

橄榄苦甙改善 db/db 小鼠肝脏胰岛素抵抗作用机制研究^{*}

侯 丹¹, 孙 文², 刘铜华^{3**}, 吴丽丽², 秦灵灵⁴, 郭 璇⁵, 许光远⁵, 张 茁¹,
侯 毅⁵, 张 露⁵, 张程斐⁵

(1. 陕西中医药大学第一临床医学院 咸阳 712000; 2. 北京中医药大学教育部中医养生学
重点实验室 北京 100029; 3. 北京中医药大学研究生院 北京 100029;
4. 北京中医药大学科技处 北京 100029; 5. 北京中医药大学东方医院 北京 100029)

摘 要:目的:本研究主要观察橄榄苦甙(OL)改善肥胖 db/db 小鼠胰岛素抵抗的作用机制。方法:6-8 周龄雄性 db/db 小鼠 12 只,按体质量和随机血糖随机分为 OL 组和模型组,每组 6 只,另设同周龄 C57BL/6J 小鼠 6 只为正常组。OL 组灌服 OL 水溶液 50 mg·kg⁻¹ 体重,其余组给以等剂量生理盐水。治疗 4 周后,检测各组小鼠的空腹血糖(FBG)、胰岛素水平、计算胰岛素抵抗指数以及口服葡萄糖耐量实验(OGTT),取肝脏组织,采用 RT-PCR、Western Blot 检测相关基因和蛋白表达。结果:治疗 4 周后,与模型组比较,OL 组体重、空腹血糖、血清胰岛素水平和胰岛素抵抗指数显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),OGTT 实验后,OL 组血糖明显低于模型组($P<0.01$),OL 组小鼠肝脏组织 InsR、IRS-1、GLUT-2 mRNA 和蛋白表达显著升高($P<0.01$)。结论:OL 通过提高肝脏 InsR、IRS-1、GLUT-2 mRNA 和蛋白的表达起到降低血糖、改善胰岛素抵抗的作用。

关键词: 橄榄苦甙 2 型糖尿病 胰岛素抵抗 肝脏

doi:10.11842/wst.2016.07.008 中图分类号:R587.1 文献标识码:A

糖尿病是因体内胰岛素绝对或相对分泌不足而引起的以糖、蛋白质、脂肪等代谢紊乱为主的一种内分泌疾病,可引起多系统损害,导致眼、肾、神经、血管、心脏等组织器官的慢性进行性病变、功能减退及衰竭。据世界卫生组织统计,糖尿病已成为第三大严重危害人类健康的慢性疾病,且发病率有逐年上升。胰岛素抵抗是指组织对胰岛素敏感性降低,使得胰岛素介导的组织对葡萄糖摄取和利用的效率下降。胰岛素抵抗是糖尿病的主要发病机制之一,伴随糖尿病发生、发展的全过程。胰岛素受体(Insulin Receptor, InsR)、胰岛素受体底物 1 (Insulin Receptor Substrate 1, IRS1)、葡萄糖转运蛋白-2

(Glucose Transporter-2, GLUT-2)在胰岛素抵抗的发病机制中发挥重要作用。胰岛素与肝脏细胞膜表面的 InsR 特异性结合,激活多种激酶,活化 IRS-1,完成下游信号蛋白的级联效应,促进 GLUT-2 向细胞膜转位,转运葡萄糖^[1]。

油橄榄俗称洋橄榄,系木犀科植物,是世界名贵常绿木本油料和果用树种。橄榄苦甙(Oleuropein, OL)是橄榄叶提取物中最主要的活性成分(分子量:540.51,化学结构式 C₂₅H₃₂O₁₃,见图 1)。有研究显示,OL 具有降血糖、抗真菌、抗病毒、抗炎以及抗氧化和抗癌等多种药理作用^[2]。本实验观察 OL 对自发性 2 型糖尿病模型 db/db 小鼠降糖作用和对肝脏 InsR、IRS-1、GLUT-2 基因和蛋白表达的调控,探究 OL 对 db/db 小鼠肝脏糖代谢的作用机制。

收稿日期 2016-07-01

修回日期 2016-07-13

^{*} 北京市教育委员会科学研究与研究生培养共建项目—科研项目:中药干预胰岛素抵抗技术平台建设与方药筛选研究,负责人:刘铜华。

^{**} 通讯作者:刘铜华,本刊编委、教授、博士生导师,主要研究方向:中医药防治糖尿病及其并发症的临床和基础研究。

1 材料

1.1 仪器与试剂

美国 Bio-rad 酶标仪；美国 ABI 7500 Real-Time PCR 仪；美国 BINTA 数码凝胶成像系统；美国 Image-Pro Plus Analysis Software 计算机图像分析仪；r-911 全自动放免计数仪(中国科技大学实业总公司)。

葡萄糖氧化酶法葡萄糖测定试剂盒(中生北控生物科技股份有限公司,产品编号:YZB/京0111-2013)；GoScript™ Reverse Transcription System、GoTaq® qPCR Master Mix(美国 Promega 公司,货号:0000076581)；GAPDH、InsR、IRS-1、GLUT 2 mRNA 引物由上海生工生物工程股份有限公司合成,引物序列如下: GAPDH 上游引物 5'-TGAAGCAGGCATCTGAGGG-3', 下游引物 5'-CGAAGGTGGAAGAGTGGGAG-3'; InsR 上游引物 5'-TTTGTTCATGGATGAGGCTA-3', 下游引物 5'-CCTCATCTTGGGGTTGAAGT-3'; IRS-1 上游引物 5'-TCCTATCCCGAAGAGGGTCT-3', 下游引物 5'-TGGGCATATAGCCATCATCA-3'; GLUT-2 上游引物 5'-ATCATTGGCACATCTCTA-3', 下游引物 5'-TCAGTTCCTCTTAGTCTCTTC-3'。InsR(英国 Abcam 公司,批号:ab172965)、IRS-1(英国 Abcam 公司,批号:ab52167)、GLUT-2(英国 Abcam 公司,批号:ab54460);二抗 Anti-rabbit IgG(德国 CST 公司,批号:26);橄榄苦甙冻干粉,纯度为 99%(成都普瑞法科技开发有限公司,货号:32619-42-4)。

2 方法

2.1 实验动物与分组

选取 SPF 级 6-8 周龄雄性 db/db 小鼠 12 只,同周龄雄性 C57BL/6J 小鼠 6 只,均购自南京大学生物医药研究院,许可证编号 SCXK(苏)2010-0001,饲养于北京动物实验中心动物实验室(SPF 级)。饲养条件:温度 21-25℃、湿度 45%-65%,12 h/12 h 光照黑暗循环,自由摄食饮水。db/db 小鼠喂养全价高脂饲料(基础饲料 78.8%,蛋黄粉 10%,猪油 10%,胆固醇 1%,胆盐 0.2%)由中国医学科学院实验动物研究所提供,C57BL/6J 小鼠喂养普通全价营养颗粒鼠饲料。适应性喂养一周后,将 db/db 小鼠按体重和随机血糖随机分为 OL 组和模型组,每组 6 只,均用高脂营养饲料,C57BL/6J 小鼠 6 只为正常组,给予普通营

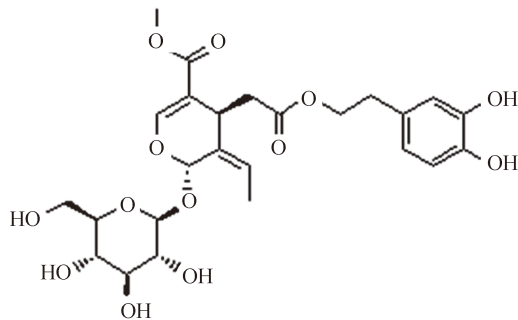


图1 橄榄苦甙化学结构式

养饲料。

2.2 给药方法

OL 组灌服 OL 水溶液 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (体质量),其余组给以等剂量生理盐水。每日 1 次,连续给药 4 周。

2.3 观察指标及检测方法

2.3.1 一般情况观察

观察各组小鼠一般状态(精神状态、活动情况、毛色等),每周检测 1 次动物体质量。

2.3.2 血液生化指标检测

给药 4 周末,禁食不禁水 12 h,麻醉后眼眶静脉取血 $4 \sim 3500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 10 min 离心抽取血清,葡萄糖氧化酶法检测各组小鼠空腹血糖(Fasting Blood-Glucose, FBG);放免法检测血清胰岛素水平由北京华英生物技术研究所检测,计算胰岛素抵抗指数(Homa Insulin-Resistance, HOMA-IR),公式如下: $\text{HOMA-IR} = \text{空腹血糖} \times \text{血清胰岛素水平} / 22.5$ 。

2.3.3 口服葡萄糖耐量实验

给药后第 4 周中,进行口服葡萄糖耐量实验,检测前一天禁食不禁水 12 h,给予葡萄糖 $2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌胃,尾静脉取血,分别测定 0、30、60、120 min 时的血糖值。

2.3.4 RT-PCR 检测

取液氮冻存的小鼠肝组织,采用 Trizol 法提取组织总 RNA,利用 GoScript™ Reverse Transcription System 试剂盒进行反转录,退火 $25 \sim 5 \text{ min}$,延伸 $42 \sim 1 \text{ h}$,灭活 $70 \sim 15 \text{ min}$,得到 cDNA,20 μL 反应体系,2 μL cDNA 稀释液加入 10 μL GoTaq 反应液、7.2 μL Nuclease-Free Water 和 0.8 μL 引物混合物,置于 Applied Biosystems 7500 Real Time PCR System 进行反应,反应条件:95 $^{\circ}\text{C}$ 10 min,95 $^{\circ}\text{C}$ 15 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 1 min (共 40 次循环),95 $^{\circ}\text{C}$ 15 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 15 s 溶解。运用

2⁻ CT 相对定量法比较各组目标 mRNA 表达差异。

2.3.5 Western Blot 实验

取液氮冻存的小鼠肝组织,加入冰浴的 RIPA 蛋白裂解液,冰上孵育 30 min,收集溶解产物,12 000 rpm 4 30 min 离心,抽取上清,加入上样缓冲液,100 5 min 蛋白变性;上样,以每孔 20 μg 量加入 12.5% SDS-PAGE 凝胶,100 V 2 h 电泳,预处理 PVDF 膜及滤纸,半干法凝胶转膜,100 A 2 h,膜在 TBS 溶液洗 15 min;Blocking one/Blocking one-P 封闭 30 min,一抗以 solution1 按 1:1 000 比例稀释,4 孵育过夜,TBST (Tris 缓冲液加吐温 20)洗膜后二抗(1:10 000)孵育,室温 1 h。洗膜后加 ECL 发光液,室温反应 1 min,凝胶成像系统成像,蛋白条带用 Image J 7.0 图像分析。

2.3.6 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件处理数据,数据用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组间比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA)方法,两组间比较,满足方差齐性时用 LSD-*t* 检验,不满足方差齐性时用非参数检验, $P < 0.05$ 表示结果有显著性差异, $P < 0.01$ 表示结果有极显著性差异。

3 结果

3.1 一般情况

适应性喂养 4 周后,正常组小鼠精神良好,动作灵活,反应灵敏,皮毛光泽。模型组小鼠经高脂饲料喂养后,体重较正常组显著增高($P < 0.01$)(表 1),并

出现多饮、多尿、多食、皮毛无光泽等现象。OL 组有类似模型组表现,但多饮、多尿、多食程度较低,皮毛较有光泽。

3.2 OL 对 db/db 小鼠体质量、空腹血糖、胰岛素抵抗的影响

db/db 小鼠具有肥胖、高血糖、胰岛素抵抗特点。治疗 4 周后,模型组体质量、空腹血糖、血清胰岛素水平和胰岛素抵抗指数比正常组显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,OL 组体质量、空腹血糖、血清胰岛素水平和胰岛素抵抗指数显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);说明 OL 有改善 db/db 小鼠肥胖、高血糖和胰岛素抵抗的作用(表 1)。

3.3 OL 对 db/db 小鼠糖耐量的影响

由表 2 可知,口服葡萄糖 120 min 后模型组的糖耐量仍维持在较高水平,显著高于正常组($P < 0.01$);OL 组 0 min 至 120 min 各点血糖明显低于模型组($P < 0.01$);各组 OGTT 曲线下面积(AUC)计算显示,模型组明显高于正常组($P < 0.01$),OL 组较模型组显著降低($P < 0.01$),说明 OL 具有改善 2 型糖尿病小鼠糖耐量异常的作用(表 2)。

3.4 OL 对 db/db 小鼠肝脏 InsR、IRS-1、GLUT-2 mRNA 表达的影响

由表 3 可知,模型组小鼠肝脏 *InsR*、*IRS-1*、*GLUT-2* mRNA 表达较正常组显著降低($P < 0.01$);与模型组比较,OL 组小鼠肝脏组织 *InsR*、*IRS-1*、*GLUT-2* mRNA 表达显著升高($P < 0.01$)。表明 OL 能够上调胰岛素信号传导中关键分子 *InsR*、*IRS-1*、

表 1 OL 对 db/db 小鼠体质量、空腹血糖、胰岛素水平及胰岛素抵抗指数的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

分组	体质量/g	空腹血糖 /mmol·L ⁻¹	胰岛素 /μIU·mL ⁻¹	胰岛素抵抗指数
正常组	26.72 ± 1.08	4.70 ± 0.52	2.58 ± 0.31	0.54 ± 0.11
模型组	35.90 ± 2.13**	22.33 ± 2.14**	30.81 ± 4.58**	30.39 ± 3.97**
OL 组	30.58 ± 2.44##	8.87 ± 1.35##	23.01 ± 6.59*	9.23 ± 3.45**

注:与正常组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较,# $P < 0.05$,## $P < 0.01$;下同。

表 2 OL 对 db/db 小鼠糖耐量的影响 /mmol·L⁻¹ ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

分组	0 min	30 min	60 min	120 min	AUC
正常组	4.25 ± 0.54	12.73 ± 0.55	7.18 ± 0.67	4.33 ± 0.45	899 ± 56.85
模型组	20.37 ± 2.01**	32.70 ± 1.44**	25.95 ± 1.89**	22.28 ± 0.89**	3 123 ± 123.39**
OL 组	8.33 ± 1.66##	19.42 ± 3.13##	13.95 ± 2.42##	8.93 ± 1.37##	1 603.33 ± 256.24##

GLUT-2 的 mRNA 表达。

3.5 OL 对 db/db 小鼠肝脏 InsR、IRS-1、GLUT-2 蛋白表达的影响

如表 4 所示,模型组 db/db 小鼠肝脏 InsR、IRS-1、GLUT-2 蛋白表达明显降低,较正常组有显著差异 ($P<0.01$)。OL 组较模型组显著提高肝脏 InsR、IRS-1、GLUT-2 蛋白表达 ($P<0.05$),表明 OL 上调 InsR、IRS-1、GLUT-2 等胰岛素信号传导过程中的关键分子的蛋白表达。

4 讨论

油橄榄主要分布在美国加州和欧洲地中海沿岸等国家和地区,主要应用是将其鲜果加工成素有“植物油皇后”之称的橄榄油^[3,4]。橄榄叶是常用的降糖药物,可代茶饮,也可磨成粉末使用。多项研究表明,橄榄叶水提物具有显著的降低空腹血糖、随机血糖,增加血液胰岛素含量的作用^[5-7]。现代生物技术分析表明,油橄榄叶中活性物质主要有黄酮类、橄榄多酚、裂环烯醚萜类(包括 OL)等,并且其抗氧化生物活性物含量高于油橄榄茎和果^[8]。OL 是橄榄叶提取物中最主要的活性成分,具有显著的降血糖作用。以四氧嘧啶造模的糖尿病大鼠,经过 OL 治疗后血糖、血脂均显著降低,肝脏脂肪样变减少,组织损伤减低,其降糖机制可能与其改善肝脏氧化应激水平有关^[9]。Poudyal 等^[10]发现 OL 的降糖作用与其较强的抗氧化能力有关。此外,对四氧嘧啶诱导的 DM 家兔 OL 按照 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量灌胃给药,在第 8 周时,OL 治疗组的血糖较 DM 模型组有明显下降^[11]。然而,目前对 OL 的降糖作用机制研究还不够深入。

近年来,2 型糖尿病的发病率逐年升高,其发病机制较复杂,胰岛素抵抗是重要机制之一^[12]。肝脏是调节机体糖代谢的主要器官,在糖尿病发病中占重要地位^[13]。InsR 是胰岛素信号传导通路的起始因子,与胰岛素结合后迅速发生磷酸化,并进一步促使 IRS 磷酸化,激活下游分子,促进葡萄糖转运和糖原合成,以起到降低血糖作用^[14]。IRS-1 是胰岛素信号传导通路中 InsR 的下游蛋白,其受 InsR 磷酸化的激活,将信号传至胞内进而激活磷脂酰肌醇 3 激酶途径,调节细胞糖代谢^[15]。研究发现,IRS-1 敲除小鼠的血糖明显升高^[16]。GLUT-2 是主要分布在肝脏一种介导葡萄糖摄取的载体蛋白,受上游分子调控,主要将细胞外葡萄糖转运到细胞内储存^[17]。

本实验中以自发性 2 型糖尿病模型 db/db 小鼠为模型,喂养 4 周后模型组出现高血糖、胰岛素抵抗特点,OL 组的血糖、胰岛素水平、HOMA-IR 则明显降低,OGTT 实验各时间点血糖均有明显降低,且曲线下面积显著减低,说明 OL 具有降糖、改善胰岛素抵抗的作用(表 1、表 2)。与正常组比较,模型组小鼠肝组织 InsR、IRS-1、GLUT-2 表达明显低于正常组,与模型组比较,OL 组肝组织中 InsR、IRS-1、GLUT-2 表达明显升高(表 3、表 4)。表 1 和表 2 的结果说明,OL 通过促进肝组织 InsR、IRS-1、GLUT-2 表达来降低血糖,改善胰岛素抵抗和糖耐量异常。

OL 作为油橄榄的主要成分之一,通过上调肝组织 InsR、IRS-1、GLUT-2 基因和蛋白表达,发挥降低血糖、改善胰岛素抵抗作用,为进一步研究其降糖机制提供了依据。

表 3 OL 对 db/db 小鼠肝脏 InsR、IRS-1、GLUT-2 mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

分组	InsR	IRS-1	GLUT-2
正常组	1.02 ± 0.21	1.03 ± 0.26	1.01 ± 0.12
模型组	$0.14 \pm 0.04^{**}$	$0.53 \pm 0.12^{**}$	$0.31 \pm 0.09^{**}$
OL 组	$0.54 \pm 0.06^{##}$	$1.05 \pm 0.31^{##}$	$0.50 \pm 0.03^{##}$

表 4 OL 对 db/db 小鼠肝脏 InsR、IRS-1、GLUT-2 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

分组	InsR	IRS-1	GLUT-2
正常组	1.22 ± 0.10	1.18 ± 0.11	0.97 ± 0.06
模型组	$0.85 \pm 0.10^{**}$	$0.78 \pm 0.18^{**}$	$0.53 \pm 0.04^{**}$
OL 组	$1.13 \pm 0.07^{#}$	$1.09 \pm 0.04^{#}$	$0.72 \pm 0.08^{#}$

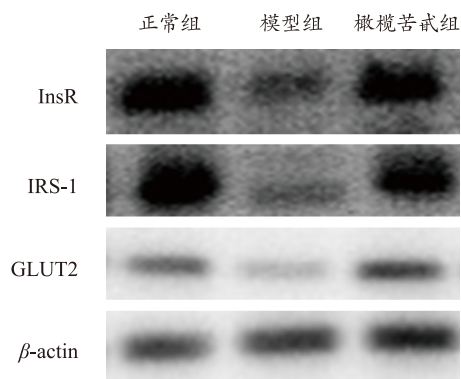


图 1 OL 对小鼠肝脏 InsR、IRS-1、GLUT-2 蛋白表达的影响

参考文献

- 1 刘雪芹, 于涓, 张燕, 等. 虫草多糖对 2 型糖尿病小鼠 InsR/IRS-1 通路及糖代谢的影响. 中国药师, 2011, 14(2): 163-166.
- 2 Badawi S, Ahmed S, Al-Ani N. Effect of ethanol olive leaf and its callus ethanol extracts in alloxan-induced diabetic mice (blood glucose and lipid profiles). *Journal of Biotechnology Research Center*, 2013, 2(7): 62-66.
- 3 Wang Y, Wang S Q, Cui W H, *et al.* Olive leaf extract inhibits lead poisoning-induced brain injury. *Neural Regen Res*, 2013, 8(22): 2021-2029.
- 4 Visioli F, Poli A, Gall C. Antioxidant and other biological activities of phenols from olives and olive oil. *Med Res Rev*, 2002, 22(1): 65-75.
- 5 Wainstein J, Ganz T, Boaz M, *et al.* Olive leaf extract as a hypoglycemic agent in both human diabetic subjects and in rats. *J Med Food*, 2012, 15(7): 605-610.
- 6 Eidi A, Eidi M, Darzi R. Antidiabetic effect of *Olea europaea* L. in normal and diabetic rats. *Phytother Res*, 2009, 23(3): 347-350.
- 7 Gonzalez M, Zarzuelo A, Gamez M J, *et al.* Hypoglycemic activity of olive leaf. *Planta Med*, 1992, 58(6): 513-515.
- 8 吉腾飞, 冯孝章. 木犀榄属植物化学成分和药理活性研究概况. 天然产物研究与开发, 2004, 16(4): 345-352.
- 9 Jemai H, El F A, Sayadi S. Antidiabetic and antioxidant effects of hydroxytyrosol and oleuropein from olive leaves in alloxan-diabetic rats. *J Agric Food Chem*, 2009, 57(19): 8798-8804.
- 10 Poudyal H, Campbell F, Brown L. Olive leaf extract attenuates cardiac, hepatic, and metabolic changes in high carbohydrate-, high fat-fed rats. *J Nutr*, 2010, 140(5): 946-953.
- 11 Al-Azzawie H F, Alhamdani M S. Hypoglycemic and antioxidant effect of oleuropein in alloxan-diabetic rabbits. *Life Sci*, 2006, 78(12): 1371-1377.
- 12 Han Y, Jung H W, Park Y K. Effects of Icaritin on insulin resistance via the activation of AMPK pathway in C2C12 mouse muscle cells. *Eur J Pharmacol*, 2015, 758: 60-63.
- 13 Guo S. Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms. *J Endocrinol*, 2014, 220(2): T1-T23.
- 14 刘舟, 李月碧, 张卫华, 等. 黄连温胆汤对糖尿病大鼠海马胰岛素抵抗和神经发生受损的改善作用. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(18): 115-119.
- 15 陈炳权, 周燕丰. 胰岛素受体底物 1 与肝硬化胰岛素抵抗的研究进展. 浙江大学学报 (医学版), 2012, 41(3): 339-344.
- 16 Aoki K, Tajima K, Taguri M, *et al.* Effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) on Akt and protein kinase C zeta (PKCzeta) phosphorylation in different tissues of C57BL/6, insulin receptor substrate (IRS)1(-/-), and IRS2(-/-) male mice fed a high-fat diet. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2016, 159: 110-120.
- 17 郭胜男, 刘洪斌, 李东华, 等. 番石榴叶总黄酮对糖尿病小鼠肝脏葡萄糖代谢及胰岛素信号通路的影响. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(4): 166-170.

The Mechanism Behind the Effects of Oleuropein on Insulin Resistance in the Liver in db/db Mice

Hou Dan¹, Sun Wen², Liu Tonghua³, Wu Lili², Qin Lingling², Guo Xuan⁵, Xu Guangyuan⁵, Zhang Zhuo¹, Hou Yi⁵, Zhang Lu⁵, Zhang Chengfei⁵

(1. College of First Clinical Medical, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China;

2. Health-Cultivation Laboratory of the Ministry of Education, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

3. School of Graduates, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

4. Department of Science and Technology, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

5. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract: This study aimed to elucidate the mechanism behind the effects of oleuropein (OL) on improving insulin resistance in obese db/db mice. Twelve 6- to 8-week-old male db/db mice were randomly divided into the model group and the OL group with 6 in each group according to their levels of blood glucose and body weight, while six C57BL/6J mice with the same age were made up for the normal group. Mice of the OL group was intragastrically administered with (50 mg·kg⁻¹) once a day. The mice of the other groups were treated with the saline solution with the same dosage. After treatment for four weeks, OGTT test was carried out, while fast blood glucose and serum insulin were tested. RT-PCT and western blot were used to quantify the mRNA and protein expressions of certain targets in the liver. As a result, it was found that the body weight, fast blood glucose, serum

insulin level and insulin resistance index were significantly decreased in the mice of the OL group when compared with model group after the treatment for 4 weeks ($P<0.05$ or $P<0.01$). Plasma glucose levels at each time point of OGTT tests were lower in the mice of the OL group than those of the model group ($P<0.01$). The mRNA and protein expressions of InsR, IRS-1 and GLUT-2 in the mice of the OL group increased significantly ($P<0.01$). In conclusion, it was demonstrated that oleuropein may reduce the blood glucose and improve the insulin resistance in db/db mice through up-regulating the mRNA and protein expressions of InsR, IRS-1 and GLUT-2 in the liver.

Keywords: Oleuropein, type 2 diabetes, insulin resistance, liver

(责任编辑 :马雅静 ,责任译审 :朱黎婷)