文章编号:1000-5404(2006)24-2451-05

论著

果糖二磷酸钠镁对链脲佐菌素致胰岛 B 细胞损伤的保护作用

彭东红[1],张　能[2]　(重庆医科大学:[1]儿童医院呼吸内科,重庆 400016,[2]基础医学院生理学教研室,重庆 400014)

提　要:目的　探讨预防性和治疗性给予果糖二磷酸钠镁(Na^+-Mg^{2+}-FDP)对于链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)损伤的胰岛 B 细胞有无保护作用。**方法**　应用葡萄糖氧化酶法测定血糖、放免法测定血清胰岛素、免疫组化 S-P 法计数 A、B、D 细胞分别表达胰高血糖素、胰岛素、生长抑素的阳性胰岛个数,并在 HE 染色光镜下观察胰岛形态改变。统计方法采用方差分析,q 检验及直线相关分析。**结果**　①保护组能有效降低血糖,升高胰岛素。而治疗组与 STZ 损伤组血糖一直维持在高水平,胰岛素持续处于低水平,保护组与治疗组、STZ 组分别比较,血糖及胰岛素均有显著性差异($P<0.01$)。②HE 光镜下观察治疗组与 STZ 组相似胰岛萎缩,总数量减少,大部分胰岛细胞完全融合,出现玻璃样变性,核溶解。保护组胰岛结构尚完整,细胞变性程度较轻,接近于正常胰岛形态。③免疫组化 S-P 法观察治疗组与 STZ 组相似,B 细胞表达胰岛素量显著减少,而 A 细胞表达胰高血糖素量、D 细胞表达生长抑素量增多,尤以 A 细胞增多显著。两组间差异无统计性意义($P>0.05$)。而保护组 B 细胞表达胰岛素量、A 细胞表达胰高血糖素及 D 细胞表达生长抑素的程度接近正常,分别与 STZ 组、治疗组比较,差异均有统计学意义($P<0.01$, $P<0.05$)。**结论**　预防性给予果糖二磷酸钠镁对 STZ 诱导胰岛 B 细胞损伤具有明显的保护作用。而治疗性给予果糖二磷酸钠镁对 STZ 所致的胰岛 B 细胞结构损伤无治疗作用。STZ 是诱导大鼠糖尿病形成的主要原因,而 A 细胞胰高血糖素表达程度增强以及 D 细胞生长抑素表达量增多可能也与大鼠糖尿病的形成有一定关系。

关键词:1,6 二磷酸果糖;链佐菌素;胰岛;细胞损伤;细胞保护
中图法分类号:R363.14;R587.01;R977.7　　**文献标识码**:A

Protective effect of sodium and magnesium saline of fructose-1,6-diphosphate on B cells in pancreatic islet injured by streptozotocin

PENG Dong-hong[1], ZHANG Neng[2] ([1]Department of Respiratory Diseases, Children's Hospital, [2]Department of Physiology, College of Basic Medicine Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400014, China)

Abstract: Objective　To explore whether sodium and magnesium saline of fructose-1,6-diphosphate (Na^+-Mg^{2+}-FDP) protects B cells in islet of Langerhans injured by streptozotocin (STZ). Methods　Healthy adult male Wistar rats were randomly divided into five groups: STZ group (receiving once 2% STZ in citric acid solution at dose of 60 mg/kg), blank control group (receiving citric acid solution), FDP group (treated as STZ group, plus Na^+-Mg^{2+}-FDP solution twice a day at total dose of 500 mg · kg^{-1} · d^{-1} for 15 d), protected group (receiving Na^+-Mg^{2+}-FDP solution at 500 mg/kg first, then 2% STZ in citric acid solution at dose of 60 mg/kg once, Na^+-Mg^{2+}-FDP solution twice a day at total dose of 500 mg · kg^{-1} · d^{-1} for 15 d), treated group (48 h after receiving 2% STZ in citric acid solution at dose of 60 mg/kg, starting Na^+-Mg^{2+}-FDP solution twice a day at total dose of 500 mg · kg^{-1} · d^{-1} for 15 d). On the 15th day after experiment starting, all rats were killed and the end of pancreatic gland was prepared for following experiments. Blood glucose by using glucose oxidase kit and serum insulin by radioimmunoassay was determined. The number of positive islets of which A, B and D cells expressed glucagons, insulin and somatostatin was counted by S-P immunohistochemistry. The morphology of islet of Langerhans stained by HE was observed under optical microscope. Statistical significance was determined by q test and χ^2 test, the related coefficient was determined by rectilinear correlation analysis ($\alpha=0.05$). Results　The blood glucose dropped and serum insulin rose in protected group, but the

作者简介:彭东红(1968-),女,四川省南充市人,博士研究生,主治医师,讲师,主要从事哮喘免疫机制方面的研究。电话:13527561968
收稿日期:2005-12-27;修回日期:2006-07-06

glucose in treated group and STZ group maintained at high level, and serum insulin maintained at low level. The blood glucose and insulin of the protected group showed significant differences with that of the treated group and STZ group respectively ($P<0.001$). The alteration of blood glucose and insulin showed negative rectilinear correlation. In STZ group and treated group, islets shrank, the number of islets decreased, islet cells in large part fused completely and appeared glass-like denaturation, and the cellular nucleus appeared dissolving phenomenon. But in protected group, the intact architecture of islet, and very light cellular denaturation was observed. The amount of expressing insulin in B cells decreased significantly in STZ group and treated group, and that of expressing glucagons in A cells increased more evidently than that of somatostatin in D cells, and there was no statistical difference between the two groups ($P>0.05$). However, the expressions of insulin, glucagons and somatostatin were close to normal level in protected group, which were of statistical significance with that of STZ group and treated group ($P<0.01$ and $P<0.05$). **Conclusion** Preventive application of FDP has a protective effect on B cells of islets from the damaged structure induced by STZ. Therapeutical application of FDP can not protect B cells against destroyed structure. The reason of diabetes occurrence is that B cells are damaged and the insulin reduces. Besides, the increased expression of glucagons and somatostatin may be correlated closely with diabetes development.

Key words: fructose-1,6-diphosphate; streptozotocin; islet of Langerhans; cell injury; cytoprotection

回顾国内外有关链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导实验性糖尿病动物模型的研究中,几乎完全集中在STZ对B细胞的直接损伤机制方面,而有关STZ对胰岛的整体影响效应鲜见报道。在糖尿病的防治中,近年来不少科研工作者运用STZ糖尿病动物模型从事对抗胰岛B细胞损伤的保护性药物筛选方面的研究,也寻找到一些较为有效的药物,如烟酰胺(NA)、牛磺酸(Taurine)、睾酮等。但因种种原因,迄今并未应用于临床。1,6-二磷酸果糖(fructose-1,6-diphosphate, FDP)对多种组织、器官的缺氧、缺血具有明显保护作用,被广泛应用于心血管、脑组织损害的保护。但对于胰岛B细胞损伤是否具有保护作用少有报道。本研究旨在探讨预防性和治疗性给予果糖二磷酸钠镁(Na^+-Mg^{2+}-FDP)对STZ损伤的胰岛B细胞有无保护作用,从而为STZ诱导建立糖尿病模型的发生机制提供病理形态免疫组化特征方面的资料,并对(Na^+-Mg^{2+}-FDP)防治糖尿病的可能性提供初步的实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 成年健康雄性Wistar大白鼠80只,体质量200~300 g,由本校实验动物中心提供。

1.1.2 主要药品、试剂 STZ购自Sigma USA公司,果糖二磷酸钠镁(钠、镁盐含量为2:1)由本校药物化学研究室惠赠,胰岛素放免试剂盒购自山东省潍坊3V医学诊断工程技术中心,血糖试剂盒购自重庆药剂学校,S-P免疫组化抗体试剂盒购自中山生物技术有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 动物分组与处理 将80只Wistar大白鼠分为5组,STZ组15只,空白对照组10只,FDP组15只,保护组20只,治疗组20只,按组分笼,由本校实验动物中心提供的饲料常规喂养。室温保持在18~21 ℃。实验处理前2 d开始,每间隔1天定时空腹采血(内眦静脉)测定血糖水平与血清胰岛素含量,直至实验观察结束并处死动物。

1.2.1.1 STZ组 即为对照组。一次性腹腔注射2% STZ柠檬酸缓冲溶液(60 mg/kg)。于实验第15天断头处死动物,取胰体尾部用20%中性甲醛液固定、备用。

1.2.1.2 空白对照组 一次性腹腔注射与STZ组等容量的柠檬酸缓冲液。其余处理方法与STZ组相同。

1.2.1.3 FDP组 按500 mg·kg^{-1}·d^{-1}计量,每日分为2次等量、间隔12 h腹腔注射5% Na^+-Mg^{2+}-FDP溶液。其余处理方法同前组。

1.2.1.4 药物保护组 第1次注射5% Na^+-Mg^{2+}-FDP溶液(剂量与方法同FDP组)后即刻注射与STZ组剂量相同的2% STZ柠檬酸缓冲溶液。其余同FDP组。

1.2.1.5 药物治疗组 注射2% STZ溶液48 h后,开始注射5% Na^+-Mg^{2+}-FDP溶液(剂量、方法同FDP组)。在给STZ 48 h内血糖浓度未达到用药前170%以上的动物,一律予以淘汰,不计入资料统计范围。

1.2.2 免疫组化S-P法染色 每例均作S-P免疫组化染色及HE染色。第一抗体及工作浓度:胰岛素抗血清为鼠抗人单抗1:10;胰高血糖素抗血清为兔抗人多抗,工作液;生长抑素抗血清为兔抗人多抗1:100。实验中空白对照组胰岛为阳性对照,PBS液代替一抗作为阴性对照。

1.2.3 免疫组化染色结果判断标准和计数 以空白对照组胰岛A、B、D细胞分别表达胰高血糖素、胰岛素和生长抑素作为阳性反应的对照(+),反应强度低于空白对照者为弱阳性

(±)，高于空白对照者为强阳性(++)，无阳性反应则为阴性(-)。每例均以观察到的所有胰岛进行计数统计。计数采用双盲法。

1.2.4　石蜡切片 HE 染色与观察　　按石蜡切片 HE 染色常规操作进行。观察每组胰岛组织在光镜下的细胞形态特征及其变化。

1.2.5　血糖测定　　实验动物均采取隔日空腹乙醚麻醉后内眦静脉采血。葡萄糖氧化酶-过氧化物酶法、分光光度计比色测定血糖浓度。

1.2.6　血清胰岛素测定　　依据改进的胰岛素放射免疫测定法，严格按照其放免试剂盒规定的步骤测定血清胰岛素含量。

为减小批间差异，待所有血样标本收集完后(冰箱 4 ℃保存)集中一次性测定血清胰岛素含量；血糖值的测定均为隔日采血后立即进行批量检测，每份标本作双管重复以均数作为终结果。

1.3　统计学方法

实验数据采用完全随机设计的方差分析，组间、组内比较用 q 检验，相关分析采用直线相关分析，胰岛素、胰高血糖素及生长抑素阳性率组间比较采用 χ^2 检验。整个统计资料均采用 SAS 8.0 统计软件进行分析。

2　结果

2.1　各组不同时间空腹血糖值变化

单独给药并不影响正常动物的血糖浓度。为探索药物治疗与药物保护之间是否存在确切差异，将实验所获资料作进一步分析比较。经统计学处理结果显示，从注射 STZ 48 h 后开始，药物保护组与药物治疗组同期之间血糖值具有非常显著差异($P<0.01$)。表明 Na^+-Mg^{2+}-FDP 并未对模型大鼠产生明显治疗效果。见表 1。

2.2　各组不同时间血清胰岛素含量变化

Na^+-Mg^{2+}-FDP 并不刺激正常胰岛的胰岛素合成与释放。药物保护组在注射 STZ 后第 10 天血清胰岛素含量已接近正常水平。药物治疗组与药物保护组比较血清胰岛素水平有十分显著的统计学意义($P<0.01$)，提示药物保护组中 Na^+-Mg^{2+}-FDP 具有明显的升高血清胰岛素作用，而治疗组中 Na^+-Mg^{2+}-FDP 却无此效应($P>0.05$)。见表 2。

表 1　大鼠空腹血糖浓度的变化(mmol/L，$\bar{x}\pm s$)

组别	例数	处理前	处理后						
		1 d	3 d	5 d	7 d	9 d	11 d	13 d	15 d
空白对照组	10	4.09±0.77	4.14±0.71	4.19±0.63	4.80±0.46	4.15±0.62	4.76±0.72	4.93±0.67	4.44±0.78
FDP 组	12	4.44±0.98	4.37±0.92	4.21±0.64	4.17±0.33	3.76±0.26	4.12±0.57	4.22±0.16	4.13±0.58
STZ 组	12	4.10±0.44	18.13±1.08^{ab}	19.08±0.63^{ab}	19.67±1.00^{ab}	19.71±0.94^{ab}	19.90±1.02^{ab}	20.56±0.79^{ab}	20.96±0.94^{ab}
保护组	20	5.05±0.63	12.76±3.06^{ab}	11.12±3.83^{ab}	9.61±2.58^{ab}	9.02±2.06^{ab}	8.37±0.99^{ab}	8.41±0.49^{ab}	7.99±0.67^{ab}
治疗组	20	4.71±0.39	16.14±1.28^{ab}	18.31±0.37^{ab}	18.22±1.00^{ab}	18.10±1.32^{ab}	19.30±1.13^{ab}	19.78±0.57^{ab}	20.60±0.43^{ab}

a：$P<0.01$，与 FDP 组比较；b：$P<0.01$，与空白对照组比较

表 2　大鼠血清胰岛素水平的变化(μIU/ml，$\bar{x}\pm s$)

组别	例数	处理前	处理后						
		1 d	3 d	5 d	7 d	9 d	11 d	13 d	15 d
空白对照组	10	13.45±2.07	12.46±2.04	13.11±0.87	11.93±0.75	12.32±1.50	11.96±1.75	11.95±2.23	12.89±1.73
FDP 组	12	12.72±1.19	11.87±1.00	12.11±0.82	12.57±1.76	12.44±1.49	12.66±1.18	11.82±1.19	12.44±2.34
STZ 组	12	12.10±0.20	4.01±0.53^{ab}	3.45±0.35^{ab}	3.18±0.68^{ab}	3.10±0.66^{ab}	2.92±0.63^{ab}	1.65±1.57^{ab}	1.10±1.56^{ab}
保护组	20	13.02±1.32	7.98±2.21^{ab}	8.52±2.77^{ab}	9.67±2.02^{ab}	10.22±2.03^{ab}	10.91±1.05^{ab}	10.21±0.45^{ab}	10.51±0.77^{ab}
治疗组	20	11.86±0.78	5.04±0.48^{ab}	4.06±0.38^{ab}	4.10±0.40^{ab}	4.27±0.74^{ab}	3.47±0.80^{ab}	3.08±0.32^{ab}	1.71±1.37^{ab}

a：$P<0.01$，与 FDP 组比较；b：$P<0.01$，与空白对照组比较

2.3　血糖与血清胰岛素相关分析

由表 1、2 结果可见，在注射 STZ 后药物保护组血糖浓度一度明显升高，而血清胰岛素水平相应降低。但约 48 h 后，血清胰岛素含量进行性回升，而血糖浓度逐渐降低。两者经统计学相关分析，呈明显的负相关($r=-0.91$，$P<0.01$)。提示血糖浓度的降低与血清胰岛素的相应升高有着明显的直线关系。

2.4　HE 染色胰岛细胞光镜观察

空白对照组与 FDP 组：胰岛散在分布于胰腺外分泌部之间，数量多，大小不一，胰岛细胞呈团索状分布，与周边组织边界清楚。胰岛细胞之间有丰富的毛细血管。胰岛形态正常，细胞分界清楚，周边细胞略呈柱状，胞体较中央部细胞稍大，核卵圆形。而胰岛中央部分的细胞形态不规则，细胞核清晰可见，呈圆形。STZ 组 胰岛萎缩，体积明显变小，总数量减少，大部分胰岛细胞完全融合，出现玻璃样变性，核溶解及核固缩改变。治疗组 与 STZ 组胰岛损伤程度未见明显差异。保护组：胰岛结构尚完整，细胞变性改变程度较轻，细胞核仍清晰可见，细胞分界尚清楚(图 1)。

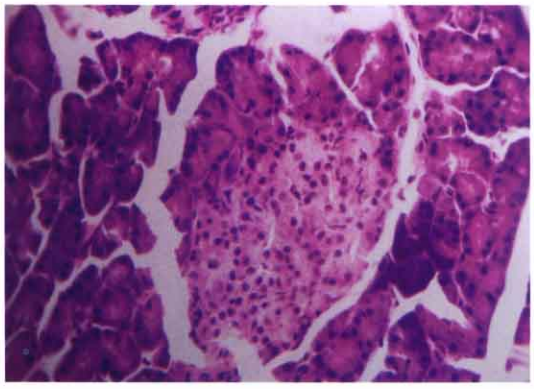
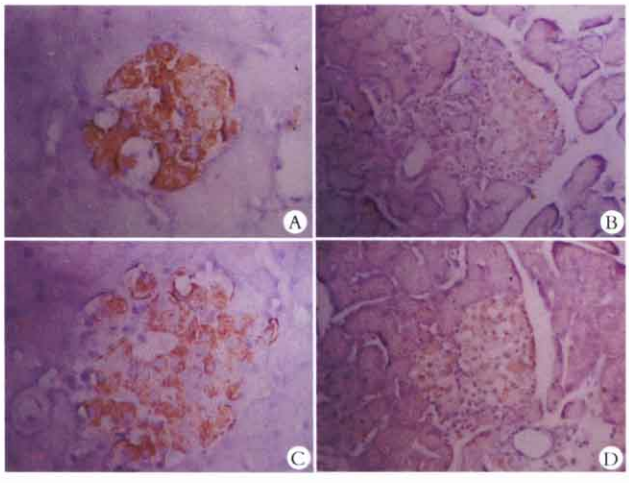


图1 保护组胰岛细胞形态光镜观察 (HE×200)

2.5 胰岛B细胞胰岛素表达免疫组化染色

表3数据显示保护组胰岛素表达的阳性率无论与STZ组或治疗组相比较，差异均有统计学意义(χ^2分别为15.67，14.92，$P<0.01$)。表明保护组中Na^+-Mg^{2+}-FDP的应用，对STZ所致胰岛B细胞损伤具有明显的保护作用。图2为S-P法免疫组化染色显示各组表达胰岛素程度。保护组中胰岛B细胞着色深且面积大，趋于正常胰岛表达程度(图2A、C)，而治疗组胰岛中央部分着色程度明显变浅，面积小(图2D)，STZ组染色更浅，面积更小(图2B)。



A：空白对照组；B：STZ组；C：保护组；D：治疗组

图2 各组大白鼠表达胰岛素程度 (S-P×200)

表3 胰岛B细胞表达胰岛素免疫组化染色结果

组别	例数	胰岛个数	表达胰岛素的情况[胰岛个数(%)]		
			+	±	-
STZ组	12	71	13(18.3)	43(60.6)	15(21.1)
治疗组	20	95	22(23.2)	52(54.7)	21(22.1)
保护组	20	138	57(41.3)	71(51.4)	10(7.3)

2.6 胰岛A细胞胰高血糖素表达免疫组化染色

表4结果显示，STZ组与治疗组少部分胰岛出现胰高血糖素较正常胰岛过强表达，且2组的总阳性率分别达到96.1%与94.1%，同时两组A细胞胰高血糖素表达量明显多于空白对照组与药物保护组，细胞呈深褐色，范围较宽，围绕胰岛周边呈带状分布。而药物保护组未出现胰高血糖素过强表达，其表达量接近于空白对照组，其总阳性率与单纯损伤的STZ组和药物治疗组比较，均有显著差异($\chi^2=19.97$，15.35，$P<0.01$)。

表4 胰岛A细胞表达胰高血糖素免疫组化染色结果

组别	例数	胰岛个数	表达胰高血糖素的情况[胰岛个数(%)]			
			++	+	±	-
STZ组	12	78	5(6.4)	39(50.0)	31(39.7)	3(3.9)
治疗组	20	103	2(1.9)	55(53.4)	40(38.8)	6(5.9)
保护组	20	134	0	46(34.3)	64(47.8)	24(17.9)

2.7 胰岛D细胞生长抑素表达免疫组化染色

表5结果显示，虽3组均未出现生长抑素过强表达，但与A细胞表达胰高血糖素相似的是，STZ单纯损伤组总阳性表达率(82.1%)与治疗组总阳性表达率(81.3%)均强于保护组(73.2%)，经χ^2检验，具有统计学意义(χ^2分别为7.501，6.978，$P<0.05$)。从免疫组化染色结果可见，保护组D细胞生长抑素表达量接近空白对照组；而STZ组D细胞表达量较空白对照组明显增多，同样治疗组表达量也较空白对照组有所增多。

表5 胰岛D细胞表达生长抑素免疫组化染色结果

组别	例数	胰岛个数	表达生长抑素的情况[胰岛个数(%)]		
			+	±	-
STZ组	12	67	33(55.2)	18(26.9)	16(17.9)
治疗组	20	91	48(52.7)	26(28.6)	17(18.7)
保护组	20	116	40(34.5)	45(38.8)	31(26.7)

3 讨论

近年来，有不少学者从不同角度对胰岛B细胞的保护进行了研究。有学者认为特异性阻断NF-kB可保护胰岛B细胞免受致糖尿病物质的影响[1]。也有人报道在胰岛B细胞第10号染色体上选择性的缺失一种脂质磷酸酶可以使胰岛B细胞团增加，保护B细胞免受破坏[2]。还有学者利用降血脂药进行动物实验研究得出该药有保护胰岛B细胞的功能[3]。但迄今少见Na^+-Mg^{2+}-FDP用于胰岛细胞保护的研究。本实验结果表明Na^+-Mg^{2+}-FDP对正常大鼠血糖与血清胰岛素含量并不产生明显影响，但保护组在注射STZ同时开始连续给予Na^+-Mg^{2+}-FDP，对STZ损伤的胰岛B细胞具有明显的细胞保护作用。根据已有大量的文献报道，其可能的作用机制与对细胞的保护效应密切相关，包括它的膜稳定功能、抗自由基、阻断钙内

流、促进细胞内多种酶活化、改善与恢复细胞代谢等[4]。我们推测，其中进入体内的游离 Mg^{2+} 也可能起到了重要的细胞保护功能。近年来，镁对心血管系统及脑组织损伤的保护作用日益受到重视，有较多的研究报道镁对心血管系统及脑组织损伤有明显的保护作用[5-8]，但是否对胰岛细胞也有保护作用罕有报道。众所周知，Mg^{2+} 是一种生理性钙通道阻止剂，它与 Ca^{2+} 在细胞内外竞争结合部位，进入细胞内的游离镁浓度是参与调节机体许多代谢过程的一种重要的生理参数，镁参与机体内 300 多种酶反应，特别是与能量有关的酶反应。通过本研究我们认为 Mg^{2+} 可能加强了 FDP 对钙离子慢通道开放的抑制作用，从而缓解了胞内钙离子超载所引起的 B 细胞损害。此外，镁还有清除线粒体自由基，维护膜结构的完整性，减轻线粒体钙超载的能力，对于维持细胞线粒体功能具有重要意义[5,9]。它与 FDP 可能有协同效应，因此在一定程度上可有效保护细胞免受结构破坏，逐渐恢复其正常功能活动，故实验保护组中见到在 Na^{+}-Mg^{2+}-FDP 给药第 10 天后，血清胰岛素升高到接近于正常水平。本实验中药物治疗组胰岛 B 细胞结构损伤明显，血糖呈持续高水平，胰岛素持续处于低水平，说明在 STZ 对胰岛 B 细胞造成结构破坏后 Na^{+}-Mg^{2+}-FDP 就不能使之出现可复性改变。

STZ 对胰岛 B 细胞具有特异性损伤作用已得到公认[10]，但是否具有刺激胰岛 A、D 细胞尤其是 A 细胞增生的作用，使得胰岛 A 细胞的数量比正常胰岛有所增多尚有争议。有学者认为 STZ 并不致胰岛 A 细胞增多、表达胰高血糖素增加[11]，而我们的结果却相反，STZ 不仅引起了 A 细胞增生还致 D 细胞增多，出现 A、D 细胞表达激素程度的增强。这与我们此前有关报道一致[12]，国内外亦见到少数类似结果的报道[13]。我们推测可能与下列因素有关：一是 STZ 对 B 细胞的破坏作用，使 B 细胞数量减少，胰岛素分泌减少。二是 B 细胞通过旁分泌及内分泌关系对 A、D 细胞的分泌和增生抑制作用减弱，引起了 A、D 细胞分泌的增强和细胞增生，因此而出现表达程度的增强。此外，并不排除 STZ 对胰岛具有直接刺激 A、D 细胞增生的作用。我们推测 A 细胞异常增加，可直接刺激或通过旁分泌方式刺激 B 细胞的分泌，在这种持续的较正常过强的刺激作用下，最终可导致部分 B 细胞功能耗竭，结构损伤，加重糖尿病的程度。该实验 STZ 糖尿病模型中，A 细胞与 D 细胞数量相对增多，可能也参与了胰岛素降低和升高血糖效应的成模作用。

本实验也仅仅基于实验动物的基础上，而该药能否应用于临床起到良好的预防糖尿病的作用还需进一步深入研究。

参考文献：

[1] ELDOR R, YEFFET A, BAUM K, *et al*. Conditional and specific NF-kappaB blockade protects pancreatic beta cells from diabetogenic agents [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(13): 5072-5077.

[2] STILES B L, KURALWALLA-MARTINEZ C, GUO W, *et al*. Selective deletion of Pten in pancreatic beta cells leads to increased islet mass and resistance to STZ-induced diabetes [J]. Mol Cell Biol, 2000, 26(7): 2772-2781.

[3] LANKIN V Z, KORCHIN V I, KONOVALOVA G G, *et al*. Role of antioxidant enzymes and antioxidant compound probucol in antiradical protection of pancreatic beta-cells during alloxan-induced diabetes[J]. Bull Exp Biol Med, 2004, 137(1): 20-23.

[4] 郑　倩，方海立，张　能，等. 1，6-二磷酸果糖对白细胞介素-1β 致胰岛细胞损伤的保护作用[J]. 中国糖尿病杂志，2003，11(3)：218-219.

[5] 张　钧，金泰廙，胡天喜，等. 牛磺酸对运动大鼠心肌线粒体 ATP 酶及钙、镁离子的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志，2003，25(9)：530-532.

[6] 毛　春，张苏明. 镁对缺血性脑损伤的神经保护作用[J]. 国外医学：脑血管疾病分册，2000，8(1)：31-34.

[7] 周国胜，张新中，周文科. 镁离子对实验性脑损伤大鼠的脑保护作用[J]. 中国临床康复，2004，8(28)：6102-6103.

[8] MARINOV M B, HARBAUGH K S, HOOPES P J, *et al*. Neuroprotective effects of preischemia intraarterial magnesium sulfate reversible focal cerebral ischemia[J]. J Neurosurg, 1996, 85(1): 117-124.

[9] 代文光，许民辉，邓洵鼎. 硫酸镁对改善实验性创伤性脑损伤后脑细胞线粒体呼吸功能作用的研究[J]. 创伤外科杂志，2001，3(1)：28-31.

[10] 刘学政，萧　鸿. 链脲佐菌素致大鼠糖尿病模型的研究[J]. 锦州医学院学报，2001，22(4)：11-14.

[11] 杨开明，李爱冬，羊惠君，等. STZ 与 ALLOXAN 诱导大鼠糖尿病模型胰腺的组织学观察[J]. 四川解剖学杂志，2004，12(4)：254-255，269.

[12] 张　能，方海立，张　徽，等. 链佐霉素糖尿病大鼠胰岛损伤及牛磺酸对损伤保护的病理形态免疫组化研究[J]. 重庆医科大学学报，1997，22(3)：203-206.

[13] 姬秋和，苏慧慈，胡绍文，等. 中国地鼠糖尿病模型胰岛 A、B 细胞数量及分布改变[J]. 中华内分泌代谢杂志，1996，12(1)：31-33.

（编辑　薛国文）