

黄连解毒汤对糖尿病大鼠肠道二糖酶活性的影响

邓远雄^{1,3}, 刘晓东², 刘 李², 陈玉霜^{1*}

(1 湖南师范大学医学院, 湖南 长沙 410013; 2 中国药科大学 药代动力学重点实验室, 江苏 南京 210009;

3 湖南师范大学 化学生物学及中药分析教育部重点实验室, 湖南 长沙 410081)

摘要: 目的 研究黄连解毒汤对糖尿病大鼠的降血糖作用及对糖尿病大鼠肠道二糖酶活性的影响。方法 链脲佐菌素(ip)建立糖尿病大鼠模型;糖尿病大鼠 ig 给予黄连解毒汤提取物治疗 1 个月, 观察治疗后血糖变化, 测定各肠段肠内容物中的二糖酶(蔗糖酶、麦芽糖酶、乳糖酶)活性。正常大鼠小肠注入麦芽糖, 30、60、120 min 后取门静脉、外周静脉血, 测定门静脉与外周静脉血中葡萄糖浓度差值。结果 高、低剂量黄连解毒汤治疗后糖尿病大鼠的血糖分别降低(42.2±4.9)%、(23.1±3.8)%;黄连解毒汤治疗后糖尿病大鼠十二指肠、空肠和回肠的麦芽糖酶活性分别降低(32.2±4.3)%、(26.5±2.9)%、(36.5±5.2)%;蔗糖酶活性分别降低(33.3±3.7)%、(32.8±4.6)%、(27.4±3.3)%;乳糖酶活性分别降低(35.4±4.2)%、(17.9±2.3)%、(6.3±1.8)%。黄连解毒汤能减小大鼠小肠注入麦芽糖后门静脉与外周静脉血中葡萄糖浓度差值。结论 黄连解毒汤能显著降低糖尿病大鼠血糖, 其降糖机制可能与抑制糖尿病大鼠肠道二糖酶活性有关。

关键词: 黄连解毒汤; 二糖酶; 蔗糖酶; 麦芽糖酶; 乳糖酶

中图分类号: R286.72

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2010)07-1127-04

Effects of Huanglian Jiedu Decoction on activities of intestinal disaccharidases in diabetic rats

DENG Yuanxiong^{1,3}, LIU Xiaodong², LIU Li², CHEN Yurshuang¹

(1. College of Medicine, Hunan Normal University, Changsha 410013, China; 2. Key Laboratory of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 3. Key Laboratory of Chemical Biology and Traditional Chinese Medicine Analysis, Ministry of Education, Hunan Normal University, Changsha 410081, China)

Abstract: **Objective** To investigate the hypoglycemic activity of Huanglian Jiedu Decoction (HJD) and its effects on the activities of small intestine disaccharidases in diabetic rats induced by Streptozotocin (STZ). **Methods** The diabetic rats were made by ip injection of STZ. Then the diabetic rats were treated by ig administration of HJD for one month. The level of plasma glucose was examined after the treatment by HJD. When the treatment finished, rats were killed and the intestinal contents were collected for the determination of disaccharidases (sucrase, maltase, and lactase) activities. Moreover, blood samples from portal and peripheral veins were separately collected at 30, 60, and 120 min after maltose solution was infused into small intestine [WTBX] in vivo [WTBZ], and then the differences of blood glucose concentration between portal and peripheral veins were determined. **Results** After the treatment of two dosage of HJD, the level of plasma glucose in diabetic rats was significantly decreased by (42.2±4.9)% and (23.1±3.8)%, respectively. And when compared with diabetic group, the activities of maltase in the duodenum, jejunum, and ileum of diabetic rats treated with HJD were decreased by (32.2±4.3)%, (26.5±2.9)%, and (36.5±5.2)%, respectively. The activities of sucrase in the three intestinal sections of rats treated by HJD were decreased by (33.3±3.7)%, (32.8±4.6)%, and (27.4±3.3)%, respectively. And the activities of lactase in the three intestinal sections were decreased by (35.4±4.2)%, (17.9±2.3)%, and (6.3±1.8)%, respectively. Furthermore, the difference of blood glucose concentration between portal and peripheral veins was also reduced after the treatment by HJD. **Conclusion** The results indicate that HJD possesses remarkably hypoglycemic effect on diabetic rats induced by STZ. And its preliminary mechanism may result from the inhibitory effects to the activities of intestinal disaccharidases.

Key words: Huanglian Jiedu Decoction (HJD); disaccharidases; sucrase; maltase; lactase

* 收稿日期: 2009-12-25

基金项目: 湖南省中医药管理局项目(2008083); 湖南师范大学化学生物学及中药分析教育部重点实验室开放基金项目(KLCBTG-MR2009-03)

作者简介: 邓远雄(1968—), 男, 湖南桂东人, 博士, 副教授, 主要从事药动学、药物分析及中药学研究。E-mail: dyxdjy@126.com

糖尿病是一种常见的、严重危及人类健康的全身性慢性代谢性疾病。根据世界卫生组织 (WHO) 的统计数据, 全球现已有 2.46 亿糖尿病患者, 发达国家糖尿病患病率已高达 5%~10%, 在中国则为 3% 左右^[1]。糖尿病的发生、发展往往伴随多种并发症, 如心脑血管、肾、视网膜及神经损伤等慢性病变, 严重影响患者的生活、威胁患者的生命。糖尿病的病情发展与血糖浓度的变化密切相关。在机体的血糖浓度调节机制中, 减缓小肠对淀粉等多糖的消化与葡萄糖的吸收是一个重要的机制。小肠二糖酶 (蔗糖酶、麦芽糖酶、乳糖酶等) 在肠道葡萄糖的生成中具有重要意义, 在糖尿病病理状态下, 肠道的二糖酶的活性升高^[2,3], 导致葡萄糖的生成加快, 进而导致葡萄糖的吸收加快, 最后导致血糖升高加剧。因此, 降低糖尿病状态下的小肠二糖酶活性, 对于降低糖尿病机体的血糖有重要意义。

黄连解毒汤由黄连、黄芩、黄柏和栀子 4 味中药组成, 是中医清热解毒的经典方剂。具有泻火解毒之功效, 主治实热火毒、三焦热盛之证, 临床用于大热烦躁、口燥咽干、错语不眠、热病吐衄、外科痈疽疔毒等。现代研究表明, 黄连解毒汤不但具有抗菌消炎作用^[4], 还具有保肝^[5]、保护胃黏膜^[6]、调血脂^[7,8]、抗动脉粥样硬化^[9] 和神经保护作用^[10]。近来, 临床和实验研究发现黄连解毒汤对糖尿病及其并发症的治疗具有较好的效果^[11], 但对其降糖作用机制的研究尚未见报道。本实验研究黄连解毒汤对糖尿病大鼠肠道二糖酶的影响, 探讨黄连解毒汤降血糖的作用机制。

1 材料

1.1 药材: 黄连、黄芩、黄柏和栀子药材均购于南京市开心大药房, 符合《中国药典》2005 年版一部有关规定, 经中国药科大学生药教研室陈丽娜博士鉴定为毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch. 干燥根茎, 唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 干燥根, 芸香科植物黄檗 *Phellodendron amurense* Rupr. 除去栓皮的干燥树皮, 茜草科植物栀子 *Gardenia jasminoides* Ellis 的干燥成熟果实。

1.2 动物: 健康雄性 SD 大鼠, 体质量 180~200 g, 由上海西普尔-必凯实验动物中心提供, 合格证号: SCXK(沪)2006-0002。

1.3 试剂: 链脲佐菌素 (Streptozotocin, STZ) 购于 Sigma 公司; 血糖测定试剂盒购于北京荣盛生物技术有限公司; 麦芽糖酶、蔗糖酶、乳糖酶测定试剂盒购于南京建成生物工程公司。

2 方法

2.1 黄连解毒汤提取物的制备: 取黄连、黄芩、黄柏和栀子药材, 按 3:2:2:3 的比例混合, 加 10 倍量水, 煎煮 1 h, 共煎 3 次。滤液合并离心, 浓缩干燥得黄连解毒汤提取物粉末, 收率 20%, 黄连解毒汤提取物中含黄芩苷 58.39 mg/g (HPLC 法测定)。

2.2 糖尿病模型大鼠的制备: 将 50 只体质量 180~200 g 雄性 SD 大鼠分为两组, 其中模型组 42 只, 对照组 8 只。适应性饲养 3 d 后, 禁食 16 h。模型组大鼠 ip 链脲佐菌素 55 mg/kg (溶于 0.1 mol/L 的枸橼酸缓冲液中, pH 4.4), 对照组大鼠 ip 同体积的枸橼酸缓冲液。72 h 后将全部大鼠禁食 12 h, 测定空腹血糖, 于造模大鼠中取 32 只血糖高于 14.0 mmol/L 的大鼠作为糖尿病模型动物。

2.3 黄连解毒汤对糖尿病大鼠血糖的影响: 32 只糖尿病大鼠随机分为 4 组: 模型组、阿卡波糖组、黄连解毒汤提取物 (高、低剂量) 组。阿卡波糖组每天 ig 药物 20 mg/kg, 黄连解毒汤高、低剂量组每天分别 ig 黄连解毒汤提取物 2.0、1.0 g/kg (高剂量相当于临床剂量, 提取物以 0.5% CMG-Na 溶液混悬); 对照组与模型组 ig 同体积生理盐水。每天记录各组大鼠的摄食量。连续给药 1 个月, 实验结束前禁食 12 h, 取血, 按试剂盒方法测定空腹血糖。

2.4 肠道二糖酶活性测定: 给药 1 个月后, 将各组大鼠禁食 12 h, 放血处死, 分别取十二指肠、空肠、回肠 9 cm, 以生理盐水冲洗并刮取肠内容物 (黄连解毒汤治疗组只取高剂量组大鼠的肠内容物, 内容物为肠道黏膜组织, 肠道二糖酶主要存在于肠道黏膜中)。内容物于 -20℃ 保存, 按照试剂盒方法测定麦芽糖酶、蔗糖酶、乳糖酶活性。二糖酶活力单位的定义: 在 37℃、pH 6.0 的条件下, 每毫克蛋白内容物每分钟水解 1 nmol 相应底物作为 1 个酶活力单位 (U)。蛋白定量测定采用考马斯亮蓝法。

2.5 麦芽糖溶液注入试验: 参照文献方法^[9], 取正常大鼠 8 只, 25% 乌拉坦 ip 麻醉下作剑突下腹部横切口, 结扎胃幽门, 自十二指肠口侧注入 20% 麦芽糖溶液 0.5 g/kg; 另取大鼠 8 只作为黄连解毒汤组, 注入的麦芽糖溶液中添加黄连解毒汤提取物 100 mg/kg, 回纳小肠, 时间记为 0 min。股静脉插管, 分别于十二指肠注入麦芽糖溶液后 30、60、120 min 采血 (外周静脉血); 在腹部横切口找到门静脉, 于注入麦芽糖后 30、60、120 min 依次从门静脉采血 (门静脉血)。测定血浆葡萄糖浓度, 计算各时间点门静脉血与外周静脉血葡萄糖浓度差值。

2.6 统计学处理: 所有数据均表示为 $\bar{x} \pm s$, 统计分析采用方差分析。

3 结果

3.1 黄连解毒汤对糖尿病大鼠的降糖作用: 糖尿病大鼠经黄连解毒汤连续治疗 1 个月后, 血糖明显降低, 黄连解毒汤高剂量组血糖降低 ($42.2 \pm 4.9\%$) ($P < 0.01$), 黄连解毒汤低剂量组血糖降低 ($23.1 \pm 3.8\%$)。结果说明黄连解毒汤具有显著的降血糖作用, 并具有一定的剂量依赖性。经过治疗后, 黄连解毒汤组大鼠的摄食量比模型组明显减少; 黄连解毒汤组大鼠体质量较模型组增加明显, 同时证实了黄连解毒汤的治疗效果。阳性药阿卡波糖治疗后糖尿病大鼠的各项指标改善情况比黄连解毒汤组好, 结果见表 1。

3.2 黄连解毒汤对糖尿病大鼠肠道二糖酶活性的影响: 与模型组比较, 黄连解毒汤显著降低糖尿病大鼠各肠段的麦芽糖酶活性 ($P < 0.01$), 十二指肠、空肠和回肠肠段的麦芽糖酶活性分别降低 ($32.2 \pm 4.3\%$)、($26.5 \pm 2.9\%$)、($36.5 \pm 5.2\%$), 阳性药阿卡波糖对麦芽糖酶活性的影响程度更大些 (与模型组比较, $P < 0.01$)。黄连解毒汤显著降低糖尿病大鼠各肠段的蔗糖酶活性, 十二指肠、空肠和回肠肠段的蔗糖酶活性分别降低 ($33.3 \pm 3.7\%$)、($32.8 \pm$

4.6%)、($27.4 \pm 3.3\%$) (与模型组比较, $P < 0.01$), 阳性药阿卡波糖对蔗糖酶活性的影响程度更大些 (与模型组比较, $P < 0.01$)。黄连解毒汤显著降低糖尿病大鼠各肠段的乳糖酶活性, 十二指肠、空肠和回肠肠段的乳糖酶活性分别降低 ($35.4 \pm 4.2\%$)、($17.9 \pm 2.3\%$)、($6.3 \pm 1.8\%$), 黄连解毒汤对空肠和回肠段乳糖酶活性的降低没有显著意义。阳性药阿卡波糖对乳糖酶活性的影响更强 (与模型组比较, $P < 0.01$)。结果见表 2。

表 1 黄连解毒汤对 STZ 诱导的糖尿病大鼠血糖、摄食量及体质量的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Table 1 Effects of HJD on plasma glucose, food intake, and body weight of diabetic rats induced by STZ ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

组别	剂量/ ($g \cdot kg^{-1}$)	空腹血糖/ ($mmol \cdot L^{-1}$)	摄食量/ ($g \cdot d^{-1}$)	体质量/g	
				初始	最后
对照	—	6.26 ± 0.81	14.9 ± 1.6	187.2 ± 9.3	321.0 ± 16.1
模型	—	$26.52 \pm 3.36^{\Delta\Delta}$	$26.6 \pm 1.2^{\Delta\Delta}$	185.0 ± 12.1	$194.3 \pm 16.8^{\Delta\Delta}$
黄连解毒汤	1.0	$20.48 \pm 3.27^*$	$21.3 \pm 1.6^*$	184.3 ± 7.6	$201.0 \pm 15.8^*$
	2.0	$15.31 \pm 3.16^{**}$	$19.3 \pm 1.4^*$	183.8 ± 8.4	$227.0 \pm 14.3^{**}$
阿卡波糖	0.02	$8.69 \pm 2.92^{**}$	$18.7 \pm 1.0^*$	183.3 ± 7.3	$279.0 \pm 17.7^{**}$

与对照组比较: $\Delta\Delta P < 0.01$

与模型组比较: $* P < 0.05$ $** P < 0.01$

$\Delta\Delta P < 0.01$ vs control group

$* P < 0.05$ $** P < 0.01$ vs model group

表 2 黄连解毒汤对糖尿病大鼠各肠段麦芽糖酶、蔗糖酶、乳糖酶活性的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Table 2 Effects of HJD on activities of maltase, sucrase, and lactase in different intestine sections of diabetic rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

组别	剂量/ ($g \cdot kg^{-1}$)	麦芽糖酶/U			蔗糖酶/U			乳糖酶/U		
		十二指肠	空肠	回肠	十二指肠	空肠	回肠	十二指肠	空肠	回肠
对照	—	339.30 ± 37.18	373.18 ± 23.75	530.36 ± 34.88	99.93 ± 14.91	174.82 ± 19.28	108.94 ± 11.82	17.94 ± 3.12	55.02 ± 3.38	24.97 ± 4.70
模型	—	$834.98 \pm 48.35^{\Delta\Delta}$	$758.08 \pm 50.30^{\Delta\Delta}$	$926.40 \pm 74.08^{\Delta\Delta}$	$252.55 \pm 25.36^{\Delta\Delta}$	$323.30 \pm 47.39^{\Delta\Delta}$	$335.49 \pm 23.67^{\Delta\Delta}$	$29.01 \pm 4.29^{\Delta\Delta}$	$86.65 \pm 27.03^{\Delta\Delta}$	$37.43 \pm 8.57^{\Delta\Delta}$
黄连解毒汤	2.0	$565.76 \pm 44.69^*$	$556.96 \pm 45.85^{**}$	$388.08 \pm 63.50^{**}$	$168.43 \pm 14.09^*$	$217.23 \pm 26.97^*$	$243.39 \pm 29.22^{**}$	$18.72 \pm 3.96^*$	71.11 ± 20.77	35.07 ± 8.84
阿卡波糖	0.02	$448.53 \pm 28.83^{**}$	$482.93 \pm 52.68^{**}$	$523.09 \pm 49.43^{**}$	$136.05 \pm 17.78^{**}$	$187.47 \pm 26.14^{**}$	$139.71 \pm 14.90^{**}$	$14.73 \pm 2.17^{**}$	$59.45 \pm 16.63^*$	$25.72 \pm 2.43^*$

与对照组比较: $\Delta\Delta P < 0.01$; 与模型组比较: $* P < 0.05$ $** P < 0.01$

$\Delta\Delta P < 0.01$ vs control group; $* P < 0.05$ $** P < 0.01$ vs model group

3.3 黄连解毒汤对大鼠小肠注入麦芽糖后门静脉血与外周静脉血中葡萄糖浓度差值的影响: 在麦芽糖溶液注入小肠后 30、60、120 min, 与对照组比较, 黄连解毒汤组门静脉与外周静脉血中葡萄糖浓度差值较小, 且较平衡; 两组相比较, 注入后 60 min 差异最大 ($P < 0.01$), 30 min 次之 ($P < 0.01$), 120 min 差异也有显著性, 但比前 2 个时间点的差异最小, 见表 3。

4 讨论

黄连解毒汤由黄连、黄芩、黄柏和栀子 4 味中药组成, 有研究表明其有降糖作用^[12], 但对其降糖机制没有进行过深入研究。有研究表明黄连的主要成分小檗碱具有降糖作用^[13], 其机制为抑制肠道 α 糖

表 3 黄连解毒汤对大鼠小肠灌注麦芽糖溶液后门静脉血与外周静脉血糖浓度差值的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Table 3 Effects of HJD on difference of blood glucose concentration between portal and peripheral vein after infusion of maltose into small intestine of rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

组别	剂量/ ($mg \cdot kg^{-1}$)	门静脉与外周静脉血中葡萄糖浓度差值/($mmol \cdot L^{-1}$)		
		30 min	60 min	120 min
对照	—	7.42 ± 1.32	7.46 ± 1.76	6.22 ± 1.15
黄连解毒汤	100	$5.88 \pm 0.77^{**}$	$4.97 \pm 0.72^{**}$	$5.82 \pm 0.97^*$

与对照组比较: $* P < 0.05$ $** P < 0.01$

$* P < 0.05$ $** P < 0.01$ vs control group

苷酶活性^[14]。黄连解毒汤的成分复杂,除了小檗碱之外,其他成分也可能起降糖作用,因而可能存在其他降糖机制。

糖尿病患者合理的膳食结构中碳水化合物占总能量的55%~60%,淀粉等多糖经 α 糖苷酶作用后水解成二糖(蔗糖、麦芽糖、乳糖等),后者进一步在小肠二糖酶的作用下最终分解成葡萄糖吸收进入循环系统。糖尿病病理状态下,肠道二糖酶活性升高^[1]。抑制小肠二糖酶的活性可以减缓葡萄糖的形成,从而影响葡萄糖的吸收速度,减缓餐后血糖的升高、降低血糖峰值。本实验采用链脲佐菌素制备糖尿病大鼠模型后,ig 黄连解毒汤进行治疗,结果表明黄连解毒汤治疗组糖尿病大鼠在治疗后空腹血糖明显下降,高剂量组平均降低11.2 mmol/L,与模型组的差异显著。黄连解毒汤治疗组大鼠的摄食量及体质量与模型组比较均有显著差异,治疗组大鼠体质量增加,摄食量减少,证实了黄连解毒汤的降糖作用。

通过对大鼠3个肠段的麦芽糖酶、蔗糖酶和乳糖酶的活性的测定,发现黄连解毒汤治疗后糖尿病大鼠的十二指肠、空肠和回肠的麦芽糖酶和蔗糖酶活性显著降低。黄连解毒汤治疗组糖尿病大鼠十二指肠段乳糖酶活性显著降低,空肠和回肠段的乳糖酶活性也降低,但其降低没有显著意义。由于麦芽糖酶和蔗糖酶的活性较高,而乳糖酶的活性较低,抑制麦芽糖酶和蔗糖酶的活性对于降低糖尿病大鼠的血糖具有重要意义,而抑制乳糖酶的活性所产生的作用相对较小。大鼠小肠灌注麦芽糖后,门静脉与外周静脉血中葡萄糖浓度差值可反映肠道二糖酶被抑制的情况^[10]。本实验结果显示,麦芽糖溶液注入小肠后两组血糖差异呈随时间延长而减少的趋势;且黄连解毒汤组差异值更小,差值较对照组平稳。表明黄连解毒汤可抑制小肠麦芽糖酶活性,减慢小肠对麦芽糖的消化和葡萄糖的吸收,抑制餐后血糖升高,降低餐后血糖峰值。根据本实验的结果,证实了黄连解毒汤能抑制肠道二糖酶。因此,可以推测

黄连解毒汤对小肠的麦芽糖酶和蔗糖酶活性的抑制可能是黄连解毒汤降糖作用的机制之一。这也说明有些中药成分虽然不被吸收或很少吸收,但仍然可以通过直接作用于肠道靶点从而发挥疗效,这有助于对中药的作用机制的认识。

参考文献:

- [1] 贺星,田红,徐颂,等. 糖尿病治疗药物的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2009, 24(3): 129-133
- [2] Courtois P, Sener A, Scott F W, et al. Disaccharidase activity in the intestinal tract of Wistar Furth, diabetes resistant and diabetes prone biobreeding rats [J]. *Br J Nutr*, 2004, 91(2): 201-209
- [3] Hannan J M, Ali L, Khaleque J, et al. Aqueous extracts of husks of *Plantago ovata* reduce hyperglycaemia in type 1 and type 2 diabetes by inhibition of intestinal glucose absorption [J]. *Br J Nutr*, 2006, 96(1): 131-137
- [4] 卢芳国,朱应武,田道法,等. 12个中药复方体外抗菌作用的研究[J]. 湖南中医学院学报, 2004, 24(4): 9-11
- [5] Lin S C, Lin C C, Lu F J, et al. Protective and therapeutic effects of Huangliar Jie Du Tang on hepatotoxicity induced liver injuries [J]. *Am J Chin Med*, 1996, 24: 219-229
- [6] Ohta Y, Kobayashi T, Nishida K, et al. Therapeutic effect of Orengedokur to extract on stress induced acute gastric mucosal lesions in rats [J]. *Phytother Res*, 1999, 13(7): 588-592
- [7] Yotsumoto H, Yanagita T, Yamamoto K, et al. Inhibitory effects of Orengedokur to and its components on cholesteryl ester synthesis in cultured human hepatocyte HepG2 cells: Evidence from the cultured HepG2 cells and *in vitro* assay of ACAT [J]. *Planta Med*, 1997, 63(2): 141-145
- [8] 刘磊,姜鹏,窦圣姍,等. 黄连解毒汤的化学及药理学研究进展[J]. 中草药, 2008, 39(6): 935-938
- [9] Sekiya N, Kainuma M, Hikami H, et al. Orengedokur to and Keishibukuryo-gan ryo inhibit the progression of atherosclerosis in diet induced hypercholesterolemic rabbits [J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(2): 294-298
- [10] Xu J H, Murakami Y, Matsumoto K, et al. Protective effect of Orengedokur to (Huang Liar Jie Du Tang) against impairment of learning and memory induced by transient cerebral ischemia in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2000, 73(3): 405-413
- [11] 俞灵莹,李向荣,方晓. 桑叶总黄酮对糖尿病大鼠小肠双糖酶的抑制作用[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2002, 18(4): 313-315
- [12] 陆付耳,冷三华,屠庆华,等. 黄连解毒汤与黄连素对2型糖尿病大鼠葡萄糖和脂质代谢影响的比较研究[J]. 华中科技大学学报:医学版, 2002, 31(6): 662-665
- [13] 荣太梓,陆付耳,陈广,等. 小檗碱对胰岛素分泌缺陷型糖尿病大鼠葡萄糖激酶相关糖代谢的影响[J]. 中草药, 2007, 38(5): 725-728
- [14] Pan G Y, Huang Z J, Wang G J, et al. The antihyperglycemic activity of berberine arises from a decrease of glucose absorption [J]. *Planta Med*, 2003, 69(7): 632-636