

丹酚酸 B 改善 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢及胰岛素抵抗的实验研究

周才杰^{1,2}, 黄鸣清⁴, 陈长青³, 赖小平^{3*}, 邱书奇^{1,2*}

(1. 深圳市耳鼻咽喉研究所, 广东 深圳 518172; 2. 深圳市龙岗中心医院耳鼻咽喉科医院, 广东 深圳 518172; 3. 广州中医药大学, 广州 510006; 4. 福建中医药大学, 福州 350108)

[摘要] **目的:**观察丹酚酸 B 对实验性 2 型糖尿病大鼠血糖、血脂、肾功能、血清胰岛素水平以及胰岛素耐量和葡萄糖耐量的影响。**方法:**采用高糖高脂饲料喂养 1 个月加小剂量的链脲佐菌素(30 mg·kg⁻¹, ip)的方法建立实验性 2 型糖尿病大鼠模型,分为正常组、模型组、达美康组(26.7 mg·kg⁻¹)和丹酚酸 B 组(187 mg·kg⁻¹),连续 ig 4 周,测定空腹血糖,糖化血红蛋白、甘油三酯、总胆固醇、肌酐、尿素氮及血清胰岛素水平,计算胰岛素敏感指数,并采用胰岛素耐量和葡萄糖耐量等实验评价模型动物的胰岛素敏感性。**结果:**丹酚酸 B 和达美康均能显著降低实验性 2 型糖尿病大鼠的空腹血糖水平($P < 0.01$),降低血脂含量,改善肾功能($P < 0.05 \sim 0.01$),降低胰岛素和糖化血红蛋白水平($P < 0.05$),升高胰岛素敏感性($P < 0.01$),改善胰岛素耐量以及糖耐量异常,与模型组比较有显著性差异。**结论:**丹酚酸 B 对实验性 2 型糖尿病大鼠模型有降低血糖,调节血脂,保护肾脏,改善糖脂代谢紊乱及胰岛素抵抗的作用。

[关键词] 2 型糖尿病; 丹酚酸 B; 糖脂代谢; 胰岛素抵抗

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)13-0233-05

Salvianolic Acid B Improves Glucose and Lipid Metabolism and Insulin Resistance in Rat Models with Type 2 Diabetes

ZHOU Cai-jie^{1,2}, HUANG Ming-qing⁴, CHEN Chang-qing³, LAI Xiao-ping^{3*}, QIU Shu-qi^{1,2*}

(1. Shenzhen ENT Institute, Shenzhen 518172, China;

2. ENT Hospital of Shenzhen Longgang Central Hospital, Shenzhen 518172, China;

3. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510006, China;

4. Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350108, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effects of salvianolic acid B (Sal-B) on blood glucose, lipid, renal

[收稿日期] 20111017(010)

[第一作者] 周才杰,博士,从事中药新药临床与药理学研究,Tel:0755-28981811, E-mail:azhou828@163.com

[通讯作者] * 赖小平,研究员,博士生导师,Tel:020-39358045, E-mail: lxp88@gzhtcm.edu.cn

* 邱书奇,教授,主任医师,Tel:0755-28981811, E-mail: qiuqi66858@163.com

[8] Malone D T, Kearns C S, Chongue L, et al. Effect of social isolation on CB1 and D2 receptor and fatty acid amide hydrolase expression in rats [J]. Neuroscience, 2008, 152(1) :265.

[9] Ibi D, Takuma K, Koike H. Social isolation rearing-induced impairment of the hippocampal neurogenesis is associated with deficits in spatial memory and emotion-related behaviors in juvenile mice [J]. J Neurochem, 2008, 105(3) :921.

[10] Wei S H, Zhang H Y, Gao J, et al. Impact of social

isolation and resident intruder stress on aggressive behavior in the male rat [J]. Beural Regeneration Res, 2010, 15(5) :1175.

[11] ZHOU Mei, Natalia WEGE, GU Huakang, et al. Work and family stress is associated with menstrual disorders but not with fibrocystic changes: cross-sectional findings in Chinese working women [J]. J Occup Health, 2010 (10)7. [Epub ahead of print].

[责任编辑 聂淑琴]

function, insulin levels, as well as insulin and glucose tolerance in rat models with type 2 diabetes. **Method:** The rat type 2 diabetes model was established by feeding with high glucose and fat diets and intraperitoneally injecting with $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ STZ. The rats were divided into four groups: normal, model, diamicon ($26.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) and Sal-B ($187 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) group, corresponding drugs were orally administrated for four weeks. At the end of administration, blood samples were collected, and blood glucose, glycosylated hemoglobin (HbA1c), triglyceride, total cholesterol, creatinine, blood urea nitrogen, and insulin levels were detected. Then insulin sensitivity index was calculated. Insulin sensitivity of rats was evaluated by insulin and glucose tolerance tests. **Result:** Sal-B and diamicon not only significantly decreased fasting blood glucose and lipid, insulin and HbA1c levels ($P < 0.01$), but also improved renal function, insulin sensitivity, insulin and glucose tolerance, which were remarkably different from the model group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** Sal-B can lower blood glucose and lipid levels, protect kidney, ameliorate glucose and lipid disorders, and insulin resistance in rat models with type 2 diabetes.

[Key words] rat models of type 2 diabetes; salvianolic acid B; glucose and lipid metabolism; insulin resistance

丹参是我国传统医学中应用最早且最为广泛的药物之一,丹酚酸 B 是从丹参中提取的一类水溶性成分,具有很强的抗脂质过氧化和清除自由基作用。有关的临床及药理实验研究表明,丹酚酸 B 具有抗肝纤维化、抗动脉粥样硬化、改善脑部记忆功能障碍、影响 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性及抗肿瘤等药理作用,是一种有着广阔发展前景的中药提取物。在现有药品中,以丹酚酸 B 为主要成分的中药主要用于心脑血管疾病、肝病、肿瘤和抗病毒等方面,但将丹酚酸 B 用于 2 型糖尿病的治疗方面报道较少。本实验拟通过 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠模型,观察丹酚酸 B 对实验性 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢及胰岛素抵抗的影响,进一步探究其防治 2 型糖尿病的作用机制。

1 材料

1.1 动物 SD 大鼠 60 只,SPF 级,雄性,体重 $200 \sim 240 \text{ g}$,由广州中医药大学实验动物中心提供(合格证号 0043036),饲养室温度 $20 \sim 25 \text{ }^\circ\text{C}$,相对湿度 $55\% \pm 10\%$,12 h/12 h 光照/黑暗循环。给予标准饲料喂养,高压灭菌自来水饮用,24 h 自由摄取食物和饮水。动物适应性饲养一周后用于实验。

1.2 药品与试剂 丹参,由深圳一致药业股份有限公司提供,并经广州中医药大学中药学院赖小平教授鉴定为 *Salvia miltiorrhiza*。丹酚酸 B 对照品,由中国药品生物制品检定所提供(批号 111562-200906)。

丹酚酸 B 的制备参照王凤美、王秀丽等^[1-2]的制备方法并加以改进:取丹参细粉(80 目)100 g,加 8 倍量水 $60 \text{ }^\circ\text{C}$ 提取 2 次,每次 1.5 h,滤过,合并滤液,高速离心,上清液减压浓缩,定容至 25 mL 乙酸

乙酯萃取,萃取液减压蒸干,用适量水溶解后,以 $4 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 的流速通过 D-101 型大孔吸附树脂(药材:树脂 = 1:4),静置 30 min,用 6 倍药材量的蒸馏水洗涤,弃去水洗脱液,再以 6 倍药材量的 50% 乙醇洗脱,收集洗脱液, $60 \text{ }^\circ\text{C}$ 减压浓缩至无醇味,滤过,冷冻干燥,即得。HPLC 检测结果表明,丹酚酸 B 含量为 91.8%,实验时,以适量蒸馏水配制成所需给药浓度。

达美康,天津华津制药厂(批号 080813),链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)、柠檬酸、柠檬酸钠, Sigma 公司,胰岛素(Ins)放免试剂盒,北京科美东雅生物技术有限公司(批号 20090529),罗康全优越型血糖试纸(批号 510419),瑞士罗氏制药公司,诺和灵® N,诺和诺德(中国)制药有限公司,血尿素氮(BUN)试剂盒(批号 20090614)、肌酐(Cr)试剂盒(批号 20090614)、糖化血红蛋白试剂盒,南京建成生物工程研究所,甘油三酯(TG)试剂盒(批号 2009010063)、总胆固醇(TC)试剂盒(批号 200901001),温州东欧津玛生物科技有限公司。

2 方法

2.1 造模 随机选取 8 只大鼠为正常对照组,喂以普通饲料。其余大鼠喂以高糖高脂饲料(含 2% 胆固醇,0.25% 牛胆酸钠,10% 猪油,10% 蛋黄粉,10% 蔗糖,67.5% 基础饲料),饲养 1 个月后,禁食 12 h,按 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量一次性 ip STZ 溶液造模。造模 3 d 后,各组动物禁食过夜,尾静脉取血测空腹血糖(FBG),以 $\text{FBG} \geq 11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 为 2 型糖尿病模型的建立标准^[3]。

2.2 分组及给药 将造模成功的大鼠分为 3 个组:

模型组、达美康组 ($26.7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)、丹酚酸 B 组 ($187 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 每组各 12 只, 组间及组内动物分别作标记。除正常对照组及模型组以蒸馏水 ig, 其余各组均以相应的药物 ig, 每天 1 次, 连续给药 4 周。给药期间, 模型组及各给药组仍继续给予高糖高脂饲料。

2.3 葡萄糖耐量及胰岛素耐量实验 于给药第 21 天, 动物禁食 3 h, 采 0 min 血后, 灌服葡萄糖溶液 $2.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 于 ig 后 30 min, 1, 2 h 分别测定血糖。于给药第 25 天, 未禁食状态下取血测定 0 min 血糖值, 立即皮下注射诺和灵 (40 倍生理盐水稀释) $0.5 \text{ u} \cdot \text{kg}^{-1}$, 分别于注射后 40, 80, 120 min 测定血糖。

2.4 样本的采集及处理 分别于给药前及给药 4 周后, 禁食 12 h, 测量各组体重, 并且尾静脉取血, 采用血糖试纸测定各组动物的空腹血糖值。末次给药后, 将动物以 1% 的戊巴比妥钠腹腔注射麻醉, 腹主动脉取血, $3\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 分离血清或血浆, 测定各组的血清 TC, TG, BUN, Cr, 空腹胰岛素 (FIns) 水平, 血浆糖化血红蛋白, 并计算胰岛素敏感指数 $[\text{ISI} = 1/(\text{FBG} \times \text{FIns})]^{[4]}$, 因其呈非正态分布, 分析时取其自然对数值。

表 1 各组大鼠治疗 4 周后体重、血糖比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 $/\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	<i>n</i>	体重/g		FBG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	
			给药前	给药后	给药前	给药后
正常	-	8	313.0 ± 27.2	370.5 ± 26.6	3.30 ± 0.41	4.84 ± 0.61
模型	-	10	$279.6 \pm 29.6^{2)}$	$262.1 \pm 37.9^{2)}$	$27.45 \pm 7.13^{2)}$	$27.83 \pm 3.90^{2)}$
达美康	26.7	10	278.7 ± 19.6	276.3 ± 29.1	26.23 ± 4.15	$22.49 \pm 6.29^{3)}$
丹酚酸 B	187	10	284.0 ± 32.7	284.6 ± 33.8	27.44 ± 3.46	$19.89 \pm 5.34^{4)}$

注: 与空白组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ (表 2~4 同)。

3.3 丹酚酸 B 对 2 型糖尿病大鼠血脂及肾功能的影响 造模后, 模型组及各治疗组大鼠 TG, TC, BUN, Cr 均显著升高, 与空白组比较, 差别有统计学意义 ($P < 0.01 \sim P < 0.05$)。治疗后, 丹酚酸 B 组各指标均显著降低, 与模型组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01 \sim P < 0.05$)。见表 2。

3.4 丹酚酸 B 对 2 型糖尿病大鼠糖化血红蛋白及

2.5 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件, 各组数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用单因素方差分析, 同一组前后比较用配对比较的 *t* 检验, 以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 动物一般情况 注射 STZ 后, 模型大鼠毛色枯燥松散, 无光泽, 自发活动减少, 对外界刺激性的敏感性下降, 大便较正常组动物稀溏, 明显出现多尿, 多饮, 多食症状。各治疗组大鼠给药后三多症状均有一定程度改善, 毛色较造模组润泽, 自发活动增多, 对外界的刺激较敏感。饲养过程中除正常组外, 每组各有两只动物死亡。

3.2 对 2 型糖尿病大鼠体重及血糖的影响 造模后, 模型组及各治疗组大鼠体重均减轻, 与空白组比较, 差别有统计学意义 ($P < 0.01$)。丹酚酸 B 和达美康均能在一定程度上抑制大鼠体重减轻的趋势, 但与与模型组比较, 差别无统计学意义。造模后, 模型组及各治疗组大鼠血糖与空白组比较均显著升高, 差别有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗后, 丹酚酸 B 和达美康组大鼠血糖与模型组比较均显著降低, 差别有统计学意义 ($P < 0.01 \sim P < 0.05$)。见表 1。

血清胰岛素水平的影响 造模后, 模型组大鼠糖化血红蛋白水平升高 ($P < 0.05$), 模型组及各治疗组大鼠空腹胰岛素血清水平升高, 但无统计学差异。治疗后, 达美康及丹酚酸 B 组大鼠糖化血红蛋白水平降低, 与模型组比较有显著差异 ($P < 0.05$), 丹酚酸 B 组大鼠胰岛素敏感指数明显下降, 与模型组比较, 有显著统计学差异 ($P < 0.01$)。见表 3。

表 2 各组大鼠治疗 4 周后 TG, TC, BUN, Cr 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	<i>n</i>	TG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	TC/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	BUN/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	Cr/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
正常	-	8	1.41 ± 0.15	1.50 ± 0.12	7.52 ± 0.36	69.35 ± 7.78
模型	-	10	$2.78 \pm 0.64^{2)}$	$3.35 \pm 0.68^{2)}$	$12.16 \pm 2.23^{2)}$	$146.6 \pm 18.6^{2)}$
达美康	26.7	10	2.30 ± 0.47	2.82 ± 0.82	11.32 ± 1.84	133.6 ± 26.3
丹酚酸 B	187	10	$2.21 \pm 0.81^{3)}$	$2.36 \pm 0.82^{4)}$	$9.83 \pm 1.69^{4)}$	$123.2 \pm 8.2^{3)}$

表 3 各组大鼠治疗 4 周后糖化血红蛋白、胰岛素及胰岛素敏感指数结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	<i>n</i>	HbA1c/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	FIns/ $\text{mU} \cdot \text{L}^{-1}$	ISI
正常	-	8	15.22 ± 0.92	13.64 ± 1.61	-6.82 ± 0.38
模型	-	10	29.04 ± 14.46 ¹⁾	20.53 ± 5.79 ²⁾	-8.23 ± 0.52 ²⁾
达美康	26.7	10	16.08 ± 10.45 ³⁾	16.94 ± 7.55	-7.85 ± 0.43
丹酚酸 B	187	10	16.11 ± 8.82 ³⁾	16.08 ± 7.39 ³⁾	-7.51 ± 0.85 ⁴⁾

3.5 丹酚酸 B 对 2 型糖尿病大鼠胰岛素耐量及糖耐量的影响 在胰岛素耐量试验中,大鼠皮下注射胰岛素后,血糖开始下降,不同给药组大鼠血糖达到最低值时间各有不同。表 4 结果显示:注射胰岛素 40 min 时,正常大鼠、丹酚酸 B 组动物的血糖值降到最低,而模型组、达美康组血糖则在 80 min 时才达到最低值,提示正常组、丹酚酸 B 组大鼠较模型组与达美康组大鼠对外源性胰岛素的敏感性大,丹酚酸 B 能增强糖尿病大鼠对外源性胰岛素的敏感

性。在糖耐量试验中,大鼠灌服一定剂量的葡萄糖后,血糖开始上升,不同给药组大鼠血糖达到峰值时间不同:正常组、达美康给药组、丹酚酸 B 组大鼠血糖出现峰值的时间为 30 min,随后血糖开始下降,而模型组大鼠血糖持续提高,在 60 min 时达到高峰,随后才开始下降,提示模型组大鼠糖耐量比正常组及给药组差,丹酚酸 B 能改善糖尿病大鼠的胰岛素耐量和糖耐量、改善糖代谢。见表 4。

表 4 丹酚酸 B 对 2 型糖尿病大鼠胰岛素耐量和糖耐量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	<i>n</i>	胰岛素耐量		糖耐量	
			血糖谷值/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	出现时间/min	血糖峰值/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	出现时间/min
正常	-	8	3.13 ± 0.75	40	7.53 ± 0.57	30
模型	-	10	5.43 ± 2.87	80	31.45 ± 6.12	60
达美康	26.7	10	4.72 ± 2.76	80	28.86 ± 6.05	30
丹酚酸 B	187	10	4.65 ± 1.56	40	26.65 ± 5.13	30

4 讨论

2 型糖尿病是由于体内胰岛素的分泌相对不足而引发的一种糖脂代谢紊乱的慢性全身性疾病,各种并发症是导致糖尿病患者死亡和伤残的主要原因。糖尿病患者体内糖基化产物 HbA1c 产生明显增加,导致内皮功能失调以及血管损伤反应,内皮细胞黏附能力增强,成为糖尿病血管并发症的基础^[6-8]。高血糖状态还可直接造成肾脏的损伤或通过改变肾动脉血流动力学损害肾功能,导致肾小球基底膜增厚及系膜扩大等早期肾脏病理改变^[9-11]。

此外,2 型糖尿病还多伴有胰岛素抵抗状态。胰岛素抵抗(IR)主要表现为胰岛素的敏感性和反应性降低,是 2 型糖尿病的核心病机,也是多种心血管疾病的重要危险因素^[12]。胰岛素抵抗发生时,首先出现的是机体对葡萄糖摄取与利用的程度不等的减少,以及胰岛素对外周组织脂肪分解的抑制作用降低,以此导致糖脂代谢紊乱,这是冠心病、肾病等多种慢性并发症产生的主要原因^[13]。

判断机体有无胰岛素抵抗,必须准确测定胰岛素敏感性,高胰岛素正常血糖钳夹技术是目前国际

公认的检测胰岛素敏感性的方法,被认为是检测胰岛素抵抗的金标准。但由于其操作复杂,花费大而应用受限^[14]。在非糖尿病人群的流行病学调查研究中,空腹血浆胰岛素不失为简单实用的胰岛素抵抗(IR)指标。而在涉及 β 细胞功能差的(如糖尿病)人群时,则宜选择由胰岛素和血糖组成的复合指数,如胰岛素敏感指数等来评估胰岛素抵抗^[15]。另外,口服葡萄糖耐量及胰岛素耐量法也是检测 IR 的较为准确、简单、更符合生理性的方法,较适用于临床常规检测。

祖国医学多将 2 型糖尿病归于“消渴”的范畴,并认为其病机主要与气虚、血瘀等有关。丹参是我国传统的活血化瘀中药,在临床上有着广泛的应用。有研究表明,丹参可显著降低糖尿病大鼠缩小肾小球体积,减少尿白蛋白的排泄,具有较好的肾脏保护作用^[16]。丹酚酸 B 是从丹参中提取的水溶性有效成分。临床研究表明,丹酚酸 B 具有降低血脂,降低动脉硬化指数,抗心肌缺血,保护血管内皮,抑制血小板活化及抗脂质过氧化等作用。药理实验结果表明,丹酚酸 B 可明显减轻 ApoE 基因敲除小鼠糖

尿病动脉粥样硬化病变程度,维持血管壁弹性,并显著缩小动脉粥样硬化斑块面积,提示丹酚酸 B 对糖尿病动脉粥样硬化有一定防治作用^[17]。丹酚酸 B 还可显著抑制高糖刺激的人肾小球系膜细胞增殖,改善细胞内氧化还原状态,降低基质蛋白生成和沉积,发挥其肾脏保护作用,对糖尿病肾病的防治具有一定的积极作用^[18]。

本实验采用高糖高脂饮食加小剂量 STZ 的方法,成功建立了 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗模型。结果表明,丹酚酸 B 能显著降低 2 型糖尿病大鼠血脂、血糖和糖化血红蛋白的水平,改善肾功能,提高胰岛素敏感指数,改善胰岛素耐量及糖耐量,增强对外源性胰岛素的敏感性,改善糖脂代谢,提示丹酚酸 B 具有明显的防治 2 型糖尿病的作用。

[参考文献]

[1] 王美凤,陈军辉,李磊,等.高纯度丹酚酸 B 的制备工艺研究[J].时珍国医国药,2005,16(6):476.

[2] 王秀丽,赵保胜.复方丹参注射液 II 中丹酚酸 B 在大鼠体内的 HPLC 测定[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(2):110.

[3] 郭啸华,刘志红,李恒,等.实验性 2 型糖尿病大鼠模型的建立[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2008,9(4):351.

[4] 崔庆荣,安小平,康学东,等.黄金胶囊改善 2 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠胰岛素敏感性研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(5):150.

[5] 徐晓琨.糖尿病对人体的影响及早期干预[J].中国中医药杂志,2007,5(11):84.

[6] Duvall W L. Endothelial dysfunction and antioxidants [J]. Mt Sinai J Med,2005,72(2):71.

[7] Cipollone F, Iezzia, Fazia M, et al. The receptor RAGE as a progression factor amplifying arachidonate dependent inflammatory and proteolytic response in

human atherosclerotic plaques; role of glycemic control [J]. Circulation,2003,108(9):10702.

- [8] Zieman S, Kass D. Advanced glycation end product cross linking: pathophysiologic role and therapeutic target in cardiovascular disease [J]. Congest Heart Fail,2004,10(3):1442.
- [9] 方敬爱.科索亚联合益肾胶囊治疗老年糖尿病肾病 78 例疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2003,8(1):454.
- [10] 朱伟,张国民,丁志高,等.滋阴益气活血复方对糖尿病大鼠早期肾脏形态的影响 [J]. 湖南中医学院学报,2003,23(2):12.
- [11] 曾英,江涛,龙晓静.中医药防治早期糖尿病肾病研究近况 [J]. 山东中医药大学学报,2009,33(2):172.
- [12] Rader D J. Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus [J]. Am J Med,2007,120(3 Suppl 1):S12.
- [13] Sehlinger S, Scherbaum W A, Bornstein S R, et al. Molecular mechanisms of insulin resistance [J]. Diabet Med,2005,22(6):674.
- [14] 魏学娟,陈雪辉,翁孝刚,等.黄芪多糖对大鼠胰岛素敏感性的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(15):156.
- [15] 李光伟.个体胰岛素敏感性的临床评估出路在何方 [J]. 中华糖尿病杂志,2005,13:243.
- [16] 柳刚,关广聚,亓同钢,等.丹参对糖尿病大鼠肾脏的保护作用及其机制研究 [J]. 中西医结合学报,2005,3(6):459.
- [17] 顾立彦,王宇春,范英昌,等.丹酚酸 B 对 ApoE 小鼠糖尿病动脉粥样硬化治疗作用 [J]. 天津中医药,2009,26(5):420.
- [18] 罗培,谭正怀.丹酚酸 B 对高糖培养人肾小球系膜细胞的作用 [J]. 中国药理通讯,2007,24(3):39.

[责任编辑 聂淑琴]