

佛手山药多糖对2型糖尿病大鼠糖脂代谢及氧化应激的影响

植飞^{1,2}, 邢琪昌¹, 汪莹¹, 蔡羽¹, 颜春潮¹, 陈运中^{1,*}

(1.湖北中医药大学药学院, 湖北 武汉 430065; 2.武汉轻工大学生物与制药工程学院, 湖北 武汉 430023)

摘要:目的: 探讨佛手山药多糖对实验性2型糖尿病大鼠糖脂代谢及体内氧化应激的影响。方法: SD大鼠高脂饲料喂养, 结合小剂量腹腔注射链脲佐菌素40 mg/kg建立糖尿病大鼠模型, 成模大鼠随机分为模型组、阳性对照组(二甲双胍150 mg/(kg·d))和佛手山药多糖组(400 mg/(kg·d)), 并设正常组。观察给药期间各群体质量及血糖变化, 给药6周后摘眼球取血, 检测甘油三酯(triacylglyceride, TG)、胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、丙二醛(malonaldehyde, MDA)、一氧化氮(NO)含量及超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活力, 并解剖称取新鲜肝脏, 测定肝糖原含量。结果: 与模型组比较, 佛手山药多糖能有效缓解糖尿病大鼠的症状, 能明显降低实验性2型糖尿病大鼠空腹血糖水平($P < 0.05$), 对TC和LDL-C含量有极显著的降低作用($P < 0.01$), 对TG含量有显著降低作用($P < 0.05$), 能显著增加SOD和CAT的活力, 而对肝糖原, HDL-C、MDA、NO含量及GSH-Px的活力无显著影响。结论: 佛手山药多糖对实验性2型糖尿病大鼠有降低血糖作用, 对血脂代谢紊乱有一定的调节作用, 其降糖和降脂的具体机制可能与提高机体SOD、CAT活性相关。

关键词: 佛手山药; 多糖; 2型糖尿病; 血糖; 血脂

Effect of *Dioscorea opposita* Thunb. Polysaccharide on Glycolipid Metabolism and Oxidative Stress in Type 2 Diabetic Rats

ZHI Fei^{1,2}, XING Qichang¹, WANG Ying¹, CAI Yu¹, YAN Chunchao¹, CHEN Yunzhong^{1,*}

(1. College of Pharmacy, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China;

2. School of Biology and Pharmaceutical Engineering, Wuhan Polytechnic University, Wuhan 430023, China)

Abstract: Objective: To investigate the effect of *Dioscorea opposita* Thunb. polysaccharide (DTP) extracted from the rhizomes of the 'Foshou' cultivar on glycolipid metabolism and oxidative stress in type 2 diabetic rats. Methods: A rat model of type 2 diabetes mellitus (T2DM) was constructed by feeding SD rats a high-fat diet and intraperitoneal injection of streptozocin into them at a dose of 40 mg/kg. The model rats were randomly divided into model control group (MC), positive control group (PC) (metformin at 150 mg/(kg·d)), DTP group (400 mg/(kg·d)), and normal control group (NC). During an administration period of six weeks, the general condition of rats was observed. Body weight, hepatic glycogen, blood glucose, and triacylglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), HDL-C, malonaldehyde (MDA), nitric oxide (NO) and the activities of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GSH-Px) in serum were tested. Results: Compared with the model group, DTP effectively lowered fasting blood glucose levels in rats with experimental T2DM, highly significantly reduced serum TC and LDL-C levels, significantly decreased serum TG levels, and significantly enhanced the activities of SOD and CAT, but it had no significant impacts on hepatic glycogen, serum HDL-C, MDA and NO levels or serum GSH-Px activity. Conclusion: DTP shows a significant hypoglycemic effect on T2DM rats, and can regulate lipid metabolic disorders and the underlying mechanism may be associated with the enhanced activities of CAT and SOD.

Key words: *Dioscorea opposita* Thunb.; polysaccharide; type 2 diabetes; blood glucose; blood lipids

DOI:10.7506/spkx1002-6630-201705043

收稿日期: 2016-03-05

作者简介: 植飞(1972—), 女, 博士研究生, 研究方向为中药药效物质基础研究及药物制剂。E-mail: fzhi@whpu.edu.cn

*通信作者: 陈运中(1962—), 男, 教授, 博士, 研究方向为中药复方及其物质基础。E-mail: chyzh6204@126.com

中图分类号: R965.2

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630(2017)05-0262-05

引文格式:

植飞, 邢琪昌, 汪莹, 等. 佛手山药多糖对2型糖尿病大鼠糖脂代谢及氧化应激的影响[J]. 食品科学, 2017, 38(5): 262-266. DOI:10.7506/spkx1002-6630-201705043. <http://www.spkx.net.cn>

ZHI Fei, XING Qichang, WANG Ying, et al. Effect of *Dioscorea opposita* Thunb. polysaccharide on glycolipid metabolism and oxidative stress in type 2 diabetic rats[J]. Food Science, 2017, 38(5): 262-266. (in Chinese with English abstract) DOI:10.7506/spkx1002-6630-201705043. <http://www.spkx.net.cn>

2型糖尿病又称为非胰岛素依赖型糖尿病, 是指患者体内胰岛素分泌能力及身体对胰岛素的敏感性逐渐降低而引起的血糖升高及一系列并发症。随着当今社会的发展, 糖尿病患者数量日益增加, 据2008年中华医学会糖尿病学分会(Chinese Diabetes Society, CDS)调查显示我国20岁以上的成人糖尿病患病率为9.7%, 成人糖尿病患者总数达9 240万, 而处于糖尿病前期的人数比例更高达15.5%, 其中2型糖尿病患者高达90%^[1], 糖尿病的预防与治疗已刻不容缓。目前用于2型糖尿病治疗的化学降糖药物如盐酸二甲双胍、曲格列酮等普遍具有不同程度副作用, 因此, 从天然资源中开发能防治糖尿病且较为安全的药物已经成为当前的研究方向。

山药是一种多年生缠绕草质藤本植物, 为薯蓣科薯蓣属植物薯蓣(*Dioscorea opposita* Thunb.)的块茎, 具有健脾、补肺、固肾等功效^[2]。佛手山药也叫灵芝山药, 产于山东青州市和湖北黄冈市蕲春、黄梅、武穴境内, 因其形状似手掌, 故称为佛手山药。以蕲春县太平避暑山庄与桐梓温泉山之间的龙溪河与山东青州市的品质优为佳, 具有很高的药用与养生食用价值。2009年国家质检总局批准对佛手山药实施地理标志产品保护, 成为获得国家地理标志保护产品的4种优质山药品种之一^[3]。山药中的多糖成分是目前公认的山药中主要活性成分, 已有的研究表明, 山药多糖具有抗衰老^[4]、免疫调节^[4-7]、抗氧化^[8-9]、抗疲劳^[10]、降血糖^[11]、降血压^[12-13]、抗肿瘤^[14]、肠道微生态调节剂^[15]等作用。本实验通过采用高脂饮食配合小剂量链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)注射诱导2型糖尿病模型, 探讨了佛手山药多糖对2型糖尿病大鼠糖脂代谢及体内氧化应激作用, 以为佛手山药多糖后期开发研究提供实验依据。

1 材料与amp;方法

1.1 动物、材料与试剂

1.1.1 动物及饲料

SPF级雄性SD大鼠40只, 体质量180~220 g, 购自湖北省疾病预防控制中心, 许可证号: SCXK(鄂)2015-0018, 实验单位使用许可证编号: SYXK(鄂)2012-0068。

基础饲料购自湖北省疾病预防控制中心; 高脂饲料配方为基础饲料68%、蛋黄粉5%、蔗糖15%、猪油10%、胆固醇1%、胆酸钠1%。

1.1.2 材料与试剂

佛手山药(冷冻)购于湖北武穴, 由湖北中医药大学胡志刚老师鉴定为薯蓣科薯蓣属植物薯蓣(*Dioscorea opposita* Thunb.), 标本存于湖北中医药大学科技开发中心; 盐酸二甲双胍片(批号: 20150318)购于深圳海王药业有限公司。

链脲佐菌素 美国Sigma公司; 甘油三酯(triacylglyceride, TG)试剂盒、胆固醇(total cholesterol, TC)试剂盒、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)试剂盒、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)试剂盒、丙二醛(malonaldehyde, MDA)试剂盒、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)试剂盒、一氧化氮(nitrogen dioxide, NO)试剂盒、过氧化氢酶(catalase, CAT)试剂盒、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)试剂盒、肝/肌糖原试剂盒 南京建成生物工程研究所。

1.2 仪器与设备

上海亚荣RE-52AA旋转蒸发器 上海浦春计量仪器有限公司; JE1002天平、Synergy2酶标仪 基因有限公司; 冷冻高速离心机 日本Hitachi公司; JPS-5型血糖仪(配有专用血糖试纸) 北京怡成生物电子技术有限公司; UV-3200紫外-可见分光光度计 上海美谱达仪器有限公司。

1.3 方法

1.3.1 佛手山药多糖的制备

冷冻佛手山药洗净, 去皮后放消毒锅内121℃加热30 min灭酶, 60℃烘干, 粉碎后过60目筛得山药干粉。山药干粉60℃条件下脱脂, 60℃热水提取2次, 每次3 h, 收集提取液, 减压浓缩至适当体积, 用乙醇沉淀, 脱水后烘箱中60℃烘干得灰白色的粉末, 即为佛手山药粗多糖(*Dioscorea opposita* Thunb. polysaccharide, DTP)(苯酚-浓硫酸法测得DTP的多糖含量为40.95%, 按葡萄糖含量计)。

1.3.2 动物模型的建立

按文献[16-17]的方法采用高脂饮食配合小剂量STZ注射诱导2型糖尿病模型。选取SD大鼠40只,适应性饲养1周后,按体质量随机区组法分为正常组和造模组,其中正常组8只,造模组32只。正常组喂食普通饲料,造模组喂食高脂饲料,连续4周。4周后,禁食(不禁水)12h,造模组大鼠一次性腹腔注射2% STZ溶液(临用前,取适量STZ,用0.1 mol/L柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液冰浴中配制, pH 4.4), STZ剂量为40 mg/kg(以体质量计,下同)。正常组腹腔注射等体积柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液,3d后禁食不禁水,12h后检测空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG)浓度及空腹胰岛素(fasting insulins, FINS)活力,按照公式(1)计算胰岛素敏感指数(insulin sensitive index, ISI),检测胰岛素敏感性变化。以FBG浓度大于11.1 mmol/L且胰岛素敏感性显著下降的大鼠为成功模型纳入实验。

$$ISI = \ln \left(\frac{1}{FINS \text{活力} \times FBG \text{浓度}} \right) \quad (1)$$

1.3.3 分组给药

保留正常组大鼠8只,选择符合标准的造模组大鼠30只,根据FBG浓度,采用随机区组法分为模型组、阳性对照组(二甲双胍)、DTP组,每组10只。阳性对照组中二甲双胍每日用药剂量为150 mg/(kg·d); DTP组每日用药剂量400 mg/(kg·d)(按国家食品药品监督管理局的《单次给药毒性实验指导原则》^[18]确定的最大给药剂量4000 mg/kg的1/10,均以体质量计);各组均灌胃给药,给药剂量0.1 mL/kg,正常组和模型组给予等体积的0.9%生理盐水,每2周称体质量和测FBG浓度1次,根据体质量调整用药剂量,连续6周。用药期间均给以普通饲料。

1.3.4 指标检测

1.3.4.1 FBG含量的检测

采用大鼠尾静脉取血,血糖仪试纸法测定。

1.3.4.2 肝糖原含量的检测

取新鲜肝脏适量洗净称质量,加碱液沸水浴20 min,浓硫酸-萘酚法显色,紫外-可见分光光度计检测吸光度,按公式(2)计算肝糖原含量。

$$\text{肝糖原含量}/(\text{mg/g}) = \frac{A_{\text{测定}} \times 0.01 \times 100 \times 10}{1.11 \times A_{\text{标准}}} \quad (2)$$

式中:0.01为标准管中肝糖原质量/mg;100为样本测试前稀释倍数;10为测试过程中的稀释倍数;1.11为此法测得的葡萄糖含量换算成糖原含量的系数,即100 μg糖原用萘酚试剂显色的颜色相当于111 μg葡萄糖用萘酚试剂显色的颜色。

1.3.4.3 生化指标的测定

眼眶取血离心得血清,应用全自动生化分析仪按照

试剂盒说明检测TG、TC、LDL-C、HDL-C、MDA、NO含量和FINS、SOD、CAT、GSH-Px活力。

1.4 数据统计分析

采用SPSS 19.0软件进行实验数据的统计学处理。实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析,组间两两比较, $P < 0.05$ 表明差异有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 大鼠模型建立情况

实验期间,正常组大鼠精神状态良好、健壮,皮毛有光泽,自主活动正常,对外界反应灵敏,无死亡。与正常组大鼠相比较,模型组大鼠皮毛无光泽,腥臊臭味加重,同时出现了多饮、多食、多尿的典型的糖尿病症状。STZ造模3d后,正常组大鼠体质量增加,造模组大鼠体质量和造模前相比无显著差异。造模组大鼠与正常组大鼠比较FBG、FINS水平明显升高,ISI下降,差异有统计学意义($P < 0.01$),表明以胰岛素抵抗和胰岛素分泌减少(或相对减少)为主要病理生理学特征的2型糖尿病大鼠造模成功(表1)。造模成功大鼠30只(2只死亡),成功率为93.3%。

表1 造模组糖尿病大鼠的特征
Table 1 General characteristics of DM model rats

组别	只数	FBG浓度/ (mmol/L)	FINS活力/ (mU/L)	ISI
正常组	8	6.040 ± 0.744	6.201 ± 0.349	-3.616 ± 0.097
造模组	30	22.300 ± 3.606 ^{ΔΔ}	10.046 ± 0.907 ^{ΔΔ}	-5.398 ± 0.142 ^{ΔΔ}

注:Δ.与正常组相比,差异显著($P < 0.05$);ΔΔ.与正常组相比,差异极显著($P < 0.01$)。下同。

2.2 DTP对糖尿病大鼠一般症状的影响

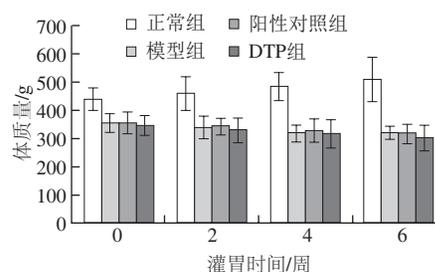


图1 DTP对糖尿病大鼠体质量的影响

Fig. 1 Effect of DTP on body weight of diabetic rats

由图1可知,给药前,与正常组大鼠比较,其他组大鼠体质量较正常组均有非常显著的下降($P < 0.01$),且同时出现了多饮、多食、多尿的典型的糖尿病症状。给药6周后,和给药前比,正常组大鼠体质量有非常明显的增加($P < 0.01$),而模型组大鼠给药前后体质量略有下降但并不明显;阳性对照组和DTP组大鼠给药前后体质量下降并不显著,说明佛手山药多糖对糖尿病大鼠的体质量影响不大。同时阳性对照组和DTP组大鼠多

饮、多尿、多尿等症状及精神状态均较模型组有一定程度的改善。

2.3 DTP对糖尿病大鼠FBG的影响

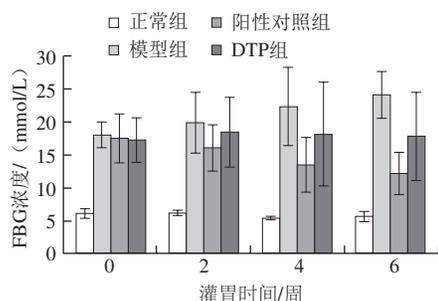


图2 佛手山药多糖对糖尿病大鼠FBG的影响

Fig. 2 Effect of DTP on fasting blood glucose (FBG) of diabetic rats

由图2可知,与正常组相比,模型组大鼠FBG在灌胃期间发生明显地增高 ($P < 0.01$);与模型组相比,阳性对照组和DTP组均显著降低 ($P < 0.05$)。说明DTP对2型糖尿病大鼠FBG有明显的降低作用。

2.4 DTP对糖尿病大鼠肝糖原含量的影响

表2 DTP对糖尿病大鼠肝糖原含量的影响
Table 2 Effect of DTP on hepatic glycogen contents in diabetic rats

组别	只数	含量/(mg/g)
正常组	8	4.97±0.98
模型组	10	4.31±0.11 ^a
阳性对照组	9	4.95±1.11*
DTP组	9	4.47±0.36 ^a

注:*.与模型组相比,差异显著 ($P < 0.05$)。下同。

由表2可知,与正常组相比,模型组肝糖原含量较正常组有显著下降 ($P < 0.05$),阳性对照组基本与正常组持平。和正常组相比,DTP组肝糖原含量较正常组有显著下降 ($P < 0.05$);而和模型组比,DTP组肝糖原含量无显著增加,说明佛手山药多糖对糖尿病大鼠的肝糖原含量影响不大。

2.5 DTP对糖尿病大鼠血脂的影响

表3 DTP对糖尿病大鼠血脂的影响
Table 3 Effect of DTP on blood lipid contents in diabetic rats

组别	mmol/L			
	TG浓度	TC浓度	HDL-C浓度	LDL-C浓度
正常组	0.74±0.18**	1.99±0.20**	1.67±0.37**	0.67±0.09**
模型组	1.58±0.49 ^{ΔΔ}	3.03±0.17 ^{ΔΔ}	0.62±0.19 ^{ΔΔ}	1.14±0.21 ^{ΔΔ}
阳性对照组	0.84±0.17**	2.57±0.26**	0.74±0.08	0.80±0.17**
DTP组	1.13±0.30*	2.34±0.51**	0.48±0.12	0.61±0.15**

注: **.与模型组相比,差异极显著 ($P < 0.01$)。下同。

由表3可知,与模型组相比,DTP对糖尿病大鼠血清中HDL-C含量无明显的作用,对TG含量有显著的降低作用 ($P < 0.05$),对TC和LDL-C含量有极显著的降低作用 ($P < 0.01$)。

2.6 DTP对糖尿病大鼠抗氧化能力的影响

表4 佛手山药多糖对糖尿病大鼠抗氧化能力的影响 ($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Effect of DTP on antioxidant function in diabetic rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	SOD活力/(U/mL)	MDA浓度/(nmol/mL)	CAT活力/(U/mL)	NO浓度/(μ mol/L)	GSH-Px活力/(U/mL)
正常组	449.33±21.99	2.04±0.33	13.87±3.42	30.46±0.57	576.42±13.37
模型组	388.15±20.22 ^{ΔΔ}	3.07±0.86 ^Δ	4.53±1.91 ^Δ	34.93±2.55 ^Δ	338.03±84.16 ^Δ
阳性对照组	415.57±16.23*	2.69±0.30*	11.77±6.70*	30.86±0.79*	521.89±40.05**
DTP组	416.16±16.37* ^Δ	3.16±0.45 ^Δ	7.69±3.19*	32.84±4.43	300.94±29.32 ^{ΔΔ}

由表4可知,模型组相对于正常组大鼠血清中MDA和NO浓度显著升高 ($P < 0.05$),SOD、CAT、GSH-Px活力明显下降,且有显著差异 ($P < 0.05$),说明糖尿病大鼠体内氧化应激反应已经明显异常。而阳性对照组与模型组相比各项指标均有所明显改善 ($P < 0.05$),且与正常组接近;DTP组与模型组相比,对糖尿病大鼠的MDA和NO浓度及GSH-Px活力均无显著影响,但能显著增加SOD和CAT活力。

3 讨论

目前国内对外对山药多糖的活性研究多集中在铁棍山药,而对佛手山药的活性研究鲜见报道。本实验采用小剂量STZ加高脂饲料诱发的2型糖尿病模型研究DTP的降糖作用,为其后期开发提供实验依据。

实验结果显示,DTP对实验性2型糖尿病大鼠模型具有降低血糖的作用,但对肝糖原含量无明显影响,提示DTP降糖机制与减少肝糖原分解或增加肝糖原合成无关。

糖尿病患者由于胰岛素的生物调节作用发生障碍,在血糖升高的同时,常伴有脂质代谢异常,俗称“高血脂”,糖尿病合并高血脂更容易导致脑中风、冠心病、肢体坏死等并发症,这些并发症是导致糖尿病患者残疾或者死亡的主要原因。目前,调整脂质代谢紊乱是治疗糖尿病的目的和评定疗效的内容之一^[19-24]。本实验结果表明,DTP对2型糖尿病大鼠的血脂有较好的改善作用,说明其在开发预防和治疗糖尿病并发症药物方面有着良好的前景。

现代研究表明,2型糖尿病及其并发症的发生发展与机体的氧化应激反应密切相关^[25-30]。本实验结果显示,糖尿病大鼠模型的血清中MDA、NO含量升高,SOD、CAT、GSH-Px活力下降表明机体氧化应激反应失常,处于脂质代谢紊乱状态。与模型组相比,DTP组糖尿病大鼠体内的MDA和NO浓度及GSH-Px活力均无显著改善 ($P > 0.05$),但能显著增加SOD和CAT活力,说明佛手山药多糖可能通过增强SOD和CAT活力而起到降糖脂作用,但具体的降糖脂机制有待进一步研究。

参考文献:

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 2-42. DOI:10.3969/j.issn.1006-6187.2014.08.027.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药出版社, 2015: 28.
- [3] 陈运中, 陈俊彰. 四种山药的药理活性成分比较研究[J]. 时珍国医国药, 2014(10): 2389-2391.
- [4] 李静静. 怀山药多糖分析方法及生物活性的研究进展[J]. 安徽农业科学, 2010, 38(35): 20008-20009. DOI:10.3969/j.issn.0517-6611.2010.35.049.
- [5] ZHAO G, KAN J, LI Z, et al. Structural features and immunological activity of a polysaccharide from *Dioscorea opposita* Thunb. roots[J]. Carbohydrate Polymers, 2005, 61(2): 125-131. DOI:10.1016/j.carbpol.2005.04.020.
- [6] 王德青, 马霞, 赵玉丛, 等. 山药多糖组分对小鼠免疫功能的影响[J]. 畜牧与兽医, 2015, 47(6): 99-101.
- [7] 赵国华, 王赟, 李志孝, 等. 山药多糖的免疫调节作用[J]. 营养学报, 2002, 24(2): 187-188. DOI:10.3321/j.issn:0512-7955.2002.02.018.
- [8] YING J, YAN X, HUANG J, et al. Antioxidant Chinese yam polysaccharides and its pro-proliferative effect on endometrial epithelial cells[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2014, 66(5): 81-85.
- [9] 魏娜, 霍秀文, 张佳佳, 等. 山药粗多糖对果蝇寿命及繁殖力的影响[J]. 营养学报, 2016, 38(4): 405-407.
- [10] ZHOU Q F, JIANG S N, KANG M A, et al. Anti-fatigue and anti-hypoxia effects of polysaccharide from *Dioscorea opposita* Thunb.cv. Tiegun[J]. Lishizhen Medicine & Materia Medica Research, 2014, 25(2): 284-285.
- [11] YIJUN F, QINYI H, AOSHUANG L, et al. Characterization and antihyperglycemic activity of a polysaccharide from *Dioscorea opposita* Thunb. roots[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2015, 16(3): 6391-6401.
- [12] AMAT N, AMAT R, ABDUREYIM S, et al. Aqueous extract of *Dioscorea opposita* Thunb. normalizes the hypertension in 2K1C hypertensive rats[J]. BMC Complementary & Alternative Medicine, 2014, 14(2): 1-10. DOI:10.1186/1472-6882-14-36.
- [13] NAGAI T, SUZUKI N, KAI N, et al. Functional properties of autolysate and enzymatic hydrolysates from yam tsukuneimo (*Dioscorea opposita* Thunb.) tuber mucilage tororo: antioxidative activity and antihypertensive activity[J]. Journal of Food Science & Technology, 2014, 51(12): 3838-3845. DOI:10.1007/s13197-012-0910-x.
- [14] 赵国华, 李志孝, 陈宗道. 山药多糖RDPS-I的结构分析及抗肿瘤活性[J]. 药学报, 2003, 38(1): 37-41. DOI:10.3321/j.issn:0513-4870.2003.01.009.
- [15] 于莲, 周彤, 郭宇, 等. 纳米山药多糖合生元结肠靶向微生态调节剂对菌群失调动物免疫学指标的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2014, 26(9): 1002-1003.
- [16] 王艳, 刘蔚, 王征. 应用链脉左菌素构建SD大鼠2型糖尿病模型效果的研究[J]. 湖南农业科学, 2012(7): 130-132. DOI:10.3969/j.issn.1006-060X.2012.07.040.
- [17] 邵俊伟, 蔡逊, 马丹丹, 等. SD大鼠2型糖尿病模型的建立与评价[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2014, 21(10): 1212-1215.
- [18] 国家食品药品监督管理总局. 2014年第4号通告《药物单次给药毒性研究技术指导原则》[EB/OL]. (2014-05-13)[2016-03-05]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/100983.html>.
- [19] 蔡德鸿, 张桦. 2型糖尿病血脂紊乱治疗指南[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2004, 19(3): 7-8. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2004.03.038.
- [20] 孟海雷, 刘怀珍, 张进军. 中医药治疗2型糖尿病脂代谢紊乱研究进展[J]. 河南中医, 2012, 32(4): 522-525.
- [21] 叶英法, 刘怀珍. 从脾论治2型糖尿病合并脂质代谢紊乱的研究进展[J]. 四川中医, 2014, 32(4): 179-181.
- [22] 张水娇. 糖尿病患者脂质代谢紊乱的特点及治疗对策[J]. 北方药学, 2014, 11(10): 181-182. DOI:10.3969/j.issn.1672-8351.2014.10.166.
- [23] 宋光耀, 任路平. 血脂紊乱对糖尿病心血管并发症的影响及处理[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 8(3): 135-137. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2016.03.003.
- [24] 舒珍珍, 臧淑妃. 糖尿病患者血脂紊乱对大血管病变及胰岛素抵抗的影响[J]. 中国现代医生, 2016, 54(7): 1-4.
- [25] 朱斌, 沈汉超. 糖尿病氧化应激的研究进展及其与糖尿病肾病的关系[J]. 国际泌尿系统杂志, 2004, 24(6): 818-822. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4416.2004.06.028.
- [26] 刘萍, 何兰杰. 氧化应激与糖尿病[J]. 医学综述, 2005, 11(5): 453-455. DOI:10.3969/j.issn.1006-2084.2005.05.031.
- [27] DU Y, MILLER C M, KERN T S. Hyperglycemia in creases mitochondrial superoxide in retina and retinal cells[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2003, 35(11): 1491-1499.
- [28] 谢飞舟. 2型糖尿病葡萄糖应激与抗氧化代偿的变化[J]. 复旦学报(医学版), 2009, 36(1): 23-27. DOI:10.3969/j.issn.1672-8467.2009.01.005.
- [29] 王锦支. 52例2型糖尿病患者氧化应激状况分析[J]. 重庆医学, 2012, 41(18): 1850-1851. DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.18.024.
- [30] 付建芳. 2型糖尿病患者血糖和氧化应激水平相关性研究[J]. 实用预防医学, 2011, 18(4): 604-605. DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2011.04.008.
- [31] 陈敏, 程丽霞. 抗氧化应激治疗糖尿病肾病研究进展[J]. 青岛医药卫生, 2016, 48(4): 292-294. DOI:10.3969/j.issn.1006-5571.2016.04.021.