

段懿涵,徐健,卢学春,等. 鸡腿菇多糖对链脲佐菌素诱导糖尿病大鼠的降血糖作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(12): 76-81.

Duan YH, Xu J, Lu XC, et al. Effect of *Coprinus comatus* polysaccharide on hypoglycemia in the streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(12): 76-81.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019. 12. 011

鸡腿菇多糖对链脲佐菌素诱导糖尿病大鼠的降血糖作用

段懿涵^{1#}, 徐 健^{1#}, 卢学春¹, 李乐斌¹, 李瑞生^{2*}, 安丽萍^{1*}

(1.北华大学药学院药分教研室,吉林 吉林 132013;
2.解放军总医院第五医学中心临床研究管理中心,北京 100039)

【摘要】 目的 探索鸡腿菇多糖(*Coprinus comatus* polysaccharide, CP)对链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导 1 型糖尿病(DM)大鼠降血糖的作用。**方法** 选取 40 只雄性 Wistar 大鼠,抽取 30 只腹腔注射 50 mg/kg STZ 建造糖尿病大鼠模型。将造模成功的大鼠随机分为鸡腿菇多糖组、模型组和阳性药物组。每组给药干预 60 d 后,进行糖耐测定。次日取血清检测其中胰岛素、尿素氮、血肌酐、甘油三酯、总胆固醇。取出肝、肾称重,匀浆后检测上清超氧化物歧化酶及丙二醛含量。苏木精-伊红染色法(HE 染色法)观察肾和肝病理学改变。**结果** 与模型组相比,鸡腿菇多糖组可以使糖尿病大鼠血糖降低,体重增加,血清中胰岛素升高,尿素氮、血肌酐、甘油三酯和总胆固醇的含量降低,SOD 活力升高,MDA 降低,且均具有显著性差异($P<0.01$)。肾小球形状规则,结构清晰、肝细胞内空泡减少。**结论** 鸡腿菇多糖对 STZ 诱导的糖尿病大鼠具有较好的抗氧化活性,起到降血糖的作用。

【关键词】 鸡腿菇多糖;纯化;链脲佐菌素;抗氧化;糖尿病;大鼠
【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 12-0076-06

Effect of *Coprinus comatus* polysaccharide on hypoglycemia in the streptozotocin-induced diabetic rats

DUAN Yihan^{1#}, XU Jian^{1#}, LU Xuechun¹, LI Lebin¹, LI Ruisheng^{2*}, AN Liping^{1*}
(1. Department of Pharmaceutical Research, School of Pharmacy, Beihua University, Jilin 132013, China.
2. Research Center for Clinical and Translational Medicine, Fifth Medical Center,
General hospital of Chinese PLA, Beijing 100039)

【Abstract】 Objective To explore the effect of *Coprinus comatus* polysaccharide (CP) on hypoglycemia in rats with type 1 diabetes mellitus (DM) induced by streptozotocin (STZ). **Methods** Forty male Wistar rats were selected and 30 rats were injected intraperitoneally with 50 mg/kg STZ to establish a diabetic rat model. Rats with successful modeling were randomly divided into polysaccharide, model and positive drug groups. After 60 days of administration in each group, sugar tolerance test was performed. next day, the serum was taken to detect insulin, urea nitrogen, serum creatinine,

[基金项目] 长白山常用天然动植物多组学大数据扰动数据库示范研究(2018C046-3);长白山药用动植物活性多肽的研究与开发国家与地方联合工程实验室(发改高技[2015]3173号);姬松茸提取物调节血脂作用及其机制研究(2017J083)。

[作者简介] 段懿涵(1995—),女,硕士研究生,研究方向:药物分析。E-mail:1123244432@qq.com

徐健(1994—),男,硕士研究生,研究方向:药物化学。E-mail:29997767983@qq.com *共同第一作者

[通信作者] 李瑞生(1969—),男,博士,副研究员。E-mail:lrsheng@sohu.com

安丽萍(1973—),女,博士,教授,研究方向:中药作用物质基础及其机制。E-mail:alp960@126.com *共同通信作者

triglyceride, and total cholesterol. The liver and kidney were taken out to weigh and their supernatant was used to detect the superoxide dismutase and malondialdehyde content. Pathological changes in the kidney and liver tissues were observed by hematoxylin-eosin (HE) staining. **Results** Compared with the model group, CP increased body weight, serum insulin, SOD activity and MDA, and significantly reduced blood glucose blood urea nitrogen, serum creatinine, triglyceride and total cholesterol in the diabetic rats ($P < 0.01$). The shape of the glomeruli was regular with a clear structure and reduced vacuoles in the hepatocytes. **Conclusions** *Coprinus comatus* polysaccharide displays good antioxidant activity in STZ-induced diabetic rats and has a role in lowering blood glucose.

【Keywords】 *Coprinus comatus* polysaccharide; purification; streptozotocin; anti-oxidation; diabetes; rat

糖尿病 (DM) 现已成为各国死亡率高的常见慢性疾病之一,主要原因是人们生活饮食不规律,少于运动,引起机体糖代谢紊乱和体脂代谢失衡,导致体内自由基大量产生,出现氧化应激,脂质膜过氧化等现象^[1]。进而引发的高血糖现象也是致病的关键因素,DM 严重时还可伤及肝功能,肾功能和胰腺功能,出现各种疾病,因此在药用真菌领域寻找天然降血糖药物或食物是防治糖尿病研究的重要课题。鸡腿菇 (*Coprinus comatus*) 学名毛头鬼伞,属真菌门、担子菌亚门、层菌纲、伞菌目、鬼伞科、鬼伞属^[2]。研究表明鸡腿菇的营养价值很高,具有高蛋白、低脂肪、氨基酸种类齐全的特点^[3]。且含有大量的多糖,具有抗氧化^[4]、抗肿瘤^[5],提高免疫力^[6],抑菌^[7]等生物活性,已被确定为符合联合国粮农组织 (FAO) 和世界卫生组织 (WHO) 要求的集“天然、营养、保健”3 种功能合为一体的 16 种珍稀食 (药) 用真菌之一。虽然目前已有关于以鸡腿菇子实体为原材料的降血糖产品问世,但确切的降糖成分不明确,能否被提取纯化后高效利用仍未见报道。因此,本实验采用纯化得到的 CP 灌胃给予 STZ 诱导糖尿病大鼠模型,根据其检测指标和病理变化来探究其对糖尿病大鼠降血糖的有效作用。

1 材料和方法

1.1 实验动物

选 40 只雄性 SPF 级 Wistar 大鼠,体质量 200~220 g,分为四组。由长春亿斯实验动物技术有限公司提供 [SCXK (吉)-2016-0003],饲养于北华大学药学院动物房 [SYXK (吉) 2017-0011]。通过了本校实验动物伦理委员会审查 (伦理号 IACUC-2018-004),实验过程遵循 3R 原则给予了人道关怀。

1.2 主要试剂与仪器

鸡腿菇 (中国福建省宁德市、由北华大学药学院药用植物学韩冬老师鉴定合格)。大鼠胰岛素酶

联免疫吸附测定试剂盒 (货号: E-EL-R2466)、尿素氮测试盒 (货号: C013-2)、血肌酐测试盒 (货号: C011-3)、甘油三酯测试盒 (中国南京建成生物研究所,货号: A110-1)、总胆固醇测试盒 (货号: A111-1)、超氧化物歧化酶测试盒 (中国南京建成生物研究所,货号: A001-3)、丙二醛测试盒 (货号: A003-1) 均购于中国南京建成生物研究所。Infinite 全自动化酶标仪 (意大利 TECNA),血糖仪 (德国 ACCU-CHEK)。

1.3 实验方法

1.3.1 鸡腿菇多糖提取

取鸡腿菇 500 g,加入 1000 mL 纯净水,在 85℃ 水浴回流提取 3 次,每次提取 2 h 后,过滤取上清用 70% 乙醇进行沉淀,测得鸡腿菇多糖的纯度为 73.18%。取部分上述多糖加入 470 mg/mg 的木瓜蛋白酶,在 pH=6,酶解温度 60℃ 下水浴酶解 2 h 得到纯化的鸡腿菇多糖纯度最佳值为 86.02%。备用。

1.3.2 大鼠糖尿病模型的建造

将适应一周后的大鼠随机抽取 10 只作为空白组 (蒸馏水)。其余 30 大鼠分别单次腹腔注射 50 mg/kg STZ 溶液,5 d 后检测大鼠空腹血糖值,90% 造模成功 (血糖值 > 23.2 mmol/L)。将造模成功的大鼠分为 3 组:模型组 (生理盐水)、CP 给药组 (CP450 mg/kg,依据文献^[8-9]及预实验结果,制定给药剂量) 和阳性药物组 (胰岛素 0.0945 U/100 g)。空白组、CP 给药组、模型组采取灌胃方式给药,阳性药组采取皮下注射方式给药,持续 60 d,监测血糖及体质量,并观察体态变化。

1.3.3 糖耐量的测定

大鼠给药干预 60 d,禁食 10 h 后,一次性给予葡萄糖溶液 (2.0 g/kg),于 0 min、30 min、60 min、90 min、120 min 用血糖仪测定尾静脉血液血糖值。

1.3.4 血糖、体质量及其内脏指数检测

采血前大鼠禁食不禁水 10 h,用血糖仪检测大鼠尾静脉血液即得空腹血糖值。并准确称量大鼠

体质量(g)和剖解后大鼠完整肝、肾湿重(g),详细记录。脏器指数(%)=脏器湿重(g)/体重(g)×100%^[10]。

1.3.5 生化指标的测定

采用全自动化酶标仪检测血清中胰岛素(INS)、尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)的水平以及匀浆肝和肾组织中的超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)水平。

1.3.6 HE 染色法观察病理学改变

肾及肝组织置于多聚甲醛固定 24 h 后,脱水进行常规石蜡包埋,制成标本切片。切片浸泡于二甲苯后 60℃ 烘干,进行 HE 染色,显微镜下观察,拍照^[11]。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。各组大鼠血清中 INS、BUN、Scr、TG、TC,肾及肝组织中 MDA 水平及 SOD 活性均以平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 *t* 检验。以 *P*>0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠糖耐量的影响

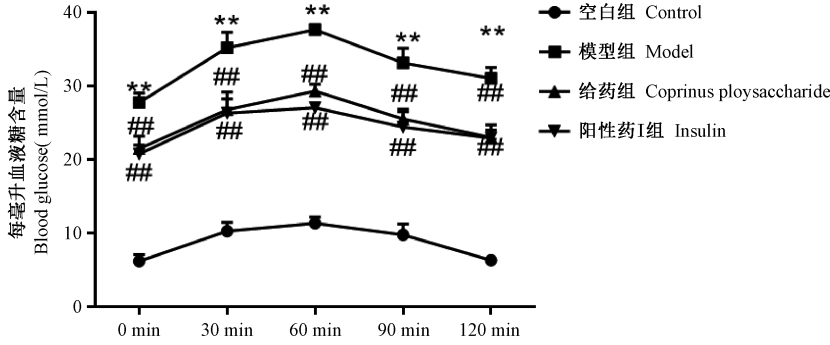
每组大鼠不同时段血糖值显示,空白组、给药组及阳性药组与模型组对比显著较低,且具有统计学意义(*P*<0.01)。其中模型组糖耐量相对较差,给药组糖耐量接近阳性药组(见图 1)。

2.2 各组大鼠空腹血糖、体质量、内脏指数的影响

与空白组相比,模型组大鼠出现尿量、进食、血糖(*P*<0.01)增多,体质量(*P*<0.01)减轻现象。对内脏重量指数进行分析,肾与肝重量均减轻(*P*<0.01)。与模型组相比,给药组大鼠生活状况有明显改善(*P*<0.01)。肾与肝重量显著增加(*P*<0.05)(见表 1)。

2.3 各组大鼠血清生化指标的变化

与空白组相比,模型组血清中胰岛素降低(*P*<0.01),尿素氮,血肌酐,甘油三酯和总胆固醇的含量均显著上升(*P*<0.01),具有统计学意义。与模型组相比,给药组血清中胰岛素升高(*P*<0.01),尿素氮,血肌酐,甘油三酯和总胆固醇的含量均显著降低(*P*<0.01),差距有统计学意义且近似于阳性药组(见表 2)。



注:模型组与正常对照组对比, ** *P*<0.01;阳性药组、给药组与模型组对比, ## *P*<0.01。

图 1 鸡腿菇多糖对大鼠糖耐量的影响 (*n*=7)

Note. The model group compared with the normal control group, ** *P*<0.01.The positive drug group and the CP group compared with the model group, ## *P*<0.01.

Figure 1 Effect of Coprinus polysaccharide on glucose tolerance in the rats

表 1 空腹血糖、体质量、内脏指数测定结果($\bar{x} \pm s, n=7$)
Table 1 Fasting blood glucose, body weight, visceral indexes of the rats

分组 Groups	血糖 (mmol/L) Blood glucose	体质量 (g) Body weight	肝重 (g) Liver weight	肝指数 (%) Liver index	肾重 (g) Kidney weight	肾指数 (%) Kidney index
空白 Control	6.40±1.07	518.75±39.1	16.67±2.09	3.20±0.17	2.84±0.40	0.54±0.04
模型 Model	27.20±5.92**	223.00±39.2**	8.56±1.61**	3.87±0.48**	2.28±0.34*	1.04±0.16**
给药 Coprinus polysaccharide	21.27±2.72#	240.50±27.0	9.97±0.88#	4.18±0.42	2.67±0.24#	1.01±0.18
阳性药 Insulin	21.38±4.13#	264.10±31.5#	10.87±0.66##	4.21±0.81	2.71±0.41#	1.13±0.15

注:模型组与正常对照组对比, * *P*<0.05, ** *P*<0.01;阳性药组、给药组与模型组对比, # *P*<0.05, ## *P*<0.01。

Note. The model group compared with the normal control group, * *P*<0.05, ** *P*<0.01. The positive drug group and the CP group compared with the model group, # *P*<0.05, ## *P*<0.01.

表 2 血清中胰岛素、尿素氮、血肌酐及血脂测定结果($\bar{x}\pm s, n=7$)

Table 2 Serum insulin, urea nitrogen, creatinine, and blood lipid levels in the rats

分组 Groups	胰岛素(mU/L) Insulin	尿素氮(mmol/L) Urea nitrogen	血肌酐(μ mol/L) Serum creatinine	甘油三酯(mmol/L) Triglyceride	总胆固醇(mmol/L) Total cholesterol
空白 Control	7.84 $\pm$ 1.54	9.31 $\pm$ 0.16	56.12 $\pm$ 0.38	1.29 $\pm$ 0.31	5.59 $\pm$ 0.43
模型 Model	3.96 $\pm$ 1.11**	16.54 $\pm$ 0.17*	84.20 $\pm$ 6.30**	2.41 $\pm$ 0.14**	7.15 $\pm$ 0.71**
给药 Coprinus polysaccharide	7.72 $\pm$ 2.04##	11.38 $\pm$ 0.11#	61.51 $\pm$ 5.82##	1.55 $\pm$ 0.07##	6.38 $\pm$ 0.32##
阳性药 Insulin	7.74 $\pm$ 0.83##	12.30 $\pm$ 0.08##	64.20 $\pm$ 5.94##	1.77 $\pm$ 0.32##	6.78 $\pm$ 0.29##

2.4 肾及肝生化指标的检测

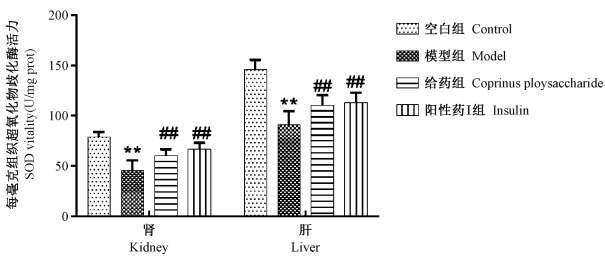
与空白组大鼠肝和肾组织匀浆中氧化指标相对比,模型组 SOD 活力显著降低($P<0.01$),MDA 含量升高($P<0.01$),均具有统计学意义,给药组与模型组相比较,SOD 活力显著升高($P<0.01$),MDA 含量降低($P<0.01$),并与阳性药组作用趋势相近且具有显著意义(见图 2、图 3)。

2.5 病理学变化

HE 染色显示,与空白组相比,模型组大鼠的肾小球肥大,系膜区增宽等现象^[12],且球内细胞核数量明显减少;给药组与模型组对比,肾小球形状规则,结构清晰,细胞核数量近似于空白组和阳性对照组(见图 4,其中箭头所指处为明显改变现象)。而模型组大鼠肝可见多数肝细胞内呈空泡状(糖原遇水而被溶解),胞核肿大。给药组与模型组对比,空泡状数量明显减少,效果明显改善。且细胞形态近似于空白组与阳性对照组(见图 5,其中箭头所指处为明显改变现象)。

3 讨论

目前糖尿病及其并发症的相关研究备受人们关注,本文采取 Wistar 大鼠禁食后在胰腺功能处于储备状态时快速注射 STZ 自由基激活剂^[13],使胰腺组织迅速工作,进而加重胰腺细胞损伤引起胰岛素分泌降低,糖代谢紊乱,进而引发 1 型糖尿病^[14]。长时间的胰岛素缺失引起机体内葡萄糖不能被充分利用,进而增加了体内蛋白质与脂肪的消耗。糖

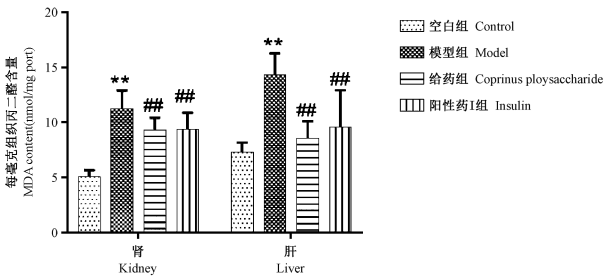


注:模型组与正常对照组对比,** $P<0.01$;阳性药组、给药组与模型组对比,## $P<0.01$ 。

图 2 鸡腿菇多糖对大鼠肾、肝 SOD 活力影响

Note. The model group compared with the normal control group, ** $P<0.01$.The positive drug group and CP group compared with the model group, ## indicates $P<0.01$.

Figure 2 Effect of Coprinus polysaccharide on SOD activity in the rat kidney and liver



注:模型组与正常对照组对比,** $P<0.01$;阳性药组、给药组与模型组对比,## $P<0.01$ 。

图 3 鸡腿菇多糖对大鼠肾、肝 MDA 含量影响

Note. The model group compared with the normal control group, ** $P<0.01$.The positive drug group and the CP group compared with the model group, ## $P<0.01$.

Figure 3 Effect of Coprinus polysaccharide on MDA content in the rat kidney and liver

空白组 Control 模型组 Model 给药组 Coprinus polysaccharide 阳性药组 Insulin

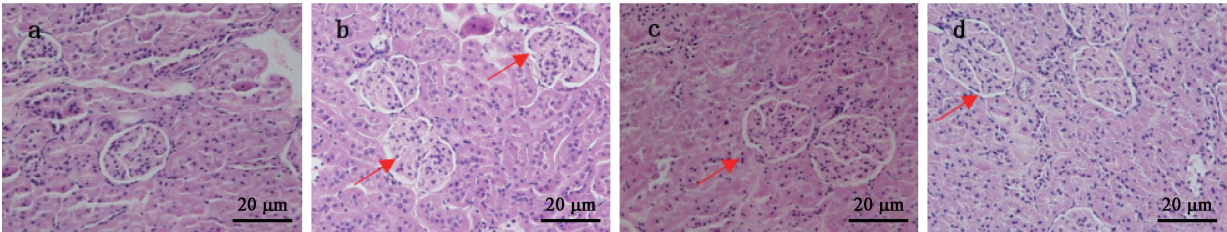


图 4 大鼠的肾病理改变

Figure 4 Pathological changes of the rat kidney tissues

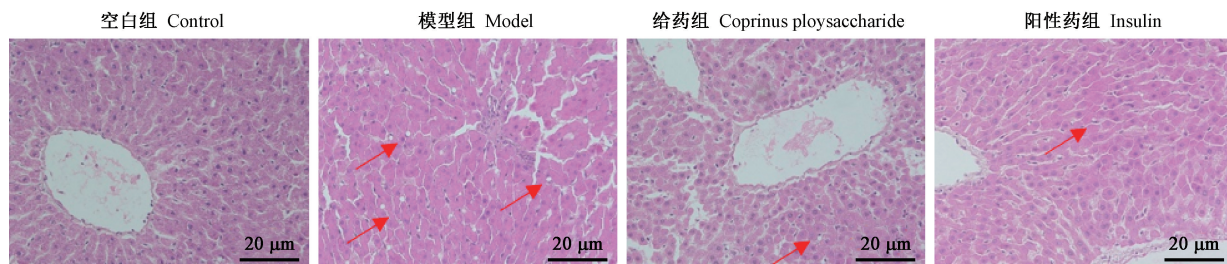


图 5 大鼠肝的病理改变

Figure 5 Pathological changes of the rat liver tissues

尿病早期肾小球病变,滤过率降低,此时出现水分大量丢失,血液渗透压升高^[15],出现口渴,多饮多尿现象。因此形成“三多一少”的典型症状,即血糖升高,多饮多食,体重下降^[16]。植物多糖具有多靶点、多途径、多向性、无毒副作用的药理特点,在治疗糖尿病时,可在降血糖的同时防止其并发症^[17]。因此,将植物多糖类成分开发为高效、低毒的降血糖药物已成为药物研发的主流趋势^[18]。学者董文南调研国内外植物多糖降血糖的研究发现,植物多糖可通过保护胰岛 β 细胞,增加胰岛细胞数量,促进胰岛素分泌或释放,从而增加胰岛素敏感性、改善胰岛素抵抗及改善糖代谢,同时,植物多糖对糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、糖尿病病足具有一定的改善作用^[19]。本研究基于上述文献报道及实验室前期实验中鸡腿菇提取物 CP 有效治疗糖尿病大鼠的作用,进一步考察 CP 降血糖的作用机制及其对糖尿病并发症的防治效果。结果模型组大鼠在单次腹腔注射 STZ 一段时间后,出现多饮多食、尿量增多、体重减轻显现。表明注射 STZ 后胰岛细胞受到损伤,继发产生此症状,其中糖耐量实验是灌注葡萄糖后一段时间根据血糖值变化情况来推测胰岛是否损伤及机体对血糖的调节能力,本实验模型组与空白组对比有统计学意义,说明注射 STZ 后对胰岛细胞造成损害^[20]。正是因为这些始动因素会进而导致糖尿病肾病、肝病等并发症。糖尿病肾病和肝病的发病机制盘根错节,主要与氧化损伤、血糖升高、糖基化终产物的增加等多种因素相关^[21-22],其中氧化损伤与糖代谢紊乱新形成恶性循环,是引起糖尿病发生的重要原因。因此,氧化应激反应在科研及临床研究中备受关注。SOD 属于活性蛋白酶,可催化 O_2 发生歧化反应,平衡体内氧化反应及抗氧化反应。MDA 是膜脂过氧化最重要的产物之一,它的产生还能加剧膜的损伤,因此可通过 MDA 了解膜脂过氧化的程度,以检测细胞损

伤程度。本实验选取这两种指标联合检测,结果 SOD 活力提高,MDA 含量降低,可以反映出鸡腿菇多糖能显著改善糖尿病大鼠肾及肝的抗氧化能力,减少损伤。血肌酐和尿素氮作为评估肾功能的重要指标,在一定程度上也可反映肾小球滤过功能和肾功能的损害程度^[23]。主要表现为肌酐是肌酸的代谢物,由酶催化分解进入血液再从尿液排出,不受饮食的影响,与肌肉总量相关^[24]。尿素氮是人体氨基酸在肝内合成蛋白质分解转化为尿素和二氧化碳的含氮物质。排泄同样由肾经肾小球滤过,当肾小球滤过功能下降时,血液中的含氮物质升高,血尿素氮浓度升高^[15]。DM 发生发展的关键在于糖代谢的紊乱,病情加重时会引起肝细胞脂肪合成能力增加和(或)转运入血能力降低,从而导致脂类物质在肝细胞内积聚,形成脂肪肝^[25]。实验结果显示鸡腿菇多糖对大鼠体内血肌酐,尿素氮均具有显著性改善效果,总胆固醇和甘油三酯水平降低,肝脂质堆积减轻,再结合脏器指数的改善,可直接反应出本实验药物对肾及肝具有一定的保护作用。

综上所述,提纯酶解后的鸡腿菇多糖在一定程度上能改善糖尿病大鼠的血糖血脂水平,抑制氧化应激损伤,改善肝肾功能及组织学病变,这也为今后研究治疗糖尿病的药物提供科研数据,为鸡腿菇多糖规模化生产、利用和开发提供理论和实践依据。

参考文献:

- [1] 孙华磊. 紫檀芪通过 PPAR γ 通路改善胰岛素抵抗及其作用机制研究 [D]. 河南: 郑州大学; 2019.
- [2] 李国荣, 刘娜女, 张静, 等. 鸡腿菇多糖硫酸酯化条件的优化及抗氧化活性研究 [J]. 西北农林科技大学学报(自然科学版), 2010, 38(11): 127-133.
- [3] 许女, 李向明, 谢瑞杰, 等. 鸡腿菇多糖的提取及生物活性的研究 [J]. 中国食品学报, 2013, 13(7): 34-39.
- [4] 王金玺, 顾林, 孔凡伟, 等. 鸡腿菇粗多糖的体外抗氧化性 [J]. 食品科学, 2012, 33(13): 79-82.
- [5] Tešanović K, Pejin B, Šihul F, et al. A comparative overview of

- antioxidative properties and phenolic profiles of different fungal origins; fruiting bodies and submerged cultures of *Coprinus comatus* and *Coprinellus truncorum* [J]. *J Food Sci Technol*, 2017, 54(2): 430-438.
- [6] Zhou S, Liu YF, Yang Y, et al. Hypoglycemic Activity of polysaccharide from fruiting bodies of the shaggy ink cap medicinal mushroom, *Coprinus comatus* (Higher Basidiomycetes), on mice induced by alloxan and its potential mechanism[J]. *Int J Med Mushrooms*, 2015, 17(10): 957-964.
- [7] Mwita LN, Mshandete M, Lyantagayes L. Improved antimicrobial activity of the Tanzanian edible mushroom *Coprinus cinereus* (Schaeff) Gray by chicken manure supplemented solid sisal wastes substrates [J]. *J Yeast Fungal Res*, 2010, 1(10): 201-206.
- [8] Pejcin B, Tešanović K, Jakovljević D, et al. The polysaccharide extracts from the fungi *Coprinus comatus* and *Coprinellus truncorum* do exhibit AChE inhibitory activity [J]. *Nat Prod Res*, 2019, 33(5): 750-754.
- [9] 索晓敏. 鸡腿菇菌柄降血糖成分的初步筛选及结构研究 [D]. 武汉: 华中农业大学, 2010.
- [10] 刘璐. 培唑普利对 D-半乳糖联合 A β 1-42 致阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆能力的影响 [D]. 佳木斯: 佳木斯大学, 2015.
- [11] 徐源. 黄芪甲苷对糖尿病大鼠肝损伤保护作用及机制研究 [D]. 安徽: 安徽医科大学, 2017.
- [12] 胡小梅. 胰激肽原酶配合常规降糖治疗对糖尿病肾病患者血糖水平及肾功能的影响 [J]. *中外医学研究*, 2019, 17(11): 43-45.
- [13] 高玲. 木瓜苦桑片对 2 型糖尿病大鼠的作用及其机制研究 [D]. 广西: 广西医科大学, 2018.
- [14] 艾田妹. 尿酸及同型半胱氨酸与缺血性脑血管病的相关性研究 [D]. 河北: 河北医科大学, 2015.
- [15] 裴沛森. 虎杖总蒽醌和三七总皂苷对糖尿病肾病大鼠氧化应激及相关生长因子表达的影响 [D]. 河南: 河南中医药大学, 2017.
- [16] 冯丽洁, 李俊. 二甲双胍与有氧运动对 2 型糖尿病大鼠血管氧化应激的影响 [J]. *中国比较医学杂志*, 2019(4): 58-63+81.
- [17] 郭杰. 多糖对四氧嘧啶损伤胰岛细胞的保护和修复作用 [D]. 兰州: 西北师范大学, 2013.
- [18] 代荣, 刘如明, 肖建辉. 菌类中药多糖降血糖效应机制研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(2): 174-179.
- [19] 董文南, 李克招, 张文婷, 等. 多糖降血糖作用及其机制研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(19): 219-225.
- [20] 穆松牛, 高云, 万福生, 等. 链尿佐菌素加高糖高脂饮食复制大鼠 2 型糖尿病模型 [J]. *中国比较医学杂志*, 2008, 18(2): 19-22.
- [21] Bhattacharjee N, Barma S, Konwar N, et al. Mechanistic insight of diabetic nephropathy and its pharmacotherapeutic targets: An update [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 791: 8-24.
- [22] Singh RM, Howarth FC, Adeghate E, et al. Type 1 diabetes mellitus induces structural changes and molecular remodeling in the rat kidney [J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 449(1-2): 9-25.
- [23] 孙磊, 杨志健, 贾恩志. 肾功能正常的冠心病患者血清胱抑素 C、肌酐、尿素氮水平及其临床意义 [J]. *实用临床医药杂志*, 2011, 15(21): 8-11.
- [24] 周东月, 王春璐, 任艳平, 等. 黄连多糖通过抑制氧化应激和炎症反应减轻糖尿病大鼠肾损伤的实验研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(3): 37-42.
- [25] Sookoian S, Pirola CJ. Systems biology elucidates common pathogenic mechanisms between nonalcoholic and alcoholic-fatty liver disease [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e58895.

[收稿日期] 2019-05-17