

论著·临床研究

葡萄籽提取物原花青素对 2 型糖尿病人群血糖、血脂影响的干预研究^{*}

刘 灵^{1,2}, 余 利¹, 周 敏¹, 秦 玉¹, 糜漫天^{1△}

(1. 陆军军医大学(第三军医大学)军事预防医学系营养与食品安全研究中心/重庆市营养与食品安全重点实验室/重庆市医学营养研究中心, 重庆 400038;

2. 陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院预防保健科, 重庆 400038)

摘要:目的 研究葡萄籽提取物原花青素(GSPE)对 2 型糖尿病患者血糖、血脂等相关指标的影响,并探讨相关作用机制。方法 将新诊断且 3 个月内未接受注射胰岛素及服用降糖药等糖尿病相关治疗的 2 型糖尿病患者 34 例纳入研究,采用随机双盲的方式分为 GSPE 组和对照组,各 17 例。GSPE 组给予口服 GSPE 干预,对照组给予口服安慰剂,在干预前和连续干预 12 周后,测定患者糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素水平(FINS)、空腹血糖(FBG)水平、餐后 2 小时血糖(PBG)及总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的水平,同步计算评价胰岛素耐受的体内稳态模型(HOMA-IR)指数并同步监测患者肝功能、肾功能及血常规指标变化情况。结果 连续干预 12 周后,GSPE 组的 FBG、HbA1c、FINS、HOMA-IR 指数、TC 和 LDL-C 水平较干预前明显降低,干预前后的水平变化与对照组比较差异有统计学差异($P < 0.05$)。干预前后 GSPE 组患者的肝功能、肾功能及血常规指标水平变化与对照组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 GSPE 对 2 型糖尿病患者有明显的降低血糖和改善血脂的作用,有利于改善糖尿病症状,且机体无肝功能、肾功能及造血功能相关的不良反应,其作用机制可能与其能抗氧化应激能力、缓解血清胰岛素抵抗水平、修复损伤的 β 细胞、调节 β 细胞的增殖和凋亡、抑制 LDL-C 氧化修饰、调节糖脂代谢作用有关。

关键词:葡萄籽提取物原花青素; 2 型糖尿病; 血糖; 血脂

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.15.013

中图法分类号:R151.3; R589.2; R977.6

文章编号:1673-4130(2019)15-1844-06

文献标识码:A

Intervention study on that effect of grape seed extract proanthocyanidins on blood glucose and blood lipid in the patients with type 2 diabetes mellitus^{*}

LIU Ling^{1,2}, YU Li¹, ZHOU Min¹, QIN Yu¹, MI Mantian^{1△}

(1. Research Center for Nutrition and Food Safety/Chongqing Key Laboratory of Nutrition and Food Safety/Chongqing Medical Center of Nutrition, Faculty of Military Preventive Medicine, Army Medical University(Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China;

2. Department of Prevention and Health care, First Affiliated Hospital, Army Medical University(Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China))

Abstract: Objective To study the effect of grape seed extract procyanidins on blood sugar, blood lipid and other related indicators in type 2 diabetes mellitus patients, and to explore the related mechanism. **Methods** Thirty-four patients with type 2 diabetes who were newly diagnosed and did not receive insulin injection or hypoglycemic drugs within 3 months were selected as the study subjects. They were randomly divided into grape seed extract procyanidins group(GSPE group) and control group in a double-blind manner, with 17 cases in each group. The grape seed extract procyanidins group was given oral intervention with grape seed extract procyanidins, and the control group was given oral placebo. Before and after 12 weeks of continuous intervention, the levels of glycosylated hemoglobin(HbA1c), fasting insulin(FINS), fasting blood glucose(FBG), 2-hour postprandial blood glucose(PBG), total cholesterol(TC), triglyceride(TG), high density lipoprotein cholesterol(HDL-C) and low density lipoprotein cholesterol(LDL-C) were measured. The HOMA-IR index was calculated and the changes of liver function, renal function and blood routine indexes were monitored simultaneous-

^{*} 基金项目:汤臣倍健营养科学研究基金(TY-20140101)。

作者简介:刘灵,女,主治医师,主要从事营养与代谢疾病的相关研究。△ 通信作者, E-mail: mimt@ sina. com。

本文引用格式:刘灵,余利,周敏,等.葡萄籽提取物原花青素对 2 型糖尿病人群血糖、血脂影响的干预研究[J].国际检验医学杂志,2019,40(15):1844-1849.

ly. **Results** After 12 weeks of continuous intervention, the levels of FBG, HbA1c, FINS, HOMA-IR index, TC and LDL-C in the GSPE group were significantly lower than those before the intervention, The level changes before and after intervention were significantly different from those of the control group ($P < 0.05$). There were no statistically significant changes in liver function, renal function and blood routine indicators in the GSPE group compared with the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** Grape seed extract procyanide has the effect of reducing blood sugar and improving blood fat for type 2 diabetics, which is good for diabetes, and the adverse reactions associated with the body without liver function, kidney function, and the function of the function, it may be associated with the ability to resist oxidative stress, to reduce serum insulin resistance, to repair the damage of beta cells, to regulate the proliferation and apoptosis of the beta cells, to suppress the effects of LDL-C, to regulate the metabolism of sugar fat.

Key words: grape seed proanthocyanidins extract; type 2 diabetes mellitus; fasting blood glucose; blood lipid

糖尿病是一种因胰岛素分泌不足、胰岛素抵抗或胰岛素作用降低导致的慢性代谢性疾病。糖尿病的高血糖水平危害多种组织,使器官发生功能障碍,导致患者生活质量下降、生存时间缩短、病死率增加。糖尿病以胰岛素抵抗为特征,2 型糖尿病占糖尿病患者的比例高达 90% 以上^[1]。目前临床上治疗糖尿病的药物主要是化学合成药及胰岛素,通过降低血糖水平进而改善患者的症状和减轻机体的病理变化,但长期服用可能会出现肝肾功能损伤、胃肠道不适等不良反应^[2]。因此,研发安全有效的降糖药物具有重要意义。

有些植物的天然活性成分对降血糖及防治糖尿病及其并发症有一定辅助效果,可以作为安全有效的天然降糖药物,为防治 2 型糖尿病提供了新的途径^[3-4]。原花青素是多酚类植物化学物,在结构上是由不同数量的儿茶素、表儿茶素或没食子酸缩合而成,广泛存在于各种植物的核、皮或种子中,如葡萄籽、黑枸杞、银杏叶等植物中,其中葡萄籽中原花青素含量最为丰富^[5]。近年来研究发现,原花青素具有降血糖、降血脂等多种药理活性及抗氧化、消炎、抗肿瘤和保护心血管的功能等^[6]。

本研究将通过分析新诊断且尚未采取糖尿病相关治疗措施的 2 型糖尿病患者在服用葡萄籽提取物原花青素(GSPE)胶囊前后的血糖、血脂水平及相关指标的变化,以确定 GSPE 对糖尿病患者血糖、血脂水平及相关血液生化指标的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 在 2016 年 8—11 月在陆军军医大学第一附属医院体检中心体检人员中招募研究对象。纳入标准:根据 2010 年美国糖尿病协会糖尿病诊断标准确诊的 2 型糖尿病患者^[7];18~65 岁的重庆市常住居民,无严重心血管疾病和肿瘤病史;近期新诊断 2 型糖尿病患者且 3 个月内未接受注射胰岛素及服用降糖药等糖尿病相关治疗。排除标准:甲亢和恶性肿瘤患者;有严重糖尿病并发症的患者;严重慢性疾病的患者;严重低血糖者。本研究已通过陆军军医大学

医学伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。采用随机双盲对照试验方法,研究对象随机分为 GSPE 组和对照组,每组 17 人,分别给予原花青素干预剂量为 378 mg/d。干预周期 12 周,在干预前和干预 12 周分别检测患者空腹血糖血脂相关指标。要求纳入研究者在干预期间保持饮食习惯和生活方式不变。GSPE 组与对照组分别有 15 名和 16 名研究对象完成了试验,失访 3 人,失访率 8.8%,小于 20%。胶囊服用依从性良好。GSPE 组平均年龄为(56.57±7.69)岁,对照组平均年龄为(54.06±9.52)岁,两组年龄差异物无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

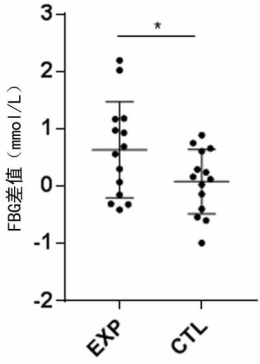
1.2.1 干预方法 受试胶囊为葡萄籽提取物,其中原花青素含量为 189 mg/粒,其余成分为玉米淀粉;对照胶囊成分为玉米淀粉。受试胶囊及对照胶囊均由汤臣倍健有限公司监制并提供。GSPE 组研究对象服用受试胶囊,2 粒/天,早晚餐后各服 1 粒;对照组服用对照胶囊,服用方法同受试组。

1.2.2 研究指标 采集研究对象空腹静脉血,监测研究对象的血糖、血脂水平,并同步监测肝功能、肾功能、血常规指标,并同步计算评价胰岛素耐受的体内稳态模型(HOMA-IR)指数,用于评价个体胰岛素抵抗水平。血糖相关指标包括:糖化血红蛋白(HbA1c)、血清空腹胰岛素水平(FINS)、空腹血糖(FBG)、餐后 2 小时血糖(PBG)。血脂指标包括:总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。

1.3 统计学处理 根据两组样本均数比较的公式计算,以空腹血糖作为估算参数, α 和 β 分别取 0.05 和 0.80,GSPE 组空腹血糖降低 0.6 mmol/L,对照组空腹血糖降低 0.05 mmol/L,标准差为 0.5 mmol/L,计算样本量至少为 15 人/组,考虑到 10% 的失访率,计算样本量至少为 17 人/组。采用 Excel 建立数据库,Graphpad prism 软件进行数据分析,数据以 $\bar{x} \pm ss$ 表示,干预前后两组间均数比较采用独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 有统计学意义。

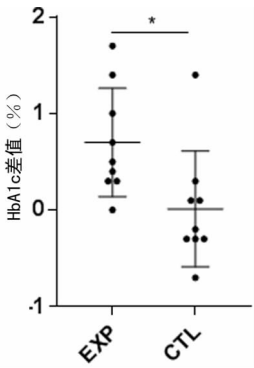
2 结 果

2.1 GSPE 对血糖水平的影响 两组患者 FBG、FINS、HOMA-IR、PBG、HbA1c 干预前比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。对照组血糖水平指标干预前后比较差异无统计学意义($P>0.05$)。GSPE 组干预后空腹血糖(FBG)平均降低 0.64 mmol/L,水平的变化与对照组比较差异有统计学意义($P=0.048<0.05$);HbA1c 平均降低 0.63%,水平的变化与对照组比较差异有统计学意义($P=0.044<0.05$);GSPE 组 FINS、HOMA-IR 呈下降趋势,水平的变化与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见图 1~4。其余指标变化差异无统计学意义($P>0.05$)。



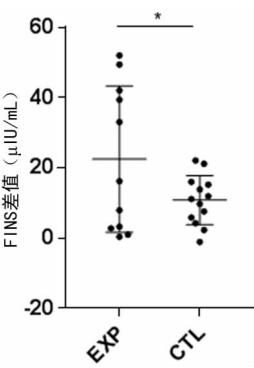
注:与对照组比较,* $P<0.05$;EXP 表示 GSPE 组;CTL 表示对照组

图 1 GSPE 干预前后 FBG 水平变化的比较



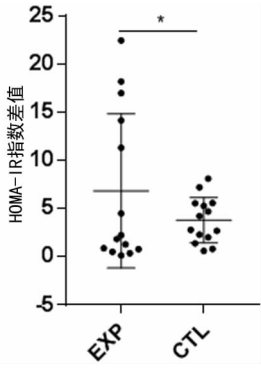
注:与对照组比较,* $P<0.05$;EXP 表示 GSPE 组;CTL 表示对照组

图 2 GSPE 干预前后 HbA1c 水平变化的比较



注:与对照组比较,* $P<0.05$;EXP 表示 GSPE 组;CTL 表示对照组

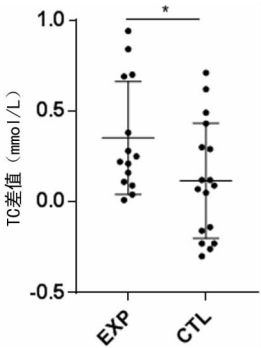
图 3 GSPE 干预前后 FINS 水平变化的比较



注:与对照组比较,* $P<0.05$;EXP 表示 GSPE 组;CTL 表示对照组

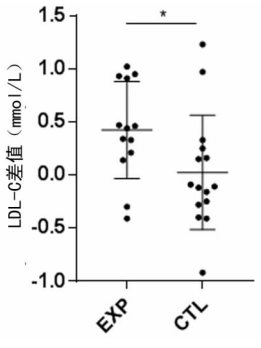
图 4 GSPE 干预前后 HOMA-IR 指数水平变化的比较

2.2 GSPE 对血脂水平的影响 两组患者血脂水平指标 TC、TG、LDL-C、HDL-C 干预前比较差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组血脂水平指标干预前后比较差异无统计学意义($P>0.05$)。GSPE 组研究对象干预后的总胆固醇(TC)降低 0.42 mmol/L,水平变化与对照组比较差异有统计学意义($P=0.046<0.05$);低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)较干预前降低 0.35 mmol/L,水平变化与对照组比较差异有统计学意义($P=0.047<0.05$),见图 5~6。其余指标变化差异无统计学意义($P>0.05$)。



注:与对照组比较,* $P<0.05$;EXP 表示 GSPE 组;CTL 表示对照组

图 5 GSPE 干预前后 TC 水平变化的比较



注:与对照组比较,* $P<0.05$;EXP 表示 GSPE 组;CTL 表示对照组

图 6 GSPE 干预前后 LDL-C 水平变化的比较

2.3 GSPE 对肝功能、肾功能的影响 GSPE 组与对照组干预前后、GSPE 组与对照组之间,各项肝功能、肾功能相关指标差异均无统计学意义($P>0.05$),见

表 1。对照组干预前后、GSPE 组与对照组之间,各项血常规指标差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.4 GSPE 对血常规检查结果的影响 GSPE 组与

表 1 GSPE 干预前后肝功能、肾功能指标的影响($\bar{x}\pm s$)

指标	干预前		干预后	
	GSPE 组	对照组	GSPE 组	对照组
GGT(IU/L)	37.69±22.78	40.79±22.50	40.54±27.35	45.21±35.42
ALT(IU/L)	29.35±15.23	33.18±21.03	27.14±10.17	31.76±19.54
AST(IU/L)	26.50±8.12	26.12±7.26	25.14±5.65	24.12±6.44
ALP(IU/L)	97.93±39.68	95.17±25.36	94.43±26.08	90.94±24.35
TP(g/L)	75.81±5.70	74.51±4.44	73.35±2.73	74.69±3.54
G(g/L)	29.30±4.86	28.52±2.37	27.62±2.46	28.78±2.83
Alb(g/L)	46.95±1.40	45.99±2.45	45.75±1.14	45.91±1.65
A/G	1.65±0.23	1.62±0.09	1.67±0.15	1.61±1.16
Cr(μ mol/L)	72.74±13.27	69.20±14.44	74.56±16.44	74.07±17.45
UN(mmol/L)	5.24±1.31	5.22±1.23	5.56±1.52	5.12±1.13
UA(μ mol/L)	322.38±75.98	370.20±89.76	339.90±88.19	359.00±113.96

注:GGT 为谷酰转肽酶;ALT 为谷丙转氨酶;AST 为谷草转氨酶;ALP 为碱性磷酸酶;TP 为总蛋白;G 为球蛋白;Alb 为清蛋白;A/G 为白球比值;Cr 为肌酐;UN 为尿素;UA 为尿酸

表 2 GSPE 干预前后血常规指标的影响($\bar{x}\pm s$)

指标	干预前		干预后	
	GSPE 组	对照组	GSPE 组	对照组
WBC(10^9 /L)	6.64±2.00	6.68±1.47	7.07±1.42	6.39±1.68
MON# (10^9 /L)	0.34±0.14	0.38±0.14	0.37±0.14	0.36±0.13
RBC(10^{12} /L)	5.11±0.67	5.02±0.45	4.94±0.65	4.89±0.56
HCT(%)	44.19±3.36	44.52±3.43	42.80±4.95	43.21±4.13
LYMPH(10^9 /L)	2.26±0.70	2.09±0.55	4.43±7.51	2.08±0.52
BAS%	0.63±0.26	0.61±0.34	0.55±0.27	0.59±0.31
EOS%	2.81±2.74	2.15±1.04	3.11±2.86	2.09±0.85
HGB(g/L)	145.64±12.48	148.24±13.13	144.43±17.89	146.17±13.19
PLT	169.43±37.65	184.53±51.60	154.0±53.86	173.47±43.76
NEU%	56.34±9.44	59.89±5.65	55.35±7.43	58.63±5.30

注:WBC 为白细胞;MON# 为单核细胞数;RBC 为红细胞;HCT 为血细胞比容;LYMPH 为淋巴细胞;BAS 为嗜碱性细胞;EOS 为嗜酸性细胞;HGB 为血红蛋白;PLT 为血小板;NEU 为中性粒细胞

3 讨 论

糖尿病是一种以高血糖为特征,由胰岛素分泌不足和/或其生物作用受损引起的而引发的糖、脂肪等一系列的代谢紊乱综合征。目前临床上用于治疗糖尿病的药物主要为化学合成或胰岛素,但往往存在肝肾功能损伤、胃肠道不适、低血糖反应等药物不良反应。近年来研究发现,提示植物化学物原花青素因其具有抗氧化、降血糖等生理学活性,以作为安全有效的天然降糖药物,为 2 型糖尿病的防治提供新途径,近年来成为研究的热点^[8]。

本研究通过人群干预试验,选取新诊断且 3 个月内未接受糖尿病相关治疗的 2 型糖尿病患者给予

GSPE 进行干预 12 周后,发现 GSPE 干预组的患者 FBG、HbA1c、FINS、HOMA-IR 指数、TC 和 LDL-C 水平均下降,表明 GSPE 可改善 2 型糖尿病患者血糖、血脂水平,有助于降低糖尿病并发症的发生风险。

高血糖水平诱导的线粒体功能障碍是导致糖尿病血管病变的病理基础,血管病变导致的多种器官损伤并发症(肾脏、心脏、眼、皮肤等)是糖尿病患者致残致死的主要原因^[9]。因此控制或降低糖尿病患者血糖水平对其并发症的发生和发展有重要意义。本研究结果显示 GSPE 可降低糖尿病患者空腹血糖(FBG)和糖化血红蛋白(HbA1c)水平,糖化血红蛋白是人体血液中红细胞内的血红蛋白与血糖结合的产

物,主要反映患者近 8~12 周的血糖控制情况, HbA_{1c} 的下降表明 GSPE 干预期间受试者血糖总体控制情况较好。原花青素改善血糖水平的效应可能与其抗氧化应激能力有关。研究表明氧化应激与炎症因子、脂肪内分泌、免疫系统等相互作用而引起 β 细胞结构功能障碍和胰岛素抵抗^[10-11],对糖尿病病程有重要作用。原花青素能有效对抗活性氧自由基引起的 β 细胞毒性、修复胰腺组织氧化损伤以及调节机体免疫力^[12],但有关机制有待进一步探讨。也有研究表明,原花青素能够降低血清中炎症因子的水平,改善胰岛细胞受损 β 细胞的功能,从而调控糖代谢^[13]。

胰岛素抵抗在糖尿病的发生发展过程中起重要作用。机体产生的正常量的胰岛素不足以使肌肉细胞、脂肪细胞及肝细胞产生正常的胰岛素应答,导致葡萄糖摄取和利用的效率下降,机体代偿性的分泌过多胰岛素产生高胰岛素血症,以维持血糖的稳定,然后发展为胰岛素分泌不足,最终导致糖尿病,期间伴有糖代谢紊乱、脂代谢紊乱、炎症反应和氧化应激等现象。研究表明,胰岛素抵抗与氧化应激有关,抗氧化疗法可以改善胰岛素敏感性^[14]。在高脂联用链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病小鼠动物实验中,松树皮原花青素提取物能够增加血清中骨骼肌中超氧化物歧化酶(SOD)含量,降低丙二醛(MDA)的含量,从而改善机体胰岛素抵抗^[15]。在高糖/高脂联用 STZ 诱导的糖尿病大鼠模型中,连续给 250 mg/kg GSPE 16 周后糖尿病小鼠血清中谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)和骨骼肌中 SOD 和 GPx 水平明显降低,从而抑制氧化应激,改善了胰岛素抵抗^[16]。本研究结果显示 GSPE 干预后血受试者血清空腹胰岛素水平及 HOMA-IR 指数均下降,和报道一致,表明 GSPE 可改善用胰岛素抵抗水平,能有效地防止活性氧对机体的损伤,缓解糖尿病的发生发展。

糖尿病患者大多存在脂代谢紊乱,以 2 型肥胖糖尿病患者最为常见。高血脂可明显加速糖尿病并发症的发生发展^[17],因此纠正糖尿病患者脂代谢紊乱,对于减少糖尿病的并发症及其进展具有重要意义^[18]。原花青素在脂肪合成、载脂蛋白转运和脂肪酸的氧化过程都发挥重要的调节功能,可改善糖脂代谢功能。有研究显示,原花青素能抑制动物体内 LDL-C 的氧化修饰作用,阻断 ox-LDL 的形成,对 2 型糖尿病的防治有重要意义^[19]。研究发现,葡萄籽分离出的原花青素成分 Gravinol 能剂量依赖性的通过下调肝脏的固醇调节因子结合蛋白-1 (sSREBP-1),降低肝脏 TG 和 TC 水平,并且降低高果糖饮食诱导的大鼠血浆中的 TG、极低密度脂蛋白(VLDL)、中等密度脂蛋白(IDL)和低密度脂蛋白(LDL)^[20]。有动物实验显示葡萄籽原花青素能降低大鼠肝脏脂质合成,显著降低

大鼠血清 TC、TG 和 LDL 水平,对饮食诱导的高脂血症有缓解作用^[21-22]。有研究表明,葡萄籽原花青素上调自助饮食诱导的胰岛素抵抗大鼠胰腺中的 CPT1 α ,下调胰腺 FAS 和 SREBP-1 基因的表达,从而降低脂质在 β 细胞的累积^[23]。本研究显示,GSPE 可降低糖尿病受试者血清的 TC 和 LDL-C 水平,和报道一致,表明原花青素能够改善糖尿病患者的血脂水平。但可能由于干预物剂量、受试者和干预时间等差异的因素,本研究未发现 GSPE 干预对 TG、HDL-C 水平有明显的调节作用。

此外,本研究显示,研究对象的血常规、肝功能、肾功能等各项血液生化指标均在正常范围内^[24],且与对照组比较差异均无统计学意义。由此可初步认为,2 型糖尿病患者连续 3 个月服用葡萄籽原花青素对机体无明显相关不良反应,对人体是安全的。

4 结 论

本研究结果表明,3 个月的葡萄籽原花青素干预可以明显改善 2 型糖尿病患者血糖和血脂水平。且 GSPE 完全取自天然植物,具有低毒、高生物利用率的特点,有望成为安全的糖尿病预防和临床治疗药物。其作用机制可能与其能抗氧化应激能力、缓解血清胰岛素抵抗水平、修复 β 细胞、调节 β 细胞的增殖和凋亡、抑制 LDL-C 氧化修饰、调节糖脂代谢作用有关。

参考文献

- [1] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2014, 37 (Suppl 1): S81-90.
- [2] 王艳梅,王根杰,张树林,等. 临床常用降糖药物的不良反应及防治策略[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35 (24): 2233-2236.
- [3] DEFONZO R A, ABDUL-GHANI M A. Preservation of beta-cell function: the key to diabetes prevention[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(8): 2354-2366.
- [4] HAJAVI J, MOMTAZI A A, JOHNSTON T P, et al. Curcumin: a naturally occurring modulator of adipokines in diabetes[J]. J Cell Biochem, 2017, 118(12): 4170-4182.
- [5] ZHU X, WU C, QIU S, et al. Effects of resveratrol on glucose control and insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis[J]. Nutr Metab, 2017, 14(1): 60.
- [6] 王俊,任美萍,陈斯玮,等. 龙眼核原花青素提取物对 II 型糖尿病小鼠血糖血脂的影响[J]. 沈阳药科大学学报, 2017, 31(7): 594-599.
- [7] 李红金,赵敏,綦雯雯,等. 2010 美国糖尿病协会糖尿病治疗指南[J]. 中国卒中杂志, 2011, 6(4): 316-324.
- [8] 王雪萍,李医明,王钊,等. 原花青素类成分在防治 2 型糖尿病作用机制方面的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2017 (20): 28-34.
- [9] 海春霞. 线粒体功能障碍在糖尿病血管并发症中的作用

- [J]. 现代医药卫生, 2009, 25(16): 2454-2455.
 - [10] 房振, 宋书凯, 李敬田. 2 型糖尿病合并冠心病患者血浆 hs-CRP、IL-6 与颈动脉内中膜厚度的相关性[J]. 山东医药, 2016, 56(14): 50-51, 52.
 - [11] 盛志新, 谢丹红. 炎症与 2 型糖尿病的关系[J]. 新医学, 2008, 39(5): 345-347.
 - [12] 刘艳妮, 沈新南, 黄玥, 等. 葡萄籽原花青素对糖尿病鼠抗氧化能力影响[J]. 中国公共卫生, 2006, 22(8): 992-993.
 - [13] YIN W, LI B, LI X, et al. Anti-inflammatory effects of grape seed procyanidin B2 on a diabetic pancreas[J]. Food Funct, 2015, 6(9): 3065-3071.
 - [14] HURRLE S, HSU W H. The etiology of oxidative stress in insulin resistance[J]. Biomed J, 2017, 40(5): 257-262.
 - [15] 王俊, 任美萍, 胡博, 等. 松树皮原花青素提取物对糖尿病小鼠的血糖的影响[J]. 食品研究与开发, 2017, 38(7): 164-167.
 - [16] DING Y, DAI X, JIANG Y, et al. Grape seed proanthocyanidin extracts alleviate oxidative stress and ER stress in skeletal muscle of low-dose streptozotocin- and high-carbohydrate/high-fat diet-induced diabetic rats[J]. Mol Nutr Food Res, 2013, 57(2): 365-369.
 - [17] SHAMS M E, AL-GAYYAR M M, BARAKAT E A. Type 2 diabetes Mellitus-Induced hyperglycemia in patients with NAFLD and normal LFTs: relationship to lipid profile, oxidative stress and Pro-Inflammatory cytokines[J]. Sci Pharm, 2011, 79(3): 623-634.
 - [18] GROSS B, STAELS B. PPAR agonists: multimodal drugs for the treatment of type-2 diabetes[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2007, 21(4): 687-710.
 - [19] 马亚兵, 高海青, 由倍安, 等. 葡萄籽原花青素抗兔动脉粥样硬化形成的实验研究[J]. 山东大学学报(医学版), 2003, 41(6): 646-650.
 - [20] YOKOZAWA T, KIM H J, CHO E J. Gravinol ameliorates high-fructose-induced metabolic syndrome through regulation of lipid metabolism and proinflammatory state in rats[J]. J Agric Food Chem, 2008, 56(13): 5026-5032.
 - [21] BAIGES I, PALMFELDT J, BLADE C, et al. Lipogenesis is decreased by grape seed proanthocyanidins according to liver proteomics of rats fed a high fat diet[J]. Mol Cell Proteomics, 2010, 9(7): 1499-1513.
 - [22] QUESADA H, DEL B J, PAJUELO D, et al. Grape seed proanthocyanidins correct dyslipemia associated with a high-fat diet in rats and repress genes controlling lipogenesis and VLDL assembling in liver[J]. Int J Obes, 2009, 33(9): 1007-1012.
 - [23] CASTELL-AUVI A, CEDO L, PALLARES V, et al. Grape seed procyanidins improve beta-cell functionality under lipotoxic conditions due to their lipid-lowering effect[J]. J Nutr Biochem, 2013, 24(6): 948-953.
 - [24] 尚红, 陈文祥, 潘柏申, 等. 中国成人常用肝功能和电解质及血细胞分析项目参考区间[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(5): 393-394.
 - (收稿日期: 2019-01-20 修回日期: 2019-05-11)
-
- (上接第 1843 页)
- [11] 季大玺, 龚德华. 急性肾损伤应用连续性肾脏替代治疗的研究焦点[J]. 中国血液净化, 2011, 22(6): 291-293.
 - [12] ZHANG Y, WANG X, LIU Y, et al. Management of a rare case with severe hydrofluoric acid burns: important roles of neutralizers and continuous renal replacement therapy[J]. Int J Low Extrem Wounds, 2017, 16(4): 233.
 - [13] FANI F, REGOLISTI G, DELSANTE M, et al. Recent advances in the pathogenetic mechanisms of sepsis-associated acute kidney injury[J]. J Nephrol, 2017, 23(6): 356-359.
 - [14] PARK J Y, AN J N, JHEE J H, et al. Early initiation of continuous renal replacement therapy improves survival of elderly patients with acute kidney injury: a multicenter prospective cohort study[J]. Crit Care, 2016, 20(1): 155.
 - [15] 孙杰, 张小坤, 付素珍, 等. 持续性肾脏替代治疗联合血必净对脓毒症患者炎症反应水平、免疫状态及疾病严重程度的影响[J]. 广东医学, 2015, 31(3): 387-391.
 - [16] EDREES F, LI T, VIJAYAN A. Prolonged intermittent renal replacement therapy[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2016, 23(3): 195-202.
 - [17] 贺泽芳, 侯晓敏, 杨蓉, 等. 酸中毒致大鼠离体冠状动脉收缩的机制[J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(5): 838-842.
 - [18] FAUBEL S, SHAH P B. Immediate consequences of acute kidney injury: the impact of traditional and nontraditional complications on mortality in acute kidney injury[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2016, 23(3): 179-185.
 - [19] 包新月. 不同剂量连续性肾脏替代治疗对脓毒症合并急性肾损伤患者免疫功能的影响研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(12): 1093-1095.
 - [20] FISHER R, LEI K, MITCHELL M J, et al. The effect of regional citrate anti-coagulation on the coagulation system in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy for acute kidney injury-an observational cohort study[J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1): 304.
 - (收稿日期: 2019-02-20 修回日期: 2019-05-28)