

# 水牛初乳粉减轻糖尿病大鼠氧化应激的作用

黄 怡, 李兴芳, 覃小荣, 陈瑞芳, 姜伟伟, 梁自诚, 王士长\*

(广西大学动物科学技术学院, 广西 南宁 530005)

**摘 要:** 目的: 观察水牛初乳粉对 I 型糖尿病大鼠血清抗氧化水平及脏器指数的影响。方法: 采用腹腔注射 65mg/kg bw 链脲佐菌素诱导建立糖尿病大鼠模型, 大鼠随机分为正常组、糖尿病模型组、药物组和水牛初乳组, 正常组和糖尿病模型组灌胃灭菌水, 药物组和水牛初乳组分别灌胃盐酸二甲双胍和水牛初乳粉溶液, 定期检测血糖, 第 31 天采血, 用比浊法检测血清抗氧化指标, 并称取各脏器质量, 计算脏器指数。结果: 水牛初乳能够降低糖尿病初期大鼠的血糖( $P < 0.01$  和  $P < 0.05$ ), 显著提高大鼠血清 SOD 活力( $P < 0.01$ ), 显著降低血清 NO 含量( $P < 0.05$ ), 使胰脏和肺脏指数显著减小( $P < 0.01$  和  $P < 0.05$ )。结论: 水牛初乳粉能够控制 I 型糖尿病初期大鼠的血糖值, 增强机体的抗氧化能力, 减轻氧化应激程度, 并保护胰腺和肺脏。

**关键词:** 水牛初乳粉; I 型糖尿病; 抗氧化作用; 脏器指数

## Attenuation of Oxidative Stress in Diabetes Rats by Water Buffaloes Colostrums Powder

HUANG Yi, LI Xing-fang, QIN Xiao-rong, CHEN Rui-fang, JIANG Wei-wei, LIANG Zi-cheng, WANG Shi-chang\*

(College of Animal Science and Technology, Guangxi University, Nanning 530005, China)

**Abstract:** Effects of water buffaloes colostrums powder (WBCP) on serum anti-oxidative activity and organic indexes in insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) rats were studied. Insulin-dependent diabetes mellitus rats were induced by intraperitoneal injection of STZ with high-dose of 65 mg/kg bw. Rats were randomly assigned to normal group, diabetic model group, medicine group and WBCP group. With intragastric administration, sterilized water were provided to the normal and the diabetic model group, while metformin and WBCP groups were supplied for the medicine group and the WBCP group daily, respectively. Blood sugar level in fasting rats was determined regularly and blood samples were collected on day 31. Serum anti-oxidative activity was determined and internal organs were weighed and organic indexes were calculated. Compared with the diabetic model group, fasting blood sugar level drop at the beginning ( $P < 0.01$  and  $P < 0.05$ ) and serum SOD activity increased ( $P < 0.01$ ), however NO concentration decreased ( $P < 0.05$ ) in the WBCP group. Moreover, pancreas index and lung index decreased ( $P < 0.01$  and  $P < 0.05$ ). In conclusion, WBCP can maintain the fasting blood sugar level at the beginning and oxidative stress is attenuated in IDDM rats with pancreases and lungs being protected.

**Key words:** water buffalo colostrums powder; insulin-dependent diabetes mellitus; anti-oxidation; organic index

中图分类号: R151.4

文献标识码: A

文章编号: 1002-6630(2010)23-0349-04

I 型糖尿病引起机体自由基代谢紊乱, 产生氧化应激, 加剧胰腺损伤, 并引起多器官病理性变化<sup>[1]</sup>。因此, 研究提高糖尿病患者的抗氧化能力, 改善胰岛机能及物质代谢, 具有重要意义。牛初乳含有比常乳更丰富的营养物质和生物活性物质, 具有降低糖尿病患者血糖的作用<sup>[2-3]</sup>。水牛初乳中的胰岛素样生长因子-I(IGF-I)<sup>[4]</sup>, 以及锌、铜、铬和硒的含量都高于荷斯坦牛等常见奶牛品种的初乳, 这些物质与胰岛功能或者机体的抗氧化

能力密切相关<sup>[5-8]</sup>, 表明水牛初乳在保护胰腺和提高机体抗氧化能力方面的潜力不可忽视, 但是到目前为止未见有这方面的研究报道。本实验研究水牛初乳粉(water buffalo colostrums powder, WBCP)对由 STZ 诱导的 I 型糖尿病(insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM)大鼠抗氧化作用的影响以及对内脏器官的保护作用, 为水牛初乳功能性食品的开发和寻找人类糖尿病辅助治疗的新方法提供参考。

收稿日期: 2010-03-26

基金项目: 广西科学研究与技术开发计划项目(桂科转 0718005-5B)

作者简介: 黄怡 (1971—), 女, 讲师, 博士研究生, 研究方向为动物营养与畜产品开发。E-mail: hygx9094@163.com

\* 通信作者: 王士长(1950—), 男, 教授, 博士, 研究方向为营养与食品科学。E-mail: wangshichang20012001@yahoo.com.cn

## 1 材料与方法

### 1.1 材料、试剂与仪器

水牛初乳粉(WBCP): 新鲜水牛初乳由广西雄牛牧业有限责任公司提供, 水牛初乳冻干粉由本实验室加工, 经<sup>60</sup>Co 辐照灭菌, 配制成质量浓度为 100mg/mL 的灌胃液。

Sprague-Dawley(SD)雄性清洁级大鼠, 体质量 180~220g, 由浙江省医学科学院提供, 生产合格证号: SCXK(浙)2008-0033; 大鼠饲养实验在浙江大学实验动物中心完成, 饲养环境合格证号: SYXK(浙)2007-0098。

链脲佐菌素(STZ) Sigma 公司; 柠檬酸和柠檬酸钠(化学纯, 配制成浓度为 0.1mol/L 缓冲液(pH 4.5), 并以此配制体积分数为 1% 的 STZ 注射液)、水合氯醛(化学纯, 配制成体积分数为 10% 的注射液) 中国医药集团上海化学试剂有限公司; 盐酸二甲双胍(metformin, MT, 配制成质量浓度为 12.5mg/mL 的灌胃液) 上海医药(集团)有限公司信谊制药总厂。

强生稳豪型 One Touch Ultra 血糖监测系统 强生(中国)医疗器械有限公司; 强生稳豪型血糖试纸 美国理康公司; 促凝真空采血管 浙江康是医疗器械有限公司; 722N 型可见分光光度计 上海精密科学仪器有限公司。

### 1.2 动物造模和分组

大鼠适应性饲养 1 周后, 过夜禁食 12h, 记录体质量, 腹腔注射 65mg/kg bw 的 STZ 注射液<sup>[9]</sup>, 作为正常组的大鼠(10 只)按同样的剂量注射 0.1mol/L 无菌柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液。72h 后断尾取血检测血糖值, 选择血糖值 > 11.1mmol/L 作为糖尿病成模标准。将造模成功的 30 只大鼠随机分为糖尿病模型组、药物组和水牛初乳组, 每组 10 只, 笼养, 5 只/笼。正常组和模型组每日灌胃饮用灭菌水, 药物组和水牛初乳组分别灌胃 MT 和 WBCP 灌胃液, 2mL/(只·d)。实验期间大鼠自由采食常规饲料和饮水。

### 1.3 考察指标及测定方法

分别于实验第 1、10、17、24、31 天称空腹体质量(前一天过夜禁食), 并剪尾采血, 用 One Touch Ultra 血糖监测系统检测空腹血糖值。实验第 30 天时大鼠

过夜禁食 12h 后, 腹腔注射 0.35mL/100g bw 水合氯醛注射液<sup>[10]</sup>, 待大鼠处于深度麻醉状态后(5min 左右), 无菌打开腹腔, 用有分离胶的促凝真空采血管采集腹主动脉血<sup>[11]</sup>, 4℃ 冰箱静置保存。并完整取出胰脏、肾脏、胸腺、脾脏、心脏、肝脏和肺脏, 用滤纸吸干血迹, 称质量, 肾脏以双侧总质量/2 记录。脏器指数的计算方法: 脏器指数 = 脏器质量 / 体质量。血液样本静置过夜后, 于 4℃、4500r/min 离心 10min, 分离血清, -80℃ 保存。血清超氧化物歧化酶活力(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活力、过氧化氢酶(CAT)活力、总抗氧化能力(T-AOC)、丙二醛含量(MDA)以及一氧化氮(NO)含量由南京建成生物工程研究所检测部检测。检测方法采用比浊法。

### 1.4 数据处理

实验数据用 SPSS16.0 for Windows 软件进行统计, 用 One-Way ANOVA 法进行方差分析, 并用 LSD 法进行多重比较。

## 2 结果与分析

### 2.1 水牛初乳粉对 IDDM 大鼠血糖水平的影响

由表 1 可见, 模型组大鼠的空腹血糖值一直维持在较高的水平。与模型组相比, 灌胃水牛初乳后的第 10 和 17 天, 大鼠的血糖水平显著下降( $P < 0.01$  和  $P < 0.05$ ), 但是对之后其他时间的血糖值影响不大, 表明 WBCP 控制血糖作用不是持久的; 药物组在一定程度上也能够控制血糖水平, 但没有统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.2 水牛初乳粉对 IDDM 大鼠血清抗氧化水平的影响

由表 2 可以看出, 模型组的 SOD、GSH-Px 以及 CAT 活力都低于正常组( $P < 0.01$ ), 而 MDA、NO 含量都比正常组高( $P < 0.01$ ), 表明 IDDM 大鼠有很明显的氧化应激表现。与模型组相比, 水牛初乳组的 SOD、GSH-Px 和 CAT 活力提高, 其中 SOD 活力提高达到极显著水平( $P < 0.01$ ), 而且与正常组差异不显著( $P > 0.05$ )。水牛初乳组的 MDA 和 NO 含量下降, 其中 NO 含量下降到显著水平( $P < 0.05$ )。表明 WBCP 对大鼠的抗氧化作用主要体现在使 IDDM 大鼠血清的 SOD 活力恢复到接近正常水平, 同时减少 NO 的含量。而药物组只有 GSH-

表 1 大鼠的空腹血糖值( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 1 Level of blood sugar in fasting rats ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	空腹血糖/(mmol/L)					
	G <sub>0</sub>	G <sub>1</sub>	G <sub>10</sub>	G <sub>17</sub>	G <sub>24</sub>	G <sub>31</sub>
正常组	4.53 ± 0.29	4.87 ± 0.084	4.08 ± 0.14	4.07 ± 0.27	4.60 ± 0.082	4.15 ± 0.17
模型组	4.78 ± 0.21 <sup>aA</sup>	15.42 ± 2.47 <sup>aA</sup>	23.56 ± 1.73 <sup>aA</sup>	25.00 ± 1.36 <sup>aA</sup>	23.92 ± 1.32 <sup>aA</sup>	23.48 ± 1.39 <sup>aA</sup>
药物组	4.39 ± 0.19 <sup>aA</sup>	17.33 ± 1.73 <sup>aA</sup>	20.70 ± 1.70 <sup>abAB</sup>	19.26 ± 2.19 <sup>abAB</sup>	22.58 ± 1.57 <sup>aA</sup>	22.13 ± 2.03 <sup>aA</sup>
水牛初乳组	4.48 ± 0.11 <sup>aA</sup>	16.03 ± 1.36 <sup>aA</sup>	15.68 ± 1.78 <sup>BC</sup>	16.95 ± 2.62 <sup>bcABC</sup>	21.03 ± 1.52 <sup>aA</sup>	22.97 ± 2.35 <sup>aA</sup>

注: G<sub>0</sub>、G<sub>1</sub>、G<sub>10</sub>、G<sub>17</sub>、G<sub>24</sub>、G<sub>31</sub> 分别为造模前, 实验的第 1、10、17、24、31 天的空腹血糖值; 小写字母为  $\alpha=0.05$  时的比较结果, 大写字母为  $\alpha=0.01$  时的比较结果。同列小写或大写字母不同, 差异显著( $P < 0.05$ )或极显著( $P < 0.01$ )。下同。

表2 大鼠的血清抗氧化水平  
Table 2 Antioxidative activity of rat serum

组别	SOD 活力/(U/mL)	GSH-Px 活力/(U/mL)	CAT 活力/(U/mL)	T-AOC/(U/mL)	MDA 含量/(nmol/mL)	NO 含量/( $\mu$ mol/L)
正常组	182.71 $\pm$ 6.09 <sup>aA</sup>	2563.43 $\pm$ 99.41 <sup>aA</sup>	6.64 $\pm$ 0.11 <sup>aA</sup>	12.37 $\pm$ 0.29 <sup>bB</sup>	5.00 $\pm$ 0.11 <sup>bB</sup>	5.49 $\pm$ 0.49 <sup>cC</sup>
模型组	150.82 $\pm$ 2.95 <sup>bB</sup>	1844.78 $\pm$ 52.98 <sup>bBC</sup>	2.07 $\pm$ 0.02 <sup>bBC</sup>	16.85 $\pm$ 0.86 <sup>aA</sup>	6.27 $\pm$ 0.11 <sup>aA</sup>	10.99 $\pm$ 0.37 <sup>aAB</sup>
药物组	147.91 $\pm$ 2.31 <sup>bB</sup>	2043.58 $\pm$ 56.83 <sup>bB</sup>	1.81 $\pm$ 0.08 <sup>cC</sup>	18.14 $\pm$ 0.43 <sup>aA</sup>	6.08 $\pm$ 0.26 <sup>aA</sup>	10.16 $\pm$ 0.30 <sup>abAB</sup>
水牛初乳组	170.59 $\pm$ 5.95 <sup>aA</sup>	1934.33 $\pm$ 41.39 <sup>bcBC</sup>	2.17 $\pm$ 0.08 <sup>bB</sup>	16.99 $\pm$ 0.24 <sup>aA</sup>	6.17 $\pm$ 0.15 <sup>aA</sup>	9.23 $\pm$ 0.59 <sup>bB</sup>

表3 大鼠的脏器指数  
Table 3 Organic indexes of rats

组别	脏器指数/(mg/g)						
	胸腺	脾脏	胰腺	肾脏	肺脏	心脏	肝脏
正常组	1.44 $\pm$ 0.04 <sup>aA</sup>	2.54 $\pm$ 0.04 <sup>a</sup>	3.81 $\pm$ 0.26 <sup>cC</sup>	3.73 $\pm$ 0.10 <sup>cC</sup>	3.98 $\pm$ 0.10 <sup>cC</sup>	3.41 $\pm$ 0.11 <sup>bB</sup>	32.57 $\pm$ 0.93 <sup>bB</sup>
模型组	0.54 $\pm$ 0.04 <sup>bB</sup>	2.37 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>	6.98 $\pm$ 0.36 <sup>aA</sup>	7.37 $\pm$ 0.22 <sup>abA</sup>	5.49 $\pm$ 0.24 <sup>aAB</sup>	3.70 $\pm$ 0.10 <sup>aAB</sup>	47.83 $\pm$ 2.21 <sup>aA</sup>
药物组	0.67 $\pm$ 0.06 <sup>bB</sup>	2.50 $\pm$ 0.08 <sup>a</sup>	6.12 $\pm$ 0.37 <sup>aAB</sup>	7.67 $\pm$ 0.27 <sup>aA</sup>	5.63 $\pm$ 0.19 <sup>aA</sup>	3.86 $\pm$ 0.08 <sup>aA</sup>	51.63 $\pm$ 1.71 <sup>aA</sup>
水牛初乳组	0.63 $\pm$ 0.04 <sup>bB</sup>	2.29 $\pm$ 0.08 <sup>a</sup>	5.16 $\pm$ 0.33 <sup>bBC</sup>	6.77 $\pm$ 0.27 <sup>abB</sup>	4.88 $\pm$ 0.14 <sup>bB</sup>	3.72 $\pm$ 0.05 <sup>aAB</sup>	48.99 $\pm$ 0.91 <sup>aA</sup>

Px 活力有显著的增加( $P < 0.05$ ),但是CAT活力却显著下降( $P < 0.05$ ),对其他指标影响不大。说明MT一方面通过提高GSH-Px活力来减轻大鼠的氧化应激反应,而另一方面却抑制了CAT的活力,对大鼠的抗氧化性能产生不利的影响。模型组、药物组以及水牛初乳组的T-AOC都显著高于正常组( $P < 0.01$ ),且药物组和水牛初乳组较模型组稍高( $P > 0.05$ )。表明IDDM大鼠能够发挥自身的总抗氧化能力(包括酶与非酶系统)来抵抗氧化应激的侵害,而MT和WBCP对总抗氧化能力的提高可能有促进的作用。

### 2.3 水牛初乳粉对IDDM大鼠脏器指数的影响

由表3可知,模型组大鼠的胸腺和脾脏指数都低于正常组,而胰腺、肾脏、心脏、肝脏及肺脏指数都比正常组的大,除脾脏外都有显著差异( $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$ ),表明IDDM大鼠的这几种脏器都有不同程度的病理性变化。与模型组相比,MT对脏器指数影响都不显著( $P > 0.05$ ),而水牛初乳组大鼠胰腺指数下降达到极显著水平( $P < 0.01$ ),肺脏指数下降达到显著水平( $P < 0.05$ ),对其他脏器指数影响不明显( $P > 0.05$ )。表明WBCP主要对IDDM大鼠的胰腺和肺脏起到保护作用。

## 3 讨论

和丁红等<sup>[3]</sup>研究结果不同的是,本次实验发现,连续灌胃水牛初乳只能够控制糖尿病初期(17d以内)大鼠的血糖上升,延长灌胃时间(至31d)对血糖上升没有持续的影响。水牛初乳调节血糖的作用机制值得进一步的研究。单独使用盐酸二甲双胍没有控制IDDM大鼠血糖的作用,这与Lund等<sup>[12]</sup>报道的结果相似。盐酸二甲双胍与其他药物(如胰岛素等)联合使用,才能够有效地控制

I型糖尿病的血糖<sup>[13]</sup>。

I型糖尿病一方面因葡萄糖和糖基化蛋白质自动氧化而产生大量自由基攻击正常的细胞,另一方面机体内的抗氧化酶活性下降,清除自由基的能力减弱,促使机体产生明显的氧化应激,使胰岛 $\beta$ 细胞功能损伤加剧,并牵连多器官的损伤<sup>[1,14]</sup>。因此,氧化应激被认为是糖尿病各种并发症发病的共同途径<sup>[15]</sup>。抗氧化酶SOD是机体抗氧化防御系统中的重要组成部分,主要作用是清除超氧阴离子自由基( $O_2^{\cdot-}$ )。血液和组织中SOD活性的检测可以反映机体清除自由基的能力。另外,NO本身就是一种氧化剂,高血糖引起体内的NO升高,且NO能够迅速与超氧化物结合形成更强的氧化剂——过氧亚硝酸盐( $ONOO^-$ ),破坏机体抗氧化系统的平衡,这可能是其胰岛细胞病理损伤的原因之一<sup>[16-17]</sup>。因此,血清中的NO含量可以说明机体的氧化应激状态。WBCP极显著提高IDDM大鼠血清的SOD活力( $P < 0.01$ ),能够恢复至接近正常水平,同时显著减少血清NO的含量( $P < 0.05$ ),说明WBCP能够提高IDDM大鼠机体的抗氧化能力,减轻其氧化应激程度。

脏器指数是衡量内脏器官生理水平的重要指标,无论是增大或减小都表明脏器发生了病理变化:脏器指数变大表明内脏器官有充血、水肿、增生、肥大等病理变化,而脏器指数下降则反映内脏器官萎缩、退行性等变化<sup>[18]</sup>。WBCP显著减小造模后大鼠的胰腺指数( $P < 0.01$ )和肺脏指数( $P < 0.05$ ),表明WBCP对IDDM大鼠的胰腺和肺脏有显著的保护作用。

本次实验结果与丁红等<sup>[19]</sup>研究结果不一致,可能与初乳来源不同有关。IGF-I、锌、铬和硒对恢复糖尿病患者胰岛和抗氧化防御系统的正常功能有重要作用<sup>[20-23]</sup>,这些物质在水牛初乳中的含量都很高,这可能是WBCP

增强 IDDM 大鼠抗氧化能力的主要因素。WBCP 能够有效地控制 IDDM 初期大鼠的血糖,减轻内脏器官的损伤,保护胰腺和肺脏,可能与其缓解大鼠的氧化应激水平并减少 NO 的产生有直接关系。长期服用 WBCP 的作用效果,以及 WBCP 对 IDDM 大鼠体内物质代谢和对胰岛细胞在发生水平上的影响,还有待于深入研究。

#### 参考文献:

- [1] MARITIM A C, SANDERS R A, WATKINS J B. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review[J]. *J Biochem Molecular Toxicology*, 2003, 17(1): 24-38.
- [2] 俞茂华,方京冲,史虹莉,等.牛初乳制剂降血糖作用及其机制探讨[J]. *上海医科大学学报*, 1994, 21(3): 220-223.
- [3] 丁红,王颜,于亚鹭,等.牛初乳粉对实验性糖尿病的作用[J]. *卫生研究*, 2006, 35(5): 579-580.
- [4] 陈瑞芳,王士长,李兴芳,等.水牛初乳中免疫因子和生长因子质量浓度的研究[J]. *中国乳品工业*, 2010, 38(3): 19-21.
- [5] RANKE M B. Insulin-like growth factor-I treatment of growth disorders, diabetes mellitus and insulin resistance[J]. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2005, 16(4): 190-197.
- [6] MOUSTAFA S A. Zinc might protect oxidative changes in the retina and pancreas at the early stage of diabetic rats[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2004, 201(2): 149-155.
- [7] 陈巧,刘颖,蒋宝泉,等.富铬复合营养酸奶对糖尿病模型大鼠胰岛结构及功能的保护作用[J]. *食品科学*, 2008, 29(12): 668-671.
- [8] SHENG Xiqun, HUANG Kaixun, Xu Huibi. Influence of alloxan-induced diabetes and selenite treatment on blood glucose and glutathione levels in mice[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2005, 18(3): 261-267.
- [9] 潘琳.实验性糖尿病病理图谱[M].北京:科学出版社,2007: 16-17.
- [10] 车兆义,邹悦,宋清斌.大鼠实验中几种常用的采血方法探讨[J]. *局解手术学杂志*, 2008, 17(2): 84-85.
- [11] 李学娟,刘政.大鼠小鼠腹主动脉穿刺采血法[J]. *上海实验动物科学*, 1995, 15(4): 232.
- [12] LUND S S, TARNOW L, ASTRUP A S, et al. Effect of adjunct metformin treatment in patients with type-I diabetes and persistent inadequate glycaemic control: a randomized study[J]. *Plos One*, 2008, 3(10): 1-12.
- [13] HAMILTON J, CUMMINGS E, ZDRAVKOVIC V, et al. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type I diabetes and insulin resistance [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(1): 138-143.
- [14] 朱宜莲,杨钢.胰岛功能低下:糖尿病内分泌生理与病理生理学[M].天津:天津科学技术出版社,1996: 438-460.
- [15] SHIH C C, WU Yuewen, LIN Wenchuan. Antihyperglycaemic and antioxidant properties of *Anoectochilus formosanus* in diabetic rats[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2002, 29(8): 684-688.
- [16] STØRLING J, BINZER J, ANDERSSON A K, et al. Nitric oxide contributes to cytokine-induced apoptosis in pancreatic beta cells via potentiation of JNK activity and inhibition of Akt[J]. *Diabetologia*, 2005, 48(10): 2039-2050.
- [17] 吴蕴棠,车素萍,孙忠,等.糖尿病大鼠血清一氧化氮及其抗氧化功能的变化[J]. *天津医科大学学报*, 2005, 11(1): 11-14.
- [18] 向丽华,陈燕萍,张智,等.24 味有毒中药长期毒性实验对大鼠脏器指数的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2006, 12(1): 35-37.
- [19] 丁红,张月明,张丹凤,等.牛初乳粉预防大鼠高血糖的实验研究[J]. *营养学报*, 2004, 26(2): 148-151.
- [20] van SICKLE B J, SIMMONS J, HALL R, et al. Increased circulating il-8 is associated with reduced igf-1 and related to poor metabolic control in adolescents with type I diabetes mellitus[J]. *Cytokine*, 2009, 48(3): 290-294.
- [21] CAHUANA G M, TEJEDO J R, HMADCHA A, et al. Nitric oxide mediates the survival action of IGF-1 and insulin in pancreatic  $\beta$  cells [J]. *Cellular Signalling*, 2008, 20(2): 301-310.
- [22] 吴蕴棠,车素萍,孙忠,等.锌、硒、铬对糖尿病大鼠糖、脂代谢调节作用[J]. *中国公共卫生*, 2004, 20(9): 1083-1085.
- [23] 甘振威,张娅婕,刘华锋,等.锌和铬对糖尿病小鼠的降血糖及抗氧化作用[J]. *吉林大学学报:医学版*, 2006, 3(3): 410-412.