

红景天苷改善糖尿病大鼠肝脏糖脂水平的作用机制

侯丹¹, 许光远², 张茁¹, 刘铜华^{1*}

(1. 北京中医药大学 中医养生学北京市重点实验室, 北京 100029;
2. 首都医科大学 附属复兴医院, 北京 100045)

[摘要] **目的:**探讨红景天苷对糖尿病大鼠肝脏糖脂代谢作用机制。**方法:**6~7 周龄雄性 Zucker 糖尿病 (ZDF) (fa/fa) 大鼠 24 只,按照血糖随机分为模型组,红景天苷低剂量组(0.05 g·kg⁻¹),红景天苷高剂量组(0.1 g·kg⁻¹),8 只/组,另选同周龄 ZDF (fa/+) 大鼠 8 只为正常组,连续给药干预 6 周。实验结束后,检测大鼠空腹血糖 (fasting blood glucose,FBG),甘油三酯 (triglyceride,TG),总胆固醇 (total cholesterol,TC),游离脂肪酸 (free fatty acids,FFA),超氧化物酶歧化酶 (superoxide dismutase,SOD),丙二醛 (malondialdehyde,MDA),过氧化氢酶 (catalase,CAT),血清胰岛素水平 (fasting insulin,Fins),胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment insulin resistance,HOMA-IR);蛋白免疫印迹法 (Western blot) 检测肝脏蛋白激酶样内质网激酶 (PKR-like ER kinase,PERK),核转录因子 2 相关因子 2 (NF-E2-related factor 2,Nrf2),血红素氧化酶-1 (heme oxidase-1,HO-1) 蛋白表达。**结果:**与正常组比较,模型组大鼠 FBG,Fins,HOMA-IR,TC,TG,FFA,MDA 明显升高 ($P<0.05$, $P<0.01$);SOD,CAT 明显降低 ($P<0.05$, $P<0.01$);肝脏 p-PERK,Nrf2,HO-1 蛋白表达明显降低 ($P<0.05$, $P<0.01$)。与模型组比较,红景天苷高、低剂量组大鼠 FBG,Fins,HOMA-IR,TC,TG,FFA,MDA 明显降低 ($P<0.05$, $P<0.01$);SOD,CAT 明显升高 ($P<0.05$, $P<0.01$);肝脏 p-PERK,Nrf2,HO-1 蛋白表达明显升高 ($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论:**红景天苷能够改善糖尿病大鼠糖脂水平、胰岛素抵抗,可能是通过上调 p-PERK,Nrf2,HO-1 蛋白表达,抑制氧化应激实现的。

[关键词] 红景天苷;氧化应激;糖尿病;蛋白激酶样内质网激酶/核转录因子 2 相关因子 2/血红素氧化酶 1
[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)01-0130-05
[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20182124
[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20180823.1059.005.html>
[网络出版时间] 2018-08-24 15:15

Mechanism of Salidroside in Improving Glucose and Lipid Metabolism in Liver of Diabetic Rats

HOU Dan¹, XU Guang-yuan², ZHANG Zhuo¹, LIU Tong-hua^{1*}

(1. Institute of Healthcultivation, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;
2. Fu Xing Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the mechanism of salidroside (SAL) in improving glucose and lipid metabolism in liver of diabetic rats. **Method:** According to blood glucose, 24 male ZDF (fa/fa) rats of 6-7 week old were randomly divided into model group, SAL-low group (0.05 g·kg⁻¹), SAL-high group (0.1 g·kg⁻¹), 8 rats in each group. Another 8 ZDF (fa/+) rats were selected as normal group. All the rats were administered continuously for 6 weeks. After experiment, fasting blood glucose (FBG), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), free fatty acids (FFA), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), catalase (CAT), fasting insulin (Fins), and homeostasis model assessment insulin resistance (HOMA-IR) were measured.

[收稿日期] 20180509(014)
[基金项目] 国家“十二五”科技支撑计划项目(2014BAI10B04)
[第一作者] 侯丹,硕士,从事中医药防治糖尿病及其并发症的临床和基础研究,Tel:010-64286950,E-mail:859669724@qq.com
[通信作者] *刘铜华,教授,博士生导师,从事中医药防治糖尿病及其并发症的临床和基础研究,Tel:010-64286950,E-mail:thliu@vip.163.com

Western blot was used to detect phosphorylated PKR-like ER kinase (p-PERK), NF-E2-relatedfactor2 (Nrf2), heme oxidase-1 (HO-1) protein expression levels in liver. **Result:** As compared with normal group, FBG, Fins, HOMA-IR, TC, TG, FFA, and MDA were increased significantly in model group ($P < 0.05$, $P < 0.01$), while SOD, CAT levels were significantly decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$); the protein expression levels of p-PERK, Nrf2, and HO-1 in control group were significantly decreased in model group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). As compared with model group, FBG, Fins, HOMA-IR, TC, TG, FFA, and MDA levels were decreased significantly ($P < 0.05$, $P < 0.01$), while SOD and CAT levels were significantly increased in SAL low and high groups ($P < 0.05$, $P < 0.01$); and the protein expression levels of p-PERK, Nrf2, and HO-1 in SAL group were significantly increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** The Salidroside can improve metabolism of glucose and lipid, IR in diabetic rats, and the mechanism may be associated with inhabiting oxidative stress through the up-regulation of p-PERK, Nrf2, and HO-1 protein expression.

[**Key words**] salidroside; oxidative stress; diabetes; PKR-like ER kinase/NF-E2-relatedfactor2/heme oxidase-1 (HO-1)

糖尿病(DM)已成为威胁人类健康的主要慢性病之一,其发病受环境、饮食、遗传等多重因素影响^[1]。氧化和抗氧化是机体调节内环境稳态的生理反应,早在 2001 年有学者提出氧化应激是 DM 发生发展过程的核心机制之一^[2]。DM 患者的高血糖状态导致机体活性氧(ROS)生成过多,激活氧化应激反应,对糖调节器官造成直接毒性作用,加重 DM 发展^[3]。因此,立足于提高抗氧化能力是探索新型降糖药物的重要途径。蛋白激酶样内质网激酶(PERK)-核转录因子 2 相关因子 2(Nrf2)是调节细胞抗氧化应激的重要信号通路。Nrf2 是细胞内调控抗氧化基因的核心因子,在氧化应激刺激下 Nrf2 可以结合相应的抗氧化反应元件(ARE)上调抗氧化酶基因表达,发挥抗氧化作用^[4]。PERK 是 Nrf2 上游调节其表达的酶,直接与氧化因子反应^[5]。可见 PERK-Nrf2 信号通路在抗氧化应激方面起关键作用,有望成为 DM 治疗的新方向。

红景天是景天科植物 *Rhodiola rosea* 的干燥全草,中医将其归为肺、心二经,认为其具有养心、补肾、平喘的功效^[6]。红景天苷(SAL)是其最有效活性成分之一,其具有抗炎抗氧化、降糖降脂、改善胰岛素抵抗、抑制细胞凋亡、保护脑神经等作用^[7]。研究发现,红景天苷通过作用于磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)/糖原合成酶激酶-3 β (GSK3 β)改善 DM 小鼠胰岛素抵抗^[8];提高 DM 大鼠肝脏抗氧化酶活性,抑制肝糖异生,降低大鼠血糖水平^[9]。虽然有关于红景天苷抗 DM 动物氧化应激及降糖的相关报道^[10-11],但 PERK-Nrf2 通路在其抗氧化中的研究尚未报到。本课题组前期进行了多种抗 DM 抗氧化机制研究^[12-16],且前期细胞实验也表

明红景天苷有明显抗氧化作用,因此,本研究观察红景天苷对自发性 2 型 DM 动物模型 Zucker 糖尿病(ZDF)大鼠降糖、抗氧化的作用,探讨其作用机制。

1 材料

1.1 实验动物 SPF 级雄性健康 ZDF(fa/fa)大鼠 24 只,6~7 周龄,体质量 180~200 g,同周龄正常雄性 ZDF(fa/+)大鼠 8 只,购自北京维通利华实验技术有限公司,合格证号 SCXK(京)2012-0001。大鼠饲养于中国中医科学院中医基础理论研究所 SPF 级动物实验室,实验动物使用许可证号 SYXK(京)2010-0032。饲养环境温度(23 ± 2)℃,湿度(55 ± 10)%,12 h/12 h 光照黑暗循环,自由摄食饮水。经中国中医科学院中医基础理论研究所动物实验伦理审查通过,编号 2016-006。

1.2 药物与试剂 红景天苷(成都普瑞法科技有限公司,批号 15061902,纯度 > 98%);RIPA 裂解缓冲液(北京普利莱基因技术有限公司,批号 C1053);超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA),过氧化氢酶(CAT)试剂盒(北京华英生物技术研究,批号分别为 HY-M0001, HY-M0003, HY-M0004);天门冬氨酸氨基转移酶(AST),空腹血糖(FBG),总胆固醇(TC),甘油三酯(TG)试剂盒(中生北控生物科技股份有限公司,批号分别为 YZB/国 2080-2003, YZB/京 0111-2013, YZB/京 0698-2010, YZB/京 06997-2010);胰岛素(Fins),游离脂肪酸(FFA)试剂盒(北京华英生物技术研究,批号分别为 20162400316, HY-N0057);I 抗磷酸化-PERK(p-PERK)Rabbit mAb, Nrf2 Rabbit mAb,血红素氧化酶-1(HO-1)Rabbit mAb, β -肌动蛋白(β -actin)单克隆抗体,羊抗兔 II 抗(美国 CST 公司,批号分别为 3179,

12721, 82206, 4970, 0026); Block one/Block one-P (日本京都 Nacalai Tesque 公司, 批号分别为 L4E0085, L5G4440); ECL 发光液(美国 Bio-Rad 公司, 批号 170-5060)。

1.3 仪器 7160 型日立全自动生化仪(日本日立公司); r-911 型全自动放免计数仪(中国科技大学实业总公司); E9032 型酶标仪(美国 Promega 公司); Mini-PROTEAN 型垂直电泳仪、转移槽, ChemiDoc™ XRS + 型凝胶成像系统(美国 Bid-Rad 公司)。

2 方法

2.1 分组与给药 适应性喂养 1 周后, 尾静脉采血检测血糖, 不同次随机血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 为成模标准^[16], 按血糖随机分层分为模型组, 红景天苷低、高剂量组, 每组 8 只; 另设 8 只健康雄性 ZDF (fa/+) 大鼠为正常组; 给药剂量根据体表面积法折算^[17], 红景天苷低剂量组 $0.05 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 红景天苷高剂量组 $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$, 药物由生理盐水配制; 灌胃 1 次/日, 连续 6 周。

2.2 标本采集 6 周后实验结束, 禁食 12 h 过夜, 戊巴比妥钠腹腔麻醉, 腹主动脉取血, 离心抽取血清检测生化指标; 剖取肝脏, $-80 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 冻存待用。

2.3 生化指标检测 取大鼠血清葡萄糖氧化酶法检测 FBG; 全自动放免计数仪检测 TG, TC, FFA, SOD, MDA, CAT, 血清 Fins, 计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) = $\text{FBG} \times \text{Fins} / 22.5$ 。

2.4 蛋白免疫印迹法 (Western blot) 测定相关蛋白表达 取大鼠肝组织, RIPA 裂解液提取总蛋白; 蛋白变性并 BCA 法测蛋白浓度; 10% SDS-PAGE 凝胶电泳, 半干法转膜 15 V 1 h; Blocking one/Blocking one-P 室温封闭 30 min; I 抗 (1:1 000) 孵育 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜; 洗膜, II 抗 (1:1 万) 孵育室温 1 h。洗膜后 ECL 发光液显影, 凝胶成像系统成像, Image J 7.0 分析蛋白条带灰度值, 蛋白表达水平用目的蛋白与内参蛋白灰度比值来表示。

2.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件处理数据, 用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较满足方差齐性采用单因素方差分析方法; 不满足方差齐性时用非参数检验; $P < 0.05$ 表示有统计学差异。

3 结果

3.1 红景天苷对大鼠 FBG 的影响 与正常组比较, 模型组大鼠 FBG 水平显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 经治疗后 3 周开始红景天苷高、低剂量组 FBG 明显降低 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 1。

3.2 红景天苷对大鼠 Fins, HOMA-IR 的影响 与

表 1 红景天苷对 DM 大鼠 FBG 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 1 Effect of salidroside (SAL) on FBG in diabetic rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 / $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	0 周	3 周	6 周
正常	—	4.16 ± 0.21	4.27 ± 0.32	4.53 ± 0.25
模型	—	$10.06 \pm 0.94^{2)}$	$13.14 \pm 1.05^{2)}$	$15.26 \pm 1.13^{2)}$
红景天苷	0.05	10.24 ± 0.82	$11.53 \pm 1.06^{3)}$	$8.37 \pm 0.32^{3)}$
	0.10	10.12 ± 1.07	$9.38 \pm 0.63^{4)}$	$6.21 \pm 0.20^{4)}$

注: 与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ (表 2 ~ 5 同)。

正常组比较, 模型组大鼠血清 Fins 水平, HOMA-IR 显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 红景天苷高、低剂量组大鼠血清 Fins 水平, HOMA-IR 明显降低 ($P < 0.05, P < 0.01$); 表明红景天苷能明显改善大鼠高胰岛素血症、胰岛素抵抗。见表 2。

表 2 红景天苷对 DM 大鼠 Fins, HOMA-IR 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 2 Effect of SAL on Fins, HOMA-IR in diabetic rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	Fins/ $\text{mU} \cdot \text{L}^{-1}$	HOMA-IR
正常	—	11.25 ± 1.02	2.27 ± 0.26
模型	—	$16.84 \pm 1.13^{2)}$	$11.42 \pm 0.86^{2)}$
红景天苷	0.05	$14.02 \pm 1.04^{3)}$	$5.22 \pm 0.43^{3)}$
	0.10	$11.67 \pm 1.11^{4)}$	$3.22 \pm 0.23^{4)}$

3.3 红景天苷对大鼠血脂的影响 与正常组比较, 模型组大鼠血清 CHO, TG, FFA 显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 红景天苷高、低剂量组大鼠血清 CHO, TG, FFA 明显降低 ($P < 0.05, P < 0.01$)。各组 AST 比较无统计学差异, 见表 3。

3.4 红景天苷对大鼠血清 SOD, MDA, CAT 的影响 与正常组比较, 模型组大鼠血清 SOD, CAT 水平显著降低 ($P < 0.01$), MDA 水平显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 红景天苷高、低剂量组大鼠血清 SOD, CAT 水平明显升高 ($P < 0.05, P < 0.01$), MDA 水平明显降低 ($P < 0.05, P < 0.01$); 说明红景天苷具有抗氧化作用。见表 4。

3.5 红景天苷对大鼠肝脏 p-PERK, Nrf2, HO-1 蛋白表达的影响 与正常组比较, 模型组大鼠肝脏 p-PERK, Nrf2, HO-1 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 红景天苷高、低剂量组大鼠肝脏 p-PERK, Nrf2, HO-1 蛋白表达水平明显升高 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 5, 图 1。

表 3 红景天苷对 DM 大鼠血脂、肝功能的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 3 Effect of SAL on blood lipid,liver function in diabetic rats($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	CHO/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	TG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	FFA/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	AST/ $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$
正常	—	1.03 ± 0.12	0.34 ± 0.02	0.31 ± 0.02	76.45 ± 4.26
模型	—	5.45 ± 0.32 ²⁾	2.67 ± 0.21 ²⁾	1.37 ± 0.01 ²⁾	78.32 ± 6.33
红景天苷	0.05	2.67 ± 0.20 ³⁾	1.86 ± 0.14 ³⁾	0.93 ± 0.05 ³⁾	77.53 ± 7.43
	0.10	1.63 ± 0.14 ⁴⁾	1.02 ± 0.08 ⁴⁾	0.42 ± 0.02 ⁴⁾	78.34 ± 5.52

表 4 红景天苷对 DM 大鼠氧化应激的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

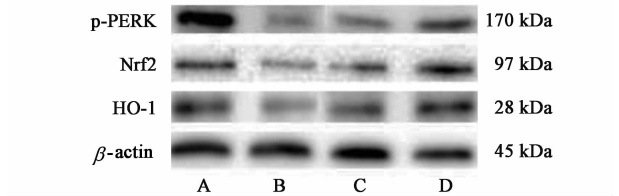
Table 4 Effect of SAL on oxidative stress in diabetic rats($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	SOD/ $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$	CAT/ $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$	MDA/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$
正常	—	87.43 ± 6.45	62.53 ± 5.06	4.75 ± 0.52
模型	—	57.45 ± 4.34 ²⁾	35.46 ± 4.26 ²⁾	12.85 ± 1.02 ²⁾
红景天苷	0.05	76.43 ± 7.32 ³⁾	45.36 ± 4.27 ³⁾	6.34 ± 0.43 ³⁾
	0.10	84.26 ± 5.53 ⁴⁾	63.61 ± 4.37 ⁴⁾	3.55 ± 0.16 ⁴⁾

表 5 红景天苷对 DM 大鼠肝脏 p-PERK,Nrf2,HO-1 蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 5 Effect of SAL on p-PERK,Nrf2,HO-1 protein expression in diabetic rats($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	p-PERK/ β -actin	Nrf2/ β -actin	HO-1/ β -actin
正常	—	1.01 ± 0.05	1.23 ± 0.02	1.14 ± 0.02
模型	—	0.35 ± 0.04 ²⁾	0.41 ± 0.03 ²⁾	0.47 ± 0.03 ²⁾
红景天苷	0.05	0.74 ± 0.03 ³⁾	0.86 ± 0.04 ³⁾	0.81 ± 0.05 ³⁾
	0.10	0.97 ± 0.01 ⁴⁾	1.19 ± 0.10 ⁴⁾	1.24 ± 0.07 ⁴⁾



A. 正常组;B. 模型组;C,D. 红景天低、高剂量组

图 1 各组大鼠肝脏 p-PERK,Nrf2,HO-1 蛋白表达电泳

Fig.1 Electrophoresis of p-PERK,Nrf2,HO-1 protein strip of liver in rats

4 讨论

氧化应激(OS)是机体受刺激时产生过多的ROS,超过自身清除能力,导致氧化和抗氧化失衡的状态。目前学界普遍发现,DM、高血压、肿瘤等多种疾病均存在OS状态。DM患者机体高血糖状态诱导过多的ROS产生,发生OS,损害细胞功能,加重DM发生发展。红景天苷是红景天的最主要活性

物质,具有广泛的药理作用;实验发现红景天苷通过作用于核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路,抑制一氧化氮合酶(iNOS),环氧酶-2(COX-2)表达等发挥抗氧化作用^[18];能够明显抑制DM动物氧化损伤指标MDA,促进SOD,CAT活性,同时还能够改善高血糖及胰岛素抵抗状态^[19]。Nrf2信号通路是NF- κ B相抑制的通路,能够反向抑制氧化应激发生;PERK是二者上游共同刺激因子^[20]。为了更好的探究红景天苷改善DM大鼠糖脂水平的作用机制,本研究基于PERK/Nrf2信号通路从抗氧化角度出发观察了红景天苷对DM大鼠的作用,结果显示,红景天苷组能显著降低大鼠糖脂水平、改善胰岛素抵抗,降低血清MDA水平,提高SOD,CAT水平,与既往研究相一致。

PERK是一种膜蛋白,启动氧化应激、内质网应激诱导细胞凋亡的始动因子,磷酸化后可以激活下游基因C/EBP同源蛋白(CHOP),诱导细胞凋亡。研究发现红景天苷能够通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)抑制PERK,CHOP的基因表达,达到抑制内质网应激的作用^[21]。Nrf2是OS调节中与NF- κ B相对的调节通路,抑制氧化应激OS反应;它与细胞质中的Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白-1(Keap-1)结合发生核转移,调节下游代谢酶基因转录^[22]。HO-1是Nrf2下游的分子,具有明显抗炎抗氧化作用^[23]。既往研究发现,红景天苷能够抑制ROS产生,激活Nrf2/HO-1信号通路抑制细胞凋亡^[24]。高糖、炎症、氧化因子等环境下刺激PERK磷酸化激活Nrf2使其发生核转移,促进靶基因HO-1表达,对抗细胞氧化损伤、凋亡^[25]。本研究中发现红景天苷能够明显改善自发性2型DMZDF大鼠氧化应激与促进PERK/Nrf2/HO-1信号通路有关。实验结果显示,红景天苷高、低剂量组大鼠肝脏PERK,Nrf2,HO-1蛋白表达水平较模型组显著升高。

综上所述,红景天苷能够降糖、改善胰岛素抵抗,与其调节PERK-Nrf2信号通路发挥抗氧化应激

作用相关,为其在 DM 治疗中应用提供实验依据。由于中药多靶点、多途径发挥作用,红景天苷在 DM 治疗中可能存在其他新机制,需要进一步深入研究。

[参考文献]

[1] Cho N H, Shaw J E, Karuranga S, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018,138(2):271-281.

[2] Hajifaraji M, Jahanjou F, Abbasalizadeh F, et al. Effect of probiotic supplements in women with gestational diabetes mellitus on inflammation and oxidative stress biomarkers: a randomized clinical trial[J]. Asia Pac J Clin Nutr,2018,27(3):581-591.

[3] 王利民,池文婕,王玮,等.2 型糖尿病患者空腹血糖、血脂、APN 及 VEGF 与氧化应激的相关性[J]. 贵州医科大学学报,2018,43(1):61-66.

[4] Yamamoto M, Kensler T W, Motohashi H. The KEAP1-NRF2 system: a thiol-based sensor-effector apparatus for maintaining redox homeostasis[J]. Physiol Rev,2018,98(3):1169-1203.

[5] Kumar J, Teoh S L, Das S, et al. Oxidative stress in oral diseases: understanding its relation with other systemic diseases[J]. Front Physiol,2017,14(8):693.

[6] 姜国哲,全贞玉,金润浩,等.红景天和轮叶党参混合提取物戊糖乳杆菌发酵条件及抗氧化作用分析[J]. 食品科学,2018,39(2):124-130.

[7] 杨逸成,吕泰标,梁栋国,等.红景天苷干预疾病的实验研究进展[J]. 医学综述,2018,24(2):371-377.

[8] ZHENG T, YANG X, WU D, et al. Salidroside ameliorates insulin resistance through activation of a mitochondria-associated AMPK/PI3K/Akt/GSK3 β pathway[J]. Br J Pharmacol, 2015, 172 (13): 3284-3301.

[9] Lee S Y, LAI F Y, SHI L S, et al. Rhodiola crenulata extract suppresses hepatic gluconeogenesis via activation of the AMPK pathway[J]. Phytomedicine, 2015, 22 (4):477-86.

[10] CHEN L, LIU P, FENG X, et al. Salidroside suppressing LPS-induced myocardial injury by inhibiting ROS-mediated PI3K/Akt/mTOR pathway *in vitro* and *in vivo*[J]. J Cell Mol Med,2017,21(12):3178-3189.

[11] 朴敏虎,王程瑜,李香丹,等.红景天苷对糖尿病肾病大鼠的治疗作用及其机制探讨[J]. 山东医药,2017, 57(10):34-36.

[12] 黄链莎,刘铜华,孙文,等.桂皮醛对糖尿病小鼠血糖水平的影响及机制[J]. 中国实验方学杂志,2018,24 (10):95-100.

[13] 穆晓红,刘铜华,孙文,等.糖痹康对高糖培养雪旺细胞自噬相关蛋白的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018,24(10):90-94.

[14] 黄链莎,刘铜华,孙文,等.芹菜素对肥胖型小鼠脂肪组织 AMPK 信号通路的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(10):107-111.

[15] 许光远,孙文,郭璇,等.青钱柳总皂苷对游离脂肪酸诱导的 H4-II E 细胞脂肪代谢的影响及作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(15):124-129.

[16] 吴莉娟,孙文,吴丽丽,等.积雪草醇提物对 2 型糖尿病 ZDF 大鼠肝脏胰岛素抵抗的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(10):104-110.

[17] NI G L, CUI R, SHAO A M, et al. Salidroside ameliorates diabetic neuropathic pain in rats by inhibiting neuroinflammation[J]. J Mol Neurosci,2017, 63(1):9-16.

[18] LI F, TANG H, XIAO F, et al. Protective effect of salidroside from Rhodiola Radix on diabetes-induced oxidative stress in mice[J]. Molecules,2011,16(12): 9912-9924.

[19] 宋向军,陈晨.红景天苷对链脲佐菌素诱导糖尿病大鼠血糖、血脂和抗氧化能力的影响[J]. 现代药物与临床,2015,30(8):933-937.

[20] Al-Rashed F, Calay D, Lang M, et al. Celecoxib exerts protective effects in the vascular endothelium via COX-2-independent activation of AMPK-CREB-Nrf2 signalling[J]. Sci Rep,2018,8(1):6271.

[21] 俞天虹,朱琳,赵蓉,等.腺苷酸蛋白激酶活化在红景天苷抑制同型半胱氨酸诱导的人脐静脉内皮细胞内质网应激中的作用[J]. 中华中医药学刊,2017,35 (10):2558-2562.

[22] Sharma R S, Harrison D J, Kisielewski D, et al. Experimental nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis are ameliorated by pharmacologic activation of Nrf2 (NF-E2 p45-related factor 2) [J]. Cell Mol Gastroenterol Hepatol,2017,5(3):367-398.

[23] Bellezza I, Giambanco I, Minelli A, et al. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress [J]. Biochim Biophys Acta, 2018,1865(5):721-733.

[24] 李涛,张伟,赵俊杰,等.红景天苷通过 Nrf2/HO-1 通路减轻 6-OHDA 诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤[J]. 神经解剖学杂志,2016,32(6):751-756.

[25] Draganski A, Tar M T, Villegas G, et al. Topically applied curcumin-loaded nanoparticles treat erectile dysfunction in a rat model of type-2 diabetes[J]. J Sex Med,2018,15(5):645-653.

[责任编辑 张丰丰]