

五味子乙素对 2 型糖尿病大鼠氧化应激和炎症反应的影响

李蕾^a, 王瑞锋^b, 张丽晓^c, 陈丽^a, 石振峰^a(邢台市人民医院, a.内分泌科, b.放射科, c.中医科, 河北 邢台 054001)

摘要: 目的 研究五味子乙素(schisandrin B, Sch B)对 2 型糖尿病大鼠氧化应激和炎症反应的影响。方法 采用腹腔注射链脲佐菌素及高糖高脂饮食构建 2 型糖尿病大鼠模型; 给药组分别给予 Sch B 40, 80, 120 mg·kg⁻¹ 灌胃; 对照组和模型组给予 2 mL·d⁻¹ 生理盐水灌胃, 干预 8 周; 称重法检测大鼠体质量变化, 全自动化学分析仪检测 FBG、TC、TG、HDL 和 LDL 含量, HE 染色观察肾损伤, Western blotting 检测肾组织 caspase-3、caspase-9、Bax、p-ACC、p-AMPK 和 p-LKB1 表达, 试剂盒检测血清 MDA 和 SOD 的水平, ELISA 检测 IL-6、IL-1 β 、IL-18 的含量。结果 与模型组大鼠相比, 给药组大鼠体质量明显增加, FBG、TC、TG 和 LDL 含量明显减少, HDL 含量明显增多, 损伤程度明显减轻, caspase-3、caspase-9 和 Bax 的表达明显下调, MDA 含量明显减少、SOD 活性明显增强, IL-6、IL-1 β 和 IL-18 的含量明显减少, p-ACC、p-AMPK 和 p-LKB1 表达明显上调(P 均 <0.01)。结论 Sch B 能够改善 2 型糖尿病大鼠体质量、糖脂代谢、肾损伤、氧化应激和炎症反应, 并激活糖尿病大鼠的 AMPK-LKB1 信号转导通路。

关键词: 五味子乙素; 2 型糖尿病; 糖脂代谢; 氧化应激; 炎症反应

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)15-1812-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.15.003

引用本文: 李蕾, 王瑞锋, 张丽晓, 等. 五味子乙素对 2 型糖尿病大鼠氧化应激和炎症反应的影响[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(15): 1812-1817.

Effects of Schisandrin B on Oxidative Stress and Inflammatory Response in Type 2 Diabetic Rats

LI Lei^a, WANG Ruifeng^b, ZHANG Lixiao^c, CHEN Li^a, SHI Zhenfeng^a(Xingtai People's Hospital, a.Department of Endocrinology, b.Department of Radiology, c.Department of Traditional Chinese Medicine, Xingtai 054001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effect of schisandrin B(Sch B) on oxidative stress and inflammatory response in type 2 diabetic rats. **METHODS** A rat model of type 2 diabetes was established by intraperitoneal injection of streptozotocin and a high-sugar and high-fat diet. The administration group was given Sch B 40, 80, 120 mg·kg⁻¹, and the control and model groups were given 2 mL·d⁻¹ normal saline for 8 weeks. The weight changes of rats were detected by weighing method. The contents of FBG, TC, TG, HDL and LDL were detected by automatic chemical analyzer, and renal damage was observed by HE staining. The expressions of caspase-3, caspase-9, Bax, p-ACC, p-AMPK and p-LKB1 in renal tissues were detected by Western blotting. The levels of serum MDA and SOD were detected by kit. The content of IL-6, IL-1 β and IL-18 were detected by ELISA. **RESULTS** Compared with the rats in the model group, the body weight of the rats in the administration group increased significantly, and the contents of FBG, TC, TG and LDL decreased significantly. The HDL content increased significantly, the degree of damage was significantly reduced, and the expression of caspase-3, caspase-9 and Bax was significantly down-regulated. The content of MDA was significantly decreased, the activity of SOD was significantly enhanced, the contents of IL-6, IL-1 β and IL-18 were significantly decreased, and the expressions of p-ACC, p-AMPK and p-LKB1 were significantly up-regulated(all $P<0.01$). **CONCLUSION** Sch B can improve body weight, glycolipid metabolism, kidney injury, oxidative stress and inflammatory response in type 2 diabetic rats, and activate AMPK-LKB1 signal transduction pathway in diabetic rats. **KEYWORDS:** schisandrin B; type 2 diabetes; glycolipid metabolism; oxidative stress; inflammatory response

2 型糖尿病是一种以胰岛素抵抗伴胰岛 β 细胞功能缺陷所导致的胰岛素分泌不足而引起的以血糖水平升高, 可伴有血脂异常等特征的代谢性疾病, 临床表现为视力下降、多食多饮、体质量减少、乏力等症状, 占糖尿病患者的 90% 以上^[1], 且其发病率正随着人民生活水平的提高、生活方式的改变而迅速增加。目前糖尿病的治疗手段主要

靠以口服降糖药物和胰岛素治疗为主的西药治疗, 但长期使用西药会出现高胰岛素血症、药物失效等问题^[2]。中药历史悠久, 其防治消渴病(糖尿病)经验丰富, 且实践证明中药的活性成分在糖尿病的预防和治疗过程中不仅疗效显著, 而且毒性小, 不良反应少^[3]。五味子乙素(schisandrin B, Sch B)是中药北五味子中含量最高的联苯环辛烯

基金项目: 河北省卫生健康委基金项目(20191705)

作者简介: 李蕾, 女, 硕士生 Tel: 15175955533 E-mail: lilei1345@163.com

类木脂素,其具有保肝^[4]、保护心脏^[5]、抗哮喘^[6]、抗炎^[7]和抗肿瘤^[8]等多种生理作用,但其对糖尿病的作用尚不清楚。本研究 Sch B 对 2 型糖尿病大鼠氧化应激和炎症反应的影响,以期为糖尿病的治疗提供参考数据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 10 周龄♂SD 大鼠 75 只购自四川大学生物治疗国家重点实验室,许可证号:SYXK(川)2016-178。饲养温度 25℃左右、湿度 50%左右,大鼠在实验前均予普通饲料适应性喂养 1 周。

1.1.2 试剂 普通饲料和高脂高糖饲料(南通特洛菲饲料科技有限公司);链脲佐菌素(上海艾研生物科技有限公司,批号:20180214);RIPA 裂解缓冲液(南京海克尔生物科技有限公司,批号:SB181105);BCA 试剂盒(上海易色医疗科技有限公司,批号:B019312);caspase-3 抗体(碧云天生物技术有限公司,批号:20181012);caspase-9 抗体(万类生物科技有限公司,批号:W181121);Bax 抗体(上海酶联生物科技有限公司,批号:20190124);p-MAPK、MAPK 抗体(批号:20181123,20181014)均购自上海户实医药科技有限公司;p-ACC、ACC、p-LKB1、LKB1 抗体(批号:ab45174,ab68191,ab63473,ab15095)均购自上海艾博抗生物科技有限公司;超氧化歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)检测试剂盒(批号:TO1061, TO1013)均购自上海江莱生物科研试剂有限公司;IL-6、IL-18、IL-1 β ELISA 试剂盒(批号:ml190216, ml190104, ml181227)均购自上海联硕生物刻科技有限公司。

1.1.3 仪器 HCC400 全自动生化分析仪(山东国康生物科技有限公司);酶标仪、电泳仪均来自上海 Bio-Rad 公司;全自动凝胶成像系统(上海天能公司)。

1.2 分组、造模^[9]及给药

实验设置对照组、模型组和 3 个给药组[Sch B(40 mg·kg⁻¹)组、Sch B(80 mg·kg⁻¹)组、Sch B(120 mg·kg⁻¹)组]。将大鼠适应性喂养 1 周后,随机分为 2 组:对照 15 只,糖尿病模型 60 只。对照大鼠每日喂普通饲料,糖尿病模型大鼠喂高脂高糖饲料。5 周后,连续 3 d 给予腹腔注射在冰浴中新鲜配制的 1% STZ 液 30 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 制备 2 型

糖尿病大鼠模型。尾静脉采血测定空腹血糖 ≥ 16.7 mol·L⁻¹,且持续 3 d 保持不变者视为造模成功。对照大鼠注射等量生理盐水。造模成功大鼠随机分为 4 组,每组 15 只,对照组和模型组给予 2 mL·d⁻¹ 生理盐水灌胃;给药组分别给予 Sch B 40, 80, 120 mg·kg⁻¹ 灌胃。干预 8 周后,禁食 10 h,取血和样品。

1.3 体质量检测

通过称重法给药后每周检测大鼠体质量。

1.4 血清中血糖和血脂指标测定

采集血液离心,将血清放置全自动生化分析仪检测空腹血糖(fasting plasma glucose, FBG)、甘油三酯(triglycerides, TC)、总胆固醇(total cholesterol, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL)含量。

1.5 HE 染色

将肾组织放置 4%甲醛固定后采用酒精梯度脱水,然后用石蜡包埋切片。将石蜡切片经过二甲苯脱蜡、酒精覆水、苏木精染色、乙酸分化、返蓝、伊红染色后,脱水固定装片,显微镜下观察。

1.6 Western blotting 检测蛋白表达水平

将肾组织液氮中研磨,加入裂解液提取蛋白,用 BCA 试剂盒测定蛋白含量。将等量蛋白电泳分离,然后转膜封闭,再加入对应一抗孵育,二抗孵育,最后,加入 ECL 曝光,用全自动凝胶成像系统成像,并运用 Image J 软件测量条带灰度值。

1.7 氧化应激检测

根据 SOD 试剂盒说明书配制试剂,依次将样本和试剂加入 96 孔板的各个孔,混匀,各组恒温孵育 20 min,取出将 96 孔板放入酶标仪上,450 nm 处检测光密度(OD)值。总 SOD 活力(U·mL⁻¹)=(OD_{对照管}-OD_{测定管})/OD_{对照管}×2×反应体系的稀释倍数×样本测试前的稀释倍数。按照 MDA 试剂盒说明书配制试剂,按照操作表加入样本和试剂,最后将 96 孔板放在酶标仪上,532 nm 处测 OD 值。MDA 含量(nmol·mL⁻¹)=(OD_{测定管}-OD_{测定空白管})/(OD_{标准管}-OD_{标准空白管})×标准品浓度(10 nmol·mL⁻¹)×稀释倍数。

1.8 ELISA 检测

每孔加稀释后的抗原,37℃孵育 4 h,弃去孔中液体;5%小牛血清 37℃封闭 40 min,洗涤液清

洗;加入待测样品,37℃孵育40 min,洗涤液清洗;加入酶标抗体,37℃孵育50 min,洗涤液清洗;加入底物液,37℃避光放置5 min,加入终止液显色,测定实验结果。

1.9 统计学分析

用统计软件 SPSS 21.0 分析实验数据,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。均数之间比较采用单因素方差分析组间两两比较采用 LSD-t 方法检验, $P < 0.05$ 表示具有显著差异, $P < 0.01$ 表示具有极显著差异。

2 结果

2.1 Sch B 改善 2 型糖尿病大鼠体质量

在给药前,模型组和给药组大鼠体质量相比对照组大鼠明显增高,但模型组大鼠体质量开始逐渐减少,这符合高脂高糖饲料喂养模型;给药 8 周后,模型组大鼠体质量相比对照组大鼠明显减轻($P < 0.01$),给药组大鼠体质量相比模型组大鼠明显增加($P < 0.01$),且随着给药量的增加,改善效果越明显。结果见图 1。

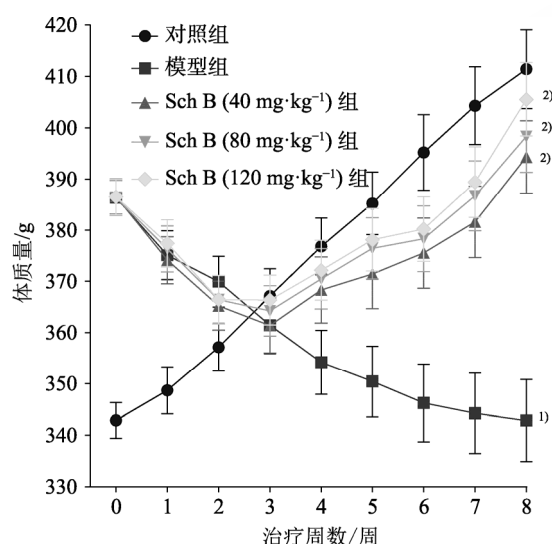


图 1 各组大鼠体质量变化
与对照组比较, ¹⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较, ²⁾ $P < 0.01$ 。

Fig. 1 Changes in body weight of rats in each group
Compared with the control group, ¹⁾ $P < 0.01$; compared with the model group, ²⁾ $P < 0.01$.

2.2 Sch B 改善 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢

通过全自动生化分析仪分析发现,与对照组相比,模型组 FBG、TC、TG 和 LDL 含量明显增高($P < 0.01$),HDL 含量显著减少($P < 0.01$);与模型组相比,各给药组 FBG、TC、TG 和 LDL 含量明显减少($P < 0.01$),HDL 含量明显增多($P < 0.01$);随着给药量的增加,FBG、TC、TG 和 LDL 含量逐渐减少,HDL 含量逐渐增多,表明 Sch B 呈剂量

依赖性改善 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢。结果见图 2。

2.3 Sch B 改善 2 型糖尿病大鼠肾损伤

HE 染色结果显示,正常组大鼠肾脏结构清晰,肾小球及肾小管排列均匀,形态正常;模型组大鼠肾脏组织结构紊乱,肾小管囊腔明显紧缩,肾小球开始萎缩退化,肾间质炎症细胞浸润,细胞存在大量肿胀、坏死和脱落;各给药组大鼠肾脏仍然存在肾小球和肾小管细胞肿胀、坏死和脱落等情况,但损伤程度均较模型组明显轻,特别是 Sch B(120 mg·kg⁻¹)组与对照组正常肾组织基本一致。

Western blotting 检测凋亡标记蛋白 caspase-3、caspase-9 和 Bax 的表达可知,与对照组相比,模型组 caspase-3、caspase-9 和 Bax 的表达明显上调($P < 0.01$);与模型组相比,各给药组 caspase-3、caspase-9 和 Bax 的表达明显下调($P < 0.01$);随着给药量的增加,caspase-3、caspase-9 和 Bax 的表达逐渐下调,表明 Sch B 呈剂量依赖性下调凋亡标记蛋白。结果见图 3。

2.4 Sch B 改善 2 型糖尿病大鼠氧化应激

与对照组相比,模型组 MDA 含量明显增多($P < 0.01$);SOD 含量明显减少($P < 0.01$);与模型组相比,给药组 MDA 含量明显减少($P < 0.01$),SOD 含量明显增多($P < 0.01$);随着给药量的增加,MDA 含量逐渐减少,SOD 含量逐渐增多,表明 Sch B 呈剂量依赖性改善 2 型糖尿病大鼠氧化应激。结果见图 4。

2.5 Sch B 改善 2 型糖尿病大鼠炎症反应

ELISA 检测炎症因子 IL-6、IL-1 β 和 IL-18 的含量发现,与对照组相比,模型组 IL-6、IL-1 β 和 IL-18 的含量明显增多,且差异具有统计学意义($P < 0.01$);与模型组相比,给药组 IL-6、IL-1 β 和 IL-18 的含量明显减少,且差异具有统计学意义($P < 0.01$);随着给药量的增加,IL-6、IL-1 β 和 IL-18 的含量逐渐减少,说明 Sch B 呈剂量依赖性改善 2 型糖尿病大鼠炎症反应。结果见图 5。

2.6 Sch B 激活 2 型糖尿病大鼠 AMPK- LKB1 信号通路

通过 Western blotting 检测 p-ACC、p-AMPK 和 p-LKB1 表达可知,与对照组相比,模型组 p-ACC、p-AMPK 和 p-LKB1 表达明显下调($P < 0.01$);与模型组相比,给药组 p-ACC、p-AMPK 和 p-LKB1 表达明显上调($P < 0.01$);随着给药量的

增加, p-ACC、p-AMPK 和 p-LKB1 表达逐渐上调, 表明 Sch B 呈剂量依赖性激活 2 型糖尿病大鼠 AMPK-LKB1 信号通路。结果见图 6。

3 讨论

糖尿病是继心血管疾病和肿瘤之后的第三大

慢性非传染性疾病, 患者会发生糖脂代谢的紊乱, 血液中 FBG、TC、TG 和 LDL 含量升高, 而起保护作用的 HDL 浓度下降。本研究发现, 模型组大鼠血液中 FBG、TC、TG 和 LDL 含量明显增多, HDL 含量显著减少, 这说明糖尿病模型构建成功;

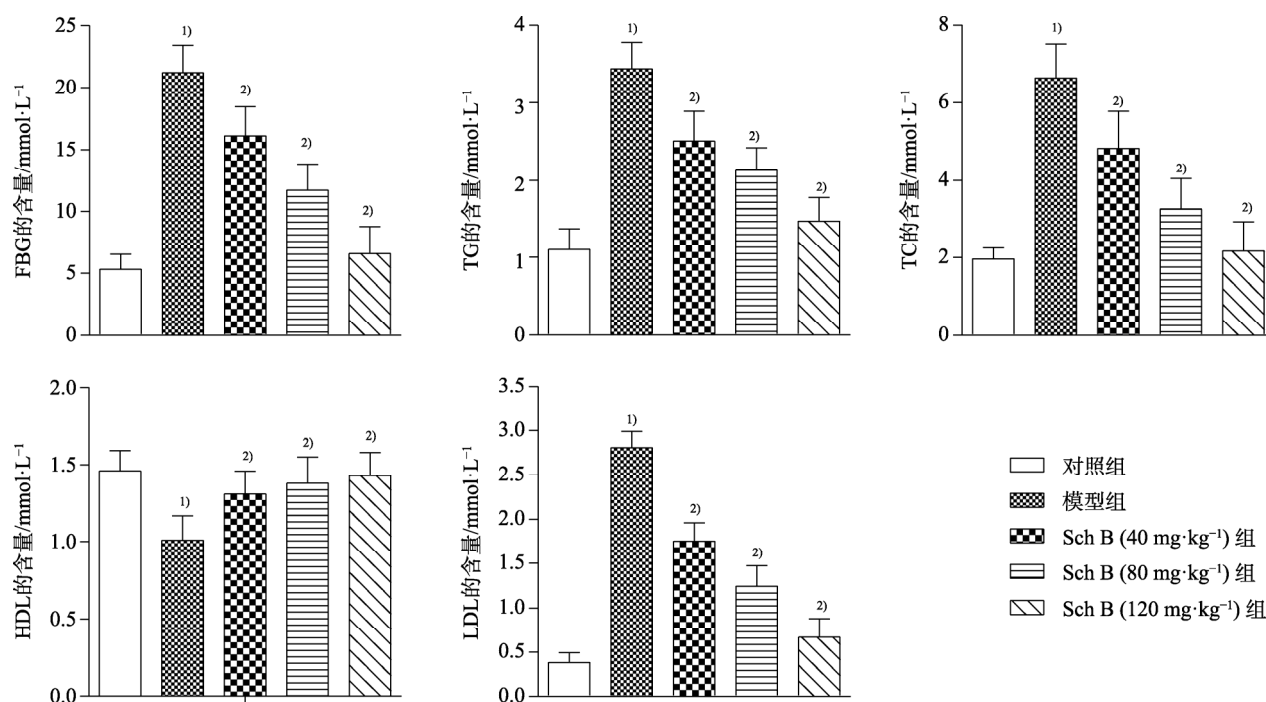


图 2 各组大鼠糖脂代谢

与对照组比较, ¹⁾P<0.01; 与模型组比较, ²⁾P<0.01。

Fig. 2 Glycolipid metabolism in each group of rats

Compared with the control group, ¹⁾P<0.01; compared with the model group, ²⁾P<0.01.

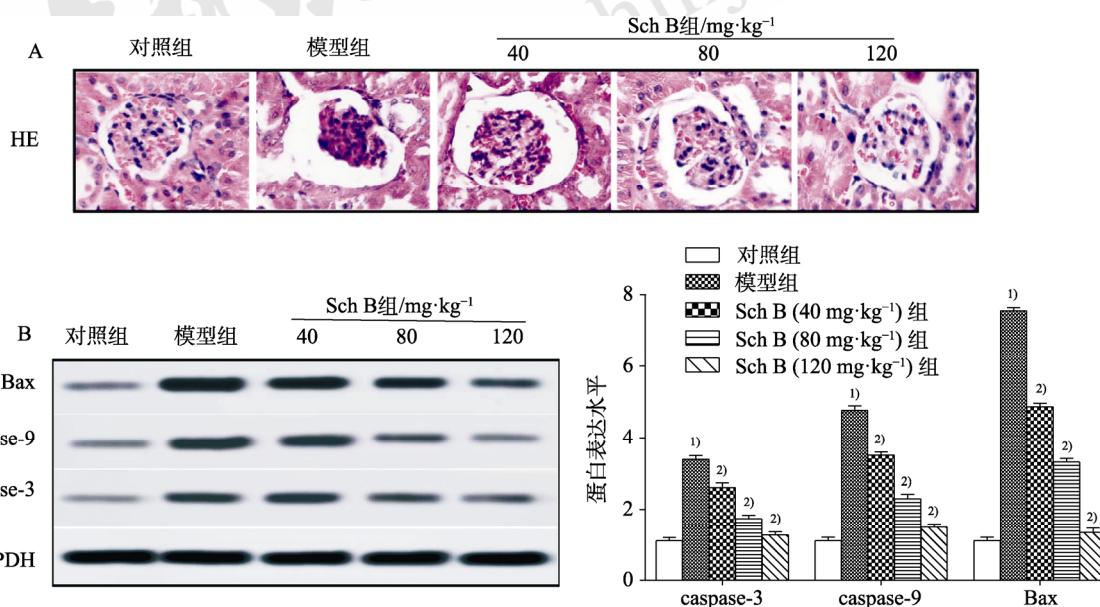


图 3 各组大鼠肾损伤程度

A-HE 染色观察肾损伤(400×); B-Western blotting 检测 caspase-3、caspase-9 和 Bax 的表达; 与对照组比较, ¹⁾P<0.01; 与模型组比较, ²⁾P<0.01。

Fig. 3 Degree of kidney damage in each group of rats

A-kidney damage was observed by HE staining(400×); B-caspase-3, caspase-9 and Bax expression levels were detected by Western blotting; compared with the control group, ¹⁾P<0.01; compared with the model group, ²⁾P<0.01.

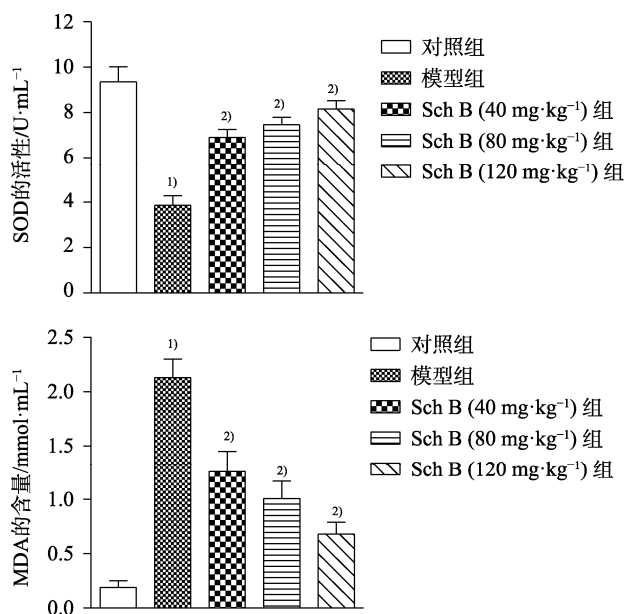


图4 SOD、MDA 的含量测定

与对照组比较, ¹⁾ $P<0.01$; 与模型组比较, ²⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 4 Determination of the content of SOD and MDA

Compared with the control group, ¹⁾ $P<0.01$; compared with the model group, ²⁾ $P<0.01$.

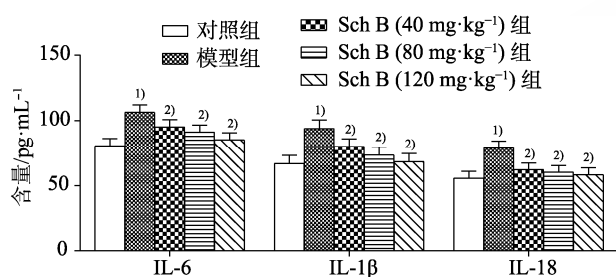


图5 IL-6、IL-1β和 IL-18 的含量测定

与对照组比较, ¹⁾ $P<0.01$; 与模型组比较, ²⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 5 Determination of the content of IL-6, IL-1β and IL-18

Compared with the control group, ¹⁾ $P<0.01$; compared with the model group, ²⁾ $P<0.01$.

给药 Sch B 可以明显减少糖尿病大鼠血液中 FBG、TC、TG 和 LDL 含量, 明显增多 HDL 含量, 说明 Sch B 能够改善 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢。

糖尿病长期的糖脂代谢异常会引起肾脏的病

理改变, 而糖尿病肾病是糖尿病最常见和严重的微血管并发症之一^[10]。本研究通过 HE 染色发现, 糖尿病可以引起肾损伤, 而 Sch B 能够减轻糖尿病大鼠肾损伤。已有研究表明, 细胞的凋亡和糖尿病肾损伤的发生是密切相关的^[11]。通过检测凋亡标记蛋白 caspase-3、caspase-9 和 Bax 的表达发现, Sch B 给药组肾组织中 caspase-3、caspase-9 和 Bax 的表达明显下调, 表明 Sch B 能够抑制糖尿病大鼠肾组织细胞的凋亡, 从而减轻肾损伤。

氧化应激是指体内氧化与抗氧化作用失衡, 倾向于氧化, 导致中性粒细胞炎性浸润, 蛋白酶分泌增加。氧化应激在 2 型糖尿病的发展中起关键作用, 已有研究表明糖尿病状态下 MDA 含量增多、SOD 活性减弱, 氧化应激升高^[12]。这与本研究结果相一致, 糖尿病模型大鼠 MDA 含量明显增多、SOD 活性明显减弱。有效抑制糖尿病患者的氧化应激反应可减轻糖尿病, 如 Roy 等^[13]报道阿魏酸通过改变氧化应激、促炎细胞因子的表达和凋亡, 对糖尿病大鼠起保护作用。本研究发现, Sch B 能够明显减少糖尿病大鼠的 MDA 含量、增强 SOD 活性, 表明 Sch B 能够抑制 2 型糖尿病大鼠氧化应激反应, 从而减轻糖尿病。

胰岛素抵抗是 2 型糖尿病发病机制的主要因素之一, 而胰岛素抵抗是一种慢性亚临床炎症过程^[14]。许多炎症因子如 IL-6 等能够介导细胞内炎症反应的信号转导, 导致胰岛素靶细胞内的胰岛素受体底物丝氨酸磷酸化, 并抑制其酪氨酸磷酸化, 从而使胰岛素信号转导受阻, 诱发胰岛素抵抗^[15]。IL-1β能够通过内分泌和旁分泌作用抑制组织胰岛素受体酪氨酸激酶活性, 以降低胰岛素作用^[16]。已有研究报道高水平的 IL-18 与胰岛素抵抗风险的增加有关, 而这与肥胖、甘油三酯和胆固醇无关^[17]。本研究发现, 给药 Sch B 能够明显减

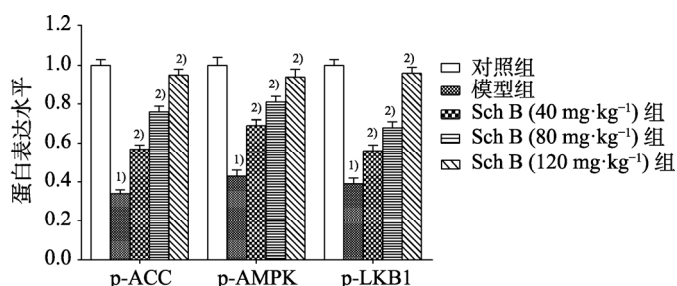
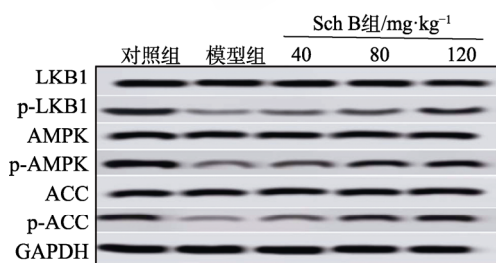


图6 p-ACC、p-AMPK 和 p-LKB1 蛋白的表达

与对照组比较, ¹⁾ $P<0.01$; 与模型组比较, ²⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 6 Expression levels of p-ACC, p-AMPK and p-LKB1 protein

Compared with the control group, ¹⁾ $P<0.01$; compared with the model group, ²⁾ $P<0.01$.

少 IL-6、IL-1 β 和 IL-18 的含量,表明 Sch B 能够减轻炎症反应,并降低胰岛素抵抗,从而减轻糖尿病。

AMPK-LKB1 信号转导通路在糖脂代谢中起着非常重要的作用^[18]。AMPK 是公认的“细胞能量调节器”,在细胞能量代谢中发挥十分重要的作用,其蛋白表达量和活性的变化将影响细胞内糖、脂肪和蛋白质的代谢^[19]。LKB1 属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族的一员,是 AMPK 的重要上游激酶,其能在多种细胞内磷酸化和活化 AMPK,调节机体代谢和细胞增殖,LKB1 缺失可使 AMPK 功能下降^[20]。乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)是一种促进脂肪酸合成的酶,其处于脂肪和糖代谢的一个交汇点,在脂肪和碳水化合物代谢中有重要作用,而 AMPK 是其上游调节因子之一^[21]。因此,激活 AMPK-LKB1 信号转导通路,能够降低脂肪合成、增加脂肪的分解,从而减轻糖尿病。本研究发现,Sch B 能够明显上调糖尿病大鼠 p-ACC、p-AMPK 和 p-LKB1 表达,说明 Sch B 能够激活糖尿病大鼠的 AMPK-LKB1 信号转导通路。

综上所述,Sch B 能够改善 2 型糖尿病大鼠体质量、糖脂代谢、肾损伤、氧化应激和炎症反应,并激活糖尿病大鼠的 AMPK-LKB1 信号转导通路,从而改善糖尿病病症。这为 Sch B 的开发利用提供参考数据,为 2 型糖尿病的临床治疗奠定基础。

REFERENCES

- [1] MIL S R, BITER L U, GEJUN G J M, et al. Contribution of type 2 diabetes mellitus to subclinical atherosclerosis in subjects with morbid obesity [J]. *Obes Surg*, 2018, 28(8): 2509-2516.
- [2] LIANG S, WANG W W, SUN L, et al. Correlation analysis between PPARGC1 promoter methylation and type II diabetes [J]. *J Mol Diagn Ther*(分子诊断与治疗杂志), 2019, 11(2): 91-95.
- [3] PEI W L. Effects of *Astragalus* polysaccharides on serum IL-1 β , IL-6 and IL-18 in diabetes II rats [J]. *Clin J Chin Med*(中医临床研究), 2016, 8(2): 10-13.
- [4] CHEN Q S, ZHANG H, CAO Y, et al. Schisandrin B attenuates CCl₄-induced liver fibrosis in rats by regulation of Nrf2-ARE and TGF- β /Smad signaling pathways [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2017, 11: 2179-2191.
- [5] ZHANG W, SUN Z Q, MENG F H. Schisandrin B ameliorates myocardial ischemia/reperfusion injury through attenuation of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis [J]. *Inflammation*, 2017, 40(6): 1903-1911.
- [6] ZHANG X Y, ZHANG L X, GUO Y L, et al. Schisandrin B inhibits the proliferation of airway smooth muscle cells via microRNA-135a suppressing the expression of transient

receptor potential channel 1 [J]. *Cell Biol Int*, 2016, 40(7): 742-749.

- [7] LEONG P K, WONG H S, CHEN J H, et al. Differential action between schisandrin A and schisandrin B in eliciting an anti-inflammatory action: The depletion of reduced glutathione and the induction of an antioxidant response [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0155879.
- [8] JIANG Y, ZHANG Q L, BAO J S, et al. Schisandrin B inhibits the proliferation and invasion of glioma cells by regulating the HOTAIR-microRNA-125a-mTOR pathway [J]. *Neuroreport*, 2017, 28(2): 93-100.
- [9] WEN X C, ZHOU L, LI X M. Effect of *Stigma maydis* aqueous extract on glucolipid metabolism and oxidative stress in type 2 diabetic rats [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2010, 17(5): 24-25.
- [10] HAN C P, XU Q F, ZHANG M H, et al. The evaluation of combined detection of serum resistin, VEGF and glycated albumin in early diagnosis of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes [J]. *J Mol Diagn Ther*(分子诊断与治疗杂志), 2019, 11(2): 128-131, 151.
- [11] LIU G H, SUN Y Y, LI Z H, et al. Apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress involved in diabetic kidney disease [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 370(4): 651-656.
- [12] PANAHY Y, KHALILI N, SAHEBI E, et al. Antioxidant effects of curcuminoids in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial [J]. *Inflammopharmacology*, 2017, 25(1): 25-31.
- [13] ROY S, METYA S K, SANNIGRAHI S, et al. Treatment with ferulic acid to rats with streptozotocin-induced diabetes: Effects on oxidative stress, pro-inflammatory cytokines, and apoptosis in the pancreatic β cell [J]. *Endocrine*, 2013, 44(2): 369-379.
- [14] SHOELSON S E, HERRERO L, NAAZ A. Obesity, inflammation, and insulin resistance [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(6): 2169-2180.
- [15] OLEFSKY J M, GLASS C K. Macrophages, inflammation, and insulin resistance [J]. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72: 219-246.
- [16] MEDINA E A, ERICKSON K L, STANHOPE K L, et al. Evidence that tumor necrosis factor- α induced hyperinsulinemia prevents decreases of circulating leptin during fasting in rats [J]. *Metabolism*, 2002, 51(9): 1104-1110.
- [17] MABROUK R R, MOHAMED H G, EL-KABARITY R H. IL-18, an indicator of insulin resistance? [J]. *Proc Nutr Soc*, 2013, 72(OCE1): E92. Doi: 10.1017/s0029665113000943.
- [18] WANG Q, LIU S D, ZHAI A H, et al. AMPK-mediated regulation of lipid metabolism by phosphorylation [J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41(7): 985-993.
- [19] VIOLLET B, LANTIER L, DEVIN-LECLERC J, et al. Targeting the AMPK pathway for the treatment of Type 2 diabetes [J]. *Front Biosci Landmark Ed*, 2009, 14: 3380-3400.
- [20] IMAI K, INUKAI K, IKEGAMI Y, et al. LKB1, an upstream AMPK kinase, regulates glucose and lipid metabolism in cultured liver and muscle cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 351(3): 595-601.
- [21] SRIWIJITKAMOL A, IVY J L, CHRIST-ROBERTS C, et al. LKB1-AMPK signaling in muscle from obese insulin-resistant Zucker rats and effects of training [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 290(5): E925-932.

收稿日期: 2019-06-12

(本文责编: 沈倩)