

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00499

## 通络方剂治疗糖尿病性肝损伤的疗效及其可能机制

沈 婕, 夏新新, 邹俊杰, 石勇铨, 刘志民\*

第二军医大学长征医院内分泌科, 上海 200003

**[摘要]** **目的** 观察通络方剂治疗糖尿病性肝损伤的疗效并探讨其可能的机制。**方法** 雄性SD大鼠予链脲佐菌素60 mg/kg腹腔注射, 制备糖尿病模型。模型动物以随机数字表法分为4组( $n=10$ ): 糖尿病对照(DM)组、通络方剂小剂量(TL)组、通络方剂中剂量(TM)组和通络方剂大剂量(TH)组。通络方剂剂量分别为每天0.5、1.0、2.0 g/kg。同时取10只大鼠作为正常对照(CN)组。测定空腹血糖、血脂、血清肝功能指标; 造模12周后处死大鼠取肝组织检测SOD、CAT、GSH-Px、MDA活性; 透射电镜下观察肝组织超微结构改变。**结果** 造模12周后糖尿病大鼠并发肝脏损伤, 血清ALT、AST及AKP水平显著升高( $P<0.01$ ); 透射电镜下糖尿病大鼠肝组织超微结构出现糖尿病特征性病理变化。经通络方剂治疗后, 中高剂量组糖尿病鼠血清ALT、AST水平明显下降( $P<0.05$ ); 糖尿病大鼠肝组织胞质糖原颗粒减少, 线粒体嵴变清晰且基质密度降低, 粗面及滑面内质网形态接近正常, 间质胶原纤维减少。糖尿病大鼠肝组织氧化应激水平增高, SOD和CAT活性显著降低, MDA水平显著升高( $P<0.01$ ); 经通络方剂治疗12周后, 低中高剂量组糖尿病大鼠SOD活性均显著增加、中高剂量组糖尿病大鼠MDA水平显著下降( $P<0.01$ )。**结论** 通络方剂对糖尿病大鼠肝损伤具有明显的治疗作用, 其作用机制部分与其在一定程度上增强肝组织抗氧化酶类活性、清除脂质过氧化物有关。

**[关键词]** 糖尿病; 肝损伤; 通络方剂; 氧化性应激; 超微结构

**[中图分类号]** R 587.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)05-0499-05

### Therapeutic effect of *Tongluo* recipe on hepatic injury in streptozotocin-induced diabetic rats and its possible mechanism

SHEN Jie, XIA Xin-xin, ZOU Jun-jie, SHI Yong-quan, LIU Zhi-min\*

Department of Endocrinology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the therapeutic effect of *Tongluo* recipe (TLR) on hepatic injury in streptozotocin-induced diabetic rats and the possible mechanism. **Methods** Experimental diabetes was induced by intraperitoneal injection of streptozotocin (60 mg/kg) in male Sprague-Dawley rats. The study included 5 groups: normal control (CN) group, diabetes mellitus control (DM) group, low-dose TLR (TL) group, middle-dose TLR (TM) group and high-dose TLR (TH) group, with 10 rats in each group. Diabetic rats in the latter three groups received 0.5 g/(kg·d), 1.0 g/(kg·d), 2.0 g/(kg·d) TLR, respectively throughout the experiment. The fasting glucose, blood lipid, and serum liver function indices were measured. Twelve weeks after treatment, rats were sacrificed and the liver tissues were collected to examine the activities of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GSH-Px), and malondialdehyde (MDA). The ultrastructure of liver tissues was observed through transmission electron microscope. **Results** The serum AST, ALT and AKP levels of diabetic rats were increased 12 weeks after intraperitoneal injection of streptozotocin ( $P<0.01$ ), and electron microscope observation showed characteristic pathological changes of diabetes. TLR treatment (middle and high dose) obviously decreased serum AST, ALT levels ( $P<0.05$ ) and ameliorated ultrastructure changes of liver tissues: glycogen granules decreased in cytoplasm, mitochondrial cristae became distinct and electron density decreased, appearance of smooth and rough endoplasmic reticulum became nearly normal, and the interstitial collagen fiber decreased. The SOD and CAT activities were significantly decreased and MDA levels were increased in liver tissues of diabetic rats ( $P<0.01$ ). Twelve weeks of treatment with TLR obviously improved SOD activity (at all three doses,  $P<0.01$ ) and decreased the levels of MDA (middle and high dose,  $P<0.01$ ). **Conclusion** Our data suggest that TLR can improve hepatic injury in streptozotocin-induced diabetic rats, probably through increasing activities of antioxidant and depleting lipid peroxidation production.

**[收稿日期]** 2010-02-19 **[接受日期]** 2010-04-01

**[基金项目]** 国家重点基础研究规划(“973”计划, 2005CB523304). Supported by National Program on Key Basic Research Projects (“973” Program, 2005CB523304).

**[作者简介]** 沈 婕, 硕士生. E-mail: shenjialieen@163.com

\* 通讯作者 (Corresponding author). Tel: 021-81885371, E-mail: zmliu\_yzhao@hotmail.com

[Key words] diabetes mellitus; hepatic injury; *Tongluo* recipe; oxidative stress; ultrastructure

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(5): 499-503]

越来越多的研究显示糖尿病及其并发症与氧化应激之间有紧密的联系,氧化应激是糖尿病并发症的重要机制之一<sup>[1]</sup>。氧化应激启动和调控一系列相关基因在肝细胞的转录和激活,促进了肝脏的局部缺血、炎症、免疫应答、纤维化、细胞凋亡及坏死<sup>[2]</sup>。因此,采用抗氧化剂治疗糖尿病以改善机体异常的病理生理状况,成为现今治疗糖尿病及其并发症的重要方法之一。作为抗氧化应激的一种策略,采用抗氧化剂治疗有望使与氧化应激相关的糖尿病并发症得到控制<sup>[3]</sup>。多种抗氧化剂如维生素 C、E 和  $\alpha$ -硫辛酸等可对糖尿病并发症产生有益的影响<sup>[4]</sup>。本课题组前期研究表明通络方剂(*Tongluo* recipe, TLR)能通过其抗氧化和改善血流动力学等作用减轻糖尿病大鼠并发的肾脏、血管内皮、心肌细胞、海马组织等的损伤<sup>[5-8]</sup>。通络方剂是否对糖尿病性肝损伤具有治疗作用,目前尚无相关报道。本实验使用链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)制备糖尿病大鼠模型,以不同剂量通络方剂进行干预,观察其对实验性糖尿病鼠肝功能、肝组织氧化应激及肝脏超微结构的影响,旨在探讨通络方剂对糖尿病肝损伤的疗效及其可能机制。

## 1 材料和方法

1.1 实验动物和材料 雄性 SPF 级 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 50 只, 体质量 200~220 g, 购自中国科学院上海实验动物中心, 实验动物合格证号: SCXK (沪) 2007-0005。通络方剂超微粉由河北石家庄以岭药业有限公司提供, 国药准字 Z19980015, 生产日期 2008-05-11。STZ 购自美国 Sigma 公司。超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、过氧化氢酶(CAT)、丙二醛(MDA)测定试剂盒购自南京建成生物工程研究所。血糖测定采用美国罗氏公司 ACCU-CHEK Active 血糖测定仪。体质量测量采用上海寺冈电子有限公司 DC-671 系列电子秤。透射电镜观测由上海复旦大学医学院电镜室协助完成。

1.2 糖尿病大鼠模型的制备、分组及药物处理 SD 大鼠适应性饲养 7 d 后, 予 STZ [用前以 0.1 mol/L 柠檬酸盐缓冲液 (pH 4.5) 新鲜配制] 以 60 mg/kg 的剂量一次性腹腔注射, 1 周后尾静脉采血测定血糖, 以血糖 > 16.7 mmol/L 确定为糖尿病模型制备成功。将糖尿病模型鼠以随机数字表法分为 4 组 ( $n=10$ ): (1) 糖尿病对照组 (DM); (2) 通络方剂小剂

量组 [TL, 剂量为 0.5 g/(kg·d)]; (3) 通络方剂中等剂量组 [TM, 剂量为 1.0 g/(kg·d)]; (4) 通络方剂大剂量组 [TH, 剂量为 2.0 g/(kg·d)]。同时取 10 只大鼠作为正常对照组 (CN)。通络方剂均溶于生理盐水。CN 和 DM 组大鼠仅给予等量的生理盐水, 每天同一时间灌胃。各组大鼠持续干预 12 周。所有大鼠自由饮水, 给予普通大鼠饲料, 每周测量体质量和血糖, 药物干预 12 周末称体质量。实验结束前夜起大鼠禁食, 10% 水合氯醛按 3 ml/kg 麻醉后腹主动脉取血后处死, 留取血清; 留取部分肝组织, 分别予 2% 戊二醛 PBS 固定液固定和 -80℃ 液氮中保存备用。

1.3 血生化指标检测 采用日立 7020 全自动生化分析仪测定空腹血糖、血脂、肝血清酶学 (AST、ALT、AKP) 等指标。

1.4 肝组织 SOD、CAT、GSH-Px、MDA 的检测 制备 10% 肝组织匀浆液, 低温离心机 3 000 r/min (离心半径 = 10 cm) 离心 15 min, 取上清液, 严格按照试剂盒说明步骤进行操作。采用比色法测定 SOD 活性; 采用可见光法测定 CAT 活性; 采用二硫代二硝基苯甲酸法 (DTNB 法) 测定 GSH-Px 活性; 采用硫代巴比妥酸法 (TBA 法) 测定 MDA 含量。

1.5 透射电镜观察肝组织超微结构的改变 新鲜肝脏取厚度为 1~2 mm 的肝组织, 修成约 1 mm 的小块, 置入 2% 戊二醛 PBS 固定液 4℃ 固定 2 h; PBS 缓冲液 4℃ 洗涤 2 次, 每次 10 min; 再以 1% 锇酸 PBS 固定液 4℃ 固定 2 h; PBS 缓冲液再次漂洗。梯度乙醇脱水, 环氧丙烷置换, 618 包埋液浸透包埋。LKB-I 型超薄切片机切片, 枸橼酸铅染色液染色, PHILIPS CM-120 型透射电镜观察肝脏超微结构改变。

1.6 统计学处理 实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用单因素方差分析, 各组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 糖尿病大鼠模型的成功制备 大鼠注射 STZ 1 周后, 尾静脉采血测血糖 > 16.7 mmol/L, 可确定糖尿病模型制备成功。此后每周监测血糖 1 次, 血糖均维持在 16.7 mmol/L 以上, 模型稳定性良好。大鼠注射 STZ 后 36~48 h 出现多饮、多尿, 第 3~4 天多食明显, 精神不振, 毛发凌乱易脱。

2.2 通络方剂对糖尿病大鼠一般情况的影响 糖尿病大鼠精神萎靡、毛色凌乱易脱且光泽度下降, 出现明显的多饮、多尿、多食症状。经通络方剂治疗后, 糖尿病大鼠反应灵敏, 毛发光泽度有所增加, 多饮、多尿、多食症状减轻。造模 12 周后, 糖尿病大鼠血糖及血清三酰甘油 (TG) 显著升高 ( $P < 0.01$ ), 体

质量和血清高密度脂蛋白 (HDL) 显著降低 ( $P < 0.01$ )。经通络方剂治疗 12 周后, 中、高剂量组糖尿病大鼠体质量较未治疗 (DM 组) 鼠有所增加, 但差异无统计学意义; 糖尿病大鼠的血糖、TG、HDL 等指标在通络方剂治疗后未见到改变。见表 1。

表 1 糖尿病大鼠体质量和血糖、血脂水平的变化

Tab 1 Changes of body mass, glucose, and lipid profile of diabetic rats

( $n=10, \bar{x} \pm s$ )

Group	Body mass $m/g$	Glucose $c_B/(mmol \cdot L^{-1})$	TG $c_B/(mmol \cdot L^{-1})$	HDL $c_B/(mmol \cdot L^{-1})$
CN	616.1 ± 88.7	4.58 ± 1.46	0.24 ± 0.07	0.15 ± 0.05
DM	326.4 ± 65.7**	24.41 ± 4.25**	1.16 ± 0.69**	0.05 ± 0.02**
TL	310.4 ± 40.5**	24.78 ± 2.86**	1.04 ± 0.52**	0.06 ± 0.02**
TM	364.2 ± 52.4**	23.54 ± 1.97**	0.99 ± 0.56**	0.04 ± 0.01**
TH	333.1 ± 51.4**	24.44 ± 3.17**	1.20 ± 0.50**	0.06 ± 0.01**

CN: Normal control group; DM: Diabetic control group; TL: Low-dose TLR group; TM: Middle-dose TLR group; TH: High-dose TLR group; TG: Triglyceride cholesterol; HDL: High-density lipoprotein. \*\*  $P < 0.01$  vs CN group

2.3 通络方剂对糖尿病大鼠肝损伤的治疗作用

2.3.1 血清肝功能指标 检测发现, 糖尿病大鼠在造模 12 周后并发肝脏损伤, 血清肝功能指标 ALT、AST 及 AKP 水平均显著升高 ( $P < 0.01$ )。经通络

方剂治疗后, 中、高剂量组糖尿病大鼠血清 ALT、AST 水平明显下降 ( $P < 0.05$ ), 肝损伤得到一定程度的改善。见表 2。

表 2 通络方剂对糖尿病大鼠肝功能指标的改善

Tab 2 Improvement of liver function of diabetic rats in Tongluo recipe groups

[ $n=10, \bar{x} \pm s, z_B/(IU \cdot L^{-1})$ ]

Group	ALT	AST	AKP
CN	55.50 ± 8.91	130.40 ± 21.25	76.70 ± 9.27
DM	147.60 ± 83.84**	216.20 ± 68.50**	287.40 ± 68.44**
TL	115.00 ± 55.04**	185.30 ± 80.62**	280.60 ± 43.55**
TM	92.50 ± 37.70 $\Delta$	159.40 ± 67.13 $\Delta$	270.30 ± 89.02**
TH	91.10 ± 20.30 $\Delta$	160.70 ± 45.31 $\Delta$	295.20 ± 67.04**

CN: Normal control group; DM: Diabetic control group; TL: Low-dose TLR group; TM: Middle-dose TLR group; TH: High-dose TLR group; ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; AKP: Alkaline phosphatase. \*\*  $P < 0.01$  vs CN group;  $\Delta P < 0.05$  vs DM group

2.3.2 肝组织超微结构的改变 透射电镜观察发现, 糖尿病大鼠肝脏组织超微结构出现明显的糖尿病特征性病理变化: 胞质糖原颗粒明显增多, 胞质内脂滴有所增多, 肝细胞线粒体嵴模糊且基质变密, 粗面内质网局部脱颗粒、滑面内质网扩大, 间质胶原纤维增多, Disse 间隙贮脂细胞增殖。经通络方剂治疗 12 周后, 糖尿病大鼠肝组织细胞胞质糖原颗粒明显减少, 线粒体嵴变清晰且基质密度降低, 粗面及滑面内质网形态接近正常, 间质胶原纤维减少。通络方剂治疗使之得到明显改善, 但通络方剂不同剂量干预组之间未见明显差别。见图 1。

2.4 通络方剂对糖尿病大鼠肝脏组织氧化应激水平的调控 造模 12 周后测糖尿病大鼠肝组织抗氧化酶 SOD、CAT 活性均显著降低 ( $P < 0.01$ ); GSH-Px 水平也有所下降, 但差异没有统计学意义; MDA 水平显著升高 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ), 肝组织处于过度氧化应激状态。经通络方剂治疗 12 周后, 低、中、高剂量组糖尿病大鼠肝组织 SOD 活性均显著增加 ( $P < 0.01$ ); 中、高剂量组糖尿病大鼠肝组织 MDA 水平显著下降 ( $P < 0.01$ ), 肝组织的氧化应激水平有所下降。见表 3。

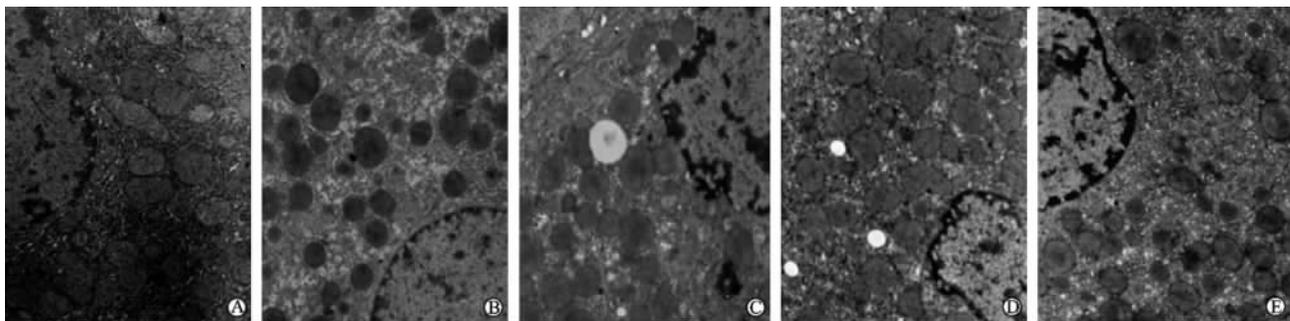


图 1 通络方剂治疗对糖尿病大鼠肝组织超微结构的影响

Fig 1 Effects of *Tongluo* recipe on ultrastructure of livers in diabetic rats

A: Normal control group; B: Diabetic control group; C: Low-dose TLR group; D: Middle-dose TLR group; E: High-dose TLR group. Original magnification:  $\times 8\ 400$

表 3 各组肝组织内 SOD、CAT、GSH-Px 和 MDA 水平的变化

Tab 3 Changes of malondialdehyde and antioxygen enzyme levels in liver tissues of each group

( $n=10, \bar{x} \pm s$ )

Group	SOD ( $U \cdot mg^{-1}$ )	CAT ( $U \cdot mg^{-1}$ )	GSH-Px ( $U \cdot mg^{-1}$ )	MDA ( $nmol \cdot mg^{-1}$ )
CN	89.47 $\pm$ 6.89	21.81 $\pm$ 2.88	352.78 $\pm$ 35.58	0.42 $\pm$ 0.08
DM	62.40 $\pm$ 7.59**	13.77 $\pm$ 5.33**	336.47 $\pm$ 31.29	0.55 $\pm$ 0.11**
TL	77.94 $\pm$ 4.53** $\Delta\Delta$	13.51 $\pm$ 2.03**	329.25 $\pm$ 33.86	0.51 $\pm$ 0.07*
TM	72.20 $\pm$ 8.11** $\Delta\Delta$	14.40 $\pm$ 2.41**	339.60 $\pm$ 26.78	0.45 $\pm$ 0.07 $\Delta\Delta$
TH	75.88 $\pm$ 6.15** $\Delta\Delta$	11.93 $\pm$ 2.56**	326.06 $\pm$ 21.56	0.41 $\pm$ 0.05 $\Delta\Delta$

CN: Normal control group; DM: Diabetic control group; TL: Low-dose TLR group; TM: Middle-dose TLR group; TH: High-dose TLR group; SOD: Superoxide dismutase; CAT: Catalase; GSH-Px: Glutathione peroxidase; MDA: Malondialdehyde. \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs CN group;  $\Delta\Delta P < 0.01$  vs DM group

### 3 讨论

糖尿病慢性并发症发病的统一机制学说认为:多元醇通路激活、蛋白质非酶糖化增加、蛋白激酶 C 激活、己糖胺途径激活等 4 条引起糖尿病各并发症的共同通路实质上都是高糖诱导的超氧化物过表达的结果。糖尿病性肝病系指糖尿病引起的肝脏功能和组织学变化的病变,属于糖尿病慢性并发症范畴<sup>[9]</sup>。增加的自由基产物和抗氧化剂防御系统活性的减低可能引起了糖尿病状态下氧化应激的加剧<sup>[10]</sup>。抗氧化剂可减少自由基的产生或直接淬灭机体产生的自由基,增强机体的抗氧化能力。

通络方剂是根据中医络病学理论研制而成的复方制剂,由人参、水蛭、蜈蚣、全蝎、土鳖虫和赤芍等中药组成。现代药理研究表明,人参的主要活性成分人参皂苷具有降血脂、抗氧化、抗凋亡作用;水蛭有利尿、消除尿蛋白的作用,并能改善微循环;土鳖虫和全蝎具有抗凝、抗血栓形成的作用;赤芍具有降低全血浓度、抑制血小板聚集,降低血小板黏附性,降低纤维蛋白原,限制血栓形成时间等作用<sup>[11]</sup>。

糖尿病引起的肝损伤,可表现为 ALT、AST 及

AKP 等血清酶学水平的升高。糖尿病微血管病变及微循环障碍累及肝脏缺血缺氧,缺血可引起肝细胞内 CO<sub>2</sub> 潴留、酸中毒、氧消耗增加、氧供减少,使肝细胞磷酸化能力降低,ALT 和 AST 活性增加,胆红素代谢紊乱等<sup>[12]</sup>。ALT 和 AST 等从受损的肝细胞胞质渗漏到血流中,提示了糖尿病状态对肝细胞的毒性作用<sup>[13]</sup>。本研究显示,糖尿病大鼠血清 ALT、AST 及 AKP 水平显著升高( $P < 0.01$ ),经通络方剂治疗后,中高剂量组糖尿病大鼠血清 ALT、AST 水平明显下降( $P < 0.05$ ),提示通络方剂对糖尿病大鼠肝损伤具有一定的治疗作用。另一方面,糖尿病大鼠肝脏组织超微结构出现明显的糖尿病特征性病理变化。经通络方剂治疗后,糖尿病大鼠肝组织细胞胞质糖原颗粒减少,线粒体嵴变清晰且基质密度降低,粗面及滑面内质网形态接近正常,间质胶原纤维减少,从形态学方面证实通络方剂对糖尿病肝病肝损伤的治疗作用。

肝细胞存在 SOD、CAT 等酶类抗氧化物质,可以抵御活性氧所致的细胞损害<sup>[14]</sup>。MDA 是细胞膜脂质过氧化反应链的终产物,测定其生成量可反映机体脂质过氧化损伤。研究发现,在 STZ 诱导的糖

尿病大鼠,抗氧化酶类活性明显降低,脂质过氧化物水平升高<sup>[15]</sup>。本研究示糖尿病大鼠肝组织 SOD 及 CAT 活性显著降低,MDA 水平显著升高( $P < 0.01$ ),损伤的肝组织氧化应激水平显著升高。经通络方剂治疗 12 周后,低中高剂量组糖尿病大鼠肝组织 SOD 活性均显著增加( $P < 0.01$ );中高剂量组糖尿病大鼠肝组织 MDA 水平显著下降( $P < 0.01$ ),表明通络方剂在一定程度上增强了肝组织抗氧化酶类活性、清除脂质过氧化物,减轻了高糖引起的氧化损伤。秦鉴等<sup>[16]</sup>建立小鼠的缺血再灌注模型,发现通络方剂能提高缺血再灌注心肌的 SOD 活性,降低 MDA 水平,具有明显的抗氧自由基损伤作用。杨昆等<sup>[17]</sup>观察通络方剂对 25 例冠心病患者的疗效时发现,通络方剂治疗组红细胞 SOD 活性明显高于对照组,血浆 MDA 含量降低较对照组明显。宝轶等<sup>[8]</sup>建立糖尿病大鼠模型,发现通络方剂能够提高糖尿病大鼠血浆和海马组织内 SOD 及 GSH-Px 活性,降低 MDA 水平,具有明显的抗氧自由基损伤作用。本实验再次证实了通络方剂具有抗氧化应激的药理效应。由此说明,通络方剂治疗能改善糖尿病大鼠并发的肝损伤,其机制与其抗氧化应激作用密切相关。

本研究中未发现通络方剂具有明显降血糖、升高体质量的作用,与刘岩等<sup>[5]</sup>的研究结果一致。故分析通络方剂对糖尿病肝损伤的治疗作用并不依赖于其调节血糖水平的效应。肝脏是调节脂代谢的重要器官,在 STZ 诱导的糖尿病,血糖的上升伴随多种血脂水平的升高<sup>[18]</sup>。本研究糖尿病大鼠发生了多种脂质代谢紊乱,但通络方剂的治疗未见明显的降血脂作用。

综上所述,本研究示糖尿病大鼠发生了明显的肝损伤,主要体现为肝脏脂代谢、肝血清酶学和肝组织超微结构的改变。通络方剂对糖尿病大鼠肝损伤具有明显的治疗作用,其作用机制部分与其在一定程度上增强了肝组织抗氧化酶类活性、清除脂质过氧化物有关。对其治疗机制的进一步深入研究可能为糖尿病肝组织慢性并发症防治提供新的策略。

## [参考文献]

- [1] Piconi L, Quagliari L, Ceriello A. Oxidative stress in diabetes [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2003, 41:1144-1149.
- [2] Loguercio C, Federico A. Oxidative stress in viral and alcoholic hepatitis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2003, 34:1-10.
- [3] Hamden K, Carreau S, Boujbiha M A, Lajmi S, Aloulou D, Kchaou D, et al. Hyperglycaemia, stress oxidant, liver dysfunction and histological changes in diabetic male rat pancreas and

liver: protective effect of 17 beta-estradiol[J]. *Steroids*, 2008, 73:495-501.

- [4] Lopes J P, Oliveira S M, Soares Fortunato J. [Oxidative stress and its effects on insulin resistance and pancreatic beta-cells dysfunction: relationship with type 2 diabetes mellitus complications][J]. *Acta Med Port*, 2008, 21:293-302.
- [5] 刘岩, 邹俊杰, 李文桐, 李翔, 夏培金, 孙亮亮, 等. 通络方药对糖尿病肾病的保护作用与机制探讨[J]. *第二军医大学学报*, 2007, 28:281-285.  
Liu Y, Zou J J, Li W T, Li X, Xia P J, Sun L L, et al. Protective effect of *Tongluo* recipe on diabetic nephropathy and its mechanism[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2007, 28:281-285.
- [6] 李文桐, 邹俊杰, 刘岩, 李翔, 孙亮亮, 刘志民. 通络方剂抗氧化作用及对大血管内皮细胞的保护[J]. *中国临床康复*, 2006, 10:54-56.
- [7] 刘明, 邹俊杰, 石勇铨, 孙亮亮, 曲卫, 张春阳, 等. 通络方剂对糖尿病大鼠心肌细胞凋亡作用的研究[J]. *第二军医大学学报*, 2007, 28:808.
- [8] 宝轶, 冯晓云, 邹俊杰, 石勇铨, 赵瑛, 刘志民. 通络方剂对糖尿病大鼠海马组织氧化应激水平及其超微结构的影响[J]. *上海医学*, 2009, 32:406-410.
- [9] 沈苏. 糖尿病肝病的研究现状及进展[J]. *广西医学*, 2004, 26:918-920.
- [10] Roy M, Sen S, Chakraborti A S. Action of pelargonidin on hyperglycemia and oxidative damage in diabetic rats: implication for glycation-induced hemoglobin modification [J]. *Life Sci*, 2008, 82(21-22):1102-1110.
- [11] 董昆山, 王秀琴, 董一凡. 现代临床中药学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1998:392-393.
- [12] 肖月星, 倪青, 钱秋海, 林兰. 糖肝康胶囊对糖尿病大鼠脂肪代谢及肝损伤影响的研究[J]. *医学研究杂志*, 2007, 36:108-110.
- [13] Behr G A, da Silva E G, Ferreira A R, Cerski C T, Dal-Pizzol F, Moreira J C. Pancreas beta-cells morphology, liver antioxidant enzymes and liver oxidative parameters in alloxan-resistant and alloxan-susceptible Wistar rats: a viable model system for the study of concepts into reactive oxygen species[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2008, 22:657-666.
- [14] 谷甸娜, 陈永平. 非酒精性脂肪肝氧化应激相关候选基因研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2008, 37:105-106.
- [15] Jin L, Xue H Y, Jin L J, Li S Y, Xu Y P. Antioxidant and pancreas-protective effect of aucubin on rats with streptozotocin-induced diabetes[J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 582(1-3):162-167.
- [16] 秦鉴, 刘红健, 吴国珍, 金明华, 张诗军, 张伟君. 通心络胶囊抑制再灌注心肌细胞凋亡的实验研究[J]. *中药材*, 2003, 26:801-804.
- [17] 杨昆. 通心络治疗冠心病疗效观察及其机制初步探讨[J]. *海南医学*, 2003, 14:20-21.
- [18] Kim H K, Kim M J, Lyu E S, Shin D H. Improvement of diabetic complication by *hydrangea dulcis* folium in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32:153-156.