

辛开苦降法颗粒剂对 KKay2 型糖尿病小鼠胰岛素敏感性的影响

柳红芳*, 胡照娟, 张艳红, 郭会霞

(北京中医药大学东直门医院内分泌科, 北京 100700)

[摘要] 目的:运用转基因 Kkay2 型糖尿病小鼠为模型,观察用辛开苦降法传统煎剂(辛开苦降第 1 组)、辛开苦降法颗粒剂(辛开苦降第 2 组)干预对 Kkay 2 型糖尿病小鼠胰岛素敏感性及其血脂的疗效。**方法:**10 周龄雄性初发 2 型糖尿病 KKay 小鼠 36 只按血糖值随机分为 4 组:模型组、罗格列酮组($0.67 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)、辛开苦降煎剂组($8.7 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)、辛开苦降颗粒剂($8.7 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)。每天灌胃给药 1 次,4 周后测定血糖、空腹血糖、胰岛素、血脂,计算胰岛素敏感指数。**结果:**给药 4 周后,与正常组相比,模型组胰岛素敏感指数明显降低($P < 0.01$),空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇等明显升高。辛开苦降煎剂、辛开苦降颗粒剂与模型组相比,胰岛素敏感指数高于模型组($P < 0.01$),空腹血糖值低于模型组($P < 0.01$);甘油三酯、总胆固醇均低于模型组,辛开苦降传统煎剂和辛开苦降法颗粒剂之间并无差异。**结论:**辛开苦降法可改善初发 2 型糖尿病 KKay 小鼠的胰岛素抵抗,增加胰岛素的敏感性从而改善血糖水平,并能降低血脂水平,且煎剂和颗粒剂疗效相当。

[关键词] 辛开苦降法; KKay2 型糖尿病小鼠; 胰岛素敏感性; 血糖; 血脂

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)23-0233-05

[收稿日期] 20120424 (014)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81072735);北京中医药大学自主创新项目(2009JYB22-JS077);首都特色基金项目(Z111107058811058)

[通讯作者] *柳红芳,博士后,主任医师,教授,博士生导师,从事糖尿病及其并发症的研究, Tel:010-84013243, E-mail:lhfdtoctou@sohu.com

样硬化呈负相关^[7]。动脉粥样硬化斑块不仅含有脂质,还有大量的炎性细胞。本实验中,在动脉粥样硬化斑块内也发现有大量的炎性细胞,而且动脉粥样硬化斑块的严重程度与血清 TC、TG、LDL-C 水平一致,即模型对照组血脂水平最高,动脉粥样硬化斑块最明显;降脂 II 制剂各剂量组能显著降低模型兔血中 TC、TG、LDL 水平;升高模型兔血中 HDL 水平;显著降低模型兔血中 ET-1 水平,提高 NO 水平;动脉粥样硬化斑块也明显较小。结果表明,降脂 II 制剂不仅能防止家兔实验性高血脂血症的形成,而且能抑制动脉粥样硬化的形成。

[参考文献]

[1] 孙玉华,哈木拉提,徐磊,等. 降脂颗粒药效学研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(4):215.
[2] 郑楚,杨冬业,徐勤,等. 三七花总皂苷对动脉粥样硬化模型大鼠血脂及血液流变学影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(12):162

[3] 李仪奎. 中药药理实验方法学[M]. 2 版. 上海:上海科学技术出版社,2006:619.
[4] 张海燕,邬伟魁,贺娅,等. 中药对血管平滑肌细胞的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,21(17):273.
[5] Gouni-Berthold I, Sachinidis A. Possible non-classic intracellular and molecular mechanism of LDL cholesterol action contributing to the development and progression of atherosclerosis [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2004, 2(4):363.
[6] Vindis C, Escargueil-Blanc I, Uchida K, et al. Lipid oxidation products and oxidized low-density lipoproteins impair platelet-derived growth factor receptor activity in smooth muscle cells: implication in atherosclerosis [J]. Redox Rep, 2007, 12(1):96.
[7] Perez-Mendez O. High density lipoprotein (HDL). Atherapeutic objective in the atherosclerosis prevention [J]. Arch Cardiol Mex, 2004, 74(1):53.

[责任编辑 李玉洁]

Effect of Xinkai kujiang Formula Granules on Insulin Sensitivity in KKay Type 2 Diabetic Mice

LIU Hong-fang*, HU Zhao-juan, ZHANG Yan-hong, GUO Hui-xia

(Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

[Abstract] Objective: Using genetically modified Kkay type 2 diabetic mice as the model, to observe the effect of Xinkaikujiang traditional decoction (XKKJ-group 1) and Xinkaikujiang Formula granules (XKKJ-group 2) for insulin sensitivity and blood lipids in KKay type 2 diabetic mice. **Method:** According to the blood sugar, thirty-six male KKay mice (10 weeks old) were randomly divided into 4 groups, including the model group, the rosiglitazone group ($0.67 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$), the XKKJ-group 1 and the XKKJ-group 2 ($8.7 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$). The control group was consisted of 9 C57BL/6J male mice (10 weeks old). The treatment groups were administered orally once a day, and both the control group and model group were given 0.5% sodium carboxymethylcellulose (CMC) solution. After 4-week treatment, the random blood sugar, fasting blood sugar (FBG), serum insulin and blood lipids were determined, and the insulin sensitivity index was calculated. **Result:** After 4-week treatment, compared with the control group, the model group's ISI was significantly lowered ($P < 0.01$), FBG, triglyceride (TG) and total cholesterol (TC) were increased significantly ($P < 0.01$). Compared with the model group, ISI in XKKJ-group 1 and XKKJ-group 2 was significantly improved ($P < 0.01$), FBG significantly lowered ($P < 0.01$) TG and TC lowed. There were no difference between XKKJ-group 1 and XKKJ-group 2. **Conclusion:** The Chinese medicine of XKKJ could improve the insulin resistance in KKay type 2 diabetes mice, increase insulin sensitivity and reduce the blood sugar level, lipid levels. The efficacy is not related to the dosage form.

[Key words] Xinkaikujiang formula, KKay type 2 diabetes mice, insulin sensitivity, blood glucose, blood lipid.

随着人们生活方式的改变,糖尿病的发病率越来越高,已经成为世界范围内日益严重的公共健康问题。2007~2008年,中华医学会糖尿病学分会(CDS)组织的在全国进行的糖尿病的流行病学调查估计我国20岁以上的成年人糖尿病患病率为9.7%,中国成人糖尿病总数达9240万,其中90%以上为2型糖尿病(T2DM)^[1],胰岛素抵抗及胰岛功能受损是2型糖尿病发病的2个基本环节。T2DM合并肥胖或血脂异常属“痰浊”或“痰热互结”范畴。本课题在之前研究成果基础上提出:2型糖尿病具有郁、热、虚、损的病机发展演变规律,初发2型糖尿病“郁的阶段”由中焦气机升降失调导致。根据气机升降失调理论清泻肝郁胃热法可打破恶性循环“燥热”这一环节可治疗初发2型糖尿病,这种方法即为“辛开苦降”法^[2]。以往研究证明辛开苦降法能改善胰岛素抵抗^[3,5]。本实验旨在研究辛开苦降法不同剂型对KKay 2型糖尿病小鼠血糖、胰岛素水平、胰岛素敏感指数、血脂的影响,探讨辛开苦降法中药不同剂型改善胰岛素抵抗的作用。

1 材料

1.1 动物 2型糖尿病KKay;雄性小鼠36只,平均体重33~34mg,10周龄;雌性C57BL/6J小鼠9只,平均体重26~27mg,10周龄;均购自中国医学科学院协和动物研究所。KKay小鼠许可证号SCXK2009-0004, C57BL/6J小鼠许可证号SCXK2009-0007。单笼饲养于北京中医药大学东直门医院屏障级动物实验中心。

1.2 药品与试剂 罗格列酮(文迪雅),史克必成(天津)有限公司,批号10035213。辛开苦降方北柴胡 *Bupleurum chinense* D C.、黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi、黄连 *Coptis chinensis* Franch、清半夏 *Pinaellia ternate* Breit.、生姜 *Zingiber officinale* Roscoe、枳实 *Poncirus trifoliata* Raf.、大黄 *Rheum palmatum* L.组成,比例为7.5:4.5:4.5:4.5:3:1:1;中药饮片由东直门医院药房提供。胰岛素免疫试剂盒,北京北方生物技术研究所,批号20111120。

1.3 饲料 普通饲料:小鼠全价营养颗粒饲料;高能饲料:含10%猪油、10%蛋黄粉和10%葡萄糖

的 KKAY 小鼠专用高能量饲料,其能量为 $20.06 \text{ kJ} \cdot \text{g}^{-1}$;均由中国医学科学院协和动物研究所提供。

1.4 仪器 One-touch II-血糖仪(美国强生公司),DNHW2-电恒温水浴箱(北京市医疗设备总厂),LD52A 型离心机(北京京立离心机有限公司),xb6080-放免仪(西安核仪厂),7600 型全自动生化分析仪(日本日立公司)。

2 方法

2.1 模型制备 10 周龄 Kkay 雄性小鼠,全价营养饲料适应性喂养 1 周后予高能量饲料(全价营养颗粒饲料基础上加 10% 猪油、10% 蛋黄粉和 10% 葡萄糖),喂养 1 周,晨 8 点测随机血糖,血糖大于 $13.9 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 成模。10 周龄 C57BL/6J 雄性小鼠,小鼠全价营养饲料喂养 1 周,晨 8 点断尾法取血法测随机血糖,血糖水平在 $4.4 \sim 11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 为正常对照组。各组动物均自由进食饮水,饲养温度均为 $22 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 左右,湿度 60%。

2.2 分组 Kkay 小鼠随机分为 4 组,模型组(9 只)、罗格列酮组(9 只)、辛开苦降法传统煎剂组(辛开苦降第 1 组)(9 只)、辛开苦降法颗粒剂组(辛开苦降第 2 组)(9 只)。C57bl/6 小鼠为正常对照组(9 只)。

2.3 给药方法 各组小鼠给药剂量选用前期实验的有效剂量^[4],均从 2 型糖尿病成模第 2 天开始灌胃给药,共 4 周,每日 1 次,每周测小鼠体重,按体重调整药量,具体为:① 辛开苦降组传统煎剂组和辛开苦降法颗粒剂组,均相当于生药 $0.87 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;② 正常对照组,0.5% CMC 溶液 $10 \text{ mL}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。③ 模型组,0.5% CMC 溶液 $10 \text{ mL}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ④ 阳性药组,罗格列酮 $0.067 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

2.4 血糖 FPG 动物入组前、给药 4 周后,晨 8 时尾静脉取血测随机血糖;给药 4 周后动物禁食 12 h 状态下,晨 8 时尾静脉取血测空腹血糖。

2.5 血清胰岛素(FINS)检测 给药 4 周后摘眼球取血后,于 $37 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 水浴箱中静止 40 min,离心血清($3500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$)10 min;用放射免疫分析法(按药盒说明书步骤操作)。

2.6 胰岛素敏感指数(ISI)计算 $\text{ISI} = 1 / (\text{FPG} \cdot \text{FINS})^{-1}$,因其为非正态分布,故分析时取其自然对数即 $\text{ISI} = -\ln(\text{FPG} \cdot \text{FINS})^{-1}$ ^[7]。空腹血糖(FPG)单位 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,胰岛素(FINS)单位 $\mu\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

2.7 统计方法 用 SAS8.0 软件进行统计学处理,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料采用 *t* 检验,非正态分布

时采用非参数检验,计数资料采用卡方检验, $P < 0.05$ 为有统计意义。

3 结果

3.1 各组小鼠一般状况 入组约 2 周左右模型组及各给药组逐渐出现不同程度的反应迟钝,倦怠,行动呆滞等情况。以模型组最为明显,罗格列酮组相对较轻。正常对照组表现活跃,反应灵敏。

3.2 各组小鼠体重 入组前模型组小鼠与给药组小鼠体重无差异。4 周后 模型组小鼠与给药组小鼠体重均有增加,但辛开苦降法传统煎剂(辛开苦降第 1 组)、辛开苦降法颗粒剂组(辛开苦降第 2 组)两组体重增加较模型组少,其中辛开苦降法颗粒剂组差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 辛开苦降方对 KKAY 小鼠体重的影响($\bar{x} \pm s, n = 9$)

组别	剂量 / $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	入组时体重 / g	4 周后体重 / g
正常	-	26.71 ± 1.04	26.55 ± 0.93
模型	-	$34.30 \pm 4.69^{1)}$	$38.56 \pm 5.65^{1)}$
罗格列酮	0.67	$34.57 \pm 2.23^{1)}$	$38.03 \pm 3.47^{1)}$
辛开苦降煎剂	8.7	$33.25 \pm 2.19^{1)}$	$36.23 \pm 2.73^{1)}$
辛开苦降颗粒剂	8.7	$33.06 \pm 2.75^{1)}$	$34.38 \pm 2.40^{1,3)}$

注:与正常组相比¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比²⁾ $P < 0.01$,³⁾ $P < 0.05$ (表 2~4 同)。

3.3 各组小鼠血糖结果 入组前模型组小鼠正常组相比有统计学差异,与各给药组小鼠体重无差异。4 周后模型组小鼠血糖与正常组先比明显升高,差异有统计学意义。罗格列酮组与模型组相比,随机血糖值下降,差异有统计学意义。辛开苦降法传统煎剂、辛开苦降法颗粒剂组与模型组相比血糖均下降,但差异无统计学意义。辛开苦降法传统煎剂、辛开苦降法颗粒剂两组之间无差异。见表 2。

表 2 辛开苦降法对 KKAY 小鼠

组别	血糖的影响($\bar{x} \pm s, n = 9$)		$\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$
	剂量 / $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	入组时血糖	
正常	-	6.44 ± 2.24	9.15 ± 1.43
模型	-	$25.28 \pm 3.18^{1)}$	$29.49 \pm 2.57^{1)}$
罗格列酮	0.67	$25.90 \pm 4.52^{1)}$	$20.63 \pm 6.89^{1,2)}$
辛开苦降煎剂	8.7	$27.09 \pm 3.73^{1)}$	$27.38 \pm 1.99^{1)}$
辛开苦降颗粒剂	8.7	$26.27 \pm 3.02^{1)}$	$26.03 \pm 2.83^{1)}$

3.4 小鼠 FPG, FINS, ISI 的影响 4 周后模型组小鼠空腹血糖与正常组相比明显升高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。罗格列酮组与模型组相比,FPG

下降,差异有统计学意义($P < 0.01$)。辛开苦降法传统煎剂、辛开苦降法颗粒剂组与模型组相比血糖均下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。辛开苦降法传统煎剂、辛开苦降法颗粒剂两组之间无差异。4 周后模型组小鼠 ISI 与正常组先比明显下降,差异有统计学意义($P < 0.01$)。罗格列酮组与模型组相比,ISI 升高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。与模型组比,辛开苦降法传统煎剂、辛开苦降法颗粒剂组与模型组相比 ISI 均升高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。辛开苦降法传统煎剂、辛开苦降法颗粒剂两组之间无差异。见表 3。

3.5 对小鼠血清 TC, TG, HDL-C, LDL-C 的影响
给药 4 周后模型组小鼠 TC, TG, HDL-C, LDL-C 与正常组相比均明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。罗格列酮组与模型组相比,TC, TG, LDL-C 下降,差异有统计学意义(TG $P < 0.01$; TC, LDL-C $P < 0.05$),HDL-C 无差异。与模型组相比,辛开苦降法传统煎剂、辛开苦降法颗粒剂组 TC, TG, LDL-C 均下降,但统计学差异不明显。辛开苦降法传统煎剂、辛开苦降法颗粒剂两组之间 TC, TG, HDL-C, LDL-C 均无差异。见表 4。

4 讨论

初发 2 型糖尿病病因病机为饮食失节,寒温不适,中阳受损而生寒湿痰浊,脾为湿困。情志失调致心肝火旺,火乘土位,胃为热扰,木火遏于痰湿之中,不得疏泄,寒热错杂,从而形成中焦气机升降失调的病理状态。根据气机升降失调理论确定治疗初发 2 型糖尿病的方法为:调畅气机,调和寒热,温脾而清

心肝胃之热,使温而不耗胃阴,寒而不伤脾阳,互制互济使脾气升清,胃气下降、气机升降有序。从治法而言,当用“辛开苦降”法,属中医八法中“和解法”范畴。我们以往的研究表明此法对糖尿病大鼠的胰岛素抵抗有改善^[3,5]。辛开苦降方中药物为:柴胡,黄芩,清半夏,黄连,枳实,熟大黄,生姜。柴胡性味辛微苦,黄连、黄芩性味苦寒,三药共奏疏泄心、肝和胃郁热,苦寒沉降,清热燥湿之功为君药。半夏、生姜之辛热开泄湿浊,降逆和胃为臣药,熟大黄、枳实苦寒加强内泻阳明热结之力为佐制之品。其中以苦降立法者有黄芩、黄连、熟大黄、枳实,以辛开立法的有柴胡、半夏、生姜,诸药合用,共奏辛开苦降、调畅气机之功效,使脾升胃降,肝气调达,清浊复归其本位。

近年来越来越多的研究提示中药在治疗 2 型糖尿病、改善胰岛素抵抗方面有优势。例如马燕等对黄连相关中药复方治疗糖尿病及其并发症的研究进行分析整理,认为黄连相关复方治疗糖尿病及其并发症疗效显著,而且在使用剂量范围内其安全性有保障的^[7]。王春怡等^[8]观察黄芪葛根汤对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响,发现黄芪葛根汤对大鼠 IR 具有显著的改善作用,其机制可能与降低血浆瘦素(Leptin),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),增加脂肪组织中过氧化物酶体增生物激活受体- γ (PPAR- γ)mRNA 表达增加相关。张文^[9]用链脲佐菌素(STZ)建立糖尿病小鼠模型研究猴头菌粉提取物的降血糖活性,发现猴头菌粉多糖具有降血糖活性,且其提高糖耐量、保护脏器作用呈现一定的量效

表 3 辛开苦降法对 KKay 小鼠空腹血糖、胰岛素及胰岛素敏感指数的影响($\bar{x} \pm s, n = 9$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	FBS /mmol·L ⁻¹	胰岛素 /μg·L ⁻¹	ISI 自然对数
正常	-	7.07 ± 1.13	0.24 ± 0.09	-3.50 ± 0.45
模型	-	28.56 ± 5.47 ¹⁾	6.32 ± 2.39 ¹⁾	-8.27 ± 0.41 ¹⁾
罗格列酮	0.67	11.21 ± 2.95 ²⁾	4.24 ± 2.51 ^{1,3)}	-6.68 ± 0.80 ^{1,2)}
辛开苦降煎剂	8.7	19.41 ± 9.43 ^{1,3)}	3.77 ± 1.01 ^{1,3)}	-7.10 ± 0.47 ^{1,2)}
辛开苦降颗粒剂	8.7	20.93 ± 8.17 ^{1,3)}	3.15 ± 1.22 ^{1,2)}	-6.96 ± 0.72 ^{1,2)}

表 4 辛开苦降法对 KKay 小鼠 TC, TG, HDL-C, LDL-C 的影响($\bar{x} \pm s, n = 9$)

组别	给药剂量 /g·kg ⁻¹	TC	TG	HDL-C	LDL-C
正常	-	2.74 ± 0.37	0.79 ± 0.16	1.52 ± 0.19	0.20 ± 0.06
模型	-	6.55 ± 1.58 ¹⁾	3.49 ± 1.69 ¹⁾	3.60 ± 0.83 ¹⁾	0.49 ± 0.10 ¹⁾
罗格列酮	0.67	5.34 ± 1.28 ^{1,3)}	1.73 ± 0.85 ^{1,2)}	3.20 ± 0.83 ¹⁾	0.40 ± 0.07 ^{1,3)}
辛开苦降煎剂	8.7	6.55 ± 0.55 ¹⁾	2.44 ± 1.08 ¹⁾	3.82 ± 0.37 ¹⁾	0.48 ± 0.05 ¹⁾
辛开苦降颗粒剂	8.7	6.10 ± 1.25 ¹⁾	2.73 ± 1.01 ¹⁾	3.72 ± 0.82 ¹⁾	0.46 ± 0.09 ¹⁾

关系。我们以往的研究也表明辛开苦降法中药对糖尿病大鼠的胰岛素抵抗有改善^[3,5]。但同时使用不同剂型的中药对糖尿病胰岛素抵抗的研究并不多。

实验选用自发形成的 2 型糖尿病模型——转基因 Kkay 2 型糖尿病小鼠模型,这种模型发病是在遗传易感的基础上,过多的摄入高糖高脂饮食而诱发,与人类 2 型糖尿病发病原因一致,是一种国际公认的理想 2 型糖尿病动物模型。胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的主要发病机制,本次实验研究辛开苦降法及剂型对 2 型糖尿病胰岛素抵抗的影响。通过实验结果证实:

4 周后,模型组空腹血糖明显升高。罗格列酮组、辛开苦降法传统煎剂组、辛开苦降法颗粒剂组空腹血糖较模型组比均有下降,且差异有统计学意义。辛开苦降法传统煎剂组、辛开苦降法颗粒剂组随机血糖较模型组比均有下降,但差异无统计学意义,这可能与测随机血糖无法掌控小鼠进食相关。辛开苦降法传统煎剂组、辛开苦降法颗粒剂两组之间的空腹血糖、随机血糖均无统计学差异。

与模型组相比,辛开苦降法传统煎剂组、辛开苦降法颗粒剂组可明显增加 Kkay 2 型糖尿病小鼠的胰岛素敏感性,且差异有统计学意义。辛开苦降法传统煎剂组、辛开苦降法颗粒剂组胰岛素敏感性,两组之间相比,无统计学差异。

与模型组相比,辛开苦降法传统煎剂组、辛开苦降法颗粒剂组 TG,TC 均明显下降,HDL 有升高,LDL 有下降,但统计学差异不明显。提示辛开苦降法减轻胰岛素抵抗可能与降低 TG,TC 水平相关。辛开苦降法传统煎剂组、辛开苦降法颗粒剂组,两组之间相比,血脂指标均无统计学差异。

总而言之,辛开苦降法中药可改善转基因 Kkay 2 型糖尿病小鼠胰岛素抵抗,且配方颗粒剂型与传

统煎剂有同样效果。加强对中药配方颗粒剂的研究,扩大中药配方颗粒剂的使用范围,是中药走向世界的好途径。

[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 2010 年版[M]. 北京:北京大学医学出版社, 2011:1.
- [2] 柳红芳,全小林,朴信映. 肝胃郁热证在消渴病治疗中的辨识[J]. 中国中医基础医学杂志, 2002, 8(3):65.
- [3] 柳红芳,全小林,刘红星. 开郁清胃颗粒改善 OLETF 大鼠胰岛素抵抗机理的研究[J]. 北京中医药大学学报, 2009, 32(2):104.
- [4] 柳红芳,全小林,王庆国. 开郁清胃颗粒对链脲佐菌素诱发糖尿病大鼠降糖机理的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2002, 8(5):31.
- [5] 柳红芳,全小林,刘红星. 开郁清胃颗粒改善 OLETF 大鼠胰岛素抵抗机理的研究[J]. 北京中医药大学学报, 2009, 32(2):104.
- [6] 柳红芳,李洁,王倩. 2 型糖尿病胰岛素抵抗与中医辨证分型关系的临床研究[J]. 中国医学研究与临床, 2008, 6(6):5.
- [7] 马燕,袁月新,张俊梅,等. 黄连相关中药复方治疗糖尿病及其并发症的研究概况[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(12):272.
- [8] 王春怡,李卫民,高英. 黄芪葛根汤对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗及 PPAR- γ mRNA 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(5):152.
- [9] 张文,陈建伟,李祥,等. 猴头菌粉提取物对 2 型糖尿病小鼠降血糖作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(7):176.

[责任编辑 李玉洁]