

内脂素在糖尿病大鼠肝组织的表达及其对肝糖代谢的作用*

张安星[#], 张 晗, 阳 琰, 高 琳[△], 廖 鑫, 杨孟雪
(遵义医学院附属医院内分泌科, 贵州遵义 563000)

[摘要] **目的** 检测糖尿病大鼠肝组织内脂素(visfatin)的表达,探讨内脂素在肝糖代谢的作用。**方法** 雄性SD大鼠,分为5组:正常对照组(NC组)、肥胖组(DIO组)、糖尿病组(DM组)、胰岛素治疗组(INS组)、二甲双胍治疗组(MET组)。检测大鼠空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、游离脂肪酸(FFA)、空腹胰岛素(Fins)水平;RT-PCR测定大鼠肝组织 visfatin、葡萄糖 6 磷酸酶(G-6-Pase)mRNA 的水平,Western blot 检测 visfatin、磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶- α (p-AMPK α)和腺苷酸活化蛋白激酶- α (AMPK α)蛋白表达量。**结果** DM组FBG较NC组、DIO组均显著升高($P<0.01$);INS组、MET组FBG较DM组显著下降($P<0.01$)。DIO组、DM组HOMA-IR均较NC组显著升高($P<0.01$);DM组HOMA-IR较DIO组显著升高($P<0.01$)。DIO组、DM组ISI均较NC显著降低($P<0.01$),DM组ISI较DIO组显著降低($P<0.01$)。DIO组TG较NC组显著升高($P<0.01$);INS组、MET组TG较DM组显著降低($P<0.05$),DM组、INS组、MET组TG、TC均较NC组升高($P<0.05$)。DM组、MET组、INS组FFA均较NC组明显升高($P<0.05$);DM组FFA较DIO组明显升高($P<0.05$)。DM组visfatin mRNA表达较NC组、DIO组显著升高($P<0.05$);INS组、MET组visfatin mRNA较DM组显著降低($P<0.01$)。DM组、MET、INS组G-6-Pase mRNA较DIO组显著升高($P<0.05$),MET组G-6-Pase mRNA较DM组显著降低($P<0.05$)。DM组、INS组、MET组visfatin蛋白表达较NC组显著升高($P<0.05$);DM组、MET组、INS组AMPK α 蛋白表达较NC组显著降低($P<0.05$),DM组AMPK α 蛋白表达较DIO组显著降低($P<0.05$);DIO组、DM组、INS组、MET组p-AMPK α 蛋白表达较NC组显著降低($P<0.01$)。**结论** 大鼠肝组织 visfatin 表达可能与肝糖脂代谢有关联,visfatin 可能未参与到二甲双胍激活 AMPK 降低血糖的机制中。

[关键词] 烟酰胺核糖基转移酶;糖尿病;SD大鼠;腺苷酸活化蛋白激酶

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)33-4615-03

The expression of visfatin in liver of diabetic rats and its relationship with type 2 diabetic*

Zhang Anxing[#], Zhang Han, Yang Yan, Gao Lin[△], Liao Xin, Yang Mengxue

(Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effects of visfatin in glucose metabolism by testing the expression of visfatin in liver of rats in different glucose metabolic statuses. **Methods** SD rats were randomly divided into five groups; normal control group (NC group), diet induce obesity group (DIO group), diabetes mellitus group (DM group), diabetes controlled by insulin group (INS group) and diabetes controlled by metformin group (MET group). Tested the data of blood glucose(FPG), triglyceride(TG), total cholesterol(TC), free fat acid(FFA), fasting insulin(Fins). The liver of rats was used to test visfatin, glucose-6-phosphatase(G-6-pase) mRNA by RT-PCR and visfatin, AMP-activated protein kinase- α (AMPK α), phosphor-AMP-activated protein kinase- α (p-AMPK α) protein by Western blot. **Results** FBG of group DM increased than group NC and DIO($P<0.01$);FBG of group INS and MET decreased than group DM($P<0.01$);HOMA-IR of group DIO and DM increased than group NC($P<0.01$);HOMA-IR of group DM increased than group DIO($P<0.01$). ISI of group DIO and DM decreased than group NC($P<0.01$);ISI of group DM decreased than group DIO($P<0.01$). TG of group DIO increased than group NC($P<0.01$). TG of group INS and MET decreased than group DM($P<0.05$). The level of TG and TC of group DM,INS and MET increased than group NC($P<0.05$). The level of serum FFA of group DM,INS and MET were significantly higher than group NC($P<0.05$);FFA of group DM increased than group DIO($P<0.05$). The expression of visfatin mRNA of group DM increased than group NC and DIO($P<0.05$);visfatin mRNA of group INS and MET decreased than group DM($P<0.01$). Group DM,INS and MET had a significantly higher level of G-6-Pase mRNA of than group DIO($P<0.05$);Group MET had a significantly lower level of G-6-Pase mRNA of than group DM($P<0.05$). The expression of visfatin protein of group DM,INS and MET increased than group NC($P<0.05$). The expression of AMPK α protein of group DM,INS and MET decreased than group NC($P<0.05$);AMPK α of group DM decreased than group DIO($P<0.05$). The expression of p-AMPK α protein of group DIO,DM,INS and MET decreased than group NC($P<0.01$). **Conclusion** The expression of visfatin in liver of SD rats might have something to do with insulin resistance and diabetes. We could't consider that visfatin can affect the pathway of metformin activated AMPK to decrease blood glucose.

[Key words] nicotinamide phosphoribosyltransferase;diabetes mellitus;SD rat;AMPK

糖尿病是全球普遍关注的严重影响人类健康的疾病,体内多种因素与糖尿病、肥胖、胰岛素抵抗这些病理状态相关,但目

* 基金项目:贵州省科技合作项目[黔科合区域合(2010)7004号];贵州省科技支撑计划项目社会发展攻关项目[黔科合SY字合(2013)3033号]。作者简介:张安星(1985-),主治医师,硕士,主要从事内分泌研究。# 现在无锡市第三人民医院工作。△ 通讯作者,E-mail:lgzycm@sina.com。

表 1 PCR 引物序列及产物长度

基因	上游引物	下游引物	长度(bp)
visfatin	TACTGTGGCGGAATTGCTCTAA	CCACAGACACAGGCACTGATGA	173
G-6-Pase	AACGTCTGTCTGTCCCGGATCTAC	ACCTCTGGAGGCTGGCATTG	133
β -actin	GGAGATTACTGCCCTGGCTCCTA	GACTCATCGTACTCCTGCTTGCTG	150

表 2 各组大鼠代谢指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	体质量(g)	内脂质量/ 体质量(%)	FBG (mmol/L)	FFA (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HOMA -IR	ISI
NC 组	10	408.60±44.11	2.17±0.54	4.40±1.05	375.50±163.75	0.24±0.09	1.11±0.32	2.01±0.74	0.030 0±0.010 0
DIO 组	12	619.00±29.55	4.29±1.05	5.11±0.57	479.42±151.71	1.13±0.48	1.59±0.41	5.61±2.23	0.010 0±0.005 0
DM 组	10	405.80±69.53	2.03±0.81	25.52±2.75	1 260.30±587.67	6.65±3.07	6.71±3.27	43.21±10.72	0.001 0±0.000 2
INS 组	9	468.45±33.31	3.61±1.02	6.04±1.57	727.44±280.41	2.72±1.34	1.89±0.32	—	—
MET 组	9	422.67±29.27	2.62±1.25	6.97±1.35	646.56±192.97	1.55±0.61	1.80±0.33	—	—

—:此项无数据。

前糖尿病发生、发展的确切机制并不完全清楚。有研究显示内脂素(visfatin)具有类胰岛素的作用,能调节血糖,在机体糖脂代谢中发挥重要作用^[1],但研究报道其在糖脂代谢及胰岛素抵抗中的作用并不一致。本研究通过建立糖尿病及肥胖大鼠动物模型,测定肝组织中 visfatin、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)的表达,探讨 visfatin 与葡萄糖 6 磷酸酶(G-6-Pase)、AMPK 的关系,将可能为糖尿病及胰岛素抵抗的防治提供理论依据。

1 材料与与方法

1.1 材料 清洁级雄性 SD 大鼠 70 只,体质量 180~220 g,由第三军医大学大坪医院野战外科研究所动物中心提供。高脂高糖饲料为在普通饲料中加 20% 的炼猪油、10% 的蛋黄、5% 的葡萄糖、2% 的胆固醇。胰岛素放免试剂盒(科美东雅公司),链脲佐菌素(STZ, sigma), Trizol Reagent、逆转录试剂盒、焦碳酸二乙酯(DEPC)、SYBR[®] GREEN PCR Master Mix;辣根过氧化物酶标记兔抗山羊、小鼠 IgG、RIPA 蛋白裂解液、BCA 蛋白浓度定量试剂盒、彩色预染 marker、ECL 显色试剂盒由碧云天生物有限公司提供;引物由宝生物公司合成,visfatin 抗体由 Biovision 公司提供;AMPK α 抗体、p-AMPK α 抗体均由 cell signaling 公司提供; β -actin 抗体由中杉金桥公司提供;盐酸二甲双胍(施贵宝公司),胰岛素注射液(万邦公司)。

1.2 方法

1.2.1 模型建立 适应性喂养 SD 大鼠 1 周后,分为正常对照组(NC 组)10 只、肥胖组(DIO 组)15 只、糖尿病组(DM 组)15 只、胰岛素治疗(INS 组)15 只、二甲双胍治疗组(MET 组)15 只。NC 组大鼠普通饲料喂养,其余大鼠用高脂高糖饲料喂养。DIO 组喂养 12 周,禁食 12 h 后称体质量,大于 NC 组大鼠平均体质量 20% 者为 DIO 成模,共成模 12 只。DM 组、INS 组、MET 组大鼠经喂养 8 周后禁食 12 h 后称质量,按 40 mg/kg 腹腔注射链脲佐菌素,1 周后测 FPG,2 次 FPG \geq 16.7 mmol/L 为糖尿病大鼠成模,共成模 10 只。NC 组、DIO 组腹腔注射 0.1 mmol/L 柠檬酸缓冲液。INS 组用低精蛋白锌胰岛素腹部皮下注射,使 FPG < 11.1 mmol/L,共有成模 9 只;二甲双胍 300 mg \cdot kg⁻¹ \cdot d⁻¹ 灌胃,控制 FPG < 11.1 mmol/L,共计成模 9 只。至 12 周全部大鼠禁食 12 h 后,腹腔注射 10% 水合氯醛麻醉后腹主动脉取血,血清测 FFA、TG、TC、Fins。

肝脏放入 -80 °C 冰箱保存;另取同一部位小块肝脏液氮速冻后移入 -80 °C 冰箱冻存。

1.2.2 血清生化指标检测 强生稳步倍加型血糖仪及相应配套试纸测定 FBG、FFA、TG、TC 用全自动生化分析仪检测,放射免疫法检测血清 Fins。胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = FBG \times Fins / 22.5。胰岛素敏感性指数(ISI) = 1 / (Fins \times FBG)。

1.2.3 RT-PCR 检测肝组织中 visfatin、G-6-Pase mRNA 的表达 用美国 BIO-RAD 公司 icycler 荧光定量 PCR 仪,按 TaKaRa 逆转录试剂盒说明将 RNA 逆转录为 cDNA。采用 15 μ L PCR 反应体系:iQ SYBR Green Supermix 7.5 μ L,模板混合液 0.5 μ L,cDNA template 3 μ L,DEPC 水 4 μ L。反应条件:95 °C 3 min;95 °C 10 s,退火温度 61.6 °C 30 s,循环 40 次。取 CT 平均值。引物序列见表 1。

1.2.4 Western blot 测定 visfatin、AMPK α 、p-AMPK α 的蛋白表达 肝脏组织 PBS 洗涤剪碎后加入 RIPA 裂解液,震碎、裂解,离心后取上清液。BCA 法测定蛋白浓度。100 °C、5 min 蛋白变性后上样电泳,转膜,封闭,加入 visfatin/AMPK α /p-AMPK α 一抗孵育过夜,次日加入二抗,孵育 1 h 显影,凝胶成像拍照并条带扫描。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 对数据进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间采用方差分析,偏态分布经秩次转换。正态分布数据用 Pearson 相关分析,非正态分布数据用 Spearman 相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠代谢指标比较 DIO 组、INS 组内脂质量/体质量较 NC 组明显升高,DM 组、MET 组内脂质量/体质量较 DIO 组显著降低($P < 0.01$),INS 组内脂质量/体质量较 DM 组显著升高($P < 0.01$),MET 组内脂质量/体质量较 INS 组显著下降($P < 0.05$)。DM 组 FBG 比 NC 组、DIO 组显著升高($P < 0.01$);INS 组、MET 组 FBG 比 DM 组明显降低($P < 0.01$)。DIO 组、DM 组 HOMA-IR 均较 NC 组明显升高,而 ISI 均显著降低($P < 0.01$);DM 组 HOMA-IR 较 DIO 组明显升高,ISI 明显降低($P < 0.01$)。DIO 组 TG 较 NC 组显著升高($P < 0.01$);DM 组、INS 组及 MET 组 TG、TC 均比 NC 组明

升高($P<0.05$);DM 组 TG 比 DIO 组明显升高($P<0.05$);MET 组、INS 组 TG 比 DM 组明显降低($P<0.05$)。DM 组、INS 组、MET 组 FFA 较 NC 组显著升高($P<0.05$);DM 组 FFA 较 DIO 组显著增高($P<0.05$),见表 2。

2.2 各组大鼠肝组织 visfatin、G-6-Pase mRNA 比较 DM 组 visfatin mRNA 较 NC 组、DIO 组均显著升高($P<0.05$),INS 组、MET 组 visfatin mRNA 均较 DM 组显著下降($P<0.01$)。DM 组、INS 组、MET 组 G-6-Pase mRNA 均较 DIO 组显著升高($P<0.05$),DIO 组 G-6-Pase mRNA 均较 NC 组显著降低($P<0.01$),MET 组 G-6-Pase mRNA 较 DM 组及 INS 组均显著降低($P<0.05$)。见表 3。

表 3 各组大鼠肝组织 visfatin、G-6-Pase mRNA 表达比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	visfatin	G-6-Pase
NC 组	5	65.41±28.73	131.57±31.46
DIO 组	5	116.23±57.66	35.12±7.65
DM 组	5	220.03±96.62	159.37±39.92
INS 组	5	40.32±10.52	194.50±59.87
MET 组	5	36.05±16.51	108.40±26.23

2.3 各组大鼠肝组织 visfatin、AMPK α 、p-AMPK α 蛋白表达比较 DM 组、INS 组、MET 组 visfatin 蛋白表达均较 NC 组明显升高($P<0.05$);DM 组、INS 组、MET 组 AMPK α 蛋白表达均较 NC 组显著降低($P<0.05$),DM 组 AMPK α 的蛋白表达较 DIO 组显著降低($P<0.05$)。DIO 组、DM 组、INS 组、MET 组 p-AMPK α 蛋白的表达较 NC 组显著降低($P<0.01$),见表 4、图 1。

表 4 各组大鼠肝组织 visfatin、AMPK α 、p-AMPK α 蛋白表达比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	visfatin	AMPK α	p-AMPK α
NC 组	5	0.38±0.18	1.19±0.22	0.83±0.08
DIO 组	5	0.60±0.22	0.94±0.14	0.43±0.03
DM 组	5	0.75±0.23	0.66±0.23	0.37±0.03
INS 组	5	0.69±0.08	0.89±0.20	0.39±0.04
MET 组	5	0.66±0.14	0.77±0.25	0.48±0.13

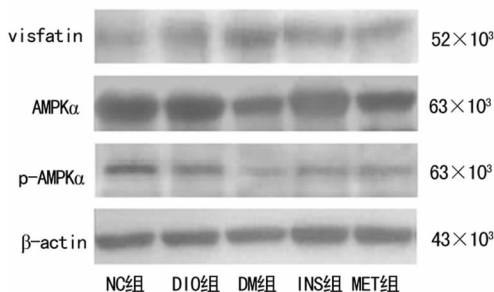


图 1 各组大鼠肝组织 visfatin、AMPK α 、p-AMPK α 蛋白表达

2.4 visfatin 表达与 G-6-Pase 表达相关性分析 NC 组 visfatin mRNA 与 G-6-Pase mRNA 表达呈正相关($r=1.000, P<0.01$),INS 组 visfatin 与 G-6-Pase mRNA 表达呈负相关

($r=-0.996, P=0.004$)

3 讨论

visfatin 高表达于人及动物的脂肪细胞、肝细胞、骨骼肌、肾脏及心脏等部位,研究认为其能够调节胰岛素分泌^[1],目前国内外关于 visfatin 在肝脏中的表达研究结果并不一致。研究表明 KKAY 小鼠随着糖尿病的发展,肝脏 visfatin mRNA 的表达有逐渐增高趋势^[1];高脂饲养大鼠 visfatin mRNA 的表达随时间的延长逐渐增高^[2],也有研究认为 2 型糖尿病患者肝脏 visfatin mRNA 表达较糖耐量正常者降低^[3]。在糖尿病小鼠模型中显示短期激活肝脏 AMPK 可使血糖降低^[4]。研究发现,激活 AMPK 可以降低肝糖代谢中两种关键酶磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶和 G-6-Pase 的表达^[5]。目前已经发现 AMPK 的活性可受多种脂肪因子调节,而 visfatin 对 AMPK 的调节作用尚不清楚,体外培养的大鼠脂肪细胞中,二十碳五烯酸能够通过激活 AMPK 通道而增加 visfatin 的表达与分泌^[6]。研究发现 visfatin 可能下调 AMPK 活性^[2],肥胖大鼠内脏脂肪 visfatin 蛋白表达和 AMPK 的活化负相关。

本研究建立起具有胰岛素抵抗与胰岛素分泌障碍的糖尿病大鼠模型,INS 组内脂质量较 DM 组明显增加,而 MET 组则明显低于 INS 组。DM 组、INS 组、MET 组 visfatin 蛋白表达较 NC 组显著升高,DM 组 visfatin mRNA 表达量较 NC 组及 DIO 组显著升高,可能是血糖的升高导致组织代偿性的分泌更多的 visfatin,胰岛素代谢通路被激活,而血糖降低对 visfatin 的表达起了负反馈调节作用,INS 组、MET 组 visfatin mRNA 的表达均较 DM 组显著下降,与 Chen 等^[4]的研究实验结果一致。AMPK 通道的激活被认为是二甲双胍发挥降糖作用的重要途径,MET 组 visfatin、AMPK α 、p-AMPK α 蛋白的表达与 INS 组无显著差异,visfatin 蛋白的表达与 AMPK α 、p-AMPK α 蛋白的表达并无明显相关性,提示二甲双胍激活 AMPK 降血糖的机制中并无 visfatin 的直接参与。

本实验中 DM 组 G-6-Pase mRNA 表达较 DIO 组明显升高,这与国内报道一致^[7],而 MET 组 G-6-Pase mRNA 较 DM 组、INS 组均明显降低,NC 组中 visfatin mRNA 与 G-6-Pase mRNA 的表达呈正相关,其因果关系及机制有待于更进一步的研究,G-6-Pase 或许参与了生理状态下 visfatin 调节机制。

综上所述,糖尿病大鼠肝组织 visfatin 的表达明显升高,可能与胰岛素抵抗及糖尿病发生有关,visfatin 可能激活了胰岛素受体而发挥降糖作用,但 visfatin 在糖尿病及胰岛素抵抗机制中具体作用如何,还有待于对其进行更深入的研究。

参考文献

[1] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics effects of insulin[J]. Science, 2005, 307(5708): 426-430.
 [2] 肖海涛,裴晓萌. 高脂饲料诱导的肥胖倾向和肥胖抵抗倾向大鼠内脏脂肪 visfatin 和 AMPK 表达及其相互关系[J]. 中国运动医学杂志, 2008, 27(2): 170-173.
 [3] Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, et al. Association of increased Visfatin/ PBEF/NAMPT circulating concentrations and gene expression levels in peripheral blood cells with lipid metabolism and fatty liver in human morbid obesity[J]. Nutr Metab Cardiovasc(下转第 4620 页)

根据波段可分为长波紫外线 (UVA)、UVB、短波紫外线 (UVC)。大量资料显示,UVB 是预防皮肤光老化的重点^[4]。所以,本实验选择 UVB 为主要波段的光源。本实验通过 UVB 辐射小鼠来构建皮肤损伤模型,并把小鼠背部脱毛区的皮肤取下做组织病理切片,进行病理学观察。模型组小鼠皮肤形态学变化明显,表皮细胞层增加,真皮层增厚,说明成功造模,同时也验证了长时间 UVB 辐射可诱导皮肤的老化。紫外线引起的效应不是单个因素,而是多个因素的综合。紫外线辐射,自由基增多,使构成细胞组织的糖类、脂类、蛋白质等大分子物质被氧化而受损,从而破坏细胞的结构和功能、组织构成,导致器官老化及病变。其中构成生物膜脂类成分中的多不饱和脂肪酸由于化学性质活跃,容易被自由基破坏而形成 MDA 等脂类过氧化物。因此,MDA 的量是皮肤内脂类受氧化损伤程度的标志,间接地反映出氧自由基的含量及细胞受损伤的程度^[6]。本实验中检测 MDA 的量,模型组比正常组极显著增高,沙棘总黄酮给药组比模型组极显著降低,说明沙棘总黄酮在防紫外线抗氧化的作用中效果好。SOD 是人体不可缺少的一类重要的清除氧自由基的生物活性蛋白质,起到抗衰老作用,即催化并消除超氧阴离子,在维护体内自由基产生和清除的平衡中起着重要作用,故 SOD 活性已成为抗衰老的重要指标^[8]。本实验中,沙棘总黄酮给药组 SOD 的活性极显著升高,说明沙棘总黄酮可提高 SOD 的活性,减少皮肤损伤,为今后阻止和解决 UVB 辐射诱导的皮肤老化问题提供了支撑。

人体中含量最丰富的胶原蛋白在皮肤组成成分中占有主导地位,可使皮肤维持张力和承受外界拉力,增加皮肤弹性和韧性,使皮肤充盈和丰满。胶原蛋白是惟一含羟脯氨酸较多的蛋白质,因此,测定胶原蛋白的量可通过羟脯氨酸的量来确定。本实验的检测结果表明,沙棘总黄酮给药组胶原蛋白的量比模型组极显著的升高,说明沙棘总黄酮对皮肤中胶原的合成和分泌具有促进作用。阳性对照组胶原蛋白的量最高,并产生了增生性瘢痕。增生性瘢痕与胶原的代谢失衡有关,瘢痕组织中胶原合成和降解都增加,但胶原合成超过降解,使其过度沉着,由此产生了瘢痕增生。

总之,沙棘总黄酮可防止氧化损伤,增强胶原蛋白的合成和分泌,抑制瘢痕增生,从而为其用于防紫外线损伤提供了有利的证据,但沙棘总黄酮用于防紫外线损伤的机制还需要进一步研究与探索。

参考文献

[1] 牛广财,朱丹,王军,等.沙棘酒清除自由基作用的研究

(上接第 4617 页)

Dis,2011,21(4):245-253.

[4] Chen MP,Chung FM,Chang DM,et al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B-Cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Clin Endocrinol Metab,2006,91(1):295-299.

[5] Dogru T,Sonmez A,Tasci I,et al. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance[J]. Diabetes Res Clin Pract,2007,76(1):24-29.

[J]. 中国食品学报,2010,10(1):36-41.

[2] 张立明,杨凤琴,袁本香,等.沙棘总黄酮对 4 种念珠菌的体外抑菌作用[J]. 中国医院药学杂志,2010,30(16):1355-1357.

[3] 杨云裳,张应鹏,李春雷,等.沙棘汁中总黄酮提取及纯化研究[J]. 时珍国医国药,2011,22(3):570-572.

[4] 谢久祥,林恭华,都玉蓉,等.青海沙棘不同部位总黄酮含量比较研究[J]. 天然产物研究与开发,2012,24(1):45-48.

[5] 孙天宇.沙棘叶黄酮的提取分离及降血脂作用小鼠试验的研究[D]. 大庆:黑龙江八一农垦大学,2012.

[6] 王新瑞,侯霄.沙棘黄酮对心血管系统的药理作用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2009,7(9):1085-1086.

[7] 焦岩.大果沙棘黄酮分离纯化及生物活性研究[D]. 哈尔滨:东北林业大学,2010.

[8] 刘瑜.大果沙棘黄酮对糖尿病小鼠生理功能的影响[D]. 哈尔滨:东北林业大学,2010.

[9] 金钟.沙棘叶黄酮提取物体内抗氧化活性、应用与护肝作用的研究[D]. 哈尔滨:东北农业大学,2014.

[10] 兰芝荟.镰形棘豆总黄酮防紫外线损伤作用及机制研究[D]. 兰州:兰州大学,2011.

[11] 李茂星,兰芝荟,何希瑞.镰形棘豆总黄酮防紫外线损伤作用研究[J]. 中药材,2011,34(3):93-97.

[12] 李建民,刘琦,王雪,等.杜仲提取物对小鼠皮肤光老化保护作用实验研究[J]. 中国美容医学,2012,21(4):584-586.

[13] 陈旭,王莹,鞠梅,等.皮肤光老化小鼠模型的构建[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2014,30(3):131-136.

[14] 马立文,赵宏伟,周炳荣,等.大豆低聚肽对波紫外线诱导的光老化小鼠皮肤的保护作用[J]. 中国皮肤性病杂志,2014,28(2):119-122.

[15] 刘肃.二甲氨基乙醇和复方氨基酸延缓大鼠皮肤老化的实验研究[D]. 广州:南方医科大学,2014.

[16] 周湘君,叶才果,杨广丽,等.丹酚酸 B 对小鼠皮肤光老化的保护效应[J]. 中国组织工程研究,2013,17(2):275-279.

(收稿日期:2015-07-08 修回日期:2015-08-16)

[6] Silvia L,Matilde B,Amelia M,et al. Eicosapentaenoic acid stimulates AMP-activated protein kinase and increases visfatin secretion in cultured murine adipocytes[J]. Clin Sci,2009,117(3):243-249.

[7] 董莹,刘伟.不同糖代谢状态下大鼠肝 X 受体的表达及其对肝糖代谢的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志,2011,27(2):148-151.

(收稿日期:2015-07-08 修回日期:2015-08-16)