

白茅苜缓解STZ诱导的I型糖尿病幼龄鼠肝损伤

丁艳琴¹, 汤兴萍¹, 徐奎², 李萍¹, 李玲³

(1. 河西学院附属张掖人民医院儿科, 甘肃 张掖 734000; 2. 张掖市中医医院糖尿病专科, 甘肃 张掖, 734000; 3. 河西学院临床医学院教科办, 甘肃 张掖 734000)

摘要:【目的】探讨白茅苜对链脲佐菌素(STZ)诱导的I型糖尿病幼龄鼠肝损伤、过氧化应激和免疫应答的影响。【方法】50只BALB/c幼龄鼠分为健康对照组、模型组、模型+3 mg/kg白茅苜组、模型+6 mg/kg白茅苜组、模型+12 mg/kg白茅苜组($n=10$)。糖耐量实验检测各组小鼠空腹血糖、血清胰岛素和肥胖指数, 自动生化分析仪测定血清中高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、甘油三酯、总胆固醇含量, 苏木精-伊红染色观察肝损伤程度, 末端标记染色观察细胞凋亡情况, 试剂盒检测超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛(MDA)含量水平, 免疫印迹法检测线粒体中Bax/Bcl-2、cleaved cas3/cas3、c-Myc表达水平, 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)含量。【结果】与模型组相比, 6 mg/kg和12 mg/kg白茅苜治疗后, I型糖尿病小鼠空腹血糖[平均差值5.3 mmol/L, 95%置信区间(4.5, 6.1)mmol/L]、血清胰岛素[平均差值13.2 μ U/L, 95%置信区间(10.6, 15.8) μ U/L]和肥胖指数[平均差值2.3 kg/m², 95%置信区间(2.1, 2.5)kg/m²]均降低, 血脂四项水平降低, 肝损伤得到缓解, 肝细胞凋亡降低, SOD含量增加($P<0.05$), MDA含量减少($P<0.05$), Bax/Bcl-2、cleaved cas3/cas3表达水平下调($P<0.05$), c-Myc水平上调($P<0.05$), IL-6、TNF- α 和IL-1 β 含量降低($P<0.05$)。【结论】白茅苜能够缓解STZ诱导的I型糖尿病幼龄鼠肝损伤、过氧化反应和免疫应答。

关键词:白茅苜; I型糖尿病; 氧化应激; 免疫应答

中图分类号: R587.1; R285.1; R392.32

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2021)02-0218-08

Imperatorin Alleviates the Liver Damage in Young Rats with Streptozotocin-induced Type I Diabetes Mellitus

DING Yan-qin¹, TANG Xing-ping¹, XU Kui², LI Ping¹, LI Ling³

(1. Department of Paediatrics, Zhangye People's Hospital Affiliated to Hexi University, Zhangye 734000, China;

2. Diabetes Department of Zhangye Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhangye 734000, China;

3. Office of Education and Science, Clinical Medical College of Hexi University, Zhangye 734000, China)

Correspondence to: LI Ling; E-mail: 1217045146@qq.com

Abstract:【Objective】To investigate the effect of imperatorin on liver damage, peroxidative stress and immune response in young rats with type I diabetes induced by streptozotocin (STZ).【Methods】Totally 50 BALB/c juvenile mice were equally divided into healthy control group, model group, model plus 3 mg/kg Imperatorin group, model+6 mg/kg Imperatorin group, and model+12 mg/kg Imperatorin group. Glucose tolerance test was used to detect fasting blood glucose, serum insulin and obesity index of mice in each group. Automatic biochemical analyzer was used to determine serum HDL, LDL, TG, TC content. HE staining was used to observe the degree of liver damage. TUNEL staining was used to observe cell apoptosis. SOD and MDA levels were detected by Kit, Box/Bcl-2, cleaved cas3/cas3, c-Myc expression levels in mitochondria by Western blot, and serum IL-6, TNF- α , IL-1 β levels by ELISA.【Results】Compared with the model group, 12 mg/kg Imperatorin significantly reduced fasting blood glucose [mean difference 5.3 mmol/L, 95% confidence in-

收稿日期: 2021-01-22

基金项目: 2018年甘肃省中医药管理局科研课题项目(GZK-2018-64)

作者简介: 丁艳琴, 学士, 主治医师, 研究方向: 儿内科, E-mail: DYQ202011@163.com; 李玲, 通信作者, E-mail: 1217045146@qq.com

terval (4.5, 6.1) mmol/L], serum insulin [mean difference 13.2 μ U/L, 95% confidence interval (10.6, 15.8) μ U/L] and obesity index [average difference 2.3 kg/m², 95% confidence interval (2.1, 2.5) kg/m²] all decreased. The content of SOD increased ($P<0.05$), while the content of MDA was reduced ($P<0.05$). The expression level of Bax/Bcl-2, and cleaved cas3/cas3 was down-regulated ($P<0.05$), while the level of c-Myc was up-regulated ($P<0.05$), and the content of IL-6, TNF- α and IL-1 β was reduced ($P<0.05$).【Conclusion】Imperatorin can alleviate the liver damage, peroxidation and immune response in young rats with STZ-induced type I diabetes.

Key words: imperatorin; diabetes mellitus type 1; oxidative stress; immune response

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2021, 42(2): 218-225]

I型糖尿病又称为胰岛素依赖性糖尿病,是指体内胰岛素缺乏导致葡萄糖、蛋白质、脂肪代谢紊乱,血糖水平持续升高,并最终形成糖尿病^[1]。该病多发于儿童和青少年,起病迅速,长时间的胰岛素不足容易造成酮症酸中毒,严重威胁人类生命健康。据统计,我国I型糖尿病全年龄段发病率为1.01/10万人,由于人们的不重视及生活习惯差等因素,近几年发病率呈逐年递增的趋势^[2]。目前,临床上针对I型糖尿病的治疗方案主要有胰岛移植、基因治疗及外源性补充胰岛素,但需要患者长期坚持以及良好的生活习惯^[3]。白茅苜是白芷根的活性成分之一,具有除湿止痛、消肿排脓、抗炎症、抗肿瘤等功效^[4]。有研究报道,白茅苜已被用于高血压、心血管及急性肝损伤等疾病中^[5-7]。但白茅苜在I型糖尿病中的研究鲜见报道,因此,本研究通过建立链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的I型糖尿病幼鼠模型,探讨白茅苜对I型糖尿病幼鼠肝损伤、过氧化应激和免疫反应的影响,为白茅苜的临床应用提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 药物、试剂和仪器

白茅苜(纯度 $\geq 98\%$)购自上海源叶生物科技有限公司(货号B20929),链脲佐菌素购自(纯度 $\geq 98\%$)购自北京索莱宝科技有限公司(货号S8050),HE染色试剂盒、TUNEL试剂盒和ELISA试剂盒均购自北京索莱宝科技有限公司,超氧化物歧化酶(SOD)和丙二醛试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司,BCA蛋白浓度测定试剂盒和ECL化学发光试剂购自美国Sigma公司,兔单克隆抗体及HRP标记的对应二抗均购自美国Abcam公司,酶标仪(Rayto, RT6100),台式高速离心机(大龙, D3024R, 最大

离心力21 380 $\times g$),成像系统(上海天能科技公司, Tanon-1600R),光学显微镜(日本尼康, Nikon Eclipse E100)。全自动生化分析仪(日本HITACHI, 7600)。

1.2 动物分组、建模及给药

无特殊病原菌(SPF)级BALB/c雄性幼龄鼠(1~2周龄,体质量15~20 g)购自北京维通利华实验动物技术有限公司,生产许可证号SCXK(京)2016-0008,使用许可证号SYXK(京)2017-0022,健康状况良好,实验动物使用过程中严格遵守3R原则,并通过河西学院动物实验中心伦理委员会审核批准。动物饲养条件:每只幼鼠给予24 h昼夜灯光照射控制及严格、规范的卡片登记管理,24 $^{\circ}$ C条件下封闭群养。建模:参照文献^[8]建立I型糖尿病幼鼠模型,健康对照组幼鼠进行正常喂食饮水,模型组和模型加药组禁食不禁水,12 h后模型组进行腹腔注射60 mg/kg的链脲佐菌素诱导I型糖尿病幼鼠模型,幼鼠出现多饮、多食、多尿等症状时表明造模成功,造模成功后,模型加药组幼鼠参照文献^[9]分别灌胃给药3、6和12 mg/kg的白茅苜,72 h后测定空腹血糖、血清胰岛素、肥胖指数,采用全自动生化分析仪测量血脂四项,处死小鼠,收集肝脏组织和主动脉血进行后续实验。

1.3 HE染色观察肝损伤

取幼鼠肝组织,用40 g/L多聚甲醛固定幼鼠肝组织,石蜡包埋切片,经乙醇脱水,二甲苯透明,石蜡包埋后,二甲苯脱蜡,行HE染色,脱水透明并封片后,在光镜下观察拍照并记录组织学形态变化。

1.4 TUNEL染色观察细胞凋亡

取各组幼鼠肝组织,用40 g/L多聚甲醛固定,石蜡切片脱蜡至水,经组织修复、阻断内源性过氧化物酶和室温平衡后,加入反应液按TUNEL试剂盒说明书进行染色。细胞核被染成蓝色或蓝紫色,阳性细胞被染成棕黄色或褐色。

1.5 Western blot 检测线粒体损伤标记蛋白表达水平

取各组幼鼠肝组织,预冷的PBS洗涤2~3次,然后用手术剪成小块并置于匀浆研磨仪中研磨,研磨均匀后用RIPA蛋白裂解液于冰上提取总蛋白,12 000 r/min(离心机半径为84.993 mm)离心15 min取上清,用BCA蛋白浓度测定试剂盒测定组织蛋白浓度,每孔上样15~20 μg ,经SDS-PAGE凝胶电泳、转膜、脱脂奶粉封闭后,加入一抗(1:500),4 $^{\circ}\text{C}$ 摇床孵育过夜,回收一抗并加入HRP标记的对应二抗(1:4 000),室温孵育2 h。采用ECL化学发光试剂于暗室下曝光显影。将胶片进行扫描存档,经PS整理去色,Alpha软件分析光密度值,计算各组幼鼠中Bax、Bcl-2、caspase-3和c-Myc蛋白相对表达量(内参ACTIN),结果以目标条带与内参比值表示,独立进行试验3次,最终结果取平均值。

1.6 ELISA 检测炎症因子水平

收集各组幼鼠主动脉血,3 000 r/min($r=84.993$ mm)4 $^{\circ}\text{C}$ 条件下离心10 min,取血清样本,按ELISA试剂盒操作说明书进行检测各组幼鼠血清中SOD、MDA、IL-6、TNF- α 和IL-1 β 的含量水平。

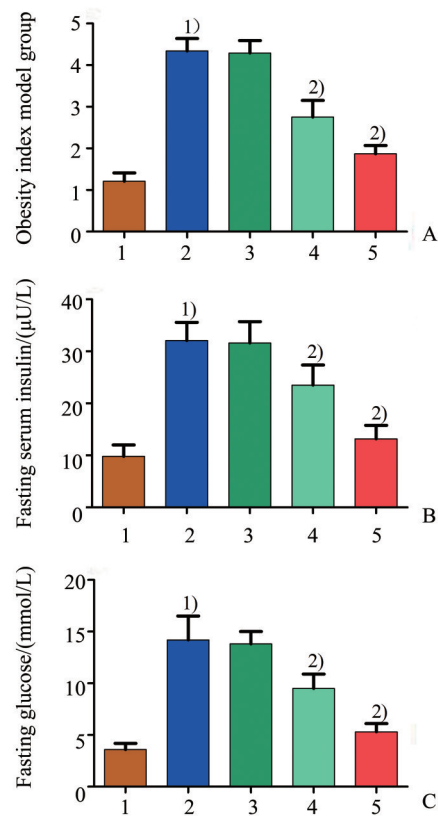
1.7 统计学分析

使用SPSS17.0和GraphPad Prism6.0软件分析,符合正态分布的计量资料表示为均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)。多组数据比较采用单因素方差分析,方差分析有统计学意义时,两两比较采用Sidak法,以 $P < 0.05$ 为组间差异有统计学意义。

2 结果

2.1 白茅苣对I型糖尿病幼龄鼠血清胰岛素和血糖水平的影响

采用糖耐量实验(OGTT)检测各组小鼠血糖和空腹血清胰岛素水平,并测量各组小鼠肥胖指数,经单因素方差分析,五组间肥胖指数、空腹血清胰岛素水平($\mu\text{U/L}$)和空腹血糖水平(mmol/L)差异具有统计学意义($F=47.262$ 、 94.570 、 119.696 , $P=0.000$ 、 0.000 、 0.000),采用Sidak法进一步作两两比较,发现模型组与3 mg/kg白茅苣组比较差异无统计学意义($P=0.997$ 、 1.000 、 0.999),而与6 mg/kg白茅苣组比较差异具有统计学意义($P=0.000$ 、 0.000 、 0.000),与12 mg/kg白茅苣组比较差异具有统计学意义($P=0.000$ 、 0.000 、 0.000 ;图1)。

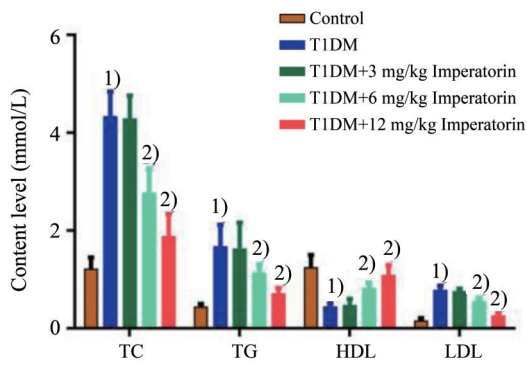


A: Obesity index model group; B: Fasting serum insulin ($\mu\text{U/L}$); C: Fasting glucose (mmol/L). 1: healthy control group, 2: model group, 3: model+3 mg/kg Imperatorin group, 4: model+6 mg/kg Imperatorin group, 5: model+12 mg/kg Imperatorin group. One-way ANOVA was conducted for differences among the five groups ($F=47.262$, 94.570 , 119.696 , $P < 0.05$). 1) $P < 0.05$ vs healthy control group, 2) $P < 0.05$ vs model group. Data were expressed as $\text{mean} \pm \text{SD}$, $n=10$.

图1 小鼠肥胖指数、空腹血清胰岛素和血糖指标
Fig. 1 Obesity index, fasting serum insulin and fasting glucose in mice

2.2 白茅苣对I型糖尿病幼龄鼠血脂水平的影响

自动生化分析仪检测各组小鼠血清中总胆固醇(TC, mmol/L)、甘油三酯(TG, mmol/L)、高密度脂蛋白(HDL, mmol/L)、低密度脂蛋白(LDL, mmol/L)水平,经单因素方差分析,五组间TC、TG、LDL、HDL水平差异具有统计学意义($F=95.474$ 、 27.156 、 42.704 、 153.816 , $P=0.000$ 、 0.000 、 0.000 、 0.000),采用Sidak法进一步作两两比较,发现模型组与3 mg/kg白茅苣组比较差异无统计学意义($P=1.000$ 、 1.000 、 1.000 、 0.989),而与6 mg/kg白茅苣组比较差异具有统计学意义($P=0.000$ 、 0.007 、 0.000 、 0.000),与12 mg/kg白茅苣组比较差异具有统计学意义($P=0.000$ 、 0.000 、 0.000 、 0.000 ,图2)。



One-way ANOVA was conducted for differences among five groups ($F=95.474, 27.156, 42.704, 153.816, P<0.05$). ¹⁾ $P<0.05$ vs healthy control group, ²⁾ $P<0.05$ vs model group. Data were expressed as $mean\pm SD, n=10$.

图2 血脂四项检测

Fig. 2 Four items of blood lipid tests

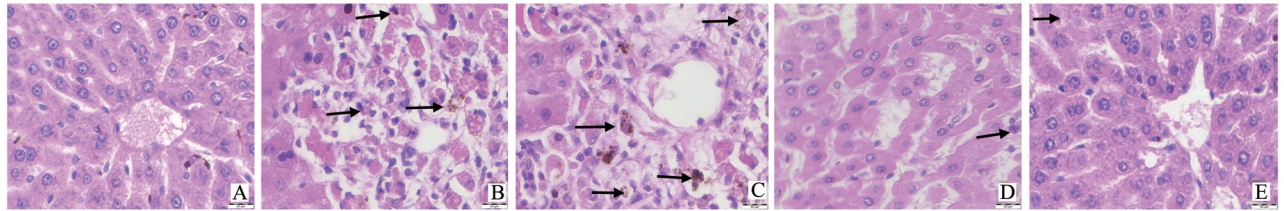
2.3 白茅苣对I型糖尿病幼龄鼠肝损伤的影响

HE染色观测I型糖尿病小鼠肝损伤程度。健康对照组小鼠肝组织形态正常,排列规则,无炎性

浸润等病变情况。模型组小鼠肝组织紊乱,无完整肝小叶结构,肝细胞胞质疏松、弥漫性水肿,汇管区可见炎性细胞浸润和纤维组织增生。低剂量组(3 mg/kg白茅苣组)小鼠肝组织结构紊乱,可见少量正常的肝小叶结构,仍然可见大量炎性细胞浸润。中高剂量组(6和12 mg/kg白茅苣组)小鼠肝组织结构趋于正常,肝小叶结构排列规则,汇管区未见炎性细胞浸润,肝细胞索以中央静脉为中心呈辐射状排列(图3)。

2.4 白茅苣对I型糖尿病幼龄鼠肝细胞凋亡的影响

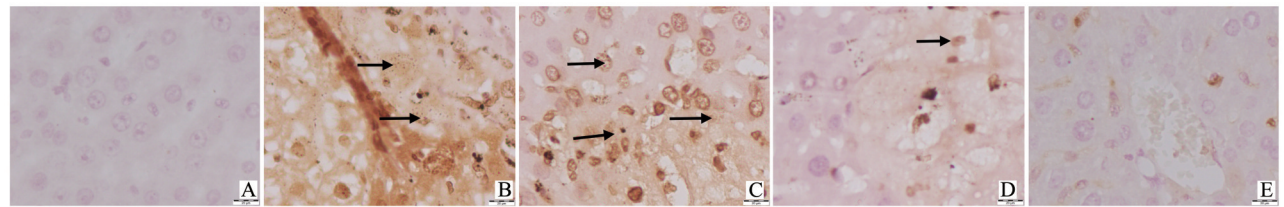
TUNEL染色观测各组小鼠肝细胞凋亡情况。健康对照组小鼠肝组织中未见凋亡细胞,肝组织结构正常。模型组小鼠肝组织中可见大量凋亡细胞,组织结构紊乱。低剂量组(3 mg/kg白茅苣组)小鼠肝组织中仍可见大量凋亡细胞,组结构紊乱。中高剂量组(6和12 mg/kg白茅苣组)小鼠肝细胞凋亡数目明显减少,组织结构趋于正常(图4)。



HE staining to observe the degree of liver damage in type I diabetic mice(400 \times); A: healthy control group, B: model group, C: model +3 mg/kg imperatorin group, D: model +6 mg/kg Imperatorin group, E: model +12 mg/kg imperatorin group.

图3 肝组织病理染色图

Fig. 3 Pathological staining image of liver tissue



TUNEL staining observes liver cell apoptosis in type I diabetic mice, brown/brown represents apoptotic cells(400 \times); A: healthy control group, B: model group, C: model +3 mg/kg Imperatorin group, D: model +6 mg/kg Imperatorin group, E: model +12 mg/kg Imperatorin group.

图4 肝组织凋亡染色图

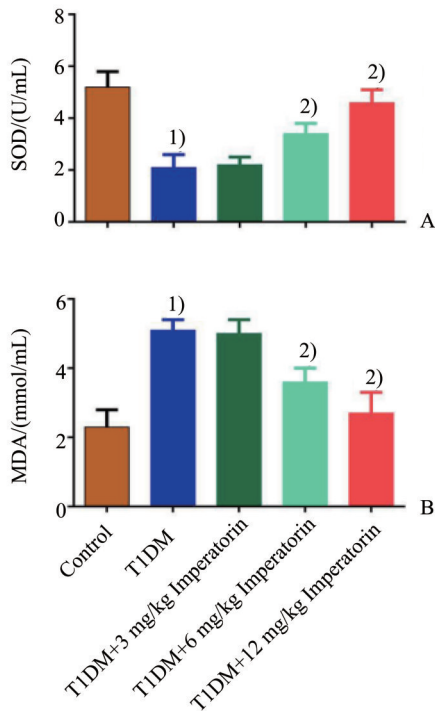
Fig. 4 Staining image of liver tissue apoptosis

2.5 白茅苣对I型糖尿病幼龄鼠血清中氧化应激指标的影响

SOD和MDA试剂盒检测各组小鼠血清中SOD(U/mL)和MDA(mmol/mL)含量水平,经单因素方差分析,五组间SOD和MDA含量差异具有统计学

意义($F=26.216, 24.309, P=0.000, 0.000$),采用Sidak法进一步作两两比较,发现模型组与3 mg/kg白茅苣组比较差异无统计学意义($P=1.000, 1.000$),而与6 mg/kg白茅苣组比较差异具有统计学意义($P=0.068, 0.022$),与12 mg/kg白茅苣组比较差异具有

统计学意义($P=0.001, 0.001$;图5)。



A: SOD; B: MDA; One-way ANOVA was conducted for differences among five groups ($F=26.216, 24.309, P<0.05$). ¹⁾ $P<0.05$ vs healthy control group, ²⁾ $P<0.05$ vs model group. Data were expressed as $mean \pm SD, n=3$.

图5 SOD、MDA 含量水平

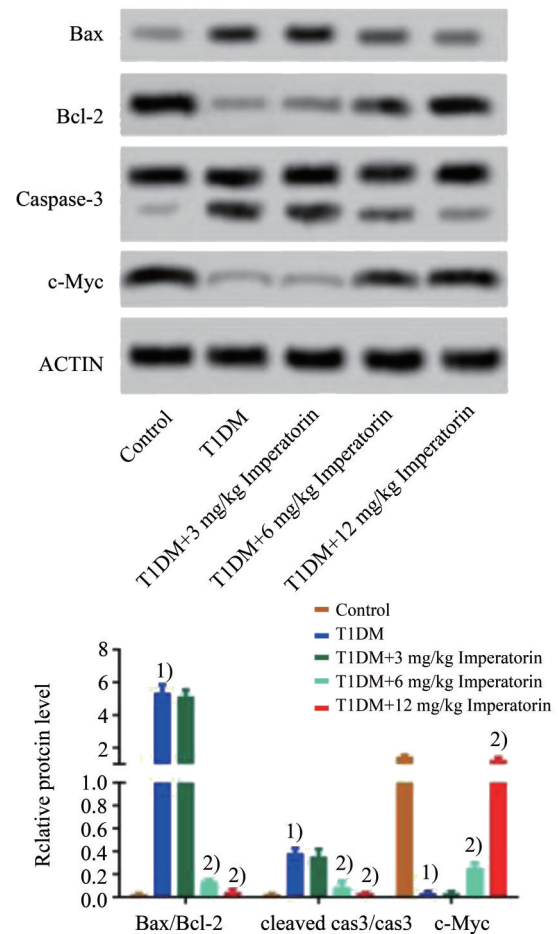
Fig. 5 SOD and MDA content levels

2.6 白茅苣对I型糖尿病幼龄鼠线粒体损伤的影响

Western blot 检测各组小鼠线粒体中 Bax/Bcl-2、caspase-3 和 c-Myc 蛋白表达水平,经单因素方差分析,五组间 Bax/Bcl-2、caspase-3、c-Myc 差异具有统计学意义($F=255.894, 42.415, 159.547, P=0.000, 0.000, 0.000$),采用 Sidak 法进一步作两两比较,发现模型组与 3 mg/kg 白茅苣组间差异无统计学意义($P=0.991, 0.998, 1.000$),而与 6 mg/kg 白茅苣组比较差异具有统计学意义($P=0.000, 0.000, 0.000$),与 12 mg/kg 白茅苣组比较差异具有统计学意义($P=0.000, 0.000, 0.000$;图6)。

2.7 白茅苣对I型糖尿病幼龄鼠血清中炎症因子水平的影响

ELISA 检测各组小鼠血清中 IL-6 (pg/mL)、TNF- α (pg/mL) 和 IL-1 β (pg/mL) 含量水平,经单因素方差分析,五组间 IL-6 ($F=15.893, P=0.000$)、TNF- α ($F=48.912, P=0.000$)、IL-1 β ($F=25.166, P=0.000$) 含量差异具有统计学意义,采用 Sidak 法进



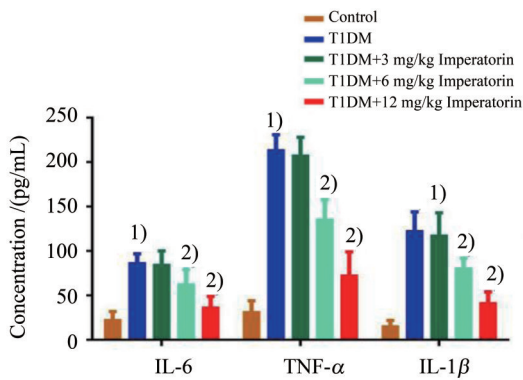
One-way ANOVA was conducted for differences among five groups ($F=255.894, 42.415, 159.547, P<0.05$). ¹⁾ $P<0.05$ vs healthy control group, ²⁾ $P<0.05$ vs model group. Data were expressed as $mean \pm SD, n=3$.

图6 Bax/Bcl-2、cleaved cas3/cas3 和 c-Myc 蛋白表达水平
Fig. 6 Bax/Bcl-2, cleaved cas3/cas3 and c-Myc protein expression levels

一步作两两比较,发现模型组与 3 mg/kg 白茅苣组比较差异无统计学意义($P=1.000, 1.000, 1.000$),而与 6 mg/kg 白茅苣组比较差异具有统计学意义($P=0.017, 0.007, 0.003$),与 12 mg/kg 白茅苣组比较差异具有统计学意义($P=0.007, 0.000, 0.001$;图7)。

3 讨论

I型糖尿病是自身异常免疫应答破坏胰岛 B 细胞,从而引起的一种自身免疫代谢性疾病,胰岛 B 细胞的损伤与多种免疫细胞和炎症因子有关,如 T 淋巴细胞、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素 (IL) 等^[10-12]。STZ 是一种天然的化学物质,能特异性的



One-way ANOVA was conducted for differences among five groups ($F=15.893, 48.912, 25.166, P<0.05$). ¹⁾ $P<0.05$ vs healthy control group, ²⁾ $P<0.05$ vs model group. Data were expressed as $mean\pm SD$, $n=3$.

图7 IL-6、TNF- α 和IL-1 β 含量水平

Fig. 7 Content levels of IL-6, TNF- α and IL-1 β

破坏分泌胰岛素的胰岛B细胞,由于其诱导的I型糖尿病动物模型临床表现与人的组织病理表现极为相似,且导致I型糖尿病产生自身免疫反应及氧化应激等,因此,STZ诱导的I型糖尿病动物模型常被用于实验研究^[13]。本研究利用STZ诱导I型糖尿病动物模型,观测白茅苷对I型糖尿病模型幼鼠肝损伤、过氧化应激及免疫应答的影响,结果发现,白茅苷能够缓解STZ诱导的I型糖尿病模型幼鼠肝损伤,降低过氧化应激反应,调控免疫应答等。

本研究结果显示,经白茅苷给药治疗后,I型糖尿病幼鼠肥胖指数、空腹血糖、空腹血清胰岛素和血脂四项水平均明显降低,结果提示,白茅苷在I型糖尿病幼鼠胰岛功能中具有调节作用,为明确白茅苷调节I型糖尿病胰岛功能的作用机制,我们还检测了幼鼠肝损伤、细胞凋亡、过氧化应激指标和炎症因子的水平。

I型糖尿病发生时,由于胰岛素分泌不足或相对缺乏会使肝脏脂代谢紊乱,严重时发生酮症酸中毒,引起肝脏肿大,脂肪组织浸润,最终导致肝组织功能损伤^[14]。因此,增加I型糖尿病患者体内胰岛素分泌的同时,还应防止肝功能受损。本研究结果显示,白茅苷显著改善I型糖尿病幼鼠肝组织病理损伤,抑制肝细胞凋亡,结果进一步提示白茅苷在I型糖尿病幼鼠胰岛功能和肝功能中具有调控作用。

氧化应激也是胰岛B细胞受损的重要因素之一,超氧化物歧化酶(SOD)是氧自由基清除酶,能

够清除细胞内过氧化产物保护细胞免受氧化和过氧化产物的损害^[15]。丙二醛(MDA)是脂质过氧化产物,机体内大量产生或积累MDA会破坏细胞膜结构,并导致细胞代谢紊乱,从而影响细胞正常功能^[16]。研究发现,STZ诱导的I型糖尿病小鼠SOD水平均有明显降低,MDA明显增高,且MDA和SOD含量能间接的反应细胞损伤程度和氧化应激反应^[17]。本研究结果显示,经白茅苷给药治疗后,STZ诱导的I型糖尿病幼鼠SOD含量明显增高,MDA含量明显降低。结果提示,白茅苷通过调节I型糖尿病幼鼠氧化应激水平缓解幼鼠胰岛功能和肝功能损伤。

线粒体是机体有氧代谢和能量转换的主要场所,与I型和II型糖尿病发病机制密切相关。I型糖尿病发生时,机体内胰岛素分泌异常导致细胞能量代谢紊乱,引起线粒体通透性转换(MPT)孔开放,使线粒体中促凋亡蛋白的大量释放并最终导致细胞死亡^[18]。Bax/Bcl-2、caspase-3和c-Myc是线粒体损伤标志物,同时也是凋亡标记蛋白。Bax/Bcl-2和caspase-3高表达预示线粒体功能损伤严重,凋亡细胞增多^[19]。而c-Myc则与之相反,在I型糖尿病幼鼠中,c-Myc能够激活分泌胰岛素的胰岛素基因转录表达^[20]。本研究结果显示,经白茅苷给药治疗后,I型糖尿病幼鼠线粒体中Bax/Bcl-2和caspase-3蛋白表达明显降低,c-Myc表达增高,结果提示,白茅苷对I型糖尿病幼鼠线粒体功能也具有调节作用。

前文提到I型糖尿病是由于机体自身异常免疫反应导致胰岛B细胞受损的代谢性疾病,因此,检测I型糖尿病幼鼠免疫反应调节因子水平能够间接明确幼鼠胰岛功能,而白细胞介素6(IL-6)、TNF- α 和白介素-1 β (IL-1 β)是重要的炎症和免疫调控因子。研究表明,在I型糖尿病发生过程中,巨噬细胞通过释放IFN- γ 激活并释放IL-6、IL-1 β 和TNF- α 等,导致胰岛B细胞损伤甚至死亡^[21-22]。研究结果发现,经白茅苷给药治疗后,I型糖尿病幼鼠IL-6、TNF- α 和IL-1 β 含量均有明显降低,结果提示,白茅苷通过调节I型糖尿病幼鼠免疫炎症因子水平缓解幼鼠因过度免疫反应引起的胰岛功能损伤。

综上所述,白茅苷在STZ诱导的I型糖尿病幼鼠肝功能、胰岛功能和线粒体功能中具有调节作用,其机制与降低幼鼠肝细胞凋亡、过氧化应激反应和免疫反应有关。

参考文献

- [1] 李聪伟,李倩,郭兰,等. 芦丁对1型糖尿病小鼠肝功能及肝组织形态学的影响[J]. 四川大学学报(医学版), 2018, 49(3): 384-387; 424.
Li CW, Li J, Guo L, et al. Effect of rutin on liver function and morphology in type 1 diabetes mice induced by streptozotocin [J]. J Sichuan Univ Med Sci, 2018, 49(3): 384-387; 424.
- [2] Lu WL, Shen PC, Lee CH, et al. High risk of early cataracts in young type 1 diabetes group: A nationwide cohort study [J]. Int J Endocrinol, 2020: 8160256. DOI: 10.1155/2020/8160256.
- [3] 韦晓虹,徐芬,周丹莉,等. 链脲佐菌素诱导的1型糖尿病小鼠肾脏COX-2/PGE2/EPs的表达[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2015, 36(1): 88-96.
Wei XH, Xu F, Zhou DL, et al. Expression of COX-2/PGE2/EPs in kidney tissues of stz-induced type 1 diabetes [J]. J Sun Yat-sen Univ (Med Sci), 2015, 36(1): 88-96.
- [4] Deng M, Xie L, Zhong L, et al. Imperatorin: A review of its pharmacology, toxicity and pharmacokinetics [J]. Eur J Pharmacol, 2020, 879: 173124. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173124.
- [5] Nasser MI, Zhu S, Hu H, et al. Effects of imperatorin in the cardiovascular system and cancer [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 120: 109401. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109401.
- [6] Hou YJ, Wang C, Wang T, et al. Design, synthesis, and evaluation of new series of Imperatorin analogs with potential vasodilatory activity [J]. J Asian Nat Prod Res, 2019, 21(1): 43-50.
- [7] Guo Z, Zhang J, Wei L, et al. The protective effects of imperatorin on acetaminophen overdose-induced acute liver injury [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020: 8026838. DOI: 10.1155/2020/8026838.
- [8] Zheng D, Ma J, Yu Y, et al. Silencing of miR-195 reduces diabetic cardiomyopathy in C57BL/6 mice [J]. Diabetologia, 2015, 58(8): 1949-1958.
- [9] Wang LY, Cheng KC, Li Y, et al. The dietary furocoumarin imperatorin increases plasma GLP-1 levels in type 1-like diabetic rats [J]. Nutrients, 2017, 9(11): 1192. DOI: 10.3390/nu9111192.
- [10] Li Y, Ding X, Tian X, et al. Islet transplantation modulates macrophage to induce immune tolerance and angiogenesis of islet tissue in type I diabetes mice model [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(23): 24023-24032.
- [11] 李晓玲,朱旅云,宋光耀,等. 脐带间充质干细胞移植对1型糖尿病大鼠模型血糖及肾脏病变的影响研究[J]. 解放军医药杂志, 2013, 25(7): 31-34.
Li XL, Zhu LY, Song GY, et al. Influence of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells transplantation on blood glucose and renal lesions in type 1 diabetes mellitus in rats [J]. Med & Pharm J Chin PLA, 2013, 25(7): 31-34.
- [12] 谭琼,张鸿,杨菊,等. 柯萨奇B组病毒感染对1型糖尿病患儿胰岛功能的影响[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(2): 81-84.
Tan Q, Zhang H, Yang J, et al. Effect of Coxsackie virus B infection on pancreatic islet function in children with type I diabetes [J]. Clin Misdiagn Mistr, 2020, 33(2): 81-84.
- [13] Yang M, Chen Y, Zhao T, et al. Effect of astaxanthin on metabolic cataract in rats with type 1 diabetes mellitus [J]. Exp Mol Pathol, 2020, 113: 104372. DOI: 10.1016/j.yexmp.2020.104372.
- [14] Marchini GS, Cestari IN, Salemi VMC, et al. Early changes in myocyte contractility and cardiac function in streptozotocin-induced type 1 diabetes in rats [J]. PLoS One, 2020, 15(8): e0237305. DOI: 10.1371/journal.pone.0237305.
- [15] Zhou B, Yu Y, Qiu Z, et al. GDF11 ameliorated myocardial ischemia reperfusion injury by antioxidant stress and up-regulating autophagy in STZ-induced type 1 diabetic rats [J]. Acta Cir Bras, 2020, 34(11): e201901106. DOI: 10.1590/s0102-86502019011000006.
- [16] 骆强,卿山林,尧鹏. 血液透析、高通量血液透析及血液透析滤过治疗尿毒症患者的效果及对血清炎症因子、氧化应激指标的影响[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(4): 71-76.
Luo Q, Qing SL, Yao P. Effects of hemodialysis, high-flux hemodialysis and hemodiafiltration on patients with uremia and its influence on serum inflammatory factors and oxidative stress indexes [J]. Clin

- Misdiagn Misther, 2020, 33(4): 71-76.
- [17] Kapucu A. Crocin ameliorates oxidative stress and suppresses renal damage in streptozotocin induced diabetic male rats[J]. *Biotech Histochem*, 2020: 1-8. DOI: 10.1080/10520295.2020.1808702.
- [18] Li J, Lin FH, Zhu XM, et al. Impact of diabetic hyperglycaemia and insulin therapy on autophagy and impairment in rat epididymis[J]. *Andrologia*, 2020, 52(11): e13889. DOI: 10.1111/and.13889.
- [19] 王仁忠,贾雪丽,张能. 维生素E对链脲菌素所致大鼠胰岛 β 细胞凋亡及Bcl-2/Bax、特异性半胱氨酸酶表达变化的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2013, 25(3):11-14; 18.
- Wang RZ, Jia XL, Zhang N. Effect of Vitamin E on apoptosis and expression changes of Bcl-2/Bax and caspase of streptozotocin- induced islet beta cells in rats[J]. *Med & Pharm J Chin PLA*, 2013, 25(3): 11-14; 18.
- [20] Belosludtsev KN, Belosludtseva NV, Dubinin MV. Diabetes mellitus, mitochondrial dysfunction and Ca^{2+} -dependent permeability transition pore[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6559. DOI: 10.3390/ijms21186559.
- [21] 赵云跃,钟钧琳,谢冬梅,等. 曲美他嗪降低1型糖尿病大鼠心肌组织炎症反应和氧化应激水平[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2016, 37(3): 390-395.
- Zhao YY, Zhong JL, Xie DM, et al. Trimetazidine suppresses inflammatory response and oxidative stress in cardiac tissue of type 1 diabetic rats[J]. *J Sun Yat-sen Univ(Med Sci)*, 2016, 37(3): 390-395.
- [22] Wang Y, Zheng X, Li L, et al. Cyclocarya paliurus ethanol leaf extracts protect against diabetic cardiomyopathy in db/db mice via regulating PI3K/Akt/NF- κ B signaling[J]. *Food Nutr Res*, 2020. DOI: 10.29219/fnr.v64.4267.

(编辑 孙慧兰)