

· 学术探讨 ·

基于藏族医学“整体观”认识的防治糖尿病肾病新药发现思路

赵娅，冯慧，周珍，郝露，向宇楠，王小艳，周邦华，赖先荣*
(成都中医药大学 民族医药学院，成都 611137)

[摘要] 糖尿病肾病(DN)是一种严重的糖尿病(DM)并发症,是引起终末期肾衰竭最常见的原因之一。DN 的发生率随着 DM 患者数量增加而增高,早期防治是关键。DM 和 DN 属于藏族医药(简称藏医和藏药)的特色优势病种,基于体内三大因素(三因,包括隆、赤巴、培根)动态平衡的“整体观”是藏医对 DM 和 DN 的独特认识,有着丰富而独特的临床用药经验。该文论述了基于“整体观”对 DM 及 DN 的藏医认识,挖掘临床治疗 DN 的常用藏药及藏医方剂,以期对 DN 的治疗及新药发现提供新思路,进一步发挥藏族医药的特色优势。

[关键词] 藏族医药;糖尿病肾病;新药开发;整体观

[中图分类号] R22;R24;R29;R28;G353. 11 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2019)03-0167-06

[doi] 10. 13422/j. cnki. syfjx. 20182202

[网络出版地址] <http://kns. cnki. net/kcms/detail/11. 3495. R. 20180827. 1754. 016. html>

[网络出版时间] 2018-08-29 11:24

Ideas for New Drug Discovery of Prevention and Treatment of Diabetic Nephropathy
Based on “Holistic View” in Tibetan Medicine

ZHAO Ya, FENG Hui, ZHOU Zhen, HAO Lu, XIANG Yu-nan, WANG Xiao-yan,
ZHOU Bang-hua, LAI Xian-rong*
(Ethnic Medicine School, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China)

[Abstract] Diabetic nephropathy (DN) is a kind of severe diabetes mellitus (DM) complications, which is one of the most common cause of end-stage renal failure. The incidence of DN increases with the increase of the number of DM patients, and early prevention is the key. DM and DN are characteristic advantages of Tibetan medicine, the "holistic view" of dynamic balance based on the three major factors in the body (Sanyin, included rlung, mkhris-pa and bad-gan) is a unique understanding of DM and DN among Tibetan medical practitioners, and which has rich and unique clinical and medication experiences in DN treatment. This paper discussed the medical theory "holistic view" on the Tibetan medicine for DM and DN, dug commonly used Tibetan drugs and Tibetan medical prescriptions for clinical treatment of DN, in order to provide new ideas for the treatment of DN and the discovery of new drugs for DN, and give full play to the unique advantages of Tibetan medicine.

[Key words] Tibetan medicine; diabetic nephropathy; new drug discovery; holistic view

糖尿病肾病(DN)是糖尿病(DM)血糖控制不良而发生的一种慢性疾病,是 DM 最常见的微血管并发症之一,也是糖尿病患者的主要致死原因^[1],早期防治尤为重要,但是由于 DM 及其并发症 DN 发病机制极为复杂,治疗药物的开发依然存在极大的困难。

[收稿日期] 20180317(009)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81473427,81173360,81303310,81560806)

[第一作者] 赵娅,在读硕士,从事中药及民族药创新药物研究,Tel:028-61656141,E-mail:1720218908@qq. com

[通信作者] * 赖先荣,教授,从事中药及民族药创新药物研究,Tel:028-61656141,E-mail:vegf@qq. com

DM 及其并发症 DN 作为藏族医学(简称藏医)临床的特色优势病种,藏医对此的认识具有鲜明的民族医药特色,认为隆、赤巴、培根是存在于人体内的三大因素,三者之间的平衡是人体正常生理活动的基础,疾病发生的“近因”都与三者状态的失衡有关,藏医提出了饮食、起居、药物、外治 4 种医治疾病方法,经过医治,紊乱了的因素重新建立了平衡状态,这就是疾病痊愈的征象,充分体现了藏医治疗疾病的整体观,因此基于藏医药“整体观”认识和临床用药经验的新药发现策略逐渐成为了防治 DM 及其并发症 DN 的研究热点。

1 糖尿病及其并发症是藏医药的特色优势病种

藏医药学具有悠久的历史、鲜明的特色,具备完整的理论、独特的疗效,对糖尿病及其并发症认识全面而深刻,糖尿病作为国家中医药管理局“十一五”重点专科(专病)建设项目,糖尿病及其并发症是藏医药的特色优势病种,在对糖尿病的治疗方面有着丰富的临床经验,提出了比较完善的防治举措。

1.1 藏医对人体生理病理“整体连接”的认识 藏医认为人体是一个各部分相互连接的一个整体,《蓝琉璃》中记载“人体上被命名为依存(依存:必须依靠某些五脏才能存在之义)大脉有四条或五条。各个器官显现各自所司范围形态等的脉有二十四条,五种支隆所依,称为‘旋脑’之脉。……使我执和意识等所依器官清晰聪明并产生六识之脉的二十四条脉,依于心脏,称为‘良心’脉。……促使各自的身体本身自始至终形成和增长的二十四条脉,为生长和总持精血之所依,称为‘脐中依脉’。……促使种族子嗣不衰地繁衍之脉二十四条,为安乐之体之所依,位于生殖器,称为‘性相脉’。…依理起着所有机体功能,并相互连接在一起,从而制约着身体的各部分、疾病、精气、秽物等,无论哪一样都不会违时而发”。此外,藏医对人体脉络以及与体内所连的所有孔窍也有独特的认识,认为人体脉络遍布全身,身体凭借孔窍吸收营养,从而促使身体正常发育成长,如果饮食起居等不顺畅,孔窍会受损或者堵塞,人就会生病,而如果孔道保持干净,身体就会健康。总之,上述 4 种依存脉以各自存在位置为轴心,向左、右、正中部射出分支脉和子分支脉,分布于人体的各部分,联络人体所有的组织器官,使人体的三大因素(三因,包括隆、赤巴、培根),七大物质基础(七精华,饮食精微、血、肉、脂肪、骨、骨髓、精液),3 种排泄物(三秽物,汗液、尿液和粪便)得以正常运行,维护着生命活动。见图 1。因此,整体观认识贯

穿于藏医在生理、病理、诊断、治疗的各个方面,不能忽视整体调节的作用。

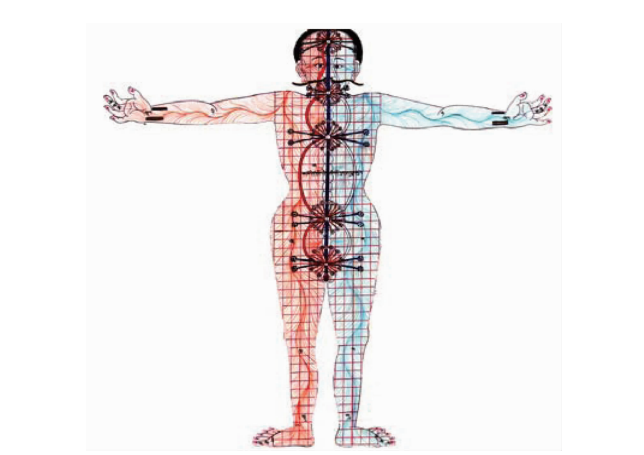


图 1 人体脉络(藏医医学唐卡,局部)
Fig.1 Human context(Tangka, Tibetan medicine, partial)

1.2 藏医对人体生理病理“整体稳态”的认识 藏医从整体观认识出发,认为机体是一个不可分割的整体,各种器官之间相互统一,整个机体中各种代谢过程都将维持自身的稳态作为目标,是共同维持人体正常生理活动的前提,人体的各种生命活动都是在三因相互作用的基础上产生的。藏医还特别重视三因系统与外部环境的协调性,因为机体时刻都与外部环境进行物质交流、能量转换和信息传递,如果交流无法正常进行,那么三因就会不平衡,将给机体造成危害。所以疾病的发生、发展主要取决于三因是否平衡以及与内外环境的协调。

藏医学认为,在人体的生理活动中,存在着隆、赤巴、培根三大因素,饮食精微、血、肉、脂肪、骨、骨髓和精液七大物质基础,以及大便、小便、汗液 3 种排泄物,作为维持生命的基础,见图 2。三大因素支配着七精华和三秽物的不断变化,维持三者之间的相对平衡,使机体保持正常的生理功能活动。一旦各种内外因素影响了三大因素的平衡,导致三因位置和容量发生改变,三者之间失掉应有的平衡,则会引起各种病理变化,进而出现疾病^[2]。《四部医典·论说部》中记载:“如此相互依存维持情,病失使之紊乱危体质,病失紊乱又使秽物积”。

1.3 藏医学对 DM 及其并发症 DN 病因病机的认识 DM 及其并发症 DN 皆属于藏医学中“京尼萨库病”(汉译为消耗性尿频症)的范畴,“京尼”意为尿频,“萨库”意为消耗的混浊之液,“京尼萨库病”的本质特征为小便频繁、尿液淋漓不断、浑浊不清同时伴随体能的耗损^[3]。藏医认为“京尼萨库病”属于消耗性疾病,促进消耗、减少培根(寒性),从而

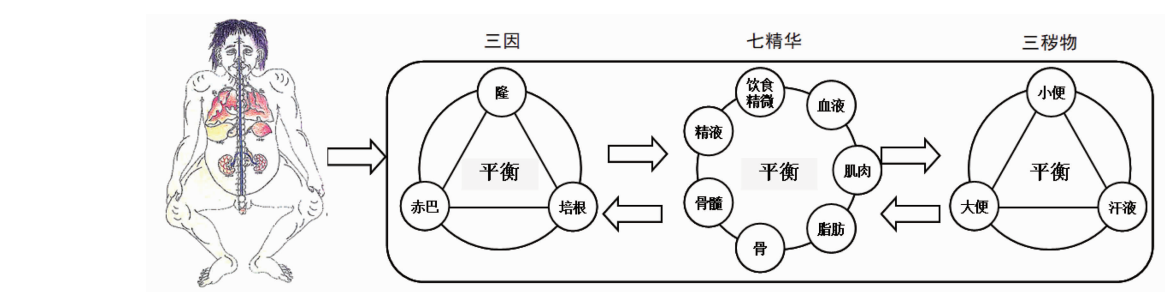


图 2 藏医学三因、七精华、三秽物平衡的示意

Fig. 2 Balance of Sanyin, seven essences and three impurities in Tibetan medicine

失去对赤巴(热性)的制衡作用,所以会增加赤巴的作用,培根的减少和赤巴的增加导致了隆的功能紊乱,使得机体或组织的中原本减少的培根越发减少,而原本增盛的赤巴越发增盛,三大因素的不平衡越发严重,推动 DM 及其并发症的进一步恶化。

同时,《四部医典》^[4]记载:“过量进食咸味、甜味、酸味及性重、寒的食物,长期居住于潮湿之地,致使培根和脂肪偏盛,不能生化成精华被吸收而流入膀胱,遂发本病”。《蓝琉璃》^[5]中记载:“病缘通常是过食咸味、甘味、性凉重的食物,久居潮湿之地等原因,而肾脏功能减弱,不能分化水液中的糟粕与精华,使培根、脂肪增长而未能转成身体七精华,在尿液中逐渐留于膀胱。病象为尿床喜睡,汗多味臭,指甲发长,口味甘甜,喉颚干燥,喜欢凉食,手脚掌热,尿液混浊,尿迹蜂聚”。藏医药理论中关于“京尼萨库病”的这些生动详尽的描述与现代医学中对糖尿病及其并发症的认识极为相似。

2 藏医药对 DM 及其并发症 DN 的治疗方法有鲜明特色

藏医认为,“京尼萨库病”治疗根本在于平衡“三因”,“隆之本性精华养,赤巴之病泻药治,培根病服催吐剂”,调理胃、肝、肾、膀胱等脏器功能,使体内的七精华和三秽物各司其职,综合饮食、起居、药物、外治 4 种藏医基础疗法,疾病的恶化发展得到逐渐控制,使体内的三因平衡、精华糟粕各行其道,人体各种功能趋于正常。

在药物方面,选择治疗赤巴病的药物(小檗皮),解毒的药物(姜黄),治疗培根病的药物(余甘子),治疗肾脏病的药物(蒺藜)和调和三因的药物(诃子)等药味并由这些药味配伍组成藏药复方,采用勇哇西汤(成方制剂即四味姜黄汤散;姜黄、小檗皮、余甘子、蒺藜等浓煎,内服)及十八味诃子利尿丸(诃子、红花、豆蔻、渣驯膏、山矾叶、紫草茸、藏茜草、余甘子、姜黄、小檗皮、蒺藜、金礞石、刺柏膏、

小伞虎耳草、巴夏嘎、刀豆、熊胆、牛黄)等方药治疗“京尼萨库病”。

2.1 单一藏药对 DM 及 DN 的治疗及其研究进展
虽然藏医临床用药一般采用复方制剂,但目前也开展了单一药味对 DM 及其并发症 DN 的药效物质基础及其作用机制的现代研究。

2.1.1 姜黄(藏药名勇哇)为姜科植物姜黄 *Curcuma longa* 的干燥根茎,藏医经典著作《蓝琉璃》记载其可治尿频,藏药经典著作《晶珠本草》记载其可治毒病,主要含有姜黄素等多酚类成分。姜黄素可降低链脲佐菌素(STZ)诱导 DN 的肾脏肥大指数,并可降低尿白蛋白排泄率(UAER)水平,其对 DN 的肾脏保护作用与抑制鞘氨醇激酶 1(SphK1)-1-磷酸鞘氨醇(S1P)途径有关,降低了 DN 的纤维粘连蛋白(FN),转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)和结缔组织生长因子(CTGF)的过量生成,抑制转录因子活化蛋白-1(AP-1)的活化是姜黄素调制 SphK1-S1P 信号通路的治疗靶标之一,从而防止 DN 肾纤维化^[6-7]。

2.1.2 小檗皮(藏药名吉尔巴)为小檗科植物刺红珠 *Berberis dictyophylla* 及同属多种植物的干燥茎或根内皮,《蓝琉璃》记载其可清肾热,《晶珠本草》记载其可解毒,主要含有小檗碱、药根碱、巴马汀和木兰花碱等生物碱类成分^[8],是治疗“京尼萨库病”的临床要药^[5,9-10]。针对不同证型的 DM 及其并发症均提到并肯定了小檗皮的临床作用和用药地位^[11],对 DM 及其并发症具有显著的降糖效果,对微血管病变具有明显的改善作用,对 DM 微血管病变密切相关的缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α),血管内皮生长因子(VEGF),TGF- β_1 ,过氧化物酶体增殖剂激活受体(PPARs),蛋白激酶 C- β (PKC- β),促血管生成素-2(Ang-2),细胞间黏附分子-1(ICAM-1)等细胞因子表达均有抑制作用。小檗碱是其主要有效成分之一^[12-15],可以改善血管内皮细胞损伤,下调

VEGF 的表达,降低血管通透性,保护微血管内皮细胞功能,从而改善 DN 病程的发展。其中 HIF-1 α 是一类介导缺氧适应性反应的转录因子,能激活许多缺氧反应性基因的表达,参与了 DN 的发生与发展,并与肾功能减退、蛋白尿产生密切相关,对 VEGF 和 TGF- β_1 等在肾脏疾病发生、发展过程中起关键作用的因子具有调节作用^[16]。采用免疫组化和蛋白免疫印迹方法检测到 STZ 诱导 DM 大鼠模型肾脏组织中 HIF-1 α 的表达明显增加,提示 HIF-1 α 参与了 DM 肾脏微血管病变的发生与发展^[17]。盐酸小檗碱对 DN 的肾脏保护作用可能与抑制 RhoA/ROCK (RhoA 为单体 G 蛋白,ROCK 为一种丝氨酸/苏氨酸激酶) 信号^[18], SphK1/AP-1 途径^[19], PPARs 途径^[12],氧化应激(OS)反应等有关,研究结果表明盐酸小檗碱降低了 DN 的 FN, TGF- β_1 , 核转录因子(NF)- κ B 等的表达以及 AP-1 的活性,改善了 DN 大鼠肾功能病变,延缓了 DN 的进程^[20]。同时,小檗碱具有抑制细胞内的活性氧(ROS)的作用,可明显降低过氧化产物丙二醛(MDA)的含量,提高血清超氧化物歧化酶(SOD)的活性,减少 UAER,减轻肾脏病理损害的程度。李航等^[20]研究发现,采用氯沙坦联合盐酸小檗碱治疗早期 DN 患者,并设单用氯沙坦为对照组,结果发现联合使用者血糖血压均较治疗前和对照组治疗后降低,对照组仅 UAER 的水平降低,表明联用比单用氯沙坦的治疗效果更好,这可能与改变血流动力学有关。

2.1.3 余甘子(藏药名居如拉) 为大戟科植物余甘子 *Phyllanthus emblica* 的干燥成熟果实,《蓝琉璃》记载其可治尿频,《晶珠本草》记载其可治赤巴病,主要含有鞣质类成分,如没食子酸、诃黎勒酸、原诃子酸、鞣云实精、余甘子酸、鞣花酸、诃子次酸等。余甘子提取物通过调控胰岛素介导的磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(PKB)/葡萄糖转运蛋白 4 (Glut4) 信号转导通路来发挥降血糖作用^[21]。研究表明余甘子中的鞣花酸能降低醛糖还原酶(AR) 和山梨醇脱氢酶(SDH) 的活性,并抑制 AR 的 mRNA 表达,故余甘子具有一定的肾脏保护作用^[22]。没食子酸为余甘子的主要活性成分,没食子酸及其糖苷类衍生物可能是通过升高葡萄糖转载体-2 (GLUT-2) 和 PPAR γ 的表达,从而抑制相关炎症通路,进而发挥降血糖作用^[23]。

2.1.4 蒺藜(藏药名色麻) 为蒺藜科植物蒺藜 *Tribulus terrestris* 的干燥成熟果实,《蓝琉璃》记载其可治肾病,《晶珠本草》记载其可养肾,主要含有

刺蒺藜苷、银椴苷、山柰酚、薯蓣皂苷元等多种成分,蒺藜皂苷能够显著降低 2 型糖尿病大鼠灌胃蔗糖后血糖水平的升高^[24],对于血糖慢性并发症的血液生化指标也有一定程度的影响。

2.1.5 诃子(藏药名阿如拉) 为使君子科植物诃子 *Terminalia chebula* 或绒毛诃子 *T. chebula* var. *tomentella* 的干燥成熟果实,在藏药中最为常用,藏医药学认为,诃子有全部藏药具备的六味、八性、三化味和十七效,能治疗很多种疾病,《晶珠本草》记载诃子为“藏药之王”,主要含有鞣质酚酸类,如诃黎勒酸、没食子酸、鞣花酸、诃子酸等。VEGF 具有高度特异性,可通过改变血管内皮细胞功能与结构、增加肾小球毛细血管的通透性、促进细胞外基质的合成而参与 DN 的病程进展,研究发现诃子酸能影响 VEGF-2 的磷酸化,使 VEGF 与受体结合后不能正常发挥促进新生血管生成的作用,从而抑制肿瘤细胞生长^[25]。诃黎勒酸能降低 SD 大鼠进食后的血糖水平,同时发现诃子提取物可降低 STZ 所致的 DM 大鼠血糖、血脂、血清 MDA 水平,改善大鼠肝肾病理组织形态,减少糖基化终产物(AGEs) 的形成^[25]。

2.1.6 毛诃子(藏药名巴如拉) 为使君子科植物毗黎勒 *T. bellirica* 的干燥成熟果实,用于治疗“培根病”“赤巴病”及“黄水病”等,是藏医中使用频率较高的药材之一,其乙醇提取物可降低由四氧嘧啶诱导的糖尿病大鼠的血糖,粗提液可降低血清葡萄糖水平,同时对四氧嘧啶诱导的糖尿病大鼠有显著的抗氧化作用^[26-27]。有研究报道了毛诃子提取物对链霉素诱导的糖尿病大鼠的某些生化指标有保护作用^[28]。

此外,有降糖作用的藏药品种还有红景天、沙棘、绿萝花、匙叶翼首草等,其中多糖类、黄酮类等成分是降血糖的有效成分^[29]。

2.2 藏医复方制剂对 DM 及 DN 的治疗及其研究进展 藏药方剂是联系藏医药基本理论与临床实践的桥梁^[30],是藏医用药的主要形式,藏医方剂不是简单的药物堆砌,而是在藏医对“味”“性”“效”等药物基本性能认识的基础上,依据君臣佐使的组方原则形成的“有制之师”。藏医临床用于治疗“京尼萨库病”的传统方药有十八味诃子利尿丸、三果汤散、四味姜黄汤散等。

2.2.1 十八味诃子利尿丸(藏药名金尼阿如久杰日布) 收录于《卫生部药品标准·藏药》(药品标准号 WS₃-BC-0182-95),其处方由诃子、余甘子、姜黄、

小檗皮、蒺藜等药味组成,用于治疗肾病和 DM 等。已有研究采用十八味诃子利尿丸对 DM 患者实施治疗,结果显示总有效率 93.75%,显著优于对照组($P < 0.05$),说明该制剂在临床中对 DM 患者治疗效果显著,能有效控制患者血糖水平,改善临床症状^[31]。药理研究也显示十八味诃子利尿丸具有明显的降糖作用,其机制可能与促进胰岛 B 细胞的修复有关^[32]。

2.2.2 三果汤散(藏药名哲布松汤) 收录于《卫生部药品标准·藏药》(药品标准号 WS₃-BC-0261-95),由诃子、毛诃子、余甘子等药味组成,是藏药复方中最为常见的基础方,具有调节“隆”和“血”的作用,是藏医学公认的调理三因紊乱之药。三果汤散中 山柰酚可降低 HIF-1 α 的水平,抑制 VEGF 的产生,同时抑制体外内 VEGF 的分泌,达到抑制血管生成的效果^[33]。

2.2.3 四味姜黄汤散(藏药名勇哇西汤) 收录于《卫生部药品标准·藏药》(药品标准号 WS₃-BC-0304-95),藏医经典著作《蓝琉璃》中记载“姜黄、小檗皮、余甘子、蒺藜等浓煎,内服”,临床用于治疗尿频等症。姜黄,味辛、苦,性温,《度母本草》记载其“配伍解毒药物时,治疗一切中毒症”,作为君药;小檗皮,味苦、涩,性凉,除赤巴增盛之热,作为臣药;余甘子,味甘、酸、涩,性凉,除赤巴增盛之热,作为臣药;蒺藜,味甘、涩,性温,《度母本草》记载其可治隆病、培根病,作为佐药^[34]。四味姜黄汤散对 STZ 诱导的 DN 大鼠模型的初步研究结果表明,该复方能有效拮抗 VEGF 和 TGF- β_1 的活性,对抗肾小球基底膜增厚,可不同程度地改善肾脏指数、血糖等肾功能参数的异常($P < 0.05$),说明四味姜黄汤散对 DN 大鼠肾损伤有保护作用,有望成为藏医临床治疗 DN 的药物选择之一^[35]。

3 小结及展望

DM 及其并发症是藏医药的特色优势病种,积累了丰富的临床用药经验,特别是各种复方制剂的应用,从中发现了现代创新药物的苗头,相对于成本高昂的针对靶点的化药新药发现模式,源于临床、用于临床,以传统医药知识等为指引的药物筛选模式要明显优于随机发现模式^[36],是一条便捷的新药发现途径及研究热点。目前,虽然已经对单一藏药或藏医复方制剂防治 DM 及其并发症(如糖尿病视网膜病变和 DN 等)进行了较多的现代科学研究,但仍不能完全阐释其科学内涵^[37],其症结在于割裂了藏医药理论与现代科学研究之间的关系,既不能对藏

医药理论进行有效的传承,又不能对常用藏药药味及其复方进行系统的创新,所以基于藏医药知识的新药发现策略,在于“真正”地以藏医药理论为指导,挖掘特色藏药及其复方用药的理论基础和临床经验,进行系统性、科学性的评价,作为创新药物研发的启示或补充^[37-38]。

藏医临床一般使用复方(成药),具有组方药味较多、化学成分复杂、作用靶点多等特点。目前,开展单味藏药的研究较多,而关于藏药方剂配伍方面的研究报道甚少,致使方剂药效成分和配伍研究成为了藏医药现代化研究的薄弱环节。在藏医药理论指导下,开展能体现藏医药特色的藏药方剂配伍规律研究,将有利于揭示藏医药科学内涵,促进藏药临床应用时的安全性和有效性。建议采用序贯代谢、血清药物化学、药效学与分子生物学等多学科结合的新思路和新方法对藏药方剂配伍规律进行系统的物质基础及作用机制研究,这也是藏医药基础研究的关键问题之一^[30]。

同时,也要清醒地认识到 DM 及其并发症作为世界公认的重大疑难性疾病,其新药发现之路依然漫长。由于 DM 及其并发症的发病机制尚不十分清楚,导致目前新药发现难度进一步增加。因此,即使在藏医临床治疗上有一定疗效的药物,在成为创新药物方面还需要进行更深入的系统研究与开发,同时要充分利用多学科交叉来阐明民族药的药效物质基础及作用机制^[39],以明确药物的安全性、有效性、成药性。将整体、综合的研究方法与多组分、多靶点的药物特点相结合,开展基于整体观的代谢组学及整合组学研究,将成为基于传统医药知识的药物开发的重要途径^[40]。

[参考文献]

[1]

Duran-Salgado M B, Rubio-Guerra A F. Diabetic nephropathy and inflammation[J]. World J Diabetes, 2014,5(3):393-398.

[2]

扎西东智. 简述三因学说在藏医学中的运用[J]. 中国民族医药杂志,2012,18(4):1-5.

[3]

东知项杰,拉玛阿拉,俄措卓玛. 浅谈藏医对糖尿病的认识及治疗[J]. 中国藏学,2010,26(4):163-165.

[4]

宇妥·元丹贡布. 四部医典[M]. 马世林,罗达尚,毛继祖,等,译. 上海:上海科学技术出版社,1987:32-36.

[5]

第司·桑吉嘉措. 蓝琉璃[M]. 毛继祖,卡洛,毛韶玲,译校. 上海:上海科学技术出版社,2012:381-382.

[6]

田华,母传贤,尤丽菊,等. 姜黄素对糖尿病肾病大鼠肾脏的保护作用及其机制[J]. 吉林大学学报:医学

版,2013,39(4):747-750,866.

[7] HUANG J, HUANG K, LAN T, et al. Curcumin ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting the activation of the SphK1-S1P signaling pathway[J]. Mol Cell Endocrinol,2013,365(2):231-240.

[8] 范东旭,包海鹰.小檗属植物中生物碱成分及药理活性研究概述[J].人参研究,2012,24(2):55-62.

[9] 宇妥·元丹衮波.医学四续[M].毛继祖,译.上海:上海科学技术出版社,2012:175.

[10] 宇妥·元丹贡布.四部医典[M].李永年,译.北京:人民卫生出版社,1983:26.

[11] 王智森,陆付耳.中藏医对糖尿病病因病机的认识[J].中西医结合研究,2011,3(6):313-316.

[12] 赖先荣,张艺,孟宪丽.一种小檗皮提取物及该提取物和小檗皮的用途:中国,ZL201110296460.X[P].2013-12-14.

[13] 岳丽珺,张燕,向丽,等.藏药吉尔巴对糖尿病性视网膜病变的影响及机制研究[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(20):149-153.

[14] 张燕,孟宪丽,岳丽珺,等.藏药小檗皮对糖尿病模型小鼠血糖水平影响的初步研究[J].现代生物医学进展,2013,13(19):3607,3619-3622.

[15] 岳丽珺,孟宪丽,张燕,等.藏药小檗皮对糖尿病大鼠视网膜 PKC- β 、VEGF、HIF-1 α 表达的影响[J].世界科学技术—中医药现代化,2014,16(1):181-186.

[16] 李君,王庆丽,孙湘,等.缺氧诱导因子-1 在糖尿病肾病大鼠肾脏的表达水平[J].中国老年学杂志,2011,31(22):4394-4396.

[17] 赵辛元,李伟民,李彩蓉,等.低氧诱导因子-1 α 在糖尿病肾病中的表达及其意义[J].咸宁学院学报:医学版,2011,25(6):483-484.

[18] XIE X, CHANG X, CHEN L, et al. Berberine ameliorates experimental diabetes-induced renal inflammation and fibronectin by inhibiting the activation of RhoA/ROCK signaling[J]. Mol Cell Endocrinol, 2013, 381(1/2):56-65.

[19] LAN T, LIU W, XIE X, et al. Berberine suppresses high glucose-induced TGF- β_1 and fibronectin synt-hesis in mesangial cells through inhibition of sphingosine kinase 1/AP-1 pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2012, 697(1/3):165-172.

[20] 李航,骆英,熊景,等.盐酸小檗碱治疗糖尿病肾病的临床和实验研究进展[J].中国中西医结合杂志,2012,32(12):1714-1717.

[21] 胡炜.余甘子提取物对糖尿病大鼠肌肉和脂肪组织胰岛素信号通路的影响[J].中国组织工程研究,2012,16(11):2007-2010.

[22] D'souza J J, D'souza P P, Fazal F, et al. Anti-diabetic effects of the indian indigenous fruit *Embllica officinalis* Gaertn:active constituents and modes of action[J]. Food Funct,2014,5(4):635-644.

[23] 李明玺,黄卫锋,姚亮亮,等.余甘子提取物降血糖活性及其主要成分研究[J].现代食品科技,2017,33(9):96-101.

[24] 张素军,冯尚彩.蒺藜皂苷对正常和 2 型糖尿病大鼠餐后血糖水平的影响[J].实用药物与临床,2012,15(1):1-3.

[25] 李斌,李鑫,范源.诃子药理作用研究进展[J].药学研究,2015,34(10):591-595,603.

[26] Khandelwal N, Dhundi S N, Yadav P, et al. Prvention and management of diabetes mellitus in Ayurveda[J]. Inpharma Weekly,2012,1039(1):6-7.

[27] Sabu M C, Kuttan R. Anti-diabetic activity of medicinal plants and its relationship with their antioxidant property[J]. J Ethnopharmacol,2002,81(2):155-160.

[28] Latha R C R, Daisy P. Influence of *Terminalia bellerica* Roxb. fruit extracts on biochemical parameters in streptozotocin diabetic rats[J]. Int J Pharmacol,2010,6(2):89-96.

[29] 杨海峰.藏医对糖尿病的认识及治疗探究[J].糖尿病新世界,2015,13(35):183-184.

[30] 张艺,周林,德洛.基于药效成分体内代谢的藏药方剂配伍规律研究思路与方法[J].中国民族医药杂志,2011,17(7):33-35.

[31] 拉玛阿拉.藏药十八味诃子利尿丸治疗糖尿病的临床价值[J].智慧健康,2017,3(19):40-41.

[32] 梁沛余,尹磊晶,华欠桑多,等.藏药十八味诃子利尿丸对高原糖尿病大鼠血糖的影响[J].包头医学院学报,2016,32(12):3-5.

[33] 付成瑞,李宝生.山奈酚的抗肿瘤作用[J].国际肿瘤学杂志,2013,40(12):892-895.

[34] 帝玛尔·丹增彭措.晶珠本草[M].上海:上海科学技术出版社,1986:76.

[35] 童东,王文倩,罗煜,等.藏药四味姜黄方对 STZ 诱导糖尿病肾病大鼠模型的剂量配比关系的初步研究[J].中成药,2018,40(3):516-524.

[36] Yea S J, Seong B, Jang Y, et al. A data mining approach to selecting herbs with similar efficacy:targeted selection methods based on medical subject headings (MeSH)[J]. J Ethnopharmacol,2016,182:27-34.

[37] 李志勇,柴兴云,袁涛,等.互鉴互融——论民族药的现代研究思路[J].中国中药杂志,2017,42(7):1213-1219.

[38] 魏志成,童东,杨娟,等.基于网络药理学的沙棘总黄酮治疗心肌缺血的作用机制研究[J].中国中药杂志,2017,42(7):1238-1244.

[39] 卢柳拂,林梦瑶,黄锁义,等.少数民族地区右江流域特色民族药研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(1):191-200.

[40] 郭慧,崔扬,王秋红,等.基于代谢组学技术的中药复方研究近况[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(1):213-219.

[责任编辑 刘德文]