

黑灵芝多糖对Ⅱ型糖尿病大鼠血糖、血脂及肠系膜上动脉病变改善作用

朱科学, 聂少平*, 宋 丹, 李 川, 林素丽, 谢明勇
(南昌大学 食品科学与技术国家重点实验室, 江西 南昌 330047)

摘 要: 目的: 研究黑灵芝多糖对糖尿病大鼠血糖、血脂及肠系膜上动脉病变改善作用。方法: 高脂高糖结合小剂量链脲佐菌素(STZ)诱导Ⅱ型糖尿病模型, 分别灌服黑灵芝多糖(100mg/(kg·d), 体质量计)、环孢素A(CSA, 8mg/(kg·d))及N-乙酰-L-半胱氨酸(NAC, 100mg/(kg·d)); 每周测定各组实验动物血糖值、摄食量和饮水量。给药4周后, 测定血清中TC、TG、HDL-C、LDL-C含量; 采用苏木素-伊红染色对肠系膜上动脉血管病理观察。结果: 黑灵芝多糖具有显著降血糖、降血脂作用($P<0.05$); 黑灵芝多糖对Ⅱ型糖尿病大鼠多饮多食的症状具有显著的缓解作用; 同时对糖尿病大鼠肠系膜上动脉病变具有保护作用, 且其作用效果均优于CSA和NAC。结论: 黑灵芝多糖可能通过调节糖尿病大鼠糖脂代谢途径改善糖尿病小动脉血管病变。

关键词: 黑灵芝多糖; Ⅱ型糖尿病; 肠系膜上动脉; 病理观察; 糖尿病血管疾病

Protective Effect of Polysaccharide from *Ganoderma atrum* on Fasting Blood Glucose, Serum Lipids and Arteriosclerotic Narrowing of Superior Mesenteric Arteries in Type II Diabetic Rats

ZHU Ke-xue, NIE Shao-ping*, SONG Dan, LI Chuan, LIN Su-li, XIE Ming-yong
(State Key Laboratory of Food Science and Technology, Nanchang University, Nanchang 330047, China)

Abstract: Objective: To explore the protective effect of polysaccharide from *Ganoderma atrum* on fasting blood glucose, serum lipids and superior mesenteric arteries of type II diabetic rats. Methods: An animal model of type-II diabetes was developed by feeding high fat diet/glucose to rats for a relative long period followed by an injection of low dose of STZ. The experimental rats were randomly divided into six groups: non-diabetic control group, high fat diet/glucose treated diabetic group, non-treated diabetic group, diabetic group treated with *Ganoderma atrum* polysaccharide (100 mg/(kg·d)), diabetic group treated with cyclosporine A (CSA, 8 mg/(kg·d)) and diabetic group treated with N-acetyl-L-cysteine (NAC, 100 mg/(kg·d)). Fasting blood glucose levels and food and water intake amounts were measured once a week. At the end of the 4-week experimental period, serum TC, TG and HDL-C levels and the histology of superior mesenteric arteries were assayed. Results: *Ganoderma atrum* polysaccharide exerted noticeable hypoglycemic and hypolipidemic effects ($P < 0.05$) in diabetic rats. Meanwhile, it could relieve symptoms including polydipsia, polyphagia and protect against the injury of superior mesenteric arteries. All the above beneficial effects were better than those of CSA and NAC. Conclusion: *Ganoderma atrum* polysaccharide may ameliorate arteriosclerotic narrowing of superior mesenteric arteries via regulating the glucose and lipid metabolism in type II diabetic rats.

Key words: *Ganoderma atrum* polysaccharide; type II diabetes; superior mesenteric arteries; histology; diabetic cardiovascular disease

中图分类号: R543.7; Q71

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630(2013)23-0300-05

doi:10.7506/spkx1002-6630-201323060

收稿日期: 2013-07-18

基金项目: 国家自然科学基金项目(31071532); 教育部“新世纪优秀人才支持计划”项目(NCET-12-0749);
“十二五”国家科技支撑计划项目(2012BAD33B06); 南昌大学大学生创新训练项目(2012047)

作者简介: 朱科学(1986—), 男, 博士研究生, 主要从事食品科学、天然产物活性研究。E-mail: zhukexue163@163.com

*通信作者: 聂少平(1978—), 男, 教授, 博士, 主要从事食品化学与分析、食品营养与安全、糖化学与糖生物学研究。

E-mail: spnie@ncu.edu.cn

近年来,研究发现多糖类化合物具有抗氧化、抗肿瘤、降糖、调节免疫等生物活性^[1],因而多糖研究成为天然产物研究的一个热点课题。本课题组以江西赣南出产的黑灵芝为研究对象,对其主要活性成分多糖进行了提取分离、结构表征^[2],并通过体内实验表明黑灵芝多糖具有多种生理活性^[3-6]。糖尿病是一组由胰岛 β 细胞分泌胰岛素的功能异常引发以高血糖为特征的内分泌代谢紊乱性疾病^[7],其中II型糖尿病占糖尿病患者发病率的90%~95%^[8]。糖尿病心血管病变是常见的糖尿病并发症之一,其病理基础主要是动脉粥样硬化,这也是导致糖尿病患者致死的主要原因之一^[9],除长期高血糖外,高血脂也是糖尿病心血管疾病的重要诱因^[10]。肠系膜上动脉大多起始于腹主动脉前壁,主干较长,血供范围较广,是动脉硬化易累及的血管^[11]。但目前关于多糖对肠系膜上动脉病变干预方面的文献及研究极少,本研究利用高脂高糖结合小剂量STZ诱导II型糖尿病模型,研究黑灵芝多糖对II型糖尿病大鼠血糖、血脂及肠系膜上动脉病变的改善作用,以期黑灵芝多糖对II型糖尿病糖脂代谢调节和心血管并发症的营养学干预提供参考。

1 材料与方法

1.1 动物

清洁级Wistar大鼠60只,雄性,体质量180~200g,购自上海斯莱克实验动物有限公司(许可证号:SCXK(沪)2007-0005)。

1.2 材料与试剂

黑灵芝采自江西赣州赣南地区,黑灵芝多糖(纯度 $\geq 98\%$)由本实验制备^[2]。

链脲佐菌素(Streptozotocin, STZ) 美国Sigma公司;环孢素A(CSA) 台州市开创化工有限公司;N-乙酰-L-半胱氨酸(NAC) 北京索莱宝科技有限公司;其他试剂均为国产分析纯。

1.3 仪器与设备

ACCU-CHEK Performa血糖仪 瑞士Roche公司;Dimension RXLMAX型全自动生化分析仪 德灵诊断产品有限公司;KD-TS3D生物组织脱水机、KD-BM、BL生物组织冷冻包埋机、KD-2258轮转切片及KD-T摊烤片机 浙江金华科迪仪器设备有限公司;光学倒置显微镜 日本Nikon公司。

1.4 方法

1.4.1 糖尿病模型制作

Wistar大鼠适应性喂养1周后,正常对照组喂以标准饲料(按提供的热卡计算,12%脂肪、60%碳水化合物和28%蛋白质),实验组喂以高脂高糖饲料(按提供的热卡计算,40%脂肪、42%碳水化合物和18%蛋白),各组大鼠

自由饮食饮水,8周后禁食12h,实验组大鼠按体质量尾静脉注射30mg/kg STZ生理盐水溶液,正常对照组和高脂高糖对照组注射同等剂量生理盐水^[12-13]。1周后禁食过夜(12h),尾静脉取血,连续2次空腹血糖值 ≥ 11.1 mmol/L即为II型糖尿病大鼠模型。

1.4.2 动物分组及药物剂量

挑选成模的糖尿病大鼠,随机分为4组:糖尿病对照组、黑灵芝多糖组(100mg/(kg·d)),以体质量计,下同)、CSA组(8mg/(kg·d))^[14-15]、NAC组(100mg/(kg·d))^[16-17],每组8只,正常对照组、高脂高糖对照组和糖尿病对照组每天灌胃等量的溶剂,每日灌胃1次,连续灌胃4周,实验期间所有大鼠均自由饮水饮食且每周记录各组的摄食量、饮水量。

1.4.3 血糖、血脂的测定

采用ACCU-CHEK Performa血糖仪对各组实验动物空腹(禁食12h)血糖进行检测,每周测定1次,连续4周。

给药4周后,禁食过夜(12h),腹腔注射10%水合氯醛进行麻醉,心脏穿刺采血,分离血清,利用全自动生化分析仪检测TC、TG、HDL-C含量;根据公式^[18]分析LDL-C含量。

$$c_{LDL-C} = c_{TC} - (c_{HDL-C} + c_{TG}/2.2)$$

式中: c_{LDL-C} 为LDL-C含量/(mmol/L); c_{TC} 为TC含量/(mmol/L); c_{HDL-C} 为HDL-C含量/(mmol/L); c_{TG} 为TG含量/(mmol/L)。

1.4.4 肠系膜上动脉血管病理观察

给药结束后,各组动物腹腔注射10%水合氯醛麻醉,切取肠系膜上动脉并置于中性福尔马林固定液固定,经脱水、包埋、切片后,石蜡切片常规脱蜡,梯度酒精水化,苏木素染色4min,1%盐酸酒精分化20s,稀氨水返蓝30s,伊红染色1min,脱水、透明、中性树胶封片,光学倒置显微镜进行病理学观察并拍照。

1.5 统计学分析

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异采用统计软件SPSS Statistics 17.0作单因素ANOVA处理,以 $P < 0.05$ 时,组间差异判断为具有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 黑灵芝多糖对II型糖尿病大鼠空腹血糖水平的影响

由表1可见,高脂高糖诱导8周并尾静脉注射小剂量STZ后,所有模型组大鼠的血糖值均显著高于正常对照组。给药1周后,黑灵芝多糖组大鼠血糖值显著低于糖尿病对照组大鼠($P < 0.01$),并具有一定的时间依赖性。但CSA和NAC对糖尿病大鼠的降血糖作用不显著。结果表明黑灵芝多糖对II型糖尿病大鼠具有一定的降血糖效果,且其效果优于CSA和NAC。

表1 黑灵芝多糖对Ⅱ型糖尿病大鼠空腹血糖水平的影响(n=8)
Table 1 Effect of polysaccharide from *Ganoderma atrum* on fasting blood glucose levels in type Ⅱ diabetic rats (n = 8)

组别	血糖值/(mmol/L)			
	1周	2周	3周	4周
正常对照组	4.7±0.2	4.6±0.2	4.5±0.2	4.5±0.3
高脂高糖对照组	4.8±0.2	5.1±0.7	4.8±0.4	5.0±0.5
糖尿病对照组	16.8±0.7	17.0±1.0	16.4±1.2	15.8±1.7
黑灵芝多糖组	12.4±1.0**	11.5±1.3**	11.2±1.1**	10.5±1.4**
CSA组	17.1±1.4	15.5±1.7	14.6±1.6	14.1±1.7
NAC组	15.6±1.2	14.2±1.3	13.8±0.9	13.2±0.7

注：*，与糖尿病对照组相比，有显著性差异(P<0.05)；**，与糖尿病对照组相比，有极显著性差异(P<0.01)。下同。

2.2 黑灵芝多糖对Ⅱ型糖尿病大鼠摄食量、饮水量的影响

表2 黑灵芝多糖对Ⅱ型糖尿病大鼠摄食量的影响(n=8)
Table 2 Effect of polysaccharide from *Ganoderma atrum* on food intake in type Ⅱ diabetic rats (n = 8)

组别	摄食量/(g/100g)			
	1周	2周	3周	4周
正常对照组	4.86±0.04	4.64±0.03	5.00±0.06	5.04±0.15
高脂高糖对照组	5.64±0.10	5.50±0.06	5.90±0.19	5.49±0.42
糖尿病对照组	13.32±0.12	14.80±0.49	13.23±0.22	14.77±0.16
黑灵芝多糖组	12.04±0.43*	11.63±0.31**	11.14±0.17*	10.54±0.42**
CSA组	13.67±0.58	15.83±0.43	16.56±0.33	15.37±0.16
NAC组	13.01±0.44	12.96±0.46	12.85±0.28	12.37±0.23

由表2可见，经高脂高糖结合小剂量STZ诱导Ⅱ型糖尿病成模后，糖尿病对照组摄食量显著增加。与糖尿病对照组相比，黑灵芝多糖组糖尿病大鼠摄食量明显减少。但是CSA和NAC处理后，糖尿病大鼠的多食症状没有明显好转。

表3 黑灵芝多糖对Ⅱ型糖尿病大鼠饮水量的影响(n=8)
Table 3 Effect of polysaccharide from *Ganoderma atrum* on water consumption in type Ⅱ diabetic rats (n = 8)

组别	饮水量/(mL/100g)			
	1周	2周	3周	4周
正常对照组	5.33±0.91	5.25±0.54	5.51±0.79	5.55±1.01
高脂高糖对照组	9.98±0.00	9.35±0.23	9.51±0.13	9.54±0.34
糖尿病对照组	47.77±1.30	48.50±1.14	48.23±2.48	48.78±1.27
黑灵芝多糖组	38.36±0.90**	36.03±1.97**	37.98±0.65**	33.51±2.36**
CSA组	44.43±3.08	49.46±1.57	50.32±0.50	53.73±1.96
NAC组	43.14±2.19	45.37±1.85	47.52±2.58	46.93±3.46

由表3可见，糖尿病模型组大鼠出现了明显的多饮症状，各组的饮水量均显著高于正常对照组。但是，与糖尿病对照组相比，黑灵芝多糖组糖尿病大鼠饮水量显著降低(P<0.01)，而CSA和NAC处理后，糖尿病大鼠的多饮症状也没有出现明显好转。结果表明黑灵芝多糖对Ⅱ型糖尿病大鼠多饮多食的症状具有显著的缓解作用。

由表4可见，与正常对照组和高脂高糖对照组相比，高脂高糖结合小剂量STZ诱导的Ⅱ型糖尿病大鼠体质量明显降低。然而，通过黑灵芝多糖、CSA以及NAC干预

后，均对体质量减轻这一症状具有一定的缓解作用，但没有统计学差异。表明黑灵芝多糖对Ⅱ型糖尿病大鼠的体质量变化没有明显的改善作用。

表4 黑灵芝多糖对Ⅱ型糖尿病大鼠体质量的影响(n=8)
Table 4 Effect of polysaccharide from *Ganoderma atrum* on body weight in type Ⅱ diabetic rats (n = 8)

组别	体质量/g			
	1周	2周	3周	4周
正常对照组	359.07±5.25	365.39±4.69	371.08±4.17	372.71±4.20
高脂高糖对照组	384.22±7.07	387.29±19.67	391.36±25.26	396.59±23.24
糖尿病对照组	331.94±6.40	332.85±6.58	331.71±6.38	331.80±7.47
黑灵芝多糖组	330.20±3.21	333.08±3.78	336.03±3.76	336.78±4.38
CSA组	324.71±6.86	328.81±6.63	327.42±6.70	327.96±6.58
NAC组	324.53±6.15	325.06±7.73	327.08±4.20	331.12±14.37

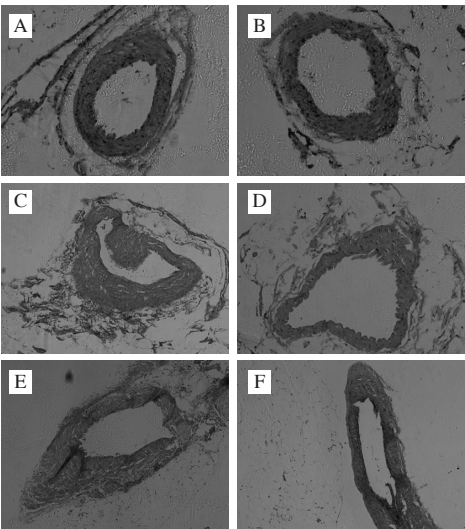
2.3 黑灵芝多糖对Ⅱ型糖尿病大鼠血脂含量的影响

表5 黑灵芝多糖对Ⅱ型糖尿病大鼠血脂含量的影响(n=8)
Table 5 Effect of polysaccharide from *Ganoderma atrum* on serum lipids in type Ⅱ diabetic rats (n = 8)

组别	TC含量/(mmol/L)	TG含量/(mmol/L)	HDL-C含量/(mmol/L)	LDL-C含量/(mmol/L)
正常对照组	2.46±0.23	0.61±0.04	1.68±0.13	0.48±0.02
高脂高糖对照组	2.55±0.15	0.65±0.07	1.52±0.16	0.65±0.13
糖尿病对照组	3.78±0.91	1.10±0.05	0.99±0.06	2.32±0.98
黑灵芝多糖组	2.59±0.12*	0.89±0.08*	1.53±0.18*	0.57±0.09*
CSA组	2.80±0.22	1.14±0.04	1.10±0.18	1.29±0.36
NAC组	2.78±0.10	1.09±0.13	1.07±0.18	1.23±0.21

由表5可知，糖尿病对照组大鼠血清中TC、TG、HDL-C含量高于正常对照组大鼠，黑灵芝多糖处理后糖尿病大鼠血清中TC、TG、LDL-C显著(P<0.05)低于糖尿病模型对照组，HDL-C含量显著高于糖尿病对照组。而CSA组和NAC组与糖尿病对照组相比没有显著性差异，表明黑灵芝多糖具有改善血脂代谢的作用。

2.4 肠系膜上动脉血管病理观察



A.正常对照组；B.高脂高糖对照组；C.糖尿病对照组；D.黑灵芝多糖组；E.CSA组；F.NAC组。

图1 肠系膜上动脉血管病理观察

Fig.1 Photomicrographs of superior mesenteric arteries from different groups

由图1可知,高脂高糖结合小剂量STZ诱导II型糖尿病大鼠肠系膜上动脉发生显著病变,中膜层增厚,可见平滑肌细胞增生、迁移,血管壁增厚,结缔组织增生,血管变窄。而黑灵芝多糖干预后,肠系膜上动脉虽然内膜层内皮细胞不连续,有泡沫细胞,但是血管壁增厚程度较糖尿病对照组减轻,结果表明黑灵芝多糖对糖尿病大鼠肠系膜上动脉血管病变具有一定的改善作用。

3 讨论

糖尿病心血管病变是糖尿病患者一种最为常见的并发症^[10]。肠系膜上动脉作为机体主要的小动脉血管,是肠系膜动脉的一部分。其主要分布在小肠左侧,不仅能够保证胃肠功能,而且可调节血压以维持其他重要器官血液供应^[19]。研究表明,实验性糖尿病存在细胞外基质堆积和血管中膜增厚及内皮细胞和动脉内膜增生等形态和结构变化^[20]。本研究通过组织病理观察发现,黑灵芝多糖对糖尿病大鼠肠系膜上动脉血管病变具有明显改善作用,进一步表明和证实了黑灵芝多糖对心血管疾病,特别是对糖尿病肠系膜上动脉血管管壁增厚、内皮细胞损伤具有很好的保护作用。

黑灵芝作为一种传统的“药食同源”真菌,从中提取出的多糖类化合物具有显著的药理活性。本实验室前期研究发现,黑灵芝多糖具有抗氧化活性^[2]、免疫增强活性^[3-4]、抗衰老活性^[5],同时黑灵芝多糖对高糖诱导的脐静脉内皮细胞损伤心肌细胞心肌细胞氧化应激损伤具有保护作用^[6]。史丽等^[21]临床试验发现控制血糖可以改善糖尿病患者小动脉血管病变。本实验研究了黑灵芝多糖对II型糖尿病大鼠的血糖影响,结果表明:黑灵芝多糖具有显著地降血糖作用。由此可以推断,黑灵芝多糖可能通过调节糖尿病大鼠血糖值缓解和改善糖尿病大鼠小动脉血管病变。

李红艳^[22]发现糖代谢紊乱和伴随脂代谢紊乱是II型糖尿病患者的重要特征,而血脂(包括TC、TG、HDL-C以及LDL-C等)的异常变化也是造成血管内皮损伤的另一重要因素。现有研究已经证实,糖尿病患者常伴有不同程度的高TG血症和/或高TC血症,并伴有胰岛素抵抗^[23]。然而,胰岛素抵抗使肝脏脂蛋白酯酶活性降低,VLDL-C向HDL-C的转化受阻,导致HDL-C降低、LDL-C升高,诱发糖尿病导致心血管疾病^[24]。本研究发现,黑灵芝处理后的糖尿病大鼠高血脂症出现明显改善,其中TC、TG、LDL-C显著降低,同时HDL-C含量升高。结果显示,黑灵芝多糖可以调节糖尿病患者高血脂症,并可能通过调节脂代谢途径改善糖尿病大鼠小动脉血管病变。

CSA是一种钙调磷酸化酶抑制剂,其主要作为免疫

抑制剂用于器官移植,也被应用于自身免疫性疾病^[25]。高永红^[26]研究发现CSA可能通过其免疫抑制作用,抑制NF- κ B途径的活化及其下游细胞因子的表达,从而对糖尿病大血管病变起到保护作用。本实验研究发现,CSA对II型糖尿病大鼠血糖、血脂异常及肠系膜上动脉病变的具有一定的改善作用。但其作用效果不明显,这可能与其毒副作用(包括肾毒性、肝毒性等)有关^[27]。NAC是一种巯基抗氧化物质,是细胞内还原型谷胱甘肽的前体,对维持细胞内谷胱甘肽的正常水平发挥重要作用^[28]。结果显示,NAC对糖尿病大鼠肠系膜上动脉的保护作用不如黑灵芝多糖组,可能是由于其发挥的抗氧化作用难以显著改善糖尿病大鼠的糖、脂代谢紊乱。

综上所述,黑灵芝多糖对糖尿病大鼠具有显著地降血糖作用。并能够显著降低糖尿病大鼠TC、TG、LDL-C含量和升高HDL-C含量,从而改善糖尿病大鼠只代谢紊乱。通过调节糖尿病大鼠的糖、脂代谢途径改善糖尿病大鼠小动脉血管病变。实验结果可为黑灵芝多糖作为功能性营养制品对II型糖尿病糖脂代谢调节和血管并发症的防治提供新的思路和理论依据。

参考文献:

- [1] 李海泉. 牛膝多糖降糖作用实验研究[J]. 安徽医药, 2004, 8(5): 326-327.
- [2] CHEN Yi, XIE Mingyong, NIE Shaoping, et al. Purification, composition analysis and antioxidant activity of a polysaccharide from the fruiting bodies of *Ganoderma atrum*[J]. Food Chemistry, 2008, 107(1): 231-241.
- [3] 朱科学, 聂少平, 李文娟, 等. 黑灵芝多糖对小鼠脾淋巴细胞增殖及诱生细胞因子的影响[J]. 食品科学, 2010, 31(19): 351-354.
- [4] 李文娟, 聂少平, 余强, 等. 黑灵芝多糖对免疫抑制小鼠的免疫调节作用[J]. 食品科学, 2009, 30(19): 297-299.
- [5] 余强, 聂少平, 李文娟, 等. 黑灵芝多糖对D-半乳糖致衰老小鼠的作用研究[J]. 食品科学, 2009, 30(17): 305-307.
- [6] LI Wenjuan, NIE Shaoping, CHEN Yi, et al. *Ganoderma atrum* polysaccharide protects cardiomyocytes against anoxia/reoxygenation-induced oxidative stress by mitochondrial pathway[J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2010, 110(1): 191-200.
- [7] 石毅, 吴松华. 胰岛 β 细胞功能紊乱与II型糖尿病[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2003, 19(3): 248-250.
- [8] CASTILLO J J, MULL N, REAGAN J L, et al. Increased incidence of non-Hodgkin lymphoma, leukemia, and myeloma in patients with diabetes mellitus type 2: a meta-analysis of observational studies[J]. Blood, 2012, 119(21): 4845-4850.
- [9] 祖颖, 于健. 尿酸对II型糖尿病动脉粥样硬化的影响[J]. 现代生物医学进展, 2009, 21(9): 4196-4198.
- [10] 钱荣立. 糖尿病与血脂异常[J]. 中国糖尿病杂志, 2002, 10(2): 125-126.
- [11] 许辉, 叶茂, 杨兵. II型糖尿病患者肠系膜上动脉病变研究进展[J]. 实用糖尿病杂志, 2012, 8(5): 59-60.
- [12] REED M, MESZAROS K, ENTE L, et al. A new rat model of type 2 diabetes: the fat-fed, streptozotocin-treated rat[J]. Metabolism: Clinical and Experimental, 2000, 49(11): 1390-1394.
- [13] SRINIVASAN K, VISWANAD B, ASRAT L, et al. Combination of

- high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening[J]. *Pharmacological Research*, 2005, 52(4): 313-320.
- [14] WAKITA H, TOMIMOTO H, AKIGUCHI I, et al. Protective effect of cyclosporin A on white matter changes in the rat brain after chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Stroke*, 1995, 26(8): 1415-1422.
- [15] 崔瑾. 环孢素A对STZ诱导的糖尿病大鼠多器官免疫损伤的治疗作用[D]. 天津: 天津医科大学, 2006: 1-15.
- [16] KARAGEORGOS N, PATSOUKIS N, CHRONI E, et al. Effect of *N*-acetylcysteine, allopurinol and vitamin E on jaundice-induced brain oxidative stress in rats[J]. *Brain Research*, 2006, 1111(1): 203-212.
- [17] 罗景慧, 杨迎暴. *N*-乙酰半胱氨酸对顺铂诱导急性肾损伤后肾脏组织氧化应激水平的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(19): 170-175.
- [18] NAUCK M, WARNICK G R, RIFAI N. Methods for measurement of LDL-cholesterol: a critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation[J]. *Clinical Chemistry*, 2002, 48(2): 236-254.
- [19] 刘晓东, 石丽君, 朱一力. 不同频率有氧运动对大鼠离体肠系膜上动脉反应性的影响[J]. *北京体育大学学报*, 2012, 35(4): 44-48.
- [20] 刘浩然, 夏绘晶, 戴德哉. 复方地黄提取物对链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠肠系膜动脉舒张功能的改善作用[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2006, 11(5): 545-549.
- [21] 史丽, 苏胜偶, 赵占胜, 等. 血糖波动与糖尿病并发症的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(17): 2557-2559.
- [22] 李红艳. II型糖尿病患者合并脂代谢紊乱与冠心病的关系[J]. *河北医药*, 2012, 34(8): 1155-1156.
- [23] 张雪扬. 脂联素与胰岛素抵抗和动脉粥样硬化的研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2009: 47-50.
- [24] MESHKANI R, ADELI K. Hepatic insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular disease[J]. *Clinical Biochemistry*, 2009, 42 (13/14): 1331-1346.
- [25] 程根阳. 罗格列酮防治环孢素A所致大鼠肝肾毒性的分子机制研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2010: 127-130.
- [26] 高永红. 链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠肾动脉病变免疫损伤和环孢素A的抑制作用[D]. 天津: 天津医科大学, 2008: 34-38.
- [27] 赵和云. 环孢素A的毒性及其预防[J]. *药学进展*, 2000(1): 56-57.
- [28] 徐治波, 邱婷, 唐永江, 等. *N*-乙酰半胱氨酸和吸入性糖皮质激素对非吸烟慢性阻塞性肺疾病患者炎症和氧化应激的影响[J]. *四川大学学报: 医学版*, 2010, 4(3): 533-535.