降低,表明该成分对大鼠重度烧伤后肺组织损伤具有一定保护作用,其机制可能与其降低氧化应激损伤、抑制炎症反应有关。

3 抗肿瘤作用

前期大量研究表明,葛根素主要通过损伤细胞线粒体、抑制细胞周期、影响肿瘤凋亡信号通路、诱导细胞凋亡、影响线粒体调控等方式来达到抗肿瘤目的^[34]。Deng等^[35]制备了具有Ph响应的葛根素海藻酸微球,用于结肠直肠癌的靶向治疗,发现葛根素海藻酸微球在结肠的滞留时间可达20 h以上,不仅通过下调致瘤细胞因子水平来显著降低炎症反应,而且通过抑制AOM/dss诱导的小鼠结肠直肠癌上皮间质转化来降低肿瘤发生和转移。葛根素处理的人直结肠癌(CRC)细胞以剂量依赖方式抑制细胞生长,增加细胞凋亡,TDP1、ALDH1A1药理分子可能是治疗CRC的靶点^[36]。葛根素或miR 133a 3p模拟物转染影响miR 133a 3p表达和DUSP1/p38通路活性,导致HCC38细胞活力受到抑制,进而凋亡增加,miR 133a 3p过表达增强了peurarin作用,表明该成分可能通过促进miR 133a 3p在HCC38乳腺癌细胞中的表达来增加DUSP1表达,有望成为治疗乳腺癌的新型临床药物^[37]。不同浓度葛根素处理后24、48、72 h内,膀胱癌T24细胞抑制率升高,表明该成分能抑制膀胱癌T24细胞增殖,诱导细胞凋亡,其机制可能与抑制SIRT1/p53信号通路有关^[38]。葛根素可显著抑制宫颈癌细胞的迁移及侵袭能力^[39],并通过激活Fas/Fas-L信号通路诱导PANC-1细胞增殖和凋亡,治疗胰腺癌^[40]。

4 防治高血压、糖尿病及其并发症

施伟丽^[41]研究葛根素对自发性高血压大鼠模型的降压作用,发现高剂量葛根素组收缩压、舒张压、心率、内中膜厚度、血管紧张素Ⅱ水平、主动脉血管紧张素Ⅱ受体1(Agrtr1)蛋白表达降低,p-eNOS水平升高,其机制可能与

增加内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 活性密切相关, 同时 eNOS/cGMP 通路参与葛根素对血压的调节。徐文华等^[42]利用 CTD 数据库筛选葛根素注射液中治疗高血压的作用靶点, 构建其蛋白互作网络, 共筛选出 30 个, 发现该制剂具有多基因参与的特点, 其机制可能与细胞分化凋亡、活性氧代谢有关。葛根素降低了血清空腹血糖 (FBG)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL) 水平, 提高了空腹胰岛素、高密度脂蛋白水平, Western blot 检测显示, 胰腺组织中 caspase-3、caspase-8、caspase-9、凋亡诱导因子 (AIF) 蛋白水平降低, 表明该成分能起到治疗糖尿病作用^[43]。Zhang 等^[44]报道, 葛根素可显著降低 STZ 诱导的糖尿病大鼠血糖、白内障发生率、视网膜血管内皮生长因子表达、白介素-1β 水平, 增加 *Nrf2*、*HO-1* mRNA 表达, 从而抑制氧化应激, 表明该成分具有缓解糖尿病并发症的作用。

5 抗炎作用

葛根素对炎症相关疾病的抗炎作用主要从以下几个方面进行: (1) 降低 IL-1、IL-6、CRP、TNF-α 等炎性细胞因子产生; (2) 减少 MMP-2、MMP-9 等炎症介质表达; (3) 降低 ICAM-1 细胞黏附分子的产生; (4) 抑制炎症趋化因子的作用, 如 MCP-1、TGF-β, 或者多方面共同发挥作用达到抗炎目的^[45]。Hu 等^[46]发现, 葛根素能促进细胞凋亡, 抑制人肺成纤维细胞 (HLF1) 增殖, 上调半胱天冬酶 3 的表达, 下调 Bcl-2, TGF-β1, Smad3 表达, 调节肺纤维化细胞增殖和凋亡, 影响炎性细胞因子分泌, 从而缓解炎症反应导致的肺纤维化与婴儿急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)。熊逸晨等^[47]将葛根素用于急性痛风性关节炎 (AGA) 模型大鼠, 发现其关节肿胀程度减轻, 关节腔冲洗液中 IL-1β、TNF-α 水平降低, 关节滑膜组织中 TLR4、NF-κB 表达下调, 其作用机制可能与该成分抑制 TLR4/NF-κB 信号通路, 抑制下游炎症因子 IL-1β、TNF-α 产生有关, 从而减轻 AGA 炎症反应, 起到治疗作用。

6 调控骨代谢作用

葛根素能提高因后肢悬吊引起骨质疏松大鼠胫骨、椎骨的骨密度、最大载荷、弹性模量, 增加骨形成量、骨小梁数目、骨钙素 (OC)、厚度, 减少骨分离, 改善悬挂后肢骨结构, 促进骨形成指数升高, 抑制酸性磷酸酶 5b (TRACP 5b) 形成, 其机制可能是促进骨形成和抑制骨吸收^[48]。葛根素处理大鼠颅骨成骨细胞 (ROBs) 后, 能提高 Runx-2、Osterix、BMP-2、Col I mRNA 和蛋白表达及 p-PKA、cAMP 水平, 可能是通过 cAMP/PKA 信号通路机制来促进体外培养 ROBs 的分化, 促进后者生长及形成^[49]。

7 防治老年痴呆症、帕金森病

Liu 等^[50]发现, 葛根素具有穿透血脑屏障的潜力, 与乙酰胆碱酯酶 (AChE)、环氧合酶-2 (COX-2)、caspase-3 (C3) 等在老年痴呆症 (AD) 发生发展中起到中心作用的分子对接和动力学模拟具有较高的稳定性, 该成分体内能抑制 AChE 活性, 使抗氧化防御物质的活性恢复到正常水

平, 降低脑内炎症因子和凋亡基因表达, 下调 COX-2、C3 表达, 表明该成分可预防及缓解 AD。葛根素纳米晶 (PU-nics) 脑累积极量高于 PU 悬浮液, 还能减少多巴胺消耗, 改善 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (MPTP) 诱导的行为缺陷, 提高多巴胺及其代谢产物水平, 生物利用度较原料药提高, 并增强其对大脑的给药, 可作为一种潜在的口服给药系统来治疗 PD^[51]。

8 其他作用

葛根素可降低食物过敏 (FA) 小鼠近端结肠 IL-4 和肥大细胞蛋白酶 I (肥大细胞蛋白酶 I, mMCP-1) 表达, 该成分诱导 CECs 中 RA 产生来增强调节 T 细胞 (Tregs), 进而抑制 FA 发展^[52], 作为一种天然的促进 RA 生成剂具有治疗食物过敏及由 Treg 缺乏引起的免疫疾病的潜力。Ding 等^[53]发现, 葛根素治疗人类黑色素细胞时黑色素、蛋白质、MITF RNA 表达升高, 可抑制胞外信号调节激酶 1 和 2 (ERK1/2) 的磷酸化和激活, 并且不影响 p38 和 c-Jun N 端激酶的磷酸化, 可能通过抑制 ERK1/2 信号通路来刺激人黑色素细胞的黑色素生成, 使白癜风小鼠病变明显减轻, 有望在未来成为治疗白癜风的一种新型药物。老年大鼠服用葛根素后, 可显著降低血清和肝脏组织中 MDA 水平, 提高血清和肝脏组织中 T-AOC、SOD、GSH-Px 活力及脑中总抗氧化能力 T-AOC 活力, 具有很好的抗氧化作用^[54], 从而延缓衰老。杨巍等^[55]采用葛根素注射液治疗突发性耳聋, 发现血清 LPO、TXB2 水平降低, 血清 SOD、6-Keto-PGF1a 水平升高, 表明该成分临床疗效显著, 并且安全性高。

9 小结与展望

葛根素是从葛根中提取的异黄酮类成分, 其来源丰富, 提取技术较成熟, 药理作用广泛, 临床应用较多, 目前关于该成分在心脑血管、机体保护、糖尿病及其并发症、高血压、肿瘤、炎症等方面的研究愈加深入细致。随着科学技术的发展及专业领域的日渐先进, 加强葛根素临床研究时可能会研制出真正适合患者的药物, 从而解决临床实际问题, 但关于该成分在抗氧化衰老、调控骨代谢、防治突发性耳老年痴呆症及帕金森病方面的研究相对较少, 今后可进一步深化。另外, 由于葛根素微溶于水, 故应继续研究该成分体内吸收、转运、排泄过程, 以期提高其生物利用度, 更快控制疾病。

近年来, 葛根素相关剂型除了胶囊、颗粒、软胶囊、注射液等常规种类外, 在乳剂、微丸、环糊精包合物、固体分散体、分散片、脂质体、纳米粒等新制剂方面的基础研究及临床应用越来越多。由于葛根素微溶于水, 故今后可从该成分药理作用的特定机理出发, 研究其他通路、信号、靶点对应的靶向治疗方式, 由此开发相应靶向制剂, 从而更全面、快速有效的用于临床治疗。此外, 还可继续研究葛根素其他药理活性, 以期为该成分合理开发、临床应用提供参考依据。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015年版一部 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 333.
- [2] 木盼盼, 安琪, 张彦昭, 等. 一测多评法测定葛根药材中9个异黄酮成分的含量[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(22): 4888-4895.
- [3] 杨鹏, 李秀兰, 贾雪岭. 葛根素的药理作用和临床应用[J]. 内蒙古民族大学学报(自然科学版), 2013, 28(2): 226-227.
- [4] 邓烨, 孙新. 葛根素的药理作用及不良反应[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(5): 955.
- [5] 关建宁. 复方樟柳碱联合葛根素对缺血性视神经病变患者血液流变学的影响[J]. 内蒙古医学杂志, 2019, 51(6): 700-701.
- [6] 吴绍刚. 葛根素的药理作用解析及临床合理应用[J]. 基层医学论坛, 2017, 21(25): 3462.
- [7] 王东红, 王春爱, 薛建军. 葛根素的研究进展[J]. 西部中医药, 2017, 30(1): 139-142.
- [8] 周昊楠, 陈远明. 葛根素防治绝经后骨质疏松症的研究进展[J]. 广西医学, 2019, 41(7): 878-883.
- [9] 侯筱婷. 葛根素对心脑血管疾病影响的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(14): 2002-2004.
- [10] 张剑, 韩方菊. 葛根素对糖尿病性白内障大鼠模型病情进展的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(9): 2195-2196.
- [11] 邢志华, 马誉畅, 李新萍, 等. 葛根素及其衍生物抗炎、抗痛风作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(19): 3703-3708.
- [12] 刘瑶, 李伟. 葛根素治疗糖尿病肾病的研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(4): 981-986.
- [13] Garshick M S, Vaidean G D, Vani A, et al. Cardiovascular risk factor control and lifestyle factors in young to middle-aged adults with newly diagnosed obstructive coronary artery disease [J]. *Cardiology*, 2019, 142(2): 83-90.
- [14] 魏述永. 葛根素心血管保护作用及其机制研究进展[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(12): 2278-2284.
- [15] 邓华菲, 李坚, 周琴, 等. PI3K/Akt/eNOS信号通路在葛根素抑制ox-LDL诱导的血管内皮细胞组织因子表达中的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(7): 1214-1218.
- [16] Xu X D, Jiang R H, Chen M M, et al. Puerarin decreases collagen secretion in Ang II-induced atrial fibroblasts through inhibiting autophagy via the JNK-Akt-mTOR signaling pathway [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 73(6): 373-382.
- [17] Yuan T Y, Zhang H F, Chen D, et al. Puerarin protects pulmonary arteries from hypoxic injury through the BMPR II and PPAR γ signaling pathways in endothelial cells [J]. *Pharmacol Rep*, 2019, 71(5): 855-861.
- [18] Zhang S L, Chen L, Zhou Z Y, et al. Effects of puerarin on clinical parameters, vascular endothelial function, and inflammatory factors in patients with coronary artery disease [J]. *Med Sci Monitor*, 2019, 25: 402-408.
- [19] 王莎, 李练, 谢飞, 等. 葛根素抗内毒素血症小鼠血管内皮损伤的作用及其机制[J]. 实用休克杂志(中英文), 2019, 3(1): 37-40.
- [20] 林育辉. 葛根素对人源肥大心肌细胞动作电位的影响及机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2019.
- [21] 张玲, 许薇, 孙媛. 葛根素对糖尿病大鼠心功能及心肌细胞内钙离子的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(6): 532-535.
- [22] 薛立平, 张艳, 孟宪生. 基于Ca²⁺代谢探讨葛根素治疗骨质疏松症引起心脑血管疾病的药理药效及初步作用机制[J]. 中南药学, 2019, 17(7): 1010-1013.
- [23] 姜辰, 杨浩鹏. 葛根素对小鼠脑缺血再灌注损伤的神经保护作用及机制研究[J]. 中国卒中杂志, 2018, 13(1): 58-63.
- [24] 汪露, 王静静, 梅志刚, 等. 葛根素调节JNK信号通路抑制自噬保护脑缺血再灌注损伤的研究[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(4): 813-816.
- [25] 黄亚光, 王金凤, 杜利鹏, 等. 葛根素调节AMPK-mTOR信号通路抑制自噬改善大鼠脑缺血再灌注损伤研究[J]. 中草药, 2019, 50(13): 3127-3133.
- [26] Wang S, Yang F J, Shang L C, et al. Puerarin protects against high-fat high-sucrose diet-induced non-alcoholic fatty liver disease by modulating PARP-1/PI3K/AKT signaling pathway and facilitating mitochondrial homeostasis [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(9): 2347-2359.
- [27] 张春燕, 陶忠桦, 陈川宁, 等. 葛根素下调TGF β 抑制乙醛诱导的肝星状细胞凋亡的机理研究[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(4): 790-793.
- [28] Zhang Y, Yang X, Ge X H, et al. Puerarin attenuates neurological deficits via Bcl-2/Bax/cleaved caspase-3 and Sirt3/SOD2 apoptotic pathways in subarachnoid hemorrhage mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 726-733.
- [29] Wu Y X, Chen J P, Wang R C. Puerarin suppresses TRPV1, calcitonin gene-related peptide and substance P to prevent paclitaxel-induced peripheral neuropathic pain in rats [J]. *Neuroreport*, 2019, 30(4): 288-294.
- [30] Hu Y M, Zhu L R, Zhao Y S, et al. Puerarin alleviates radicular pain caused by lumbar disc herniation by inhibiting spinal glial cell activation and inflammatory response [J]. *Chin Pathol J*, 2019, 35(7): 1316-1322.
- [31] 王小康, 许耿瑞, 吴铁松, 等. 葛根素抑制软脂酸诱导的小鼠3T3-L1细胞炎性因子的表达及其机制[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(9): 1077-1080.
- [32] 熊敏, 白剑. 不同浓度葛根素对顺铂致大鼠卵巢颗粒细胞损伤的影响[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(12): 2751-2754.
- [33] 赵轶君. 葛根素对重度烧伤后肺组织损伤保护作用的研究[J]. 实用药物与临床, 2018, 21(9): 997-1002.
- [34] 胡艳玲, 林中翔, 刘璟, 等. 葛根素在肿瘤机制方面的研究进展[J]. 系统医学, 2018, 3(11): 184-186.
- [35] Deng X Q, Zhang H B, Wang G F, et al. Colon-specific

- microspheres loaded with puerarin reduce tumorigenesis and metastasis in colitis-associated colorectal cancer [J]. *Int J Pharmaceut*, 2019, 570: 118644.
- [36] Li J, Guo C, Lu X L, et al. Anti-colorectal cancer biotargets and biological mechanisms of puerarin: Study of molecular networks[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 858: 172483.
- [37] Li Z F, Xu W W, Ren X Y, et al. Puerarin promotes DUSP1 expression by regulating miR-133a-3p in breast cancer[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19: 205-212.
- [38] Ye G M, Kan S F, Chen J F, et al. Puerarin in inducing apoptosis of bladder cancer cells through inhibiting SIRT1/p53 pathway[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(1): 195-200.
- [39] 韩超, 金婧, 刘婷婷. 葛根素对宫颈癌细胞迁移及侵袭的影响[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(8): 967-970.
- [40] 刘银莉, 王营. 葛根素对人胰腺癌 PANC-1 细胞增殖凋亡的影响[J]. 实用药物与临床, 2017, 20(11): 1244-1248.
- [41] 施伟丽. 葛根素对自发性高血压大鼠血压的干预作用及机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2017.
- [42] 徐文华, 赵新望, 赵阳, 等. 基于网络药理学葛根素注射液对高血压的作用机制[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(5): 1249-1253.
- [43] Liu X Y, Li S G, Li Y Y, et al. Puerarin inhibits proliferation and induces apoptosis by up-regulation of miR-16 in bladder cancer cell line T24 [J]. *Oncol Res*, 2018, 26(8): 1227-1234.
- [44] Zhang D Z, Li M. Puerarin prevents cataract development and progression in diabetic rats through Nrf2/HO1 signaling [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(2): 1017-1024.
- [45] 曾祥伟, 冯倩, 张莹莹, 等. 葛根素对炎症相关疾病研究进展[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(1): 8-11.
- [46] Hu X M, Huang X L. Alleviation of inflammatory response of pulmonary fibrosis in acute respiratory distress syndrome by puerarin via transforming growth factor (TGF- β 1) [J]. *Med Sci Monitor*, 2019, 25: 6523-6531.
- [47] 熊逸晨, 吴瀚枫, 张恩婷, 等. 葛根素对急性痛风性关节炎大鼠TLR4/NF- κ B通路的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(7): 14-18.
- [48] Li K, Qin R, Shao J, et al. Preventive effect and mechanism of puerarin on rat models of disuse osteoporosis[J]. *China J Chin Mater Med*, 2019, 44(3): 535-540.
- [49] 邓银栓, 樊宇, 惠升明, 等. 葛根素促进体外培养大鼠颅骨成骨细胞增殖和分化过程中对cAMP/PKA信号通路的影响[J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(7): 5-9.
- [50] Liu S, Cao X L, Liu G Q, et al. The *in silico* and *in vivo* evaluation of puerarin against Alzheimer's disease[J]. *Food Funct*, 2019, 10(3): 799-813.
- [51] Xiong S, Liu W, Li D L, et al. Oral delivery of puerarin nanocrystals to improve brain accumulation and anti-parkinsonian efficacy [J]. *Mol Pharm*, 2019, 16(4): 1444-1455.
- [52] Yamamoto T, Matsunami E, Komori K J, et al. The isoflavone puerarin induces Foxp3+ regulatory T cells by augmenting retinoic acid production, thereby inducing mucosal immune tolerance in a murine food allergy model[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 516(3): 626-631.
- [53] Ding X X, Mei E C, Hu M R, et al. Effect of puerarin on melanogenesis in human melanocytes and vitiligo mouse models and the underlying mechanism[J]. *Phytother Res*, 2019, 33(1): 205-213.
- [54] 李博萍, 刘秀丽, 邱倩. 葛根素对老年大鼠抗氧化作用的研究[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(7): 1-4; 20.
- [55] 杨巍, 刘亚峰, 周志强. 葛根素对突发性耳聋患者LPO、SOD、6-Keto-PGF_{1a}、TXB₂水平的影响[J]. 中华保健医学杂志, 2018, 20(2): 144-146.