



## 中药海龙抗D-半乳糖诱导衰老小鼠学习记忆损伤作用研究

张警文, 何旭辉, 夏天爽, 蒋益萍, 辛海量

### Effect of traditional Chinese medicine *Syngnathus* on D-galactose-induced learning and memory impairment in aging mice

ZHANG Jingwen, HE Xuhui, XIA Tianshuang, JIANG Yiping, XIN Hailiang

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.1006-0111.202201074>

#### 您可能感兴趣的其他文章

##### Articles you may be interested in

##### D-半乳糖致认知障碍整体及离体模型的建立和评估

Establishment and evaluation of *in vivo* and *in vitro* D-galactose induced cognitive impairment models

药 学 实 践 杂 志. 2019, 37(1): 14-18,73 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.01.004

##### 毛蕊花苷对高原缺氧小鼠记忆损伤的改善及机制研究

Ameliorate effect and mechanism of verbascoside on memory impairment in hypoxic mice

药 学 实 践 杂 志. 2019, 37(1): 23-26 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.01.006

##### 四烯甲萘醌保护成骨细胞氧化损伤的作用研究

Study on the protective effect of menatetrenone against the oxidative stress of osteoblasts

药 学 实 践 杂 志. 2020, 38(6): 523-527 DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202005047

##### 藜生马先蒿苯乙醇苷通过激活mTOR信号通路改善高原记忆损伤

Phenylethanoid glycosides of *Pedicularis muscicola* ameliorate high altitude-induced memory impairment by activating mTOR signal pathway

药 学 实 践 杂 志. 2017, 35(3): 238-242 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.03.011

##### 模拟高原缺氧环境对大鼠心、脑组织损伤的研究

Study on myocardium and brain damage in rats by simulating high altitude

药 学 实 践 杂 志. 2018, 36(3): 250-254 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.03.013

##### (1,3)- $\beta$ -D-葡聚糖合成酶小分子抑制剂药效团模型的构建

The construction of pharmacophore model for (1,3)- $\beta$ -D-glucan synthase small molecule inhibitors

药 学 实 践 杂 志. 2018, 36(2): 116-120 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.02.005



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 论著 ·

## 中药海龙抗 D-半乳糖诱导衰老小鼠学习记忆损伤作用研究

张警文<sup>1</sup>, 何旭辉<sup>2</sup>, 夏天爽<sup>2</sup>, 蒋益萍<sup>2</sup>, 辛海量<sup>2</sup> (1. 福建中医药大学药学院, 福建 福州 350122; 2. 海军军医大学药学院, 上海 200433)

**[摘要]** 目的 研究中药海龙对 D-半乳糖诱导衰老小鼠学习记忆损伤的影响及其作用机制。方法 采用高效液相色谱(HPLC)技术测定海龙中抗学习记忆损伤有效成分二十二碳六烯酸(DHA)含量;腹腔注射 D-半乳糖(D-gal)制备衰老小鼠模型,以 Morris 水迷宫实验及蛋白免疫印迹法等,对小鼠学习记忆能力、海马组织氧化损伤相关生化指标及蛋白表达进行检测,探究海龙对衰老小鼠学习记忆损伤的保护作用及其机制。结果 HPLC 结果显示,海龙中 DHA 含量为 7.761 3 mg/g(以生药计),约占总成分的 47%;Morris 水迷宫实验结果显示,海龙可减少学习记忆损伤小鼠逃避潜伏期时间,增加小鼠目标象限游泳时间、游泳路程占比、穿台次数,改善小鼠学习记忆损伤;此外,海龙可激活衰老小鼠海马组织 AKT/FOXO1/SOD2 信号通路,上调氧化应激通路相关蛋白表达,降低衰老小鼠海马组织氧化损伤程度改善小鼠学习记忆损伤。结论 本研究发现海龙富含二十二碳六烯酸,具有改善 D-半乳糖诱导衰老小鼠学习记忆损伤的作用,并初步阐明其作用机制与抗氧化相关,为中药海龙抗学习记忆损伤研究提供了实验依据。

**[关键词]** 海龙;二十二碳六烯酸;D-半乳糖;学习记忆损伤;海马组织;氧化损伤

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2022)03-0259-06

**[DOI]** 10.12206/j.issn.1006-0111.202201074

## Effect of traditional Chinese medicine Syngnathus on D-galactose-induced learning and memory impairment in aging mice

ZHANG Jingwen<sup>1</sup>, HE Xuhui<sup>2</sup>, XIA Tianshuang<sup>2</sup>, JIANG Yiping<sup>2</sup>, XIN Hailiang<sup>2</sup> (1. School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China; 2. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the effect of traditional Chinese medicine, Syngnathus on learning and memory impairment induced by D-galactose in aging mice and its mechanism of action. **Methods** HPLC was used to determine the content of DHA, the active ingredient in anti-learning and memory impairment in Syngnathus. The aging mouse model was prepared by intraperitoneal injection of D-galactose (D-gal). Morris water maze test and Western blot were used to detect the ability of learning and memory, biochemical indicators and protein expression related to oxidative damage in the hippocampus, and to explore the protective effect and mechanism of Syngnathus on learning and memory impairment in aging mice. **Results** HPLC results showed that the DHA content in Syngnathus was 7.761 3 mg/g (calculated as crude drug), accounting for about 47% of the total composition. Morris water maze results showed that Syngnathus could reduce the escape latency of learning and memory-impaired aging mice and increase the target quadrant swimming time, the proportion of swimming distance and the number of times of crossing the platform, and improve the learning and memory impairment of mice. In addition, Syngnathus can activate the AKT/FOXO1/SOD2 signaling pathway in the hippocampus of aging mice with learning and memory impairment, promote the expression of oxidative stress pathway-related proteins, and improve the learning and memory impairment in aging mice by reducing the degree of oxidative damage in the hippocampus of aging mice. **Conclusion** This study found that Syngnathus is rich in DHA, which has the effect of improving learning and memory impairment induced by D-galactose in aging mice, and preliminarily clarified that its mechanism of action is related to anti-oxidation. Experimental evidence is provided.

**[Key words]** Syngnathus; docosahexaenoic acid; D-galactose; learning and memory impairment; hippocampus; oxidative damage

**[基金项目]** 国家重点研发计划资助(2019YFC1711000)

**[作者简介]** 张警文, 硕士研究生, 研究方向: 中药药理学, Email: jingwenzhangzjw@163.com

**[通信作者]** 蒋益萍, 硕士, 高级实验师, 研究方向: 中药药理学, Email: msjyp@163.com; 辛海量, 博士, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 中药资源与品质评价、中药药理学, Email: hailiangxin@163.com

随着人类预期寿命的延长,人口老龄化问题日趋严重,阿尔兹海默症等神经退行性疾病的发病率也大幅上升<sup>[1]</sup>。学习记忆障碍作为阿尔兹海默症的主要临床表现之一,贯穿阿尔兹海默症疾病发展的全过程,并呈进行性加重,严重降低患者的生活质量,成为亟待解决的公共卫生问题<sup>[2]</sup>。海龙(*Syngnathus*)系为海龙科动物刁海龙 *Solenognathus hardwickii*(Gy)、尖海龙 *Syngnathoides biaculeatus*(Bloch)、拟海龙 *Syngnathus acus* Linnaeus 的干燥体,具有温肾壮阳、散结消肿的作用<sup>[3]</sup>。现代研究表明海龙富含多种脂肪酸、氨基酸以及甾体化合物,具有抗衰老、抗骨质疏松、性激素样等药理作用<sup>[4]</sup>。DHA 作为海龙脂肪酸的重要成分之一,具有促进神经元细胞生长发育、抑制神经炎症及氧化应激的作用<sup>[5]</sup>。目前尚无治疗阿尔兹海默症的特效药物,海龙在改善学习记忆损伤方面的研究亦属空白。本研究拟探讨海龙对 D-半乳糖诱导衰老小鼠学习记忆损伤的保护作用,并测定海龙中 DHA 含量,初步阐明海龙改善学习记忆损伤的作用机制。

## 1 材料

### 1.1 实验动物

3月龄雄性 ICR 小鼠,体重(28±2)g,清洁级,购自昭衍(苏州)新药研究中心有限公司,合格证编号:No.202009910;许可证号:SCXK(苏)2008-0006。动物饲养于海军军医大学药理学系实验动物中心,室温控制在(24±0.5)℃,12h光照/12h黑暗,自由饮水、饮食。

### 1.2 试剂与仪器

D-半乳糖、羧甲基纤维素钠(Sigma公司);脂质过氧化物丙二醛(MDA)试剂盒、总超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒、BCA 蛋白检测试剂盒、蛋白酶抑制剂混合物(上海碧云天生物技术有限公司);AKT、p-AKT、FOXO1、SOD2、GAPDH 抗体(CST公司);二十二碳六烯酸(DHA,纯度≥98%)购自上海麦克林生化科技有限公司。

## 2 方法

### 2.1 海龙提取物制备

海龙(购自安徽亳州药材市场)经海军军医大学药理学系生药学教研室辛海量教授鉴定为刁海龙。精密称取干燥海龙生药,剪碎,以料液比为1:10的80%乙醇浸泡12h,80%乙醇冷凝回流提取2次,90%乙醇冷凝回流提取1次,每次回流提取2h,过滤,合并滤液,减压浓缩干燥为浸膏。

### 2.2 海龙中 DHA 含量测定

#### 2.2.1 色谱条件

色谱柱:Acclaim™120 C<sub>18</sub>(4.6 mm×250 mm, 5 μm);流动相:乙腈-0.05%磷酸水溶液梯度洗脱;流速:0.6 ml/min;柱温:30℃;检测波长:203 nm;进样量:20 μl。

#### 2.2.2 样品及对照品制备

精密称定海龙乙醇提取物浸膏,配制成0.04 g/ml(以生药计)乙醇溶液;精密称取 DHA 对照品,溶解配置成0.5 mg/ml 乙醇溶液。供试品溶液及对照品溶液均经0.45 μm 微孔滤膜过滤除菌,备用。

### 2.3 动物分组及处理

将24只小鼠随机分为空白组、模型组、海龙低剂量组、海龙高剂量组,每组6只。对照组腹腔注射生理盐水,其余3组小鼠均腹腔注射 D-gal(150 mg/kg),每周3次,复制衰老动物模型。海龙低、高剂量组给药剂量为1、2 g/kg(以生药计),空白组、模型组灌胃 CMC-Na 溶液,每周灌胃给药6d。给药体积为0.1 ml/10 g,每周称重1次,给药量随体重变化增减,连续造模给药12周。

### 2.4 Morris 水迷宫测试

水迷宫实验的前1~4d为定位航行测试,第5天为空间探索实验。定位航行测试:将各组小鼠从水池4个象限放入水中,记录60s内小鼠从入水至达平台并停留超过3s所需时间(即逃避潜伏期),测试4d,观察各组小鼠逃避潜伏期时间变化。空间探索实验:Morris 水迷宫测试第5天,移除平台后,将小鼠从原平台对侧象限放入水中,记录小鼠60s内的活动轨迹,并分析数据。

### 2.5 小鼠海马组织氧化抗氧化指标检测

水迷宫试验结束后处死小鼠,冰上迅速摘取小鼠海马组织。取部分海马组织加入生理盐水匀浆、离心,收集匀浆上清液,BCA法测定蛋白浓度后调整各样本蛋白浓度至一致,严格按照说明书检测小鼠海马组织匀浆上清液中MDA含量及SOD活性。

### 2.6 蛋白免疫印迹法检测海马组织 AKT/FOXO1/SOD 相关蛋白表达

以细胞裂解液制备海马组织匀浆,离心后收集上清液,并以BCA法测定蛋白浓度。海马组织上清液蛋白加热变性后进行十二烷基硫酸钠(SDS)-聚丙烯酰胺凝胶电泳(PAGE),PVDF膜转印后,室温下5%脱脂牛奶封闭1h。一抗(1:1000)4℃孵育过夜,次日TBST洗膜3次,每次10min。二抗(1:1000)室温孵育1h后,TBST洗膜3次,每次10min。ECL化学发光法显影,ImageJ软件对

目的条带进行分析。

## 2.7 统计学分析

实验结果以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 SPSS 21.0 软件进行数据分析,选用单因素方差分析法进行组间变量分析,LSD-t法比较组间差异。以  $P < 0.05$  表示有显著性差异,以  $P < 0.01$  表示有极显著性差异。

## 3 结果

### 3.1 海龙中 DHA 含量测定结果

取对照品溶液,按照“2.2.1”项下方法进行测定。以峰面积为纵坐标、对照品浓度为横坐标进行回归处理,得 DHA 回归方程:  $Y=1\ 085.8X+4.799\ 9$ ,相关系数  $r=0.999\ 9$ ,线性范围  $0.034 \sim 0.41\ \text{mg/ml}$ ;取供试品液,按照“2.2.1”项下方法进行测定,并计得含量为  $7.761\ 3\ \text{mg/g}$ (以生药计),见图 1。

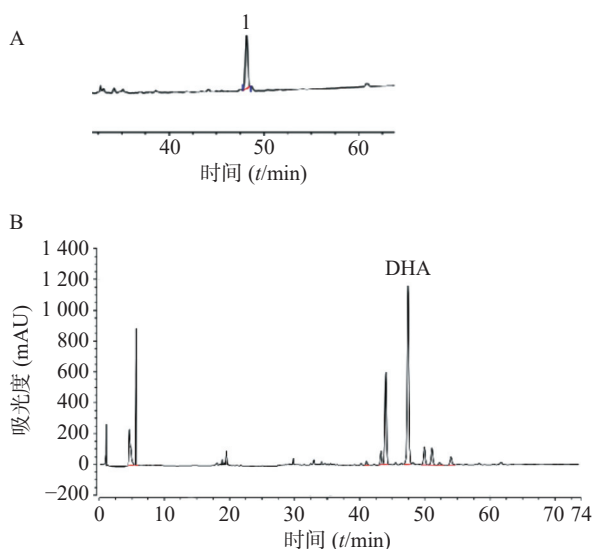


图 1 海龙 HPLC 图

A. DHA 对照品; B. 海龙供试品; 1. DHA

### 3.2 小鼠 Morris 水迷宫实验结果

小鼠定位航行实验结果:与空白组相比,模型组小鼠在定位航行实验第 4 天逃避潜伏期明显延长( $P < 0.01$ );与模型组比较,海龙低剂量组、高剂量组小鼠逃避潜伏期均显著缩短( $P < 0.01$ ),见图 2。

空间探索实验结果:与空白组比较,模型组小鼠目标象限游泳时间占比和游泳路程占比显著降低;与模型组比较,海龙高剂量组穿台次数显著增加( $P < 0.01$ );海龙低剂量组、海龙高剂量组目标象限游泳时间占比和游泳速度显著提高( $P < 0.01$ ),见图 3。

### 3.3 各组小鼠海马组织 MDA 含量及 SOD 活力

与空白组相比,模型组海马组织 MDA 含量显著升高,SOD 活力显著降低( $P < 0.01$ );与模型组比较,海龙低剂量组、海龙高剂量组海马组织 MDA

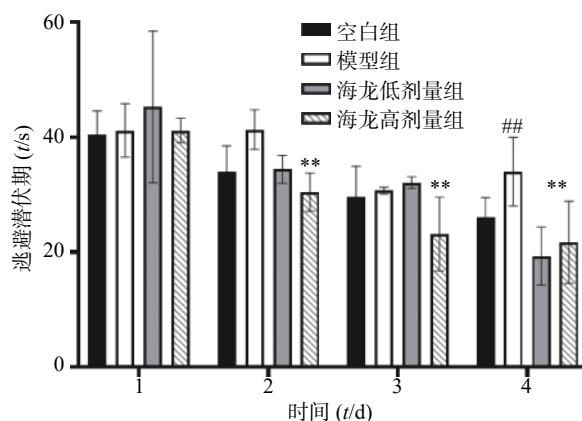


图 2 各组小鼠 Morris 水迷宫逃避潜伏期比较 ( $n=6, \bar{x} \pm s$ )

\*\* $P < 0.01$ ,与模型组比较;### $P < 0.01$ ,与空白组比较

含量显著降低( $P < 0.01$ ),SOD 活力显著升高( $P < 0.05$ , $P < 0.01$ ),且高剂量组小鼠海马组织氧化损伤程度较低,见图 4。

### 3.4 各组小鼠海马组织 AKT/FOXO1/SOD 蛋白表达

与空白组相比,模型组小鼠海马组织 p-AKT/AKT 比值、FOXO1、SOD2 蛋白表达降低;海龙给药组可显著上调 D-gal 诱导记忆损伤小鼠海马组织中 p-AKT、FOXO1、SOD2 蛋白表达,激活 AKT/FOXO1/SOD2 通路(图 5A-C),改善学习记忆损伤小鼠海马组织氧化损伤。

## 4 讨论

氧化应激损伤与衰老密切相关。研究发现,氧化应激致机体衰老的主要机制是因过量的 ROS 导致线粒体损伤、脂质过氧化、抗氧化酶活力降低,进而诱导细胞周期停滞甚至细胞凋亡<sup>[6-7]</sup>;同时自由基也会导致氧化损伤,并且自由基清除酶活力随年龄增长而降低,进一步导致机体氧化损伤加剧<sup>[8-9]</sup>。海马组织作为负责短时记忆储存转换与空间导航的器官<sup>[10]</sup>,与学习记忆能力密切相关。研究发现<sup>[11]</sup>,过量 D-gal 可诱导小鼠体内氧化应激加剧,导致海马组织神经元细胞损伤,从而导致动物学习记忆能力降低。本研究发现,经海龙给药干预后,小鼠海马组织 MDA 含量显著降低,SOD 活力显著提高,学习记忆能力显著提高。表明海龙可通过降低海马组织氧化损伤改善 D-gal 诱导衰老小鼠学习记忆损伤。

PI3K/AKT/FOXO1 信号通路是经典的抗氧化通路,能拮抗多种原因引起的氧化应激。AKT 信号通过磷酸化活化激活下游 mTOR、FOXOs 家族蛋白表达<sup>[12]</sup>,从而发挥抗氧化作用。FOXO1 作为 PI3K/AKT 信号通路的重要作用底物,在细胞抗氧

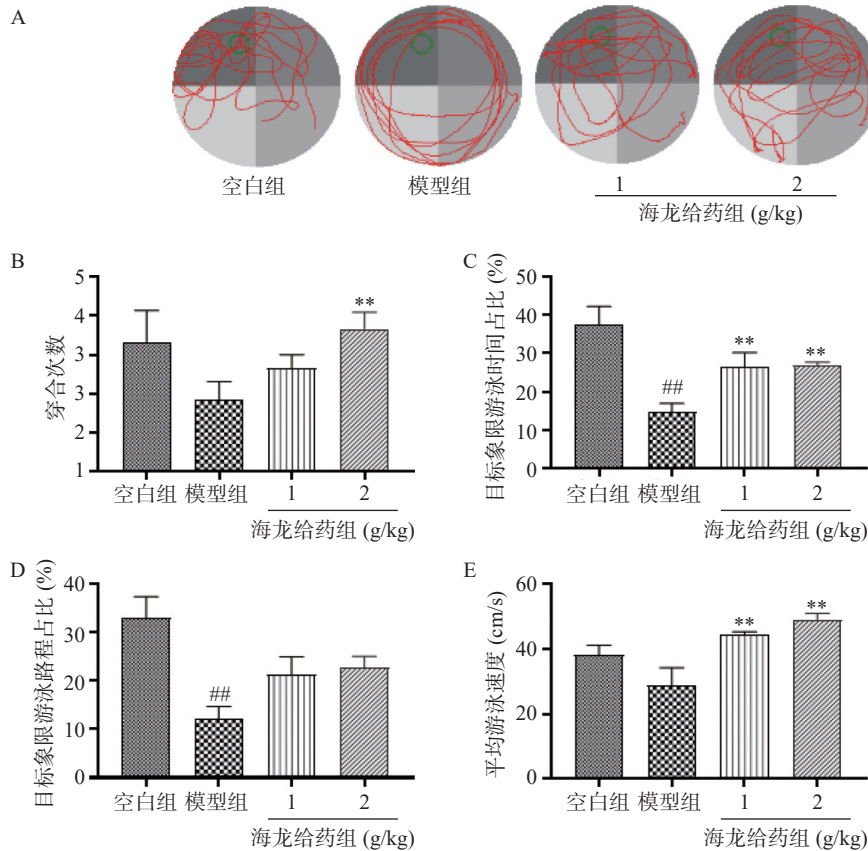


图3 各组小鼠 Morris 水迷宫空间探索实验结果比较 ( $n=6, \bar{x} \pm s$ )

A. 小鼠游泳轨迹; B. 穿台次数; C. 目标象限游泳时间占比; D. 目标象限游泳路程占比; E. 平均游泳速度  
\*\* $P < 0.01$ , 与模型组比较; ## $P < 0.01$ , 与空白组比较

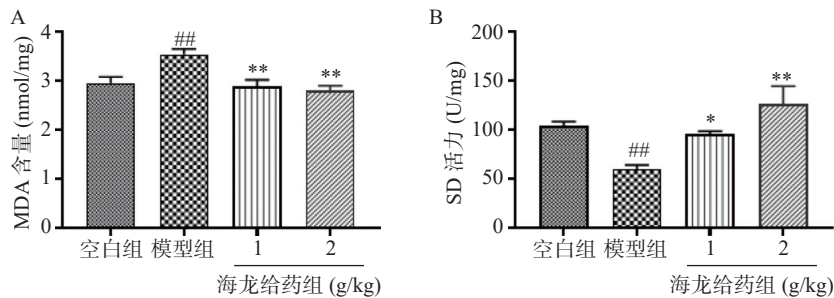


图4 各组小鼠海马组织 MDA 含量和 SOD 活力 ( $n=6, \bar{x} \pm s$ )

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , 与模型组比较; ## $P < 0.01$ , 与空白组比较

化应激反应中发挥重要作用。研究发现, FOXO1 激活可以促进其下游抗氧化蛋白 SOD2、CAT 表达<sup>[13]</sup>。此外, FOXOs 转录因子表达的减少也增加了氧化应激诱导细胞凋亡的易感性<sup>[14]</sup>。本研究发现, D-gal 模型组小鼠海马组织 p-AKT/AKT 比值、FOXO1、SOD2 蛋白表达降低, 海龙给药组小鼠海马组织 p-AKT/AKT 比值、FOXO1、SOD2 蛋白表达显著提高。表明海龙可通过激活 AKT/FOXO1/SOD2 信号通路改善小鼠海马组织氧化损伤, 进而改善 D-gal 诱导衰老小鼠学习记忆能力。

海龙为海龙科硬骨鱼类, 富含多种脂肪酸、氨

基酸、甾体类成分。研究发现<sup>[15-16]</sup>, 鱼类所含的不饱和脂肪酸类代表成分 DHA 可促进大脑神经元细胞发育, 并通过激活 Nrf2/HO-1 通路、FOXO3a/SOD 通路, 促进抗氧化相关蛋白及基因表达, 降低活性氧水平, 从而减轻神经元细胞氧化及炎症损伤, 改善记忆损伤。此外, DHA 可通过上调包括小胶质细胞和星形胶质细胞在内的神经胶质细胞 AKT、Nrf2、HO-1 等氧化应激相关蛋白表达, 提高抗氧化酶活性从而抑制细胞凋亡, 间接防止神经元细胞损伤<sup>[17-18]</sup>。本研究通过建立海龙 HPLC 图谱, 发现 DHA 为海龙主要化学成分之一, 约占总成分的 47%, 推

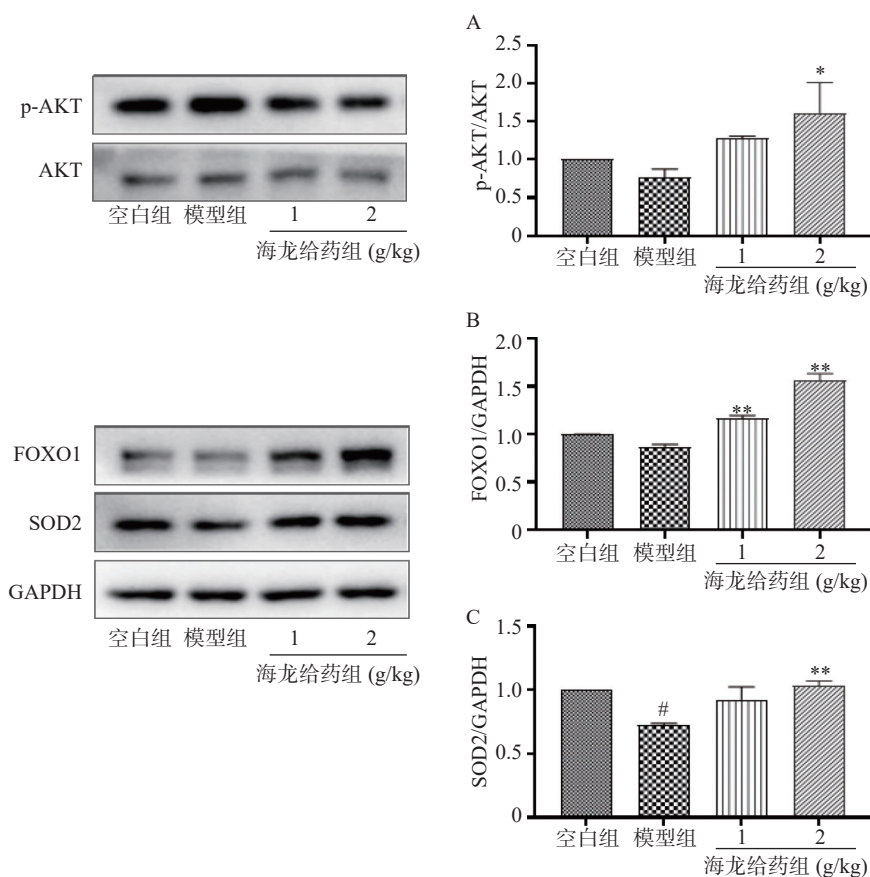


图5 海龙对D-gal损伤小鼠海马组织AKT/FOXO1/SOD通路的影响( $n=3, \bar{x} \pm s$ )

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , 与模型组比较; # $P < 0.01$ , 与空白组比较

测海龙改善小鼠学习记忆损伤作用可能与其富含DHA有关,其作用机制有待进一步研究。

### 【参考文献】

- [1] SHARMA P, SHARMA A, FAYAZ F, et al. Biological Signatures of Alzheimer's Disease[J]. *Curr Top Med Chem*, 2020, 20(9): 770-781.
- [2] WILSON R S, WANG T H, YU L, et al. Cognitive activity and onset age of incident Alzheimer disease dementia[J]. *Neurology*, 2021, 97(9): e922-e929.
- [3] 彭维兵, 唐旭利, 李国强, 等. 尖海龙与刁海龙化学成分及药理活性比较研究[J]. *中国海洋药物*, 2010, 29(5): 10-15.
- [4] 刘冬, 张红印, 鲍悦, 等. 海龙药理作用研究进展[J]. *吉林中医药*, 2015, 35(10): 1040-1042.
- [5] 史筱莉, 徐永健, 牟金婷, 等. 大海马和刁海龙氨基酸与脂肪酸的组成分析与评价[J]. *中国海洋药物*, 2017, 36(2): 75-83.
- [6] VATNER S F, ZHANG J, OYDANICH M, et al. Healthful aging mediated by inhibition of oxidative stress[J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 64: 101194.
- [7] BRIEGER K, SCHIAVONE S, MILLER F J Jr, et al. Reactive oxygen species: from health to disease[J]. *Swiss Med Wkly*, 2012, 142: w13659.
- [8] LOBO V, PATIL A, PHATAK A, et al. Free radicals, antioxidants and functional foods: impact on human health[J]. *Pharmacogn Rev*, 2010, 4(8): 118-126.
- [9] INAL M E, KANBAK G, SUNAL E. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels related to aging[J]. *Clin Chim Acta*, 2001, 305(1-2): 75-80.
- [10] EICHENBAUM H. The role of the *Hippocampus* in navigation is memory[J]. *J Neurophysiol*, 2017, 117(4): 1785-1796.
- [11] PRAJIT R, SRITAWAN N, SUWANNAKOT K, et al. Chrysin protects against memory and hippocampal neurogenesis depletion in D-galactose-induced aging in rats[J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): E1100.
- [12] SONG Y S, NARASIMHAN P, KIM G S, et al. The role of Akt signaling in oxidative stress mediates NF-kappaB activation in mild transient focal cerebral ischemia[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008, 28(12): 1917-1926.
- [13] MARTINS R, LITHGOW G J, LINK W. Long live FOXO: unraveling the role of FOXO proteins in aging and longevity[J]. *Ageing Cell*, 2016, 15(2): 196-207.
- [14] AKASAKI Y, ALVAREZ-GARCIA O, SAITO M, et al. FoxO transcription factors support oxidative stress resistance in human chondrocytes[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(12): 3349-3358.
- [15] YAMAGATA K. Dietary docosahexaenoic acid inhibits neurodegeneration and prevents stroke[J]. *J Neurosci Res*, 2021, 99(2): 561-572.
- [16] OGURO A, FUJITA K, ISHIHARA Y, et al. DHA and its metabolites have a protective role against methylmercury-induced neurotoxicity in mouse primary neuron and SH-SY<sub>5</sub>Y cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6): 3213.
- [17] BECERIR C, KILIC I, SAHIN O, et al. The protective effect of

docosahexaenoic acid on the bilirubin neurotoxicity[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2013, 28(4): 801-807.

[18] CHANG C Y, KUAN Y H, LI J R, et al. Docosahexaenoic acid reduces cellular inflammatory response following permanent fo-

cal cerebral ischemia in rats[J]. *J Nutr Biochem*, 2013, 24(12): 2127-2137.

[收稿日期] 2022-01-20 [修回日期] 2022-04-09  
[本文编辑] 陈盛新

(上接第 237 页)

参炔苷这一化合物,文献报道研究显示党参炔苷具有抗肿瘤活性,此外,党参提取物能提高前列腺素的表达水平<sup>[23]</sup>。鉴定出三萜类化合物茯苓新酸 B,作为茯苓中重要的活性成分,茯苓酸可减轻微血管内皮细胞氧化损伤的作用,还可抗细胞凋亡及促进细胞增殖<sup>[24]</sup>。

本研究采用 UPLC-LTQ-Orbitrap-MS/MS 方法鉴定加味参芪地黄汤化学成分尚属首次,为后续的抗慢性肾病、肾小球肾炎及前列腺疾病的药效物质基础及作用机制提供重要的实验数据。

#### 【参考文献】

[1] 顾坚毅,赵建华,华金骏,等.加味参芪地黄汤在晚期前列腺癌最大限度雄激素阻断治疗中的应用[J].*中国中医药信息杂志*, 2015, 22(12): 26-29.

[2] 高伟利,余云辉.参芪地黄汤联合前列地尔注射液治疗慢性肾小球肾炎的效果观察[J].*河南医学研究*, 2018, 27(19): 3561-3562.

[3] 韩晴,李淑菊.参芪地黄汤加味治疗肾脏疾病的验案分析[J].*黑龙江中医药*, 2018, 47(2): 49-50.

[4] 黄丽丽,郭燕芬,陈煜宇,等.参芪地黄汤加减治疗早期糖尿病肾病的临床疗效观察[J].*广州医科大学学报*, 2019, 47(5): 103-106.

[5] 瞿飞,高金梅,赵杰,等.参芪地黄汤对糖尿病肾病模型大鼠肾组织中TGF- $\beta$ 1及VEGF表达的影响[J].*江苏中医药*, 2021, 53(7): 75-78.

[6] 康莹,毛怡宁,王方方,等.UPLC-LTQ Orbitrap MS对沙棘叶化学成分的分析[J].*中国现代中药*, 2018, 20(11): 1340-1346,1366.

[7] 马永青,王璐,刘颖,等.基于UPLC-LTQ-Orbitrap-MS技术快速解析杜仲颗粒化学成分[J].*分析测试学报*, 2019, 38(7): 817-822.

[8] 周霖,孙志,王肖辉,等.基于UHPLC-Q-Orbitrap HRMS的参松养心胶囊化学成分识别及作用机制研究[J].*中国医院药学杂志*, 2020, 40(4): 375-380,396.

[9] 罗影,左中夫,程雪,等.葛花总黄酮通过Nrf2/HO-1信号通路对1型糖尿病大鼠肾脏的保护作用[J].*中成药*, 2021, 43(11):

3178-3182.

[10] Anjaneyulu M, Chopra K. Quercetin, an anti-oxidant bioflavonoid, attenuates diabetic nephropathy in rats[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2004, 31(4): 244-248.

[11] Yoon I S, Cho S S. Effects of lobetyolin on xanthine oxidase activity *in vitro* and *in vivo*: weak and mixed inhibition[J]. *Nat Prod Res*, 2021, 35(10): 1667-1670.

[12] 王梅,王越欣,武英茹,等.5-羟甲基糠醛在中药加工过程中的变化及药理作用研究概况[J].*药物评价研究*, 2020, 43(11): 2319-2327.

[13] 周佳,齐红艺. HPLC-MS/MS法同时测定玄参中8个成分的含量[J].*中国现代中药*, 2017, 19(5): 670-674.

[14] 欧汝彪,于力,郝志宏,等.五环三萜类化合物对大鼠慢性肾病的保护作用[J].*中华实验外科杂志*, 2006, 23(2): 188-189.

[15] 林慧敏,任强强,许文,等.基于UHPLC-Q Exactive轨道阱高分辨质谱分析八珍方化学成分[J].*福建中医药*, 2021, 52(9): 31-38.

[16] 梁丽.参芪地黄汤治疗糖尿病肾病的临床观察[J].*中医临床研究*, 2021, 13(12): 60-61.

[17] 韩佳妮.参芪地黄汤治疗早期糖尿病肾病的疗效[J].*医学信息*, 2019, 32(22): 139-141.

[18] 海江,刘芳.参芪地黄汤加味治疗气阴两虚兼血瘀证糖尿病肾病临床疗效及对尿KIM-1、L-FABP影响[J].*辽宁中医药大学学报*, 2021, 23(11): 163-166.

[19] 彭君,秦鹏,邢天柱,等.参芪地黄汤联合穴位敷贴保肾贴治疗慢性肾小球肾炎疗效观察[J].*四川中医*, 2019, 37(7): 134-136.

[20] 于国华,杨洪军,李俊芳,等.基于UHPLC-LTQ-Orbitrap-MS/MS技术分析枳实中的化学成分[J].*中国中药杂志*, 2016, 41(18): 3371-3378.

[21] 张靖,徐筱杰,徐文,等.HPLC-LTQ-Orbitrap-MS快速鉴别党参药材中化学成分[J].*中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(9): 59-63.

[22] 梅国栋,赵玲,陈建平,等.5-HMF抑制A375细胞增殖的信号转导通路[J].*中国科技论文*, 2014, 9(9): 1005-1008.

[23] 王晓霞,庄鹏宇,陈金铭,等.党参化学成分的研究[J].*中草药*, 2017, 48(9): 1719-1723.

[24] 苗树船,夏勋,张列.茯苓酸抑制H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导的脑微血管内皮细胞凋亡及促进细胞存活[J].*西部医学*, 2021, 33(7): 982-986.

[收稿日期] 2021-12-19 [修回日期] 2022-03-11  
[本文编辑] 李睿旻