

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.11.005  
文章编号: 1005-8982(2016)011-0024-05

论著

## 胡芦巴碱、五味子油和二甲双胍联合治疗对糖尿病大鼠糖脂代谢和 Neuritin 表达的影响

魏建宏<sup>1</sup>, 乔丽平<sup>2</sup>

(1.山西医科大学汾阳学院,山西 汾阳 032200;2.山西省汾阳医院,山西 汾阳 032200)

**摘要:** **目的** 研究探讨胡芦巴碱、五味子油和二甲双胍联合治疗对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢和海马区 Neuritin 表达的影响。**方法** 采用链脲佐菌素 + 高糖、高脂饲料喂养,建立 2 型糖尿病大鼠模型。糖尿病大鼠分为糖尿病模型组、药物联合治疗和罗格列酮组,每组 11 只大鼠,连续给药 8 周。另取 10 只正常 SD 大鼠作为正常对照组。检测各组大鼠空腹血糖(FBG),糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血清胰岛素(FINS)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、肝糖原和肌糖原水平,实时聚合酶链反应、Western blot 检测分析海马区 Neuritin 表达水平。**结果** 给药 8 周后,糖尿病模型组大鼠 FBG、HbA1c、FINS、TC、TG 升高,胰岛素敏感指数(ISI)、肝糖原和肌糖原水平、海马 Neuritin mRNA 及蛋白表达水平下降,与正常对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。与糖尿病模型组比较,药物联合治疗组和罗格列酮组大鼠 FBG、HbA1c、FINS 水平下降,而 ISI、肝糖原和肌糖原水平、海马 Neuritin mRNA 及蛋白表达水平上升,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );药物联合治疗组与糖尿病模型组比较,TC、TG 下降,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),而与罗格列酮组 TC、TG 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 胡芦巴碱、五味子油和二甲双胍联合治疗能改善糖尿病大鼠糖脂代谢和海马区 Neuritin 表达。

**关键词:** 胡芦巴碱;五味子油;2 型糖尿病;糖脂代谢;海马 Neuritin

**中图分类号:** R587.1

**文献标识码:** A

## Effect of combined treatment of trigonelline, Fructus Schisandrae oil and Metformin on glucose and lipid metabolisms and hippocampal neuritin expression in type 2 diabetic rats

Jian-hong Wei<sup>1</sup>, Li-ping Qiao<sup>2</sup>

(1. Fenyang College of Shanxi Medical University, Fenyang, Shanxi 032200, China;  
2. Shanxi Fenyang Hospital, Fenyang, Shanxi 032200, China)

**Abstract:** **Objective** To observe the effect of trigonelline, Fructus Schisandrae oil and Metformin therapy on neuritin expression in hippocampal area and glucose and lipid metabolisms in rats with type 2 diabetes. **Methods** Type 2 diabetic rat model was established by feeding Streptozotocin plus high-sugar and high-lipid diet. The diabetic rats were divided into diabetic model group, combined drug treatment group and Rosiglitazone group with 11 rats in each group. The rats received continuous treatment for 8 weeks. The normal control group consisted of 10 normal SD rats. FBG, HbA1c, TC, FINS, TG, liver glycogen and muscle glycogen levels were tested. Real-time PCR and Western blot were used to determine neuritin expression level in hippocampus. **Results** Compared with the normal control group, the FBG, HbA1c, FINS, TC and TG levels were increased significantly; the insulin sensitivity index (ISI), liver glycogen and muscle glycogen levels, hippocampal neuritin mRNA and protein expressions were decreased significantly in the diabetic model group after treatment for 8 weeks ( $P < 0.01$ ). Compared with the diabetic model group, the FBG, HbA1c and FINS levels were significantly decreased; but ISI, liver glycogen and muscle glycogen levels, and the expression levels of

hippocampal neuritin mRNA and protein were significantly increased in the combined drug treatment group and Rosiglitazone group ( $P < 0.01$ ). Compared with the diabetic model group, TC and TG decreased significantly in the combined drug treatment group ( $P < 0.01$ ); but there were no significant differences in TC or TG between the diabetic model group and the Rosiglitazone group ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** Combined trigonelline, Fructus Schisandrae oil and Metformin therapy can improve glucose and lipid metabolisms and expression of neuritin in the hippocampus of type 2 diabetic rats.

**Keywords:** trigonelline; Fructus Schisandrae oil; type 2 diabetes; glucose and lipid metabolisms; hippocampal neuritin

随着人们生活水平的提高及饮食结构的改变,糖尿病的患病率呈快速上升趋势,预计 2030 年我国糖尿病患者将达 1.297 亿。2 型糖尿病是由胰岛素抵抗伴胰岛素分泌不足,或伴胰岛素分泌缺陷而导致的一种糖代谢紊乱疾病。糖尿病患者多体型肥胖,常伴有高脂血症,其血脂、血糖控制不好将诱发后期的一系列并发症,如眼、肾、心、骨骼肌、周围和中枢神经等<sup>[1-2]</sup>。胡芦巴碱(Trigonelline)是胡芦巴种子中的主要生物碱之一,可存在于紫茉莉根、南瓜的果实、咖啡豆及马铃薯等植物中,具有降血糖和降血脂的作用<sup>[3]</sup>。五味子是一种药物的果实,能对人体心、肝、脾、肺、肾发挥平衡作用,酸能生津,具益气、生津、止渴之功,故为治疗消渴的常用药<sup>[4]</sup>。二甲双胍能减轻体重,降低胰岛素抵抗,是治疗 2 型糖尿病的常用药物。

糖尿病轴突神经并发症的发病原因之一是神经营养因子产生和支持减少。而 Neuritin 又名可塑性相关候选基因 15,是近年来新发现的一个神经营养因子,是一种与神经可塑性相关的神经营养因子,能促进树突和轴突的生长和突触成熟,调节突触回路的形成<sup>[5]</sup>。其是一条编码糖基磷脂酰肌醇锚定的糖蛋白基因,在神经组织中表达最多,其中以海马齿状回最高,其次为大脑皮层和小脑。Neuritin 作为神经活动和神经营养素共同作用于下游因子,在阻止神经细胞凋亡、促进突触成熟、保护运动神经元等方面发挥作用。

目前在伴有高脂血症的糖尿病患者的防治方面尚无特殊措施,因此,寻找具有调节血脂且对糖尿病及其并发症有预防和治疗作用的天然抗糖尿病药物,已成为国内外研究的一个热点。胡芦巴碱、五味子油等中药在糖尿病患者中的应用研究,有利于促进中药的开发、研究和应用,有助于提高糖尿病患者的生活质量,减少糖尿病及其并发症的发生,为我国乃至全世界众多的糖尿病患者及血糖偏高者提供

一种新的药物,具有良好的社会效益和广阔的临床应用前景。

## 1 材料与方法

### 1.1 2 型糖尿病大鼠模型的建立

SD 大鼠 50 只,由武汉大学动物实验中心提供(周龄 8~9 周,250~280 g,健康,清洁级,许可证号:2003-0004),将动物随机分为 4 组。正常对照组 10 只,正常喂养;其余动物进行高糖、高脂饲料喂养建模,然后随机分为糖尿病模型组、药物联合治疗组、罗格列酮组。建模方法是腹腔注射链脲菌素 35 mg/kg,3 d 后取血测量空腹血糖(fasting blood glucose,FBG),建模成功的指标为空腹血糖  $>16.7$  mmol/L。共建模成功大鼠 34 只。高糖、高脂饲料为标准饲料:白糖:猪油:鸡蛋 = 70:9:12:9。

### 1.2 实验分组及给药

将 33 只糖尿病大鼠随机分为药物联合治疗组(胡芦巴碱 20 mg/kg、五味子油 1.0 mg/kg、二甲双胍 0.5 g/次)、糖尿病模型组、罗格列酮组(罗格列酮  $<4$  mg/kg)。2 个月内对大鼠进行灌胃给药,用生理盐水对正常对照组和糖尿病模型组灌胃。每 15 天测 1 次指标(空腹血糖),称 2 次体重,然后调整药量。

### 1.3 标本采集及处理

2 个月后禁食大鼠,用戊巴比妥钠麻醉,测定血糖,开胸取血,每只大鼠取 10 ml 全血,取脑组织,分离海马,液氮冻存。

### 1.4 实时聚合酶链反应检测海马中 Neuritin mRNA 和蛋白表达

按照 RNAiso Plus 试剂盒(大连宝生生物工程有限公司)说明书提取 RNA,进行逆转录合成 cDNA。按 SYBR 说明书操作配制反应体系,进行实时聚合酶链反应(real-time polymerase chain reaction,Real-time PCR)扩增。对样品重复试验,取平均值。所用扩增引物及基因片段长度见表 1,以 Actan 为内参基因,行定量分析。

采用 Western blot 检测 Neuritin 蛋白。将 30 ~ 60  $\mu$ g 样品放在十二烷基硫酸钠 (sodium dodecyl sulfate, SDS) 聚丙烯酰胺凝胶上电泳,用硝酸纤维素膜进行转印,封闭液封闭。一抗反应,加入用封闭液稀释的一抗 10 ml (抗 Neuritin、Actin 特异性抗体, 1 : 1 000 稀释),漂洗滤膜;二抗反应,用封闭液稀释的辣根过氧化物酶标记的相应抗体稀释浓度为 1 : 2 000, 漂洗滤膜。增强化学发光法 (enhanced chemiluminescence, ECL) 显色,暗室曝光,显影、定影,自来水充分冲洗。用 Mixrotek ScanWizard 5 软件进行电脑扫描、Quantity one 7.0 图像分析软件做灰度分析。

表 1 PCR 引物序列

| 检测基因   | PCR 引物序列                             | 大小 /bp |
|--------|--------------------------------------|--------|
| Neumtm | 正向引物: 5'-GGGGTTCAAAAATCTTATCTG-3'    | 150    |
|        | 反向引物: 5'-GGTCAGGATGTAGCGTGGTGTGCG-3' |        |
| Actin  | 正向引物: 5'-GGAGGATGGTGCCTGTTGCATA-3'   | 150    |
|        | 反向引物: 5'-GACTCATTCTACTACTGGTTGGTG-3' |        |

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,多组间比较用单因素方差分析,两两比较用 LSD 法检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 胡芦巴碱、五味子油和二甲双胍对血糖、血脂及糖化血红蛋白水平的影响

各组大鼠血糖、血脂及糖化血红蛋白水平比较,经重复测量设计方差分析,差异有统计学意义 ( $F = 48.165, 47.515$  和  $68.904, P = 0.000$ )。糖尿病模型组 FBG 水平与正常对照组比较,经 LSD 检验,差异有统计学意义 ( $t = 19.587, P = 0.021$ ),糖尿病模型组 FBG 水平升高。1 和 2 个月后,药物联合治疗组、罗格列酮组 FBG 水平比较,经 LSD 检验,差异有统计学意义 ( $t = 25.632$  和  $31.25, P = 0.012$  和  $0.011$ ),2 个月后药物联合治疗组、罗格列酮组 FBG 水平较 1 个月后降低,随时间延长血糖水平下降明显,罗格列酮组空腹血糖最低。见表 2。

糖尿病模型组总胆固醇 (total cholesterol, TC)、糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c)、三酰甘油 (Triglycerides, TG) 水平与正常对照组比较,经 LSD

检验,差异有统计学意义 ( $t = 27.698, 24.545$  和  $22.417, P = 0.011, 0.009$  和  $0.005$ ),糖尿病模型组 TC、HbA1c、TG 水平较正常对照组升高。药物联合治疗组 TC、HbA1c、TG 水平与糖尿病模型组比较,经 LSD 检验,差异有统计学意义 ( $t = 21.634, 19.375$  和  $17.247, P = 0.023, 0.020$  和  $0.017$ ),药物联合治疗组 TC、HbA1c、TG 水平较糖尿病模型组降低。见表 3。

### 2.2 各组大鼠空腹血清胰岛素水平及肝脏和骨骼肌糖原含量比较

各组大鼠空腹血清胰岛素 (fasting serum insulin, FINS) 水平、肌糖原、胰岛素敏感指数 (insulin resistance index, ISI)、肝糖原比较,经单因素方差分析,差异有统计学意义 ( $F = 35.791, 12.708, 22.458$  和  $10.356, P = 0.000$ )。糖尿病模型组 FINS、肌糖原、ISI、肝糖原与正常对照组比较,经 LSD 检验,差异有统计学意义 ( $t = 15.623, 9.476, 16.324$  和  $28.764, P = 0.018, 0.009, 0.020$  和  $0.029$ ),糖尿病模型组 FINS 较正常对照组升高,而肌糖原、ISI、肝糖原则降低。药物联合治疗组、罗格列酮组的空腹胰岛素、ISI、肝糖原和肌糖原与糖尿病模型组比较,经 LSD 检验,差异有统计学意义 (药物联合治疗组:  $t = 19.231, 16.324,$

表 2 各组大鼠 FBG 水平比较的方差分析结果 (mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别      | 给药前                            | 1 个月后                          | 2 个月后                          |
|---------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 正常对照组   | 5.53 $\pm$ 0.77                | 5.49 $\pm$ 0.94                | 5.48 $\pm$ 0.21                |
| 糖尿病模型组  | 20.96 $\pm$ 5.35 <sup>1)</sup> | 23.67 $\pm$ 1.64               | 22.31 $\pm$ 2.14 <sup>2)</sup> |
| 药物联合治疗组 | 22.73 $\pm$ 3.74 <sup>1)</sup> | 17.56 $\pm$ 1.87 <sup>2)</sup> | 9.83 $\pm$ 1.37 <sup>2)</sup>  |
| 罗格列酮组   | 21.28 $\pm$ 3.57 <sup>1)</sup> | 11.37 $\pm$ 1.41 <sup>2)</sup> | 8.03 $\pm$ 1.07 <sup>2)</sup>  |
| F 值     | 48.165                         | 47.515                         | 68.904                         |
| P 值     | 0.000                          | 0.000                          | 0.000                          |

注:1)与正常对照组比较,  $P < 0.05$ ;2)与糖尿病模型组比较,  $P < 0.05$

表 3 各组大鼠 HbA1c、TC、TG 水平比较的方差分析结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别      | HbA1c/%                          | TC/(mmol/L)                     | TG/(mmol/L)                     |
|---------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 正常对照组   | 14.41 $\pm$ 2.69                 | 1.84 $\pm$ 0.33                 | 0.84 $\pm$ 0.12                 |
| 糖尿病模型组  | 35.15 $\pm$ 6.24 <sup>1)</sup>   | 2.74 $\pm$ 0.48                 | 2.12 $\pm$ 0.10                 |
| 药物联合治疗组 | 23.51 $\pm$ 5.13 <sup>1)2)</sup> | 2.21 $\pm$ 0.54 <sup>1)2)</sup> | 1.13 $\pm$ 0.17 <sup>1)2)</sup> |
| 罗格列酮组   | 19.63 $\pm$ 4.15 <sup>1)2)</sup> | 2.72 $\pm$ 0.63 <sup>1)2)</sup> | 1.99 $\pm$ 0.12 <sup>1)2)</sup> |
| F 值     | 37.791                           | 13.798                          | 21.458                          |
| P 值     | 0.000                            | 0.000                           | 0.000                           |

注:1)与正常对照组比较  $P < 0.05$ ;2)与糖尿病模型组比较,  $P < 0.05$

表 4 各组大鼠血清胰岛素水平及肝脏和骨骼肌糖原含量比较的方差分析结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别      | FINS/(ulU/ml)                | 胰岛素敏感指数                      | 肝糖原/(mg/g)                   | 肌糖原/(mg/g)                  |
|---------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 正常对照组   | 34.48 ± 1.78                 | -5.13 ± 0.07                 | 19.79 ± 1.53                 | 1.70 ± 0.15                 |
| 糖尿病模型组  | 70.01 ± 9.68 <sup>1)</sup>   | -7.38 ± 0.13 <sup>1)</sup>   | 12.17 ± 1.14 <sup>1)</sup>   | 0.90 ± 0.13 <sup>1)</sup>   |
| 罗格列酮组   | 39.12 ± 3.47 <sup>1)2)</sup> | -5.65 ± 0.14 <sup>1)2)</sup> | 19.15 ± 2.43 <sup>1)2)</sup> | 1.63 ± 0.12 <sup>1)2)</sup> |
| 药物联合治疗组 | 40.53 ± 4.95 <sup>1)2)</sup> | -5.98 ± 0.25 <sup>1)2)</sup> | 17.51 ± 1.67 <sup>1)2)</sup> | 1.55 ± 0.16 <sup>1)2)</sup> |
| F 值     | 35.791                       | 12.708                       | 22.458                       | 10.356                      |
| P 值     | 0.000                        | 0.000                        | 0.000                        | 0.000                       |

注:1)与正常对照组比较, $P<0.05$ ;2)与糖尿病模型组比较, $P<0.05$

28.264 和 9.476,  $P=0.013$ 、0.014、0.011 和 0.017;罗格列酮组: $t=19.231$ 、8.654、9.231 和 13.452,  $P=0.013$ 、0.027、0.017 和 0.014), 药物联合治疗组和罗格列酮组的 FINS 较糖尿病模型组降低, 而 ISI 上升, 肝糖原和肌糖原含量也增加, 恢复至接近正常对照组大鼠水平。见表 4。

### 2.3 药物对海马 Neuritin mRNA 和蛋白表达的影响

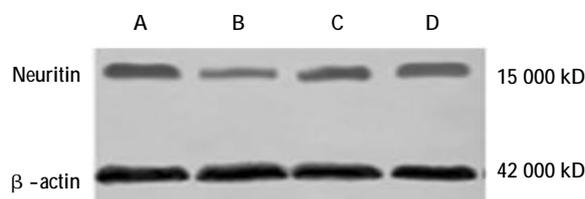
各组大鼠海马 Neuritin mRNA 和蛋白表达比较, 经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ( $F=12.701$  和 10.128,  $P=0.000$ )。糖尿病模型组大鼠海马 Neuritin 蛋白及 mRNA 的表达水平与正常对照组比较, 经 LSD 检验, 差异有统计学意义 ( $t=8.579$  和 9.845,  $P=0.021$  和 0.031), 糖尿病模型组大鼠海马 Neuritin 蛋白及 mRNA 的表达水平较正常对照组降低。药物联合治疗组、罗格列酮组小鼠海马中 Neuritin mRNA 和蛋白表达与糖尿病模型组比较, 经 LSD 检验, 差异有统计学意义 (药物联合组: $t=12.687$  和 14.321,  $P=0.011$  和 0.024; 罗格列酮组: $t=16.745$  和 16.984,  $P=0.022$  和 0.021), 药物联合治疗组、罗格列酮组小鼠海马中 Neuritin mRNA 和蛋白表达较糖尿病模型组增加(见表 5)。采用 Western blot 检测各组海马

表 5 各组大鼠海马 Neuritin mRNA 和蛋白表达比较的方差分析结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别      | Neuritin mRNA             | Neuritin 蛋白                 |
|---------|---------------------------|-----------------------------|
| 正常对照组   | 1.00 ± 0.00               | 0.062 ± 0.002               |
| 糖尿病模型组  | 0.53 ± 0.03 <sup>1)</sup> | 0.033 ± 0.002 <sup>1)</sup> |
| 药物联合治疗组 | 0.97 ± 0.06 <sup>2)</sup> | 0.057 ± 0.002 <sup>2)</sup> |
| 罗格列酮组   | 1.02 ± 0.05 <sup>2)</sup> | 0.063 ± 0.007 <sup>2)</sup> |
| F 值     | 12.701                    | 10.128                      |
| P 值     | 0.000                     | 0.000                       |

注:1)与正常对照组比较, $P<0.01$ ;2)与糖尿病模型组比较, $P<0.01$

Neuritin 蛋白表达水平(见附图)。



A: 正常对照组; B: 糖尿病模型组; C: 药物联合治疗组; D: 罗格列酮组

附图 Western blot 检测海马 Neuritin 蛋白表达水平

## 3 讨论

2 型糖尿病患者常伴有脂代谢紊乱、高血脂, 干扰胰岛素在周围组织中与受体结合, 导致胰岛素生物效应降低, 升高血液中胰岛素水平。胡芦巴碱有降血糖、降低胆固醇、促进神经组织再生、抗癌、镇静等功效, 能改善胰岛素抵抗、保护胰岛  $\beta$  细胞, 具有抗氧化作用<sup>[6-8]</sup>。瘦素是脂肪细胞分泌的肽类激素, 具有调节糖脂代谢的作用, 有研究显示, 五味子油能使糖尿病大鼠瘦素水平、血清游离脂肪酸水平及稳态胰岛素评价指数降低, 改善糖尿病大鼠胰岛素作用, 从而抑制瘦素分泌, 减轻胰岛素抵抗, 减少肝脏葡萄糖的产生<sup>[9]</sup>。

本研究在建模过程中为大鼠注射链脲菌素, 糖尿病模型组动物在饮食和饮水量上比正常对照组动物多, 且空腹血糖、糖化血红蛋白、FINS 均升高, 提示建模成功, 而 TG、TC 升高, 说明大鼠存在糖脂代谢紊乱。阳性对照药选用罗格列酮, 其在调整糖脂代谢过程中发挥作用, 具有降低胆固醇和血糖、促进神经组织再生、抗氧化、镇静等功。实验证实罗格列酮能明显降低糖尿病大鼠血中 FBG、HbA1c 水平, 提高 ISI, 与很多研究结果一致<sup>[10-12]</sup>。与正常大鼠比较, 糖尿病模型组大鼠肝脏和骨骼肌中糖原含量较

低,说明肝脏和骨骼肌中糖原贮存能力受到损伤,而经药物联合治疗后,肝糖原和肌糖原含量提高,可能与药物提高胰岛素敏感性有关。而胡芦巴碱能抑制 FINS 和 ISI 的作用,保护胰岛  $\beta$  细胞。在高血糖水平下,海马受到损伤导致海马神经元数量减少,神经元的凋亡增加,神经元形态变异或功能失常,从而引起相关的功能障碍<sup>[5]</sup>。糖尿病模型成年大鼠海马中 *Neuritin* 的转录及表达蛋白水平较低,与相关文献报道一致<sup>[13-14]</sup>,而罗格列酮能促进 *Neuritin* 在糖尿病大鼠海马中的表达<sup>[15,10]</sup>,提示胡芦巴碱、五味子油、二甲双胍联合治疗可上调 *Neuritin* 转录,促进神经元功能的修复。

胡芦巴碱、五味子油、二甲双胍联合治疗具有降血糖、促进大脑皮层神经元树突和轴突再生、保护中枢神经、改善高脂血症、促进糖脂代谢紊乱的恢复、修复海马损伤的作用。其防治神经病变的机制尚需研究。

#### 参 考 文 献:

- [1] SCULLY T. Diabetes in numbers[J]. *Nature*, 2012, 485: 2-3.
- [2] FUJINO T, LEE W C, NEDIVI E. Regulation of cpg15 by signaling pathways that mediate synaptic plasticity[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2003, 24(3): 538-554.
- [3] NOLAN C J, PETER D, PRENTKI M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management[J]. *Lancet*, 2011, 378(9786): 169-181.
- [4] ZHOU J, CHAN L, ZHOU S. Trigonelline: a plant alkaloid with therapeutic potential for diabetes and nervous system disease[J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19(21): 3523-3531.
- [5] JIANG M J, MO Z X, ZHOU J Y, et al. Effects of trigonelline on glucolipid metabolism and neuritin expression in hippocampus of diabetic rats[J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*, 2013, 57(1): 181-189.
- [6] MARZOUK M, SOLIMAN A M, OMAN T Y, et al. Hypoglycemic and antioxidative effects of fenugreek and termis seeds powder in streptozotocin-diabetic rats[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(4): 559-565.
- [7] CHATURVEDI U, SHRIVASTAVA A, BHADOURIA S, et al. A mechanism based pharmacological evaluation of efficacy of *Trigonella foenum graecum* (fenugreek) seeds in regulation of dyslipidemia and oxidative stress in hyperlipidemic rats[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013, 61(6): DOI: 10.1097/FJC.0b013e31828b7822.
- [8] DESHMUKH V S, MOTGHARE V M, PADWAL S L, et al. Newer drugs in the management of diabetes mellitus[J]. *Int J Basic Clin Pharmacol*, 2013, 2(1): 4-11.
- [9] 赵晓南. 初发 2 型糖尿病行磷酸西格列汀联合二甲双胍治疗的疗效分析[J]. *中国社区医师*, 2015, 6: 25.
- [10] 张秀芳, 杨秀红, 董陆玲. 磷酸西格列汀联合二甲双胍治疗新诊断 2 型糖尿病临床观察[J]. *河北医药*, 2014, 18: 2785-2787.
- [11] 穆杰. 二甲双胍联合吡格列酮及磷酸西格列汀治疗 2 型糖尿病的疗效观察[J]. *医学理论与实践*, 2015, 7: 883-884.
- [12] TINA L. Phosphate west glenn butyl efficacy analysis of metformin in the treatment of type 2 diabetes[J]. *Diabetes in the New World*, 2015(6): 34.
- [13] YOSHINARI O, IGARASHIK. Anti-diabetic effect of trigonelline and nicotinic acid, on KK-Ay mice[J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17(20): 2196-2202.
- [14] YOSHINARI O, SATO H, IGARASHI K. Anti-diabetic effects of pumpkin and its components, trigonelline and nicotinic acid, on Goto-Kakizaki rats[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2009, 73(5): 1033-1041.
- [15] BAKURADZE T, LANG R, HOFINANN T, et al. Antioxidant effectiveness of coffee extracts and selected constituents in cell-free systems and human colon cell lines[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2010, 54(12): 1734-1743.

(童颖丹 编辑)