

· 药理 ·

## 卷柏中穗花杉双黄酮降血糖作用

郑晓珂, 苏成福, 张莉, 高爱社, 克迎迎, 袁培培, 王小兰, 张鑫, 冯卫生\*

(河南中医学院, 郑州 450046)

[摘要] **目的:** 采用糖尿病小鼠模型, 研究卷柏中穗花杉双黄酮 (AMT) 的降血糖活性, 并进行量效关系考察。**方法:** 雄性昆明种小鼠, 一次性 ip 180 mg·kg<sup>-1</sup> 链脲佐菌素 (STZ), 建立糖尿病模型。以穗花杉双黄酮 30, 60, 120, 240, 480 mg·kg<sup>-1</sup> ig 给药治疗 2 周。给药期间测量小鼠摄食量、饮水量; 给药 2 周后, 检测空腹血糖 (FBG), 口服葡萄糖耐量 (OGTT), 血清胰岛素, 观察胰腺 HE 染色切片, 初步判断穗花杉双黄酮有效剂量。**结果:** 穗花杉双黄酮 30, 60, 120, 240, 480 mg·kg<sup>-1</sup> 均能不同程度降低糖尿病小鼠饮水量、摄食量, FBG, 改善 OGTT, 升高胰岛素水平; 对胰岛组织还有一定修复作用。**结论:** 穗花杉双黄酮可改善糖尿病小鼠血糖紊乱, 调节胰岛素分泌, 修复胰岛组织, 最佳剂量为 60 mg·kg<sup>-1</sup>。

[关键词] 穗花杉双黄酮; 糖尿病小鼠; 降血糖; 最佳剂量

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2013)17-0198-05

[doi] 10.11653/syjf2013170198

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20130625.1012.008.html>

[网络出版时间] 2013-06-25 10:12

## Anti-diabetic Activity of Amentoflavone in *Selaginella tamariscina* in Diabetic Mice

ZHENG Xiao-ke, SU Cheng-fu, ZHANG Li, GAO Ai-she, KE Ying-ying,

YUAN Pei-pei, WANG Xiao-lan, ZHANG Xin, FENG Wei-sheng\*

(Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] **Objective:** To study the anti-diabetic activity of amentoflavone (AMT) in diabetic mice, and to lay the foundation for the further research and development. **Method:** Male Kunming mice were injected intraperitoneally (ip) with streptozotocin (STZ, 180 mg·kg<sup>-1</sup>) to induce diabetic model. Then, the diabetic mice were treated with AMT (30, 60, 120, 240, 480 mg·kg<sup>-1</sup>) for 2 weeks. During the administration, food and water intake was recorded. After administration for 2 weeks, the serum levels of fasting blood glucose (FBG), oral glucose tolerance test (OGTT) and insulin were measured, meanwhile pathologic-morphological of pancreas was observed by HE staining, to authenticate the antidiabetic activity of AMT and to find out the optimum dose.

**Result:** All the dose of AMT (30, 60, 120, 240, 480 mg·kg<sup>-1</sup>) could decrease the food and water intake and FBG, and ameliorate the OGTT. Meanwhile, amentoflavone could improve islet tissue repair function.

**Conclusion:** AMT can ameliorate the glucose disorder, regulate insulin secretion and restore the pancreas.

[Key words] amentoflavone; diabetic mice; hypoglycemic; best dose

[收稿日期] 20130403(001)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81073034); 国家十二五“重大新药创制”科技重大专项(2013ZX09102-022)

[第一作者] 郑晓珂, 博士, 教授, 从事中药活性成分及作用机制研究, Tel: 0371-65692692, E-mail: zhengxk. 2006@163.com

[通讯作者] \* 冯卫生, 博士, 教授, 从事中草药活性成分研究及新药开发, Tel: 0371-65575963, E-mail: fwsh@hactem.edu.cn

糖尿病是一种由遗传或后天胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗所致的以糖代谢紊乱为主的慢性综合性疾病。传统的糖尿病治疗药物无法从根本上阻止胰岛 $\beta$ 细胞的进一步坏死,并且有不同程度的不良反应<sup>[1]</sup>,这些不良反应限制了降糖药物的使用。糖尿病属于多基因病,而中草药多靶点作用模式的潜在优势使它在糖尿病防治上成为当前研究的热点<sup>[2]</sup>,现代研究表明具有降糖作用的植物有效成分主要有黄酮类、多糖、生物碱、皂苷、多肽等<sup>[3-5]</sup>。本实验室前期研究发现中药卷柏提取物具有降血糖作用,进一步的研究表明其所含总黄酮为降糖的活性组分<sup>[6-7]</sup>,而卷柏总黄酮中穗花杉双黄酮是其最主要成分,含量约为31%<sup>[8]</sup>。有研究报道穗花杉双黄酮是蛋白酪氨酸磷酸酶1B(PTP1B)的非竞争性抑制剂<sup>[9]</sup>,而PTP1B会使胰岛素受体和胰岛素受体底物去磷酸化<sup>[10-11]</sup>,它的过表达会抑制胰岛素信号转导,进而导致胰岛素抵抗<sup>[12]</sup>。且穗花杉双黄酮能够抑制 $\alpha$ -葡萄糖苷酶的活性<sup>[13]</sup>,提示其可能对糖代谢具有一定的干预作用。本实验采用链脲佐菌素诱导的糖尿病小鼠模型进行穗花杉双黄酮初步体内降血糖活性研究,考察其发挥降血糖活性最佳剂量,为穗花杉双黄酮体内降血糖作用提供实验依据。

## 1 材料

**1.1 动物** 4周龄健康雄性昆明种小鼠120只,体重18~22 g,由郑州大学动物中心提供。清洁级,动物合格证号SCXK(豫)2010-0002。饲养于18~22℃二级动物实验室内,自由饮食、饮水。

**1.2 药物** 干燥卷柏全草购自本草国药堂责任有限公司,经河南中医学院董诚明教授、陈随清教授鉴定为卷柏属植物卷柏 *Selaginella tamariscina* (Beauv.) Spring。

**1.3 试剂** 链脲佐菌素(STZ)(批号L20100115,美国Sigma公司);罗格列酮(批号66080301,太极集团重庆涪陵制药厂有限公司);葡萄糖检测试剂盒(批号110613,中生北控生物科技股份有限公司);胰岛素放射免疫测定试剂盒(批号P120608,北京科美东雅生物技术研究所);柠檬酸钠,柠檬酸(北京化学试剂公司);其他各种化学试剂均为市售分析纯。

**1.4 仪器** Model 680型酶标仪(美国BIO-RAD公司),SN-697型 $\gamma$ 放射免疫计数器(上海核所日环光电仪器有限公司);倒置显微镜(日本Nikon公司),KDC-160HR高速低温冷冻离心机(科大创新股份有限公司),AE240型1/10万电子天平(瑞士Mettler

公司)。

## 2 方法

**2.1 药物制备** 取干燥卷柏全草,70%的含水丙酮组织破碎提取后,置70%含水丙酮液中浸泡3 d,纱布粗滤后进行抽滤,抽滤液在真空减压60℃条件下回收溶剂至稠膏状,并于60℃条件下在真空干燥箱中抽干,得干浸膏。将卷柏70%含水丙酮提取物稠浸膏加适当水浑悬,依次用乙醚、醋酸乙酯、正丁醇萃取,将各部位低温减压回收溶剂,浓缩,真空干燥后,在乙醚、醋酸乙酯部位利用Diaion HP-20, Toyopearl HW-40, MCI Gel CHP-20, Sephadex LH-20, 硅胶等柱层析及制备薄层层析分离得到淡黄色粉末,经鉴定为穗花杉双黄酮,本实验所用穗花杉双黄酮经HPLC归一化法测定纯度为98.12%。

**2.2 糖尿病模型的建立** 120只小鼠适应性喂养1周,按体重均衡原则抽出12只作为正常对照组,给予基础饲料喂养;其余108只小鼠ip 180 mg·kg<sup>-1</sup> STZ建立糖尿病模型;正常对照组ip同剂量柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液。注射STZ 3 d后禁食12 h,尾静脉取血,3 500 r·min<sup>-1</sup>离心10 min,分离血清,葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖(FBG),成模标准为空腹血糖 $\geq 16.7$  mmol·L<sup>-1</sup>。

**2.3 实验分组** 选取成模小鼠84只按空腹血糖(FBG)均衡的原则随机分为模型对照组(DC)、罗格列酮组(RG, 4 mg·kg<sup>-1</sup>)、穗花杉双黄酮I-V组(30, 60, 120, 240, 480 mg·kg<sup>-1</sup>), ig给药,正常对照组(NC)与模型对照组(DC)给予等量的蒸馏水。连续给药2周,给药期间自由进食、饮水。

### 2.4 样本收集与指标检测

**2.4.1 摄食量、饮水量的测定** 记录给药前后各组小鼠进食量、饮水量。

**2.4.2 空腹血糖(FBG)及口服葡萄糖耐量(OGTT)的测定** 给药结束前2 d进行OGTT实验:各组小鼠禁食12 h后尾静脉采血测定血糖即为OGTT 0 min血糖水平(FBG);然后给予2.0 g·kg<sup>-1</sup>葡萄糖溶液,分别于30, 60, 120 min尾静脉采血,3 500 r·min<sup>-1</sup>离心10 min分离血清,葡萄糖氧化酶法检测血糖水平。

**2.4.3 血清胰岛素(Ins)的检测** 给药结束后,取血测定血清胰岛素。血清胰岛素使用胰岛素放免试剂盒,SN-697型 $\gamma$ 放射免疫计数器检测。作出标准曲线,计算样品浓度。

**2.4.4 胰腺组织观察** 给药结束后,摘除眼球取血,分离血清,颈椎脱臼法处死,取胰腺组织保存于

10% 福尔马林中备用,胰腺组织进行梯度乙醇脱水,二甲苯透明,浸蜡,石蜡包埋,切片,常规 HE 染色,光镜观察病理学变化。

**2.5 统计处理** 实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,用 SPSS 13.0 统计软件处理数据,组间差异的显著性采用单因素方差分析处理,  $P < 0.05$  为有显著性差异。

### 3 结果

**3.1 对摄食量、饮水量的影响** 注射 STZ 后,各组小鼠摄食量升高至正常小鼠的 2 倍左右,饮水量升高至正常小鼠的 5 倍左右。给予穗花杉双黄酮后,摄食量和饮水量均有所下降,见表 1。

表 1 穗花杉双黄酮对糖尿病小鼠摄食量、饮水量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	日平均摄食量/g		日平均饮水量/mL	
		给药前	给药后	给药前	给药后
正常	-	10.30	8.48	7.83	5.50
模型	-	24.77	25.42	36.80	41.20
罗格列酮	4	25.77	19.27	38.20	33.40
穗花杉双黄酮	30	23.30	19.63	37.09	36.20
	60	21.58	20.00	36.00	33.80
	120	21.33	18.99	35.09	34.73
	240	21.90	20.60	37.40	34.89
	480	29.78	22.19	38.67	34.00

**3.2 对血糖和血清胰岛素水平的影响** 给药前,各组小鼠血糖水平为正常组小鼠血糖水平的 4 倍左右,且与正常组相比有极显著差异 ( $P < 0.01$ ); 给药后,与模型组相比,穗花杉双黄酮各剂量组血糖水平均有不同程度降低,其中 60, 480 mg·kg<sup>-1</sup> 穗花杉双黄酮组与模型组相比有显著降低 ( $P < 0.05$ )。

与正常组小鼠相比,模型组小鼠胰岛素水平显

著性降低 ( $P < 0.05$ )。给药后,穗花杉双黄酮各剂量组小鼠胰岛素水平与模型组相比均有不同程度升高;其中 60 mg·kg<sup>-1</sup> 穗花杉双黄酮组与模型组相比有显著性升高 ( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 穗花杉总黄酮对糖尿病小鼠血糖、胰岛素水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	FBG/mmol·L <sup>-1</sup>		胰岛素 /U·mL <sup>-1</sup>
		给药前	给药后	
正常	-	4.58 ± 1.07 <sup>4)</sup>	3.70 ± 0.89 <sup>4)</sup>	28.96 ± 4.21 <sup>4)</sup>
模型	-	23.26 ± 3.63 <sup>2)</sup>	26.27 ± 2.31 <sup>2)</sup>	19.61 ± 2.73 <sup>2)</sup>
罗格列酮	4	23.17 ± 3.70 <sup>2)</sup>	22.50 ± 3.93 <sup>3)</sup>	23.93 ± 3.44 <sup>3)</sup>
穗花杉双黄酮	30	23.20 ± 4.10 <sup>2)</sup>	23.73 ± 3.44	21.67 ± 2.53
	60	23.27 ± 5.46 <sup>2)</sup>	23.06 ± 4.45 <sup>3)</sup>	23.64 ± 1.31 <sup>3)</sup>
	120	23.38 ± 4.76 <sup>2)</sup>	24.50 ± 3.40	21.42 ± 2.13
	240	23.61 ± 4.08 <sup>2)</sup>	24.50 ± 3.02	22.48 ± 2.30
	480	23.08 ± 4.99 <sup>2)</sup>	22.98 ± 2.51 <sup>3)</sup>	21.57 ± 4.19

注:与正常组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与模型组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>4)</sup>  $P < 0.01$ (表 3 同)。

**3.3 对 OGTT 的影响** 正常组小鼠给予葡萄糖后 30 min 血糖升高,60 min 降至正常水平;模型组小鼠 0 min 到 120 min 的血糖值与正常组相比均有极显著性差异 ( $P < 0.01$ ),且给予葡萄糖后 30 min 血糖水平升高,至 120 min 时仍维持在较高水平,说明其糖耐量严重受损。穗花杉双黄酮各剂量组小鼠各时间点的血糖水平均较模型组低。其中,30 mg·kg<sup>-1</sup> 穗花杉双黄酮在给予葡萄糖后 30 min 时与模型组相比有显著性降低 ( $P < 0.05$ ),480 mg·kg<sup>-1</sup> 穗花杉双黄酮在给予葡萄糖 0 min 时与模型组相比有显著性降低 ( $P < 0.05$ ),60 mg·kg<sup>-1</sup> 穗花杉双黄酮组在 4 个时间点均与模型组相比有显著性降低 ( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 穗花杉双黄酮对糖尿病小鼠 OGTT 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	血糖/mmol·L <sup>-1</sup>			
		0 min	30 min	60 min	120 min
正常	-	3.70 ± 0.89 <sup>4)</sup>	8.39 ± 1.64 <sup>4)</sup>	5.30 ± 0.84 <sup>4)</sup>	5.18 ± 0.83 <sup>4)</sup>
模型	-	26.27 ± 2.31 <sup>2)</sup>	33.96 ± 1.53 <sup>2)</sup>	31.38 ± 1.87 <sup>2)</sup>	29.08 ± 2.64 <sup>2)</sup>
罗格列酮	4	22.50 ± 3.93 <sup>3)</sup>	30.56 ± 3.07	28.60 ± 3.99 <sup>3)</sup>	23.22 ± 3.80
穗花杉双黄酮	30	23.73 ± 3.44	30.47 ± 4.67 <sup>3)</sup>	29.20 ± 5.92	27.12 ± 4.73
	60	23.06 ± 4.45 <sup>3)</sup>	30.83 ± 2.74 <sup>3)</sup>	27.47 ± 2.79 <sup>3)</sup>	25.87 ± 2.46 <sup>3)</sup>
	120	24.50 ± 3.40	33.18 ± 3.79	29.73 ± 2.12	28.63 ± 2.08
	240	24.50 ± 3.02	32.92 ± 3.03	29.10 ± 2.22	28.13 ± 3.78
	480	22.98 ± 2.51 <sup>3)</sup>	32.64 ± 2.95	30.12 ± 2.69	29.39 ± 3.37

**3.4 对糖尿病小鼠胰腺形态学观察** 正常组小鼠胰腺内胰岛数量及岛内细胞数均较多,胰岛为圆形、椭圆形细胞团,形态完整规则,边界清楚,岛型丰满,岛细胞分布均匀,各细胞核呈椭圆形,胞浆丰富,染色质疏松。模型组小鼠胰岛明显萎缩,轮廓欠圆润,边界欠清楚,排列稀疏不匀,细胞核固缩,视野中胰岛数量显著下降,体积缩小,并有大量的坏死现象。穗花杉双黄酮各剂量组小鼠胰腺组织中胰岛边界清楚,部分胰岛中度变性萎缩,但残存胰岛细胞较多,大部分胰岛细胞形态恢复,胞浆丰富,染色质疏松,见图1。

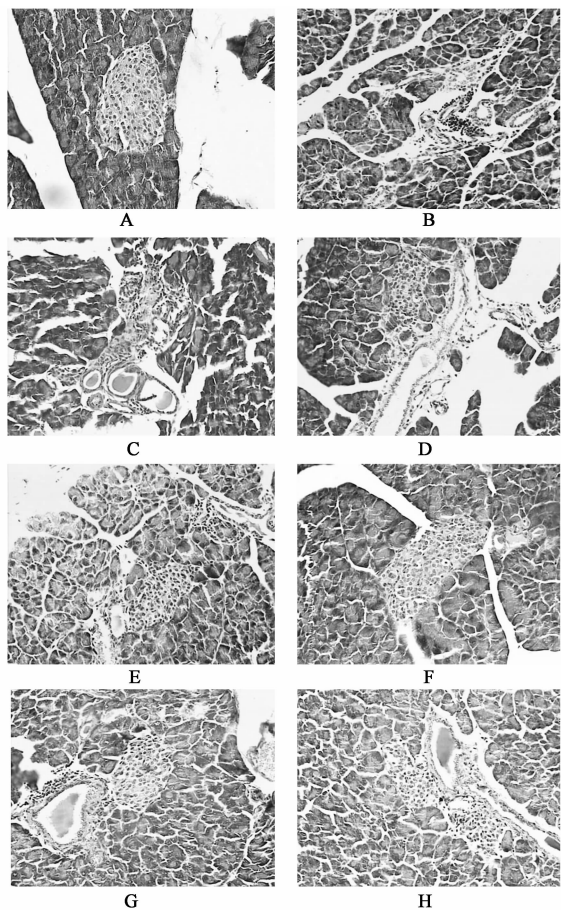


图1 穗花杉双黄酮对糖尿病小鼠胰腺组织的影响(HE,  $\times 400$ )  
A. 正常组; B. 模型组; C. 罗格列酮组( $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )组;  
D. 穗花杉双黄酮( $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )组; E. 穗花杉双黄酮( $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )组;  
F. 穗花杉双黄酮( $120 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )组; G. 穗花杉双黄酮( $240 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )组;  
H. 穗花杉双黄酮( $480 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )组

#### 4 讨论

链脲佐菌素(STZ)是一种含亚硝基的化合物,对动物的胰岛 $\beta$ 细胞具有高度选择的毒性作用<sup>[14]</sup>,利用较大剂量STZ诱导糖尿病动物,其机制是破坏胰岛细胞导致胰岛功能破坏,血糖明显升高,常作为糖尿病动物模型<sup>[15-16]</sup>。本实验通过 $180 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 给

小鼠腹腔内一次性注射STZ建立糖尿小鼠模型,模型组小鼠饮食量、饮水量与对照组相比均持续增加,说明造模成功。给予不同剂量穗花杉双黄酮后,各剂量组小鼠饮食量、饮水量经小幅增长后随之下降,甚至小于给药初。说明穗花杉双黄酮对糖尿病小鼠的饮水及饮食量增加具有一定的改善作用。

FBG反映了短期内血糖水平,而OGTT则反应机体处理糖的能力,是目前评价糖代谢状况的金标准,同时也是评价胰岛 $\beta$ 细胞功能及胰岛素敏感性的常用方法<sup>[17]</sup>。实验结果显示,穗花杉双黄酮 $60, 480 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 可明显降低糖尿病小鼠空腹血糖。模型组小鼠给予葡萄糖30 min后,血糖水平显著升高,而在60, 120 min血糖仅有小幅降低,且各时间点血糖水平显著高于正常组,说明其糖耐量已经严重受损,给药2周后,穗花杉双黄酮 $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 在4个监测点均可明显改善糖尿病小鼠糖耐量。以上结果提示,卷柏中的穗花杉双黄酮对糖尿病小鼠的高血糖具有一定的干预作用,能改善葡萄糖耐量,增强糖尿病小鼠处理糖的能力。

胰岛素是体内唯一的降血糖激素,由胰岛 $\beta$ 细胞分泌<sup>[18]</sup>。 $\beta$ 细胞功能损伤和胰岛素分泌障碍是糖尿病主要诱因之一,而长期高血糖则又会抑制胰岛素的合成分泌并使胰岛 $\beta$ 细胞功能恶化,两者相互促进,使病情不断恶化。实验结果显示,模型组小鼠胰岛素分泌明显减少,说明STZ已经使胰岛 $\beta$ 细胞功能受损,本研究从模型组小鼠胰腺组织病理结构的改变得到验证:其胰岛明显萎缩, $\beta$ 细胞胞浆减少,且胰岛数目也明显减少。给药后,穗花杉双黄酮 $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 使糖尿病小鼠血清胰岛素水平显著性升高,穗花杉双黄酮各剂量组均可使糖尿病小鼠胰岛病理结构得到一定恢复,提示穗花杉双黄酮在修复胰岛组织、增强胰岛 $\beta$ 细胞功能上具有潜在的作用。

以上实验结果表明,穗花杉双黄酮 $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 可显著降低糖尿病小鼠空腹血糖,且可显著增强胰岛素分泌。同时,穗花杉双黄酮 $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 对OGTT控制作用效果显著。胰腺组织切片显示,穗花杉双黄酮各剂量组对损伤胰岛的修复具有一定的作用。综上所述穗花杉双黄酮 $60 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 为最佳剂量。

#### [参考文献]

- [1] Attele A S, Zhou Y P, Xie J T, et al. Antidiabetic effects of Panax ginseng berry extract and the identification of an effective component [J]. Diabetes, 2001, 50(12): 201-206.

- 2002, 51(6):1851.
- [ 2 ] 邬伟魁,张海燕,宋伟,等. 糖尿病血管并发症的中药防治[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011,17(19):292
- [ 3 ] Zhang L, Yang J, Chen X Q, et al. Antidiabetic and antioxidant effects of extracts from *Potentilla discolor* Bunge on diabetic rats induced by high fat diet and streptozotocin [ J ]. J Ethnopharmacol, 2010, 132 (2):518.
- [ 4 ] Wang H, Ng T. Natural products with hypoglycemic, hypotensive, hypocholesterolemic, antiatherosclerotic and antithrombotic activities [ J ]. Life Sci, 1999, 65 (25):2663.
- [ 5 ] 梁雷,边宝林,王宏洁. 中药降血糖活性成分研究近况[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(7):227.
- [ 6 ] Xiao-ke Zheng, Yu-jie Li, Li Zhang, et al. Antihyperglycemic activity of *Selaginella tamariscina* ( Beauv. ) Spring [ J ]. J Ethnopharmacol, 2011, 133:531.
- [ 7 ] Xiao-ke Zheng, Li Zhang, Wei-wei Wang, et al. Anti-diabetic activity and potential mechanism of total avonoids of *Selaginella tamariscina* ( Beauv. ) Spring in rats induced by high fat diet and low dose STZ [ J ]. J Ethnopharmacol, 2011, 137:662.
- [ 8 ] 郑晓珂,侯庆伟,李民,等. 卷柏总黄酮提取工艺研究 [ J ]. 中国新药杂志, 2011, 20(16):1509.
- [ 9 ] Na M, Kim KA, Oh H, et al. Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activity of amentoflavone and its cellular effect on tyrosine phosphorylation of insulin receptors [ J ]. Biol Pharm Bull, 2007,30(2):379.
- [ 10 ] Johnson T O, Ermolieff J, Jirousek M R. Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors for diabetes [ J ]. Nat Rev Drug Discov, 2002,1(9):696.
- [ 11 ] Asante-Appiah E, Kennedy B P. Protein tyrosine phosphatases: the quest for negative regulators of insulin action [ J ]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2003,284 (4):E663.
- [ 12 ] Ahmad F, Azevedo J L, Cortright R, et al. Alterations in skeletal muscle protein-tyrosine phosphatase activity and expression in insulin-resistant human obesity and diabetes [ J ]. J Clin Invest, 1997,100(2):449.
- [ 13 ] Kim J S, Kwon C S, Son K H. Inhibition of alpha-glucosidase and amylase by luteolin, a flavonoid [ J ]. Biosci Biotechnol Biochem, 2000, 64(11):2458.
- [ 14 ] Junod A, Lambert A E, Orci L, et al. Studies on the diabetogenic action of Streptozotocin [ J ]. Exp Biol Med, 1967,126(1):201.
- [ 15 ] 蒋升,谢自敬,张莉. 链脲佐菌素诱导 1 型糖尿病大鼠模型稳定性观察 [ J ]. 中国比较医学杂志, 2006,16 (1):16.
- [ 16 ] 郑楚,唐金良,杨冬业,等. 罗汉果总黄酮对实验性糖尿病大鼠的治疗作用 [ J ]. 中国实验方剂学杂志, 2011,17(22):194.
- [ 17 ] 周健,贾伟平. 应用口服葡萄糖耐量试验评估胰岛 B 细胞功能及胰岛素敏感性的研究进展 [ J ]. 上海医学, 2008,31(12):897.
- [ 18 ] 姜森. 黄连人参对药改善 2 型糖尿病胰岛素抵抗机制研究 [ D ]. 北京:北京中医药大学, 2006.

[ 责任编辑 聂淑琴 ]