

黄芪甲苷对镉联合高脂高糖致糖尿病小鼠 胰脏损伤的保护作用

龚频¹, 刘萌¹, 裴舒亚¹, 杨倩¹, 杨文娟¹, 陈福欣^{2*}

(1. 陕西科技大学食品与生物工程学院, 陕西西安 710021)(2. 西安科技大学化学与化工学院, 陕西西安 710054)

摘要: 研究了黄芪甲苷对镉联合高脂高糖致糖尿病小鼠胰脏损伤的保护作用。采用高脂高糖联合镉损伤建立糖尿病模型。小鼠随机分为正常组、模型组和保护组。建模8周后, 保护组灌胃不同浓度黄芪甲苷(Astragaloside IV, AS-IV)4周, 检测其空腹血糖及胰脏组织中丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)及谷胱甘肽(GSH)含量; 胰脏组织做超薄切片并在透射显微镜下观察其亚细胞结构变化。结果显示, 模型组MDA含量显著上升, 为空白组的1.90倍($p<0.01$), SOD、GSH含量下降, 分别为空白组的48.10%($p<0.01$)、44.40%($p<0.05$); 与模型组比, 低、中、高浓度保护组血糖水平降低, 低、中、高剂量组MDA含量为模型组的82.10%($p<0.05$)、68.40%($p<0.01$)、58.90%($p<0.01$), 中、高剂量组SOD含量增加1.52倍($p<0.05$)、1.72倍($p<0.01$), 高剂量保护组GSH含量增加最明显, 为模型组2.00倍($p<0.01$), 透射电镜结果表明胰脏亚细胞结构分泌颗粒体密度、线粒体密度明显增高, 说明高糖环境可加剧胰脏发生氧化应激, 造成损伤; 摄入AS-IV能显著降低各指标含量, 减弱损伤程度。黄芪甲苷可能通过清除自由基, 减少胰脏氧化损伤, 保护其正常功能。

关键词: 黄芪甲苷; 镉; 糖尿病; 胰脏; 氧化应激

文章编号: 1673-9078(2021)10-1-6

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2021.10.0104

Protective Effect of Astragaloside IV against Pancreatic Injury Induced by Cadmium Combined with High Fat and High Sugar in Diabetic Mice

GONG Pin¹, LIU Meng¹, PEI Shu-ya¹, YANG Qian¹, YANG Wen-juan¹, CHEN Fu-xin^{2*}

(1. College of Food and Biological Engineering, Shanxi University of Science and Technology, Xi'an 710021, China)

(2. College of Chemistry and Chemical Engineering, Xi'an University of Science and Technology, Xi'an 710054, China)

Abstract: The protective effect of astragaloside IV against pancreatic injury induced by cadmium combined with high fat and high sugar diet in diabetic mice was studied. Diabetic model was established through high fat and high sugar combined with cadmium damage. Mice were randomly divided into a normal group, model group and protective group. After 8 weeks of modeling, the protective group were given different concentrations of astragaloside IV (As-IV) for 4 weeks. The blood glucose content, malondialdehyde (MDA) content, superoxide dismutase (SOD) content and glutathione (GSH) content were determined. Ultrathin sections of the pancreatic tissue were made and examined under transmission electron microscopy to investigate changes in subcellular structure. The results showed that the MDA content of the model group increased significantly, which was 1.90 times that of normal group ($p<0.01$). The contents of SOD and GSH decreased, which were 48.10% ($p<0.01$) and 44.40% of those of the normal group ($p<0.05$); Compared with the model group, the low, medium, and high dose protective groups had lower blood glucose level, with their MDA contents being 82.10% ($p<0.05$), 68.40% ($p<0.01$) and 58.90% ($p<0.01$) of those of the model

引文格式:

龚频,刘萌,裴舒亚,等.黄芪甲苷对镉联合高脂高糖致糖尿病小鼠胰脏损伤的保护作用[J].现代食品科技,2021,37(10):1-6

GONG Pin, LIU Meng, PEI Shu-ya, et al. Protective effect of astragaloside IV against pancreatic injury induced by cadmium combined with high fat and high sugar in diabetic mice [J]. Modern Food Science and Technology, 2021, 37(10): 1-6

收稿日期: 2021-01-29

基金项目: 陕西省科技厅一般项目(2019GY-138; 2020GY-236; 2021NY-161); 西安市未央区科研创新基金(202036); 榆林市科技计划项目(2019-169)

作者简介: 龚频(1983-), 女, 博士, 副教授, 研究方向: 药理生理学, E-mail: gongpin@sust.edu.cn; 共同第一作者: 刘萌(1995-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 中药学, E-mail: liumeng102412@126.com

通讯作者: 陈福欣(1981-), 男, 博士, 副教授, 研究方向: 药理学, E-mail: chenfuxin1981@163.com

group. The SOD contents of the medium and high dose groups increased 1.52 times ($p<0.05$) and 1.72 times ($p<0.01$), respectively. The GSH content of the high-dose protective group increased most significantly, which was twice that of the model group ($p<0.01$). The results of transmission electron microscopy showed that the density of secreted granules and mitochondria in the subcellular structure of the pancreas increased significantly, indicating that the high glucose environment can aggravate the oxidative stress in the pancreas causing damage; the intake of AS-IV decreased significantly the contents of various indicators and weakened the damage. Astragaloside IV may reduce the oxidative damage of the pancreas and preserve its normal function by scavenging free radicals.

Key words: astragaloside IV; cadmium; diabetes; pancreas; oxidative stress

随着人民生活水平的提升及生活方式的改变, 糖尿病患者数量逐年增加, 且有极高的患病率、致残率和死亡率, 已成为严重威胁人类健康的疾病之一。最新数据表明, 截至到 2015 年全球有超过 4 亿 1500 万人患有糖尿病(Diabetic Mellitus, DM), 预计在 2040 年将增加到 6 亿 4200 万人, 中国 DM 患者人数最多为 1 亿 960 万^[1]。流行病学的调查结果显示, 在中国成年人中, DM 总患病率为 10.9%^[2]。糖尿病的病因十分复杂, 迄今为止尚不清楚, 它可以引起心、脑、肝、肾、胰脏等多种器官的损伤, 严重危害人类的健康。

重金属镉(Cadmium, Cd)被广泛的应用于染料、电池等行业, 但镉的毒性较大, 被国际癌症机构列为 I 类致癌物。镉的生物半衰期为 10~30 年, 易于在生物体内富集, 特别是在肝脏、肾脏以及骨骼中富集, 从而引起机体出现健康损害甚至中毒。日常生活中镉暴露主要来自于食物、水源以及香烟燃烧^[3,4]。流行病学研究表明, 镉暴露与糖尿病的发生发展存在密切的关联^[5-7], 但是镉暴露对糖尿病状态下的胰脏的损伤作用报道较少。同时, 研究显示, 高血糖所致的氧化应激是导致糖尿病胰岛素抵抗的原因之一。高血糖使机体内部血糖持续增高, 诱导氧化应激反应, 大量活性氧簇(ROS)被聚积, 胰脏处于氧化应激状态, 易激活多个损伤机制而破坏其结构和功能^[8]。

目前, 关于糖尿病的治疗主要包括注射胰岛素及口服降糖药, 如磺酰脲类, 双胍类, α -葡萄糖苷酶抑制剂和格列奈类, 但糖尿病患者长期服用会使机体产生耐药性且对肝脏, 肾脏等器官造成损伤^[9]。与化学药物相比, 传统中药大多来源于自然界, 且一般都含有多种药理作用, 很多中药材有药食同源的功效, 对机体的毒副作用相对较低, 因此, 从天然产物中筛选和发现降血糖活性成分成为糖尿病新药研发的重要方向^[10,11]。

黄芪是蒙古黄芪、膜荚黄芪的根, 性味微温、甘, 在中国被广泛用于治疗消渴症及其并发症, 黄芪具有补气升阳、固表止汗、利水消肿、托毒生肌等功效, 《神农本草经》有云: “主诸热黄疸, 肠辟泄痢, 逐水, 下血闭, 恶疮疽蚀火疡。”黄芪甲苷(Astragaloside IV,

AS-IV) 是其重要的功效成分之一。黄芪甲苷的主要药理作用包括增强免疫力、抗炎、抗氧化、抗病毒等, 在临床上被用于治疗肾病、糖尿病、心脑血管等疾病^[12], 已有研究表明黄芪甲苷可以降低血糖水平, 改善胰岛素抵抗, 降低氧化应激及炎症反应, 从而起到保护作用^[13,14], 但是黄芪甲苷对镉诱导的糖尿病小鼠的胰脏损伤的保护作用尚未见报道。

1 材料与方法

1.1 实验材料

SPF 级雄性昆明小鼠 [许可证号: SCXK(陕)2017-003], 购自西安交通大学实验动物中心; 黄芪甲苷购于源叶科技有限公司, 纯度大于 99%, 其结构式如图 1 所示。氯化镉(CdCl_2) 购自天津市福晨化学试剂厂, 生理盐水购自西安京西双鹤药业有限公司; 其他试剂均为分析纯。

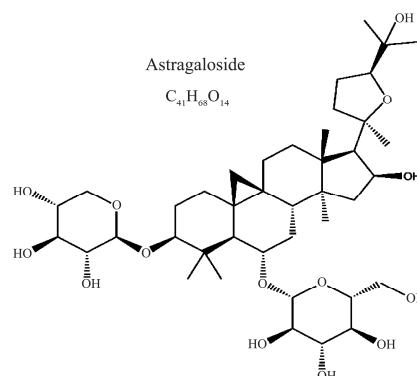


图 1 黄芪甲苷的结构式

Fig.1 Structure of astragaloside IV

1.2 实验动物与模型建立

雄性昆明小鼠 50 只, 体重 20.00 ± 2.00 g, 实验前适应性饲养 3~5 d, 自由取食饮水。将小鼠随机分为 5 组, 每组 10 只。模型构建参考本实验之前的实验方法^[15], 具体如表 1 所示。

空白组每天给予普通饲料, 同时, 腹腔注射 0.9% 的生理盐水。除空白组以外, 模型组和保护组给予高脂高糖饲料喂养, 同时, 给予腹腔注射 1.00 mg/kg 氯

化镉, 构建糖尿病小鼠模型。每周检测小鼠空腹血糖变化。处理 8 周后, 当模型组和保护组小鼠血糖 ≥ 11.10 mmol/L 时, 认为模型构建成功。

实验用的高脂高糖饲料所用的配方为: 普通饲料粉末 40.00%~50.00%、脂肪(熟猪油)20.00%~25.00%、食用白砂糖 20.00%、鸡蛋 8.00%~12.00%、食用盐 <5.00%。

模型构建成功后, 保护组胃饲不同剂量的黄芪甲

苷, 分别为低剂量组: 20.00 mg/kg, 中剂量组 40.00 mg/kg, 高剂量组 60.00 mg/kg 每日上午给药 1 次, 模型组和空白组均灌胃 0.9% 的生理盐水, 连续处理 4 周。

整个饲养过程中保持温度、光照、湿度等环境条件平行, 每日供应饮食、饮水总量一致, 末次处理前, 禁食 12 h, 断颈处死, 取新鲜胰脏组织, 生理盐水冲洗干净后, 于 -80 °C 冷冻保存, 用于检测镉致糖尿病小鼠胰脏组织的指标变化。

表 1 糖尿病小鼠模型构建方法

Table 1 Construction method of diabetic mouse model

组别	饲料	腹腔注射 (前 8 周)	灌胃 (后 4 周)
空白组 (Con)	普通饲料	0.9% 生理盐水	0.9% 生理盐水
糖尿病组 (DM)	高脂高糖饲料	1.00 mg/kg CdCl ₂	0.9% 生理盐水
黄芪甲苷低剂量保护组 (As-IV-L)	高脂高糖饲料	1.00 mg/kg CdCl ₂	20.00 mg/kg As-IV
黄芪甲苷中剂量保护组 (As-IV-M)	高脂高糖饲料	1.00 mg/kg CdCl ₂	40.00 mg/kg As-IV
黄芪甲苷高剂量保护组 (As-IV-H)	高脂高糖饲料	1.00 mg/kg CdCl ₂	60.00 mg/kg As-IV

表 2 不同处理时长不同组别血糖值

Table 2 Blood glucose levels for different treatment periods

组别	不同处理时长血糖值	
	8 周血糖值/(mmol/L)	12 周血糖值/(mmol/L)
空白组 (Con)	4.50±0.20	4.20±0.40
糖尿病组 (DM)	24.10±1.20 ^{***}	25.20±2.30 ^{***}
黄芪甲苷低剂量保护组 (As-IV-L)	20.50±2.10	12.10±0.70 [#]
黄芪甲苷中剂量保护组 (As-IV-M)	21.40±2.20	10.40±0.40 [#]
黄芪甲苷高剂量保护组 (As-IV-H)	21.80±1.90	7.50±0.60 ^{##}

注: ^{***} $p < 0.01$, 与空白组相比; [#] $p < 0.05$, ^{##} $p < 0.01$, 与糖尿病组相比。

1.3 氧化损伤指标测定

胰腺组织加入适量冷裂解液研磨匀浆, 制备成 10% 的组织匀浆, 3000 r/min 低温离心 10 min 后取上清液, 蛋白测定采用考马斯亮蓝法、丙二醛 (MDA) 含量用硫代巴比妥酸法^[6]测定、组织中的酶抗氧化剂活性 SOD 用联苯三酚自氧化法^[12]测定、用 DTNB (5,5'-二硫代双, 2-硝基苯甲酸) 法^[14]测定还原型谷胱甘肽 (GSH) 的生成量。

1.4 胰脏超微结构观察

胰脏组织用戊二醇预固定后, 用 1% 的锇酸进行后固定, 常规乙醇和丙酮梯度脱水, 环氧树脂 618 浸透、包埋、聚合, 半薄切片 (厚度 1 μ m) 定位, 超薄切片 (厚度 50~70 nm), 醋酸铀和枸橼酸铅电子染色, Hitachi7500 型透射电子显微镜观察拍照。

1.5 统计学处理

数据分析用 SPSS 10.0 统计软件, 实验数据以 $\bar{x} \pm s$

表示。计量资料组间比较采用单因素方差分析。统计学上 $p < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果与讨论

2.1 2型糖尿病 (T2DM) 小鼠模型的确认

根据课题组之前的方法构建糖尿病小鼠模型, 如表 2 所示, 镉联合高脂高糖处理 8 周, 除空白组以外, 其他四组的血糖均大于 11.10 mmol/L, 表明糖尿病小鼠模型构建成功; 给予黄芪甲苷 4 周处理后, 结果表明不同剂量黄芪甲苷处理能够显著的降低小鼠血糖值 ($p < 0.05$, $p < 0.01$), 表明黄芪甲苷对糖尿病小鼠具有一定的保护作用。谢春英^[16]研究了黄芪甲苷对高血糖小鼠的降血糖作用, 结果显示黄芪甲苷具有降血糖作用, 这与本实验结果一致。

2.2 黄芪甲苷对糖尿病小鼠胰脏氧化指标的影

响

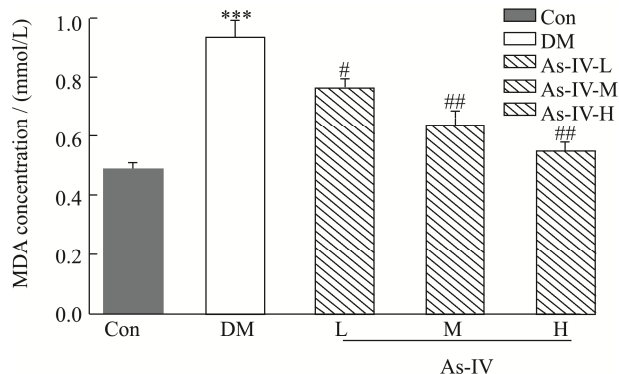


图2 黄芪甲苷对糖尿病小鼠 MDA 水平的影响

Fig.2 Effects of astragaloside IV on MDA levels in diabetic mice

注: Con: 空白组; DM: 糖尿病组; L、M、H 分别为黄芪甲苷不同剂量处理组; *** $p < 0.01$, 与空白组相比; # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, 与模型组相比。图3、4同。

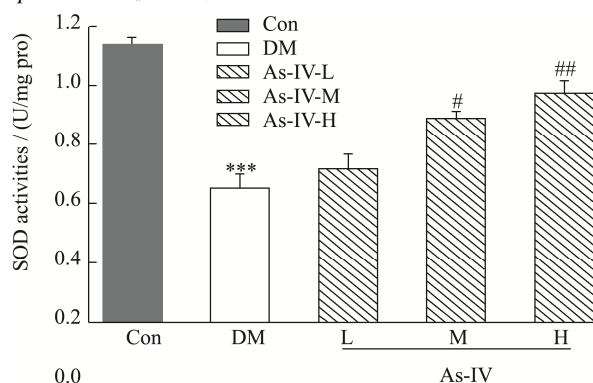


图3 黄芪甲苷对糖尿病小鼠 SOD 水平的影响

Fig.3 Effects of astragaloside IV on SOD levels in diabetic mice

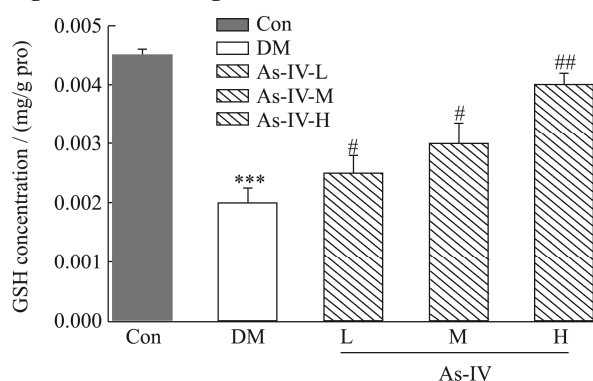


图4 黄芪甲苷对糖尿病小鼠 GSH 水平的影响

Fig.4 Effects of Astragaloside IV on GSH levels in diabetic mice

MDA 是 ROS 生成脂质过氧化的终末产物,可加速生物膜损伤,其含量能间接反映膜系统受损程度和细胞受自由基攻击的程度,被认为是评估氧化应激的良好标记物^[17]。如图2所示,空白组 MDA 的含量为 0.50 mmol/L protein,糖尿病小鼠 MDA 含量为空白组 MDA 含量的 1.90 倍,显著高于空白组 MDA 的含量 ($p < 0.01$)。相比于糖尿病小鼠组,黄芪甲苷低剂量保护组、中剂量保护组、高剂量保护组 MDA 含量分别为糖尿病小鼠组 MDA 含量的 82.10% ($p < 0.05$),

68.40% ($p < 0.01$)、58.90% ($p < 0.01$),呈剂量依赖型趋势。镉虽然不是氧化还原金属元素,但是大量文献报道镉能够加剧体内的氧化应激状态,本研究结果表明,镉诱导的糖尿病小鼠胰脏的脂质过氧化反应增强,MDA 含量增多,导致细胞代谢紊乱,最终引起胰脏功能失调。摄入黄芪甲苷能够减轻小鼠胰脏的脂质过氧化程度,减少 MDA 的含量,保护胰脏免受自由基的损伤。李竹青^[18]研究了黄芪甲苷对糖尿病大鼠早期肾脏损伤的保护作用,结果显示不同剂量黄芪甲苷保护组 MDA 含量均显著降低。说明了黄芪甲苷可以降低 MDA 的含量,缓解氧化损伤,从而起到保护作用。

如图3所示,空白组的 SOD 含量为 1.12 U/mg protein,糖尿病小鼠组 SOD 含量仅为空白组的 48.10%,显著低于空白组 ($p < 0.01$)。与糖尿病组相比,黄芪甲苷保护组中 SOD 活性大大提升,其中,中剂量保护组、高剂量保护组 SOD 活性分别达到了糖尿病组的 1.52 倍 ($p < 0.05$)、1.72 倍 ($p < 0.01$)。体内 SOD 的活性对于维持机体氧化-还原的动态平衡至关重要,SOD 活力的下降会导致脂质过氧化反应的增强,结果表明,镉诱导的糖尿病小鼠模型中,小鼠胰脏 SOD 活性下降,自由基过度产生,脂质过氧化反应增强,从而损伤了胰脏,黄芪甲苷的保护,能够缓解机体 SOD 水平的下降,提高胰脏的抗氧化能力,减少胰脏的损伤。韩冬等^[19]研究黄芪甲苷对实验性糖尿病大鼠肝脏组织的保护作用,发现中、高剂量黄芪保护组 SOD 活性均高于模型组。提示黄芪甲苷对实验性糖尿病大鼠具有保护作用,其作用机制可能与其能有效改善肝脏组织抗氧化酶活性、降低氧化应激损伤有关,与我们的研究结果一致,说明黄芪甲苷能够缓解机体 SOD 水平的下降,提高机体抗氧化能力,缓解机体损伤。

如图4所示,糖尿病小鼠 GSH 含量低于空白组 ($p < 0.05$),仅为空白组的 44.40%,黄芪甲苷保护组 GSH 的含量明显高于糖尿病小鼠,呈剂量依赖趋势,高剂量保护组的效果最明显,为糖尿病小鼠组的 2.00 倍 ($p < 0.01$)。实验表明,镉在小鼠胰脏中聚集,导致大量自由基的产生,抑制了机体的抗氧化水平,导致氧化应激损伤,GSH 的含量作为衡量细胞氧化还原状态的一个重要指标,可以通过直接供 H^+ 拮抗氧自由基毒性,清除体内的氧自由基,减少胰脏的氧化损伤^[20]。

在机体正常的代谢过程中,氧化还原处于动态平衡。镉暴露联合高脂高糖处理诱导小鼠糖尿病发生,加剧了其氧化应激反应,产生大量氧氮自由基,攻击脂质、蛋白质和 DNA 等大分子,产生 MDA 等脂质过氧化物、蛋白质羰基化产物 (PCO) 等,破坏细胞

膜系统, 损伤胰脏的抗氧化系统, 破坏其正常的生理功能。SOD 和 GSH 能够清除自由基, 减少对胰脏的损伤。黄芪甲苷是一种羊毛酯醇形的四环三萜皂苷, 是黄芪药材的主要有效成分之一。Cao 等^[21]报道黄芪甲苷可通过内源性抗氧化剂清除活性氧。黄芪甲苷处理可降低 MDA 含量, 提高谷胱甘肽过氧化物酶和 SOD 水平。Lv 等^[22]报道黄芪甲苷可以降低 2 型糖尿病小鼠肝脏中的糖原磷酸酶和葡萄糖-6-磷酸酶水平, 降低血糖和甘油三酯水平, 改善胰岛素抵抗。因此, 黄芪甲苷通过清除自由基, 减少自由基对胰脏的损伤, 同时通过改善胰岛素抵抗, 维持胰岛素与胰高血糖素分泌的平衡, 提高胰岛素的分泌质量, 防止因血糖水平不稳定而导致机体代谢紊乱, 胰脏受到损伤而进入恶性循环。

2.3 黄芪甲苷对糖尿病小鼠胰脏超微结构的影响

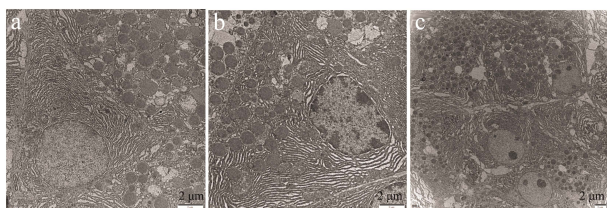


图5 黄芪甲苷对糖尿病小鼠胰脏保护作用研究

Fig.5 Protective effect of astragaloside IV on pancreas of diabetic mice

注: a: 空白组; b: 糖尿病组; c: 黄芪甲苷高剂量保护组放大倍数 \times 。

如图 5 所示, 与空白组比, 糖尿病小鼠组胰岛细胞中的分泌颗粒体密度显著减少、线粒体密度也相应减少, 胞核及核内染色质几乎完全溶解消失。与糖尿病小鼠组相比, 黄芪甲苷组能够显著对抗镉联合高脂高糖所致胰岛细胞的损害, 分泌颗粒体密度、线粒体密度明显增高, 表明镉联合高脂高糖对小鼠胰脏亚细胞结构造成了损伤, 而黄芪甲苷的作用能够在一定程度上缓解这种变化。黄芪甲苷可显著提高实验性糖尿病模型大鼠胰岛素分泌水平、ISI, 降低 HOMA-IR, 提示黄芪甲苷对实验性糖尿病大鼠胰腺组织具有保护作用。肖徐阳^[23]研究了黄芪甲苷对糖尿病小鼠肝脏、胰脏组织不同程度损伤的缓解作用, 结果显示, 黄芪甲苷保护组小鼠肝脏、胰脏组织损伤均得到不同程度的缓解, 说明黄芪甲苷能够显著改善糖尿病小鼠损伤。

3 结论

本研究实验结果证实, 糖尿病的发生机制与氧化应激有着密切的联系, 黄芪甲苷可能是通过清除过量产生的自由基, 减少氧化应激对胰脏的损伤, 从而起到一定的保护作用。但糖尿病的作用机制非常复杂, 有待进一步研究。

参考文献

- [1] N H Cho, J E Shaw, S Karuranga, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2018, 138: 271-281
- [2] 马志伟, 马晓蓉, 张甜, 等. 中医防治糖尿病及其并发症研究进展[J]. *中国民族民间医药*, 2020, 29(24): 71-74
MA Zhi-wei, MA Xiao-rong, ZHANG Tian, et al. Research progress on prevention and treatment of diabetes by traditional Chinese medicine [J]. *Chinese Folk Medicine*, 2020, 29(24): 71-74
- [3] Rehman K, Fatima F, Waheed I, et al. Prevalence of exposure of heavy metals and their impact on health consequences [J]. *Cell Biochem*, 2018, 119(1): 157-184
- [4] Gunnar F Nordberg, Alfred Bernard, Gary L Diamond, et al. Risk assessment of effects of cadmium on human health (IUPAC technical report) [J]. *Pure and Applied Chemistry*, 2018, 90(4): 755-808
- [5] Tinkov Alexey A, Filippini Tommaso, Ajsuvakova Olga P, et al. The role of cadmium in obesity and diabetes [J]. *The Science of the Total Environment*, 2017, 601-602: 741-755
- [6] 雷立健, 金泰虞, 周袁芬. 职业接触镉对工人胰岛素水平的影响[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2006, 24(1): 3-6
LEI Li-jian, JIN Tai-yi, ZHOU Yuan-fen. Effects of occupational exposure to cadmium on insulin levels in workers [J]. *Chinese Journal of Occupational Health and Occupational Diseases*, 2006, 24(1): 3-6
- [7] Yan Borné, Björn Fagerberg, Margaretha Persson, et al. Cadmium exposure and incidence of diabetes mellitus - results from the malmö diet and cancer study [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e112277
- [8] Norifumi Takeda, Ichiro Manabe, Masanori Aikawa. Cellular interplay between cardiomyocytes and nonmyocytes in cardiac remodeling [J]. *International Journal of Inflammation*, 2011, 6: 535241
- [9] Fahmida Alam, Md Asiful Islam, Mohammad Amjad Kamal, et al. Updates on managing type 2 diabetes mellitus with natural products: towards antidiabetic drug development [J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2018, 25(39): 5395-5431

- [10] Petersen R K, Christensen K B, Assimopoulou A N, et al. Pharmacophore-driven identification of PPAR γ agonists from natural sources [J]. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 2011, 25(2): 107-116
- [11] Poraj-Kobielska M, Kinne M, René Ullrich, et al. Preparation of human drug metabolites using fungal peroxygenases [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2011, 82(7): 789-796
- [12] 梅周芳,施天昀,都勇,等.黄芪甲苷研究进展[J].*临床医药文献电子杂志*,2017,4(3):586-587
MEI Zhou-fang, SHI Tian-yun, DU Yong, et al. Advances in astragaloside IV [J]. *Electronic Journal of Clinical Medicine*, 2017, 4(3): 586-587
- [13] 韩冬.黄芪甲苷对实验性糖尿病大鼠降糖、调脂和抗氧化作用的研究[J].*现代中西医结合杂志*,2016,25(4):360-364
HAN Dong. Effects of astragaloside IV on hypoglycemic, lipid-regulating and antioxidant effects in experimental diabetic rats [J]. *Modern Journal of Integrated Chinese and Western Medicine*, 2016, 25(4): 360-364
- [14] 李杨,王凡,贾宁.黄芪甲苷治疗糖尿病及其并发症药理作用研究[J].*黑龙江医学*,2019,43(1):96-97
LI Yang, WANG Fan, JIA Ning. Pharmacological effects of astragaloside IV on diabetes mellitus and its complications [J]. *Study Heilongjiang Medical Science*, 2019, 43(1): 96-97
- [15] Pin Gong, Xiang-na Chang, Xue-feng Chen, et al. Metabolomics study of cadmium-induced diabetic nephropathy and protective effect of caffeic acid phenethyl ester using UPLC-Q-TOF-MS combined with pattern recognition [J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2017, 54: 80-92
- [16] 谢春英.黄芪甲苷降血糖作用的实验研究[J].*中药材*,2010, 33(8):1319-1320
XIE Chun-ying. Experimental study on the hypoglycemic effect of astragaloside IV [J]. *Chinese Herbal Medicine*, 2010, 33(8): 1319-1320
- [17] Husheng Wang, Xiangyan Ruan, Yanglu Li, et al. Oxidative stress indicators in Chinese women with PCOS and correlation with features of metabolic syndrome and dependency on lipid patterns [J]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2019, 300(5): 1413-1421
- [18] 李竹青.黄芪甲苷对糖尿病大鼠早期肾脏损伤的保护作用及其机制研究[D].合肥:安徽医科大学,2018
LI Zhu-qing. Effect of astragaloside IV on early kidney injury in diabetic rats and its mechanism [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2018
- [19] 韩冬,田耀辉,白庆岭.黄芪甲苷对实验性糖尿病大鼠肝脏组织的保护作用及其机制研究[J].*江苏中医药*,2015,47(12): 77-80
HAN Dong, TIAN Yao-hui, BAI Qing-ling. Effects of astragaloside IV on liver tissue of experimental diabetic rats and its mechanism [J]. *Study Jiangsu Traditional Chinese Medicine*, 2015, 47(12): 77-80
- [20] 龚频,王胜男,常相娜,等.咖啡酸苯乙酯对糖尿病大鼠胰脏的保护作用[J].*现代食品科技*,2019,35(6):1-6
GONG Pin, WANG Sheng-nan, CHANG Xiang-na, et al. Protective effect of phenethyl caffeate on pancreas of diabetic rats [J]. *Modern Food Science and Technology*, 2019, 35(6): 1-6
- [21] CAO Jin-yi, CHEN Zheng-yu, ZHU Yan-rong, et al. Huangqi-Honghua combination and its main components ameliorate cerebral infarction with Qi deficiency and blood stasis syndrome by antioxidant action in rats [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2014, 155(2): 1053-1060
- [22] Lin Lv, Shao-Yu Wu, Guang-Fa Wang, et al. Effect of astragaloside IV on hepatic glucose regulating enzymes in diabetic mice induced by a high-fat diet and streptozotocin [J]. *Phytotherapy Research*, 2010, 24(2): 219-224
- [23] 肖徐阳.基于肠道菌群和胰岛素通路研究黄芪甲苷降糖作用和机制[D].西安:陕西科技大学,2020
XIAO Xu-yang. Study on the hypoglycemic effect and mechanism of astragaloside IV based on intestinal flora and insulin pathway [D]. Xi'an: Shaanxi University of Science and Technology, 2020

(上接第 45 页)

- [33] 史瑞雪,王惠玲.特种植物油新食品原料的营养生理功效比较研究[J].*粮食与食品工业*,2016,23(6):13-19
SHI Rui-xue, WANG Hui-ling. The comparative study on the nutritional physiological functions in the special vegetable oils of the novel food [J]. *Cereal and Food Industry*, 2016, 23(6): 13-19