

# 白筋茎多糖对链脲佐菌素致糖尿病小鼠的降血糖作用研究

杨慧文, 周露, 张旭红, 周晓明, 程轩轩, 潘育方

(广东药科大学药学院, 广东广州 510006)

**摘要:** 本实验旨在研究白筋茎粗多糖(ATMP)对链脲佐菌素(STZ)致糖尿病小鼠的降血糖效果及其机制。采用STZ造模实验性糖尿病小鼠,分为正常组、高血糖模型组、二甲双胍组、ATMP低、中、高剂量组,灌胃相应的药物4周后,分别测定体重、脏器重量、血糖等指标,并进行肾脏、脾脏等的HE染色观察。结果显示连续给药4周后,100 mg/(kg·d)及200 mg/(kg·d)的ATMP可使STZ诱导糖尿病小鼠的血糖分别下降47.73%和53.52%;有效改善糖尿病小鼠糖耐量,与高糖模型组相比,ATMP中高剂量组小鼠的AUC明显降低,同时该两组小鼠的胸腺指数也显著增加,比高糖模型组高48.9%和51.1%。HE染色观察后发现4周给药ATMP可对胰腺有不同程度的治疗效果,可增强小鼠脾脏免疫功能。研究表明,ATMP在STZ造模糖尿病小鼠体内具有降血糖的作用,且该作用可能与调节免疫有关。

**关键词:** 白筋; 多糖; 糖尿病; 血糖; 二甲双胍

文章编号: 1673-9078(2017)5-52-57

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2017.5.009

## Hypoglycemic Effect of Polysaccharide from *Acanthopanax Trifoliatum* (Linn.) Merr. Stem in Streptozotocin-induced Diabetic Mice

YANG Hui-wen, ZHOU Lu, ZHANG Xu-hong, ZHOU Xiao-ming, CHENG Xuan-xuan, PAN Yu-fang

(Guangdong Pharmaceutical University, College of Pharmacy, Guangzhou 510006, China)

**Abstract:** The anti-hyperglycemic effect of polysaccharides from *Acanthopanax trifoliatum* (L.) Merr. stem (ATMP) was investigated in streptozotocin (STZ)-induced diabetic mice. These mice were divided into six groups, a normal group, a high blood glucose group, a metformin group, an ATMP low-dose [50 mg/(kg·d)] group, an ATMP middle-dose [100 mg/(kg·d)] group, and an ATMP high-dose [200 mg/(kg·d)] group. Four weeks after dosing by intra-peritoneal injection, body weight, organ index, blood glucose, and oral glucose tolerance were examined for all groups, and morphological changes were determined by HE staining. The polysaccharides at doses of 100 mg/(kg·d) and 200 mg/(kg·d) decreased blood glucose significantly by 47.73% and 53.52%, respectively, and increased oral glucose tolerance. The AUC of mice in the 100 mg/(kg·d) and 200 mg/(kg·d) ATMP group were significantly lower than those in the high blood glucose group. ATMP at these doses also increased the thymus index by 48.9% and 51.1%, respectively. HE staining showed that ATMP had a therapeutic effect on the pancreas and spleen. The results showed that ATMP has an anti-hyperglycemic effect, and this may occur through some form of immune regulation.

**Key words:** *Acanthopanax trifoliatum* (Linn.) Merr.; polysaccharide; diabetic; blood glucose; metformin

糖尿病(Diabetes Mellitus, DM)是一种以代谢异常为主要特征的临床综合征,已严重威胁人类健康,我国目前的成人糖尿病患者约有9000万,并逐年增

收稿日期: 2016-08-08

基金项目: 国家自然科学基金项目(81503217) 国科金计项[2015]17号;

广东省建设中医药强省科研课题(20151267) 粤中医[2015]11号

作者简介: 杨慧文(1983-),女,高级实验师,研究方向: 中草药提取及其药理活性的研究

通讯作者: 潘育方(1966-),男,教授,研究方向: 新药开发及安全性评价研究

多,对该病的防治研究受到国内外专家的日益重视<sup>[1]</sup>。多个研究证明,植物多糖在糖尿病治疗中往往具有多靶点多途径的特点,对糖尿病并发症也具有一定的防治作用<sup>[2]</sup>。

白筋(*Acanthopanax trifoliatum* (L.) Merr.)在中国主要分布在广东、广西和贵州地区,为五加科(*Araliaceae*)五加属(*Acanthopanax*)攀援状灌木,又称为刺三加、鹅掌筋和三加皮等。白筋根、茎和叶均可入药,味苦、辛、凉具有清热解毒、祛风利湿、舒筋活、止咳平喘之功效<sup>[3]</sup>。其具有较高的营养价值,在广

东地区多作为蔬菜或加工成笋菜茶,作为药用植物和保健食品均有着悠久的历史,具有较高的经济价值和广泛的开发前景。目前国内外从白笋中提取得到的单体化合物以黄酮类、萜类、三苯苷类和酚酸类为主,这些提取物在抗炎、抗氧化、抗癌等方面具有一定的药理作用<sup>[4,5]</sup>;而对白笋多糖的化学结构研究很少,仅有 Kiem<sup>[6,7]</sup>等报道,从茎皮中提取得到新苯丙素甙和贝壳杉烷二萜苷;蔡凌云<sup>[8]</sup>等研究表明,白笋茎叶根三个部位中茎部的多糖含量较高;对白笋多糖的药理作用更是鲜少研究。因此本论文对白笋茎粗多糖的降血糖作用开展研究。

链脲佐菌素(STZ)自1960年始被用于建造糖尿病动物模型<sup>[9]</sup>,目前已成为一种经典诱导药物,一次性大剂量注射STZ可损伤胰岛 $\beta$ 细胞,从而诱发I型糖尿病。与另一种常用模型-四氧嘧啶诱导动物糖尿病模型相比,该模型具有操作简便、用药量小、胰岛 $\beta$ 细胞特异性高、毒性较低以及稳定的特点。有研究报道,注射STZ后较长时间内成模组动物的血糖值始终稳定在高血糖水平之上<sup>[10]</sup>。

因此本实验对白笋茎粗多糖进行提取,并采用STZ诱导糖尿病小鼠模型研究该提取物的降血糖作用,有利于白笋茎的进一步开发利用。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 试剂和仪器

白笋茎2015年3月采摘于恩平响山笋菜茶厂(经广东药学院中药学院刘基柱副教授鉴定为五加属植物白笋 *Acanthopanax trifoliatum* (L.) Merr.的茎,标本保存于广东药学院中药学院标本室)、链脲佐菌素(STZ,上海阿拉丁试剂有限公司,批号45543)、二甲双胍(北京京丰制药有限公司,国药准字H11021518)、血糖测试仪及血糖试纸(长沙三诺生物传感技术股份有限公司,安稳型)、硫酸、无水乙醇、无水乙醚、丙酮、苯酚、正丁醇和甲醛等均为分析纯。

恒温水浴锅(江苏金坛市宏华仪器厂、常州澳华仪器有限公司HH-2);旋转蒸发仪(上海亚荣生化仪器厂RE-52AA);离心机(北京医用离心机厂LD4-2A);超声仪(上海之信仪器有限公司DL-360A);可见光分光光度计(上海精密仪器有限公司721型);注射器(广东康尔美医疗器械有限公司规格:1 mL);烘箱(SHANGHAI BOXUN);电子天平(SHIMADZU CORPORATZON JAPAN BL-220H);万分之一天平(上海精天电子仪器有限公司FA2104A)。

### 1.1.2 实验动物

昆明种小鼠(KM小鼠),体重18~20 g,雄性,广东省医学实验动物中心提供。实验动物许可证号:SCXK(粤)2008-0002。

### 1.1.3 白笋茎粗多糖(ATMP)

本实验采用热水浸提法对白笋茎部位进行多糖提取。称取白笋茎粉末400 g,按照前期确定的提取方法<sup>[11]</sup>提取得到ATMP,4℃密封干燥保存。

## 1.2 方法

### 1.2.1 糖尿病小鼠模型的制作

取80只20~22 g健康雄性KM小鼠适应性喂养3 d,禁食(不禁水)8 h,一次性腹腔注射STZ 150 mg/kg。正常组注射等体积生理盐水。72 h后,禁食10 h,剪尾取血采用血糖仪测定空腹血糖值,以血糖值大于11.1 mmol/L作为标准,选取造模成功的小鼠进行降血糖实验。

### 1.2.2 实验分组及处理

将造模成功的KM雄性小鼠分为5组:即高血糖模型组、二甲双胍治疗组、ATMP低、中、高剂量组,每组12只小鼠,另设正常组12只小鼠。其中,二甲双胍治疗组灌胃185 mg/(kg·d)二甲双胍,给药体积7.4 mL/kg;ATMP高、中、低剂量组分别灌胃200 mg/(kg·d)、100 mg/(kg·d)、50 mg/(kg·d)ATMP,给药体积为10 mL/kg,各组给药溶液均用生理盐水配制。正常组灌胃等体积生理盐水,自由饮水进食,连续给药4周。于每周末禁食10 h,剪尾取血,通过血糖仪测定空腹血糖,并根据公式(1)计算血糖抑制率。最后一次给药后禁食10 h,进行糖耐量的测定。测定后处死并解剖摘取肾及胸腺两个脏器,称重,计算肾脏指数和胸腺指数。

$$\text{血糖抑制率}(\%) = \frac{A_0 - A_1}{A_0} \times 100\% \quad (1)$$

注:  $A_0$  为给药前空腹血糖值,  $A_1$  为给药结束后空腹血糖值。

### 1.2.3 糖耐量测定

最后一次给药后禁食10 h,进行糖耐量的测定,灌胃给予各组小鼠浓度为0.2 g/mL的葡萄糖溶液,每只灌胃葡萄糖2.0 g/kg,于0、30、60、120 min尾静脉取血、测定血糖值,并根据公式(2)计算血糖曲线下面积(AUC)。

$$\text{AUC} = (a+2b+3c+2d) \div 4 \quad (2)$$

式中, AUC 为血糖曲线下面积 (mmol/L), a、b、c 和 d 分别为灌胃葡萄糖溶液 0、30、60、120 min 后的血糖值。

### 1.2.4 标本制备及 HE 染色观察

取小鼠胰腺和脾脏两个脏器,置于 10% 甲醛溶液固定、常规脱水、石蜡包埋、切片,并采用 HE 染色法染色。光镜下观察组织病理学变化并拍照记录。

### 1.2.5 数据处理

各组实验结果以  $\bar{x}\pm s$  表示,采用 SPSS 17.0 软件,多组间比较采用方差分析 (One-Way ANOVA),两组间比较用 Dunnett t-检验,  $p<0.05$  为显著性差异,  $p<0.01$  为极显著性差异。

## 2 结果

### 2.1 一般状况及体重

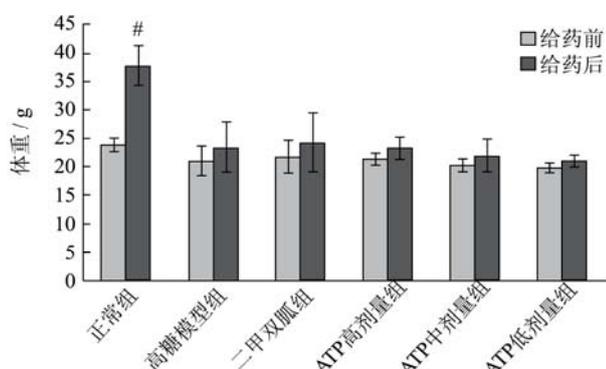


图 1 各组小鼠的体重变化

Fig.1 Change in body weight of mice from each group ( $\bar{x}\pm s$ , n=10)

注:与高血糖模型组相比: # $p<0.01$ 。

通过 4 周的持续观察,实验发现正常小鼠的体重均快速增加至约 40 g 后处于稳定状态,且活动敏捷,

毛色更有光泽。STZ 造模 72 h 后,糖尿病小鼠均出现“三多一少”的典型症状,即饮水增多、进食增多、排尿增多、体重减轻。随着 ATMP 及二甲双胍的治疗进行,“三多”的症状逐渐缓解,各组小鼠给药期间的体重结果见图 1。

由图 1 中结果可知,正常组小鼠在实验过程中后,体重增加 60%,其余组别体重基本维持不变,二甲双胍组、ATMP 高中低剂量组与高糖模型组之间比较,无显著性差异 ( $p>0.05$ ),说明在实验时间内治疗药物对糖尿病小鼠体重影响不大。

### 2.2 ATMP 对小鼠空腹血糖的影响

造模成功后的鼠空腹血糖值显著高于正常值,经过 4 周灌胃 ATMP,ATMP 中、高剂量组小鼠的空腹血糖值均显著下降,明显低于高血糖模型组。结果见表 1。

由表 1 数据可得,4 周给药期间,高糖模型组的血糖值较为稳定,没有出现自我恢复的现象。二甲双胍组小鼠的血糖值与高糖模型组相比降低了 51.71%,具有极显著性差异 ( $p<0.01$ ),说明实验方案是可行的。ATMP 各剂量组均可明显降低糖尿病小鼠血糖,第 2 周末时各组小鼠血糖值与给药前相比已显著减小 ( $p<0.01$ );其中从第 3 周开始,中、高剂量组小鼠血糖值与高糖模型组相比已有极显著差异 ( $p<0.01$ ),给药 4 周后的血糖抑制率与二甲双胍组相近,分别为 47.73% 和 53.52%,以上结果说明 ATMP 对 STZ 诱导的糖尿病小鼠具有较好的降糖作用。

表 1 ATMP 对小鼠血糖的影响

Table 1 Effect of ATMP on the blood glucose of STZ-induced diabetic mice ( $\bar{x}\pm s$ , n=10)

组别	给药前/(mmol/L)	第 1 周/(mmol/L)	第 2 周/(mmol/L)	第 3 周/(mmol/L)	第 4 周/(mmol/L)	抑制率/%
正常组	5.50±0.47 <sup>##</sup>	5.80±0.51 <sup>##</sup>	5.18±0.94 <sup>##</sup>	5.10±1.03 <sup>##</sup>	4.90±0.31 <sup>##</sup>	10.91
高糖模型组	22.33±1.83	24.33±2.73	21.28±2.81	21.37±3.87	22.68±1.78	-1.57
二甲双胍组	21.95±2.94	19.55±3.86	15.60±2.25 <sup>#*</sup>	14.13±2.48 <sup>##**</sup>	10.60±1.81 <sup>##**</sup>	51.71
ATMP 高剂量组 [200 mg/(kg·d)]	21.73±1.72	19.88±4.53	14.77±2.13 <sup>##**</sup>	10.80±2.67 <sup>##**</sup>	10.10±0.28 <sup>##**</sup>	53.52
ATMP 中剂量组 [100 mg/(kg·d)]	22.48±2.05	20.70±3.50	16.38±1.80 <sup>##**</sup>	12.90±1.95 <sup>##**</sup>	11.75±2.27 <sup>##**</sup>	47.73
ATMP 低剂量组 [50 mg/(kg·d)]	22.83±1.68	20.40±1.60	16.23±2.49 <sup>##**</sup>	15.70±2.41 <sup>##**</sup>	14.70±4.16 <sup>##**</sup>	35.61

注:与高糖模型组相比: <sup>##</sup> $p<0.01$ , <sup>#</sup> $p<0.05$ ;与给药前相比: <sup>\*\*</sup> $p<0.01$ , <sup>\*</sup> $p<0.05$ 。

### 2.3 ATMP 对小鼠口服糖耐量的影响

给药 4 周结束,口服给予各组小鼠葡萄糖 2.0 g/kg,测定 0、30、60、120 min 时的血糖,考察各组小鼠的糖耐量,结果见图 2。

由图 2a 可知,正常组灌胃葡萄糖 30 min 后,血糖含量升至最高,而后逐渐恢复,120 min 时恢复到正常水平。高糖模型组小鼠血糖含量也在灌胃葡萄糖 30 min 时达到最高水平,其后一直维持较高水平,说明糖尿病小鼠糖耐量降低。在各给药组中,二甲双胍

组、ATMP 中高剂量组在 120 min 后血糖基本恢复到原来水平, ATMP 低剂量组小鼠表现出糖耐量降低的特征。

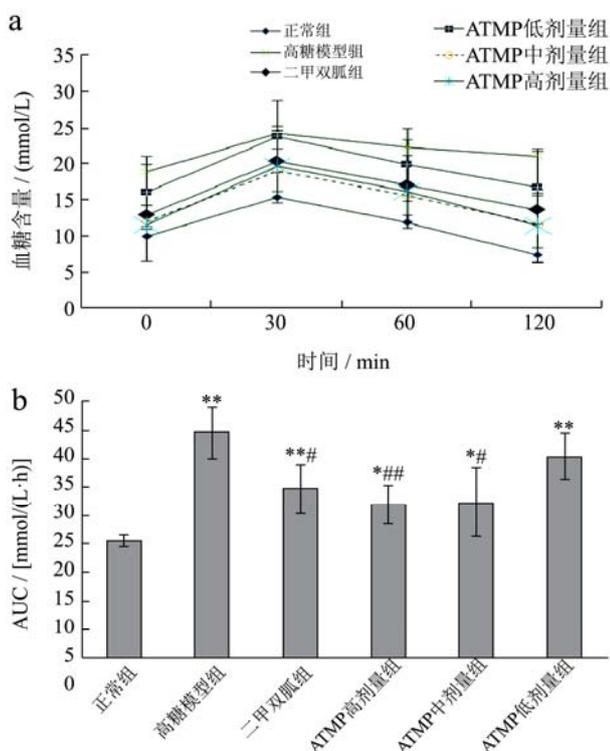


图2 各组小鼠口服糖耐量实验结果

Fig.2 Results of glucose tolerance in mice from each group

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

注: a 为各组小鼠口服葡萄糖后在 0、30、60、120 min 的血糖水平; b 为各组小鼠的糖耐量曲线下面积 AUC 统计学数

表2 AMP 对小鼠脏器指数的影响

Table 2 Effect of ATMP on the organ index of STZ-induced diabetic mice ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	肾脏指数 ( $E^{-3}$ )	胸腺指数 ( $E^{-3}$ )
正常组	15.79±0.54	2.33±0.36
高血糖模型组	17.83±1.01**	1.35±0.15**
二甲双胍组	17.96±1.77*	2.45±0.97#
ATMP 低剂量组[50 mg/(kg·d)]	16.67±1.47	1.79±0.38#
ATMP 中剂量组[100 mg/(kg·d)]	17.39±1.41	2.01±0.36#
ATMP 高剂量组[200 mg/(kg·d)]	17.06±1.32	2.04±0.38#

注: 与正常组相比: \*\* $p<0.01$ , \* $p<0.05$ ; 与高血糖模型组相比: ### $p<0.01$ , # $p<0.05$ 。

## 2.5 HE 染色结果

对各组小鼠的胰腺和脾脏进行 HE 染色, 结果如下图 3 和图 4。

对胰腺组织形态的观察结果表明, 正常胰岛呈圆形, 细胞分布规则, 胞浆丰富浅染, 胰岛分布在腺泡间, 与外分泌腺边界清晰; 高糖模型组的胰岛形态不规则, 与外分泌腺边界不太清晰, 胰岛内分泌细胞分布不均, 胰岛细胞肿胀, 较多细胞空泡变性, 这与文

据; 与正常组比较, \*\* $p<0.01$ , \* $p<0.05$ ; 与高糖模型组比较, ### $p<0.01$ , # $p<0.05$ 。

根据糖耐量测定结果计算 AUC, AUC 越小, 血糖水平恢复能力越快, 说明治疗药物有较好的降糖作用。由图 2b 数据可得, 4 周给药后, 二甲双胍组、ATMP 中剂量组的 AUC 比高糖模型组低 25.1%、31.8%, 差异达显著水平 ( $p<0.05$ ); ATMP 高剂量组低 32.6%, 差异达极显著水平 ( $p<0.01$ )。ATMP 低剂量组 AUC 降低不明显, 与高糖模型组之间无显著性差异 ( $p>0.05$ )。糖耐量实验结果表明, ATMP 各剂量组 AUC 降低程度与给药剂量呈现一定的相关性, ATMP 中高剂量组可有效改善小鼠的糖耐量, 提高糖尿病小鼠对葡萄糖的耐受力, 有助于稳定小鼠血糖水平。

## 2.4 ATMP 对小鼠脏器指数的影响

实验发现, 4 周灌胃 ATMP 对正常及糖尿病小鼠的胸腺指数有一定的影响, 结果见表 2。

表 2 中数据可见, 比较高糖模型组与正常组, 高糖模型组胸腺指数明显降低, 表明糖尿病可显著抑制胸腺的生长, 损害免疫器官。二甲双胍组、ATMP 三个剂量组的胸腺指数分别高于高糖模型组 81.5%、32.6%、48.9%和 51.1%, 具有显著差异 ( $p<0.05$ ), 与正常组相比无显著性差异, 说明二甲双胍和 ATMP 的实验剂量均可明显提高小鼠胸腺指数, ATMP 可起到保护小鼠免疫器官的作用。

献报道糖尿病小鼠胰岛出现形态变化和空泡变性的现象相符<sup>[12]</sup>, 说明造模是成功的; 二甲双胍组的胰岛形态、结构基本正常, 细胞排列较均匀, 仍有部分空泡; ATMP 低剂量组胰岛在镜下显示形态不太规则, 边界不太清晰, 仍有较多胰岛细胞空泡变性; ATMP 中剂量治疗 4 周后, 发现小鼠胰岛形态较为规则呈圆形, 边界较为清晰, 细胞分布规则, 但仍有部分细胞空泡变性; 对 ATMP 高剂量组小鼠的观察显示, 该组小鼠胰岛形态规则呈圆形, 胰岛细胞大部分形态较规则,

核圆，胞浆较丰富，未见明显病变。以上结果说明 ATMP 各剂量均对小鼠胰岛有不同程度的治疗效果。

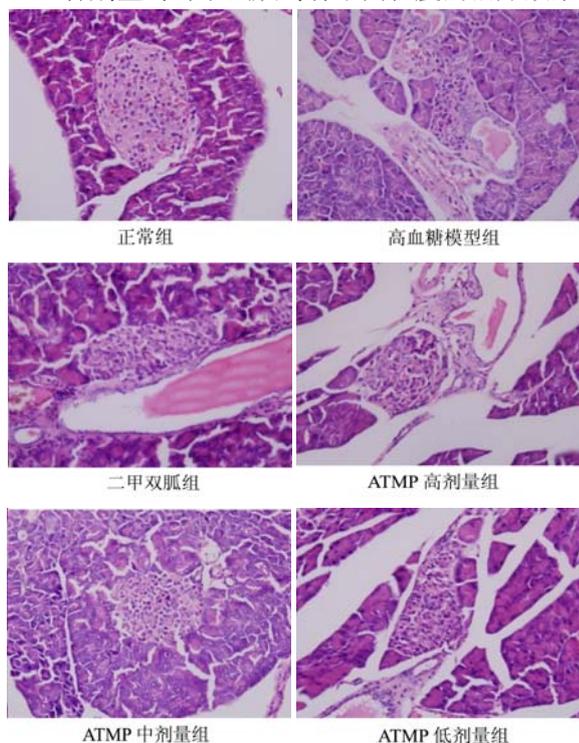


图3 ATMP 对小鼠胰腺病理变化的影响

Fig.3 Effect of ATMP on pancreatic islet tissue of STZ-induced diabetic mice (×400)

对给药 4 周时各组小鼠脾脏组织的观察结果如图 4，正常组小鼠低倍镜下见脾组织由红髓和白髓组成，白髓均为初级淋巴滤泡，体积小，无生发中心；高糖组小鼠脾组织与正常组相比，淋巴滤泡体积略有增大，高倍镜下未见生发中心；二甲双胍组淋巴滤泡增多增大更明显，仍为初级淋巴滤泡，未见生发中心，符合弥漫性淋巴组织增生，以 T 细胞增生为主；ATMP 低、中剂量组小鼠脾组织与正常组比，淋巴滤泡体积增大，大小不等，部分为次级淋巴滤泡，高倍镜下显示生发中心出现，由明区（中心细胞）和暗区（中心母细胞）组成，符合反应性滤泡增生，提示 B 细胞免疫功能活跃；ATMP 高剂量组脾组织的淋巴滤泡增多增大更为明显，部分淋巴滤泡融合成不规则形，但仍为初级淋巴滤泡，未见生发中心，符合弥漫性淋巴组织增生，以 T 细胞增生为主。ATMP 高剂量通过刺激 T 细胞增生促进免疫功能，而中低剂量可促进糖尿病小鼠脾脏 B 细胞免疫功能增强，显现较为平衡的免疫功能调节作用。I 型糖尿病是一种自身免疫性疾病，多项研究证明，I 型及部分 II 型糖尿病的发生发展机制均与免疫有关，因此近年来，从免疫调节角度进行治疗的免疫疗法也成为国内外专家研究的重点之一<sup>[13,14]</sup>。对 ATMP 治疗 4 周小鼠脾脏的 HE 染色结果说明，ATMP

的降血糖功效可能与免疫调节有关，此机制值得进一步探讨。

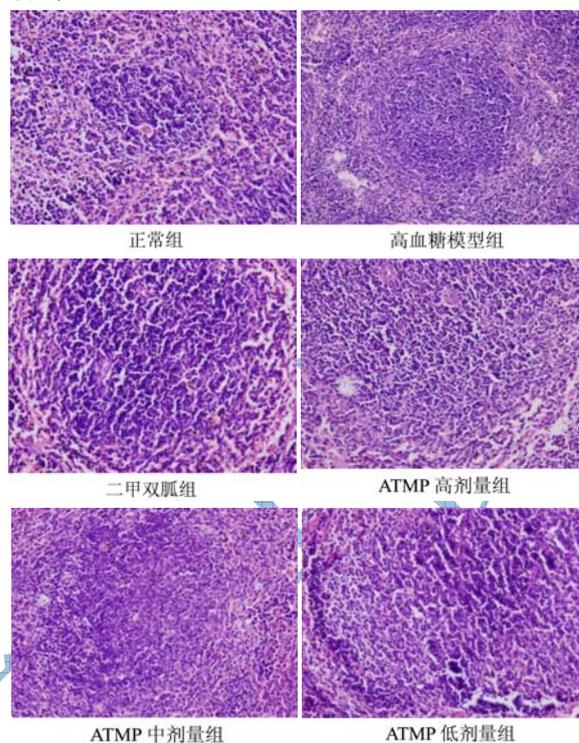


图4 ATMP 对小鼠脾脏病理变化的影响

Fig.4 Effect of ATMP on spleen tissue of STZ-induced diabetic mice (×400)

### 3 结论

3.1 糖尿病是联合国决议通过的唯一重大非传染性疾病，糖尿病的防治研究是一个非常关键的课题。本实验通过 STZ 诱发小鼠糖尿病造模，从而对 ATMP 的糖尿病治疗效果进行考察。

3.2 本实验首次研究发现，100 mg/(kg·d)及 200 mg/(kg·d) ATMP 连续治疗两周均可有效降低 STZ 诱发糖尿病模型小鼠的血糖值，其抑制率分别为 47.73% 和 53.52%；同时该剂量 ATMP 可显著增加模型小鼠的口服糖耐量。对脏器的研究发现，各剂量 ATMP 可提高模型小鼠胸腺指数；低、中剂量 ATMP 可促进脾脏出现生发中心，提示 B 细胞免疫功能活跃，显现较为平衡的免疫功能调节作用。

3.3 综上所述，ATMP 对 STZ 诱导糖尿病小鼠有较好治疗效果，且此降血糖功效可能与免疫调节有关。白藜苳是一种简便价廉的药材，具有较好开发前景，值得对其糖尿病治疗效果及相关机制开展进一步研究。

### 参考文献

[1] Gregg E W, Sattar N, Ali M K. The changing face of diabetes complications [J]. Lancet Diabetes & Endocrinology, 2016,

- 4(6): 537-547
- [2] 叶文斌,樊亮,王昱,等.拐枣多糖对糖尿病小鼠血糖血脂的影响[J].现代食品科技,2016,32(1):6-13  
YE Wen-bin, FAN Liang, WANG Yu, et al. Effects of polysaccharide extracted from *Hovenia acerba* Lindl. on glycemia and lipidemia in diabetic mice [J]. Modern Food Science and Technology, 2016, 32(1): 6-13
- [3] 林春华,乔燕春,谭雪,等.野生蔬菜白藜的安全性评价[J].广东农业科学,2014,41(8):47-51  
LIN Chun-hua, QIAO Yan-chun, TAN Xue, et al. Safety evaluation of *Acanthopanax trifoliatum*, a wild vegetable [J]. Guangdong Agricultural Science, 2014, 41(8): 47-51
- [4] Dong-li Li, Xi Zheng, Yu-chan Chen, et al. Terpenoid composition and the anticancer activity of *Acanthopanax trifoliatum* [J]. Archives of Pharmacal Research, 2016, 39(1): 51-58
- [5] Hamid R A, Kee T H, Othman F. Anti-inflammatory and anti-hyperalgesic activities of *Acanthopanax trifoliatum* (L.) Merr leaves [J]. Pharmacognosy Research, 2013, 5(2): 129-133
- [6] Kiem P V, Cai X F, Minh C V, et al. Kaurane-type diterpene glycoside from the stem bark of *Acanthopanax trifoliatum* [J]. Planta Medica, 2004, 70(3): 282-284
- [7] Kiem P V, Minh C V, Dat N T, et al. Two new phenylpropanoid glycosides from the stem bark of *Acanthopanax trifoliatum* [J]. Archives of Pharmacal Research, 2003, 26(12): 1014-1017
- [8] 蔡凌云,黎云祥,陈蕉,等.白藜多糖的提取工艺和含量比较[J].光谱实验室,2009,26(2):252-256  
CAI Ling-Yun, LI Yun-Xiang, CHEN Jiao, et al. Polysaccharide extraction technology and content of *Acanthopanax trifoliatum* [J]. Chinese Journal of Spectroscopy laboratory, 2009, 26(2): 252-256
- [9] Rackietan N, Rackietan M L, Nadkarni M R. Studies on diabetogenic action of streptozotocin [J]. Cancer Chemotherapy Reports Part, 1963, 29(29): 91-98
- [10] 郑国亚,连波,刘顺梅,等.单次大剂量和多次小剂量 STZ 诱导昆明小鼠 1 型糖尿病模型的探究[J].中国生化药物杂志,2015,35(12):13-16  
ZHENG Guo-ya, LIAN Bo, LIU Shun-mei, et al. Construction of Type 1 diabetic KM mice model induced by single high dose and multiple low dose of streptozotocin [J]. Chinese Journal of Biochemical and Pharmaceutics, 2015, 35(12): 13-16
- [11] 杨慧文,张旭红,陈婉琪,等.白藜茎多糖对大、小鼠的抗炎镇痛及抗疲劳作用研究[J].中国药房,2015,26(31):4364-4367  
YANG Hui-wen, ZHANG Xu-hong, CHEN Wan-qi, et al. Study on the anti-inflammatory, analgesic and anti-fatigue effects of polysaccharides from *Acanthopanax trifoliatum* in rats and mice [J]. China Pharmacy, 2015, 26(31): 4364-4367
- [12] Yao Zhang, Chun-jiu Ren, Guo-bing Lu, et al. Purification, characterization and anti-diabetic activity of a polysaccharide from mulberry leaf [J]. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2014, 70(3): 687-695
- [13] Bach J F, Chatenoud L. A historical view from thirty eventful years of immunotherapy in autoimmune diabetes [J]. Seminars in Immunology, 2011, 23(3): 174-181
- [14] Ben Nasr M, D'Addio F, Usuelli V, et al. The rise, fall, and resurgence of immunotherapy in Type 1 diabetes [J]. Pharmacological Research, 2015, 98(17): 31-38