

酸味中药复方对实验性 2 型糖尿病大鼠 胰岛素抵抗的影响

周亚兵 罗若茵 赵 莉 朱德增

摘要 目的 根据中医学五行五味“酸克甘”理论,观察酸味中药复方对实验性 2 型糖尿病大鼠血糖及其胰岛素抵抗的影响。方法 采用高热量饲料持续喂养 8 周联合腹腔注射小剂量链脲佐菌素的方法,建立 2 型糖尿病大鼠模型,用酸味中药复方按中药生药量 $15\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 给药,并与模型组、甘味复方组、苦味复方组、二甲双胍组作对照,分别在给药前和给药第 4、8、12 周后,测定空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、血清胰岛素、游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、肝脏胰岛素受体结合容量和结合常数,计算胰岛素敏感性指数。结果 酸味中药复方能显著降低实验性 2 型糖尿病大鼠 FBG,降低血清 FFA 和 TNF- α 水平,刺激胰岛素分泌,提高肝脏胰岛素受体结合容量和结合常数,改善胰岛素敏感性,与模型组比较差异有显著性($P<0.05$)。结论 酸味中药复方能够改善 2 型糖尿病模型大鼠的糖代谢紊乱和胰岛素抵抗程度,较之甘味复方和苦味复方有一定的治疗优势,初步揭示酸克甘法治疗 2 型糖尿病理论具有一定的科学性和临床指导价值。

关键词 酸味中药; 2 型糖尿病; 胰岛素抵抗; 游离脂肪酸; 肿瘤坏死因子 α

Effect of Sour TCM Compound Recipe on Insulin Resistance in Experimental Rats with Diabetes Mellitus Type 2 ZHOU Ya-bing, LUO Ruo-yin, ZHAO Li, et al *Department of TCM, Changhai Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai (200433)*

Abstract Objective To study the effect of sour TCM compound Recipe (SCCR) on insulin resistance in experimental rats with diabetes mellitus type 2 (DM2), under the guidance of TCM doctrine of “sour restrains sweet”. **Methods** Model rats of DM2 were established by 8 weeks' feeding with high calorie forage combined with intraperitoneal injection of small dose of streptozotocin, and treated with SCCR (15 g/kg of crude drug/day). Levels of fasting blood glucose (FBG), serum insulin, free fatty acids (FFA), tumor necrosis factor α (TNF- α), combining capacity and constant of insulin receptor in liver were determined before treatment and 4, 8 and 12 weeks after treatment, and the insulin sensitive index was calculated. The data were compared with those in the model group (untreated), sweet TCM compound recipe group and bitter TCM compound group (treated with sweet and bitter Chinese drugs respectively) and the control group (treated with dimethyldiguanide). **Results** SCCR could markedly reduce the FBG, serum FFA and TNF- α levels in rat model of DM2, stimulate the secretion of insulin, raise the combining capacity and constant of insulin receptor in liver and improve the insulin sensitivity, as compared with the effect of sweet or bitter Chinese compound recipe, the difference was significant ($P<0.05$). **Conclusion** SCCR could improve the glucose metabolic disorder and ameliorate the degree of insulin resistance in DM2 model rats, with the effect superior to those with sweet or bitter taste, which illustrates primarily that the therapeutic principle of “sour restrains sweet” of TCM is true of science in a certain degree and having its guiding significance in clinical practice.

Key words sour tasted Chinese drug; diabetes mellitus type 2; insulin resistance; free fatty acids; tumor necrosis factor α

基金项目 国家中医药管理局中医药科学技术研究基金资助(No. 02-03LP48)

作者单位 第二军医大学附属长海医院中医科(上海 200433)

通讯作者 朱德增, Tel 021-25070606, Fax 021-25070606, E-mail:

zdzzyk@hotmail.com

2 型糖尿病是一种慢性全身性代谢性疾病,《素问·通评虚实论》曰:“消瘴……肥贵人膏粱之疾”。糖尿病患者多内生肥甘,甘浊之邪壅盛于体内,按中医学五行五味“酸胜甘”(《素问·阴阳应象大论》)理论,我们观

察了酸味中药克制和消除体内甘油壅盛的状态。本实验用高热量饲料喂养 8 周联合腹腔注射小剂量链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)的方法,建立 2 型糖尿病大鼠模型,观察酸味中药复方对糖代谢和胰岛素抵抗的影响,并与甘味复方、苦味复方、盐酸二甲双胍片对照,探讨酸甘法治疗 2 型糖尿病的科学依据及其临床价值。

材料与方法

1 动物 5 周龄清洁级雄性 SD 大鼠 168 只,体重(180±20)g,由上海比凯公司提供(动物合格证号:沪动 152),在通风、温湿度适宜的专用动物室内喂养,光照每天 12 h。

2 实验用药 酸味中药复方由山萸肉、五味子、山楂、乌梅按 3:3:4:3 比例组成,苦味中药复方由黄连、黄芩、黄柏、焦山栀按 3:3:3:4 比例组成,甘味复方由党参、白术、茯苓、甘草按 4:4:3:2 比例组成。均由江苏天江药业公司提供单味颗粒剂,经第二军医大学药学部鉴定均符合实验标准。

3 试剂和仪器 STZ 由美国 California chemistry 公司提供,游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)检测盒为南京建成生物公司产品,肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor α, TNF-α)放免试剂盒、大鼠专用胰岛素放免试剂盒、猪胰岛素均由北京北方生物技术研究所以提供,Na¹²⁵I 由美国 Amersham 公司提供,牛血清白蛋白由美国 Sigma 公司提供。Accu-chek Advantage II 型血糖仪(罗氏公司),高速低温离心机(RC5C 型,美国 Beckman 公司),γ-计数器(FJ-2003150 型,瑞典 Pharmacia),752 型分光光度计(上海分析仪器厂),可变温控水浴锅,恒温振荡器。

4 模型制备 SD 大鼠适应性喂养 3 天,高热量饲料(总热量 21 J/g,其中脂肪 28%,碳水化合物 40%,蛋白质 25%,纤维素等 7%)喂养 8 周后,腹腔注射 STZ 45 mg/kg。1 周后以进食量、饮水量、尿量明显增加,空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)≥16.7 mmol/L 为 2 型糖尿病大鼠模型。正常组大鼠饲以普通饲料(总热量 15.4 J/g,其中碳水化合物 60%、蛋白质 20%、植物脂肪 9%、纤维素等 11%)8 周后腹腔注射 0.1 mol/L 柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液(pH 4.5)2~3 ml,1 周后 FBG 处于生理范围内为正常组大鼠。

5 实验分组及处理 符合模型标准大鼠随机分为模型组、酸味组、苦味组、甘味组及双胍组,每组 28 只,继续喂养高热量饲料。各中药组按中药生药量 15g·kg⁻¹·d⁻¹换算颗粒剂质量,溶于 10 ml 水中,双胍组以二甲双胍 100 mg·kg⁻¹·d⁻¹溶于 10 ml 水中,各组

均待大鼠饮用完药液后,再更换清水自由饮,每天 1 次。

6 检测项目及方法 各组给药前、给药第 4、8、12 周后,分别取 7 只大鼠,断头取血,分离血清,放入-80℃冰箱,待检。利用一次性血糖仪检测 FBG,分光光度法检测血清 FFA,放射免疫法检测血清胰岛素,均按说明书操作。胰岛素敏感性(insulin sensitivity index, ISI)按文献^[1]方法,即 ISI = Ln[1/(Fins × FBG)]。采用改进的 Lowry 方法^[2,3]测定大鼠肝细胞膜胰岛素受体蛋白浓度,利用两点结合实验测定膜胰岛素受体数量,利用冷配体置换实验测定胰岛素受体对胰岛素的亲和活性。

7 统计学方法 采用 SAS 6.2 统计软件,进行 SNK-q 检验和单因素方差分析,所有数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

结 果

1 模型大鼠一般情况 造模后大鼠进食量、饮水量和小便量明显增加,体重下降,毛色变枯,行动迟缓,对外界反应能力下降。给药 12 周时,模型组和苦味组部分大鼠死亡,推测由于胰岛素分泌功能下降,血糖没有得到及时控制,出现糖尿病酮症酸中毒而死亡。

2 各组大鼠 FBG 水平比较 见表 1。模型组及各药物干预组给药前后 FBG 均明显高于正常组($P < 0.05$)。给药 8 周后,酸味组、双胍组 FBG 均有下降

表 1 各组大鼠 FBG、血清胰岛素、ISI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n	FBG (mmol/L)	血清胰岛素 (×10 ³ IU/L)	ISI
正常	给药前	7	5.24±0.52	31.25±8.05	-2.07±0.21
	给药第 4 周	7	5.36±0.81	32.07±5.24	-2.09±0.30
	第 8 周	7	5.18±0.19	33.69±5.30	-2.09±0.22
	第 12 周	7	5.14±0.42	32.95±4.19	-2.12±0.29
模型	给药前	7	21.83±2.05 *	33.08±7.12 *	-2.35±0.19 *
	给药第 4 周	7	21.91±2.32 *	30.17±5.71	-2.37±0.19 *
	第 8 周	7	22.54±3.12 *	29.16±4.62 *	-2.43±0.21 *
	第 12 周	4	23.19±2.94 *	25.16±3.35 *	-2.45±0.23 *
酸味	给药前	7	20.04±1.98 *	33.36±7.02 *	-2.35±0.21 *
	给药第 4 周	7	20.21±2.08 *	33.95±6.31△	-2.32±0.18 *
	第 8 周	7	18.31±1.54 *▲	32.82±6.21△	-2.33±0.20 *
	第 12 周	6	17.67±1.85 *▲	32.84±6.81△	-2.25±0.19 *△
苦味	给药前	7	19.79±2.14 *	34.18±6.35 *	-2.34±0.20 *
	给药第 4 周	7	21.84±1.97 *	32.88±5.10	-2.37±0.19 *
	第 8 周	7	20.04±2.33 *	28.36±5.25 *	-2.37±0.23 *
	第 12 周	4	21.89±2.88 *	27.59±5.32 *	-2.38±0.21 *
甘味	给药前	7	21.65±1.98 *	33.85±6.92 *	-2.35±0.25 *
	给药第 4 周	7	22.08±1.84 *	31.67±6.02	-2.40±0.24 *
	第 8 周	7	21.38±3.14 *	30.75±5.34 *	-2.39±0.24 *
	第 12 周	5	19.30±1.99 *	29.39±6.39 *	-2.37±0.23 *
双胍	给药前	7	21.92±2.10 *	34.08±7.02 *	-2.37±0.24 *
	给药第 4 周	7	23.42±1.98 *	33.28±6.16△	-2.32±0.23 *
	第 8 周	7	17.06±1.42 *▲	30.27±6.21 *	-2.23±0.19 *△
	第 12 周	6	17.31±2.36 *▲	29.82±6.08 *△	-2.20±0.22 *△

注:与正常组同期比较,* $P < 0.05$;与模型组同期比较,△ $P < 0.05$;与同组给药前比较,▲ $P < 0.05$

($P<0.05$),与模型组同期比较差异有显著性($P<0.05$)第 12 周后,双胍组下降最为明显,酸味组次之,与模型组比较差异有显著性($P<0.05$)。

3 各组大鼠血清胰岛素含量比较 见表 1。模型组及各药物干预组给药前胰岛素水平均高于正常组($P<0.05$)。第 4 周,各药物干预组与正常组比较,差异无显著性,酸味组和双胍组高于模型组($P<0.05$)。第 8 周后酸味组仍高于模型组($P<0.05$)。第 12 周后,酸味、甘味和双胍组均高于模型组,差异有显著性。

4 各组大鼠 ISI 比较 见表 1。模型组及各药物干预组给药前后 ISI 均低于正常组($P<0.05$)。第 8 周后,各药物干预组 ISI 仍均低于正常组,只有双胍组 ISI 高于模型组($P<0.05$)。第 12 周后,酸味组和双胍组 ISI 高于模型组,差异有显著性。

5 各组大鼠血清 FFA 比较 见表 2。模型组及各药物干预组给药前后血清 FFA 均高于正常组($P<0.05$)。第 8 周,酸味组、甘味组和双胍组下降且低于模型组,差异有显著性($P<0.05$)。第 12 周,各药物干预组 FFA 继续降低,与模型组比较差异有显著性;但各药物干预组间比较差异无显著性。

6 各组大鼠血清 TNF- α 比较 见表 2。模型组
表 2 各组大鼠血清 FFA、TNF- α 比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	<i>n</i>	FFA ($\mu\text{mol/L}$)	TNF- α (mmol/L)
正常	给药前	7	418.9 $\pm$ 19.7	10.79 $\pm$ 1.15
	给药第 4 周	7	405.1 $\pm$ 15.9	11.68 $\pm$ 1.17
	第 8 周	7	421.5 $\pm$ 25.0	10.94 $\pm$ 1.20
	第 12 周	7	427.3 $\pm$ 21.6	11.27 $\pm$ 1.19
模型	给药前	7	574.1 $\pm$ 40.1 *	21.53 $\pm$ 2.98 *
	给药第 4 周	7	569.2 $\pm$ 32.3 *	23.79 $\pm$ 2.63 *
	第 8 周	7	584.4 $\pm$ 32.5 *	25.52 $\pm$ 2.57 *
	第 12 周	4	600.2 $\pm$ 22.3 *	27.86 $\pm$ 2.68 *
酸味	给药前	7	586.6 $\pm$ 41.6 *	22.59 $\pm$ 2.85 *
	给药第 4 周	7	549.2 $\pm$ 19.3 *	21.43 $\pm$ 2.67 *
	第 8 周	7	480.2 $\pm$ 28.6 * Δ	22.54 $\pm$ 2.98 * Δ
	第 12 周	6	473.0 $\pm$ 20.8 * Δ	21.23 $\pm$ 2.51 * Δ
苦味	给药前	7	577.1 $\pm$ 31.5 *	21.98 $\pm$ 2.87 *
	给药第 4 周	7	553.2 $\pm$ 16.5 *	22.93 $\pm$ 2.36 *
	第 8 周	7	532.3 $\pm$ 43.6 *	24.25 $\pm$ 3.72 *
	第 12 周	4	517.5 $\pm$ 41.3 * Δ	28.67 $\pm$ 3.81 *
甘味	给药前	7	591.7 $\pm$ 28.9 *	22.32 $\pm$ 3.19 *
	给药第 4 周	7	559.1 $\pm$ 19.9 *	23.82 $\pm$ 3.39 *
	第 8 周	7	509.2 $\pm$ 32.1 * Δ	26.82 $\pm$ 2.59 *
	第 12 周	5	505.0 $\pm$ 23.7 * Δ	26.99 $\pm$ 3.69 *
双胍	给药前	7	581.6 $\pm$ 42.2 *	22.38 $\pm$ 2.97 *
	给药第 4 周	7	477.1 $\pm$ 17.4 *	22.06 $\pm$ 2.82 *
	第 8 周	7	445.3 $\pm$ 33.0 * Δ	22.45 $\pm$ 3.86 * Δ
	第 12 周	6	438.0 $\pm$ 29.5 Δ	20.36 $\pm$ 2.59 * Δ

注:与正常组同期比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组同期比较, $\Delta P<0.05$

及各药物干预组给药前后血清 TNF- α 均高于正常组($P<0.05$)。给药 8 周后,酸味组和双胍组 TNF- α 开始低于模型组($P<0.05$)。12 周后,酸味组、双胍组 TNF- α 均低于模型组($P<0.05$)。

7 给药 12 周大鼠肝脏胰岛素受体结合容量(R)和结合常数(K)比较 见表 3。模型组及各药物干预组 K_{d1} 与正常组比较差异无显著性。模型组及各药物干预组 K_{d2} 均低于正常组($P<0.05$)。模型组与各药物干预组间比较差异无显著性。模型组及各药物干预组 R_{11} 均低于正常组($P<0.05$)。酸味组和双胍组 R_{12} 均高于正常组及模型组,模型组、苦味组和甘味组 R_{12} 低于正常组,差异有显著性($P<0.05$, $P<0.01$)。

表 3 给药 12 周大鼠肝脏胰岛素受体结合容量和结合常数比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	K_{d1}	K_{d2}	R_{11} (nmol/L)	R_{12} (nmol/L)
正常	7	0.059 $\pm$ 0.051	4.624 $\pm$ 1.251	0.017 $\pm$ 5.99 $\times 10^{-3}$	0.172 $\pm$ 0.052
模型	4	0.062 $\pm$ 0.023	3.851 $\pm$ 1.106 *	0.012 $\pm$ 5.01 $\times 10^{-3}$ *	0.135 $\pm$ 0.031 *
酸味	6	0.061 $\pm$ 0.029	3.954 $\pm$ 7.810 *	0.012 $\pm$ 3.39 $\times 10^{-3}$ *	0.214 $\pm$ 0.073 * Δ
苦味	4	0.058 $\pm$ 0.022	4.009 $\pm$ 0.860 *	0.013 $\pm$ 3.41 $\times 10^{-3}$ *	0.136 $\pm$ 0.052 *
甘味	5	0.057 $\pm$ 0.014	4.010 $\pm$ 0.810 *	0.012 $\pm$ 4.01 $\times 10^{-3}$ *	0.136 $\pm$ 0.073 *
双胍	6	0.057 $\pm$ 0.023	4.080 $\pm$ 0.930 *	0.013 $\pm$ 3.41 $\times 10^{-3}$ *	0.241 $\pm$ 0.075 ** Δ

注:与正常组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与模型组比较, $\Delta P<0.05$; K_{d1} 、 K_{d2} 分别为高、低亲和力常数, R_{11} 、 R_{12} 分别代表相应的最大结合容量

讨 论

2 型糖尿病患者体内葡萄糖等甘味精微物质不能充分随气血周流,壅积于体内成为甘浊之邪,出现高血糖、口甘、尿甜等甘味物质过分亢盛的状态,是胰岛素抵抗和糖代谢异常的病理基础。按中医学五行五味“酸克甘”理论,我们认为酸味中药有可能抑制和消除糖尿病患者体内的甘浊之邪,可能有降低血糖、减轻胰岛素抵抗的作用;而且“酸味入肝”(《素问·宣明五气篇》),能补肝调肝,使肝疏泄正常,脾运化健旺,且肝肾阴精互生,肝阴血充盛,则肾精(肾气)充足,加之酸性收敛,固摄精微、缩小便,改善尿频量多、精微下注的症状。选用山茱萸、五味子、山楂、乌梅等组成酸味中药复方,共奏滋肝之阴,生胃之津,敛肺肾之气的作用,与糖尿病的病机和证候十分贴切。

胰岛 β 细胞分泌功能下降和胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的病理基础,胰岛素从分泌到发挥效应的任何环节,包括受体前、受体和受体后任何一处缺陷均可导致胰岛素抵抗^[4]。近年来研究表明,FFA 和 TNF- α 升高与胰岛素抵抗密切相关。FFA 含量升高可以下调靶细胞膜胰岛素受体数量,并影响其亲和力,干扰胰岛素受体酶联系统的信号转导^[5],抑制糖的氧化和非氧化途径,FFA 短期升高能刺激胰岛细胞产生胰岛素,长

期作用则促进胰岛细胞凋亡^[6]。而 TNF- α 是一种主要由单核/巨噬细胞产生的具有广泛生理功能的细胞因子,其水平与 2 型糖尿病高发人群空腹血浆胰岛素、胰岛素抵抗、腰围、甘油三酯等显著正相关^[7,8],长期高血糖会引起血清 TNF- α 持续升高,并伴随糖尿病的整体自然病程^[9]。TNF- α 可通过抑制脂蛋白酯酶,促进脂肪细胞内脂肪颗粒的分解而升高 FFA,因此, TNF- α 所致的葡萄糖摄取障碍,部分原因是由于 FFA 升高所致,本研究发现酸味中药复方能降低模型大鼠血清 TNF- α 和 FFA 含量。

靶细胞膜胰岛素受体密度以及与胰岛素的亲和力,是胰岛素促进葡萄糖摄取和糖原合成的关键。胰岛素受体分高亲和力和低亲和力受体,后者数量多于前者,与胰岛素结合容量大,作用持久,能更好地反映受体活性强度和储备能力^[10,11],Kd 值反映胰岛素受体的亲和力,其值愈小,表明受体与胰岛素的结合力愈大。Rt 值反映受体对胰岛素的结合容量,其值愈大,表明受体数目愈多。本研究发现酸味中药复方能升高模型大鼠肝细胞膜低亲和力受体最大结合容量,轻度提高受体亲和力,恢复胰岛 β 细胞功能,提高 ISI。

综上所述,利用高热量饲料喂养联合腹腔注射小剂量 STZ 的方法建立 2 型糖尿病大鼠模型^[12,13]是可靠的,推测酸味中药复方可能通过某种途径降低 TNF- α 水平,从而减少脂肪分解,降低 FFA 含量,使胰岛素介导的葡萄糖利用增加,阻断葡萄糖-脂肪酸循环,增加肝细胞膜胰岛素受体结合容量和结合常数,提高受体亲和力,并恢复胰岛 β 细胞功能,刺激胰岛素分泌,提高 ISI。由此可见,该酸味复方是通过多种环节和途径,达到减轻胰岛素抵抗、降低血糖,减轻甘油三酯盛状态对机体的长期损伤,综合疗效优于苦味中药复方和甘味中药复方,较为科学地反映了酸克甘学说及其治疗糖尿病的临床意义,但其确切机制以及对临床的指导价值还有待做进一步研究。

参 考 文 献

- 1 李光伟,潘孝仁,Stephen L, et al. 检测人群胰岛素敏感性的一项新指数. 中华内科杂志 1993 33(10):656—660.
Li GW, Pan XR, Stephen L, et al. A new insulin-sensitivity index for the population-based study. Chin J Intern Med 1993 33(10):656—660.
- 2 Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, et al. Protein measurement with the folin phenal regent. J Bio chem 1951 193

(1):265—275.

- 3 严孝强,陈曼玲,刘来文,等. 肝细胞细胞膜胰岛素受体放射分析法研究. 中国核医学杂志 1986 2(2):91—93.
Yan XQ, Chen ML, Liu LW, et al. A study on insulin receptor of hepatocellular membrane by radioassay. Chin J Nucl Med 1986 2(2):91—93.
- 4 李秀钧主编. 胰岛素抵抗综合征. 北京:人民卫生出版社, 2001:81.
Li XJ editor. Insulin-resistant syndrome. Beijing: People's Medical Publishing House 2001:81.
- 5 Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW, et al. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C θ and alterations in the insulin signaling cascade. Diabetes 1999 48(6):1270—1274.
- 6 Vettor R, Lombardi AM, Fabris R, et al. Substrate competition and insulin action in animal models. Int J Obes Relat Metab Disord 2000 24(Suppl 2):22—24.
- 7 Colovic R, Bilanovic D, Milicevic M, et al. Cystadenomas of the pancreas. Acta Chir Jugosl 1999 44(1—2):39—42.
- 8 Le Borgne J, de Calan L, Partensky C. Cystadenomas and cystadenocarcinomas of the pancreas: a multi institutional retrospective study of 398 cases. Ann Surg 1999 230(2):152—161.
- 9 刘润华,刘 聪,刘英敏. 糖尿病患者血清肿瘤坏死因子 α 的水平及临床意义. 中国实用内科杂志 1997 17(5):288—289.
Liu RH, Liu C, Liu YM. Clinical significance and level of serum TNF alpha in diabetes mellitus. Chin J Pract Inter Med 1997 17(5):882.
- 10 李光伟. 当前胰岛素敏感性的评估及胰岛素抵抗研究中的某些误区. 中华内科杂志 1998 37(2):81—83.
Li GW. Evaluation on insulin-sensitivity and mistakes in study of insulin-resistance nowadays. Chin J Intern Med 1998 37(2):81—83.
- 11 何戎华,崔毓桂,朱学素,等. 糖尿病胰岛素受体活性研究. 中华内科杂志 1997 36(9):607—609.
He RH, Cui YG, Zhu XS, et al. Insulin receptors in diabetes mellitus. Chin J Intern Med 1997 36(9):607—609.
- 12 Wang J, Obici S, Morgan K, et al. Overfeeding rapidly induces leptin and insulin resistance. Diabetes 2001 50(12):2786—2791.
- 13 Kobayashi K, Forte TM, Taniguchi S, et al. The db/db mouse, a model for diabetic dyslipidemia: molecular characterization and effects of Western diet feeding. Metabolism 2000 49(1):22—31.

(收稿 2004-07-12 修回 2004-10-09)