

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.14.003

罗格列酮联合胰岛素对糖尿病大鼠氧化应激及血脂水平的影响*

杨芸瑞¹ 王强梅¹ 苏 珊¹ 张 迪¹ 甄东户^{2Δ}

(1 兰州大学第一临床医学院 甘肃 兰州 730000; 2 兰州大学第一医院内分泌科 甘肃 兰州 730030)

摘要 目的:探讨罗格列酮(RSG)联合胰岛素(INS)对糖尿病大鼠的氧化应激和血脂水平的影响。**方法:**30只健康雄性Wistar大鼠,随机分为3组:健康对照组、DM模型组和RSG+INS组,每组10只。采用链脲佐菌素(STZ)造模法进行糖尿病大鼠模型诱导。此后以RSG(3 mg/kg/day)灌胃,INS(2.25 U/kg/day)皮下注射,均连续给药8周,对RSG+INS组大鼠进行干预治疗。每2周定期记录各组大鼠的体重和血糖值1次;药物干预治疗8周后,取各组大鼠血清,对血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、糖化血红蛋白(HbA1c)和丙二醛(MDA)的含量以及超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽(GSH)的活性进行检测;应用苏木素碱性复红苦味酸(HBFP)染色分析心肌形态变化。**结果:**RSG联合INS组治疗糖尿病大鼠,导致血糖发生时间依赖性下降(均 $P<0.05$);药物干预处理8周后,RSG+INS组大鼠的血清TC、TG、LDL和HbA1c水平均显著低于DM模型组,而HDL显著高于DM模型组(均 $P<0.05$);与DM模型组相比,RSG+INS组大鼠的血清MDA含量显著下降,而SOD和GSH活性则显著升高(均 $P<0.05$);与DM模型组相比,RSG+INS组心肌缺血/氧程度减轻。**结论:**RSG联合INS可有效对抗糖尿病大鼠体内的氧化应激损伤,改善糖尿病大鼠的脂代谢异常情况,并对心肌组织有一定的保护作用。

关键词: 罗格列酮;胰岛素;糖尿病;氧化应激;血脂

中图分类号: R-33; R587.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2021)14-2612-05

Effects of Rosiglitazone Combined with Insulin on Oxidative Stress and Lipid Profile Level in Diabetic Rats*

YANG Yun-rui¹, WANG Qiang-mei¹, SU Shan¹, ZHANG Di¹, ZHEN Dong-hu^{2Δ}

(1 The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu, 730000, China;

2 Department of Endocrine, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu, 730030, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effects of rosiglitazone (RSG) combined with insulin (INS) on oxidative stress and lipid profile level in diabetic rats. **Methods:** 30 healthy male Wistar rats were randomly divided into three groups: healthy control group, DM model group and RSG+INS group, with 10 rats in each group. Diabetic rats were induced by streptozotocin (STZ) model. Then, the rats in RSG+INS group were treated with RSG (3 mg/kg/day) via stomach perfusion and INS (2.25U/kg/day) via hypodermic injection, and administered continuously for 8 weeks. The body weight and blood sugar values of each group were recorded 1 time every 2 weeks. After 8 weeks of drug intervention, the levels of serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein(HDL), glycosylated hemoglobin(HbA1c) and the malonaldehyde(MDA) were detected, and the activities of serum superoxide dismutase (SOD) and glutathione (GSH) were detected. The morphological changes of myocardium were analyzed by hematoxylin alkaline Fuchsin Acid (HBFP) staining. **Results:** RSG combined with INS treatment in diabetic rats resulted in a time-dependent decrease in blood glucos(P all <0.05). After 8 weeks of drug intervention, the levels of serum TC, TG, LDL, HDL and HbA1c of rats in RSG+INS group were significantly lower than those in DM model group (P all <0.05). Compared with the DM model group, the levels of serum MDA of the rats in RSG+INS group were decreased significantly, while the activities of SOD and GSH were increased significantly (P all <0.05). Compared with the DM model group, the myocardial ischemia/oxygenation in the RSG+INS group was lessened. **Conclusions:** RSG combined with INS can effectively combat oxidative stress in diabetic rats and improve lipid metabolism in diabetic rats, and it has a protective effect on myocardial tissue.

Key words: Rosiglitazone; Insulin; Diabetes; Oxidative stress; Lipid

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R587.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)14-2612-05

前言

随着社会经济的发展和人们生活方式的改变,糖尿病的患病率急剧增长,最新研究表明,中国糖尿病的发病率高达约

* 基金项目:甘肃省自然科学基金项目(1606RJZA347)

作者简介:杨芸瑞(1992-),女,硕士研究生,研究方向:内分泌与代谢疾病,E-mail:yangyunrui888@163.com

Δ 通讯作者:甄东户(1973-),女,博士,主任医师,研究方向:内分泌与代谢疾病,E-mail:zhd8142331@163.com

(收稿日期:2020-11-24 接受日期:2020-12-18)

12%,并且糖尿病潜在人群的比例也急速增加^[1]。糖尿病可导致多组织器官的慢性损害和功能障碍,如眼、肾、心脏、血管等,其中又以糖尿病心脏病,糖尿病肾病最为严重^[2,3]。目前,糖尿病心脏病和糖尿病肾病的发病机制尚未完全阐明,是多因素、多机制共同作用的结果,高糖介导的氧化应激被认为是重要的机制之一^[4,5]。有研究证实,噻唑烷二酮(Torpedo Danger Zone, TZD)类胰岛素(insulin, INS)增敏剂,具有抗氧化功能,如在血管细胞中,吡格列酮能够减少活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生^[6,7],在下丘脑神经元中,曲格列酮可以抑制瘦素介导的ROS产生^[8]。罗格列酮(rosiglitazone, RSG)属于TZD类INS增敏剂,同时又是过氧化物酶增殖体受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptor γ , PPAR γ)的激动剂,近年来的研究发现,PPAR γ 在脂肪组中大量表达,在脂肪形成和脂质代谢中发挥重要作用,而糖尿病患者往往伴有血脂代谢紊乱^[9,10]。本研究以链脲佐菌素(streptozocin, STZ)造模法诱导建立的糖尿病大鼠模型为研究对象,探索观察RSG联合INS干预治疗糖尿病大鼠过程中,RSG联合INS是否具有抗氧化应激作用,对血脂代谢是否有影响。

1 材料与方法

1.1 实验模型建立与试验处置

分组:30只健康成年雄性Wistar大鼠,由兰州大学实验动物中心提供,许可证号:SYXK(甘)2018-0002,体重为250-300 g,适应性饲养2周,随机分为3组:健康对照组、糖尿病动物模型组(DM模型组)和RSG联合INS组(RSG+INS组),每组10只。模型建立:DM组和RSG+INS组采用STZ造模法进行糖尿病模型诱导:隔夜禁食12h,腹腔注射新鲜配制的STZ柠檬酸钠混悬溶液(55 mg/kg,美国Sigma-Aldrich公司)。72h后,尾静脉穿刺取血进行血糖检测,每天1次。血糖值大于16 mmol/L,且血糖浓度稳定1周的大鼠,即为糖尿病大鼠。同时,对健康对照组的大鼠,腹腔注射等体积的柠檬酸钠缓冲液。试验处置:RSG+INS组,以RSG(湖南科伦责任有限公司)3 mg/kg/day灌胃,和INS(江苏万邦生化医药股份有限公司)2.25 U/kg/day皮下注射,连续给药8周。以对RSG+INS组大鼠进行干预治疗。其它两组,进行相同的基础饲养。本研究实验过程遵守《实验动物管理条例》。

1.2 糖尿病大鼠的体重及血糖监测

每2周固定时间,称量各组大鼠的体重,记录体重变化。每2周固定时间,采集各组大鼠尾静脉血,血糖仪(三诺安稳血糖仪,三诺生物传感股份有限公司)检测血糖,记录血糖变化。

1.3 糖尿病大鼠的血脂和糖化血红蛋白(HbA1c)监测

药物干预处理8周后,各组大鼠给予戊巴比妥钠进行麻醉(40 mg/kg,腹腔注射,美国Sigma-Aldrich公司),经眼眶取血2 mL,室温静置后,1500 r/min,4℃离心10 min,收集上层血清,并保存于-80℃冰箱;采用总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)和HbA1c特异性诊断试剂盒(上海执诚生物科技股份有限公司),全自动生物化学分析仪(7180,日本日立公司)对各组大鼠血清样品进行检测,严格按说明书进行操作。

1.4 糖尿病大鼠的氧化应激指标监测

采用硫代巴比妥酸法检测血清丙二醛(malonaldehyde, MDA)含量,具体操作参照检测试剂盒说明书(南京建成生物工程研究所);采用黄嘌呤氧化酶法检测血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性,二硫代双硝基苯甲酸法检测血清谷胱甘肽(glutathione, GSH)活性,具体操作参照检测试剂盒说明书(南京建成生物工程研究所)。

1.5 心肌细胞组织HBFP染色

取各组大鼠的左心室组织,多聚甲醛(4%)固定后,石蜡包埋切片,进行苏木素碱性复红苦味酸(heamatoxylin basic, fuchsinpicric acid, HBFP)染色,进行心肌形态学观察,正常心肌纤维为黄色,心肌纤维呈猩红色为阳性,以细胞质红染为准。

1.6 统计分析

采用SPSS18.0软件进行统计学分析。观测资料主要为计量资料,均通过正态性检验,以算术平均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间比较采用单因素方差分析+两两比较LSD-t检验;多时点重复观测资料则行两因素重复测量方差分析,组间两两比较为LSD-t检验,时间两两比较为差值t检验。设定总检验水准 $\alpha=0.05$,时间两两比较按Bonferroni校正法调整检验水准。

2 结果

2.1 各组大鼠体重、血糖和HbA1c变化的比较

各组大鼠体重、血糖、HbA1c水平整体比较有显著性差异($P<0.05$)。实验开始前,各组大鼠的体重之间无显著性差异($P>0.05$);DM模型组和RSG+INS组大鼠的血糖水平显著高于健康对照组($P<0.05$),且DM模型组和RSG+INS组之间无显著性差异。药物干预处理8周后,与DM模型组相比,RSG+INS组大鼠的体重显著增加,但低于健康对照组($P<0.05$)。与DM模型组相比,从治疗第2周开始,RSG+INS组大鼠的血糖水平发生时间依赖性的下降($P<0.05$),但仍高于健康对照组($P<0.05$)。实验8周后,与DM模型组相比,RSG+INS组大鼠的血清HbA1c水平显著降低($P<0.05$)。见表1。

2.2 各组大鼠8周后血脂变化的比较

药物干预处理8周后,各组血脂指标的整体差异显著($P<0.05$)。与DM模型组相比,RSG+INS组大鼠的血清TC和TG水平明显下降($P<0.05$),HDL水平显著增加($P<0.05$);RSG+INS组与健康对照组大鼠的各项血脂指标之间差异不显著($P>0.05$)。详见表2。

2.3 各组大鼠8周后氧化应激的变化

药物干预处理8周后,各组大鼠氧化应激指标的整体组间差异显著($P<0.05$)。与DM模型组相比,RSG+INS组大鼠的MDA含量显著降低($P<0.05$),而SOD和GSH活性则明显升高($P<0.05$);与健康对照组相比,RSG+INS组大鼠的MDA含量明显升高($P<0.05$),SOD和GSH活性显著降低($P<0.05$),详见表3。

2.4 各组大鼠心肌形态的变化

HBFP染色结果显示,与DM模型组相比,RSG+INS组心肌纤维为红色的数目减少,红染肌纤维呈点状分布,提示心肌缺血/氧程度减轻。而DM模型组的红染肌纤维呈灶状分布,有收缩袋和波浪状改变,心肌缺血/氧程度较为严重。见图1。

表 1 各组大鼠体重、血糖和 HbA1c 水平比较

Table 1 Comparison of weight, blood glucose, HbA1c levels of rats in each group

Indexes	Sampling time (weeks)	Healthy control group(n=10)	DM model group (n=10)	RSG+INS group (n=10)	Variance analysis or repeated measurement analysis of variance		Remarks
					F	P	
Weight(g)	0	100.0±2.2	100.3±2.4	99.8±2.1	1060.445	0.000	Overall comparison between groups
	2	104.3±3.0 ⁱ	85.0±2.1 ^{at}	92.3±3.1 ^{abt}	42.547	0.000	Overall comparison of time
	4	109.1±2.4 ⁱ	74.2±3.4 ^{at}	95.1±4.3 ^{abt}	155.142	0.000	Interaction analysis
	6	112.0±3.3 ⁱ	69.1±4.0 ^{at}	96.8±2.2 ^{abt}			HF=0.4683
	8	114.2±5.2 ⁱ	71.0±3.1 ^{at}	98.9±4.1 ^{ab}			
Blood glucose (mmol/L)	0	5.7±0.2	18.1±0.6 ^a	17.5±0.7 ^a	928.486	0.000	Overall comparison between groups
	2	5.9±0.1	17.5±1.2 ^{at}	14.5±1.2 ^{abt}	21.188	0.000	Overall comparison of time
	4	5.6±0.2	18.3±2.4 ^a	12.5±1.1 ^{abt}	21.179	0.000	Interaction analysis
	6	5.8±0.2	18.0±2.0 ^a	11.2±2.3 ^{abt}			HF=0.5063
	8	5.6±0.3	18.2±1.5 ^a	8.6±1.7 ^{abt}			
HbA1c(%)	8	3.5±0.1	8.7±0.3 ^a	5.5±0.5 ^{ab}	1334.527	0.000	Overall comparison between groups

Note: Compared with healthy control group, ^a*P*<0.05; Compared with DM model group, ^b*P*<0.05; Compared with 0 week, ⁱ*P*<0.05.

表 2 各组大鼠血脂指标的检测结果

Table 2 Detection results of lipid index in each group

Groups	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL(mmol/L)	HDL(mmol/L)
Healthy control group(n=10)	1.89±0.17	0.63±0.07	0.81±0.16	1.71±0.62
DM model group(n=10)	5.78±0.85 ^a	3.40±0.31 ^a	1.38±0.49 ^a	0.68±0.24 ^a
RSG+INS group(n=10)	2.23±0.29 ^b	0.78±0.17 ^b	1.05±0.19 ^b	1.47±0.74 ^b
F	503.532	838.086	8.102	8.929
P	0.000	0.000	0.002	0.001

Note: Compared with healthy control group, ^a*P*<0.05; Compared with DM model group, ^b*P*<0.05.

表 3 8 周后各组大鼠氧化应激指标的检测结果

Table 3 Test results of oxidative stress in each group after 8 weeks

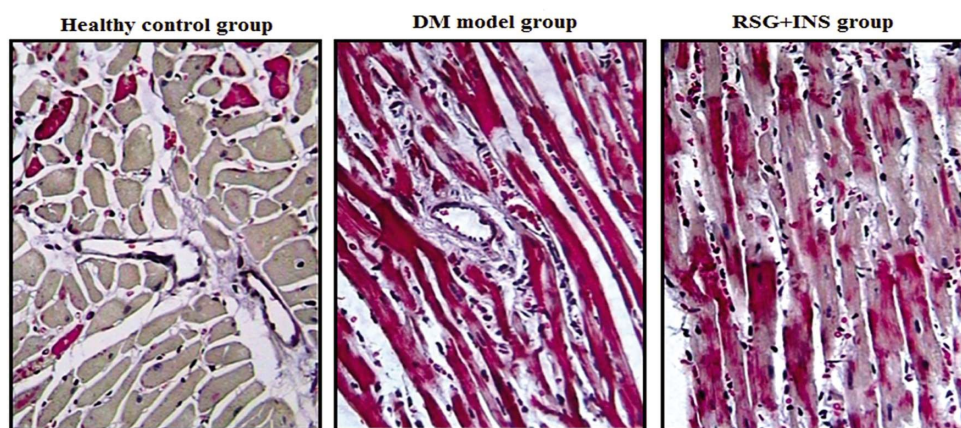
Groups	MDA(nmol/mL)	SOD(U/mL)	GSH(U/mL)
Healthy control group(n=10)	0.68±0.13	23.62±2.85	422.3±63.2
DM model group(n=10)	2.32±0.81 ^a	9.37±3.29 ^a	267.3±31.9 ^a
RSG+INS group(n=10)	1.38±0.33 ^{ab}	13.71±2.15 ^{ab}	341.6±42.9 ^{ab}
F	25.880	67.971	26.344
P	0.000	0.000	0.000

Note: Compared with healthy control group, ^a*P*<0.05; Compared with DM model group, ^b*P*<0.05.

3 讨论

糖尿病是一种由多病因引起的以慢性高血糖为特征的终身性代谢性疾病,全球范围内发病率不断增长且普遍流行^[11,12]。据统计,糖尿病并发症高达 100 多种,是目前已知并发症最多

的一种疾病,由糖尿病并发症导致的死亡仅次于心脑血管疾病和恶性肿瘤,严重威胁糖尿病患者的生存^[13,14]。STZ 对大鼠胰岛 β 细胞有选择性破坏作用,一次性腹腔注射大剂量 STZ (55mg/kg)后,会引起胰岛 β 细胞损伤,INS 分泌骤减,血糖升高,最终导致 I 型糖尿病^[15,16],本研究中采用 STZ 造模法诱导的

图1 各组大鼠心肌细胞 HBFP 染色结果($\times 400$)Fig. 1 Results of HBFP staining of myocardial cells in each group($\times 400$)

糖尿病大鼠属于 I 型糖尿病。I 型糖尿病是由 INS 分泌不足(而非 INS 抵抗)引起的高血糖综合征,必须外源性补充 INS,而同时合并使用 INS 增敏剂,如 TZD 类药物,将显著提高 INS 的降血糖能力,而单独使用 INS 增敏剂,并不能改善 I 型糖尿病的高血糖状态^[17,18]。本研究采用 RSG 与 INS 的联合用药方案,对糖尿病大鼠进行干预治疗,从治疗第 2 周开始,RSG+INS 组大鼠的血糖水平呈现时间依赖性的下降;HbA1c 能够反映 8-12 周的血糖控制情况,实验 8 周后,与 DM 模型组相比,RSG+INS 组大鼠的血清 HbA1c 水平显著降低,且与健康对照组差异无显著性,说明 RSG 联合 INS,能够有效地改善糖尿病大鼠的高血糖状态。

脂代谢异常是糖尿病的独立危险因素,并且随着病程进展,血脂紊乱程度愈发显著^[19]。本研究中,DM 模型组大鼠的血清 TC 和 TG 水平明显增加,而 HDL 水平则显著降低,提示构建的糖尿病大鼠体内已经发生了脂代谢异常;RSG 联合 INS 处理 8 周后,RSG+INS 组大鼠的血清 TC 和 TG 水平明显下降,HDL 水平显著增加,可见 RSG 对糖尿病大鼠的血脂水平有显著改善作用。RSG 作为 INS 增敏剂,其作用机制可能是激活 PPAR γ ,增加葡萄糖转运因子 4 (GLUT4)的合成,促进 GLUT4 向细胞表面转移,增加细胞对葡萄糖的摄取,降低血糖^[20,21]。本研究结果发现,随着时间的延长,DM 模型组大鼠的体重逐渐降低;与 DM 模型组相比,从第 4 周开始,RSG+INS 组大鼠的体重显著增加,与刘爱林等的研究结果一致,RSG 具有增加糖尿病患者体重的副作用^[22]。高血糖能够促进葡萄糖自身氧化和蛋白糖基化过程,导致糖尿病患者体内自由基代谢异常,如 ROS 等的产生过多^[23,24]。氧自由基攻击多价不饱和脂肪酸,引发脂质发生过氧化反应,MDA 是脂质过氧化的重要产物之一,其含量可以反映机体氧化应激的损害程度^[25]。SOD 和 GSH 是机体非常重要的抗氧化酶,能够保护细胞免受氧自由基的损伤,SOD 和 GSH 活性高低是反映机体抗氧化能力的重要指标^[26]。有研究证实,RSG 能够增强 SOD 活性,催化超氧阴离子自由基发生歧化反应,生成 H_2O_2 , H_2O_2 在过氧化氢酶的作用下,转变成 H_2O 和 O_2 ,RSG 具有潜在的器官保护作用,如 RSG 可以降低高糖环境对肾的氧化应激损伤,对肾组织有一定的保护作用^[27,28]。本研究在糖尿病大鼠模型上,观察到 DM 模型组大鼠的血清 MDA 含量显著增加,同时 SOD 和 GSH 活性则

明显降低,提示 DM 大鼠体内存在明显的氧化应激损伤。而采用 RSG 联合 INS 处理糖尿病大鼠 8 周后,大鼠血清 MDA 含量明显下降,而 SOD 和 GSH 活性则显著增强,提示 RSG 可以降低高糖环境引起的活性氧增多,增强机体清除自由基的能力。已有研究证实,RSG 能降低糖尿病大鼠血清肿瘤坏死因子 α 、单核细胞趋化蛋白 -1 含量及心肌结缔组织生长因子的表达,改善糖尿病大鼠心肌纤维化^[29,30]。本研究中,HBFP 染色结果显示,与 DM 模型组相比,RSG+INS 组心肌纤维为红色的数目减少,提示 RSG+INS 组心肌缺血程度减轻,这表明 RSG 联合 INS 对 DM 大鼠心脏组织具有保护作用,具体的信号转导通路有待进一步研究。

综上所述,RSG 联合 INS 可有效对抗糖尿病大鼠体内的氧化应激损伤,改善糖尿病大鼠的脂代谢异常情况,并对心肌组织有一定的保护作用。

参考文献(References)

- [1] Wu H, Meng X, Wild SH, et al. Socioeconomic status and prevalence of type 2 diabetes in mainland China, Hong Kong and Taiwan: a systematic review[J]. J Glob Health, 2017, 7(1): 011103
- [2] Lee ES, Lee MY, Kwon MH, et al. Sarpogrelate hydrochloride ameliorates diabetic nephropathy associated with inhibition of macrophage activity and inflammatory reaction in db/db mice [J]. PLoS One, 2017, 12(6): e0179221
- [3] 王沛坚,王芳,万进东,等.内质网应激及线粒体功能障碍在糖尿病血管内皮损伤中作用的研究进展[J].现代生物医学进展,2017,17(2): 389-392
- [4] Yang L, Shao J, Bian Y, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among inland residents in China (2000-2014): A meta-analysis [J]. JDiabetes Investig, 2016, 7(6): 845-852
- [5] Karam BS, Chavez-Moreno A, Koh W, et al. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes[J]. Cardiovasc Diabetol, 2017, 16(1): 120
- [6] Turkmen K. Inflammation, oxidative stress, apoptosis, and autophagy in diabetes mellitus and diabetic kidney disease: the Four Horsemen of the Apocalypse[J]. Int Urol Nephrol, 2017, 49(5): 837-844
- [7] Xia P, Pan Y, Zhang F, et al. Pioglitazone Confers Neuroprotection Against Ischemia-Induced Pyroptosis due to its Inhibitory Effects on HMGB-1/RAGE and Rac1/ROS Pathway by Activating PPAR- γ [J].

- Cell Physiol Biochem, 2018, 45(6): 2351-2368
- [8] Hsiung KC, Liu KY, Tsai TF, et al. Defects in C1SD-1, a mitochondrial iron-sulfur protein, lower glucose level and ATP production in *Caenorhabditis elegans*[J]. Biomed J, 2020, 43(1): 32-43
- [9] 孙定军, 邢波, 陈漠水, 等. 瑞舒伐他汀经 PPAR γ -LXR α 信号通路抑制 THP-1 巨噬细胞脂质蓄积的实验研究[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(6): 611-616
- [10] 叶小丹, 林军, 陈剑, 等. 基于 HIF-1 α /PPAR γ 研究荷叶颗粒对非酒精性脂肪肝大鼠脂代谢及 SREBP-1c 表达的影响 [J]. 重庆医学, 2020, 49(10): 1575-1579
- [11] Scherthaner-Reiter MH, Stratakis CA, Luger A. Genetics of Diabetes Insipidus[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2017, 46(2): 305-334
- [12] Kavanagh C, Uy NS. Nephrogenic Diabetes Insipidus[J]. Pediatr Clin North Am, 2019, 66(1): 227-234
- [13] Bril F, Cusi K. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The New Complication of Type 2 Diabetes Mellitus[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2016, 45(4): 765-781
- [14] Brock C, Brock B, Pedersen AG, et al. Assessment of the cardiovascular and gastrointestinal autonomic complications of diabetes[J]. World J Diabetes, 2016, 7(16): 321-332
- [15] Varsha MK, Thiagarajan R, Manikandan R, et al. Vitamin K1 alleviates streptozotocin-induced type 1 diabetes by mitigating free radical stress, as well as inhibiting NF- κ B activation and iNOS expression in rat pancreas[J]. Nutrition, 2015, 31(1): 214-222
- [16] 桑延霞, 张军军. 膳食联合 STZ 诱导胰岛素抵抗的 2 型糖尿病大鼠模型的建立[J]. 广东药科大学学报, 2019, 35(6): 789-792, 808
- [17] DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes [J]. Lancet, 2018, 391(10138): 2449-2462
- [18] Craig ME, Kim KW, Isaacs SR, et al. Early-life factors contributing to type 1 diabetes[J]. Diabetologia, 2019, 62(10): 1823-1834
- [19] 徐欢, 闫雅更, 董凤丽, 等. 2 型糖尿病合并高血压的危险因素分析 [J]. 医学综述, 2020, 26(10): 2075-2080
- [20] 陈晓铭, 吴美芬, 郑坤杰, 等. 罗格列酮对 2 型糖尿病大鼠胰岛 β 细胞增殖与再生的影响[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(8): 1193-1195
- [21] 刘敏, 王超. 罗格列酮对高脂喂养大鼠骨骼肌 PGC-1 α 和 GLUT4 表达的影响[J]. 河北医药, 2018, 40(2): 165-169
- [22] 刘爱林, 张皎月. 罗格列酮对糖尿病肾病大鼠肾小管上皮整合素连接激酶和 α -平滑肌肌动蛋白表达的影响 [J]. 实用药物与临床, 2016, 19(9): 1085-1088
- [23] Moon JS, Won KC. Oxidative stress: link between hypertension and diabetes[J]. Korean J Intern Med, 2017, 32(3): 439-441
- [24] Kocher T, König J, Borgnakke WS, et al. Periodontal complications of hyperglycemia/diabetes mellitus: Epidemiologic complexity and clinical challenge[J]. Periodontol 2000, 2018, 78(1): 59-97
- [25] Baggott MJ, Garrison KJ, Coyle JR, et al. Effects of the Psychedelic Amphetamine MDA (3,4-Methylenedioxymphetamine) in Healthy Volunteers[J]. J Psychoactive Drugs, 2019, 51(2): 108-117
- [26] Aydogdu I, Ilbey YO, Coban G, et al. Does ozone administration have a protective or therapeutic effect against radiotherapy-induced testicular injury?[J]. J Cancer Res Ther, 2019, 15 (Supplement): S76-S81
- [27] Lee JE, Park JH, Jang SJ, et al. Rosiglitazone inhibits chlorpyrifos-induced apoptosis via modulation of the oxidative stress and inflammatory response in SH-SY5Y cells [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2014, 278(2): 159-171
- [28] Tabassum A, Mahboob T. Role of peroxisome proliferator-activated receptor- γ activation on visfatin, advanced glycation end products, and renal oxidative stress in obesity-induced type 2 diabetes mellitus[J]. Hum Exp Toxicol, 2018, 37(11): 1187-1198
- [29] Shim CY, Song BW, Cha MJ, et al. Combination of a peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist and an angiotensin II receptor blocker attenuates myocardial fibrosis and dysfunction in type 2 diabetic rats[J]. J Diabetes Investig, 2014, 5(4): 362-371
- [30] 李雅丽, 张巧俊, 袁海峰, 等. 罗格列酮对自发性高血压大鼠海马区 MCP-1、COX-2、NF- κ B 表达的影响及其机制[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2015, 36(5): 614-618