

山楂原花青素及维生素 C 对胰岛素抵抗大鼠肝脏氧化应激的影响

宓伟¹, 练武¹, 尹淑英¹, 赵倩¹, 杨晓慧², 张爱萍², 华蕾²

1. 滨州医学院公共卫生与管理学院, 山东 烟台 264003

2. 滨州医学院临床医学院, 山东 烟台 264003

摘要: **目的** 探讨山楂原花青素 (HPC) 和维生素 C (VC) 联合应用对胰岛素抵抗 (IR) 大鼠肝脏氧化应激的影响。**方法** 高脂饮食法制备 IR 大鼠模型, 检测大鼠造模后体质量、空腹血糖、血清胰岛素水平, 试剂盒法检测血清丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST) 和碱性磷酸酶 (ALP) 活性; 将 IR 大鼠分为模型组、HPC (56 g/kg) 组、VC (180 g/kg) 组、HPC (56 g/kg) + VC (180 g/kg) 组和罗格列酮 (122 g/kg) 组, 连续给药 12 周, 测定各组大鼠肝匀浆中葡萄糖、胰岛素、超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、还原型谷胱甘肽 (GSH)、丙二醛 (MDA) 水平和肝线粒体中 SOD、GSH-Px、Na⁺, K⁺-ATP 酶、Ca²⁺, Mg²⁺-ATP 酶及 MDA 水平; 实时荧光定量 PCR (RT-PCR) 检测过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ) mRNA 表达; Western blotting 法检测 PPAR- γ 蛋白表达情况。**结果** 与对照组比较, 造模后大鼠体质量显著下降 ($P < 0.05$), 血糖、血清胰岛素水平、ALT、AST 和 ALP 活性均显著升高 ($P < 0.01$); 模型组大鼠肝匀浆中 SOD、CAT、GSH-Px、GSH 活性均显著下降 ($P < 0.01$), 葡萄糖、胰岛素、MDA 水平显著升高 ($P < 0.01$), 肝线粒体中 SOD、GSH-Px、Na⁺, K⁺-ATP 酶、Ca²⁺, Mg²⁺-ATP 酶活性均显著降低 ($P < 0.01$), MDA 水平显著升高 ($P < 0.01$); 肝组织 PPAR- γ mRNA、蛋白表达明显下降 ($P < 0.01$)。HPC、VC、HPC+VC 和罗格列酮对上述指标均有改善作用, HPC+VC 组作用优于 HPC 组和 VC 组, 与罗格列酮组效果相当。**结论** HPC 和 VC 联合作用可改善 IR 大鼠肝脏氧化应激状态。

关键词: 山楂原花青素; 维生素 C; 胰岛素抵抗; 肝脏氧化应激; 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)04-0625-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.04.016

Effect of hawthorn proanthocyanidins and vitamin C on liver oxidative stress in insulin-resistance rats

MI Wei¹, LIAN Wu¹, YIN Shu-ying¹, ZHAO Qian¹, YANG Xiao-hui², ZHANG Ai-ping², HUA Lei²

1. College of Public Health and Management, Binzhou Medical University, Yantai 264003, China

2. College of Clinical Medicine, Binzhou Medical University, Yantai 264003, China

Abstract: Objective To explore the effect of hawthorn proanthocyanidins (HPC) and vitamin C (VC) on liver oxidative stress in insulin-resistance rats. **Methods** The insulin-resistance models were prepared by high-fat diet, the weight variations of all rats were tested before and after modeling, so were the contents of fasting blood-glucose and serum insulin after modeling. The colorimetric technique was used to test the concentration of serum ALT, AST, and ALP. The rats in high-fat diet group, who were succeeded in modeling, were divided into model, HPC (56 g/kg), VC (180 g/kg), HPC (56 g/kg) + VC (180 g/kg), and rosiglitazone (122 g/kg) groups. After 12 weeks of continuous administration, these indexes, such as levels of SOD, CAT, GSH-Px, GSH, and MDA in liver homogenates and SOD, GSH-Px, Na⁺, K⁺-ATPase, Ca²⁺, Mg²⁺-ATPase, and MDA in liver mitochondria, were all tested; RT-PCR was used to test the expression of PPAR- γ mRNA; The Western blotting method was adopted to test the PPAR- γ protein expression. **Results** After modeling, the body weight of rats decreased significantly ($P < 0.05$), the concentration of blood, such as glucose, serum insulin ALT, AST, and ALP all increased significantly ($P < 0.01$); The model group was compared with control group, the activities of SOD, CAT, GSH-Px, and GSH were significantly decreased ($P < 0.01$), the levels of glucose, insulin, and MDA increased significantly ($P < 0.01$) in rat liver homogenate, the activities of SOD, GSH-Px, Na⁺, K⁺-ATPase, and Ca²⁺, Mg²⁺-ATPase were significantly decreased ($P < 0.01$) and MDA level increased significantly ($P < 0.01$) in the liver mitochondria; PPAR- γ mRNA and protein expression decreased significantly in liver tissue ($P < 0.01$). HPC, VC, HPC + VC, and rosiglitazone improved the above indexes, which in the

收稿日期: 2015-06-30

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81302423); 滨州医学院科技计划项目 (BY2013KJ86)

作者简介: 宓伟 (1978—), 男, 硕士, 研究方向为植物化学药物与慢性病。Tel: (0535)6913218 E-mail: miweine@163.com

HPC + VC group was better than that in the HPC group and VC group, equivalent to that in rosiglitazone group. **Conclusion** Liver oxidative stress which is resulted from insulin-resistance can be improved when HPC and VC are combined.

Key words: hawthorn proanthocyanidins; vitamin C; insulin-resistance; liver oxidative stress; PPAR- γ

胰岛素抵抗 (insulin-resistance, IR) 是各种原因导致人体组织细胞对胰岛素敏感性下降, 体内葡萄糖的摄取和利用效率降低, 血糖过高, 使机体代偿性地分泌胰岛素, 导致高胰岛素血症^[1]。研究表明, 肝脏是调节血糖的重要脏器, 高血糖可损坏肝线粒体功能, 产生大量的细胞内活性氧 (ROS), 所以肝脏氧化应激在 IR 的发展进程中起着重要的作用^[2]。IR 与多囊卵巢综合征、冠心病、高血压、脂肪肝等疾病存在密切联系, 危害个人健康的同时也给家庭和社会带来了沉重的负担^[3]。原花青素由不同数量儿茶素或表儿茶素缩合而成, 是多酚类化合物的总称, 主要来源于山楂、葡萄籽和松树皮等, 目前国际上公认其为清除机体自由基最有效的天然抗氧化剂^[4]。其中以低聚体形式存在的山楂原花青素 (HPC) 生物活性要远高于从其他植物中提取的高聚体原花青素^[5]。维生素 C (VC) 在新鲜蔬菜和水果中量丰富, 在氧化还原代谢反应中起着重要调节作用, 可稳定其他抗氧化剂的活性^[6]。HPC 和 VC 均作为高效抗氧化剂, 联合应用对机体产生的影响未见报道。本实验通过高脂饮食制备 IR 大鼠模型, 探讨 HPC 和 VC 联合应用对 IR 大鼠肝脏氧化应激的影响, 为临床研制和开发新药提供实验和理论依据。

1 材料

1.1 动物

Wistar 大鼠 66 只, 6~8 周龄, 体质量 (190 \pm 15) g, SPF 级, 由滨州医学院实验动物中心提供。合格证号 SCXK (鲁) 2013-0006。无特定病原体条件下常规饲养, 适应性喂养 1 周后用于实验。

1.2 药物及主要试剂

HPC (质量分数为 95%, 中国西安绿天生物技术有限公司, 批号 20120401); VC (华南药业集团有限公司, 批号 H44020774); 罗格列酮 (成都恒瑞制药有限公司, 批号 H20030569)。胰岛素酶联免疫吸附试剂盒 (美国 Millipore 公司); 丙氨酸转氨酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、碱性磷酸酶 (ALP)、葡萄糖、超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、还原型谷胱甘肽 (GSH)、Na⁺, K⁺-ATP 酶、Ca²⁺, Mg²⁺-ATP 酶、丙二醛 (MDA) 试剂盒 (南京建成

科技有限公司); 逆转录试剂盒、PCR 扩增试剂盒 (江苏和创生物科技有限公司); 抗过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR- γ) 兔多克隆抗体, 抗 β -actin 小鼠单克隆抗体、辣根酶标记山羊抗兔 IgG 抗体 (美国 Sigma 公司)。

1.3 仪器

One-Touch 全自动血糖仪及配套血糖试纸 (美国强生公司产品); 722 型分光光度计 (上海菁华科技仪器有限公司); TDL-40B 台式离心机 (上海安亭科学仪器厂); 凝胶成像分析系统 (美国 Alpha Innotech 公司); 实时荧光定量 PCR (RT-PCR) 仪 (澳大利亚 Corbett 公司); 酶标仪 (Molecular Devices)。

2 方法

2.1 模型的制备

对照组给予普通饲料 (玉米 73.5%、麦麸 20%、鱼粉 5%、谷粉 1%、食盐 0.5%), 模型组给予高脂饲料 (普通饲料 78.8%、胆固醇 1%、牛胆盐 0.2%、蛋黄粉 10%、猪油 10%), 同时喂养 2 个月。造模前后称体质量。造模结束后, 大鼠禁食 1 夜, 次日上午断尾取血 1 mL, 检测大鼠空腹血糖, 同时眼眶静脉取血, 4 000 r/min 离心 8 min, 取上清, 分别检测血清胰岛素水平和 ALT、AST、ALP 活性。

2.2 动物分组、给药及指标检测

66 只大鼠随机分为对照组 (10 只) 和高脂饮食组 (56 只)。将造模成功的高脂饮食组大鼠 (50 只) 随机分为模型组、HPC (56 g/kg, 预试验得出的有效剂量) 组、VC (180 g/kg) 组、HPC (56 g/kg) + VC (180 g/kg) 组和罗格列酮 (122 g/kg) 组, 每组 10 只, ig 给药, 给药体积 20 mL, 每天给药 1 次, 对照组和模型组给予等体积的生理盐水。连续给药 12 周后将大鼠处死并迅速取肝脏, 利用常规方法制备肝匀浆和肝线粒体, 测定各组大鼠肝匀浆中葡萄糖、胰岛素、SOD、CAT、GSH-Px、GSH、MDA 水平和肝线粒体中 SOD、GSH-Px、Na⁺, K⁺-ATP 酶、Ca²⁺, Mg²⁺-ATP 酶及 MDA 水平, 检测方法严格按照试剂盒说明书。

2.3 RT-PCR 检测 PPAR- γ mRNA 表达

称取大鼠肝脏组织 200 g, Trizol 法提取完整、纯度良好的 RNA, 参照逆转录试剂盒的操作规程合

成 25 μL cDNA, PCR 扩增 PPAR-γ 基因片段。PPAR-γ 基因的 PCR 扩增反应条件: 94 °C 变性 3 min, 94 °C、30 s, 60 °C、60 s, 72 °C、30 s 条件下扩增 35 个循环, 4 °C 保存。引物序列: PPAR-γ 正向引物 5'-AATACGTCAGACTTCGGGAAGCA-3', 反向引物 5'-GTCAATGTACAGCTGCCGTACACA-3' (498 bp); GADPH 正向引物 5'-CCAAGCCAACCGCGAGAAGATGA-3', 反向引物 5'-AGGGTACATGGTGGTGCCGCCAGAC-3' (587 bp)。反应后取 10 μL PCR 扩增产物进行 1% 琼脂糖凝胶电泳, 利用凝胶成像系统分析灰度值, 实验重复 5 次。

2.4 Western blotting 法检测 PPAR-γ 蛋白表达

取大鼠肝脏组织 100 mg, 以 PBS 洗涤 2 次, 弃 PBS 液, 加入 2 mL 裂解液, 置摇床, 200 r/min 震荡 30 min, 收集裂解液 1.5 mL 置 EP 管中, 分 2 管, 4 °C、12 000 r/min 离心 5 min, 取上清液, 超滤备用。分别取 20 mg 蛋白样品, SDS-PAGE 凝胶电泳分离; 将蛋白条带转移至 PVDF 膜后立刻用含 5% 脱脂奶粉的 TBST 封闭 2 h; 依次加入一抗 (抗 PPAR-γ 兔多克隆抗体, 抗 β-actin 小鼠单克隆抗体) 及相应二抗; 经洗涤后 ECL 系统检测, 曝光 20 s~5 min, 显影 2 min, 定影 5 min。洗片后用 Quantity One 软件扫描各条带, 获取目的蛋白灰度值, 实验重复 5 次。

2.5 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析, 组间比较采用 *t* 检验或单因素方差分析。

3 结果

3.1 IR 大鼠造模结果

造模后出现 IR (血糖升高、胰岛素水平升高) 的大鼠共 50 只, 与对照组比较, 高脂饮食组大鼠体重显著下降 ($P < 0.05$), 血糖及血清胰岛素、ALT、AST 和 ALP 水平均显著升高 ($P < 0.01$), 结果见表 1。

3.2 对肝组织中各项指标的影响

与对照组比较, 模型组大鼠 SOD、CAT、GSH-Px、GSH 活性均显著下降 ($P < 0.01$), 葡萄糖、胰岛素、MDA 水平显著升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较, HPC 组、VC 组、HPC+VC 组和罗格列酮组 SOD、CAT、GSH-Px、GSH 活性显著升高 ($P < 0.01$), MDA 水平显著降低 ($P < 0.01$); HPC+VC 组和罗格列酮组葡萄糖、胰岛素水平显著降低 ($P < 0.01$)。同时, HPC+VC 和罗格列酮对 SOD、CAT、GSH-Px、GSH、MDA 水平的改善作用优于 HPC 组和 VC 组 ($P < 0.05$)。结果见表 2。

3.3 对肝线粒体中各项指标的影响

与对照组比较, 模型组大鼠肝线粒体中 SOD、GSH-Px、Na⁺、K⁺-ATP 酶、Ca²⁺、Mg²⁺-ATP 酶活性均显著降低 ($P < 0.01$), MDA 水平显著升高 ($P <$

表 1 对照组和模型组大鼠观察指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of observational indexes of rats in control and model group ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/只	体质量/g	血糖/(mmol·L ⁻¹)	胰岛素/(μU·mL ⁻¹)	ALT/(U·L ⁻¹)	AST/(U·L ⁻¹)	ALP/(U·L ⁻¹)
对照	10	333.944 ± 6.386	5.329 ± 0.131	25.761 ± 2.928	57.300 ± 6.499	63.400 ± 10.189	111.200 ± 15.873
模型	50	329.467 ± 4.897*	7.372 ± 0.400**	56.456 ± 9.815**	399.480 ± 35.550**	162.700 ± 23.018**	211.660 ± 28.414**

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$, 下同

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group, same as below

表 2 各组大鼠肝匀浆中各项指标检测结果 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Testing results of each index in liver homogenate of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	葡萄糖/(mmol·L ⁻¹)	胰岛素/(μU·mL ⁻¹)	SOD/(U·mg ⁻¹)	CAT/(U·mg ⁻¹)	GSH-Px/(U·mg ⁻¹)	GSH/(μmol·g ⁻¹)	MDA/(μmol·g ⁻¹)
对照	5.218 ± 0.341	24.952 ± 2.647	199.500 ± 8.003	9.100 ± 1.350	458.700 ± 7.945	32.650 ± 1.958	0.949 ± 0.098
模型	7.025 ± 1.398**	55.954 ± 8.627**	157.200 ± 14.405**	8.000 ± 1.098**	354.100 ± 13.304**	21.490 ± 1.813**	1.516 ± 0.080**
HPC	6.954 ± 1.125**	48.647 ± 6.257**	198.000 ± 13.864 ^{###}	9.890 ± 0.489 ^{###}	444.700 ± 17.650 ^{###}	25.840 ± 0.931 ^{###}	1.025 ± 0.152 ^{###}
VC	7.014 ± 1.589**	52.347 ± 7.657**	192.000 ± 9.019 ^{###}	9.790 ± 0.458 ^{###}	436.900 ± 12.591 ^{###}	25.190 ± 1.790 ^{###}	0.978 ± 0.071 ^{###}
HPC+VC	5.634 ± 1.357 ^{###▲}	29.268 ± 5.698 ^{###▲}	214.300 ± 10.034 ^{###▲}	12.820 ± 0.700 ^{###▲}	526.000 ± 15.144 ^{###▲}	29.370 ± 1.650 ^{###▲}	0.951 ± 0.094 ^{###▲}
罗格列酮	5.347 ± 0.457 ^{###▲}	26.347 ± 2.687 ^{###▲}	214.200 ± 10.570 ^{###▲}	11.770 ± 0.718 ^{###▲}	465.500 ± 14.034 ^{###▲}	28.210 ± 1.063 ^{###▲}	0.863 ± 0.108 ^{###▲}

与模型组比较: ^{###} $P < 0.01$; 与 HPC 组或 VC 组比较: [▲] $P < 0.05$, 下同

^{###} $P < 0.01$ vs model group; [▲] $P < 0.05$ vs HPC or VC group, same as below

0.01)。与模型组比较, VC 组、HPC+VC 组和罗格列酮组各指标均有显著改善 ($P<0.01$), HPC 升高 SOD 活性, 但差异不显著, 对其他指标均有显著改善作用 ($P<0.01$)。与 HPC 组、VC 组比较, HPC+VC 组和罗格列酮组 SOD、GSH-Px、 Na^+ 、 K^+ -ATP 酶、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} -ATP 酶活性显著升高 ($P<0.05$), MDA 水平显著降低 ($P<0.05$)。结果见表 3。

表 3 各组大鼠肝线粒体中各指标检测结果 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Testing results of each index in liver mitochondria of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	SOD/ ($\text{U} \cdot \text{mg}^{-1}$)	GSH-Px/ ($\text{U} \cdot \text{mg}^{-1}$)	Na^+ 、 K^+ -ATP 酶/ ($\text{U} \cdot \text{mg}^{-1}$)	Ca^{2+} 、 Mg^{2+} -ATP 酶/ ($\text{U} \cdot \text{mg}^{-1}$)	MDA/ ($\text{nmol} \cdot \text{g}^{-1}$)
对照	133.700±3.917	322.000±12.858	6.910±0.325	9.910±0.431	1.212±0.066
模型	108.100±8.144**	274.400±19.795**	3.900±0.598**	7.520±0.469**	3.389±0.219**
HPC	118.200±5.514**	301.300±11.206###	4.390±0.318###	8.570±0.581###	1.864±0.118###
VC	112.800±3.293###	285.100±11.628###	4.280±0.394###	8.060±0.403###	2.411±0.110###
HPC+VC	132.400±4.222###▲	347.300±17.134###▲	6.090±0.657###▲	9.920±0.522###▲	1.360±0.906###▲
罗格列酮	128.500±5.276###▲	333.200±12.735###▲	6.020±0.598###▲	9.680±0.555###▲	1.388±0.109###▲

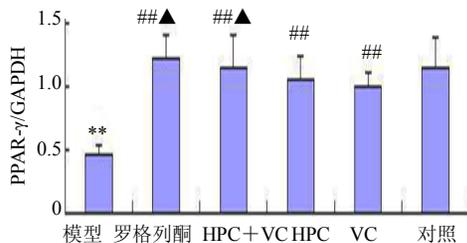
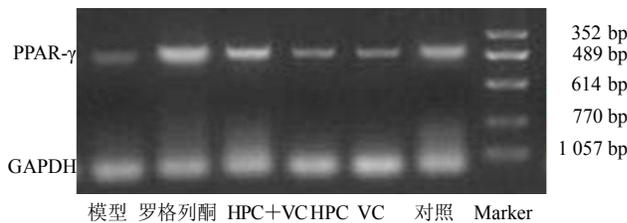


图 1 各组大鼠肝组织 PPAR- γ mRNA 表达 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)
Fig. 1 Expression of PPAR- γ mRNA in live tissue of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

3.5 对肝组织 PPAR- γ 蛋白表达的影响

与对照组比较, 模型组大鼠 PPAR- γ 蛋白表达明显下降 ($P<0.01$); 与模型组比较, HPC 组、VC 组、HPC+VC 组和罗格列酮组 PPAR- γ 蛋白表达均明显升高 ($P<0.01$); HPC+VC 组和罗格列酮组 PPAR- γ 蛋白表达比 HPC 组、VC 组明显升高 ($P<0.05$), 结果见图 2。

4 讨论

肝脏相关疾病是 IR 发展过程中的常见并发症, 其共同病理基础为肝细胞的损伤^[7]。血清 ALT 和

3.4 对肝组织 PPAR- γ mRNA 表达的影响

与对照组比较, 模型组大鼠 PPAR- γ mRNA 表达明显下降 ($P<0.01$); 与模型组比较, HPC 组、VC 组、HPC+VC 组和罗格列酮组 PPAR- γ mRNA 表达均明显升高 ($P<0.01$); 与 HPC 组、VC 组比较, HPC+VC 组和罗格列酮组 PPAR- γ mRNA 表达明显升高 ($P<0.05$)。结果见图 1。

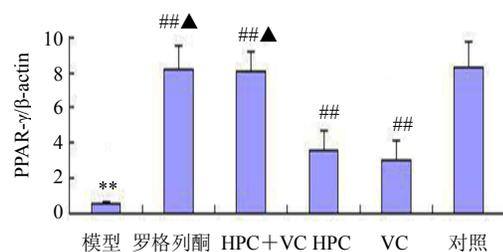
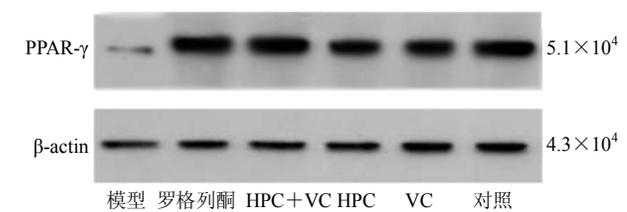


图 2 各组大鼠肝组织 PPAR- γ 蛋白表达 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)
Fig. 2 Protein expression of PPAR- γ in live tissue of rats in each group ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

AST 等的活性均可反映肝细胞的损伤程度, ALT 增高提示肝细胞膜通透性增高并遭到破坏; 在肝实质细胞线粒体中合成的 AST 活性增高表示线粒体受到损伤; ALP 也是肝损伤的测定指标之一, 与胆管的功能有关^[8]。本研究中, 模型组大鼠血清 ALT、AST、ALP 活性均增高, 说明 IR 大鼠均出现了肝损伤。另外大量研究表明氧化应激在肝细胞损伤中起着十分重要的作用^[9]。肝脏氧化还原系统由抗氧化酶类、抗氧化剂及其他酶类构成, 其中 SOD 构成抗氧化第一道防线, 可消除单线态氧; GSH 是有效的巯基抗氧化剂, 可防止血红蛋白和其他辅因子

受到氧化损伤, 减弱氧化应激; CAT、GSH-Px 都可清除 H_2O_2 , 减轻并阻断氧化反应引发的损伤^[10]。线粒体也有自身的一套抗氧化防御系统, 充分保证物质代谢和细胞能量顺利进行, 同时存在于膜上的 ATP 依赖酶 (Na^+ , K^+ -ATP 酶和 Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATP 酶) 的活性大小也是反映细胞能量代谢和功能损伤情况的指标之一。罗格列酮是治疗糖尿病的一种常规药物, 对 PPAR 具有高选择性、强效激动性, 可通过提高靶组织对胰岛素的敏感性而有效降低血糖, 然而贫血、水肿等并发症的存在, 使此药的使用受到一定限制^[11], 因此仍需开发并研制出更为安全的天然药物。PPAR 是一类配体激活的核转录因子超家族成员, 其中 PPAR- γ 可通过磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、瘦素和脂联素等信号转导途径参与糖代谢过程, 增强外周组织对胰岛素的敏感性, 改善 IR 状况^[12]。

IR 大鼠同时摄取 HPC 和 VC, 体内 PPAR- γ mRNA 和蛋白表达增强, PPAR- γ 途径被激活, 肝匀浆中 SOD、CAT、GSH-Px、GSH 活性明显增强, MDA 下降, 肝线粒体中 SOD、GSH-Px、 Na^+ , K^+ -ATP 酶、 Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATP 酶表达明显升高, 肝脏的氧化还原系统被激活, 从而保护肝组织, 改善 IR。HPC+VC 联合应用比 HPC、VC 单独作用活性要强, 同罗格列酮活性相差不大, 说明 HPC 和 VC 可产生联合作用, 改善 IR 肝脏氧化应激, 且由于 HPC 和 VC 均为食物中的营养成分, 无明显副作用, 有一定的开发和研究价值。

综上所述, HPC 和 VC 联合应用改善 IR 肝脏氧化应激作用与 PPAR- γ 途径有关, 但 HPC 和 VC 如何同时作用于受体, PPAR- γ 途径如何抑制 IR 大鼠肝脏氧化应激, 目前尚不清楚, 仍需进一步研究。

参考文献

- [1] Cubbon R M, Mercer B N, Sengupta A, *et al.* Importance of insulin resistance to vascular repair and regeneration [J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 60: 246-263.
- [2] Muthulakshmi S, Saravanan R. Protective effects of azelaic acid against high-fat diet-induced oxidative stress in liver, kidney and heart of C57BL/6J mice [J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 377: 23-33.
- [3] 沈山梅, 金 玺, 房其军, 等. 津力达中药颗粒对胰岛素抵抗大鼠肝脏氧化应激及胰岛素信号通路的影响 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(8): 584-588.
- [4] Taheri R, Connolly B A, Brand M H, *et al.* Underutilized chokeberry accessions are rich sources of anthocyanidins, flavonoids, hydroxycinnamic acids and proanthocyanidins [J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 26(13): 2569-2574.
- [5] Chai W M, Chen C M, Gao Y S, *et al.* Structure analysis of proanthocyanidins isolated from fruit stone of Chinese hawthorn with potent anti-tyrosinase and antioxidant activity [J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(1): 123-129.
- [6] 赵万洲, 陆 茵, 阎新琦, 等. 葡萄籽原花青素抗促癌作用的实验研究 [J]. *中草药*, 2000, 31(12): 917-920.
- [7] Boonloh K, Kukongviriyapan U, Pannangpetch P, *et al.* Rice bran protein hydrolysates prevented interleukin-6 and high glucose-induced insulin resistance in HepG2 cells [J]. *Food Funct*, 2015, 6: 566-573.
- [8] Ishii M, Maeda A, Tani S, *et al.* Palmitate induces insulin resistance in human HepG2 hepatocytes by enhancing ubiquitination and proteasomal degradation of key insulin signaling molecules [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2015, 566: 26-35.
- [9] Turrens J F. Mitochondrial formation of reactive oxygen species [J]. *J Physiol*, 2003, 552(2): 335-344.
- [10] 周 斌, 陶明焯, 程光宇, 等. 姬菇多糖对酒精所致小鼠急性肝损伤的保护作用 [J]. *食品科学*, 2012, 33(23): 323-326.
- [11] 张建梅, 汤志梅, 刘述益, 等. 二甲双胍及罗格列酮对高脂诱导的胰岛素抵抗大鼠肝脏肾脏氧化应激的影响 [J]. *山西医药杂志*, 2012, 41(9): 870-871.
- [12] 陈永熙, 王伟铭, 周 同, 等. PPAR- γ 作用及其相关信号转导途径 [J]. *细胞生物学杂志*, 2006, 8(28): 382-386.