

番石榴叶总黄酮对糖尿病小鼠肝脏葡萄糖代谢及胰岛素信号通路的影响

郭胜男¹, 刘洪斌^{2*}, 李东华³, 刘大全³, 涂正伟³, 张一³

(1. 天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2. 天津市医药科学研究所, 天津 300020;
3. 天津市南开医院, 天津 300100)

[摘要] **目的:**研究番石榴叶总黄酮对糖尿病小鼠肝脏葡萄糖代谢及胰岛素信号通路相关分子表达的影响,探索其降糖作用机制。**方法:**雄性 BALB/c 小鼠,腹腔注射链脲佐菌素(streptozocin,STZ)60 mg·kg⁻¹连续5 d后,血糖仪检测空腹血糖水平,以连续3 d空腹血糖浓度>11.1 mmol·L⁻¹为糖尿病模型成功标准。糖尿病小鼠随机分为模型组和番石榴叶总黄酮低、中、高剂量治疗组,每组10只,另设10只正常小鼠。低、中、高剂量治疗组分别以番石榴叶总黄酮0.093,0.186,0.372 g·kg⁻¹灌胃,正常组和模型组以等体积蒸馏水灌胃,2周后测其空腹血糖、病理观察胰岛数目及形态学改变、荧光PCR法检测肝葡萄糖激酶(glucokinase,GK),葡萄糖激酶调节蛋白(glucokinase regulatory protein,GKRP),葡萄糖转运蛋白-2(glucose transporter 2, GLUT-2),胰岛素生长因子-1(insulin growth factor-1,IGF-1),胰岛素受体底物-1(insulin receptor substrate-1,IRS-1),胰岛素受体底物-2(insulin receptor substrate-2,IRS-2)表达。**结果:**与正常组比,模型组小鼠体重明显降低($P<0.01$),血糖明显升高($P<0.01$);胰岛变性明显,胰岛数目明显减少、体积变小、甚至消失;肝GK, GLUT2, IGF-1, IRS-1和IRS-2表达下降,GKRP表达增高。与模型组比,番石榴叶总黄酮治疗组血糖明显降低($P<0.05$),胰岛数目明显增多;GK, GLUT2, IGF-1, IRS-1和IRS-2表达升高,GKRP表达下降,中剂量组治疗效果最好($P<0.05$)。**结论:**番石榴叶总黄酮低、中、高剂量均能明显降低STZ糖尿病小鼠血糖水平,可能与其增强肝脏GK, GLUT2, IGF-1, IRS-1, IRS-1表达,降低肝GKRP表达及促进胰岛再生有关。

[关键词] 番石榴叶总黄酮; 糖尿病; 肝脏; 葡萄糖代谢

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)04-0166-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015040166

Effects of Flavonoids from *Psidium guajava* Leaves on Hepatic Glucose Metabolism and Insulin Signaling Pathway in Diabetic Mice GUO Sheng-nan¹, LIU Hong-bin^{2*}, LI Dong-hua³, LIU Da-quan³, TU Zheng-wei³, ZHANG Yi³ (1. Graduate School of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Tianjin Institute of Medical and Pharmaceutical Science, Tianjin 300020, China; 3. Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of flavonoids from *Psidium guajava* leaves on the hepatic glucose metabolism and insulin signaling pathway in streptozotocin (STZ) induced diabetic mice. **Method:** Male BALB/c mice were injected with STZ (60 mg·kg⁻¹, ip) for 5 consecutive days to generate diabetic model, which was indicated by fasting blood glucose concentration ≥ 11.1 mmol·L⁻¹ for 3 consecutive days. Diabetic mice were randomly divided into model group and *P. guajava* leaves flavonoids low, medium and high-dose treatment group, every group has 10 mice, the normal control with 10 mice was set. Flavonoids from *P. guajava* leaves was administered intragastrically at 0.093, 0.186, 0.372 g·kg⁻¹·d⁻¹. After 2 weeks of administration, the fasting blood glucose level and fasting weight were measured. In addition, the mice were euthanized and the number of islets, pathological changes were observed. Real time fluorescence PCR was used to investigate the mRNA expression of hepatic glucokinase (GK), glucokinase regulatory protein (GKRP), glucose transporter protein 2 (GLUT2), insulin growth factor (IGF-1), insulin receptor substrate-1 (IRS-1) and insulin receptor substrate-2

[收稿日期] 20140829(014)

[第一作者] 郭胜男, 硕士, 从事中药治疗糖尿病药理学研究, Tel:15022020881, E-mail:Tinaoma@163.com

[通讯作者] *刘洪斌, 研究员, 医学博士, 从事中西医结合治疗肝胆胰疾病的药理学研究, Tel:022-27313851, E-mail:jtss@sina.com

(IRS-2). **Result:** Compared with the diabetic mice, the blood glucose level decreased ($P < 0.05$), the numbers of islets, the hepatic mRNA expression of GK, GLUT2, IGF-1, IRS-1 and IRS-1 were increased significantly increased ($P < 0.01$) and the hepatic mRNA expression of GKR in *P. guajava* leaves flavonoids groups was decreased ($P < 0.01$), the medium dose group showed the best action ($P < 0.05$). **Conclusion:** Flavonoids from *P. guajava* leaves has the hypoglycemic effect, and the metabolism is likely through the regulation of hepatic glucose metabolic moleculars and insulin signaling pathway, and also the islet regenerating effects.

[**Key words**] flavonoids of *Psidium guajava*; diabetes; liver; glucose metabolism

随着社会经济的发展、生活方式的改变,全球糖尿病(diabetes mellitus, DM)患病人数持续上升。据 2011 年国际糖尿病联盟(IDF)最新数据,截止 2011 年全球 DM 患者数量已达 3.66 亿,预计到 2030 年,全球成人 DM 患者人数将增长到 5.22 亿^[1]。DM 是由多种原因引起的以慢性高血糖为特点的代谢紊乱性疾病,伴有因胰岛素分泌缺陷引起的糖、脂和蛋白质代谢异常。2 型 DM 以胰岛素抵抗为主,伴胰岛素分泌不足,长期持续的高血糖会导致广泛的周围组织和器官损害^[2]。DM 已成为继肿瘤、心血管病之后第三大严重威胁人类健康的慢性疾病。目前西医临床主要采用多种口服降糖药和胰岛素强化治疗的方法来延缓糖尿病进程,但这些药物有时还是无法达到预期治疗效果,且存在多种副作用,对损伤的胰岛也没有保护作用。番石榴叶 *Psidium guajava* 为桃金娘科番石榴属植物。近年来的研究显示番石榴叶具有较好的抗糖尿病作用,但其机制尚不十分清楚,本研究旨在从肝脏葡萄糖代谢及胰岛素信号通路相关分子的机制方面探讨番石榴叶总黄酮对糖尿病小鼠的降糖机制及对胰岛的保护机制,为阐明其降血糖作用机制提供依据。

1 材料

1.1 动物 健康雄性 BALB/c 种小鼠, SPF 级,体重 20 ~ 22 g, 购自中国人民解放军军事医学科学院卫生学环境医学研究所动物实验中心,合格证号 SCXK-(军)2009-0017。饲养于屏障级实验动物中心(配备独立通气饲养笼),控制温度 20 ~ 25 ℃。小鼠自由摄食及饮水。

1.2 试剂 链脲佐菌素(STZ, C8H15N3O7, Sigma 公司, 临用时用 pH 4.4 柠檬酸缓冲液配制成 5.0 g·L⁻¹), 罗康全活力型血糖试纸(德国罗氏产品), 动物组织总 RNA 提取试剂盒(TIANGEN 公司), RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit, Maxima SYBR Green/Fluorescein Qpcr Master Mix(2 ×), 均由 Thermo 公司提供。

1.3 仪器 iQ5 型荧光定量 PCR 仪(Bio-RAD),

ND2000C 型超微量核酸蛋白测定仪(Thermo), ACCU-CHEK 型罗氏血糖仪(德国罗氏诊断有限公司), DM4000B 型显微镜(德国 Leica 公司), DM4000B 型图像采集仪(德国 Leica 公司)。

2 方法

2.1 番石榴叶总黄酮的提取及含量测定 番石榴叶 *Psidium guajava* 天津中医药大学袁红霞教授鉴定。称取药材适量,乙醇回流提取,过滤;减压浓缩去掉乙醇,蒸馏,分离;乙酸乙酯萃取;减压浓缩,蒸发得到浸膏,得率为 4.5%。总黄酮含量测定以芦丁为对照品,制作标准曲线,以紫外分光光度法 500 nm 波长处吸光度,根据回归方程计算供试品溶液中总黄酮含量为 25%。

2.2 STZ 糖尿病小鼠模型的制备 全部小鼠过夜禁食 16 h,次日晨测空腹血糖和体重,ip STZ(60 mg·kg⁻¹),每天上午注射,连续 5 d,自由饮食和饮水。期间,观察记录精神、食量、尿量等情况,以连续 3 d 尾静脉血糖浓度 > 11.1 mmol·L⁻¹ 为糖尿病模型成功标志。

2.3 番石榴叶总黄酮给药剂量的确定 根据前期预实验对番石榴叶总黄酮降糖作用起效、显效剂量的筛选,并结合文献关于番石榴叶长期毒性和最大耐受量研究^[3],本实验番石榴叶总黄酮治疗剂量选取有降血糖作用的低、中、高 3 个剂量组(0.093, 0.186, 0.372 g·kg⁻¹·d⁻¹, 相当于生药 8.25, 16.5, 33 g·kg⁻¹·d⁻¹),用时将 0.745, 1.49, 2.98 g 浸膏分别溶于体积为 50 mL 蒸馏水中,每天灌胃前震荡混匀,ig 容积为 25 mL·kg⁻¹。

2.4 动物分组和处理 将糖尿病模型小鼠随机分为糖尿病模型组(DM)和番石榴叶总黄酮低、中、高剂量治疗组,每组 10 只,同时另取 10 只健康雄性 BALB/c 小鼠作正常组。番石榴叶总黄酮治疗组每日上午 ig 25 mL·kg⁻¹,连续 2 周。模型组和正常组小鼠 ig 等体积蒸馏水。

2.5 小鼠取血及血糖测定 末次给药后 1 h,剪鼠尾用快速血糖仪测定血糖水平,然后脱颈处死小鼠,

剖腹,剪取胰腺及肝脏组织。

2.6 小鼠胰岛病理观察 胰腺组织置于 4% 中性甲醛(pH 7.2)溶液中固定 24 h,常规脱水包埋、切片,厚度 5 μm,常规 HE 染色,封片后光镜观察。

2.7 肝脏葡萄糖代谢及胰岛素信号相关分子 mRNA 表达检测 取小鼠的新鲜肝脏,采用动物组织总 RNA 提取试剂盒提取总 RNA,由 Thermo 公司提供 RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit, Maxima SYBR Green/Fluorescein Qpcr Master Mix (2X),以 Bio-rad 荧光 PCR 仪测定各基因表达情况,通过溶解曲线得到目的基因的 Ct 值,用相对定量法分析结果,用各个样本目的基因的 Ct 值 - 各个样本的内参基因(beta actin)的 Ct 值,得到 ΔCt,即 $\Delta Ct = Ct_{目的基因} - Ct_{内参基因}$;用处理组的 ΔCt - 空白组 ΔCt 的均值,得到 ΔΔCt,即 $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct_{处理} - \Delta Ct_{空白均值}$ 。

各组与空白组比较其待测基因 mRNA 的相对表达水平 = $2^{-\Delta\Delta Ct[4]}$ 。引物序列见表 1,PCR 反应条件见表 2。

表 1 引物序列

Table 1 Sequence of primer

Primer 名称	序列(5' to 3')
mouGek F	CTGGGCTACTTCTGCTTTGG
mouGek R	TCCATCCTGGCTCTGTATC
mouGlut2 F	GAGGAAGTGAAGATGTCACCA
mouGlut2 R	GAGGATGGGCTGTCGGTAAT
mouGekr F	CAGACCCTCGGTATCATCG
mouGekr R	TGGCAGAACAGAAGTCAGGA
mouIGF-1 F	TGTCAAGTCCAGAGAGGAAGC
mouIGF-1 R	CAGGGTGGTGAGTTTGTGTG
mouIRS-1 F	CAAGACGCTCCAGTGAGGAT
mouIRS-1 R	TCATTCTGCTGTGATGTTCCA
mouIRS-2 F	TGACTTTGGTGAGGCAGGTA
mouIRS-2 R	CCAGGGATGAAGCAGGACTA

表 2 PCR 反应条件

Table 2 Conditions of PCR reaction

步骤	温度/℃	时间/s	循环次数/次
预变性	95	600	1
变性	95	15	45
退火	60	60	45

2.8 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件包进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间的数据使用

单因素方差分析方法,比较采用单因素方差分析,两组间数据比较采用 LSD-t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 番石榴叶总黄酮提取物对糖尿病小鼠体重、血糖的影响 表 3 表明,正常对照组小鼠体重呈生理性增长;造模后,与正常组小鼠比,模型组小鼠的体重明显减轻($P < 0.01$);番石榴叶总黄酮灌胃 14 d 后,小鼠的体重略有增加,与正常组比较,差异具有显著性($P < 0.01$)。从表 4 可知,造模后血糖明显升高,与正常组比较,差异具有显著性($P < 0.01$)。治疗组小鼠的血糖明显下降,中剂量组最显著,与模型组比,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。由此可见,番石榴叶提取物对 STZ 糖尿病小鼠具有明显的降血糖作用,中剂量组效果最好。

表 3 造模前后及给药后小鼠的体重变化($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Changes in body weight of mice before and after administration of weight change($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	体重/g		
		造模前	造模后	治疗后
正常	-	17.78 ± 0.20	18.82 ± 0.59	24.02 ± 0.67
模型	-	18.48 ± 0.73	15.06 ± 0.79 ¹⁾	13.90 ± 0.86 ¹⁾
番石榴 叶总黄酮	0.093	17.86 ± 0.51	14.37 ± 0.63 ²⁾	14.46 ± 0.37 ²⁾
	0.186	19.16 ± 0.16	14.75 ± 0.45 ²⁾	15.00 ± 0.18 ²⁾
	0.372	18.54 ± 0.23	14.62 ± 0.24 ²⁾	15.23 ± 0.21 ²⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.01$ 。

表 4 造模前后及给药后小鼠的血糖变化($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Changes in blood glucose of mice before and after modeling and after administration($\bar{x} \pm s, n = 10$)

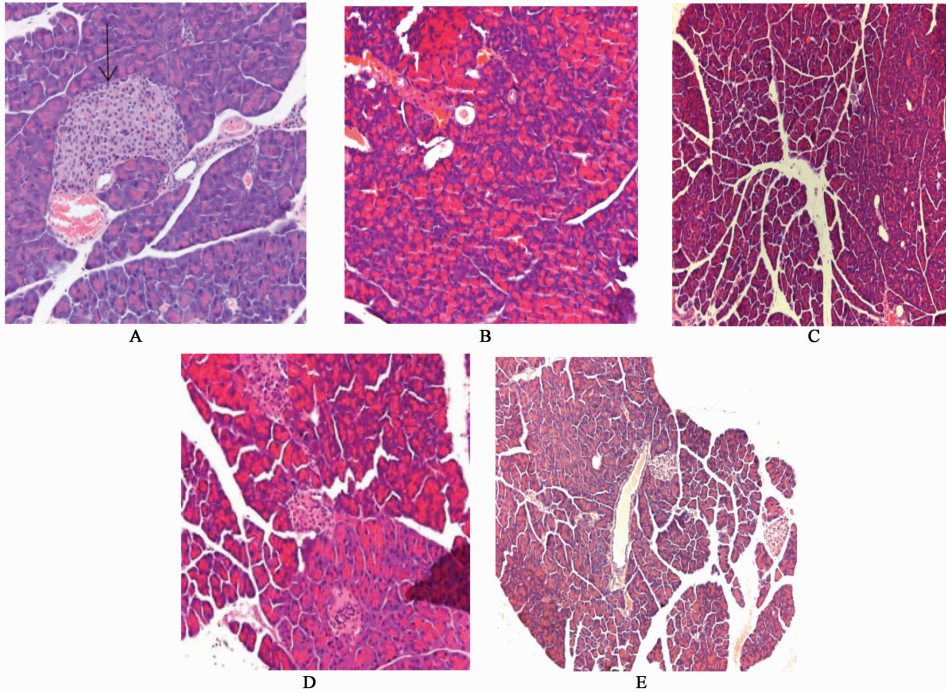
组别	剂量 /g·kg ⁻¹	血糖/mmol·L ⁻¹		
		造模前	造模后	治疗后
正常	-	3.63 ± 0.36	5.78 ± 0.83	4.37 ± 0.74
模型	-	3.75 ± 0.63	16.60 ± 0.65 ¹⁾	12.16 ± 0.55 ¹⁾
番石榴 叶总黄酮	0.093	3.42 ± 0.34	15.21 ± 0.35	12.03 ± 0.34
	0.186	3.65 ± 0.48	14.78 ± 0.42	6.55 ± 0.98 ²⁾
	0.372	3.57 ± 0.42	15.32 ± 0.24	9.87 ± 0.25

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$ (表 5 同)。

3.2 胰岛组织病理学观察 正常组小鼠胰岛呈圆形或椭圆形,分散在外分泌组织之间,与周围外分泌部界限清晰(如图 1A 箭头所示),但连接紧密,如镶嵌在外分泌部中的岛屿,很多胰岛成团分布;胰岛

内充满着密集、均匀分布的内分泌细胞,细胞大小均匀,核居细胞中央(见图 1A)。与正常组相比,DM 小鼠胰岛数量显著减少,胰岛体积明显萎缩,形态不规则;胰岛内分泌细胞明显减少、部分细胞胞浆空泡变性,某些细胞核固缩或溶解、消失,有些区域细胞

间隙增大,小岛周围有炎性细胞浸润(见图 1B)。与 DM 模型组比,低剂量组治疗效果不明显(见图 1C);中剂量治疗组小鼠胰岛数量明显增加,胰岛内细胞数量有所增多,萎缩有很大改善(见图 1D);高剂量组不如中剂量组效果显著(见图 1E)。



A. 正常组;B. 模型组;C. 番石榴叶总黄酮 0.093 g·kg⁻¹;D. 番石榴叶总黄酮 0.186 g·kg⁻¹;E. 番石榴叶总黄酮 0.372 g·kg⁻¹

图 1 各组胰岛病理组织学观察(HE, ×100)

Fig. 1 Each group of islet histological observation(HE, ×100)

3.3 各组小鼠肝脏葡萄糖代谢及胰岛素信号分子表达 如表 5 所示,与正常组小鼠比,模型组小鼠肝脏组织 GK, GLUT2, IGF-1, IRS-1 和 IRS-2 表达显著降低($P < 0.01$), GKRP 表达明显升高($P < 0.01$)。

番石榴叶总黄酮高、低剂量组与模型组比, GK, GLUT2, IGF-1, IRS-1 和 IRS-2 表达有升高的趋势, GKRP 表达有降低的趋势,但无统计学差异;中剂量组效果最显著,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表 5 各组小鼠肝脏葡萄糖代谢及胰岛素信号分子 mRNA 相对表达水平($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 5 Hepatic glucose metabolism and insulin signaling molecule mRNA expression levels of each group of mice($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	mRNA 表达水平					
		GK/ β -action	GKRP/ β -action	GLUT2/ β -action	IRS-1/ β -action	IRS-2/ β -action	IGF-1/ β -action
正常	-	1.088 ± 0.214	1.002 ± 0.107	0.978 ± 0.264	1.070 ± 0.058	0.990 ± 0.101	1.094 ± 0.070
模型	-	0.572 ± 0.035 ¹⁾	1.598 ± 0.018 ¹⁾	0.384 ± 0.064 ¹⁾	0.762 ± 0.161 ¹⁾	0.332 ± 0.163 ¹⁾	0.341 ± 0.079 ¹⁾
番石榴叶总黄酮	0.093	0.583 ± 0.059	1.472 ± 0.024	0.403 ± 0.025	0.794 ± 0.038	0.405 ± 0.021	0.357 ± 0.037
	0.186	0.778 ± 0.084 ²⁾	1.202 ± 0.670 ²⁾	0.685 ± 0.264 ²⁾	1.319 ± 0.408 ²⁾	0.819 ± 0.157 ²⁾	0.848 ± 0.078 ²⁾
	0.372	0.642 ± 0.036	1.425 ± 0.340	0.452 ± 0.037	0.824 ± 0.038	0.472 ± 0.037	0.473 ± 0.052

4 讨论

在很多国家和地区,番石榴叶已作为一种传统民间药物用来治疗 DM 和腹泻等疾病^[5];番石榴叶原产地是南美洲热带地区,现在广泛分布于热带及

亚热带地区,在我国广东、广西、福建和台湾等地区均有野生及人工栽培^[6],现代药理研究证明番石榴叶具有明显的降血糖功能^[7]。本试验中 DM 小鼠血糖很高,胰岛存在明显病理变化,这和很多报道相

似^[8]。番石榴叶总黄酮提取物灌胃处理后,中剂量组小鼠血糖明显降低,胰岛有很大改善,与模型对照有显著性差异;高、低剂量组血糖和胰岛有些许改善,但并不显著。说明番石榴叶总黄酮提取物中等剂量具有明显降糖作用,还可以改善胰岛的损伤。

肝脏是维持糖代谢和脂质代谢平衡的主要器官,并且在糖尿病发病过程中起中枢作用^[9]。葡萄糖激酶(glucokinase, GK)是己糖激酶的一种异构酶,可催化葡萄糖生成 6-磷酸葡萄糖^[10];葡萄糖激酶调节蛋白(GCKR)是糖异构酶家族成员,能与 GK 结合而抑制后者的活性^[11]。GLUT2 是一类介导葡萄糖摄取的膜蛋白,广泛存在于真核细胞膜上。生理条件下,葡萄糖可经 GLUT2 转运进入细胞内,与 GK 共同形成葡萄糖感受器,调节胰岛素的合成与分泌^[12]。IGF-1 被称作“促生长因子”,是一种在分子结构上与胰岛素类似的多肽蛋白质,主要功能是降血糖;胰岛素受体(IR)是胰岛素信号转导通路中重要信号蛋白,它被激活后,可以使下游的 IRS1 和 IRS2 磷酸化,继而促进脂肪肌肉利用葡萄糖,肝脏合成糖原,从而降低血糖^[13]。与正常对照组比较,模型组 GK, GLUT2, IGF-1, IRS-1 和 IRS-2 基因的表达均下降, GCRP 的表达升高,血糖升高,与研究报道一致^[14]。番石榴叶总黄酮提取物 3 个剂量治疗组与 DM 模型组比较, GK, GLUT2, IGF-1, IRS-1 和 IRS-2 基因的表达均增加, GCRP 的表达降低,以中等剂量效果最好,说明番石榴叶提取物可以通过提高肝组织 GK, GLUT2, IGF-1, IRS-1 和 IRS-2 表达,降低 GCRP 的表达来调控葡萄糖的生成与输出来降低高血糖水平。

番石榴叶作为民间降糖效果显著的传统中药,为糖尿病的治疗及新药的开发带来了希望。番石榴叶是否还通过其他途径来降低 DM 小鼠的血糖,如促进 β 细胞胰岛素分泌、抑制小肠葡萄糖的吸收或增加肌肉组织对葡萄糖的利用等,还有待进一步研究。

[参考文献]

[1] David R Whiting, Leonor Guariguata, Clara Weil, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030 [J]. Diabetes Res Clin

Pract, 2011, 94(3):311-321.

[2] 刘玥,谢鸣,张业. 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠模型中医外观表征的变化[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(14):127-133.

[3] 冯佳,陈宝田. 番石榴叶颗粒剂对啮齿动物毒理学实验研究[J]. 成都中医药大学学报, 2008(1):43-49.

[4] Livak K J, Schmittgen T D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2⁻[-Delta Delta C (T)] method [J]. Methods, 2001, 25(4):402-408.

[5] Kimiyuki Kaneko. Evaluation of food-drug interaction of Guava leaf tea [J]. Phytother Res, 2013, 2(27):299-305.

[6] 吴慧星,李晓帆,李荣,等. 番石榴叶中抗氧化活性成分的研究[J]. 中草药, 2010, 41(10):1593-1597.

[7] 王波,黄承钰,王烨源,等. 番石榴叶水提取物对糖尿病小鼠胰岛形态结构和功能的影响[J]. 卫生研究, 2009, 38(5):613-616.

[8] Vinayagam Ramachandran, Ramalingam Saravanan. Efficacy of asiatic acid, a pentacyclic triterpene on attenuating the key enzymes activities of carbohydrate metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Phytomedicine, 2013, 3(20):230-236.

[9] Guo S D. Insulin signaling, resistance, and metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms [J]. J Endocrinol, 2014, 220:T1-T23.

[10] 雷蕾,刘泉,申竹芳. 以葡萄糖激酶为靶点的 2 型糖尿病药物研究现状 [J]. 中国新药杂志, 2011, 20(3):213-234.

[11] 张晓惠,朱政,刘静,等. 葡萄糖激酶调节蛋白 P446L 基因多态性与甘肃回族 2 型糖尿病的关系 [J]. 中国老年学杂志, 2010, 11(30):3049-3052.

[12] Stolarczyk E, Le Gall M, Even P, et al. Loss of sugar detection by GLUT2 affects glucose homeostasis in mice [J]. PLoS ONE, 2007, 12(12):e1288.

[13] Du Y P, Wei T T. Inputs and outputs of insulin receptor [J]. Protein Cell, 2014, 5(3):203-213.

[14] Kalaiarasi P, Pugalendi K V. Anti-hyperglycemic effect of 18-beta glycyrrhetic acid, aglycone of glycyrrhizin, on streptozotocin in diabetic rats [J]. Eur J Pharmacol, 2009, 606(1/3):269-273.

[责任编辑 聂淑琴]