

## 黄芪多糖对大鼠胰岛素抵抗的治疗作用

魏学娟, 翁孝刚\*, 张一平, 梁辉, 陈雪辉, 王涛  
(新乡医学院第一附属医院内分泌科, 河南 卫辉 453100)

**[摘要]** 目的: 观察不同剂量黄芪多糖对高脂饮食诱导的大鼠胰岛素抵抗的治疗作用及机制。方法: 将成年雄性 SD 大鼠随机分为正常对照组(NC 组, 12 只)和高脂模型组(HFM 组, 60 只)。模型建立成功后, 大鼠随机分组: 高脂对照组(HFC 组, 12 只)、吡格列酮组(Pio 组, 12 只)、黄芪多糖(APS)低、中、高剂量组(即 LAPS, MAPS, HAPS 组, 每组均 12 只), 分别给予生理盐水、 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  的 Pio 和  $200, 400, 800 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  的 APS 干预 8 周。随机选取各分组中的一半大鼠进行高胰岛素-正葡萄糖钳夹实验, 以稳态期的葡萄糖输注率(GIR)判定周围组织的胰岛素敏感性。同时测定另一半大鼠空腹血糖(FBG), 血浆胰岛素(FINS), 游离脂肪酸(FFA), 血浆脂连素(APN), 肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )的水平。结果: 与 NC 组比较, HFC 组大鼠血浆 FINS, FFA, TNF- $\alpha$  的水平显著升高( $P < 0.05$ ), 血浆 APN 水平和 GIR 显著降低( $P < 0.05$ ); 与 HFC 组比较, LAPS, MAPS 组相关指标显著改善( $P < 0.05$ )。结论: 适当剂量的黄芪多糖可以提高肥胖大鼠的胰岛素敏感性, 其机制可能与其降低血浆 TNF- $\alpha$ , FFA 水平和升高 APN 水平有关。

**[关键词]** 高胰岛素-正葡萄糖钳夹技术; 黄芪多糖; 脂联素; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 游离脂肪酸

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)11-0238-05

### Examination of Treatment with Astragalus Polysaccharides on Insulin Resistance in Rats

WEI Xue-juan, WENG Xiao-gang\*, ZHANG Yi-ping, LIANG Hui, CHEN Xue-hui, WANG Tao  
(Endocrinological Department of First Affiliated Hospital, Xinxiang Medical University, Weihui 453100, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the mechanisms by which APS ameliorates insulin resistance, we examined whether treatment with APS improves insulin sensitivity in insulin-resistant rats and whether this is associated with an increase of adiponectin and reduction of tumor necrosis alpha(TNF- $\alpha$ ) and free fatty acids(FFA) in serum. **Method:** Seventy male SD rats were randomly divided into two groups: normal control group(NC group,  $n = 12$ ) and high fat-diet-induced model group(HFM group,  $n = 60$ ). Rats in NC group were fed with ordinary diet while those in HFM group were fed with high fat diet for six weeks. Then the rats in HFM group were randomly divided into five groups: high fat-diet-induced control group(HFC group), pioglitazone group(Pio group), low APS group(Laps group), medium APS group(Maps group) and high APS group(Haps group), with 12 rats in each. Normal saline,  $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  pioglitazone and APS of different dosages ( $200, 400, 800 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) were lavaged respectively for eight weeks. Changes of fasting blood glucose(FBG), fasting insulin(FINS), adiponectin, TNF- $\alpha$  and FFA in one half rats of each group were routinely measured, meanwhile glucose infusion rate(GIR) of another half was evaluated by hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp technique. **Result:** Compared with those in NC group, the FFA, FINS and TNF- $\alpha$  of the rats in HFC group were significantly higher( $P < 0.05$ ), while adiponectin and GIR significantly lower( $P < 0.05$ ). Compared with those in HFC group, the above mentioned indexes in the low and medium APS groups

**[收稿日期]** 20101209(009)

**[基金项目]** 河南省科技厅项目(224630170)

**[第一作者]** 魏学娟, 主治医师, 硕士研究生, 研究方向: 中西医结合内分泌学, Tel: 13051357829, E-mail: 183445200@qq.com

**[通讯作者]** \* 翁孝刚, 教授, 博士, 硕士生导师, 研究方向: 代谢综合征, Tel: 0373-4402553, E-mail: wengxiaogang@yahoo.com.cn

were improved significantly ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** These results indicate that moderate APS can regulate part of the insulin signaling in insulin-resistant serum and that APS could be a potential insulin sensitizer for the treatment of insulin resistance.

[**Key words**] hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp technique; astragalus polysaccharides; adiponectin; tumor necrosis alpha; free fatty acids

胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是一种广泛存在的重要病理生理变化。众多研究表明, IR 是代谢综合征 (metabolic syndrome, MetS) 发病的重要环节之一, 与糖尿病、高血压、脂代谢异常、中心性肥胖等均有密切联系, 因而寻找一种切实有效改善 IR 的药物势在必行。黄芪多糖 (astragalus polysaccharides, APS) 是黄芪中最重要的天然有效成分, 是黄芪药理作用中起决定性因素的一类大分子化合物。近来的研究表明, APS 具有调节 2 型糖尿病血糖、血脂的代谢和改善 IR 的作用<sup>[1]</sup>, 但其具体机制尚有待探讨。高胰岛素-正葡萄糖钳夹技术<sup>[2]</sup>用于测定机体对胰岛素敏感性的定量分析, 近年来国外广泛应用于 IR 动物模型的实验研究, 但国内应用该技术甚少, 应用钳夹技术评价饮食诱导的大鼠 IR 程度和 APS 对其疗效未见有相关文献报道。本研究为准确地评价肥胖大鼠的 IR 程度, 我们采用该技术, 旨在通过观察不同剂量 APS 对 IR 的治疗效果及其对血浆脂联素 (adiponectin, APN)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis alpha, TNF- $\alpha$ ) 和游离脂肪酸 (FFA) 水平的影响, 探讨其改善 IR 的作用及机制。

## 1 材料

TJ-3A/W0109-1B 型微电脑数字式电子微量输液泵 (上海天呈科技有限公司), JF040000054 型拜安捷血糖仪 (德国拜耳公司)。APS (西安鸿生生物技术有限公司, 纯度 98%), 胰岛素注射液 [诺和灵 R (批号 RVG0010, 规格 10 mL  $\times$  400 U)], 吡格列酮 [(pioglitazone, Pio), 盐酸吡格列酮片, 批号 020608]。APN, TNF- $\alpha$ , FFA, FINS 试剂盒 (美国 Phoenix Biotech 公司, 批号分别为 AP0456, EK0526, E0612, F1596)。

## 2 方法

**2.1 饲料的配制** 普通饲料和高脂饲料均由新乡医学院实验动物中心提供。高脂饲料的配置: 78% 普通饲料 + 10% 熟牛油 + 10% 蛋黄粉 + 1% 胆固醇 + 1% 胆酸钠, 以质量计算。

**2.2 动物模型的建立及分组** 8 周龄雄性 SD 大鼠

(合格证号豫医动字第 6108035 号, 清洁级) 72 只, 体重 200 ~ 220 g, 购于郑州大学医学部实验动物中心。适应性喂养 1 周后随机分为正常对照组 (NC 组, 12 只) 和高脂模型组 (HFM 组, 60 只), 分别给予普通饲料和高脂饲料。动物模型建立成功 (6 周) 后, 将 HFM 组随机分组: 高脂对照组 (HFC 组)、吡格列酮组 (Pio 组)、低、中、高剂量 APS 组 (LAPS, MAPS, HAPS 组), 每组 12 只, 分别给予生理盐水、20  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  的 Pio 和 200, 400, 800  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  的 APS 灌胃。干预 8 周后, 随机选取各分组中的一半大鼠, 用于留取血标本, 测定空腹血糖 (FBG), 血浆胰岛素 (FINS), FFA, APN, TNF- $\alpha$ , 另一半大鼠采用高胰岛素-正葡萄糖钳夹技术测定葡萄糖输注率 (GIR)。

**2.3 指标测定方法** FBG 测定采用葡萄糖氧化酶法; 血浆 APN, TNF- $\alpha$ , FFA, FINS 均采用 Elisa 法。

**2.4 高胰岛素-正葡萄糖钳夹试验** 大鼠禁食 12 h, 10% 水合氯醛腹腔内麻醉, 显效后分离大鼠股动、静脉并插管。股静脉接两个微电脑数字式电子微量输液泵控制输液, 股动脉接肝素帽备查血糖和取血样。术后静置 40 ~ 60 min, 输注 10  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  胰岛素注射液。每 5 min 测 1 次血糖, 当血糖值低于 (5.0  $\pm$  0.5)  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  时, 开始以 4 ~ 6  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$  速度输注 20% 葡萄糖液, 根据血糖水平调整 GIR, 以保证血糖水平在 (5.0  $\pm$  0.5)  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。当连续 3 次血糖值均维持在 (5.0  $\pm$  0.5)  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  视为钳夹实验稳态形成, 观察 120 min 结束实验。

稳态下 GIR 计算: 将测定的稳态下 (60 ~ 20 min) GIR, 共 13 个葡萄糖输注率值求平均值, 单位  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 。稳态下血糖值 BG 计算: 将测定的稳态下 (60 ~ 120 min) BG, 共 13 个 BG 值求平均值, 单位  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

**2.5 统计学处理** 采用 SPSS 16.0 软件对结果进行统计分析, 以  $\bar{x} \pm s$  表示。两组间比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析及方差分析中均数的两两比较, 变量的相互关系采用多元相关分析,

$P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 3 结果

#### 3.1 肥胖大鼠模型观察

**3.1.1 一般情况** HFM 组大鼠较 NC 组活动减少, 毛发光亮, 体重增加, 并逐渐表现出腹型肥胖特征。实验期间各组摄食量未见显著差异。有 2 只大鼠死亡, 1 只死于药物干预过程中, 是药物灌胃不当所致, 另一只死于钳夹实验, 可能因为麻醉过深。

**3.1.2 大鼠体重的变化** 分组时, 2 组大鼠体重差

异无显著意义。高脂饲养 3 周末和 6 周末, 两组大鼠体重差异有显著意义 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ); 高脂饲养 6 周, HFM 组和 NC 组体重比  $> 120\%$ , 肥胖大鼠模型建立成功。见表 1。

**3.2 钳夹实验数据** 和 NC 组比较, HFC 组 GIR 显著降低 ( $P < 0.01$ ); 和 HFC 组比较, Pio 组、LAPS 组和 MAPS 组 GIR 显著升高 ( $P < 0.01$ ); 和 Pio 组比较, HAPS 组 GIR 显著降低 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 大鼠饲养 6 周后体重的变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

g

组别/体重	n	初始	第 3 周	第 6 周
NC	12	205.83 ± 9.71	313.33 ± 8.76	384.17 ± 11.58
HFM	60	205.83 ± 15.15	351.26 ± 19.83 <sup>2)</sup>	474.90 ± 20.07 <sup>1)</sup>

注: 与 NC 组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.05$ 。

表 2 各组大鼠血糖和葡萄糖输注率及其变异系数 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	n	BG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	平均 $\text{CV}_{\text{BG}}/\%$	GIR/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	平均 $\text{CV}_{\text{GIR}}/\%$
NC	-	6	5.02 ± 0.23	3.46 ± 0.7	23.49 ± 2.81	3.41 ± 0.66
HFC	-	6	5.00 ± 0.24	3.00 ± 0.94	13.15 ± 2.99 <sup>1)</sup>	2.84 ± 0.21
Pio	20	5	5.02 ± 0.27	3.40 ± 0.85	22.62 ± 2.87 <sup>2)</sup>	2.88 ± 0.50
LAPS	200	5	5.07 ± 0.33	2.2 ± 0.60	21.49 ± 3.16 <sup>2)</sup>	2.34 ± 0.71
MAPS	400	6	5.15 ± 0.36	4.07 ± 0.91	20.12 ± 4.56 <sup>2)</sup>	4.20 ± 0.73
HAPS	800	6	5.37 ± 0.38	3.67 ± 0.68	16.96 ± 4.44 <sup>3)</sup>	3.97 ± 0.84

注: 与 NC 组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ; 与 HFC 组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ; 与 Pio 组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ 。

**3.3 血浆学指标** 和 NC 组比较, HFC 组 FINS 显著升高 ( $P < 0.01$ ); 和 HFC 组比较, Pio, LAPS, MAPS 组 FINS 显著降低 ( $P < 0.01, P < 0.01, P < 0.05$ ); 和 Pio 组比较, HAPS 组 FINS 显著升高 ( $P < 0.05$ )。

和 NC 组比较, HFC 组 APN 显著降低 ( $P < 0.01$ ); 和 HFC 组比较, Pio, LAPS, MAPS, HAPS 组

APN 显著升高 ( $P < 0.01$ )。和 NC 组比较, HFC 组 TNF- $\alpha$  显著升高 ( $P < 0.01$ ); 和 HFC 组比较, Pio, MAPS 组 TNF- $\alpha$  显著降低  $P$  分别为  $P < 0.01, P < 0.05$ )。和 NC 组比较, HFC 组 FFA 显著升高 ( $P < 0.01$ ); 和 HFC 组比较, Pio, LAPS, MAPS 组 FFA 显著降低 ( $P < 0.01, P < 0.01, P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 APS 对 IR 大鼠相应指标变化的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	n	FBG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	FINS/ $\text{mU} \cdot \text{L}^{-1}$	APN/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	TNF- $\alpha$ / $\text{pg} \cdot \text{L}^{-1}$	FFA/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
NC	-	6	4.58 ± 0.32	19.16 ± 5.23	15.44 ± 2.68	12.49 ± 3.13	326.07 ± 44.21
HFC	-	6	5.4 ± 0.41	35.82 ± 8.25 <sup>1)</sup>	7.63 ± 1.32 <sup>1)</sup>	19.19 ± 3.25 <sup>1)</sup>	452.32 ± 38.09 <sup>1)</sup>
Pio	20	5	4.73 ± 0.47	21.63 ± 6.02 <sup>2)</sup>	13.63 ± 1.98 <sup>2)</sup>	14.20 ± 3.58 <sup>2)</sup>	353.62 ± 34.27 <sup>2)</sup>
LAPS	200	5	4.82 ± 0.31	23.54 ± 5.74 <sup>2)</sup>	12.80 ± 1.84 <sup>2)</sup>	16.87 ± 4.73	364.85 ± 37.20 <sup>2)</sup>
MAPS	400	6	4.96 ± 0.52	26.17 ± 6.39 <sup>3)</sup>	12.08 ± 2.13 <sup>2)</sup>	15.03 ± 2.43 <sup>3)</sup>	382.87 ± 45.52 <sup>3)</sup>
HAPS	800	6	5.18 ± 0.55	30.83 ± 9.25 <sup>4)</sup>	11.76 ± 2.26 <sup>2)</sup>	16.13 ± 2.99	405.13 ± 66.15

注: 与 NC 组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ; 与 HFC 组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$ , <sup>3)</sup>  $P < 0.05$ ; 与 Pio 组比较<sup>4)</sup>  $P < 0.05$ 。

**3.4 指标与钳夹实验 GIR 的相关分析** 血浆 APN 浓度和 FFA, FINS 呈显著负相关 [ $(R = -0.624, P < 0.01)$ ]; ( $R = -0.525, P < 0.01$ ), 和 GIR 呈显著正相关 ( $R = 0.840, P < 0.01$ ); 血浆 TNF- $\alpha$  浓度和 FFA

呈显著正相关 ( $R = -0.506, P < 0.01$ ), 和 GIR 呈显著负相关 ( $R = -0.356, P < 0.05$ )。

### 4 讨论

IR 是指机体对一定量胰岛素的生物学反应低

于预计正常水平的一种病理状态,是 MetS 的基础障碍,同时与肥胖关系密切<sup>[3]</sup>。IR 的发展过程中,脂肪细胞产生并分泌的脂肪细胞因子,如 APN, TNF- $\alpha$ , 白介素-6 (interleukin-6), 抵抗素 (resistin), 瘦素 (leptin) 等,在 MetS 的发生、发展过程中起着非常重要的作用<sup>[4]</sup>。APS 是从中药黄芪中提取的水溶性多糖成分。体外研究表明:APS 可以促进 3T3-L1 脂肪细胞的葡萄糖摄取及细胞分化,增加其过氧化物酶增殖物激活受体- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) mRNA 的表达,改善 IR<sup>[5-6]</sup>。动物研究表明:APS 可以提高糖尿病大鼠肾组织中胰岛素受体 (InsR)、胰岛素受体底物-1 (IRS-1)、磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3-K) 水平,改善胰岛素信号转导<sup>[7-8]</sup>;增加心肌、骨骼肌中葡萄糖转运体 4 (GluT4) 的表达和激活 AMP-激活的蛋白激酶 (AMPK),促进肌细胞对葡萄糖的摄取与利用<sup>[9-10]</sup>;减少高脂膳食动物糖原合成酶激酶 3 $\beta$  亚基 (GSK3 $\beta$ ) 的蛋白表达,增加机体胰岛素的敏感性<sup>[11]</sup>。本研究通过采用钳夹技术和观察 APS 对血浆脂肪细胞因子的影响,探讨其改善 IR 的效果及作用机制。

APN 是一种由脂肪细胞分泌的血浆蛋白,其浓度和胰岛素敏感性直接相关,和内脏或腹内肥胖呈负相关<sup>[12]</sup>。本研究结果亦显示:在高脂饮食的环境中,HFC 组大鼠血浆 APN 浓度较 NC 组显著降低,并伴有 FINS 和 FFA 水平显著升高 ( $P < 0.05$ )。而且,血浆 APN 浓度不仅与血浆 FINS、FFA 水平呈负相关,更与代表胰岛素敏感性的 GIR 水平呈正相关<sup>[13]</sup> ( $P < 0.05$ )。其机制可能为:① APN 浓度升高不仅可以抑制脂肪组织分泌 TNF- $\alpha$ ,而且可以抑制 TNF- $\alpha$  对胰岛素信号链的影响,改善 IR<sup>[14]</sup>。② APN 通过激活 PPAR- $\gamma$ , AMPK、以及 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38MAPK) 等,增强 FFA 的氧化和葡萄糖的利用<sup>[15-16]</sup>。③ 肥胖个体常伴有 FFA 升高<sup>[17]</sup>,而 FFA 升高可以导致机体产生 IR<sup>[18]</sup>。可能因为,FFA 可以抑制 APN 的分泌。另外,FFA 可以通过凋亡或坏死使胰岛  $\beta$  细胞死亡,使机体对 IR 的代偿作用明显下降。

TNF- $\alpha$  是引起脂肪组织 IR 的主要因素之一。在肥胖患者及肥胖动物模型中,血 TNF- $\alpha$  升高并存在高胰岛素血症和胰岛素敏感性降低<sup>[19]</sup>。本研究结果显示:HFC 组大鼠的血浆 TNF- $\alpha$  浓度较 NC 升高,并与 FFA, FINS 水平呈正相关 ( $P < 0.05$ ),和

GIR 呈负相关,即和胰岛素的敏感性呈负相关 ( $P < 0.05$ ),这和上述的报道相一致。肥胖个体血浆 TNF- $\alpha$  含量增加,其介导 IR 的主要途径为:① 抑制脂肪细胞分泌 APN。同时,可以下调脂肪细胞中其他多种重要的信号分子或蛋白表达,如 GLUT4, AMPK, p38MAPK 等<sup>[20]</sup>。② 抑制脂肪细胞中 InsR 和阻断 IRS-1,影响胰岛素受体后的信号转导;③ 增加激素敏感性脂蛋白脂酶的活性,促使脂肪细胞的脂肪分解增加,FFA 释放增多,间接导致 IR<sup>[18,21]</sup>。

本研究采用 APS 对肥胖大鼠进行 8 周的干预,结果显示,和 HFC 组比较,LAPS 组和 MAPS 组的血浆 FINS, FFA 水平显著降低,而 GIR 显著升高 ( $P < 0.05$ );和 Pio 组比较,上述指标无显著性差异。HAPS 组与 HFC 组相比,无显著差异,说明适当剂量的 APS 有一定的改善高胰岛素血症、调节血脂和增加胰岛素的敏感性的作用,并和 Pio 的治疗效果相当,提示 APS 在治疗 IR 方面有着一定的疗效和应用前景,有望成为新的中药类胰岛素增敏剂。同时,LAPS 组、MAPS 组和 HAPS 组血浆 APN 的水平较 HFC 组显著升高,MAPS 组血浆 TNF- $\alpha$  的水平则显著降低 ( $P < 0.05$ ),由此可以推断 APS 改善 IR,其机制可能是通过升高血浆 APN 的水平和降低血浆 TNF- $\alpha$ , FFA 的水平实现的,但仍需要从基因水平上进一步证实。另外,由于 APN, TNF- $\alpha$ , FFA 与其他细胞因子及信号分子之间存在复杂的网络调控关系,APS 改善 IR 的作用靶点及机制有待进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] Mao X Q, Yu F, Wang N, et al. Hypoglycemic effect of polysaccharide enriched extract of *Astragalus membranaceus* in diet induced insulin resistant C57BL/6J mice and its potential mechanism [J]. *Phytomedicine*, 2009, 16(5):416.
- [2] Muniyappa R, Lee S, Chen H, et al. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance *in vivo*: advantages limitations and appropriate usage [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 294: E15.
- [3] German A J, Hervera M, Hunter L, et al. Improvement in insulin resistance and reduction in plasma inflammatory adipokines after weight loss in obese dogs [J]. *Domest Anim Endocrinol*, 2009, 37(4):214.
- [4] Klötting N, Fasshauer M, Dietrich A, et al. Insulin-sensitive obesity [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*,

- 2010,299(3):E506.
- [ 5 ] 刘宏志,翁孝刚,杨献军,等. 黄芪多糖对体外培养大鼠脂肪细胞分泌脂联素及 IL-6 的影响[J]. 医学信息·手术学分册,2007,20(11):1009.
- [ 6 ] 刘毅,王文健,陈伟华,等. 黄芪多糖对 3T3-L1 前脂肪细胞增殖和分化的影响[J]. 中西医结合学报,2007,5(4):421.
- [ 7 ] 周云枫,吴勇,欧阳静萍. 黄芪多糖对 2 型糖尿病大鼠肾组织胰岛素信号转导的影响[J]. 武汉大学学报:医学版,2005,26(2):139.
- [ 8 ] 张敬芳,王光浩,黄芪多糖对糖尿病大鼠肾组织胰岛素受体及其底物-1 的影响[J]. 时珍国医国药,2007,18(10):2344.
- [ 9 ] Zou F, Mao X Q, Wang N, et al. Astragalus polysaccharides alleviates glucose toxicity and restores glucose homeostasis in diabetic states via activation of AMPK[J]. Acta Pharmacol Sin,2009,30(12):1607.
- [ 10 ] Liu M, Wu K, Mao X, et al. Astragalus polysaccharide improves insulin sensitivity in KKAY mice: regulation of PKB/GLUT4 signaling in skeletal muscle [ J ]. J Ethnopharmacol,2010,127(1):32.
- [ 11 ] 毛先晴,欧阳静萍. 黄芪多糖对饮食诱导小鼠肝脏胰岛素抵抗的预防作用[J]. 中国病理生理杂志,2007,23(11):2222.
- [ 12 ] Meilleur K G, Doumatey A, Huang H, et al. Circulating adiponectin is associated with obesity and serum lipids in West Africans [ J ]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(7):3517.
- [ 13 ] Li S, Shin H J, Ding E, et al. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta analysis [ J ]. JAMA, 2009, 302: 179.
- [ 14 ] Bastard J P, Maachi M, Lagathu C, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance[ J ]. Eur Cytokine Netw, 2006, 17: 4.
- [ 15 ] Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects[ J ]. Nature, 2003, 423: 762.
- [ 16 ] Civitarese A E, Jenkinson C P, Richardson D, et al. Adiponectin receptors gene expression and insulin sensitivity in non-diabetic Mexican Americans with or without a family history of type 2 diabetes [ J ]. Diabetologia, 2004, 47: 816.
- [ 17 ] Campos G, Fernández V, Fernández E, et al. Association of free fatty acids with the insulin-resistant state but not with central obesity in individuals from Venezuela [ J ]. Invest Clin, 2010, 51(1): 115.
- [ 18 ] Haus J M, Solomon T P, Marchetti C M, et al. Free fatty acid-induced hepatic insulin resistance is attenuated following lifestyle intervention in obese individuals with impaired glucose tolerance[ J ]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(1): 323.
- [ 19 ] Safranow K, Dziedziejko V, Rzeuski R, et al. Plasma concentrations of TNF-alpha and its soluble receptors sTNFR1 and sTNFR2 in patients with coronary artery disease[ J ]. Tissue Antigens, 2009, 74(5): 386.
- [ 20 ] Solomon S S, Odunusi O, Carrigan D, et al. TNF-alpha inhibits insulin action in liver and adipose tissue: A model of metabolic syndrome [ J ]. Horm Metab Res, 2010, 42(2): 115.
- [ 21 ] Ruan H, Lodish H F. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor-alpha[ J ]. Cytokine Growth Factor Rev, 2003, 14: 447.

[责任编辑 邹晓翠]