

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.29.001

南苜蓿总皂苷改善 2 型糖尿病大鼠糖代谢的作用机制*

程 静, 宋红萍[△], 黄徐英, 刘 萍, 徐雅敏

(武汉市普爱医院药学部 430033)

[摘要] **目的** 探讨南苜蓿总皂苷(TSMP)对 2 型糖尿病(T2DM)大鼠糖代谢的作用及其可能的机制。**方法** 采用高脂加小剂量链脲佐菌素诱导 T2DM 大鼠模型,将大鼠分为对照组、模型组、二甲双胍组(0.2 g/kg)、TSMP 高剂量组(1.4 g/kg)、TSMP 低剂量组(0.7 g/kg),连续给药 4 周,末次给药后测定胰岛素抵抗指数(IRI)、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、肝糖原、白细胞介素(IL)-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、游离脂肪酸(FFA)、瘦素(Leptin)水平,以及丙酮酸激酶(PK)、己糖激酶(HK)、葡萄糖-6-磷酸酶(G-6-Pase)、果糖-1,6-二磷酸酶、葡萄糖激酶(GK)的活性;检测肝脏组织中 G-6-Pase、磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)蛋白的表达。**结果** 与模型组比较,给予高剂量(1.4 g/kg)TSMP 能降低 T2DM 大鼠 IRI、FBG、HbA1c、IL-1 β 、TNF- α 、FFA、Leptin 水平,升高肝糖原水平,提高 PK、HK、GK 的活性,降低 G-6-Pase、果糖-1,6-二磷酸酶的活性,并下调肝脏组织中 G-6-Pase、PEPCK 蛋白表达水平,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** TSMP 可以改善 T2DM 大鼠的糖代谢紊乱,可能与其促进葡萄糖的利用,减轻炎症反应和改善胰岛素抵抗有关。

[关键词] 南苜蓿总皂苷;糖尿病,2 型;抗炎;糖代谢;胰岛素抗药性

[中图分类号] R285.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)29-4033-03

The mechanism of total saponins from *Medicago polymorpha* on glycometabolism in type 2 diabetic rats*Cheng Jing, Song Hongping[△], Huang Xuying, Liu Ping, Xu Yamin

(Department of Pharmacy, Pu'ai Hospital of Wuhan City, Wuhan, Hubei 430033, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of total saponins from *Medicago polymorpha* (TSMP) on glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus (T2DM) rats and its possible mechanism. **Methods** T2DM rats were established by feeding with fat diets and intraperitoneally injecting with STZ 30 mg/kg. The rats were divided into control group, model group, metformin group (0.2 g/kg), TSMP high dose group (1.4 g/kg) and TSMP low dose group (0.7 g/kg), which were administrated for four weeks. At the end of administration, blood samples were collected to determine insulin resistance index (IRI), levels of fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), hepatic glycogen, interleukin (IL)-1 β , tumor necrosis factor (TNF)- α , free fatty acids (FFA) and Leptin, and activities of pyruvate kinase (PK), hexokinase (HK), glucose-6-phosphatase (G-6-Pase), fructose-1,6-bisphosphatase and glucokinase (GK). Western blot was used to detect the expression levels of G-6-Pase and phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) proteins. **Results** Compared with the model group, high dose (1.4 g/kg) TSMP decreased IRI, levels of FBG, HbA1c, IL-1 β , TNF- α , FFA and Leptin, and activities of G-6-Pase and fructose-1,6-bisphosphatase in T2DM rats ($P < 0.05$), while increased level of hepatic glycogen, and activities of PK, HK and GK ($P < 0.05$). Moreover, high dose (1.4 g/kg) TSMP down-regulated expression levels of G-6-Pase and PEPCK protein in liver tissues. **Conclusion** Chronic administration of TSMP can improved glucose homeostasis in T2DM rats, which might be related to promoting utilization of glucose, and alleviating inflammatory and insulin resistance.

[Key words] total saponins from *Medicago polymorpha*; diabetes mellitus, type 2; anti-inflammatory; glycometabolism; insulin resistance

随着社会经济的发展,人们的饮食结构发生改变,加之不健康的生活方式,我国糖尿病患病率迅速上升,糖尿病及其并发症已经成为严重的社会公共卫生问题。其中,2 型糖尿病(T2DM)患者所占比例达 90%~95%^[1]。目前广泛应用的口服降糖药有磺酰脲类、双胍类、噻唑烷二酮类、 α -糖苷酶抑制剂及胰升糖素样肽-1(GLP-1)类似物,但都有不同程度的不良反应^[2]。从中草药中寻找安全、有效、不良反应小、多靶点作用的替代品,已成为目前研究的热点。传统医学将糖尿病及其并发症归于“消渴”“消瘿”等范畴,认为其形成机制以阴虚为本,燥热为标,并有血瘀贯穿病程的始终^[3]。南苜蓿系豆科植物苜蓿属植物南苜蓿(*Medicago polymorpha* L.)的全草,味苦、平、无毒,具有清热解毒、利湿退黄、通淋排石的功效,主要用于治疗

黄疸、尿路结石、痔疮出血、肠炎等^[4]。糖尿病患者常食用苜蓿食品具有降血糖的作用,研究表明其有效成分主要为皂苷类、黄酮类、多糖类等^[5-6]。此外,本实验室前期预实验发现南苜蓿总皂苷(TSMP)对四氧嘧啶小鼠具有降糖作用,体外可促进 HepG2 细胞的葡萄糖消耗。本研究基于文献研究和本实验室前期研究结果,系统地探索 TSMP 防治 T2DM 的作用机制,为疾病防治提供新的科学依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 健康无特殊病原体(SPF)级雄性 SD 大鼠 70 只,体质量 180~220 g,由湖北省疾病预防控制中心提供[合格证号:SCXK(鄂)2008-0005]。高脂饲料由北京华阜康生

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81503146);武汉市卫生计生委中医药类重点课题资助项目(WZ15A01)。 作者简介:程静(1983-),主管药师,硕士,主要从事中药药理学研究。 [△] 通信作者, E-mail: Songhongping@126.com。

物科技股份有限公司提供。

1.1.2 实验药物 TSMP(中山市中健药物研究所有限公司, 含量 50%~60%, 批号:100828); 葡萄糖粉(重庆和平制药有限公司, 批号:140109); 胰岛素(江苏万邦生化医药有限公司, 批号:1405202); 盐酸二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司, 批号:1403113)。链脲佐菌素(STZ)(美国 Sigma 公司, 批号:S0130); 胰岛素试剂盒(德国西门子医学诊断公司, 批号:37037124); 糖化血红蛋白(HbA1c)(美国 Bio-Rad 公司实验室, 批号:64001873)。抗葡萄糖-6-磷酸酶(G-6-Pase)一抗(北京博奥森生物技术有限公司)、抗磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)一抗(美国 Abcam 公司)。白细胞介素(IL)-1、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司, 批号:AK0014SEP12001)。游离脂肪酸(FFA)、丙酮酸激酶(PK)、己糖激酶(HK)、葡萄糖激酶(GK)、瘦素(Leptin)、考马斯亮蓝试剂盒(南京建成生物工程研究所, 批号:20131009、20130916、20131106、20131120、20131022、20131129); G-6-Pase、果糖-1,6-二磷酸酶试剂盒(上海宝曼生物科技有限公司, 批号:20131210、20131128)。

1.1.3 实验仪器 拜安康血糖仪及试纸(拜耳医药保健有限公司), Bio-Rad D-10 型血液分析仪、电泳仪、转移电泳仪槽、蛋白电泳转膜装置、GelDoc2000 型凝胶成像分析系统(美国 Bio-Rad 公司)。

1.2 方法

1.2.1 TSMP 提取^[7] 取南苜蓿干燥全草, 粉碎, 50%乙醇提取 2 次, 合并提取液, 过滤, 滤液回收溶剂, 浓缩得浓缩液。将一次浓缩液加入大孔树脂(AB-8 型大孔树脂), 水-乙醇洗脱, 收集乙醇洗脱液, 回收乙醇, 得二次浓缩液。减压干燥, 过筛, 得总皂苷, 含量 50%~60%。

1.2.2 动物分组及处理^[8] 70 只雄性 SD 大鼠中, 挑选 10 只作为对照组, 始终饲以基础饲料; 其他大鼠给予高脂饲料喂养 4 周, 大鼠禁食不禁水 12 h 后, 按体质量腹腔注射 STZ 溶液 30 mg/kg, 72 h 后经尾静脉采血测空腹血糖(FBG), FBG>11.1 mmol/L 为糖尿病诊断标准。对照组腹腔注射同等体积的枸橼酸缓冲液。将成模的 T2DM 大鼠 40 只分为 TSMP 高剂量组(1.4 g/kg)、TSMP 低剂量组(0.7 g/kg)、二甲双胍组(0.2 g/kg)、模型组(等量 0.5%羧甲基纤维素钠), 各 10 只。此时

更换为正常饲料, 同时开始灌胃, 每天 1 次, 连续给药 4 周。期间每周测 1 次血糖。

1.2.3 指标检测

1.2.3.1 血液指标及肝糖原 给药结束后, 禁食 12~16 h, 乌拉坦(100 mg/kg)腹腔注射麻醉, 下腔静脉取血测定胰岛素抵抗指数(IRI)、FBG、HbA1c、IL-1 β 、TNF- α 、FFA 及 Leptin 水平。测定肝糖原水平。

1.2.3.2 糖代谢相关酶活性 处死大鼠后, 立即解剖分离取得肝脏, 在冰冷的生理盐水中漂洗, 除去血液, 剥掉结缔组织表面的脂肪。剪碎结缔组织, 用生理盐水反复洗涤至无血色为止, 再加生理盐水少许, 用组织匀浆器做成匀浆, 以 3 000 r/min 离心 10 min 后, 取上清液测定 PK、HK、GK、G-6-Pase 及果糖-1,6-二磷酸酶的活性。

1.2.3.3 肝脏组织中 G-6-Pase、PEPCK 蛋白的表达 采用试剂盒提供的方法, 冰上操作, 从肝脏组织中提取蛋白样品。然后以二喹啉甲酸(BCA)法测定各样品中蛋白质水平, -20℃保存。采用蛋白质印迹法(Western blot)分别检测蛋白样品中 G-6-Pase、PEPCK 蛋白的表达。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析, 各检验指标以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA), 组间两两比较采用 LSD-*t* 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠 IRI、FBG、HbA1c 及肝糖原水平比较 与对照组比较, 模型组大鼠的 IRI 及 FBG、HbA1c 水平明显升高($P < 0.05$)。治疗前, 各给药组与模型组大鼠的 FBG 水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 与模型组比较, TSMP 高剂量组和二甲双胍组大鼠的 IRI 及 FBG、HbA1c 水平均降低($P < 0.05$), TSMP 高、低剂量组和二甲双胍组大鼠的肝糖原水平均升高($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 各组大鼠 IL-1 β 、TNF- α 、FFA 及 Leptin 水平比较 与对照组比较, 模型组大鼠的 IL-1 β 、TNF- α 、FFA、Leptin 水平均明显升高($P < 0.05$)。治疗后, 与模型组比较, TSMP 高剂量组大鼠的 IL-1 β 、TNF- α 、FFA、Leptin 水平均明显降低($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 各组大鼠 IRI、FBG、HbA1c 及肝糖原水平比较($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	FBG(mmol/L)		IRI	HbA1c(g/L)	肝糖原(mg/g)
	治疗前	治疗后			
对照组	6.51±1.03	8.26±1.49	11.74±6.78	12.83±1.07	3.14±0.78
模型组	24.82±2.74*	23.60±3.11*	26.60±5.97*	20.50±0.72*	0.95±0.56*
TSMP 低剂量组	24.77±2.31	22.21±4.65	21.55±8.03	18.63±2.80	1.47±0.68#
TSMP 高剂量组	24.40±2.13	19.99±4.41#	16.93±8.75#	15.50±2.38#	1.82±0.24#
二甲双胍组	24.92±2.09	18.93±4.11#	14.64±3.42#	14.80±2.66#	1.78±0.40#

*: $P < 0.05$, 与对照组比较; #: $P < 0.05$, 与模型组比较

表 2 各组大鼠 IL-1 β 、TNF- α 、FFA 及 Leptin 水平比较($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-1 β (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)	FFA (mmol/L)	Leptin(ng/mL)
对照组	89.04±24.29	21.94±5.68	0.62±0.32	0.52±0.38
模型组	152.86±34.54*	36.31±7.82*	1.63±0.74*	1.41±0.55*
TSMP 低剂量组	128.38±25.87	33.13±6.95	1.27±0.7	1.31±0.61
TSMP 高剂量组	114.46±31.35#	27.71±7.15#	0.99±0.57#	0.89±0.53#
二甲双胍组	102.98±22.21#	25.69±5.53#	0.79±0.59#	0.82±0.54#

*: $P < 0.05$, 与对照组比较; #: $P < 0.05$, 与模型组比较

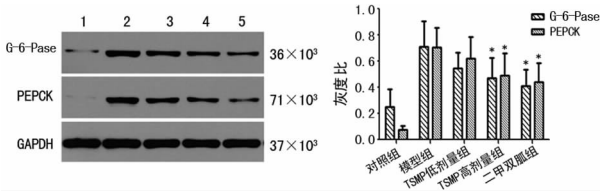
表 3 各组大鼠 PK、HK、G-6-Pase、果糖-1,6-二磷酸酶及 GK 活性比较 (n=10, $\bar{x} \pm s$)

组别	PK (U/mg prot)	HK (U/mg prot)	G-6-Pase (IU/mg prot)	果糖-1,6-二磷酸酶 (U/mg prot)	GK (U/g prot)
对照组	301.40±91.36	21.86±6.60	1.18±0.56	1.30±0.65	1.59±0.59
模型组	146.44±54.37*	9.32±5.14*	2.42±0.82*	2.60±0.94*	0.77±0.43*
TSMP 低剂量组	178.50±72.64	7.65±2.85	2.05±1.07	2.09±0.96	1.05±0.62
TSMP 高剂量组	228.78±100.14#	14.78±4.39#	1.68±0.73#	1.73±0.83#	1.37±0.76#
二甲双胍组	260.03±97.46#	17.68±6.92#	1.53±0.95#	1.67±0.93#	1.31±0.68#

*: P<0.05, 与对照组比较; #: P<0.05, 与模型组比较

2.3 各组大鼠 PK、HK、G-6-Pase、果糖-1,6-二磷酸酶及 GK 活性比较 与对照组比较,模型组大鼠的 PK、HK、GK 活性均下降 (P<0.05), G-6-Pase、果糖-1,6-二磷酸酶活性均上升 (P<0.05)。治疗后,与模型组比较,TSMP 高剂量组大鼠的 PK、HK、GK 活性均上升 (P<0.05), G-6-Pase、果糖-1,6-二磷酸酶活性均下降 (P<0.05), 见表 3。

2.4 各组大鼠肝脏组织中 G-6-Pase 与 PEPCK 蛋白表达 给药 4 周后,与模型组比较,TSMP 高剂量组大鼠 G-6-Pase 与 PEPCK 蛋白表达水平均降低 (P<0.05), 见图 1。



1: 对照组; 2: 模型组; 3: TSMP 低剂量组; 4: TSMP 高剂量组; 5: 二甲双胍组; *: P<0.05, 与模型组比较

图 1 Western blot 测定肝脏组织中 G-6-Pase 及 PEPCK 蛋白表达

3 讨论

本研究以高脂饲料喂养加 STZ 诱导 T2DM 大鼠模型, 观察 TSMP 的降血糖作用, 并探讨其可能的作用机制。实验结果提示, TSMP 干预后能有效地降低 T2DM 大鼠的 FBG、HbA1c 水平, 升高肝糖原水平, 增强葡萄糖在细胞内转化为糖原的储存形式而降低血糖。

T2DM 中大多存在胰岛素抵抗、FFA 升高及 Leptin 抵抗等, 导致或参与炎症反应, 进而影响肝脏、肌肉和脂肪细胞等胰岛素敏感细胞磷酸化, 使胰岛素信号转导受阻, 进而诱发胰岛素抵抗^[9]。FFA 是脂肪代谢的中间产物, 是机体主要的能量来源, 升高的 FFA 可以使胰岛素受体底物的丝氨酸残基磷酸化作用增强, 影响胰岛素介导的葡萄糖转运, 导致糖代谢障碍^[10]。Leptin 在脂肪细胞和胰岛素之间起负反馈的信号传递作用^[11]。炎症因子通过炎症信号通路中介的激活参与肝脏和肌肉组织对胰岛素敏感性的影响, 最终导致胰岛素的信号转导障碍, 从而产生胰岛素抵抗^[12]。实验发现模型组大鼠 IL-1 β 、FFA、TNF- α 及 Leptin 水平均明显升高, 而 TSMP 能有效降低 T2DM 大鼠的 IL-1 β 、FFA、TNF- α 、Leptin 水平及 IRI。TSMP 可能通过降低 FFA 水平, 调节胰岛素介导的葡萄糖转运, 改善糖代谢障碍; 还可能减轻炎症反应和降低 Leptin 水平, 从而缓解胰岛素抵抗作用。

肝脏通过血糖氧化分解、糖异生和肝糖原合成或分解对血液葡萄糖水平起到重要的调节作用。本实验对肝脏产生和消耗葡萄糖的关键酶进行研究。其中, HK 参与葡萄糖分解过程, PK 催化糖酵解, GK 参与葡萄糖代谢过程, 果糖-1,6-二磷酸酶参与糖异生途径, G-6-Pase 是催化葡萄糖-6-磷酸水解为葡萄糖的关键酶。糖尿病状态中这些酶活性失衡, HK、PK、GK 活性降低, G-6-Pase、果糖-1,6-二磷酸酶活性升高, 导致血糖升高^[13]。本实验结果显示, TSMP 使 T2DM 大鼠肝脏组织中 HK、PK、GK 活性升高, G-6-Pase、果糖-1,6-二磷酸酶活性下降, 降低血糖, 提示 TSMP 可以改善 T2DM 大鼠肝脏内糖代谢紊乱, 可能通过促进葡萄糖氧化代谢和抑制糖异生, 减少葡萄糖生成, 进而改善糖尿病。

胰岛素抵抗状态下, 糖代谢紊乱, 糖异生过度活跃, 导致大量肝糖输出, 血糖水平持续上升, 从而产生 T2DM。其中 G-6-Pase 和 PEPCK 是肝脏糖异生中两个关键的限速酶, 抑制它们的表达水平能有效阻止肝脏糖异生, 减少内源性葡萄糖生成, 这是其治疗 T2DM 的重要机制^[14]。本实验结果显示, TSMP 可降低 T2DM 大鼠肝脏糖异生限速酶 G-6-Pase 和 PEPCK 的蛋白表达水平, 抑制肝脏糖异生, 减少葡萄糖生成, 从而降低血糖。

综上所述, TSMP 可以改善 T2DM 大鼠的糖代谢紊乱状态, 其机制可能是促进肝细胞合成糖原, 促进葡萄糖的利用并减少葡萄糖的生成, 减轻炎症反应, 改善胰岛素抵抗, 从而达到对 T2DM 的治疗效应。

参考文献

- Wang W, Xie Z, Lin Y, et al. Association of inorganic arsenic exposure with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. J Epidemiol Community Health, 2014, 68(2): 176-184.
- Li D, Peng C, Xie X, et al. Antidiabetic effect of flavonoids from Malus toringoides (Rehd.) Hughes leaves in diabetic mice and rats[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 153(3): 561-567.
- 刘传芾. 玉液汤及其拆方对 2 型糖尿病大鼠影响的实验研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2016.
- 夏素银, 王成章. 紫花苜蓿生物活性与应用的研究现状[J]. 中国食物与营养, 2010, 16(2): 27-30.
- 陈佩佩, 闫景彩. 苜蓿多糖的生物学功能及其在动物生产中的应用研究进展[J]. 广东饲料, 2012, 21(3): 29-32.
- Assad T, Khan RA, Feroz Z. Evaluation of hypoglycemic and hypolipidemic activity of methanol extract of Brassica oleracea[J]. Chin J Nat Med, 2014, 12(9): 648-653.
- 程静, 程仁丽, 刘忠, 等. 南苜蓿总皂苷对麻醉大鼠血流动力学的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(16): 1478-1481.
- 周才杰, 黄鸣清, 陈长青, 等. 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[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(13): 233-237.

SOD 是生物体内重要的抗氧化酶,也称为自由基清除剂,它可以对抗、阻断自由基对各种细胞的损伤,及时修复受损细胞。而 GSH-PX 为生物体内广泛存在的重要的过氧化物分解酶,可以由活性氧和羟基诱发的脂质过氧化物还原成无毒的羟基化合物,从而保护细胞膜结构及其功能的完整性。因此,SOD 和 GSH-PX 构成了生物体内的抗氧化防御系统^[6]。MDA 是大量高活性自由基作用于脂质,发生过氧化反应而生成的过氧化终产物,可引起大蛋白质、核酸等大分子交联聚合,产生细胞毒性,MDA 水平反映了体内脂质过氧化损伤程度^[7-8]。本实验结果显示,抗氧化指标 SOD 和 GSH-PX 活性降低,氧化终产物 MDA 水平增加,提示仔鼠肝脏内 SOD、GSH-PX 消耗增加,活性降低,导致氧化应激,与本课题组前期研究结果相同,也与本次病理切片显示的结果一致:对照组肝脏组织结构正常,低剂量染毒组仔鼠肝窦轻度扩张,中剂量染毒组仔鼠肝脏轻度炎性细胞灶性浸润,高剂量染毒组仔鼠肝脏中度炎性细胞灶性浸润,并有脂滴存在,说明染毒组仔鼠肝脏发生了脂质代谢紊乱和炎性损伤。

CYP450 在肝脏中最丰富,参与广泛的内外源性化合物的合成代谢,可被多种内外源化合物诱导和抑制,从而影响其对特异性底物的催化作用^[9]。目前人类确定的 CYP450 同工酶有 20 多种,CYP2E1 是最主要的同工酶,在肝脏中占肝细胞色素酶总量的 7%,参与许多低分子有机化合物及药物的体内代谢,并能催化多种前致癌物和前毒物的活化过程^[10-11]。CYP2E1 可引起许多毒物的代谢和激活,催化产生活性氧(ROS),如超氧阴离子基团和过氧化氢等,与氧化应激关系密切^[12]。由氧化应激产生的过多的 ROS 会增强脂质过氧化程度,从而损伤细胞生物膜功能,并通过协同细胞因子及肝细胞凋亡使肝细胞产生炎症、坏死,肝纤维化加重。根据文献报道,肝细胞内 CYP2E1 表达增加是 ROS 产生的主要原因^[13-14]。

综上所述,母鼠孕期和哺乳期暴露 NP,其仔鼠肝脏过氧化损伤程度随染毒剂量增加而加重,且中、高剂量染毒组 CYP2E1 mRNA 和蛋白表达较对照组明显上调,说明 CYP2E1 参与了肝脏脂质过氧化损伤,其上调可能会进一步加剧肝脏脂质代谢紊乱。

参考文献

- [1] 俞捷,龚磊,张镖. 壬基酚对子代影响研究进展[J]. 中国工业医学杂志,2013,26(1):31-34.
- [2] 张诺,贾瑞宝,孙韶华,等. 壬基酚的检测及毒理学研究进展[J]. 环境与健康杂志,2013,30(4):362-365.
- [3] Vom Saal FS, Nagel SC, Coe BL, et al. The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A(BPA) and obesity[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 354(1/2):74-84.
- [4] 许洁,李研,陈佳瑜,等. 母体暴露壬基酚对仔鼠肝脏的损伤作用[J]. 现代预防医学,2008,35(1):37-38.
- [5] Wang PW, Chen ML, Huang LW, et al. Nonylphenol exposure is associated with oxidative and nitrative stress in pregnant women[J]. *Free Radic Res*, 2015, 49(12):1469-1478.
- [6] 袁乐媛,韩惠芳,高君,等. 酒精性肝病与血脂代谢相关性分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2015,24(8):973-976.
- [7] Deng P, Zhong D, Nan F, et al. Evidence for the bioactivation of 4-nonylphenol to quinone methide and ortho-benzoquinone metabolites in human liver microsomes[J]. *Chem Res Toxicol*, 2010, 23(10):1617-1628.
- [8] 王新敏,景欣悦,彭蕴茹,等. 体内、体外相结合评价 CYP2E1 酶活性的方法学研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(24):187-193.
- [9] 李晋,徐尚福,张晓洁,等. 小柴胡汤对肝纤维化大鼠肝脏 CYP2E1 表达的影响[J]. 2014,37(4):393-396.
- [10] 赵雪珂,程明亮. 茅台酒对大鼠肝组织中 CYP2E1 基因及蛋白质表达的影响[J]. 2013,38(6):573-577.
- [11] Jie X, Yang W, Jie Y, et al. Immune effects of nonylphenol on offspring of rats exposed during pregnancy[J]. *Hum Ecol Risk Assess*, 2010, 16(2):444-452.
- [12] Jie X, Yang W, Jie Y, et al. Toxic effect of gestational exposure to nonylphenol on female rats[J]. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 2010, 89(5):418-428.
- [13] Jubendradass R, D'Cruz SC, Rani SJ, et al. Nonylphenol induces apoptosis via mitochondria- and Fas-L-mediated pathways in the liver of adult male rat[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2012, 62(3):405-411.
- [14] Jubendradass R, D'Cruz SC, Mathur PP. Short-term exposure to nonylphenol induces pancreatic oxidative stress and alters liver glucose metabolism in adult female rats[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2011, 25(2):77-83.
- [9] Tsai YC, Lin CL, Chen BH. Preparative chromatography of flavonoids and saponins in *Gynostemma pentaphyllum* and their antiproliferation effect on hepatoma cell[J]. *Phytomedicine*, 2010, 18(1):2-10.
- [10] 崔鹏,田春雨,张艳萍,等. 双益方对 2 型糖尿病大鼠 SOD、MDA、FFA 影响的实验研究[J]. 时珍国医国药,2013,24(8):1840-1842.
- [11] 刘永生,李晓坤,王金菊. 苦瓜总皂苷对 2 型糖尿病模型大鼠胰岛素抵抗、脂联素和瘦素的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(9):177-179.
- [12] 陈璇,徐凜峰,汪悦,等. 白虎二地汤改善 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗分子机制的研究[J]. 南京中医药大学学报, 2015, 31(4):364-367.
- [13] Gandhi GR, Jothi G, Antony PJ, et al. Gallic acid attenuates high-fat diet fed-streptozotocin-induced insulin resistance via partial agonism of PPAR γ in experimental type 2 diabetic rats and enhances glucose uptake through translocation and activation of GLUT4 in PI3K/p-Akt signaling pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 745: 201-216.
- [14] 刘率男,刘泉,侯少聪,等. 磷酸西格列汀改善 2 型糖尿病 KKAy 小鼠糖脂代谢及作用机制探讨[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(3):206-211.

(收稿日期:2017-03-21 修回日期:2017-06-19)

(收稿日期:2017-03-18 修回日期:2017-06-16)

(上接第 4035 页)