

中国椴木总皂苷对糖尿病大鼠血糖、血脂的影响

赵 博, 王一峰*, 侯宏红, 靳 洁, 曹家豪, 殷虎虎

(西北师范大学 生命科学学院, 中国甘肃 兰州 730070)

摘 要:通过四氧嘧啶(alloxan, ALX)诱导建立糖尿病大鼠模型,用中国椴木总皂苷(total saponins of *Aralia chinensis*, SAC)高、中、低剂量和二甲双胍分别对糖尿病大鼠每天进行灌胃给药,并同时设有正常组、糖尿病模型组,每天灌胃等体积生理盐水,连续 4 周,观察大鼠空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)和低密度脂蛋白(LDL)的变化。发现 SAC 对糖尿病大鼠 FBG、HbA1c 有明显降低作用,同时降低 TC、TG,升高 HDL 含量。结果表明 SAC 能够降低糖尿病大鼠血糖,调节糖尿病大鼠血脂代谢紊乱。

关键词:中国椴木;总皂苷;糖尿病大鼠;血糖;血脂

中图分类号: Q946.3

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2015)02-0137-04

Effects of Total Saponin from *Aralia chinensis* on Blood Glucose and Lipid in Diabetic Rat

ZHAO Bo, WANG Yi-feng*, HOU Hong-hong, JIN Jie, CAO Jia-hao,
YIN Hu-hu

(College of Life Sciences, Northwest Normal University, Lanzhou 730070, Gansu, China)

Abstract: Effects of total saponin from *Aralia chinensis* on blood glucose and lipid was evaluated in diabetic model rat by administration of high-dosage, medium-dosage, low-dosage of total saponin for four weeks, and metformin hydrochloride and normal saline for stomach perfusion were used a positive and negative control, respectively. Fasting blood glucose(FBG), glycosylated hemoglobin(HbA1c), total cholesterol(TC), triglyceride(TG), high density lipoprotein(HDL) and low density lipoprotein(LDL) were monitored. Results showed that SAC can significantly reduce the level of FBG and HbA1c in diabetic rat and TC and TG in serum, meantime the HDL level were elevated. SAC may be a potential therapeutic agent for diabetes.

Key words: *Aralia chinensis*; total saponin; diabetic rat; blood glucose; lipid

(*Life Science Research*, 2015, 19(2): 137~140)

糖尿病是全球范围内严重危害人类健康的常见内分泌代谢性疾病。近年来,全球糖尿病患病率及死亡率都呈现一个逐步上升的趋势^[1]。糖尿病不仅发病率高,而且并发症多,可引起心、脑、肾、眼、周围血管、神经等全身多系统和多器官的慢性并发症。糖尿病诸多并发症的产生,是导致糖尿病

致残率和病死率升高的主要原因。糖尿病已成为仅次于恶性肿瘤和心血管疾病之后的第三大健康杀手^[2-4]。因此,探索和积极寻找治疗和控制糖尿病的理想方法和药物,已成为当今世界医学界亟待解决和攻克的重点课题之一。

椴木属(*Aralia*)系五加科(Araliaceae)植物,

收稿日期:2014-10-26;修回日期:2015-01-21

基金项目:国家自然科学基金面上项目(C030401);甘肃省自然科学基金项目(1208RJA-126);兰州市科技局技术支撑项目(2013-4-28);甘肃省生态生物学重点学科项目

作者简介:赵博(1985-),女,甘肃兰州人,硕士研究生,主要从事植物学和植物化学研究;*通讯作者:王一峰(1964-),男,甘肃兰州人,西北师范大学生命科学学院教授,博士,主要从事植物学和植物化学等教学和研究, Tel: 0931-7971414, E-mail:wangyifeng6481@aliyun.com。

全世界共有 40 余种, 大多数分布于亚洲和北美洲, 我国产 32 种, 主要分布于江西、陕西、甘肃中南部等地区, 资源丰富^[5,6]。该属植物大多具有重要的药用价值, 其性味甘、微苦、微寒、辛平, 主要以根、根皮入药, 具有补气安神、利尿消肿、活血化瘀、疏肝解郁之功效^[7-11]。中国槲木(*Aralia chinensis*) 为五加科 Araliaceae) 槲木属 *Aralia* 植物, 其中含量较多的活性成分为皂苷^[12], 这些皂苷类成分具有多种重要的药理活性, 具有调节血脂、降糖、抗炎镇痛、抗肿瘤、保肝、护肝等作用^[13,14]。本实验通过将中国槲木总皂苷 (total saponins of *Aralia chinensis*, SAC) 作用于化学性糖尿病大鼠模型, 观察 SAC 对糖尿病大鼠血糖和血脂的影响。

1 材料与方 法

1.1 材料与药品

中国槲木(*A. chinensis*) 采自甘肃徽县; (Sprague-Dawley, SD) 雄性大鼠, 体质量(200±20) g, 购自甘肃中医学院, 合格证号: scxk(甘) 2011~0001。

四氧嘧啶(alloxan, ALX)(Sigma 公司); 盐酸二甲双胍片(上海医药有限公司信谊制药总厂); 血糖试纸(爱奥乐医疗器械(深圳)有限公司)。

1.2 仪器与设备

全自动血糖检测仪(爱奥乐医疗器械(深圳)有限公司); WGL-230B 型电热鼓风干燥箱(天津市泰斯特仪器有限公司); JAR-6 数显磁力搅拌水浴锅(金坛市杰瑞尔电器有限公司); Allegra 64R 台式高速冷冻离心机(普瑞麦迪实验室技术有限公司); 旋转蒸发仪 RE-52AA(上海亚荣生化仪器厂); SHB- 循环水式真空泵(上海比朗仪器有限公司); LGJ-18S 冷冻干燥机(北京松源华兴科技发展有限公司)。

1.3 方 法

1.3.1 SAC 的制备

将中国槲木根皮置于 40 °C 烘箱中 24 h, 粉碎, 加入 70% 乙醇, 回流提取 1 h, 重复提取 2 次, 合并滤液, 浓缩。用石油醚萃取脱脂, 水饱和正丁醇萃取 3 次, 合并提取液, 浓缩干燥, 即得 SAC。

1.3.2 糖尿病大鼠模型的建立

实验前将 SD 雄性大鼠分笼适应性喂养 5 d 后, 禁食不禁水 12 h, 称量大鼠体质量, 测 FBG。随机取 10 只大鼠作为正常对照组, 将其余 60 只大鼠腹腔一次性注射 245 mg/kg 新鲜配置的 3% ALX 溶液。72 h 后断尾取血, 用血糖仪测定 FBG

(测定之前禁食不禁水 12 h), 将 FBG ≥ 16.7 mmol/L 者视为造模成功。

1.3.3 糖尿病大鼠模型的分组及给药

将造模成功的 SD 大鼠随机分为 5 组: SAC 高、中、低剂量组, 二甲双胍组, 糖尿病模型组。分组后每天分别按 SAC 高剂量组 120 mg/kg、SAC 中剂量组 60 mg/kg、SAC 低剂量组 30 mg/kg、二甲双胍组 25 mg/kg 给糖尿病大鼠灌胃给药; 糖尿病模型组和正常组大鼠每天灌胃等体积生理盐水, 连续 4 周。

在实验期间, 大鼠自由饮食和饮水, 每隔 1 周, 测定 FBG 和称量体质量(测定 FBG 前禁食不禁水 12 h), 连续观察 4 周。

1.3.4 血清的采集

连续灌胃给药 4 周后, 将各组大鼠断头取血, 离心收集血清, 采用全自动生化分析仪测定 FBG、HbA1c、TC、TG、LDL、HDL。

1.3.5 统计分析

实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 数据分析采用 SPSS17.0 统计分析软件, $P < 0.05$ 为差异显著, $P < 0.01$ 为差异极显著, 有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 SAC 对糖尿病大鼠血糖的影响

SAC 对糖尿病大鼠血糖的作用, 如表 1 所示, SAC 高、中剂量组大鼠的 FBG 均显著下降, 与糖尿病模型组相比, 有显著性差异 ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$)。该结果表明 SAC 对糖尿病模型大鼠具有降血糖作用。

2.2 SAC 对糖尿病大鼠糖化血红蛋白的影响

SAC 对糖尿病大鼠糖化血红蛋白的作用, 如表 2 所示, SAC 高、中剂量组大鼠 HbA1c 含量显著下降, 与糖尿病模型组比较具有显著性差异 ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$)。

表 1 SAC 对糖尿病模型大鼠血糖的影响

Table 1 Effect of SAC on FBG in diabetic rat

Groups	Dose (mg/kg)	($\bar{x} \pm s$ n=10)
		FBG (mmol/L)
Normal control group	0	6.40±0.25
Model group	0	28.25±2.34 [#]
Positive control group	25	17.52±3.09 ^{**#}
SAC-H group	120	18.13±2.64 ^{**#}
SAC-M group	60	20.32±2.57 ^{**#}
SAC-L group	30	23.34±2.13 ^{**#}

注: 与糖尿病模型组比较, ^{**} $P < 0.01$; ^{*} $P < 0.05$; 与正常组比较, [#] $P < 0.01$ 。

Notes: Comparing with model group, ^{**} $P < 0.01$, ^{*} $P < 0.05$; [#], Comparing with normal control group, $P < 0.01$.

0.05 和 $P<0.01$)。该结果表明,SAC 能够降低糖尿病大鼠 HbA1c 水平,其效果与二甲双胍组相当,无显著性差异($P>0.05$)。

2.3 SAC 对糖尿病模型大鼠血脂代谢的影响

表 2 SAC 对糖尿病大鼠糖化血红蛋白的影响

Table 2 Effect of SAC on HbA1c in diabetic rat
($\bar{x}\pm s$)

Groups	Dose (mg/kg)	n	HbA1c(%)
Normal control group	0	10	5.87±0.41
Model group	0	10	14.85±0.39 [#]
Positive control group	25	10	10.63±0.33 ^{**#}
SAC-H group	120	10	10.98±0.35 ^{**#}
SAC-M group	60	10	11.94±0.36 ^{**#}
SAC-L group	30	10	14.03±0.27 [#]

注:与糖尿病模型组比较,^{**} $P<0.01$,^{*} $P<0.05$;与正常组比较,[#] $P<0.01$ 。

Notes:^{*} Comparing with model group, ^{**} $P<0.01$,^{*} $P<0.05$;[#] Comparing with normal control group, $P<0.01$.

SAC 对糖尿病大鼠血脂代谢的作用,结果如表 3 所示,给药 4 周后,与糖尿病模型组比较,SAC 各剂量组大鼠的 TC、TG 含量均有所下降,有显著性差异($P<0.05$)。LDL 无明显变化。该结果表明 SAC 可以调节糖尿病大鼠血脂代谢。

2.4 SAC 对糖尿病模型大鼠体质量的影响

如表 4 所示,与正常组相比较,糖尿病模型组大鼠明显消瘦,体质量逐渐减轻。与糖尿病模型组相比,SAC 各剂量组大鼠体质量分别有不同程度的增加。该结果表明,SAC 能够有效改善糖尿病大鼠体质量减轻。

3 讨论

糖尿病的发病基础是以胰岛素抵抗为主、伴随胰岛素分泌不足,本研究采用腹腔注射 ALX 建立糖尿病大鼠模型,ALX 是特异性的胰岛 β 细胞毒剂,选择性作用于胰岛 β 细胞,产生的过氧化氢及超氧阴离子等自由基破坏胰岛 β 细胞的膜结构,损伤胰岛 β 细胞的 DNA,大量的胰岛 β 细胞损伤、坏死,使胰岛素抵抗和胰岛素分泌相对不足,导致外周对葡萄糖利用减少,引起糖尿病^[15]。本实验中,与正常组比较,模型组大鼠 FBG 明显升高,表明造模成功。ALX 糖尿病大鼠给予 SAC 灌胃治疗 4 周后,FBG、HbA1c 明显下降,血脂代谢紊乱有所缓解,表明 SAC 能够缓解糖尿病大鼠症状。糖尿病一个主要的病理特点是高血糖,由于胰岛素生物活性绝对或相对不足,造成葡萄糖在肝、肌肉及脂肪组织的利用减少,同时肝糖原输出增多,从而形成高血糖^[16]。正常生理状态下,餐后血糖升高,刺激胰岛素分泌,胰岛素是体内唯一的降血糖激素,其分泌影响糖代谢关键酶的活性,可促进肝脏对糖的摄取来合成肝糖元;促进肌肉组织对糖的利用来合成肌糖元;促进脂肪组织摄取葡萄糖合成脂肪;同时抑制肝糖元分解以及抑制脂肪和蛋白质生成葡萄糖即抑制糖异生,最终使得血糖维持在正常范围内,糖尿病患者胰岛 β 细胞功能障碍,使胰岛素分泌绝对或相对缺乏,最终导致肝脏、肌肉和脂肪等组织处理血糖能力下降,

表 3 SAC 对糖尿病模型大鼠血脂代谢的影响

Table 3 Effect of SAC on serum lipid in diabetic rat

($\bar{x}\pm s$, mmol/L, n=10)

Groups	Dose(mg/kg)	Dose(mg/kg)	TC	TG	HDL	LDL
Normal control group		0	1.33±0.18	0.76±0.20	0.64±0.05	0.51±0.20
Model group		0	1.62±0.22	1.28±0.86	0.48±0.13	0.39±0.18
Positive control group		25	1.43±0.37 [*]	1.05±0.26 [*]	0.54±0.25 [*]	0.42±0.10
SAC-H group		120	1.45±0.26 [*]	1.09±0.15 [*]	0.62±0.36 [*]	0.47±0.14
SAC-M group		60	1.52±0.24 [*]	1.12±0.29 [*]	0.59±0.21	0.44±0.25
SAC-L group		30	1.57±0.13	1.21±0.14	0.57±0.37	0.41±0.17

注:与糖尿病模型组比较,^{*} $P<0.05$ 。

Notes:Comparing with model group, ^{*} $P<0.05$.

表 4 SAC 对糖尿病模型大鼠体质量的影响

Table 4 Effect of SAC on body weight in diabetic rat

($\bar{x}\pm s$, n=10, g)

Groups	zero week	one week	two week	three week	four week
Normal control group	185.1±0.3	195.2±1.9	205.3±0.7	222.7±0.5	248.8±0.7
Model group	174.5±4.6	169.2±3.7	162.2±3.5	158.0±2.5	155.2±4.5
Positive control group	176.7±3.3	168.9±4.1	165.0±3.7	171.8±3.6	174.6±5.3
SAC-H group	183.3±2.5	173.6±1.5	170.2±1.6	175.5±3.2	179.2±2.7
SAC-M group	180.4±1.7	172.3±2.7	169.3±2.5	176.3±1.7	179.2±1.7
SAC-L group	179.2±2.3	170.5±3.3	168.5±3.1	174.6±2.9	177.5±4.6

肝糖元和肌糖元合成减少而分解增加,造成空腹血糖升高^[17]。本实验结果表明,SAC能够有效降低糖尿病大鼠FBG,其作用机制可能是SAC能够减弱ALX对胰岛 β 细胞的损伤,改善受损细胞功能,从而调节糖尿病大鼠FBG。HbA1c是人体血液中红细胞内的血红蛋白与血糖结合的产物。血糖和血红蛋白结合生成的糖化血红蛋白是不可逆反应,糖化血红蛋白与血糖浓度成正比,所以,测定HbA1c含量可以反映患者近期的血糖水平^[18]。糖化血红蛋白增高会改变红细胞对氧的亲合力,使组织与细胞缺氧,加速心脑血管并发症的形成;可引起肾小球增厚,诱发糖尿病肾病;还可引起血脂和血粘滞度增高,是心血管病发生的重要因素。因此,监测糖化血红蛋白对糖尿病控制情况、并发症的预测情况,都有重要意义^[19]。本实验结果表明,SAC能够降低糖尿病大鼠HbA1c水平,能够改善血糖控制水平,促进血糖达标,从而减少并发症的发病率。

脂质是人体必需的物质,具有十分重要的生理功能,一旦由于某种原因引起血中脂质含量过高或过低,都可能给身体健康带来不利的影响。糖尿病患者几乎都存在脂质代谢紊乱的情况,其机制可能是由于糖尿病大鼠存在着胰岛素抵抗,一方面使得TG的清除发生障碍,合成异常增多,TC伴随性升高;另一方面使得HDL水平降低,LDL水平升高,最终导致脂代谢紊乱^[20-22]。机体血脂水平异常,会引起动脉粥样硬化、冠心病和动脉硬化,加快肾功能损害,视网膜病变,是糖尿病病情恶化的危险因素,因此改善脂代谢紊乱对糖尿病的治疗以及预防并发症的发生具有重要意义^[23]。本实验对糖尿病大鼠血脂代谢的检测结果显示,SAC可通过降低TC、TG、升高HDL含量,有效调节血脂代谢紊乱,其可能是在降低血糖水平的同时,间接改善血脂代谢紊乱,具体调节途径有待进一步研究。

由于胰岛素相对或绝对的缺乏,导致体内葡萄糖不能被利用,蛋白质和脂肪消耗增多,从而引起乏力、体质量减轻^[24]。本实验研究结果表明,SAC在一定程度能够改善糖尿病大鼠体质量减轻的症状,以及糖尿病大鼠多食、多饮、多尿症状,对糖尿病大鼠具有治疗作用。

本实验对SAC降血糖、改善血脂代谢紊乱作用进行初步探讨,关于SAC降糖及降脂机制还有待进一步研究。

参考文献(References):

- [1] 郑丽,徐涛.糖尿病研究进展[J].生命科学 ZHENG Li,XU Tao. Advances in diabetes research[J].Chinese Bulletin of Life Sciences, 2012,24(7):606-610.
- [2] KROL E, KREJPCIO Z. Evaluation of anti-diabetic potential of chromium () propionate complex in high-fat diet fed and STZ injected rats[J]. Food and Chemical Toxicology, 2011, 49(12): 3217-3223.
- [3] SHAW J E, SICREE R A, ZIMMET P Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030[J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2010, 87(1):4-14.
- [4] SESHASAI S R, KAPTOGE S, THOMPSON A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death[J]. New England Journal of Medicine, 2011, 364(9):829-841.
- [5] 何景,曾沧江. 中国植物志第 54 卷[M]. 北京:科学出版社(HE Jing,ZENG Cang-jiang. Flora of China Vol 54[M]. Beijing: Science Press), 1978.159-160.
- [6] 郑玲玲,裴凌鹏. 椴木属植物的研究进展[J].中国民族医药杂志(ZHENG Ling-ling,PEI Ling-peng. The research progress of aralia plant [J]. Journal of Medicine & Pharmacy of Chinese Minorities), 2010, 6(6):57-59.
- [7] 任凤芝,栾新慧,屈会化. 椴木属植物化学成分及药理活性研究进展[J].广州化工 REN Feng-zhi,LUAN Xin-hui,QU Hui-hua. Chemical constituents and pharmacology activities of genus *Aralia*[J].Guangzhou Chemical Industry), 2000,28(4):124-130.
- [8] XI M, HAI C, TANG H, et al. Antioxidant and antiglycation properties of triterpenoid saponins from *Aralia taibaiensis* traditionally used for treating diabetes mellitus[J]. Redox Report, 2010, 15(1):20-28.
- [9] 张家鑫,田瑜,孙桂波,等.龙牙椴木皂苷类成分及药理活性研究进展[J].中草药 ZHANG Jia-xin,TIAN Yu,SUN Gui-bo, et al. Research progress in chemical constituents of saponins from *Aralia elata* and their pharmacological activities [J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs), 2013, 44(6):770-779.
- [10] WANG Q H, ZHANG J, MA X, et al. A new triterpenoid saponin from the leaves of *Aralia elata*[J]. Chinese Journal of Natural Medicines, 2011, 9(1):17-21.
- [11] 范好,郭东艳,宋强,等.太白椴木活性成分及其药理作用研究进展[J].现代中西医结合杂志 FAN Yu, GUO Dong-yan, SONG Qiang, et al. Progress of the active ingredient and its pharmacological effects of *Aralia*[J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine), 2014, 23(2): 1251-1252.
- [12] 马慧,宋少江,刘菲菲,等.高效液相色谱-串联质谱法同时测定辽东椴木不同部位中 5 种皂苷类成分的含量[J].色谱 MA Hui, SONG Shao-jiang, LIU Fei-fei, et al. Simultaneous determination of five triterpenoid saponins in different parts of *Aralia elata* by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Chinese Journal of Chromatography), 2014, 32(7):762-766.
- [13] 任美萍,张红,刘艳,等. 椴木皂苷对大鼠肝纤维化的影响及机制研究[J].中药药理与临床 REN Mei-ping,ZHANG Hong, LIU Yan, et al. The effects and mechanism of *Aralia* saponins on rats liver fibrosis[J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica), 2013, 29(1):80-82.
- [14] NHIEM N X, LIM H Y, KIEM P V, et al. Oleanane-type triterpene saponins from the bark of *Aralia elata* and their NF- κ B inhibition and PPAR activation signal pathway[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2011, 21(20): 6143-6147.
- [15] LENZEN S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes[J]. Diabetologia, 2008, 51(2):216-226.
- [16] MCINTOSH C H S, PEDERSON R A. Telmisartan protects against diabetic vascular complications in a mouse model of obesity and type 2 diabetes, partially through peroxisome proliferator activated receptor- γ -dependent activity[J]. Biochemical and Biophysical Research Communication, 2011, 410(3): 508-513.

(下转第 144 页)

则采用立即固定的方法,主要是由于小鼠动脉管比较嫩,固定后就会变得坚韧,这有利于血管外周粘附着丰富的脂肪以及血管的剖开等操作。染色之后,在观察主动脉并拍照时,人们通常利用细针将经纵向切开后的血管固定在蜡板上,使其展现出内膜,这在大动物上较易操作。小鼠主动脉较细,通过细针展现内膜的方法不好操作;本研究将剖开后的血管贴在透明胶布上,实验证明该方法可以很方便地将血管平面展开,内膜暴露,而不必借助于细针。

主动脉根部是小鼠 AS 病变的好发部位,对该位置的病理分析已成为小鼠 AS 程度评价的一个主要指标。在对主动脉根部进行切片制作时,我们认为取材最为关键。解剖获得心脏之后,在紧贴心脏处,垂直于动脉瓣的方向切断升主动脉,保证使 3 个动脉瓣处于同一平面上。接着包埋、切片,由于考虑到后期要进行油红 O 染色,因此本实验采取冷冻切片。切下的片子先不染色,在体视显微镜下观察切面情况,当出现主动脉瓣结构时,正式贴片、染色^[9,10]。

总之,本研究用含有 21%脂肪和 0.15% 胆固醇的高脂饲料诱导 *ApoE*^{-/-}小鼠,经 12 周的处理后,血浆总胆固醇、甘油三酯以及低密度脂蛋白指标明显升高,而且主动脉斑块显著增多,主动脉根部管壁增厚,表现出典型的动脉粥样硬化病理特征。该小鼠可用于下一步的药物干预和病理机制的研究。

参考文献(References):

- [1] PLUMP A S, SMITH J D, HAYEK T, *et al.* Severe hypercholesterolemia and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice created by homologous recombination in ES cells[J]. *Cell*, 1992, 71 (2):343-353.
 - [2] NAKASHIMA Y, PLUMP A S, RAINES E W, *et al.* ApoE-deficient mice develop lesions of all phases of atherosclerosis throughout the arterial tree[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 1994, 14 (1):133-140.
 - [3] FAZIO S, LINTON M F. Mouse models of hyperlipidemia and atherosclerosis[J]. *Frontiers in Bioscience*, 2001, (6): 515-525.
 - [4] JAWIEN J, NASTALEK P, KORBUT R. Mouse models of experimental atherosclerosis[J]. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 2004, 55 (3): 503-517.
 - [5] PIEDRAHITA J A, ZHANG S H, HAGAMAN J R, *et al.* Generation of mice carrying a mutant apolipoprotein E gene inactivated by gene targeting in embryonic stem cells[J]. *Proceedings of the national academy of sciences of the United States of America*, 1992, 89 (10):4471-4475.
 - [6] ZHANG S H, REDDICK R L, PIEDRAHITA J A, *et al.* Spontaneous hypercholesterolemia and arterial lesions in mice lacking apolipoprotein E[J]. *Science*, 1992, 258 (5081): 468-471.
 - [7] PAIGEN B, MORROW A, BRANDON C, *et al.* Variation in susceptibility to atherosclerosis among inbred strains of mice[J]. *Atherosclerosis*, 1985, 57 (1):65-73.
 - [8] 肖铭甲,陈卫红,郭景新,等.芥菜籽提取物抗氧化及下调巨噬细胞清道夫受体 CD36 表达和预防动脉粥样硬化的作用[J]. *中国动脉硬化杂志* (XIAO Min-jia, CHEN Wei-hong, GUO Jing-xin, *et al.* Sinapis alba extract regulates CD36 expression and prevents atherosclerosis as an antioxidant[J]. *Chinese Journal of Arteriosclerosis*), 2013, 21 (2): 109-114.
 - [9] 张亮,官泉生,彭婉芬,等.冷冻切片结合油红 O 染色在动脉粥样硬化小鼠模型中的应用[J]. *临床与实验病理学杂志* (ZHANG Liang, GUANG Quan-sheng, PENG Wan-fen, *et al.* The application of frozen section and oil red O staining in atherosclerotic model mice[J]. *Chinese Journal of Clinical Experimental Pathology*), 2011, 27 (2): 210-211.
 - [10] 潘琳.实验病理学技术图鉴[M].北京:科学出版社 (PAN Lin. *Atlas of Experimental Pathology Techniques*[M]. Beijing: Science Press), 2012. 76-82.
-
- (上接第 140 页)
- [17] 林龙.孔石莼多糖对四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠的降血糖作用及其机制研究 [D]. 厦门:集美大学 (LIN Long. Hypoglycemic effect of polysaccharides extracted from *Ulva pertusa* Kjellm in alloxan-induced diabetic mice and its mechanism[D]. Xiamen: Ji Mei University), 2013.
 - [18] 周劲梅.2 型糖尿病患者糖化血红蛋白水平及其影响因素分析[J]. *海南医学院学报* (ZHOU Jin-mei. Glycated hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes and its influencing factors analysis[J]. *Journal of Hainan Medical College*), 2012, 9(27): 1251-1252.
 - [19] 张冬青,汪德清.糖化血红蛋白与糖尿病并发症的相关性研究[J]. *军医进修学院学报* (ZHANG Dong-qing, WANG De-qing. Correlation between glycated hemoglobin and diabetes complications[J]. *Journal of Chinese PLA Postgraduate Medical School*), 2011, 15(19):186-187.
 - [20] 张艳萍,郭志义,吴范武,等.代平颗粒对 2 型糖尿病大鼠血糖、血脂水平及骨骼肌 Glut4 mRNA, IRS-1 mRNA 表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志* (ZHANG Yan-ping, GUO Zhi-yi, WU Fan-wu, *et al.* Daiping Granule on type 2 diabetic rats, blood lipid levels and skeletal muscle Glut4 mRNA, IRS-1 mRNA expression[J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*), 2012, 18(13):157-161.
 - [21] 安丽萍,王英平,刘晓梅,等.五味子油对链脲佐菌素诱导的 2 型糖尿病大鼠的影响[J]. *中草药* (AN Li-ping, WANG Ying-ping, LIU Xiao-mei, *et al.* Effects of Schisandra oil on streptozotocin-induced type 2 diabetic rats [J]. *Chinese Traditional and Herbal Drugs*), 2012, 43(3):552-555.
 - [22] 蔡丹昭,刘华钢,陈洪涛,等.番石榴叶总黄酮对实验性糖尿病小鼠血糖水平的影响[J]. *生命科学研究* (CAI Dan-zhao, LIU Hua-gang, CHEN Hong-tao, *et al.* Study on the hypoglycemic activity of total flavones of *Psidium Guajava* leaves in diabetic mice[J]. *Life Science Research*), 2009, 13(1):34-37.
 - [23] BOPANNA K N, KANNAN J, SUSHMA G, *et al.* Antidiabetic and antihyperlipaemic effects of neem seed kernel powder on alloxan diabetic rabbits[J]. *Indian Journal of Pharmacology*, 1997, 29(3):162-167.
 - [24] 刘洪凤,韩智学,聂影.南瓜多糖对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗及脂联素基因表达的影响[J]. *中国食物与营养* (LIU Hong-feng, HAN Zhi-xue, NIE Ying. Impact of pumpkin polysaccharide type 2 diabetic rats insulin resistance and adiponectin gene expression[J]. *Food and Nutrition in China*), 2011, 17(3): 63-65.