

• 药理与临床 •

地黄寡糖改善 HepG2 细胞胰岛素抵抗的分子机制研究

张汝学¹, 贾正平^{1*}, 李茂星¹, 王娟¹, 郭丽民², 张小华¹

(1. 兰州军区兰州总医院 国家中医药管理局临床中药学重点学科, 甘肃 兰州 730050;

2. 甘肃省疾病预防控制中心, 甘肃 兰州 730050)

摘要:目的 研究地黄寡糖改善 HepG2 细胞胰岛素抵抗的分子机制。方法 运用 RT-PCR 技术, 检测地黄寡糖对胰岛素抵抗 HepG2 细胞内过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR- α)、胰岛素受体 (IR)、葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 和 2 (GLUT2) 基因表达的影响。结果 地黄寡糖能够促进胰岛素抵抗 HepG2 细胞中 PPAR- α 、IR、GLUT4 mRNA 的表达; 能够明显降低 GLUT2 基因 mRNA 的表达。结论 地黄寡糖对 HepG2 胰岛素抵抗具有明显的改善作用, 其机制可能与激活 PPAR- α 、调节 HepG2 内 IR 及 GLUT2 mRNA 的表达有关。

关键词: 地黄寡糖; HepG2; 胰岛素抵抗; 过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR- α); 葡萄糖转运蛋白 2 (GLUT2)

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2008)08-1184-04

Molecular mechanism of *Rehmannia glutinosa* oligosaccharides on improvement of insulin resistance of HepG2 cell *in vitro*

ZHANG Ru-xue¹, JIA Zheng-ping¹, LI Mao-xing¹, WANG Juan¹, GUO Li-min², ZHANG Xiao-hua¹

(1. Key Discipline of Clinical Chinese Materia Medica, State Administration of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou General Hospital, Lanzhou Command, PLA, Lanzhou 730050, China; 2. Disease Preventive and Control Center of Gansu Province, Lanzhou 730050 China)

Abstract: Objective To study the molecular mechanism of *Rehmannia glutinosa* oligosaccharides (ROS) on the improvement of insulin resistance of HepG2 cell *in vitro*. **Methods** The mRNA expression of peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR- α), insulin receptor (IR), GLUT4 and GLUT2 related to insulin sensitivity was detected by reverse transcription PCR (RT-PCR). **Results** The mRNA expression of PPAR- α , IR, and GLUT4 was up-regulated by ROS (10 mg/L), but the mRNA expression of GLUT2 was inhibited. **Conclusion** The improving effect of ROS on the improvement of insulin-resistance of HepG2 cell *in vitro* is related to the activation of PPAR- α and the regulation of mRNA gene expression of IR and GLUT4, as well as the inhibition of GLUT2 gene expression.

Key words: *Rehmannia glutinosa* Libosch. oligosaccharides (ROS); HepG2; insulin resistance; peroxisome proliferators-activated receptor α (PPAR- α); GLUT2

肝脏胰岛素抵抗的特征性表现为胰岛素抑制内源性葡萄糖生成的能力减弱和肝糖原合成减少, 此时肝脏葡萄糖的产生增加。肝脏葡萄糖的产生主要来自于糖异生和糖原分解。肝脏糖代谢受复杂的新陈代谢信号网络的影响, 胰岛素和其他一些激素能调控糖异生关键酶的基因表达, 胰岛素通过其信号转导途径影响糖异生关键酶的活性, 而胰岛素信号转导强度的改变、增加或减少、发生障碍均影响肝胰岛素的敏感性。所以在胰岛素信号转导的诸多环节中任何部分异常都有可能参与胰岛素抵抗的发生,

研究发现, ISR-2/PI3-K 信号是胰岛素在肝脏发挥生理效应的主要信号转导通路。前期实验结果表明地黄寡糖能够改善 HepG2 细胞胰岛素抵抗^[1], 推测其机制可能是通过特定的信号转导影响了细胞内一些与糖脂代谢相关基因的表达。本实验观察地黄寡糖对胰岛素抵抗相关基因过氧化物酶体增殖物激活受体- α (PPAR- α)^[2]、胰岛素受体 (insulin receptor, IR)^[3]、葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4)^[4] 和葡萄糖转运蛋白 2 (GLUT2)^[5] 表达影响, 旨在从分子水平探讨地黄寡糖降血糖及改善胰岛素抵抗的机制。

收稿日期: 2007-12-07

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30672643, 30772073); 甘肃省自然科学基金资助项目 (3ZS051-A25-078)

作者简介: 张汝学 (1963—), 男, 甘肃文县人, 副主任药师, 博士, 主要从事中药药理学研究工作。

* 通讯作者 贾正平 Tel: (0931) 8975460 Fax: (0931) 2662722 E-mail: empriqqq@public.lz.gs.cn

1 材料与方法

1.1 材料:地黄寡糖 (*Rehmannia glutinosa* Libosch. oligosaccharides, ROS), 由兰州军区兰州总医院国家中医药管理局临床中药学重点学科提供, 地黄寡糖中含四聚糖 60%, 三糖占 20%, 其余为单糖或二糖; HepG2 细胞由中国科学院兰州近代物理研究所金小东教授惠赠; MTT (批号 1313B11) 购自 aMResco 公司; 二甲双胍为天津正安医药公司产品 (批号 050301); 马来酸罗格列酮片购自葛兰素史克(天津)有限公司 (批号 05080092); Taq 酶购自日本 TakaRa 公司 (批号 CK1601BA)。RNA 抽提试剂 Trizol、AMV (批号 2029160035) 和 MMLV (批号 2027160095) 第一链 cDNA 合成试剂盒均购自上海生工生物工程有限公司。PCR 引物由上海生工生物工程有限公司合成, PPAR- α 引物: 5'-TGTGGCTGCTATCATTT-GCTGTGG-3' (上游), 5'-CTCCCCGTCTCCTT-TGTAGTGC-3' (下游), 其扩增产物长 344 bp; IR 引物: 5'-CTCGCCCATGATTTTACTG-3' (上游), 5'-CAGAAGAAGTGGTGAAGAC-3' (下游), 其扩增产物长 738 bp; GLUT4 引物: 5'-ACAGT-CTTCACCTTGGTCTC-3' (上游), 5'-GCAGCTG-AGATCTGGTCAAA-3' (下游), 其扩增产物长 446 bp; GLUT2 引物: 5'-TGGGCTGAGGAAGAGACTGT-3' (上游), 5'-AGAGACTGAAGGATGGC-TCG-3' (下游), 其扩增产物长 316 bp; 以 β -actin 为内参, 5'-GAGC-GGGAAATCGTGCGTGAC-3' (上游), 5'-GCCTAGAAGCATTTGCGGTGGAC-3' (下游), 其扩增产物长 518 bp。

1.2 胰岛素抵抗 HepG2 细胞模型的建立及药物处理^[1]: 将处于对数生长期的 HepG2 细胞消化后, 用含 2% FBS 的 DMEM 培养基调整细胞密度为 1×10^6 /L, 转入 96 孔板中。待细胞单层贴壁后, 加入新配制的含有 1×10^{-6} mol/L 胰岛素的培养液, 并设无胰岛素的对照孔, 于 37 °C、5% CO₂ 培养箱中孵育 36 h。弃去培养液, 先用 0.01 mol/L PBS 洗涤 1 次, 再用 pH 6.0 的培养基 37 °C 孵育 20 min。重复上述过程 1 次, 最后用 0.01 mol/L PBS 洗涤后, 换上无血清的培养基。然后设对照组、模型组、二甲双胍组 (终浓度为 1 mmol/L)、罗格列酮组 (终浓度为 0.01 mmol/L) 和地黄寡糖处理组 (终质量浓度为 10 mg/L)。在药物处理 24 h 后停止药物作用, 继续以下实验。

1.3 检测指标和方法

1.3.1 总 RNA 的提取: 严格无菌操作, 以 Trizol 试剂提取细胞总 RNA, 然后以紫外分光光度计测定 A_{260}/A_{280} , 测得结果稳定于 1.8~2.0, 计算总 RNA 浓度。

1.3.2 反转录 (RT): 取 1 μ g 总 RNA, 加入 dNTP, Oligo dT, M-MuLV 逆转录酶, Ribolock Ribonuclease 抑制剂, 5 $\times$ 反应缓冲液, 以 DEPC 水补至总反应体积为 20 μ L, 42 °C 孵育 60 min, 70 °C 孵育 10 min 终止反应。

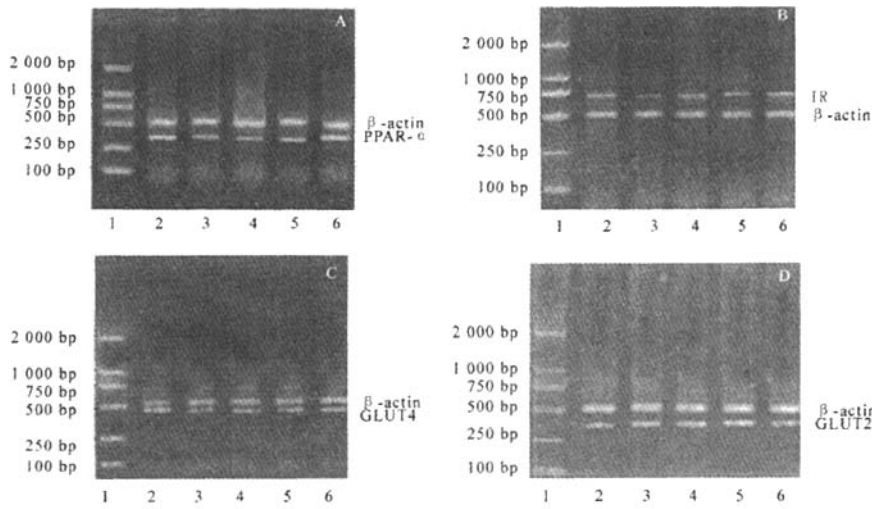
1.3.3 PCR 反应: 取 2 μ L 反转录反应液, 分别加入 dNTP, 10 $\times$ PCR 缓冲液, 寡核苷酸引物, Taq DNA 聚合酶, 灭菌蒸馏水补至 20 μ L。PPAR- α 、IR、GLUT4 和 GLUT2 的退火温度分别为: 60、56.5、58.5、60 °C。PCR 反应条件: 94 °C 预变性 5 min, 94 °C 变性 30 s, 各自退火温度退火 45 s, 72 °C 延伸 30 s, 35 个循环后, 72 °C 最后延伸 7 min。 β -actin 的退火温度和时间与各目的基因相同, 其他条件同上。反应完成后, 取目的基因和 β -actin 产物于 1.5% 琼脂糖凝胶电泳, 紫外灯下观察, 数码照相, DNA 条带吸光度用凝胶成像分析系统进行吸光度扫描。目的基因 mRNA 的表达水平用 $A_{\text{目的基因}}/A_{\text{内参基因}}$ 表示。

1.4 统计学处理: 使用 SPSS 统计软件, 数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异的显著性用检验用单因素方差分析 (One-way ANOVA)。

2 结果

2.1 地黄寡糖对胰岛素抵抗 HepG2 细胞 PPAR- α 表达的影响: 目的基因 PPAR- α 与内参基因 β -actin 的 RT-PCR 扩增产物的 $A_{\text{目的基因}}/A_{\text{内参基因}}$ 能反映 PPAR- α 基因的转录水平。比值越大, PPAR- α 转录水平就越高。当细胞胰岛素抵抗时, PPAR- α 的表达明显降低, 与对照组比较差异显著 ($P < 0.05$); 当地黄寡糖作用后, PPAR- α 的表达明显升高, 与模型组比较差异非常显著 ($P < 0.01$)。而二甲双胍和罗格列酮作用后, 分别使 PPAR- α 的表达较模型组升高了 14.58% 和 27.83%。结果见图 1-A 和表 1。

2.2 地黄寡糖对胰岛素抵抗 HepG2 细胞 IR 表达的影响: 对照组 HepG2 细胞 IR mRNA 表达水平较高, 经胰岛素诱发后, 模型组 HepG2 细胞 IR mRNA 表达下降, 与对照组比较下降了 85.46%。地黄寡糖作用后, 与模型组相比, 细胞的 IR mRNA 表达水平有明显的上调; 二甲双胍和罗格列酮作用后, 也使细胞的 IR mRNA 表达上调, 见图 1-B 和表 1。



1-DL2000 Marker 2-对照组 3-模型组 4-二甲双胍组 5-罗格列酮组 6-地黄寡糖组
1-DL2000 Marker 2-control group 3-model group 4-metformin group 5-rosiglitazone group 6-ROS group
图 1 地黄寡糖对胰岛素抵抗 HepG2 细胞 PPAR-α (A)、IR (B)、GLUT4 (C) 和 GLUT2 (D) mRNA 表达的影响
Fig. 1 Effect of ROS on mRNA expression of PPAR-α (A), IR (B), GLUT4 (C), and GLUT2 (D)

in insulin-resistance HepG2 cells

表 1 地黄寡糖对胰岛素抵抗 HepG2 细胞 PPAR-α、IR、GLUT4 和 GLUT2 mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)
Table 1 Effect of ROS on mRNA expression of PPAR-α, IR, GLUT4, and GLUT2 in insulin-resistance HepG2 cells ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

组别	剂量	与 β-actin 吸光度比值			
		PPAR-α	IR	GLUT4	GLUT2
对照	-	0.778±0.017	0.688±0.026	0.191±0.018	0.176±0.019
模型	-	0.521±0.068 *	0.100±0.018 * *	0.124±0.023 *	0.419±0.025 * *
二甲双胍	1 mmol·L ⁻¹	0.597±0.072	0.588±0.043 * *	0.141±0.034	0.416±0.075
罗格列酮	0.01 mmol·L ⁻¹	0.666±0.036 *	0.326±0.035 *	0.144±0.029	0.491±0.020 *
地黄寡糖	10 mg·L ⁻¹	0.752±0.028 * *	0.629±0.062 * *	0.171±0.020 *	0.286±0.034 * *

与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.001$

与模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.001$

* $P<0.05$ ** $P<0.001$ vs control group

* $P<0.05$ ** $P<0.001$ vs model group

2.3 地黄寡糖对胰岛素抵抗 HepG2 细胞 GLUT4 表达的影响:当细胞胰岛素抵抗时 GLUT4 mRNA 表达水平较对照组降低了 35.07%。当用地黄寡糖改善胰岛素抵抗后, GLUT4 mRNA 表达上调, 较模型组升高了 37.90%。二甲双胍和罗格列酮改善胰岛素抵抗后, GLUT4 mRNA 表达明显上调, 较模型组分别升高了 13.71% 和 16.13%, 见图 1-C 和表 1。

2.4 地黄寡糖对胰岛素抵抗 HepG2 细胞 GLUT2 表达的影响:当细胞胰岛素抵抗时, GLUT2 的 mRNA 表达较对照组上调了 138.06%。当用地黄

寡糖改善胰岛素抵抗后, GLUT2 mRNA 表达下调, 较模型组降低了 31.74%。罗格列酮给药组的 GLUT2 mRNA 表达上调。见图 1-D 和表 1。

3 讨论

过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPARs) 是一类由配体激活的核转录因子, 属于 I 型核激素受体超家族的新成员, 它是由英国科学家 Issemann 等于 1990 年首先发现的^[6]。其具有 α、β/δ 和 γ3 种亚型, 在调节脂肪合成、能量稳定、糖脂代谢平衡中起着重要作用。PPAR-α 活化后, 促进甘油三酯分解为脂肪酸, 促进肝脏摄取脂肪酸, 进而促进脂肪酸的氧化, 减少游离脂肪酸的水平, 从而达到改善胰岛素抵抗、降低糖尿病发病率的目的。本实验结果表明地黄寡糖能够显著促进 PPAR-α mRNA 的表达, 且对 PPAR-α mRNA 的调节作用优于二甲双胍及罗格列酮, 改善胰岛素抵抗状态下的糖脂代谢紊乱, 调控葡萄糖-脂肪酸循环的稳态。说明地黄寡糖是一种潜在 PPAR-α 的激动剂, 能够改善胰岛素抵抗。

IR 是胰岛素信号转导的起始部位, 存在于多数哺乳动物细胞表面, 如肝、肌肉和脂肪细胞等胰岛素靶细胞, 以及循环血细胞、小肠、脑和性腺细胞等非典型靶细胞。一些激素和营养物质可以调控 IR 的基因表达。低浓度葡萄糖降低 IR mRNA 的表达, 胰岛素降低 IR mRNA 的表达, 也改变 HepG2 细胞胰

胰岛素受体的胞内信号^[7];糖皮质激素增加几种细胞系胰岛素受体 mRNA 和胰岛素受体蛋白的表达。由高胰岛素诱发的 HepG2 胰岛素抵抗模型,造成 HepG2 细胞表面的 IR 下调和缺陷。本实验结果表明胰岛素抵抗模型细胞内 IR mRNA 的表达明显下降,地黄寡糖作用后能够明显地促进 IR mRNA 的表达,作用特点类似于二甲双胍,且效果优于二甲双胍和罗格列酮,说明地黄寡糖改善胰岛素抵抗的状态与促进细胞内 IR mRNA 的表达,上调胰岛素受体的数目有关。

在目前的胰岛素抵抗研究中,葡萄糖转运蛋白 (GLUTs) 是一个热点问题。GLUTs 是细胞膜上的跨膜蛋白,以易化扩散的方式介导细胞内外的葡萄糖转运,GLUTs 的结构和功能异常将导致对葡萄糖摄取和利用障碍。GLUT4 是现已发现的 10 余种 GLUTs 的重要一员,存在于胰岛素敏感的脂肪细胞、骨骼肌和心肌中,胰岛素刺激后 GLUT4 由细胞内的贮存囊泡中转位至细胞外膜,且活性增加,与葡萄糖结合并发生结构改变,将葡萄糖转运至细胞内后恢复原来结构。肝脏中也表达一定的 GLUT4。本实验结果表明胰岛素抵抗模型细胞内 GLUT4 的 mRNA 表达较对照组低;用地黄寡糖处理后,增加了 GLUT4 的 mRNA 表达,但各组 GLUT4 的 mRNA 表达水平差别较小,可能 GLUT4 不是肝脏内的主要葡萄糖转运蛋白,而存在其他主要的转运蛋白。

GLUT2 主要存在于肝脏、胰腺、小肠、肾等组织。在肝脏,它占肝细胞已发现葡萄糖转运蛋白的 97% 以上。已有研究证实糖尿病动物肝 GLUT2 比正常动物表达增加^[8]。Winstein^[9]在动物实验中发现,甲亢鼠肝 GLUT2 表达较正常鼠明显增多,认为甲状腺激素能上调肝脏 GLUT2 mRNA 和蛋白的表达,上调的 GLUT2 使葡萄糖转运活性增强,促进肝糖输出,血糖升高导致胰岛素抵抗。由于胰岛素抵抗引起胰岛素抑制糖异生能力下降而致肝内生糖增多,加之肝糖输出是一个限速过程,为避免肝糖在肝细胞储积而使糖异生反应继续进行,势必引起 GLUT2 表达上调。因此,GLUT2 表达上调是肝胰岛素抵抗的必然结果,也是肝胰岛素抵抗的一个标

志^[10]。本实验结果表明模型组细胞的 GLUT2 的 mRNA 表达升高,相同的糖异生关键酶活性也升高;而地黄寡糖处理后,能够降低 GLUT2 的 mRNA 的表达。这表明地黄寡糖可通过降低 GLUT2 的 mRNA 的表达,调整糖异生的过程,改善 HepG2 细胞的胰岛素抵抗状态。

综上所述,地黄寡糖能够显著改善 HepG2 细胞的胰岛素抵抗状态,其机制与增强转录因子 PPAR- α 的 mRNA 表达,促进 IR 的 mRNA 表达,提高细胞表面的 IR 量,以及调节胰岛素信号转导,抑制 GLUT2 的 mRNA 表达,减低细胞内源性葡萄糖产生,抑制糖异生的作用有关。有关地黄寡糖通过何种途径改善胰岛素抵抗,尚有待进一步深入研究。

参考文献:

- [1] 郭利民, 张汝学, 贾正平, 等. 地黄寡糖对 HepG2 肝癌细胞增殖及胰岛素抵抗的作用 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32 (13): 1328-1332.
- [2] Konig B, Eder K. Differential action of 13-HPODE on PPAR α downstream genes in rat Fao and human HepG2 hepatoma cells lines [J]. *J Nutr Biochem*, 2006, 17: 410-418.
- [3] Nakamaru K, Matsumoto K, Taguchi T, *et al.* AICAR, an activator of AMP-activated protein kinase, down-regulates the insulin receptor expression in HepG2 cells [J]. *Biochem Biophys Res Comm*, 2004, 328: 449-454.
- [4] Shoda J, Inada Y, Tsuji A, *et al.* Expression of PPAR correlates with fat metabolic gene *in vivo* [J]. *AJP Endocrinol Metabol*, 2004, 286(2): 168-172.
- [5] Okamoto Y, Tanaka S, Haga Y. Enhanced GLUT2 gene expression in an oleic acid-induced *in vitro* fatty liver model [J]. *Hepatol Res*, 2002, 23: 138-144.
- [6] Issemann I, Green S. Activation of member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferations [J]. *Nature*, 1990, 347 (6294): 645-650.
- [7] Levy J R, Belaky M. Down-regulated insulin receptor in HepG2 cells have an altered intracellular itinerary [J]. *Am J Med Sci*, 1990, 299: 302-308.
- [8] Nishimoto. Gene expression of glucose transporter (GLUT) 1, 3 and 4 in bovine follicle and corpus luteum [J]. *J Endocrinol*, 2006, 188: 111-119.
- [9] Winstein S P, O' Boyle E, Fisher M, *et al.* Regulation of GLUT2 glucose transporter expression in liver by thyroid hormone; evidence for hormonal regulation of the hepatic glucose transport system [J]. *Endocrinology*, 1994, 135(2): 649-654.
- [10] Yamamoto T, Fukumoto H, Koh G, *et al.* Liver and muscle-fat type glucose transporter gene expression in obese and diabetes rats [J]. *Biochem Biophys Res Comm*, 1991, 175: 995-1002.

地黄寡糖改善HepG2细胞胰岛素抵抗的分子机制研究

作者: 张汝学, 贾正平, 李茂星, 王娟, 邦丽民, 张小华
作者单位: 张汝学, 贾正平, 李茂星, 王娟, 张小华 (兰州军区兰州总医院国家中医药管理局临床中药学重点学科, 甘肃兰州, 730050), 邦丽民 (甘肃省疾病预防控制中心, 甘肃兰州, 730050)
刊名: 中草药 **ISTIC** **PKU**
英文刊名: CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS
年, 卷(期): 2008, 39 (8)
被引用次数: 6次

参考文献(10条)

- 郭利民;张汝学;贾正平 地黄寡糖对HepG2肝细胞增殖及胰岛素抵抗的作用[期刊论文]-中国中药杂志 2007 (13)
- Konig B;Eder K Differential action of 13-HPODE on PPARα downregulate genes in rat Fao and human HepG2 hepatoma cells lines 2006
- Nakamaru K;Matsumoto K;Taguchi T AICAR, an activator of AMP-activated protein kinase, down-regulates the insulin receptor expression in HepG2 cells 2004
- Shoda J;Inada Y;Tsuji A Expression of PPAR correlates with fat metabolic genes in vivo 2004 (02)
- Okamoto Y;Tanaka S;Haga Y Enhanced GLUT2 gene expression in an oleic acid-induced in vitro fatty liver model[外文期刊] 2002
- Issemann I;Green S Activation of member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferations 1990 (6294)
- Levy J R;Belaky M Down-regulated insulin receptor in HepG2 cells have an altered intracellular itinerary 1990
- Nishimoto Gene expression of glucose transporter (GLUT) 1, 3 and 4 in bovine follicle and corpus luteum 2006
- Winstein S P;O' Boyle E;Fisher M Regulation of GLUT2 glucose transporter expression in liver by thyroid hormone: evidence for hormonal regulation of the hepatic glucose transport system 1994 (02)
- Yamamoto T;Fukumoto H;Koh G Liver and muscle-fat type glucose transporter gene expression in obese and diabetes rats 1991

本文读者也读过(5条)

- 邦丽民. 张汝学. 贾正平. 李茂星. 王娟. 尹强. GUO Li-min. ZHANG Ru-xue. JIA Zheng-ping. LI Mao-xing. WANG Juan. YIN Qiang 地黄寡糖对HepG2细胞增殖及胰岛素抵抗的作用[期刊论文]-中国中药杂志 2007, 32 (13)
- 孙静. 易娟. 陈静. 程杰. 李林静. 魏虎来 胰岛素抵抗的人肝癌细胞HepG2对多柔比星的敏感性[期刊论文]-肿瘤 2009, 29 (11)
- 苏言辉. 张囡囡. 祝红梅. 杨娇. 陈秋. SU Yan-hui. ZHANG Nan-nan. ZHU Hong-mei. YANG Jiao. CHEN Qiu 桑叶黄酮对胰岛素抵抗HepG2细胞胰岛素受体底物表达的影响[期刊论文]-中国综合临床 2010, 26 (11)
- 陈秋. 夏永鹏. 邱宗荫. CHEN Qiu. XIA Yongpeng. QIU Zongyin 吡格列酮对胰岛素抵抗HepG2细胞模型的药理学评价[期刊论文]-中国药理学通报 2006, 22 (2)
- 夏炎枝. 王西明. 段秋红. 万学东. 秦莉. 关中宏 软脂酸诱导HepG2细胞胰岛素抵抗及花生四烯酸防治作用的机制研究[期刊论文]-中国老年学杂志 2005, 25 (2)

引证文献(6条)

1. [邱建国](#), [贾正平](#), [张汝学](#), [盛杰](#), [李茂星](#), [樊鹏程](#) [生地与熟地中糖类和梓醇的比较研究](#)[期刊论文]-[中草药](#) 2010(7)
2. [邱建国](#), [张汝学](#), [贾正平](#), [李茂星](#), [张泉龙](#), [周珺](#), [尉丽力](#) [生地黄不同炮制阶段寡糖和梓醇的变化研究](#)[期刊论文]-[中草药](#) 2011(12)
3. [卢兆莲](#), [黄才国](#) [肉桂多酚改善HepG2细胞胰岛素抵抗的分子机制](#)[期刊论文]-[中国实验方剂学杂志](#) 2012(24)
4. [孟凡荣](#), [马建伟](#), [赵宗江](#) [滋肾通络方对高糖诱导的大鼠肾小球系膜细胞TGF- \$\beta\$ 1、MMP-2、MMP-9mRNA表达影响的实验研究](#)[期刊论文]-[中国中西医结合肾病杂志](#) 2013(8)
5. [李莉](#) [生地黄治疗糖尿病的药理研究](#)[期刊论文]-[长春中医药大学学报](#) 2011(4)
6. [刘卫欣](#), [卢充伟](#), [杜海涛](#), [吴祖泽](#) [地黄及其活性成分药理作用研究进展](#)[期刊论文]-[国际药学研究杂志](#) 2009(4)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200808025.aspx