

绞股蓝皂苷和银杏叶提取物混合物 对2型糖尿病并NAFLD大鼠血瘦素、 脂联素和肝组织丙二醛、 超氧化物歧化酶的影响

赵琴^{1,2}, 李儒贵¹, 李金科¹, 李芳¹, 李刚¹, 谭华炳¹ (1. 湖北医药学院附属人民医院 感染性疾病科肝病研究所, 湖北 十堰 442000; 2. 湖北省房县人民医院 检验科, 湖北 房县 442100)

摘要: 目的 观察绞股蓝皂苷(gypenosides, GPS)和银杏叶提取物(ginkgo biloba extract, GBE)混合物对2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)并非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)大鼠血浆瘦素(leptin, LP)、脂联素(adiponectin, APN)和肝组织甘油三酯(TG)沉积量、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的影响。方法 40只SPF级雄性SD大鼠(体质量为220~250 g)随机分为空白对照组(空白组, n=7), T2DM并NAFLD模型组(n=33)。造模周期8周。将T2DM并NAFLD模型大鼠随机分为GPS治疗对照组[简称对照组, 给予GPS 0.5 g/(kg·d)灌胃, n=10], GPS和GBE混合物治疗组[简称治疗组, 给予GPS 0.5 g/(kg·d)联合GBE 0.1 g/(kg·d), n=10], 模型对照组(简称模型组, 给予同等体积的纯净水灌胃, n=10)。继续给予高糖高脂饲料, 自由饮水, 治疗周期为6周, 实验共计14周。检测各组LP、APN、肝组织TG、MDA、SOD水平。结果 ①肝组织MDA变化: 空白组(3.01±0.10) nmol/ml、模型组(4.78±0.12) nmol/ml、治疗组(3.60±0.09) nmol/ml、对照组(4.29±0.11) nmol/ml, 治疗组低于对照组($t=15.35$, $P=0.000$)。②肝组织SOD变化: 空白组(268.4±15.2) U/ml、模型组(140.6±16.8) U/ml、治疗组(224.8±15.4) U/ml、对照组(180.6±16.0) U/ml, 治疗组低于对照组($t=6.29$, $P=0.000$)。③血APN变化: 空白组(7.98±0.96) ng/ml、模型组(4.01±0.88) ng/ml、治疗组(5.92±0.12) ng/ml、对照组(5.11±0.10) ng/ml, 治疗组低于对照组($t=16.40$, $P=0.000$)。④血LP变化: 空白组(2.82±0.58) ng/ml、模型组(7.89±0.68) ng/ml、治疗组(4.68±0.86) ng/ml、对照组(5.89±0.76) ng/ml, 治疗组低于对照组($t=3.73$, $P=0.004$)。⑤肝组织TG: 空白组(30.26±2.48) mg/g、模型组(228.46±8.48) mg/g、治疗组(153.12±9.98) mg/g、对照组(196.24±9.78) mg/g, 治疗组低于对照组($t=9.76$, $P=0.000$)。结论 GPS和GBE混合物通过抑制脂质过氧化, 调整LP/APN平衡, 以减少TG在肝组织的沉积。

关键词: 绞股蓝皂苷; 银杏叶提取物; 2型糖尿病; 脂肪肝, 非酒精性; 瘦素; 脂联素; 丙二醛; 超氧化物歧化酶

Effects of gypenosides and ginkgo biloba extract mixture on plasma leptin, adiponectin, hepatic tissue malondialdehyde and superoxide dismutase in rats with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease

ZHAO Qin^{1,2}, LI Ru-gui¹, LI Jin-ke¹, LI Fang¹, LI Gang¹, TAN Hua-bing¹ (1. Department of Infectious Disease, Laboratory of Liver Diseases, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China; 2. Department of laboratory, Fangxian Renmin Hospital, Fangxian 442100, Hubei Province, China)

Abstract: Objective To observe the effects of gypenosides (GPS) and ginkgo biloba extract (GBE) mixture on plasma leptin (LP), adiponectin (APN), hepatic tissue malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase

(SOD) in rats with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** Total of 40 SPF male SD rats (body mass 220~250 g) were randomly divided into blank control group ($n = 7$) and model group with T2DM and NAFLD ($n = 33$). After 8 weeks, the NAFLD model rats were prepared. The model group was then divided into three subgroups: the GPS and GBE mixture intervention group (treatment group, $n = 10$) were perfused with 0.5 g/(kg·d) GPS and 0.1 g/(kg·d) GBE mixture, the GPS intervention group (control group, $n = 10$) were perfused with 0.5 g/(kg·d) GPS, and the model group ($n = 10$) were perfused with the same volume of water. All the groups were given high fat diet and free drinking, the treatment course was 6 weeks and the experimental period was 14 weeks. The levels of LP and APN in plasma and the MDA and SOD in hepatic tissue were detected. **Results** ①The hepatic tissue MDA level in blank group, model group, treatment group and control group were (3.01 ± 0.10) nmol/ml, (4.78 ± 0.12) nmol/ml, (3.60 ± 0.09) nmol/ml and (4.29 ± 0.11) nmol/ml, respectively. The MDA level in treatment group was lower than that of the control group, with a significant difference ($t = 15.35$, $P = 0.000$). ②The hepatic tissue SOD level in the blank group, model group, treatment group and control group were (268.4 ± 15.2) U/ml, (140.6 ± 16.8) U/ml, (224.8 ± 15.4) U/ml, and (180.6 ± 16.0) U/ml, respectively. The SOD level in the treatment group was lower than that of the control group, with a significant difference ($t = 6.29$, $P = 0.000$). ③The plasma APN level in the blank group, model group, treatment group and control group were (7.98 ± 0.96) ng/ml, (4.01 ± 0.88) ng/ml, (5.92 ± 0.12) ng/ml, and (5.11 ± 0.10) ng/ml, respectively. The APN level in treatment group was lower than that of the control group, with a significant difference ($t = 16.40$, $P = 0.000$). ④The plasma LP levels in the blank group, model group, treatment group and control group were (2.82 ± 0.58) ng/ml, (7.89 ± 0.68) ng/ml, (4.68 ± 0.86) ng/ml, and (5.89 ± 0.76) ng/ml, respectively. The LP level in the treatment group was lower than that of the control group, with a significant difference ($t = 3.73$, $P = 0.004$). ⑤The plasma TG levels in the blank group, model group, treatment group and control group were (30.26 ± 2.48) ng/ml, (228.46 ± 8.48) ng/ml, (153.12 ± 9.98) ng/ml, and (196.24 ± 9.78) ng/ml, respectively. The TG level in the treatment group was lower than that of the control group, with a significant difference ($t = 9.76$, $P = 0.000$). **Conclusion** The reduction of TG in the liver tissue deposition of rats with T2DM and NAFLD was meddled by GPS and GBE mixture through inhibiting the lipid peroxidation and adjusting the LP/APN balance.

Key words: Gypenosides; Ginkgo biloba extract; Type 2 diabetes mellitus; Fatty liver, non-alcoholic; LP; APN; MDA; SOD

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 与 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 互为因果关系, 已成为跨学科研究的热点。一方面, NAFLD 的发病与 T2DM、高脂血症、营养过剩等有关; 另一方面, 从肝脏局部的角度看, NAFLD 导致肝硬化、肝癌; 从全身的角度看, NAFLD 导致高脂血症、T2DM^[1-3]。NAFLD 的发病机制至今尚未完全清楚, 较公认的是“二次打击”学说。该学说认为, 由肥胖、T2DM、高脂血症等伴随的胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 启动了对肝脏的第一次打击; 随着病情进展, 过量沉积脂质的肝细胞发生氧化应激和脂质过氧化, 导致线粒体功能障碍、炎症介质产生, 肝星状细胞的激活导致肝细胞的炎症坏死和纤维化^[4]。因此, 治疗 NAFLD, 不但要关注原发病, 而且要关注 NAFLD 与原发病之间的互为因果的关系。既往研究发现, 绞股蓝及其提取物绞股蓝皂苷

(gypenosides, GPS) 通过调整血脂代谢、抑制炎症介质、抗脂质过氧化、抑制肝星状细胞、抗纤维化对 T2DM 并 NAFLD 发挥治疗作用^[5-7]。本研究应用欧美国家常用的植物药银杏叶提取物 (ginkgo biloba extract, GBE) 联合 GPS 干预大鼠 T2DM 并 NAFLD, 通过检测血瘦素 (leptin, LP)、脂联素 (adiponectin, APN)、肝组织甘油三酯 (triglyceride, TG) 以及肝组织氧化和抗氧化系统的变化, 探索 GPS 和 GBE 混合物治疗 T2DM 并 NAFLD 的疗效和机制。

1 实验材料和方法

1.1 实验动物、场地及实验饲料 参照文献^[8], 实验动物购自湖北医药学院动物中心, 实验场地为十堰市动物实验中心, 普通饲料由湖北医药学院动物实验中心提供。高脂饲料按照课题组配方由湖北医药学院动物实验中心配制。

1.2 试剂与设备 全自动双探头放射免疫 γ 计数器 (上

海原子核研究所四环仪器一厂, SN-697); 全自动生化检测仪(瑞士, Roche/Hitachi7600); 冷冻低温离心机(上海中科生物医学高科技开发有限公司, DL-45R-L); 紫外分光光度计(北京, 北方华粤贸易有限公司); 组织匀浆机(德国)。超氧化物歧化酶(superoxide Dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)检测试剂购自南京建成科技有限公司, 脂联素 ELISA 试剂盒购自 GBD 公司(检测范围 0 ~ 50 ng/ml), 瘦素(leptin, LP)放免药盒购自中国人民解放军总医院科技开发中心放免研究所, 链脲佐菌素(Streptozotocin, STZ)购于美国 Sigma 公司, GPS 购自安康东科麦迪森天然药业有限公司, 纯度为 98%, GBE 购自徐州恒凯银杏制品有限公司(中国药典 2005 版银杏叶提取物)。

1.3 实验模型的建立

1.3.1 实验动物的分组 参考文献^[9-11], SD 大鼠购入后, 普通饲料饲养观察 1 周, 动物无死亡及不良反应。按照实验设计将 40 只大鼠分为空白对照组(7 只), T2DM 并 NAFLD 模型组(33 只)。

1.3.2 T2DM 并 NAFLD 造模与干预、空白组饲养与管理 每鼠每天高糖高脂饲料 20 g 左右, 分两次投入, 喂养 4 周; 大鼠隔夜空腹腹腔注射链脲佐菌素 40 mg/kg, 48 小时后尾静脉取血, 血糖 > 11.1 mmol/L, 纳入实验组, 造模成功率为 100%; 继续给予高糖高脂饲料喂养至 8 周, 建立 T2DM 并 NAFLD 模型。期间大鼠死亡 3 只。将全部大鼠分为治疗对照组(简称对照组, n = 10), 给予 GPS 0.5 g/(kg·d) 灌胃; GPS 和 GBE 混合物治疗组(简称治疗组, n = 10), 给予 GPS 0.5 g/(kg·d) 联合 GBE 0.1 g/(kg·d) 灌胃; T2DM 并 NAFLD 模型对照组(简称模型组, n = 10), 给予同等体积的纯净水灌胃。继续给予高糖高脂饲料, 自由饮水; 治疗周期为 6 周; 空白组每天给予普通饲料 20 g 左右(根据 NAFLD 组

进食量调整), 饲料分 2 次投入。自由饮水, 实验周期 14 周。

1.4 血液标本采集与检测 同文献^[5,9], 取适量血清分别严格按试剂盒说明书测定空 LP、ADP。LP 测定采用放射免疫法, ADP 测定采用酶联免疫法。

1.5 肝脏标本的采集与检测 在肝脏最大叶边缘 0.5 cm 处取小块肝组织一块, 冰生理盐水冲洗, 滤纸吸干, 称取 0.5 g 置于预冷的 5 ml 生理盐水, 迅速用内切式匀浆机 4000 r/min 匀浆 10 秒/次, 间隙 30 秒, 连续 3 次, 碎冰块中制成 10% 的肝匀浆, 高速冷冻离心机 4 ℃、3000 r/min 离心 10 分钟, 取上清 3 ml 密封, -80 ℃ 冷待待检。肝组织 SOD、MDA 的检测严格按照设备和试剂说明书进行。

1.6 统计学方法 本研究数据处理采用 *t* 检验; 并应用 SPSS 17.0 软件对实验数据进行统计学分析, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 或 $\alpha = 0.01$ 。

2 结果

2.1 肝组织 MDA 变化 各组 MDA 含量分别为: 空白组 (3.01 ± 0.10) nmol/ml、模型组 (4.78 ± 0.12) nmol/ml、治疗组 (3.60 ± 0.09) nmol/ml、对照组 (4.29 ± 0.11) nmol/ml, 治疗组、对照组显著低于模型组, 治疗组低于对照组 ($t = 15.35$, $P = 0.000$), 见表 1。

2.2 肝组织 SOD 变化 各组 SOD 含量分别为: 空白组 (268.4 ± 15.2) U/ml、模型组 (140.6 ± 16.8) U/ml、治疗组 (224.8 ± 15.4) U/ml、对照组 (180.6 ± 16.0) U/ml, 治疗组、对照组显著高于模型组, 治疗组低于对照组 ($t = 6.29$, $P = 0.000$), 见表 1。

2.3 血 APN 变化 各组 APN 水平分别为: 空白组 (7.98 ± 0.96) ng/ml、模型组 (4.01 ± 0.88) ng/ml、治疗组 (5.92 ± 0.12) ng/ml、对照组 (5.11 ± 0.10) ng/ml, 治疗组、对照组显著高于模型组, 治疗组低于对照组 ($t = 16.40$, $P = 0.000$), 见表 1。

2.4 血 LP 变化 各组 LP 水平分别为: 空白组 ($2.82 \pm$

表 1 4 组大鼠肝组织 TG、SOD、MDA, 血 ADP、LP 测定值 ($\bar{x} \pm s$)

组别	MDA (nmol/ml)	SOD (U/ml)	LP (ng/ml)	APN (ng/ml)	肝组织 TG (mg/g)
空白组 (n = 7)	3.01 ± 0.10	268.4 ± 15.2	2.82 ± 0.58	7.98 ± 0.96	30.26 ± 2.48
模型组 (n = 9)	4.78 ± 0.12	140.6 ± 16.8	7.89 ± 0.68	4.01 ± 0.88	228.46 ± 8.48
治疗组 (n = 10)	3.60 ± 0.09	224.8 ± 15.4	4.68 ± 0.86	5.92 ± 0.12	153.12 ± 9.98
对照组 (n = 10)	4.29 ± 0.11	180.6 ± 16.0	5.89 ± 0.76	5.11 ± 0.10	196.24 ± 9.78
<i>t</i> 值	15.35	6.29	3.73	16.40	9.76
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.004	0.000	0.000

注: 表中 *t* 值与 *P* 值为治疗组与对照组比较得出

0.58) ng/ml、模型组 (7.89 ± 0.68) ng/ml、治疗组 (4.68 ± 0.86) ng/ml、对照组 (5.89 ± 0.76) ng/ml, 治疗组、对照组显著低于模型组, 治疗组低于对照组, 差异有统计学意义 ($t=3.73$, $P=0.004$), 见表1。

2.5 肝组织TG 各组肝组织TG含量为: 空白组 (30.26 ± 2.48) mg/g、模型组 (228.46 ± 8.48) mg/g、治疗组 (153.12 ± 9.98) mg/g、对照组 (196.24 ± 9.78) mg/g, 治疗组、对照组显著低于模型组, 治疗组低于对照组 ($t=9.76$, $P=0.000$), 见表1。

3 讨论

T2DM 与 NAFLD 关系密切, 首次诊断 T2DM 患者的 NAFLD 患病率高达 56.65%^[10]。NAFLD 与 IR 关系密切, 是 IR 在肝脏的表现之一^[11,12]。随着 IR 发病率的增高和抗 IR 药物对肝脏脂质蓄积的改善, IR 可能才是真正的“第一次打击”^[13], 改善 IR, 改善糖代谢紊乱、脂质代谢紊乱、脂质过氧化是 T2DM 并 NAFLD 防治领域研究的热点。改善糖尿病 IR 是中医药的优势之一^[14]。研究者既往对 GPS 治疗 T2DM 并 NAFLD 进行了系统研究。本研究以 GPS 作治疗对照药物, 是由于 GPS 对 T2DM 并 NAFLD 疗效确切^[8,9], 以 MDA、SOD、ADP、LP、肝组织 TG 沉积量为观察指标, 观察 GPS 联合 GBE 混合物对 T2DM 并 NAFLD 发展过程中的糖代谢紊乱、脂质代谢紊乱、脂质过氧化的影响。

研究结果发现, GPS 和 GBE 混合物可以明显降低 T2DM 并 NAFLD 大鼠肝组织 TG 沉积量, 减轻脂肪肝程度; 抑制肝组织 MDA 的升高和 SOD 的下降; 抑制 APN 的下降和 LP 的上升; 说明 GPS 和 GBE 混合物具有优于 GPS 的调节血脂代谢作用、降低肝脏脂质沉积作用和抑制脂质过氧化作用。

LP 是一种脂肪组织源性多肽激素, 通过脂肪-瘦素-胰岛素轴对糖脂代谢进行调节。当患有 T2DM、NADLF 等疾病时, 机体的瘦素-胰岛素轴受损, LP 分泌增加, 导致 IR 的发生, 进一步导致糖脂代谢紊乱。LP 水平的高低可作为肝脏脂肪变性严重程度的独立预测指标^[15]。LP 及其受体异常是 T2DM 合并 NAFLD 的原因之一^[16]。APN 是由脂肪细胞分泌的一种细胞因子, 具有改善胰岛素敏感性、抗炎、抗动脉粥样硬化等作用^[17,18], 在 T2DM、NAFLD、动脉粥样硬化等疾病时分泌减少。研究结果提示 GPS 和 GBE 混合物通过调节 LP、APN 水平, 达到治疗 T2DM 并 NAFLD 作用, 疗效优于单纯 GPS 组。

MDA 和 SOD 构成了肝脏的氧化和抗氧化系

统, NAFLD 动物和人氧化系统功能亢进, 而抗氧化系统受损已经得到公认。近年来, 研究发现 T2DM 并 NAFLD 患者 MDA 升高^[19]; T2DM 并 NAFLD 大鼠肝组织 SOD 含量显著下降^[20], 说明 T2DM 并 NAFLD 存在氧化系统功能亢进, 非氧化系统功能受损。本研究结果与有关研究相似, GPS 和 GBE 混合物通过抑制脂质过氧化达到降低脂肪肝程度的目的, 疗效优于单纯 GPS 组。

既往对 GPS 干预 NAFLD 和 T2DM 的研究较多, 而对 GBE 干预 NAFLD 和 T2DM 的研究较少。胰岛素分泌不足和胰岛素抵抗在 NAFLD 和 T2DM 发病中的作用已经得到公认, GPS 可刺激胰岛细胞释放胰岛素, 且呈现剂量依赖性^[21]; GPS 可以通过抑制蛋白酪氨酸磷脂酶来控制胰岛素的敏感性^[22]; GPS 通过下调炎症因子和细胞因子对 T2DM 并 NAFLD 大鼠产生保护作用^[23]; 说明 GPS 通过多种机制、多个靶点达到治疗 T2DM 并 NAFLD 作用; GBE 通过调整血脂代谢, 达到治疗脂肪肝的作用^[24,25]。从治疗组和对照组的实验结果看, GPS 和 GBE 混合物治疗 T2DM 并 NAFLD 疗效优于 GPS 单用, 而且无配伍禁忌, 说明 GPS 和 GBE 混合物即保持了中药复方的特色, 还具有携带方便的优点。

总而言之, GPS 和 GBE 混合物通过改善胰岛素的敏感性, 调节 ADP、LP 水平, 调节血脂代谢, 减轻 TG 在肝脏的沉积, 抑制脂质过氧化, 从而达到治疗 T2DM 并 NAFLD 的作用。

参考文献

- [1] 谢杏榕, 谭华炳, 胡小林, 等. 不同程度非酒精性脂肪性肝病兔的血糖变化[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31: 636-637.
- [2] 谭华炳, 李金科, 胡波, 等. 非酒精性脂肪性肝病兔胰岛素水平变化及其机理探讨[J]. 西南国防医药, 2010, 20: 937-939.
- [3] 谭华炳, 贺琴. 脂肪肝与血液流变学、C反应蛋白异常的关系[J]. 中国老年学杂志, 2009, 29: 1662-1664.
- [4] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013, 408-411.
- [5] 贺琴, 雷飞飞, 李儒贵, 等. 绞股蓝皂苷降低2型糖尿病并非酒精性脂肪性肝病大鼠血糖、血脂的机理研究[J]. 湖北医药学院学报, 2013, 32: 39-43, 封3.
- [6] 贺琴, 李芳, 谭华炳. 绞股蓝皂苷对2型糖尿病并非酒精性脂肪性肝病大鼠脂质过氧化的影响[J]. 医药导报, 2014, 33: 1549-1553.
- [7] 贺琴, 李刚, 雷飞飞, 等. 绞股蓝皂苷对2型糖尿病并非酒精性脂肪性肝病大鼠脂联素和瘦素水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34: 6715-6716.
- [8] 张霞, 雷飞飞, 李芳, 等. 绞股蓝皂苷联合银杏叶提取物对2型糖尿病合并NAFLD大鼠脂肪肝程度的影响[J/CD]. 中国肝脏病杂

- 志(电子版),2015,7:55-58.
- [9] 闵怀臻, 贺琴, 李金科, 等. 绞股蓝皂苷降低2型糖尿病并NAFLD大鼠肝组织TNF- α mRNA表达和血硫化氢的影响[J]. 湖北医药学院学报,2013,32:317-324.
- [10] 谭华炳, 雷飞飞, 李敬会, 等. 绞股蓝皂苷对2型糖尿病并非酒精性脂肪性肝病大鼠过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ 表达影响研究[J]. 辽宁中医杂志,2013,40: 1706-1708,封3.
- [11] 苏宏业, 潘海林, 黄媛, 等. 新诊断2型糖尿病患者非酒精性脂肪肝病患病率调查及相关危险因素分析[J]. 中国老年学杂志,2010,30:697-698.
- [12] McCullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis[J]. J Clin Gastroenterol,2006,40:S17-S29.
- [13] Utzschneider KM, Kahn SE. Review: The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Clin Endocrinol Metab,2006,91:4753-4761.
- [14] Lee O, Bruce WR, Dong Q, et al. Fructose and carbonyl metabolites as endogenous toxins[J]. Chem Biol Interact,2009,178:332-339.
- [15] 崔云竹, 黄延芹, 崔勇, 等. 糖肝消对糖尿病合并非酒精性脂肪肝病大鼠瘦素和肿瘤坏死因子- α 的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2014,21:65-67,77.
- [16] Chitturi S, Farrell G, Frost L, et al. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity?[J]. Hepatology,2002,36:403-409.
- [17] 吴凌康, 李春雯, 史亮亮, 等. 血清瘦素及其可溶性受体异常与2型糖尿病合并脂肪肝的关系及益气养阴活血法的干预作用[J]. 中国中医药科技杂志,2011,18:177-180.
- [18] 孔银, 张岭漪. 瘦素及脂联素与非酒精性脂肪性肝病[J]. 临床肝胆病杂志,2011,27:441-443.
- [19] 殷霞, 成兴波. 2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者血清铁蛋白水平与氧化应激、胰岛素抵抗的关系[J]. 江苏医药杂志,2013,39:1072-1074.
- [20] 彭继升, 杨晋翔, 高彦彬, 等. 降浊化痰合剂对2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝病大鼠的肝脏保护作用[J]. 中国中医基础医学杂志,2013,19:895-897,901.
- [21] Norberg A, Hoa NK, Liepinsh E, et al. A novel insulin-releasing substance, phanoside, from the plant Gynostemma pentaphyllum[J]. J Biol Chem, 2004,279:41361-41367.
- [22] Xu JQ, Shen Q, Li J, et al. Dammaranes from Gynostemma pentaphyllum and synthesis of their derivatives as inhibitors of protein tyrosine phosphatase1B[J]. Bioorg Med Chem,2010,18:3934-3939.
- [23] Qin He, Jin-ke Li, Fang Li, et al. Mechanism of action of gypenosides on type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease in rats[J]. World J Gastroenterol,2015,21:2058-2266.
- [24] 贺琴, 李敬会, 谭华炳. 银杏叶提取物防治肝脏损害的实验研究进展[J]. 中国老年学杂志,2013,33:5499-5501.
- [25] 吴兵兵. 银杏叶提取物对高脂血症模型大鼠血脂水平的影响[J]. 湖北中医杂志,2013,35:20-21.

收稿日期: 2015-04-29