

尤丽, 党娅, 杨彬彦. 蓝莓花青素对 2 型糖尿病小鼠糖脂代谢的调节作用 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(9): 381–388. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021090155

YOU Li, DANG Ya, YANG Binyan. Regulation Effects of Blueberry Anthocyanins on Glucose-Lipid Metabolism in Type 2 Diabetic Mice[J]. Science and Technology of Food Industry, 2022, 43(9): 381–388. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021090155

· 营养与保健 ·

蓝莓花青素对 2 型糖尿病小鼠糖脂代谢的调节作用

尤 丽^{1,2}, 党 娅^{1,2,3,*}, 杨彬彦^{1,2}

(1. 陕西理工大学生物科学与工程学院, 陕西汉中 723000;
2. 陕西省果业管理局秦巴山区蓝莓研究所, 陕西汉中 723000;
3. 陕西省资源生物重点实验室, 陕西汉中 723000)

摘 要:目的: 探讨蓝莓花青素 (Blueberry anthocyanins, BA) 对 2 型糖尿病小鼠糖代谢、脂代谢的调节作用。方法: 采用高脂高糖饮食联合腹腔注射链佐霉素 (Streptozocin, STZ) 建立 2 型糖尿病小鼠模型, 设置正常组、模型组、阳性药物组 (250 mg/kg)、蓝莓花青素组 (300、200、100 mg/kg)。实验期间测定小鼠的进食量、饮水量、体重和空腹血糖值 (Fasting blood-glucose, FBG); 连续灌胃给药 4 周后, 分别测定小鼠葡萄糖耐量 (Oral glucose tolerance test, OGTT)、糖化血红蛋白 (Glycated hemoglobin, HbA1c) 含量、血清胰岛素 (Insulin, INS)、胰岛素抵抗指数 (Homeostasis model assessment insulin resistance, HOMA-IR) 和血脂相关指标。结果: 与模型组小鼠相比, 蓝莓花青素组可明显改善 2 型糖尿病小鼠多饮多食体重减轻的典型症状; 改善小鼠的糖代谢水平, 促进胰岛素的分泌, 降低胰岛素的抵抗性; 显著降低 2 型糖尿病小鼠的总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇含量, 增加高密度脂蛋白胆固醇含量, 且呈现一定的量效关系。结论: 蓝莓花青素可通过控制糖尿病小鼠血糖浓度和胰岛素抵抗性途径, 抑制血脂代谢异常, 起到调节相关糖尿病指标的作用。

关键词: 蓝莓花青素, 2 型糖尿病, 糖代谢, 脂代谢, 胰岛素抵抗

中图分类号: TS202.1

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2022)09-0381-08

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2021090155



本文网刊:

Regulation Effects of Blueberry Anthocyanins on Glucose-Lipid Metabolism in Type 2 Diabetic Mice

YOU Li^{1,2}, DANG Ya^{1,2,3,*}, YANG Binyan^{1,2}

(1. College of Biological Science and Engineering, Shaanxi University of Technology, Hanzhong 723000, China;
2. Shaanxi Province Fruit Industry Administration Qinba Mountain Blueberry Research Institute,
Hanzhong 723000, China;
3. Shaanxi Provincial Key Laboratory of Resource Biology, Hanzhong 723000, China)

Abstract: Objective: To investigate the effects of blueberry anthocyanins (BA) on glucose metabolism and lipid metabolism in type 2 diabetic mice. Methods: The mice model of type 2 diabetes mellitus was established by high-fat and high-sugar diet combined with intraperitoneal injection of streptomycin (STZ), and the normal group, model group, positive drug group (250 mg/kg) and blueberry anthocyanin group (300, 200, 100 mg/kg) were set up. The food intake, water intake, body weight and fasting blood glucose (FBG) of mice were measured during the experiment. Oral glucose tolerance test (OGTT), glycated hemoglobin (HbA1c), serum insulin (INS), homeostasis model assessment insulin resistance (HOMA-IR) and blood lipid related indexes of mice were determined after 4 weeks of continuous intragastric administration. Results:

收稿日期: 2021-09-13

基金项目: 陕西省科技厅项目 (2015SZS-15-02); 陕西理工大学研究生创新基金项目 (SLGYCX2016)。

作者简介: 尤丽 (1995-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 食品科学, E-mail: 1224630450@qq.com。

* 通信作者: 党娅 (1976-), 女, 硕士, 副教授, 研究方向: 食品科学, E-mail: dangya@snut.edu.cn。

Compared with model group, blueberry anthocyanin group could significantly improve the typical symptoms of weight loss of type 2 diabetic mice with polydipsia, improve the glucose metabolism level of mice, promote the secretion of insulin and reduce insulin resistance. The contents of total cholesterol, triglyceride and low density lipoprotein cholesterol were significantly decreased in type 2 diabetic mice, while the contents of high density lipoprotein cholesterol were increased in a dose-effect relationship. Conclusion: Blueberry anthocyanins can inhibit dyslipidemia and regulate related diabetes indicators by controlling blood glucose concentration and insulin resistance pathway in diabetic mice.

Key words: blueberry anthocyanins; type 2 diabetes; glucose metabolism; lipid metabolism; insulin resistance

随着全球经济的高速发展,不健康的生活方式,如高热量饮食,加速了糖尿病(diabetes mellitus, DM)的蔓延,据国际糖尿病联盟预测,到 2045 年糖尿病患者人数将增加至 7 亿,成为继心血管疾病和恶性肿瘤后的第三大世界公共卫生问题^[1]。糖尿病是由胰岛素作用抵抗或胰岛素分泌不足所引起的碳水化合物、脂肪、蛋白质代谢失调的综合征,伴随着患者体内长期高血糖及高血脂^[2],主要有 1 型糖尿病、2 型糖尿病和少数妊娠糖尿病、特殊类型糖尿病。1 型糖尿病主要是因为自身免疫破坏了胰岛 β 细胞,导致胰岛素分泌的绝对不足;2 型糖尿病是胰岛素分泌相对不足或受体受阻引起的,其中 90% 以上是 2 型糖尿病^[3]。多年来治疗糖尿病的药物种类繁多,包括双胍、胰岛素、 α -糖苷酶抑制剂、磺脲类等,但这些药物在治疗的同时伴随着一些不良影响,如体重增加、酸中毒、胃肠功能紊乱、肝细胞和胆汁淤积性肝等^[4-5]。流行病学研究表明,饮食调整可以预防和缓解一系列以肥胖、血脂异常和高空腹血糖为特征的代谢异常。因此,由于其有效性和安全性,大量食用植物及其生物活性成分已被用于预防和治疗糖尿病及其并发症。

蓝莓因其富含花青素、多酚、有机酸等功能性植物化学成分,具有较强的抗氧化、抗炎、抗肥胖、抗增殖、降低血糖水平和预防心血管疾病等活性,被联合国粮农组织誉为世界五大健康水果之一^[6-7]。蓝莓花青素是从蓝莓中提取的一种类黄酮的多酚色素,常由锦葵色素、飞燕草素、矢车菊素等花青素苷元与一个或多个葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖等通过糖苷键形成花青苷^[8]。研究发现,若糖尿病病患每天摄入足量的蓝莓花青素,不仅能达到明显的降血糖效果,还能缓解由糖尿病引起的肥胖、炎症、心血管疾病等并发症的发生,这表明将花青素作为一种膳食营养素在预防和干预代谢综合征方面具有一定的潜力^[9-10]。然而,对蓝莓花青素在降血糖、降血脂方面的研究限于初级阶段,并没有对体内实验及机理进行系统的研究,且市面上蓝莓功能产品多以缓解疲劳为主,用于预防和治疗糖尿病的产品很少^[11]。因此,本研究以蓝莓花青素为原料,探讨蓝莓花青素对糖尿病小鼠糖代谢、脂代谢的调节作用,为预防和治疗糖尿病的天然降血糖功能性食品的开发提供一定参考依据。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

SPF 级雄性昆明小鼠(SCXK(陕)2020-001)

65 只,体质量(20~25)g 购自西安恩斯维尔生物科技有限公司;饲料 购买于成都达硕实验动物有限公司(SCXK(川)2019-031);普通饲料配方:玉米 73.5%,麦麸 20%,鱼粉 5%,谷粉 1%,食盐 0.5%;高脂饲料配方:普通饲料 66.5%,蔗糖 20%,胆固醇 2.5%,胆酸盐 1%,猪油 10%。

蓝莓花青素(纯度 98%) 杨凌萃健生物工程技术有限公司(CP190914);盐酸二甲双胍片 上海普康药业股份有限公司;链脲佐菌素 美国 sigma 公司;柠檬酸、柠檬酸钠、葡萄糖 分析纯,天津市盛奥化学试剂股份有限公司;生理盐水、4% 多聚甲醛组织固定液 广州赛国生物科技有限公司;PBS 磷酸盐缓冲液 上海源叶生物科技有限公司;小鼠总胆固醇(Total cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(Low-Density Lipoprotein Cholesterol, LDL-C)检测试剂盒 南京建成生物工程研究所;小鼠胰岛素(INS) ELISA 检测试剂盒、小鼠糖化血红蛋白(glycated hemoglobin glycosylated hemoglobin, HbA1c)ELISA 分析试剂盒 江苏晶美生物科技有限公司。

TGL-16M 型高速冷冻离心机、WTL-4K 型微型离心机 湖南湘仪离心机有限公司;NR-EW63WXA-H 型-20℃ 低温冰箱、MDF-C8V1 型-80℃ 超低温冰箱 Panasonic 日本松下;DSX-18L 型自动高压蒸汽灭菌器 上海博讯医疗生物仪器股份有限公司;DHP-9052 型电热恒温培养箱 上海一恒科学仪器有限公司;eppendorf 型移液器 德国 Eppendorf;ZX-60XZX 型制冰机 上海知信;SpectraMax M3 型全波长酶标仪 美国 Molecular Devices 公司;T6 式紫外可见分光光度计 北京普析通用仪器有限公司;GA-3 型血糖试条、GA-3 型血糖仪、一次性使用末梢采血针 三诺生物传感股份有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 糖尿病小鼠模型的建立 取 6 周龄,体重 20~25 g 雄性昆明小鼠 65 只适应性喂养 1 周((24±1)℃、12 h 昼/夜循环),使用正常饲料饲喂小鼠。观察生长情况,自由饮食饮水。随机抽样的方法,将小鼠分正常组(基础饲料饮食组 10 只)、实验组(高脂饲料饮食组 55 只),喂养 4 周。禁食不禁水 8 h 后称量小鼠体重,根据体重计算 STZ 注射量。实验组连续 3 天腹腔注射 STZ 缓冲液(50 mg/kg),注射体积为

0.5 mL/100 g, 正常组注射同剂量柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液, 造模期间自由摄食、饮水^[12]。待稳定 72 h 后禁食不禁水 8 h, 用血糖仪以尾静脉针刺的采血方法, 测定小鼠的空腹血糖(FBG), 选取空腹血糖值大于 11.1 mmol/L 的小鼠进行实验^[13]。

1.2.2 分组、给药 将造模成功的小鼠随机分为 5 组, 参考文献等效剂量换算^[14], 分组及灌胃给药情况如下: 正常对照组 8 只(Normal Control Group, NC)、模型对照组 8 只(DM)灌胃等量生理盐水; 阳性药物组 8 只(Metformin, MET)灌胃 250 mg/kg 盐酸二甲双胍溶液; 蓝莓花青素高剂量组(BA-H)、中剂量组(BA-M)和低剂量组(BA-L)每组 8 只分别灌胃 300、200、100 mg/kg 蓝莓花青素。灌胃时以 0.1 mL/10 g 为标准进行灌胃, 每周根据每只小鼠的体重调整灌胃剂量, 连续给药 4 周^[15]。

1.2.3 检测指标

1.2.3.1 一般指标观察 实验期间, 每天观察小鼠活动、生长、排便情况, 记录小鼠每日的进食量、饮水量, 每周测量小鼠体重一次。

1.2.3.2 空腹血糖(FBG)浓度测定 造模前记录每组小鼠空腹血糖值, 造模成功后每周一次于固定时间测定各组小鼠空腹血糖值。

1.2.3.3 葡萄糖糖耐量(OGTT)测定 实验最后一周对小鼠进行口服糖耐量测定。小鼠禁食不禁水 8 h 后, 灌胃 2 g/(kg·bw)的葡萄糖水溶液(按照 w/v 为 40% 配制), 然后分别在第 0、30、60、120 min 时测定小鼠血糖值并记录^[16]。根据测定结果计算血糖曲线下面积(Area Under Curve, AUC), 比较糖耐量水平, 公式如下^[17]:

AUC = (0.5A + B + C + 0.5D) / 2

式中: A: 0 min 血糖值; B: 30 min 血糖值; C: 60 min 血糖值; D: 120 min 血糖值。

1.2.3.4 血清中糖化血红蛋白(HbA1c)的测定 实验结束后对小鼠进行眼眶静脉取血, 血液收集在 10 mL 的离心管中, 静置 4 h 后, 4 ℃ 下以 4000 r/min 离心 15 min, 取上层血清, 分装于-20 ℃ 冰箱保存。

使用糖化血红蛋白 ELISA 分析法, 按照试剂盒

操作步骤, 用酶标仪进行测定。

1.2.3.5 血脂相关指标检测 同 1.2.3.4 取血清。测定血清中总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C), 严格按照试剂盒操作步骤, 用酶标仪进行测定。

1.2.3.6 血清胰岛素(INS)含量及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)计算的测定 同 1.2.3.4 取血清。使用胰岛素 ELISA 检测法, 按照试剂盒操作步骤, 用酶标仪进行测定。

HOMA-IR = (空腹胰岛素(mIU/L) × 空腹血糖(mmol/L)) / 22.5

1.3 数据处理

采用 SPSS 25.0、GraphPad Prism8.0 软件对实验数据进行统计分析处理, 计量数据用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。采用单因素方差分析法(ANOVA)进行多组间差异显著性分析, $P < 0.01$ 表示差异极显著, $P < 0.05$ 表示差异显著。

2 结果与分析

2.1 蓝莓花青素对 2 型糖尿病小鼠基础生理指标的影响

2.1.1 蓝莓花青素对 2 型糖尿病小鼠进食量的影响

小鼠进食量结果如表 1 所示, 正常组小鼠在给药期间进食量基本保持稳定, 与第 0 周相比无显著差异。与正常组健康小鼠相比, 2 型糖尿病小鼠的进食量极显著增加($P < 0.01$)。多食是糖尿病的典型症状之一, 因此与观察到的结果相一致。与模型组小鼠相比, 各给药组进食量均下降, 第 4 周达到显著水平($P < 0.05$), 且蓝莓花青素高剂量组下降效果基本与药物组持平。综上结果分析, 随着药物干预时间的延长, 蓝莓花青素能够改善 2 型糖尿病小鼠进食量增加的状况。

2.1.2 蓝莓花青素对 2 型糖尿病小鼠饮水量的影响

小鼠饮水量结果如表 2 所示, 正常组小鼠日饮水量基本保持恒定, 模型组、药物组、蓝莓花青素高、中、剂量组日饮水量均极显著高于正常对照组($P < 0.01$), 差异具有统计学意义。经过四周饮食干预后, 蓝莓花青素高、中、低剂量组小鼠饮水量与模型组相

表 1 蓝莓花青素对糖尿病小鼠进食量的影响($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Table 1 Effects of blueberry anthocyanins on feed consumption in diabetic mice ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

分组	进食量(g)				
	0周	1周	2周	3周	4周
正常组	54.03±0.69	54.66±0.74	56.36±1.24	57.73±1.70	54.96±1.66
模型组	77.60±0.42 ^{##}	79.65±1.88 ^{##}	79.95±2.14 ^{##}	80.10±0.92 ^{##}	79.26±1.21 ^{##}
药物组	77.75±1.34 ^{##}	73.30±1.13 ^{##}	69.50±1.60 ^{###}	67.70±1.83 ^{###}	65.56±2.38 ^{###}
高剂量组	78.95±0.35 ^{##}	74.80±1.83 ^{##}	70.17±0.82 ^{###}	69.00±1.30 ^{###}	67.76±1.57 ^{###}
中剂量组	78.25±2.33 ^{##}	75.15±0.49 ^{##}	71.20±2.19 ^{###}	72.23±1.25 ^{###}	69.16±2.07 ^{##}
低剂量组	77.40±1.83 ^{##}	76.70±1.52 ^{##}	74.20±1.29 ^{##}	72.33±1.85 ^{##}	70.36±1.64 ^{###}

注: 与正常组对比, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$; 与模型组对比, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$; 表2~表7同。

表 2 蓝莓花青素对糖尿病小鼠饮水量的影响($\bar{x}\pm s$, $n=8$)Table 2 Effects of blueberry anthocyanins on drinking water in diabetic mice ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

分组	饮水量(mL)				
	0周	1周	2周	3周	4周
正常组	52.50±1.53	52.50±1.06	51.50±1.12	53.33±0.88	51.66±1.08
模型组	72.50±2.05 ^{##}	76.50±1.50 ^{##}	77.50±1.05 ^{##}	76.50±1.15 ^{##}	78.33±0.91 ^{##}
药物组	75.00±1.00 ^{##}	73.50±1.50 ^{##}	69.50±1.50 ^{##}	66.50±1.50 ^{##}	63.33±1.88 ^{##}
高剂量组	72.50±2.50 ^{##}	71.50±1.50 ^{##}	70.50±0.82 ^{##}	69.00±2.04 ^{##}	64.3±2.11 ^{##}
中剂量组	74.00±1.41 ^{##}	71.5±2.12 ^{##}	69.00±1.41 ^{##}	67.50±1.53 ^{##}	66.00±2.11 ^{##}
低剂量组	71.00±1.00 ^{##}	71.50±1.50 ^{##}	70.00±1.07 ^{##}	67.50±2.50 ^{##}	67.50±0.50 ^{##}

比有所下降,其中蓝莓花青素高剂量组饮水增加量低于中、低剂量组,表明蓝莓花青素能够改善 2 型糖尿病小鼠饮水量增加的状况。

2.1.3 蓝莓花青素对 2 型糖尿病小鼠体重的影响
 各组小鼠体重变化结果如表 3 所示,造模后各组小鼠的体重与正常组相比较差异不显著($P>0.05$)。在蓝莓花青素干预的过程中,正常组小鼠体重增加了 6.13%,而模型组体重减少了 4.37%,且在第三周开始与正常组小鼠体重相比具有显著性差异($P<0.05$),说明建模的成功。与模型组相比,蓝莓花青素低、中、高剂量组小鼠体重不存在显著性差异($P>0.05$),体重增加速度相对缓慢,其中高剂量组体重增长的速度高于其他组,表明蓝莓花青素在促进小鼠体重的增加方面有积极的作用。

2.2 蓝莓花青素对 2 型糖尿病小鼠糖代谢的影响

2.2.1 蓝莓花青素对 2 型糖尿病小鼠空腹血糖(FBG)的影响
 空腹血糖是指隔夜空腹后所检测的血糖值,是糖尿病最基础常用的检测指标,反映胰岛细胞功能

和机体实时的血糖水平,但不能有效评价患者在一段时间内的血糖变化情况^[18-19]。根据糖尿病的诊断标准,正常人空腹血糖在 3.9~6.1 mmol/L 之间,高于 7.0 mmol/L 则可能是糖尿病,高于 11.1 mmol/L 则被确诊为重度糖尿病^[20]。

各组小鼠空腹血糖值变化如表 4 所示。由表可知,2 型糖尿病小鼠空腹血糖值均大于 11.1 mmol/L,且极显著高于正常对照组($P<0.01$),表明糖尿病小鼠模型造模成功,且各组小鼠给药前空腹血糖值无显著差异($P>0.05$)。各组小鼠连续灌胃给药四周后,正常组小鼠空腹血糖值保持在正常范围内,模型组血糖值持续保持在较高水平,与灌胃给药前无显著差异($P>0.05$)。灌胃治疗四周后,蓝莓花青素高、中、低剂量组空腹血糖值与模型组相比分别下降了 27.66%、25.20% 和 20.74%,其中高剂量组与药物组盐酸二甲双胍的降糖效果基本一致,表明蓝莓花青素在一定剂量范围内有降血糖的功效,但不能使其恢复至正常水平。

表 3 蓝莓花青素对糖尿病小鼠体重的影响($\bar{x}\pm s$, $n=8$)Table 3 Effects of blueberry anthocyanins on body weight in diabetic mice ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

分组	体重值(g)				
	0周	1周	2周	3周	4周
正常组	49.12±2.01	50.18±1.30	50.72±0.99	51.36±1.38	52.13±1.12
模型组	50.13±0.74	49.86±1.55	49.01±2.15	48.48±0.92 [#]	47.94±1.07 [#]
药物组	48.62±1.92	48.03±1.65	49.74±1.48	49.97±2.01	50.80±1.55
高剂量组	49.42±1.87	48.34±1.48	49.11±1.70	50.15±2.09	50.39±1.56
中剂量组	48.64±1.99	48.12±1.70	49.81±1.51	49.62±2.05	50.04±1.48
低剂量组	48.72±1.15	47.77±1.43	48.42±2.07	48.90±1.21 [#]	49.74±1.37 [#]

表 4 蓝莓花青素对糖尿病小鼠空腹血糖(FBG)的影响($\bar{x}\pm s$, $n=8$)Table 4 Effects of blueberry anthocyanins on FBG in diabetic mice($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

分组	空腹血糖(mmol/L)				
	0周	1周	2周	3周	4周
正常组	5.60±0.39	5.33±0.78	5.16±0.68	5.46±0.70	5.62±0.54
模型组	15.27±1.51 ^{##}	14.99±1.42 ^{##}	15.08±1.35 ^{##}	14.93±0.98 ^{##}	15.04±1.08 ^{##}
药物组	14.68±1.57 ^{##}	13.92±1.13 ^{##}	13.04±0.84 ^{##}	11.87±0.86 ^{##}	10.57±0.75 ^{##}
高剂量组	15.11±1.64 ^{##}	14.17±1.69 ^{##}	13.21±1.26 ^{##}	12.29±0.92 ^{##}	10.88±0.78 ^{##}
中剂量组	15.13±1.6 ^{##}	14.21±1.16 ^{##}	13.55±1.11 ^{##}	12.85±0.83 ^{##}	11.25±0.79 ^{##}
低剂量组	14.82±1.42 ^{##}	14.44±1.05 ^{##}	14.01±0.72 ^{##}	13.06±0.82 ^{##}	11.92±0.93 ^{##}

2.2.2 蓝莓花青素对 2 型糖尿病小鼠葡萄糖耐量 (OGTT) 的影响 糖耐量指机体对血糖浓度的调节能力,若口服葡萄糖 2 h 后血糖值在 7.8~11.1 mmol/L 范围内,说明机体对葡萄糖耐量已降低^[21]。健康状态下,当机体葡萄糖含量突然增加时,血糖浓度会在短时间内迅速升高。但机体会快速反应,通过自身的胰岛素-血糖调节机制,分泌出更多的胰岛素,使机体内葡萄糖水平维持在正常范围内^[22]。因此,通过测定糖耐量可以反映机体对血糖的调控能力和胰岛素抵抗能力。

各组小鼠糖耐量实验结果如表 5 所示。正常对照小鼠在灌胃葡萄糖溶液后,体内血糖水平很快上升,随后也迅速降低,2 h 后回到正常水平。而模型组小鼠在灌胃葡萄糖后体内血糖水平很快上升到最高水平后逐渐下降。与模型组相比,蓝莓花青素高、中、低剂量组小鼠在灌胃葡萄糖后血糖水平在 30 min 时即达到最高水平,随后快速下降,虽不能回到初始水平,但仍可体现出蓝莓花青素组小鼠的病情已有明显好转。能证明蓝莓花青素可以改善小鼠的糖耐量,且随着蓝莓花青素剂量的增加,小鼠糖代谢能力也随之升高。

表 5 蓝莓花青素对糖尿病小鼠葡萄糖耐量(OGTT)的影响
($\bar{x}\pm s$, n=8)
Table 5 Effects of blueberry anthocyanins on glucose tolerance in diabetic mice ($\bar{x}\pm s$, n=8)

分组	血糖值(mmol/L)			
	0 min	30 min	60 min	120 min
正常组	5.74±0.82	10.11±1.02	8.91±1.20	6.00±0.45
模型组	15.10±1.53 ^{##}	19.20±1.98 ^{##}	17.34±1.89 ^{##}	15.41±1.39 ^{##}
药物组	10.54±0.76 ^{***}	15.48±1.58 ^{**}	14.13±0.91 ^{**}	11.14±0.69 [*]
高剂量组	10.95±0.71 ^{**}	16.06±1.28 ^{**}	14.64±1.13 ^{**}	11.44±0.92 ^{**}
中剂量组	11.27±0.81 ^{**}	16.83±1.52 [*]	15.13±1.38 [*]	11.88±0.65 [*]
低剂量组	11.85±0.87 ^{***}	17.43±1.41 ^{##}	15.57±0.86 [*]	12.28±0.75 ^{##}

血糖曲线下面积(AUC)可以代表糖耐量水平,反映人体利用和清除葡萄糖的程度,根据糖耐量血糖曲线作曲线下面积分析,数值越大表示糖耐量受损程度越严重^[23-24]。由图 1 可知,模型组的血糖曲线下面积比正常组极显著增高($P<0.01$),与模型组相比,蓝莓花青素高、中剂量组 AUC 均存在显著差异($P<0.05$),低剂量组有降低趋势但未达到显著水平($P>0.05$),表明蓝莓花青素可有效减缓糖尿病小鼠餐后血糖水平的迅速升高,改善糖尿病小鼠的糖耐量异常状况。

2.2.3 蓝莓花青素对 2 型糖尿病小鼠糖化血红蛋白的影响 糖化血红蛋白是红细胞中血红蛋白与血清中的糖类相结合的产物,是长期、稳定的血糖指标,可有效反映糖尿病患者过去 8~12 周的血糖控制情况^[25]。糖化血红蛋白是衡量血糖控制的标准,也是诊断和管理糖尿病的重要手段。在糖尿病治疗中,糖化

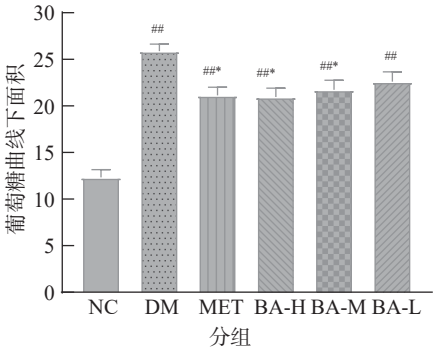


图 1 蓝莓花青素对糖尿病小鼠 AUC 的影响

Fig.1 Effects of blueberry anthocyanins on AUC in diabetic mice

注: NC: 正常组; DM: 模型组; MET: 药物组; BA-H、BA-M、BA-L: 蓝莓花青素高、中、低剂量组; 与正常组相比, $\#P<0.05$, $##P<0.01$; 与模型组相比, $*P<0.05$, $**P<0.01$; 图 2 同。

血红蛋白水平对评价血糖总体控制、发现治疗中存在的问题以及指导治疗方案均有重要的临床意义^[26]。

检测结果如图 2 所示,模型组小鼠血清中糖化血红蛋白的含量和正常对照组相比极显著升高($P<0.01$)。与模型组相比,经过四周的蓝莓花青素干预后,蓝莓花青素高、中、低剂量组糖化血红蛋白质值分别降低了 21.57%、14.03% 和 8.56%,可看出高剂量的蓝莓花青素对糖化血红蛋白的降低作用极显著($P<0.01$),低剂量蓝莓花青素也能有效降低小鼠血清中糖化血红蛋白的含量,但作用效果不显著($P>0.05$)。此实验结果与 Grace 等^[27]的结果相一致,进一步证明蓝莓花青素对糖尿病小鼠的糖基化水平有较好的控制作用。

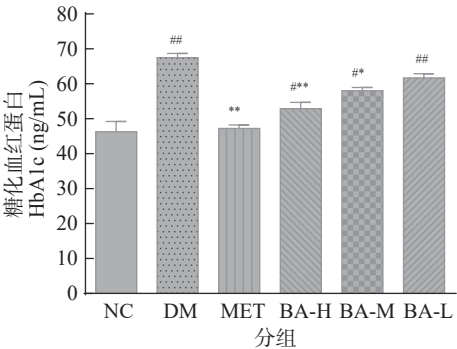


图 2 蓝莓花青素对糖尿病小鼠糖化血红蛋白的影响

Fig.2 Effects of blueberry anthocyanins on HbA1c in diabetic mice

2.3 蓝莓花青素对 2 型糖尿病小鼠脂代谢的影响

糖尿病是一种慢性代谢性疾病,往往伴随着脂代谢异常的发生。调查发现,42% 的 2 型糖尿病患者存在脂代谢异常^[28]。脂代谢异常又会引起胰岛素抵抗,长时间脂代谢异常易引起心脑血管疾病的发生^[29]。血脂的变化可以反映出机体内脂质代谢的情况,对于体内血脂代谢异常,除血清中胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白(LDL)异常升高外,高密度脂蛋白(HDL)的异常降低也是一种常见的表

现,这些指标的变化易导致肥胖,加重 2 型糖尿病病情^[30]。

由表 6 可知,与正常对照组小鼠相比,模型组小鼠血清中 TG、TC 和 LDL-C 水平极显著上升($P<0.01$),而 HDL-C 水平极显著下降($P<0.01$),表明糖尿病病变会导致小鼠血脂代谢的异常。当采用不同剂量的蓝莓花青素灌胃四周后,高、中、低剂量组小鼠血清 TG 水平比模型组下降了 37.36%、24.15% 和 14.88%;高、中、低剂量组小鼠血清 TC 水平分别下降了 29.23%、21.50%、9.06%;高剂量组 LDL-C 水平显著下降($P<0.05$),HDL-C 水平显著升高($P<0.05$),说明蓝莓花青素能够改善因糖尿病所引起的血清 TG、TC、LDL-C 和 HDL-C 代谢紊乱,且呈现一定的剂量效性。

表 6 蓝莓花青素对糖尿病小鼠血脂代谢的影响($\bar{x}\pm s$, $n=8$)
Table 6 Effects of blueberry anthocyanins on lipid metabolism in diabetic mice ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

分组	总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	低密度脂 蛋白胆固醇 (mmol/L)	高密度脂 蛋白胆固醇 (mmol/L)
正常组	4.26±0.19	1.46±0.10	1.49±0.11	1.44±0.08
模型组	8.28±0.31 ^{###}	3.56±0.13 ^{###}	2.77±0.16 ^{###}	0.83±0.07 ^{###}
药物组	5.20±0.28 [*]	1.91±0.07 ^{**}	1.72±0.12 ^{**}	1.27±0.06 [*]
高剂量组	5.86±0.19 [*]	2.23±0.14 [*]	1.98±0.15 [*]	1.13±0.05 [*]
中剂量组	6.50±0.28 ^{###}	2.70±0.32 [*]	2.19±0.12 [#]	1.01±0.05
低剂量组	7.53±0.31 ^{###}	3.03±0.15 [#]	2.41±0.17 [#]	0.92±0.05 [#]

2.4 蓝莓花青素对 2 型糖尿病小鼠胰岛素含量及胰岛素抵抗性的影响

胰岛素是由胰脏内的胰岛 β 细胞分泌的一种蛋白质激素,主要作用是调节代谢过程。胰岛素是机体内唯一降血糖的激素,能将血液中的葡萄糖转运到细胞内,供机体利用,同时还能促进糖原、脂肪、蛋白质合成^[31]。发生糖尿病病变时,由于胰岛 β 细胞功能被破坏,造成胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗性升高,使葡萄糖的利用率减少,导致血糖水平升高,因此常用 INS 含量和 HOMA-IR 评价激素对血糖的调节能力^[32]。

各组小鼠血清胰岛素含量及胰岛素抵抗性如表 7 所示。与正常组相比,模型组小鼠胰岛素含量下降

表 7 蓝莓花青素对小鼠胰岛素含量及胰岛素抵抗性的影响($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

分组	胰岛素(mIU/L)	胰岛素抵抗性
正常组	24.51±1.16	6.12±1.09
模型组	11.52±1.10 ^{###}	8.88±0.77 [#]
药物组	18.92±1.03 ^{####}	7.70±1.73
高剂量组	17.34±1.44 ^{####}	7.82±1.41
中剂量组	16.60±1.23 ^{###}	8.30±0.97
低剂量组	14.77±1.52 [#]	8.38±1.12 [#]

了 53.00%,结果具有极显著性($P<0.01$),而胰岛素抵抗性显著上升了 45.10%($P<0.05$),机体胰岛素敏感性下降,说明造模成功后破坏了胰岛细胞,使其分泌功能下降。与模型组相比,蓝莓花青素组血清胰岛素含量均有所增加,胰岛素抵抗水平均有所下降,且呈现一定的量效关系。可推测蓝莓花青素能提高糖尿病小鼠胰岛细胞对胰岛素的分泌,降低胰岛素抵抗性。

3 讨论与结论

随着现代医学的进步,饮食健康已经成为人们的日常关注问题。糖尿病极高的发病率严重影响着人们的生活,平均每十个人里就有六个人患有糖尿病。江会琴等^[33]总结前人研究得出糖尿病发病率与地理分布、时间分布、人口分布、年龄以及饮食情况均有显著关联。高婷婷等^[34]研究团队发现临床医学中的常用药物盐酸二甲双胍能刺激胃肠道,在糖尿病治疗方面疗效显著,但会严重影响糖尿病病患的消化系统。因此,研究具有降血糖作用的天然食品资源,开发既具有显著降血糖效果、又没有副作用的降血糖保健食品具有非常重要的意义。

糖尿病患者常具有明显的“三多一少”即多饮、多食、多尿和消瘦的临床表现,由于实验条件的限制,收集尿液比较困难,故选择多饮、多食和消瘦三个指标作为评价蓝莓花青素对糖尿病小鼠糖脂代谢调节作用的部分指标^[35]。从造模成功到给药结束,与空白组相比,模型对照组日饮食饮水和摄食量均显著增高,体重显著降低,说明 2 型糖尿病小鼠具有明确多饮多食体重减少的特征。经药物治疗后,与模型组相比,各给药组均明显改善了小鼠的多饮多食和体重减轻。该结果与 Johnson 等^[36]对蓝莓花青素的研究结论一致。

高血糖是 2 型糖尿病最重要的症状,OGTT、FBG、AUC、HbA1c 都是评价糖尿病的重要指标。在该研究中,向糖尿病小鼠施用蓝莓花青素显著降低了 FBG 和 HbA1c。OGTT 结果表明蓝莓花青素组的糖耐量 AUC 显著低于糖尿病模型组,表明蓝莓花青素可能对糖尿病小鼠的糖代谢异常起到调节作用,且随着时间和剂量的增加,控制调节效果愈明显。之前研究也报告了类似的结果,Pranprawit 等^[37]的研究发现,蓝莓提取物能够抑制葡萄糖苷酶的活力,并通过阻止体内糖代谢过程来降低血糖的生成量,从而降低体内血糖含量。

高脂血症和血脂异常常与糖尿病密切相关,糖尿病是由高血糖引起的代谢紊乱。TG、TC、LDL-C 和 HDL-C 含量是评价机体内血脂状态的最主要指标。在本研究中,蓝莓花青素的摄入显著降低了糖尿病小鼠的 TC、TG 和 LDL-C 水平,并增加了 HDL-C 水平。TC 和 TG 水平的升高与糖尿病风险相关,而 HDL 水平升高可缓解糖尿病。正如之前的报道,花青素可以通过降低 TC、TG 和 LDL-C 水平并增加 HDL-C 水平来改善脂质稳态和血脂代谢紊乱,从而

发挥心血管保护作用^[38]。

胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的另一主要症状, 与 STZ 注射和高血糖引起的胰岛素分泌障碍有关。胰岛素是机体内唯一降低血糖的激素, 同时促进糖原、脂肪、蛋白质合成, STZ 破坏胰岛 β 细胞, 引起胰岛素分泌减少。在本研究中, 糖尿病模型组表现出低胰岛素血症症状, 表明小鼠出现了胰岛素抵抗。另一方面, 与糖尿病模型小鼠相比, 蓝莓花青素治疗显著增加了糖尿病小鼠的血清胰岛素水平, 降低了胰岛素抵抗水平。

本实验结果显示, 蓝莓花青素能降低 2 型糖尿病小鼠的进食量、饮水量, 对多饮、多食症有一定的改善作用; 改善糖尿病小鼠体重, 降低 FBG 含量、OGTT、HbA1c 含量、AUC 和 HOMA-IR 指数, 提高 INS 含量, 在一定程度上可以保护胰岛细胞, 降低胰岛素抵抗性, 改善糖尿病小鼠的糖代谢; 降低 TG、TC 和 LDL-C 含量, 升高 HDL-C 含量, 调节糖尿病小鼠脂类物质的代谢。综上, 蓝莓花青素可通过控制 2 型糖尿病小鼠血糖浓度和胰岛素抵抗途径, 抑制血脂代谢异常, 起到预防治疗糖尿病的效果, 为控制血糖和预防并发症等天然功能食品的开发提供理论依据, 后续将开展蓝莓花青素降血糖机制、肠道微生物组学、代谢组学等的进一步研究, 揭示蓝莓花青素降血糖的内在分子机制。

参考文献

- [1] 牟严袍, 叶中慧, 林梅珍, 等. 糖尿病流行病学研究进展[J]. 糖尿病新世界, 2019, 22(4): 196–198. [MOU T P, YE Z H, LIN M Z, et al. Advances in diabetes epidemiology[J]. Diabetes New World, 2019, 22(4): 196–198.]
- [2] 于雷, 张莉. 天津市成人体检者糖尿病及糖尿病前期的流行病学调查[J]. 中国慢性病预防与控制, 2017, 25(7): 511–513. [YU L, ZHANG L. An epidemiological survey of diabetes mellitus and prediabetes mellitus among adults in Tianjin[J]. Chinese Journal of Prevention and Control of Chronic Disease, 2017, 25(7): 511–513.]
- [3] 吕若琦. 最新版“全球糖尿病地图”里的中国景象[J]. 江苏卫生保健, 2020(2): 56. [LV R Q. A view of China in the latest edition of the Global Diabetes Map[J]. Jiangsu Health Care, 2020(2): 56.]
- [4] KESAVADEV J, PILAI PBS, SHANKAR A, et al. Sitagliptin 100 mg vs glimepiride 1-3 mg as an add-on to insulin and metformin in type 2 diabetes[J]. Endoer Connect, 2017, 6(8): 748–757.
- [5] GHADGE A A, KUVALEKAR A A. Controversy of oral hypoglycemic agents in type 2 diabetes mellitus: Novel move towards combinationtherapies[J]. Diabetes & Metabolic Syndrome Clinical Research & Reviews, 2017, 11(Suppl 1): S5–S13.
- [6] BRANDENBURG J P, GILES L V. Four days of blueberry powder supplementation lowers the blood lactate response to running but has no effect on time-trial performance[J]. International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism, 2019, 29(6): 636–642.
- [7] WU Y, ZHOU Q, CHEN X Y, et al. Comparison and screening of bioactive phenolic compounds in different blueberry cultivars: Evaluation of anti-oxidation and α -glucosidase inhibition effect[J]. Food Research International, 2017, 100(1): 312–324.
- [8] 韩雪, 袁玮琼, 武艺, 等. 利用 HPLC-DAD-ESI/IT-TOF/MSn 分析不同品种蓝莓果实的花青素结构[J]. 食品工业科技, 2020, 41(8): 210–216, 223. [HAN X, YUAN W Q, WU Y, et al. HPLC-DAD-ESI/IT-TOF/MSn were used to analyze the anthocyanin structure of different blueberry fruits[J]. Science and Technology of Food Industry, 2020, 41(8): 210–216, 223.]
- [9] CUTLER B R, PETERSEN C, ANANDH BABU P V. Mechanistic insights into the vascular effects of blueberries: Evidence from recent studies[J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2017, 61(6): 10.
- [10] HUANG W Y, HUTABARAT R P, CHAI Z, et al. Antioxidant blueberry anthocyanins induce vasodilation via PI3K/Akt signaling pathway in high-glucose-induced human umbilical vein endothelial cells[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(5): 1575.
- [11] 刘军波, 邹礼根, 翁丽萍, 等. 蓝莓保健食品的现状分析及展望[J]. 农产品加工, 2020(18): 88–91. [LIU J B, ZOU L G, WENG J P, et al. Analysis and prospect of blueberry health food[J]. Farm Products Processing, 2020(18): 88–91.]
- [12] WEI X Y, TAO J H, SHEN Y M, et al. Sanhuang Xiexin Tang ameliorates type 2 diabetic rats via modulation of the metabolic profiles and NF- κ B/PI-3K/Akt signaling pathways[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 955.
- [13] 唐大轩, 李军, 张莉, 等. 辣木粉调脂降糖作用研究[J]. 中药药理与临床, 2018, 34(4): 132–134. [TANG D X, LI J, ZHANG L, et al. Effects of moringa oleifera powder on lipid regulation and hypoglycemia[J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 2018, 34(4): 132–134.]
- [14] 李仪奎. 中药药理实验方法学[M]. 上海科学技术出版社, 2006: 1088. [LI Y K. Experimental methodology of traditional Chinese medicine pharmacology[M]. Shanghai: Science and Technology Press, 2006: 1088.]
- [15] 王云威, 王景雪. 铁皮石斛多糖对 2 型糖尿病小鼠降糖降脂的作用[J]. 食品科学, 2020, 41(21): 127–132. [WANG Y W, WANG J X. Effects of *Dendrobium officinale* polysaccharide on hypoglycemic and lipid-lowering effects in type 2 diabetic mice[J]. Food Science, 2020, 41(21): 127–132.]
- [16] 曲玲. 干酪乳杆菌发酵乳重塑大鼠肠道菌群结构改善 II 型糖尿病[D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2018. [QU L. *Lactobacillus casei* fermented milk remolded intestinal microflora structure to improve type II diabetes mellitus in rats[D]. Harbin: Harbin Institute of Technology, 2018.]
- [17] 吴黄坦, 吴晓露, 陈煜沛, 等. 经培养基优化所得牛樟芝及其功能饮料的护肝和降血糖作用[J]. 现代食品科技, 2018, 34(6): 24–31, 121. [WU H D, WU X L, CHEN Y P, et al. The liver protection and hypoglycemic effects of antrodia giandia and its energy beverage were obtained by medium optimization[J]. Modern Food Science and Technology, 2018, 34(6): 24–31, 121.]
- [18] SCHWINGSHACKL L, MISSBACH B, DIAS S, et al. Impact of different training modalities on glycaemic control and blood

lipids in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(9): 1789–1797.

[19] 徐佳,洪阿娜,梁金莲. 血糖、血脂及糖化血红蛋白检测对中老年2型糖尿病患者诊断价值研究[J]. 临床军医杂志, 2019, 47(9): 949–951. [XU J, HON A N, LIANG J L. Study on the diagnostic value of blood glucose, blood lipid and hBA1c in middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Clinical Journal of Medical Officer*, 2019, 47(9): 949–951.]

[20] 张彩娟. 糖尿病患者的血糖及尿糖检验临床分析[J]. 糖尿病新世界, 2021, 24(6): 55–56, 63. [ZHANG C J. Clinical analysis of blood glucose and urine glucose test in diabetic patients[J]. *Diabetes New World*, 2021, 24(6): 55–56, 63.]

[21] 孙卫芬. 二甲双胍治疗糖耐量降低的临床效果和机制[J]. 中国实用医药, 2015, 10(2): 142–143. [SUN W F. Clinical effect and mechanism of metformin in the treatment of decreased glucose tolerance[J]. *China Practical Medicine*, 2015, 10(2): 142–143.]

[22] 李耀冬,叶静,肖美添. 复方海藻膳食纤维对糖尿病小鼠降血糖作用的研究[J]. 食品工业科技, 2014, 35(10): 341–345. [LI Y D, YE J, XIAO M T. Study on hypoglycemic effect of compound seaweed dietary fiber on diabetic mice[J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2014, 35(10): 341–345.]

[23] 孙昕. 乳源性复合益生菌对T2D大鼠SCFAs和TBA代谢通路的影响[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2020. [SUN X. Effects of milk-derived compound probiotics on SCFAs and TBA metabolic pathways in T2D rats[D]. Urumqi: Xinjiang Medical University, 2020.]

[24] 彭晓蝶,秦樱瑞,黄先智,等. 桑叶-苦瓜混合粉对糖尿病小鼠的降糖作用[J]. 现代食品科技, 2017, 33(4): 31–37. [PENG X D, QIN Y R, HUANG X Z, et al. Hypoglycemic effect of mulberry leaf-balsam pear mixed powder on diabetic mice[J]. *Modern Food Science and Technology*, 2017, 33(4): 31–37.]

[25] 关合华,邵亚楠. 对糖化血红蛋白与血脂检测在2型糖尿病检测中的临床意义进行探究[J]. 实用糖尿病杂志, 2021, 17(1): 33. [GUAN H H, GAO Y N. To explore the clinical significance of hBA1c and blood lipid detection in type 2 diabetes mellitus[J]. *Journal of Practical Diabetes*, 2021, 17(1): 33.]

[26] 万辉,昌利花. 糖化血红蛋白与血脂检测在2型糖尿病中临床价值分析[J]. 中国实用医药, 2021, 16(12): 78–81. [WAN H, CHENG L H. Clinical value of hBA1c and blood lipid detection in type 2 diabetes mellitus[J]. *China Practical Medicine*, 2021, 16(12): 78–81.]

[27] GRACE M H, RIBNICKY D M, KUHN P, et al. Hypoglycemic activity of a novel anthocyanin-rich formulation from low-bush blueberry, *Vaccinium angustifolium* Aiton[J]. *Phytomedicine*, 2009, 16(5): 406–415.

[28] 曾山容,邓小敏,易倍吉,等. 中医药治疗2型糖尿病血脂异常的研究进展[J]. 大众科技, 2021, 23(4): 73–75. [ZWNG S R, DHEG X M, YI B J, et al. Research progress of Chinese medicine in the treatment of dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus[J].

Popular Science and Technology, 2021, 23(4): 73–75.]

[29] 房丹,周志煊. 中医药治疗2型糖尿病脂代谢异常的研究进展[J]. 光明中医, 2019, 34(24): 3852–3854. [FAN D, ZHOU Z H. Research progress of TCM in the treatment of abnormal lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus[J]. *Guangming Journal of Chinese Medicine*, 2019, 34(24): 3852–3854.]

[30] 邹亚兰,张卫兵,贺有元,等. 大柴胡汤对2型糖尿病合并肥胖患者血糖及血脂水平的影响[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2021, 5(9): 18–20. [ZHOU Y L, ZHANG W B, HE Y Y, et al. Effect of Da Chaihu decoction on blood glucose and blood lipid levels in patients with type 2 diabetes complicated with obesity[J]. *Modern Medicine and Health Research*, 2021, 5(9): 18–20.]

[31] HARAZAKI T, INOUE S, IMAI C, et al. Resistant starch improves insulin resistance and reduces adipose tissue weight and CD11c expression in rat OLETF adipose tissue[J]. *Nutrition*, 2014, 30(5): 590–595.

[32] SKELDON A M, MORIZOT A, DOUGLAS T, et al. Caspase-12, but not Caspase-11, inhibits obesity and insulin resistance[J]. *Journal of Immunology*, 2016, 196(1): 437.

[33] 汪会琴,胡如英,武海滨,等. 2型糖尿病报告发病率研究进展[J]. 浙江预防医学, 2016, 28(1): 37–39, 57. [WANG H Q, HU R Y, WU H B, et al. Progress in research on reported incidence of type 2 diabetes[J]. *Zhejiang Journal of Preventive Medicine*, 2016, 28(1): 37–39, 57.]

[34] 高婷婷,叶鸣,吴凤瑶,等. 二甲双胍对二型糖尿病大鼠肠道刺激影响[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(23): 178. [GAO T T, YE M, WU F Y, et al. Effect of metformin on intestinal stimulation in type 2 diabetic rats[J]. *Journal of Clinical Medical Literature (Electronic Edition)*, 2019, 6(23): 178.]

[35] 王伊楠,董征艳,张莉丹,等. 四君子汤梯度乙醇提取物干预2型糖尿病小鼠糖脂代谢紊乱的评价研究[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(4): 93–98. [WANG Y N, DONG Y Z, ZHANG L D, et al. Evaluation of Sijunzi decoction gradient ethanol extract on glucolipid metabolism disorder in type 2 diabetic mice[J]. *Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica*, 2020, 36(4): 93–98.]

[36] JOHNSON M H, LUCIUS A, MEYER T, et al. Cultivar evaluation and effect of fermentation on antioxidant capacity and *in vitro* inhibition of α -amylase and α -glucosidase by highbush blueberry (*Vaccinium corombosum*) [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2011, 59(16): 8923–8930.

[37] PRANPRAWIT A, HEYES J A, MOLAN A L, et al. Antioxidant activity and inhibitory potential of blueberry extracts against key enzymes relevant for hyperglycemia[J]. *Journal of Food Biochemistry*, 2015, 39(1): 109–118.

[38] SI X, TIAN J L, SHU C, et al. Serum ceramide reduction by blueberry anthocyanin-rich extract alleviates insulin resistance in hyperlipidemia mice[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2020, 68(31): 8185–8194.