

## 研究报告

## 葡萄糖耐量因子功能牛奶对糖耐量低减小鼠干预作用的研究

李津<sup>1</sup>,冯前进<sup>1</sup>,宋强<sup>1</sup>,杜道辉<sup>2</sup>

(1.山西中医学院,山西太原 030024; 2.湖北省武汉市黄陂区人民医院,湖北武汉 430300)

**摘要:**目的 观察葡萄糖耐量因子(GTF)功能牛奶对糖耐量低减(IGT)小鼠的干预作用,为研究开发有效干预IGT的保健牛奶提供依据。方法 除空白对照组外,模型对照组、二甲双胍组、富铬酵母组、普通牛奶组和GTF功能牛奶低、中、高剂量组采用D-半乳糖腹腔注射法诱导IGT,造模14 d后,同时灌胃给药42 d,观察空腹血糖、糖负荷后2 h血糖、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数。结果 GTF功能牛奶低、中、高剂量组糖负荷后2 h血糖、空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数与模型对照组相比差异有统计学意义( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ),GTF功能牛奶中、高剂量组甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白与模型对照组相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),GTF功能牛奶中、高剂量组糖负荷后2 h血糖、甘油三酯、总胆固醇与富铬酵母组相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),GTF功能牛奶高剂量组空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数与富铬酵母组相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 GTF功能牛奶可降低IGT小鼠的血糖及血脂水平,改善胰岛素抵抗,且经过奶牛的生物转化作用,其生物活性进一步提高。

**关键词:**葡萄糖耐量因子; 铬; 牛奶; 糖耐量低减; D-半乳糖; 保健食品

中图分类号:R977.1<sup>+</sup>5;O614.61<sup>+</sup>1;TQ467.32 文献标识码:A 文章编号:1004-8456(2013)06-0505-04

### The study of the intervention effect of GTF functional milk on IGT mice

LI Jin, FENG Qian-jin, SONG Qiang, DU Dao-hui

(Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Shanxi Taiyuan 030024, China)

**Abstract: Objective** To observe the intervention effect of GTF functional milk on IGT mice and provides the basis for develop milk to intervent IGT effectively. **Methods** Except for normal control group, IGT mice of model control group, metformin group, chromium-rich yeast group, ordinary milk group, low, medium and high dose of GTF functional milk group were adopted D-galactose by intraperitoneal injection. After 14 days, at the same time the mice were adopted by intragastric administration to observe the fasting blood sugar, 2-hour blood glucose, triglyceride, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, fasting insulin, insulin resistance index 42 days later. **Results** 2-Hour blood glucose, fasting insulin, insulin resistance index of low, medium and high dose of GTF functional milk groups compared with the model control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ). Triglyceride, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol of medium and high dose of GTF functional milk groups compared with the model control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ). 2-Hour blood glucose, triglyceride, total cholesterol, insulin resistance index of medium and high dose of GTF functional milk groups compared with the chromium-rich yeast group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Fasting insulin, insulin resistance index of high dose of GTF functional milk group compared with the chromium-rich yeast group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The GTF functional milk could reduce the levels of blood glucose and blood lipid and improve insulin resistance on IGT mice. After cow's biotransformation, its biological activity could be further improved.

**Key words:** Glucose tolerance factor; chromium; milk; impaired glucose tolerance; D-galactose; health food

在经济发展,人民生活水平不断提高的同时, 2型糖尿病及糖耐量低减(impaired glucose tolerance,

收稿日期:2013-06-23

基金项目:科技部国际科技合作项目(2006DFA32490);山西省科技基础条件平台建设项目(2009091010);

山西省专利推广实施资助项目(131005)

作者简介:李津 女 讲师 研究方向为方药药效物质基础 E-mail:li\_jin2006@126.com

通讯作者:冯前进 男 教授 研究方向为方药药效物质基础 E-mail:xyqj728119@yahoo.com.cn

IGT)患病率也迅速上升。葡萄糖耐量因子(glucose tolerance factor, GTF)是一种以铬为活性中心的多种氨基酸络合物,可有效调节机体的糖、脂代谢,维持机体正常的糖耐量水平,其作用大小与GTF分子中三价铬( $\text{Cr}^{3+}$ )含量有关<sup>[1-2]</sup>。

前期试验中,已对富含葡萄糖耐量因子功能牛奶(以下简称为GTF功能牛奶)的生产工艺进行了研究,通过定时定量地对新西兰荷斯坦奶牛饲喂添加了富铬酵母的精料,充分运用奶牛的生物转化功能,从富铬酵母中转化高活性的GTF。研究表明,牛奶中铬元素的含量与饲料中富铬酵母的添加剂量之间呈高度正相关,且饲喂5~7 d时牛奶的铬含量基本稳定,并对所产牛奶进行紫外光谱分析,在260 nm处均有吸收峰,这与国内外文献报道的GTF紫外吸收峰一致<sup>[3-4]</sup>。本研究旨在进一步观察GTF功能牛奶对IGT小鼠的干预作用,为研究、开发有效干预IGT的保健牛奶提供依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 受试物

GTF功能牛奶奶粉: $\text{Cr}^{3+}$ 含量为8.45 mg/kg,前期试验饲喂富铬酵母大剂量组第7天所挤牛奶,经过滤、消毒后喷雾干燥制备;普通牛奶奶粉: $\text{Cr}^{3+}$ 含量为0.51 mg/kg,饲喂普通饲料的空白对照组第7天所挤牛奶,经过滤、消毒后喷雾干燥制备(均由山西中医学院实验中心提供)。

#### 1.1.2 实验动物

清洁级昆明种小鼠,80只,鼠龄4~5周,体重

18~22 g,雌雄各半[购自山西省中医院实验动物中心,许可证号:SCXK(晋)2010-0002];饲养于山西省中医院实验动物中心实验动物房[许可证号:SYXK(晋)2010-0002],室温20~25℃,湿度50%~70%。

#### 1.1.3 主要仪器与试剂

三诺安稳血糖测试仪(长沙三诺生物传感技术有限公司)、SN-695B型智能放免 $\gamma$ 测量仪(上海核所日环光电仪器有限公司)、CX7全自动生化分析仪(美国BECMAN COULTER)。

富铬酵母( $\text{Cr}^{3+}$ 含量为2 000 mg/kg,湖北宜昌安琪酵母股份有限公司),二甲双胍片(河北天成药业有限公司),D-半乳糖(武汉科瑞生物科技有限公司),胰岛素放射免疫分析药盒(北京东亚免疫技术研究所),甘油三酯(TG)试剂盒、总胆固醇(CHO)试剂盒、低密度脂蛋白(LDL-C)试剂盒、高密度脂蛋白(HDL-C)试剂盒(均购自中生北控生物科技股份有限公司)。

## 1.2 方法

### 1.2.1 试验设计及分组

小鼠适应性喂养10 d后,随机分为正常对照组、模型对照组、二甲双胍组、富铬酵母组、普通牛奶组和GTF功能牛奶低、中、高剂量组,每组10只。参照文献<sup>[5-7]</sup>进行造模,每天腹腔注射D-半乳糖300 mg/kg BW,试验设计和分组见表1。

### 1.2.2 动物处理

按照表1的灌胃剂量计算,用生理盐水将二甲双胍、富铬酵母、普通牛奶奶粉和GTF功能牛奶奶粉配成各试验组相应浓度混悬液(冰箱储存),小鼠处理步骤见表1,腹腔注射和灌胃均每日1次。其

表1 各组小鼠造模及灌胃处理流程

Table 1 The method of mouse models and oral gavage of the experimental group of mice

组别(灌胃剂量)	$\text{Cr}^{3+}$ 水平/ ( $\mu\text{g}/\text{kg BW}$ )	造模及灌胃时间						
		腹腔注射/ (0.4 ml/20 g BW)		灌胃/ (0.4 ml/20 g BW)				
		生理盐水	D-半乳糖	生理盐水	二甲双胍	富铬酵母	普通牛奶	GTF牛奶
正常对照组	—	第1~56天	—	第15~56天	—	—	—	—
模型对照组	—	—	第1~56天	第15~56天	—	—	—	—
二甲双胍组 (每天100 mg/kg BW)	—	—	第1~56天	—	第15~56天	—	—	—
富铬酵母组 (每天0.01 g/kg BW)	20	—	第1~56天	—	—	第15~56天	—	—
普通牛奶组 (每天2.4 g/kg BW)	—	—	第1~56天	—	—	—	第15~56天	—
GTF牛奶低剂量组 (每天1.2 g/kg BW)	10	—	第1~56天	—	—	—	—	第15~56天
GTF牛奶中剂量组 (每天2.4 g/kg BW)	20	—	第1~56天	—	—	—	—	第15~56天
GTF牛奶高剂量组 (每天4.8 g/kg BW)	40	—	第1~56天	—	—	—	—	第15~56天

注:—表示不注射、不灌胃或不进行 $\text{Cr}^{3+}$ 水平换算

中,GTF 功能牛奶低、中、高剂量组每天灌胃剂量分别相当于人体推荐剂量的 5、10、20 倍( $Cr^{3+}$  水平)。

### 1.2.3 指标检测

于末次灌胃后禁食 12 h,剪尾取血,测空腹血糖。各组小鼠均灌胃 2.78 mol/L 葡萄糖溶液 20 ml/kg,2 h 后再次剪尾取血,测糖负荷后 2 h 血糖。依据 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准:糖负荷后 2 h 血糖为 7.8 ~ 11.1 mmol/L 即 IGT 模型<sup>[8]</sup>。测定血糖后第 2 天,各组小鼠空腹 12 h,摘眼球取血,测空腹血糖(用以计算胰岛素抵抗指数),4 000 r/min 离心 15 min 分离血清,-70 °C 储存待测。采用酶法测定甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白,采用放免法测定血清胰岛素,并计算胰岛素抵抗指数,计算公式<sup>[9]</sup>:胰岛素抵抗指数 = 空腹胰岛素( $\mu$ IU/ml)  $\times$  空腹血糖(mmol/L)/22.5。

### 1.3 统计学分析

数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,进行单因素方差分析,以 LSD 方法进行多重比较,用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学处理。

## 2 结果

### 2.1 空腹血糖、糖负荷后 2 h 血糖检测结果

各组空腹血糖差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),说明造模后各组空腹血糖无明显变化。模型对照组糖负荷后 2 h 血糖高于正常对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),且均值  $> 7.8$  mmol/L,达到 IGT 诊断标准,提示造模成功。普通牛奶组糖负荷后 2 h 血糖与模型对照组相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。而二甲双胍组、富铬酵母组和 GTF 功能牛奶低、中、高剂量组糖负荷后 2 h 血糖均低于模型对照组,且差异均有统计学意义( $P < 0.05, P < 0.01$ ),说明二甲双胍组、富铬酵母组和 GTF 功能牛奶低、中、高剂量组对 IGT 小鼠均有降血糖作用。GTF 功能牛奶中、高剂量组糖负荷后 2 h 血糖均低于富铬酵母组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),提示经过奶牛的生物转化

后,GTF 的生物活性进一步提高,且 GTF 功能牛奶随着剂量增加,生物活性也随之增强,见表 2。

表 2 各组小鼠血糖测定值( $\bar{x} \pm s, n = 10, \text{mmol/L}$ )

Table 2 The values of blood glucose of the experimental

组别	group of mice	
	空腹血糖	糖负荷后 2 h 血糖
正常对照组	4.50 $\pm$ 0.23	6.15 $\pm$ 0.51 <sup>a</sup>
模型对照组	4.46 $\pm$ 0.27	8.96 $\pm$ 0.71
二甲双胍组	4.49 $\pm$ 0.15	6.30 $\pm$ 0.36 <sup>a</sup>
富铬酵母组	4.52 $\pm$ 0.21	7.92 $\pm$ 0.48 <sup>b</sup>
普通牛奶组	4.47 $\pm$ 0.12	8.86 $\pm$ 0.63
GTF 牛奶低剂量组	4.42 $\pm$ 0.19	7.61 $\pm$ 0.55 <sup>a</sup>
GTF 牛奶中剂量组	4.49 $\pm$ 0.23	7.05 $\pm$ 0.42 <sup>ac</sup>
GTF 牛奶高剂量组	4.53 $\pm$ 0.29	6.86 $\pm$ 0.53 <sup>ac</sup>

注:a 表示与模型对照组相比, $P < 0.01$ ;b 表示与模型对照组相比, $P < 0.05$ ;c 表示与富铬酵母组相比, $P < 0.01$

### 2.2 血脂水平检测结果

模型对照组的甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白高于正常对照组,高密度脂蛋白均低于正常对照组,且差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),表明模型对照组出现高脂血症。普通牛奶组血脂水平与模型对照组相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。富铬酵母组、GTF 功能牛奶中、高剂量组与模型对照组相比,甘油三酯、总胆固醇降低,高密度脂蛋白升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05, P < 0.01$ )。GTF 功能牛奶中、高剂量组与富铬酵母组相比,甘油三酯、总胆固醇降低,差异有统计学意义( $P < 0.05, P < 0.01$ ),提示经过奶牛的生物转化后,GTF 改善高脂血症的活性进一步提高,且 GTF 功能牛奶的活性随剂量增加而增强,见表 3。

### 2.3 空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数检测结果

模型对照组空腹胰岛素和胰岛素抵抗指数高于正常对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),表明模型对照组胰岛素抵抗增强。普通牛奶组与模型对照组相比,两项指标差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。二甲双胍组、富铬酵母组、GTF 功能牛奶低、中、高剂量组与模型对照组相比,空腹胰

表 3 各组小鼠血脂测定值( $\bar{x} \pm s, n = 10, \text{mmol/L}$ )

Table 3 The values of blood lipid of the experimental group of mice

组别	甘油三酯	总胆固醇	高密度脂蛋白	低密度脂蛋白
正常对照组	0.72 $\pm$ 0.15 <sup>a</sup>	1.87 $\pm$ 0.24 <sup>a</sup>	0.97 $\pm$ 0.23 <sup>a</sup>	1.05 $\pm$ 0.32 <sup>a</sup>
模型对照组	1.46 $\pm$ 0.31	2.76 $\pm$ 0.31	0.58 $\pm$ 0.09	1.48 $\pm$ 0.37
二甲双胍组	0.81 $\pm$ 0.24 <sup>a</sup>	2.02 $\pm$ 0.36 <sup>a</sup>	0.98 $\pm$ 0.18 <sup>a</sup>	1.12 $\pm$ 0.23 <sup>a</sup>
富铬酵母组	1.14 $\pm$ 0.21 <sup>b</sup>	2.41 $\pm$ 0.42 <sup>b</sup>	0.75 $\pm$ 0.16 <sup>b</sup>	1.43 $\pm$ 0.27
普通牛奶组	1.37 $\pm$ 0.32	2.78 $\pm$ 0.43	0.60 $\pm$ 0.21	1.51 $\pm$ 0.35
GTF 牛奶低剂量组	1.26 $\pm$ 0.26	2.32 $\pm$ 0.45 <sup>b</sup>	0.67 $\pm$ 0.13	1.44 $\pm$ 0.21
GTF 牛奶中剂量组	0.93 $\pm$ 0.32 <sup>a,d</sup>	2.17 $\pm$ 0.34 <sup>a,d</sup>	0.83 $\pm$ 0.29 <sup>a</sup>	1.39 $\pm$ 0.22
GTF 牛奶高剂量组	0.86 $\pm$ 0.15 <sup>ac</sup>	2.11 $\pm$ 0.43 <sup>a,d</sup>	0.87 $\pm$ 0.24 <sup>a</sup>	1.42 $\pm$ 0.36

注:a 表示与模型对照组相比, $P < 0.01$ ;b 表示与模型对照组相比, $P < 0.05$ ;c 表示与富铬酵母组相比, $P < 0.01$ ;d 表示与富铬酵母组相比, $P < 0.05$

胰岛素、胰岛素抵抗指数降低,差异有统计学意义 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ),表明二甲双胍组、富铬酵母组、GTF 功能牛奶低、中、高剂量组均可改善胰岛素抵抗。GTF 功能牛奶高剂量组与富铬酵母组相比,空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),提示经过奶牛的生物转化后,GTF 改善胰岛素抵抗的活性进一步提高,证实 GTF 功能牛奶活性随剂量增加而增强,见表 4。

表 4 各组小鼠空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数测定值( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 4 The values of fasting insulin and the insulin resistance index of the experimental group of mice

组别	空腹血糖/ (mmol/L)	空腹胰岛素/ ( $\mu$ IU/ml)	胰岛素抵抗指数
正常对照组	4.53 $\pm$ 0.19	10.88 $\pm$ 3.26 <sup>a</sup>	2.17 $\pm$ 0.62 <sup>a</sup>
模型对照组	4.50 $\pm$ 0.23	21.03 $\pm$ 4.15	4.22 $\pm$ 0.68
二甲双胍组	4.47 $\pm$ 0.18	14.21 $\pm$ 3.56 <sup>a</sup>	2.78 $\pm$ 0.73 <sup>a</sup>
富铬酵母组	4.49 $\pm$ 0.17	19.31 $\pm$ 3.28 <sup>b</sup>	3.79 $\pm$ 0.77 <sup>b</sup>
普通牛奶组	4.51 $\pm$ 0.22	21.45 $\pm$ 3.24	4.29 $\pm$ 0.61
GTF 牛奶低剂量组	4.49 $\pm$ 0.15	19.33 $\pm$ 4.13 <sup>b</sup>	3.81 $\pm$ 0.61 <sup>b</sup>
GTF 牛奶中剂量组	4.52 $\pm$ 0.25	18.21 $\pm$ 3.80 <sup>b</sup>	3.66 $\pm$ 0.79 <sup>b</sup>
GTF 牛奶高剂量组	4.50 $\pm$ 0.24	16.16 $\pm$ 3.19 <sup>bc</sup>	3.04 $\pm$ 0.62 <sup>bc</sup>

注:a 表示与模型对照组相比, $P < 0.01$ ;b 表示与模型对照组相比, $P < 0.05$ ;c 表示与富铬酵母组相比, $P < 0.05$

### 3 讨论

临床研究显示,对 IGT 患者采取积极的干预措施,既可以减少糖尿病的发生,又可以降低心血管疾病的发生率。目前,国内外对 IGT 患者的干预措施主要为药物干预和生活干预。药物干预是一种有效的 IGT 干预方法,其前提是药物本身无毒性,能改善胰岛素抵抗和保护  $\beta$  细胞功能,降低心血管疾病的危险因素,不增加体重,不引起低血糖,可长期安全服用。但多数药物具有副作用,且费用高。因此,简便、经济的生活方式干预是多数 IGT 患者采用的干预方式,但对多数 IGT 患者来讲,实践中常难以坚持,依从性欠佳,因此其长期干预的效果有限,而且对于胰岛素抵抗和  $\beta$  细胞功能缺陷较严重的 IGT 人群,生活方式干预的效果并不理想。因此,探寻有效适用的干预方法是目前研究的主要方向。

IGT 及糖尿病患者的饮食与一般人不同,目前市场上专供这类人群的食品种类较少,且产品多数是以“无糖”概念来主导这类人群的膳食消费,忽视了蛋白质、脂肪等营养物质的摄取。牛奶含有蛋白质、脂肪、碳水化合物,以及矿物质、维生素等多种人体必须的营养素,而且属于低升糖指数食品。但本研究结果表明,普通牛奶对 IGT 小鼠没有干预作用,而 GTF 功能牛奶则不仅具有营养价值,还具有 GTF 调节糖、脂代谢的功能,是针对 IGT 及糖尿病人群的保健食品,解决了这类人群难以坚持生活方式

干预的问题,易于被 IGT 和糖尿病患者所接受。

D-半乳糖是一种生理性营养成分,在正常机体代谢中可转化为葡萄糖,参与葡萄糖代谢,但过量供给会干扰正常糖、脂代谢,还因蛋白质的非酶糖化作用而糖化胰岛素原、胰岛素受体,从而导致胰岛素敏感性降低,而诱发胰岛素抵抗<sup>[10]</sup>。因此,本研究采用腹腔注射 D-半乳糖建立处于胰岛素抵抗状态的 IGT 模型。在研究过程中,除与普通牛奶比较外,还设计二甲双胍组、富铬酵母组做为对照。临床证据表明,二甲双胍可以改善胰岛素抵抗,提高肝脏胰岛素的敏感性<sup>[11]</sup>,GTF 功能牛奶对 IGT 小鼠的干预作用虽不及二甲双胍,但二甲双胍可产生食欲减退,腹部不适或腹痛腹泻等胃肠道反应,而 GTF 功能牛奶尚未发现有不良反应发生。本研究采用添加富铬酵母的精料饲喂奶牛,旨在通过奶牛的生物转化功能,从富铬酵母中转化高活性的 GTF。结果表明,GTF 功能牛奶组与富铬酵母组相比,可降低 IGT 小鼠的血糖及血脂水平,并改善胰岛素抵抗,说明饲料中的铬元素可能经过动物机体消化吸收转化为氨基酸铬而富集在牛奶中,有机铬或 GTF 的生物活性进一步提高。本研究结果还表明,GTF 功能牛奶调节糖、脂代谢的作用机制可能是改善胰岛素抵抗,进而提高胰岛素敏感性,其改善胰岛素抵抗的作用机制将是下一步研究工作的重点。

### 参考文献

- [1] 刘亚明,牛欣,冯前进.葡萄糖耐量因子(GTF)研究概述[J].中国中西医结合肾病杂志,2003,4(6):368-370.
- [2] 付俊鹤,余明华,许武桥,等.铬的生物学功能及富铬酵母的应用[J].微量元素与健康研究,2011,28(1):66-68.
- [3] 郝素娥,金婵,张巨生. La<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 对富铬酵母中铬含量影响的研究[J].哈尔滨工业大学学报,2003,35(6):34-36.
- [4] Zetić V G, Stehlik-Tomas V, Grba S, et al. Chromium uptake by *Saccharomyces cerevisiae* and isolation of glucose tolerance factor from yeast biomass[J]. J Biosci, 2001, 26(2):217-223.
- [5] 王少康,孙桂菊,张建新,等.亚急性衰老动物模型的建立及评价[J].东南大学学报:医学版,2002,21(3):217-220.
- [6] 潘尧铨,肖柳英,韩超,等.葛根等连汤拮抗 D-半乳糖诱导大鼠糖耐量减退作用[J].广东药学,2004,14(1):31-33.
- [7] 程文辉,柳英,潘尧铨.甲福明和水飞蓟素对抗 D-半乳糖诱导大鼠糖耐量减退作用的比较[J].中国中医药现代远程教育,2012,10(11):159-161.
- [8] 赵宝珍,谢晓云,张晓瑞.糖耐量受损大鼠血清脂联素瘦素与冠状动脉病变的关系[J].中国药物与临床,2006,6(6):408-410.
- [9] 周丽斌,杨颖,尚文斌,等.小檗碱改善高脂饮食大鼠的胰岛素抵抗[J].放射免疫学杂志,2005,18(3):198-200.
- [10] 张世平,谭海荣,潘尧铨,等. D-半乳糖所致蛋白质糖基化动物模型的建立[J].基础医学与临床,2006,26(1):31-34.
- [11] LIN H Z, YANG S Q, Chukaree C, et al. Meformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice[J]. Nat Med, 2000, 6(9):998-1003.