

根皮苷药理作用研究进展*

马琮鉴¹,高健美¹,孔浩²,徐应淑¹

(1.遵义医科大学药学院,遵义 563000;2.齐鲁医药学院,淄博 255213)

摘要 根皮苷是民间中药多穗石柯的主要活性成分之一。大量研究表明,根皮苷具有抗氧化、降血糖、抗炎、抗肿瘤、抗脑缺血等多种药理作用。该文结合国内外研究报道,综述近年来根皮苷药理作用及其可能的作用机制研究进展,以期为进一步研究根皮苷提供参考。

关键词 根皮苷;抗氧化;降血糖;抗炎;抗肿瘤;抗缺血性脑卒中

中图分类号 R286;R965 文献标识码 A 文章编号 1004-0781(2020)03-0360-05

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2020.03.019

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Research Progress of Pharmacological Effects of Phlorizin

MA Congjian¹,GAO Jianmei¹,KONG Hao²,XU Yingshu¹(1.School of Pharmacy, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China;2.Qilu Medical University,Zibo 255213, China)

ABSTRACT Phlorizin is a major active component of *Lithocarpus polystachyus* Rehd, which is a kind of Chinese folkloric medicine. Accumulating evidence demonstrate that phlorizin exhibits multiple pharmacological effects including anti-oxidative effect, hypoglycemic effect, anti-inflammation, anti-tumor effect and anti-ischemia stroke. Based on domestic and foreign research reports, the pharmacological effects and its underlying molecular mechanisms of phlorizin were reviewed in this article. It will provide clue and evidence for research and development of phlorizin.

KEY WORDS Phlorizin; Anti-oxidative effect; Hypoglycemic effect; Anti-inflammation; Anti-tumor effect; Anti-ischemia stroke

根皮苷是根皮素经糖基化后得到的衍生物,化学名称为1-(2-(β-D-吡喃葡萄糖氧基)-4,6-二羟基苯基)-3-(4-羟基苯基)-丙酮,分子式为C₂₁H₂₄O₁₀,相对分子质量436.41。属于多酚类物质中的一种化合物,即黄酮类化合物中的二氢查尔酮类物质,主要来源于我国使用历史悠久、药食同源的植物——多穗石柯以及苹果属植物的嫩叶、茎、树皮中^[1-2]。多穗石柯为壳斗科石柯属常绿植物,又称甜茶、多穗柯、野金柴或甘茶,主要分布于我国西南、华南各省^[3-5]。多穗石柯嫩叶中根皮苷含量最高(3.1%),而落叶、根、茎中含量甚微^[6]。近年来研究发现,根皮苷具有多种药理活性,如抗氧化、降血糖、抗炎、抗肿瘤等。笔者在本文结合国内外对根皮苷的研究及笔者的研究工作,综述其药理作用及相关作用机制,以期根皮苷后续研究提

供参考。

1 抗氧化、抗衰老作用

根皮苷作为天然植物来源的小分子酚类化合物,由于其环氧己烷结构上带有3个酚羟基,且其中有2个游离型酚羟基,在苯环结构上带有3个酚羟基,有利于清除体内产生的过多活性氧(reactive oxygen species, ROS),因此具有良好的抗氧化和抗衰老能力^[7-8]。另外,有研究显示根皮苷(1~10 mg·mL⁻¹)对不同类型自由基的清除能力依次为2,2'-连氮基-双-(3-乙基苯并二氢噻唑啉-6-磺酸)二铵盐[2,2'-azinobis-(3-ethylbenzthiazoline-6-sulphonate), ABTS]自由基>二苯代苦味酰基(2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl, DPPH)自由基>羟基自由基>亚铁离子(Fe²⁺)自由基,具有一定浓度依赖性,且根皮苷总抗氧化能力与乙烯基和羟基数目有一定关系^[9-10]。有研究表明,根皮苷(2~5 mg·mL⁻¹)能够降低高脂膳食诱导的果蝇中ROS和脂质过氧化物丙二醛(MDA)含量,并增强超氧化物歧化酶1(superoxide dismutase, SOD1)、过氧化氢酶(catalase, CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活力而发挥抗氧化损伤作用,其作用机制与调控内源性抗氧化基因转录因子Nf-E2相关因子(Nf-E2 related factor-2, Nrf2)/血红素加氧酶-1(heme oxygenase, HO-1)信号途径相关^[11-13]。另外,根皮苷(40~80 mg·kg⁻¹·d⁻¹)还通过升高甲氨蝶呤导致肝损伤的雄性瑞士白化大鼠的

收稿日期 2019-01-27 修回日期 2019-02-23

基金项目 *教育部创新团队资助项目(IRT_17R113);大学生创新创业计划项目(ZKDC2018007);山东省高等学校科技计划项目(J13LL61)

作者简介 马琮鉴(1995-),男,贵州遵义人,在读硕士,主要从事神经药理学研究。ORCID:0000-0003-0117-4216,电话:18212180268, E-mail:939949745@qq.com。

通信作者 徐应淑(1976-),女,教授,硕士生导师,主要从事药物化学及药效学的研究。ORCID:0000-0002-0439-2940, E-mail:527822816@qq.com。

肝脏总抗氧化能力,增加谷胱甘肽含量、人谷胱甘肽硫转移酶、CAT 和 SOD 活性发挥保护肝脏作用,其机制与激活 MAPK/Nrf2/JNK 途径有关^[14]。根皮苷(2~5 mg·mL⁻¹)还可通过降低 MDA 含量并提高 SOD 和 CAT 活力发挥延缓果蝇衰老并抑制猪油诱导的果蝇氧化损伤^[15]。此外,根皮苷(1~10 mg·mL⁻¹)具有清除二苯代苦味肼基自由基和抑制羟基自由基产生作用^[16]。值得注意的是,笔者所在课题组研究结果也表明,根皮苷(16~64 μmol·L⁻¹)能够上调 Nrf2 蛋白表达,进而调控其下游 HO-1 表达,减少 ROS 和 MDA 含量,并提高抗氧化酶 SOD 活力发挥抗过氧化氢诱导的大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞 PC12 氧化损伤的作用^[17]。

以上研究结果均提示,根皮苷能够通过调控体内氧化和抗氧化平衡,发挥抗氧化、抗衰老作用。而根皮苷能否应用于氧化应激或衰老相关的疾病有待进一步研究。

2 降脂作用

有研究报道,根皮苷(100 mg·kg⁻¹)可通过提高脂蛋白酯酶(lipoprotein lipase, LPL)活力,进而增加三酰甘油水解,发挥抗 Triton WR1339 诱导的小鼠高三酰甘油血症作用^[18]。根皮苷(40~80 mg·kg⁻¹·d⁻¹或 60~120 mg·kg⁻¹·d⁻¹)还可通过增加肥胖小鼠肝脏组织 Raptor 蛋白表达,降低磷酸化 mTOR 蛋白水平,降低血浆总胆固醇、三酰甘油并提高高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)水平,发挥抗肥胖小鼠糖脂代谢紊乱作用^[19-22]。根皮苷(3~9 g·kg⁻¹·d⁻¹)还通过降低总胆固醇、三酰甘油并提高 HDL 水平发挥抗饲喂高脂高胆固醇饲料仓鼠高脂血症及动脉粥样硬化作用,其作用机制可能与调控小肠尼曼匹克 C1 型类似蛋白(niemann-pick type C1 like 1, NPC1L1)和羟甲基戊二酰辅酶 A(3-hydroxy-3-methyl coenzyme A, HMG-CoA)还原酶以及 mTOR/SREBP 信号通路相关^[23-26]。此外,根皮苷(200~800 μmol·L⁻¹)能够通过降低人正常肝细胞 L02 细胞内三酰甘油含量,抑制肝细胞内脂滴沉积,增加肝细胞对葡萄糖的摄取和消耗,发挥抗油酸诱导的 L02 细胞糖脂代谢异常^[27]。

以上研究结果显示,根皮苷具有良好降脂作用,但其作用机制有待进一步深入研究。

3 抗高血糖及其并发症作用

3.1 降糖作用 有研究证明,根皮苷(300~600 mg·kg⁻¹·d⁻¹)能够有效降低四氧嘧啶诱导的糖尿病模型小鼠血糖水平,其作用机制可能与根皮苷特异性和竞争性抑制 SGLT1 和 SGLT2,但不影响葡萄糖转运

蛋白表达有关^[28-32]。根皮苷(5~40 mg·kg⁻¹·d⁻¹)可改善链脲佐菌素所致糖尿病大鼠血糖异常和脂质代谢紊乱,其机制与根皮苷具有胰岛素样作用和直接作用于 HMG-CoA 还原酶而减少胆固醇合成、并通过抑制磷酸二酯酶、降低 cAMP 分解、抑制三酰甘油分泌相关^[33]。根皮苷(100 mg·kg⁻¹·d⁻¹)也能够降低自发性糖尿病模型肥胖(the spontaneously diabetic torii fatty rat, SDT)大鼠血糖至接近正常值^[34]。此外,根皮苷(10~50 μmol·L⁻¹)能有效降低人肝癌细胞 HepG2 的胰岛素抵抗作用^[35]。

3.2 抗高血糖所致眼损伤作用 根皮苷(200~800 μmol·L⁻¹)能够抗糖基化低密度脂蛋白诱导的 SD 大鼠视网膜微血管内皮细胞凋亡,其机制与乳脂球蛋白表面生长因子 8(milk fat globule epidermal growth factor 8, MFG-E8)的表达逐渐上调相关^[36-37]。根皮苷(100 mg·kg⁻¹·d⁻¹)还可改善 SDT 大鼠神经功能性损伤并预防视网膜异常。另外,根皮苷(20 mg·kg⁻¹·d⁻¹)通过干预氧化应激后视网膜神经病变、血管增殖和细胞凋亡发挥保护 C57 BLKS/J db/db 小鼠视力作用,其机制可能与根皮苷抑制糖原合成酶激酶-3 途径活化,调控泛素蛋白酶体通路,减少晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)产生相关^[38]。

3.3 抗高血糖所致肾损伤作用 有研究发现,根皮苷(200 mg·kg⁻¹)能逆转非胰岛素依赖型糖尿病(non-insulin dependent diabetes mellitus, NIDDM)模型大鼠肾组织低氧,纠正肾小球高渗、蛋白尿和氧消耗增加^[39]。而且,根皮苷(20 mg·kg⁻¹·d⁻¹)能够降低糖尿病肾病小鼠血糖,降低尿素氮、血肌酐,抑制微血管增生,发挥保护肾功能作用,其机制可能为调控酪氨酸蛋白激酶的信号传导,与转录激活因子信号通路和肾素水平有关^[40]。

3.4 抗高血糖所致心血管损伤作用 有研究发现,根皮苷(20 mg·kg⁻¹·d⁻¹)能够改善 C57 BLKS/J db/db 小鼠心肌脂代谢、保护心肌线粒体以预防心肌疾病发生,其作用机制可能与调控微粒体三酰甘油转运蛋白和凋亡相关蛋白激酶 3 有关^[41]。亦有文献报道,根皮苷(20 mg·kg⁻¹·d⁻¹)能够保护 C57 BLKS/J db/db 小鼠主动脉内膜,减少内皮细胞损伤,改善中膜厚度,其机制可能与调控 cGMP 依赖性环磷酸二酯酶/蛋白激酶 C、NF-κB 途径和 JAK/STAT 通路的激活与抑制有关^[42]。

上述研究结果显示,根皮苷具有良好的降糖作用,并且对高糖所致并发症也有较好效果,但其作用机制

有待深入研究。

3 抗脑缺血作用

体外研究表明,根皮苷($5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)能够显著提高过氧化氢(H_2O_2)或高糖(葡萄糖 $>17.5 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)诱导的人神经母细胞瘤细胞 SH-SY5Y 或脑皮质神经元存活率,其机制与抑制 SGLT 介导的 Na^+ 和葡萄糖内流有关^[43];体内研究发现,根皮苷($40 \mu\text{g}$)侧脑室给药可明显减少大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)诱导的小鼠脑梗死体积,其机制与根皮苷抑制 SGLT 进而抗细胞凋亡信号有关^[44]。此外,腹腔注射根皮苷($200 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)能够显著抑制双侧颈动脉闭塞(bilateral carotid occlusion, B CAO)诱导的雄性 ddY 小鼠海马 CA3 区细胞死亡,进而改善小鼠学习记忆障碍,其机制可能与抑制 SGLT 家族基因有关^[45]。此外,腹腔注射根皮苷($40 \sim 200 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)还能够剂量依赖性缩小 MCAO 诱导的 ddY 小鼠梗死体积并改善神经功能缺损评分,抑制 MCAO 所致空腹血糖升高,其机制与根皮苷抑制大脑 SGLT 家族基因有关^[46]。

上述研究结果显示,根皮苷具有良好的抗脑缺血作用,但其作用机制有待进一步研究。

5 其他作用

5.1 抗皮肤损伤作用 根皮苷($50 \sim 1\,500 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)能显著抑制紫外线 B (ultraviolet radiation B, UVB) 照射所致裸鼠红斑、表皮加厚以及皮肤脱落等损伤,亦能减少 UVB 照射诱导的 HaCaT 细胞凋亡,其机制与激活 MAPK/NF- κB 凋亡信号通路相关^[47]。另外,根皮苷($10 \sim 1\,000 \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)能够提高正常人角质形成细胞和成纤维细胞自我修复能力,其机制可能与调控 mTOR 信号通路及增加血管内皮细胞生长因子表达有关^[48]。

5.2 抗骨质疏松作用 根皮苷($10 \sim 200 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)能够促进快速骨老化小鼠 SAMP6 模型的成骨细胞分化和矿化,从而发挥抗骨质疏松作用,其机制与调控 Wnt/ β -catenin 信号通路、NF- κB 信号通路和 MAPK 信号通路相关^[49]。

5.3 抗肝纤维化作用 根皮苷($10 \sim 40 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)能够抑制血吸虫所致小鼠肝纤维化,其机制与促进胶原降解、抑制促纤维化因子、减少肝组织中浸润的炎症细胞进而抑制虫卵结节形成有关^[50]。

5.4 改善结肠炎作用 根皮苷($60 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)可以抑制葡聚糖硫酸钠所致急性结肠炎小鼠体质量减轻、腹泻、便血症状,改善结肠细胞形态和肠道刷状缘完整性^[51]。

5.5 抗心肌缺血-再灌注损伤作用 根皮苷($100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)能够显著抑制 Langendorff 心脏灌注所致豚鼠心肌缺血诱导的缺血性挛缩,发挥防治急性全脑缺血所致心律失常作用,其机制与调控电压依赖性钙离子(Ca^{2+})通道并抑制 Ca^{2+} 内流有关^[52]。值得注意的是,根皮苷($100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)也能够抗心肌缺血-再灌注损伤,其机制与降低心肌 ATP 含量,减少葡萄糖摄取,以及糖酵解有关^[53]。

5.6 植物雌激素样作用 根皮苷($10 \sim 100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)还能够显著抑制雌二醇诱导的人乳腺癌细胞 MCF-7 细胞增殖,但是对雌二醇不敏感的 MDA-MB-231 细胞无影响,表明根皮苷具有植物雌激素样作用^[54]。

以上研究结果显示,根皮苷具有良好的抗脑缺血、修复受损皮肤细胞、抗骨质疏松、抗血吸虫所致肝纤维化、防治急性全脑缺血下心律失常、抗心肌缺血-再灌注损伤、类植物雌激素等作用,但作用机制有待进一步研究。

6 展望

综上所述,根皮苷作为我国民间中药多穗石柯的主要活性成分之一,具有广泛的药理作用、良好的开发价值和临床应用前景,但在很多疾病的应用尚缺乏进一步研究。例如根皮苷作为一种天然来源并具有良好抗氧化和抗衰老活性的小分子化合物,能否透过血脑屏障并应用于氧化应激或衰老相关的中枢神经系统疾病,例如阿尔茨海默病、震颤麻痹等。因此,广泛并深入研究根皮苷的药理作用及其作用机制具有重要意义,值得进一步探索。

参考文献

- [1] 宋菊,黄剑,李志栋,等.多穗柯转录组分析及黄酮类化合物合成相关基因的挖掘[J].中国中药杂志,2017,42(4):675-679.
- [2] 李珮,申洁,毕武,等.苹果属植物叶片的代谢组学分析及5种成分的含量测定研究[J].中草药,2018,49(22):5378-5387.
- [3] 伍贤进,李胜华,曾军英,等.药食兼用多穗柯甜茶规范化栽培技术规程[J].农学学报,2014,4(9):68-71.
- [4] 金弘昕,赵亚,赖小平,等.野金柴化学成分的分离和研究[J].中成药,2012,34(12):2362-2364.
- [5] 黄松,罗明琮,陶艳,等.甜茶质量标准研究[J].中国药房,2010,21(23):2176-2178.
- [6] 于沙蔚.反相高效液相色谱法测定福建多穗柯中不同部位根皮苷的含量[J].海峡药学,2018,30(7):59-60.
- [7] 周北斗,曾丽兰,胡栋宝.天然酚类化合物根皮素与根皮苷的抗氧化活性的 DFT 研究[J].分子科学学报,2018,

- 34(6):517-520.
- [8] 戚志华,郭淑云,唐秀玲,等.反相高效液相色谱法测定根皮苷平衡溶解度与油水分配系数[J].医药导报,2015,34(10):1329-1332.
- [9] 邵耀东,姚依兰,冯阁,等.海棠叶根皮苷药理活性的研究[J].畜牧与兽医,2018,50(2):56-60.
- [10] 范金波,蔡茜彤,冯叙桥,等.5种天然多酚类化合物抗氧化活性的比较[J].食品与发酵工业,2014,40(7):77-83.
- [11] 赵江,陈纯,马娜,等.根皮苷对雄性果蝇抗衰老活性的研究[J].营养学报,2015,37(4):372-375.
- [12] 赵江,陈纯,韩晓东,等.根皮苷对雌性果蝇寿命的影响及其作用机制[J].食品科学,2015,36(7):167-171.
- [13] 张泽生,胡莎,邵婵,等.根皮苷对由高脂导致果蝇氧化损伤的保护作用[J].食品科技,2012,37(4):195-198.
- [14] KHALIFA M,BAKR A G,OSMAN A T. Protective effects of phloridzin against methotrexate-induced liver toxicity in rats[J].Biomed Pharmacother,2017,95:529-535.
- [15] 邵耀东.海棠叶根皮苷的提取及抗肿瘤活性研究[D].杨凌:西北农林科技大学,2017:1-50.
- [16] 高健美,雷鸣,刘双,等.根皮苷对过氧化氢诱导损伤 PC12 细胞的保护作用[J].中国新药与临床杂志,2016,35(12):886-889.
- [17] 胡源乔.根皮苷激活脂蛋白脂酶改善实验性高三酰甘油血症[D].广州:暨南大学,2013:1-64.
- [18] 郭建茹.根皮苷对肥胖小鼠糖脂代谢的影响及作用机制的初步研究[D].广州:广州中医药大学,2013:1-95.
- [19] 刘华桢.基于 mTOR/SREBP 信号通路介导根皮苷调控 NAFLD 的机制研究[D].广州:广州中医药大学,2015:1-88.
- [20] SHIN S K,CHO S J,JUNG U J,et al. Phlorizin supplementation attenuates obesity, inflammation, and hyperglycemia in diet-induced obese mice fed a high-fat diet[J]. Nutrients,2016,8(2):92.
- [21] YUAN X,WU Y,LIANG J,et al. Phlorizin treatment attenuates obesity and related disorders through improving BAT thermogenesis[J].J Funct Foods,2016,27:429-438.
- [22] 申婷婷,马娜,李成龙,等.根皮苷对高脂膳食喂饲仓鼠氧化损伤保护机制的研究[J].食品科学,2014,35(15):221-225.
- [23] 申婷婷,花尔并,马娜,等.根皮苷对饲喂高脂高胆固醇饲料仓鼠肝脏中胆固醇代谢调控基因表达的影响[J].营养学报,2014,36(2):159-163.
- [24] 申婷婷,刘素稳,赵江,等.根皮苷通过下调小肠 NPC1L1 和 HMG-CoA 还原酶表达降低血液胆固醇水平[J].食品科学,2014,35(17):192-196.
- [25] 申婷婷.根皮苷对高血脂仓鼠抗动脉粥样硬化机制的研究[D].天津:天津科技大学,2015:1-66.
- [26] 陈署贤,郭建茹,刘华桢,等.根皮苷抑制体外 LO2 肝细胞脂肪变性作用的实验研究[J].中药新药与临床药理,2015,26(2):144-147.
- [27] 董华强,宁正祥,于立静,等.多穗柯黄酮根皮苷对糖尿病小鼠的降血糖血脂效果[J].食品科学,2006,27(12):714-718.
- [28] RANDHAWA V,SHARMA P,BHUSHAN S,et al. Identification of key nodes of type 2 diabetes mellitus protein interactome and study of their interactions with phloridzin[J]. OMICS,2013,17(6):302-317.
- [29] MUDALIAR S,POLIDORI D,ZAMBROWICZ B,et al. Sodium-glucose cotransporter inhibitors: effects on renal and intestinal glucose transport:from bench to bedside[J].Diabetes Care,2015,38(12):2344-2353.
- [30] CHOI C I. Sodium-glucose cotransporter 2 (sglt2) inhibitors from natural products: discovery of next-generation anti-hyperglycemic agents[J].Molecules,2016,21(9):1-12.
- [31] VALLON V,THOMSON S C. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition[J].Diabetologia,2017,60(2):215-225.
- [32] NAJAFIAN M,JAHRONI M Z,NOWROZNEJHAD M J,et al. Phloridzin reduces blood glucose levels and improves lipids metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Mol Biol Rep,2012,39(5):5299-5306.
- [33] KATSUDA Y,SASASE T,TADAKI H,et al. Contribution of hyperglycemia on diabetic complications in obese type 2 diabetic SDT fatty rats: effects of SGLT inhibitor phlorizin[J].Exp Anim,2015,64(2):161-169.
- [34] 潘慧敏,何春年,姜保平,等.多穗柯乙醇提取物不同萃取部位及 5 个主要成分对 HepG2 细胞胰岛素抵抗改善作用的研究[J].中南药学,2015,13(6):570-574.
- [35] 张世阳,徐修才,焦莉莉,等.根皮苷对糖基化低密度脂蛋白诱导大鼠视网膜微血管内皮细胞表达乳脂球表皮生长因子 8 的影响[J].中国临床保健杂志,2017,20(4):430-434.
- [36] 张世阳,徐修才,焦莉莉,等.糖基化低密度脂蛋白诱导的大鼠视网膜微血管内皮细胞凋亡以及根皮苷保护作用的研究[J].临床和实验医学杂志,2017,16(18):1769-1772.
- [37] 张世阳.根皮苷对 db/db 小鼠视网膜保护机制的研究[D].济南:山东大学,2014:1-166.
- [38] O'NEILL J,FASCHING A,PIHL L,et al. Acute SGLT inhibition normalizes O2 tension in the renal cortex but causes hypoxia in the renal medulla in anaesthetized control and diabetic rats[J]. Am J Physiol Renal Physiol,2015,309(3):F227-234.
- [39] 裴斐.根皮苷对 db/db 小鼠肾脏的保护作用机制研究[D].济南:山东大学,2013:1-130.

- [40] 蔡茜.根皮苷对 db/db 小鼠糖尿病心肌病变保护机制的定量蛋白质组学研究[D].济南:山东大学,2013:1-163.
- [41] 沈琳.根皮苷对 db/db 小鼠主动脉的保护作用机制研究[D].济南:山东大学,2013:1-144.
- [42] YAMAZAKI Y, HARADA S, TOKUYAMA S. Relationship between cerebral sodium-glucose transporter and hyperglycemia in cerebral ischemia [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 604: 134-139.
- [43] YAMAZAKI Y, HARADA S, WADA T, et al. Sodium transport through the cerebral sodium-glucose transporter exacerbates neuron damage during cerebral ischaemia [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2016, 68(7): 922-931.
- [44] HARADA S, YAMAZAKI Y, NISHIOKA H, et al. Neuroprotective effect through the cerebral sodium-glucose transporter on the development of ischemic damage in global ischemia [J]. *Brain Res*, 2013, 1541: 61-68.
- [45] YAMAZAKI Y, HARADA S, TOKUYAMA S. Post-ischemic hyperglycemia exacerbates the development of cerebral ischemic neuronal damage through the cerebral sodium-glucose transporter [J]. *Brain Res*, 2012, 1489: 113-120.
- [46] 翟一淼.根皮苷保护表皮细胞抵抗 UVB 损伤的作用及分子机制研究[D].上海:华东师范大学,2014:1-77.
- [47] LEE J, JUNG E, KIM Y S, et al. Phloridzin isolated from *Acanthopanax senticosus* promotes proliferation of $\alpha 6$ integrin (CD 49f) and $\beta 1$ integrin (CD29) enriched for a primary keratinocyte population through the ERK-mediated mTOR pathway [J]. *Arch Dermatol Res*, 2013, 305(8): 747-754.
- [48] ANTIKA L D, LEE E J, KIM Y H, et al. Dietary phlorizin enhances osteoblastogenic bone formation through enhancing β -catenin activity via GSK-3 β inhibition in a model of senile osteoporosis [J]. *J Nutr Biochem*, 2017, 49: 42-52.
- [49] 张硕,袁希平,王庆林.根皮苷对血吸虫病肝纤维化小鼠肝脏中 TGF- $\beta 1$ 和 PDGF-BB 表达的影响 [J]. *华西药理学杂志*, 2015, 30(1): 42-46.
- [50] LU Y Y, LIANG J, CHEN S X, et al. Phloridzin alleviate colitis in mice by protecting the intestinal brush border and improving the expression of sodium glycogen transporter 1 [J]. *J Funct Foods*, 2018, 45: 348-354.
- [51] HIROSE M, SHIBAZAKI T, NAKADA T, et al. Phlorizin prevents electrically-induced ventricular tachyarrhythmia during ischemia in langendorff-perfused guinea-pig hearts [J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37(7): 1168-1176.
- [52] KASHIWAGI Y, NAGOSHI T, YOSHINO T, et al. Expression of SGLT1 in human hearts and impairment of cardiac glucose uptake by phlorizin during ischemia-reperfusion injury in mice [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): 1-17.
- [53] WANG J, CHUNG M H, XUE B, et al. Estrogenic and antiestrogenic activities of phloridzin [J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(4): 592-597.