

网络出版时间:2012-04-16 15:40

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/61.1390.S.20120416.1540.029.html>

甘薯叶黄酮对 II 型糖尿病模型小鼠的降糖及 DNA 损伤修复作用

李凤林^{1,2}, 李青旺^{2,3}, 耿果霞³, 李文烨³, 彭 勇²

(1 吉林农业科技学院 生物工程学院, 吉林 吉林 132101; 2 燕山大学 环境与化学工程学院, 河北 秦皇岛 610400;

3 西北农林科技大学 动物科技学院, 陕西 杨凌 712100)

[摘要] **【目的】**探讨甘薯叶黄酮(FIBL)的降糖作用及其对糖尿病 DNA 损伤的修复作用。**【方法】**采用高糖高脂日粮和链脲佐菌素(STZ)建立 II 型糖尿病(NIDDM)小鼠动物模型,然后将其分为模型对照组(DC)、FIBL 低剂量组(FTL)、FIBL 高剂量组(FTH)和罗格列酮组(RT 组),另取正常小鼠作为正常对照组(NC)。其中,正常对照组、模型对照组小鼠每天灌胃 0.2 mL dH₂O, FIBL 低剂量和高剂量组小鼠每天分别灌胃 75 和 150 mg/kg 的 FIBL, RT 组每天灌胃 3 mg/kg 罗格列酮,连续灌胃 28 d。对小鼠一般情况进行观察,并于灌胃 0(灌胃前), 7, 14, 21, 28 d 尾静脉采血检测血糖; 29 d 时, 断头采血检测血脂, 并分离淋巴细胞, 采用单细胞凝胶电泳技术(SCGE)检测 DNA 损伤情况。**【结果】**动物模型建模成功后, II 型糖尿病(NIDDM)小鼠存在多饮、多尿、多食, 及一定程度的胰岛素抵抗等情况。FIBL 治疗结果显示, FIBL 能控制 NIDDM 小鼠体质量的生长; 能有效降低 NIDDM 小鼠的血糖、血脂水平; 对 NIDDM 小鼠的 DNA 损伤具有修复作用。**【结论】**甘薯叶黄酮能改善高血糖症状及脂质代谢紊乱状况; 可以治疗和延缓 NIDDM 并发症的发生。

[关键词] 甘薯叶黄酮; II 型糖尿病; DNA 损伤

[中图分类号] Q946.91; R284.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-9387(2012)05-0005-06

Hypoglycemic and repaired DNA damage effects of flavonoids of *Ipomoea batatas* leaves on type II diabetes mellitus mice model

LI Feng-lin^{1,2}, LI Qing-wang^{2,3}, GENG Guo-xia³, LI Wen-ye³, PENG Yong²

(1 Department of Bioengineering, Jilin Agricultural Science and Technology College, Jilin, Jilin 132101, China;

2 College of Environment & Chemical Engineering, Yanshan University, Qinhuangdao, Hebei 610400, China;

3 College of Animal Science and Technology, Northwest A&F University, Yangling, Shaanxi 712100, China)

Abstract: **【Objective】** Hypoglycemic effect of flavonoids of *Ipomoea batatas* leaves (FIBL) and its effect on the repair of DNA damage of diabetes mellitus were studied. **【Method】** The high sugar and high fat diet and streptozotocin (STZ)-induced type II diabetes mellitus (non-insulin dependent diabetes mellitus, NIDDM) mice model were used, and then divided into model control group, FIBL low-dose group, FIBL high-dose group and rosiglitazone group. Some normal mice were taken as normal control group. Mice of model control group and normal control group were daily fed 0.2 mL dH₂O, respectively; mice of FIBL low-dose group and high-dose group were daily fed 75 and 150 mg/kg FIBL respectively and mice of RT

* [收稿日期] 2011-10-26

[基金项目] 河北省秦皇岛科技局项目“转基因动物生产基因工程药物研究”(D08)

[作者简介] 李凤林(1973—), 男, 吉林吉林市人, 副教授, 博士, 主要从事生物技术及食品科学研究。

E-mail: swgclifenglin@sina.com

[通信作者] 李青旺(1956—), 男, 陕西米脂人, 教授, 博士, 博士生导师, 主要从事动物繁殖学和生物技术制药研究。

E-mail: ysulqw@126.com

were daily fed 3 mg/kg rosiglitazone, all for 28 d continuously. Observation of animals in general was carried out, and blood of tail vein was collected to measure glucose after 0, 7, 14, 21, 28 d. On 29 d, blood of heads was collected to measure lipids and lymphocytes were separated, and then single cell gel electrophoresis (SCGE) was used to test DNA damage. 【Result】 After the animal models had been successfully set up, NIDDM mice showed some symptoms, including polydipsia, polyuria, polyphagia and a certain degree of insulin resistance. Treatment results of FIBL showed that FIBL could control NIDDM mice from increasing body weight, decreasing blood glucose and blood lipid levels. FIBL could repair DNA damage of NIDDM mice. 【Conclusion】 Flavonoids of *Ipomoea batatas* leaves can improve the symptoms of high blood sugar and lipid metabolism, can treat and delay the occurrence of NIDDM complication.

Key words: flavonoids of *Ipomoea batatas* leaves; type II diabetes mellitus; DNA damage

甘薯(*Ipomoea batatas*), 又名红薯, 在中国大部分地区都有种植, 种植面积大、产量高, 茎叶资源十分丰富。甘薯叶是甘薯的副产品, 营养价值较高, 尤以维生素 B₁、B₂ 含量最为丰富, 是品质优良的深绿色蔬菜。现代药理学研究表明, 甘薯叶具有促进胃肠蠕动, 刺激消化, 治疗便秘, 促进胆固醇排泄, 防止心血管脂肪沉积, 维持动脉血管弹性, 保护消化道、呼吸道及保持关节腔的润滑等功效^[1]。甘薯叶所含的生物活性成分黄酮类化合物具有清除自由基、抗癌、抗突变、抗菌、保肝以及增强免疫力等作用^[2-7]。为探讨甘薯叶黄酮(Flavonoids of *Ipomoea batatas* leaves, FIBL) 对糖尿病(Diabetes mellitus, DM) 的治疗作用, 本研究首先通过高糖高脂日粮结合注射小剂量链脲佐菌素(Streptozotocin, STZ) 建立 II 型糖尿病(Non-insulin dependent diabetes mellitus, NIDDM) 小鼠动物模型, 然后给予不同剂量 FIBL 治疗, 以罗格列酮药物作为阳性对照, 研究 FIBL 对 NIDDM 小鼠的降糖效果及对糖尿病 DNA 损伤的修复作用, 以期开发天然降糖药物提供理论依据和试验支持。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 甘薯叶 秦皇岛产甘薯叶, 采摘于 10 月初。
1.1.2 主要试剂及仪器 链脲佐菌素(STZ), 购于 Sigma 公司; 罗格列酮, 购于天津史克必成有限公司; 胰岛素酶联免疫试剂盒, 购于 Bionewtrans Pharmaceutical Biotechnology 公司; 总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C), 均购于南京建成生物工程研究所; 其他化学试剂均为国产分析纯。

KQ2200B 型超声波清洗器, 昆山市超声仪器有限公司生产; RE52CS 型旋转蒸发仪, 上海荣生化仪

器厂生产; 20B 型中草药万能粉碎机, 江阴市伟翔药化机械厂生产; GT-1640 型血糖仪, 日本京都公司生产; ALCYON 300 型全自动生化分析仪, SOUTH-EAST CHEMICALS 公司生产; 722S 型可见分光光度计, 上海精密科学仪器公司生产; Biofuge® Stratos 型台式高速冷冻离心机, 德国 Heraeus 公司生产; Multiskan MK3 型酶标仪, 美国 Thermo 公司生产。

1.1.3 试验动物 健康昆明小鼠(雌雄各半), 体重(20.0±2.0) g, 购于中国医学科学院动物研究所。将动物饲养于标准化动物房内, 室内通风条件良好, 正常昼夜变化, 相对湿度 40%~70%, 室温 18~22℃。试验前适应性饲养 7 d。常规日粮, 购于秦皇岛市北方饲料加工厂, 其蛋白质、碳水化合物、脂肪和纤维素的含量分别为 20%, 60%, 9% 和 11%。高糖高脂日粮成分组成: 100 g/kg 蔗糖+100 g/kg 猪油+10 g/kg 胆固醇+790 g/kg 常规日粮。

1.2 方法

1.2.1 甘薯叶黄酮的提取 取干燥甘薯叶经粉碎机粉碎后, 过孔径 0.36 mm 筛。准确称取 2.0 g 甘薯叶粉, 按 1:35 的料(g)液(mL)比加入体积分数 80% 乙醇溶液, 浸泡 16 h; 40℃ 下超声提取 35 min, 过滤, 滤液减压浓缩, 真空干燥获得甘薯叶黄酮^[8]。

1.2.2 NIDDM 动物模型的建立与分组 取 40 只小鼠, 严格标记并测定体质量, 饲喂高糖高脂日粮 4 周, 然后用 2.5 mg/mL STZ(溶于 0.1 mol/L、pH 4.2 柠檬酸缓冲液中, 现用现配) 以 50 mg/kg 剂量一次性腹腔注射, 72 h 后测空腹血糖。血糖值≥11.1 mmol/L 的小鼠判为 NIDDM 动物模型^[9-12]。成模后的小鼠存在多饮、多尿、多食, 及一定程度的胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR) 等情况。建模成功后, 随机取 32 只 NIDDM 小鼠, 分成 4 组(每组 8

只):模型对照组(DC 组)、FIBL 低剂量组(FTL 组)、FIBL 高剂量组(FTH 组)、罗格列酮组(RT 组),另外随机取 8 只正常小鼠作为正常对照组(NC 组)。NC 和 DC 组每天灌胃 0.2 mL dH₂O,FTL 组每天灌胃 75 mg/kg 的 FIBL,FTH 组每天灌胃 150 mg/kg 的 FIBL,RT 组每天灌胃 3 mg/kg 罗格列酮(药物溶于 0.2 mL dH₂O 中),连续灌胃 28 d。

1.2.3 小鼠生化指标的检测 各组小鼠于灌胃 0 (灌胃前),7,14,21 和 28 d 当天空腹尾静脉采血,用血糖仪检测血糖;29 d 时,各组小鼠称体质量后,断头采血,按试剂盒方法检测 TC、TG、LDL-C,并分离淋巴细胞,采用单细胞凝胶电泳技术(SCGE)检测 DNA 损伤情况^[13-15]。

1.2.4 数据统计分析 各组试验数据以“平均值±标准差”表示,应用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。计量资料经方差齐性检验为方差齐性,2 组间差异采用 *t* 检验;多组资料采用单因素方差分析(One-way ANOVA)。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 小鼠一般情况观察

连续灌胃 28 d 后,NC 组小鼠生长良好,饮食正常,反应灵敏。DC 组小鼠饮食、饮水量和尿量增多,精神萎靡,反应迟钝,尾巴苍白,毛竖无光泽,粪质稀溏,部分动物尾部皮肤角化或有溃烂;FTL 组、FTH 组和 RT 组小鼠也有类似表现,但程度较 DC 组小鼠轻。

甘薯叶黄酮对 NIDDM 小鼠体质量的影响结果见图 1。从图 1 可知,建模前各组小鼠体质量无显著差异(*P*>0.05);灌胃前,与 NC 组相比,其他各组小鼠体质量显著增加(*P*<0.05);灌胃后,与 DC

组相比,FTL 组、FTH 组和 RT 组小鼠体质量均显著降低(*P*<0.05)。上述结果表明,FIBL 能控制 NIDDM 小鼠的体质量增长。

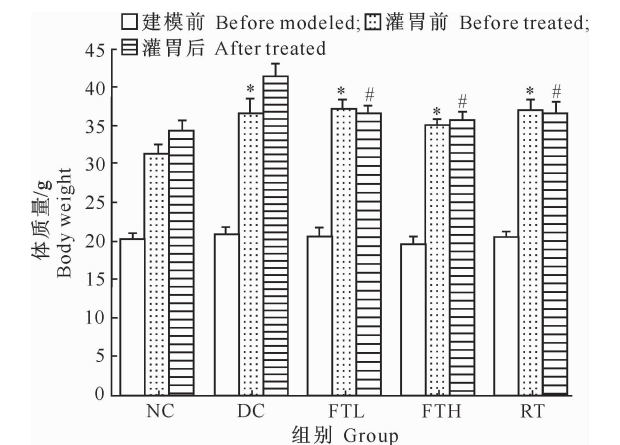


图 1 甘薯叶黄酮对 NIDDM 小鼠体质量的影响
* 表示与正常对照组(NC 组)相比,差异显著(*P*<0.05);
表示与模型对照组(DC 组)相比,差异显著(*P*<0.05)。图 2 同
Fig. 1 Effect of FIBL on the body weight in NIDDM mice
* *P*<0.05 as compared with the normal control group(NC group); # *P*<0.05 as compared with the model control group(DC group). The same as fig. 2

2.2 甘薯叶黄酮对 NIDDM 小鼠血糖的影响

由表 1 可知,灌胃 0 d 时,除 NC 组外,各组小鼠的血糖值无显著差异(*P*>0.05);灌胃 7 d 时,与 DC 组相比,FTH 组和 RT 组小鼠血糖值显著降低(*P*<0.05);灌胃 14 d 时,与 DC 组相比,FTL 组、FTH 组和 RT 组小鼠血糖值均显著降低(*P*<0.05);灌胃 21 d 时的小鼠血糖变化情况与 14 d 时相同;灌胃 28 d 时,FTH 组和 RT 组小鼠血糖值与 NC 组无显著差异(*P*>0.05)。此结果表明,FIBL 能有效降低 NIDDM 小鼠血糖,改善高血糖症状。

表 1 甘薯叶黄酮对 NIDDM 小鼠血糖的影响

Table 1 Effect of FIBL on blood glucose levels in NIDDM mice					mmol/L
组别 Group	0 d	7 d	14 d	21 d	28 d
NC 组 NC group	5.92±0.79	6.03±1.13	5.87±0.57	5.79±0.43	5.94±0.72
DC 组 DC group	21.19±1.45*	21.51±1.11*	22.60±1.39*	21.48±1.49*	21.41±1.71*
FTL 组 FTL group	21.15±1.09*	19.27±1.22*	16.75±1.95*#	12.27±1.27*#	9.56±1.37*#
FTH 组 FTH group	22.70±1.40*	17.20±1.34*#	13.83±1.78*#	9.06±1.27*#	6.72±0.97#
RT 组 RT group	21.72±1.36*	11.52±1.71*#	9.91±0.98*#	8.46±1.23*#	7.08±0.84#

注: * 表示与正常对照组(NC 组)相比,差异显著(*P*<0.05);# 表示与模型对照组(DC 组)相比,差异显著(*P*<0.05)。
Note: * *P*<0.05 as compared with the normal control group(NC group); # *P*<0.05 as compared with the model control group(DC group).

2.3 甘薯叶黄酮对 NIDDM 小鼠血脂的影响

由图 2 可知,灌胃末期,与 NC 组相比,除 FTH 组 LDL-C 水平外,各组小鼠 TC、TG 和 LDL-C 水

平均显著升高(*P*<0.05);与 DC 组相比,各组小鼠的上述 3 项指标均显著降低(*P*<0.05)。结果表明,FIBL 能降低 NIDDM 小鼠血脂水平,改善脂质

代谢紊乱状况。

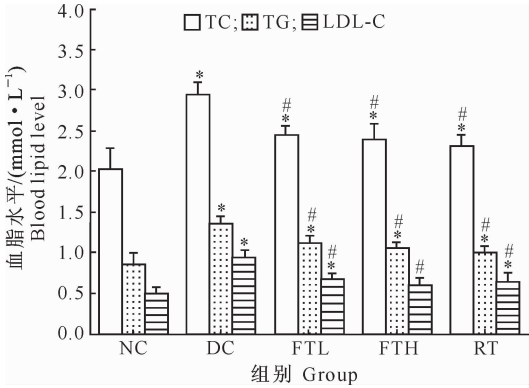


图 2 甘薯叶黄酮对 NIDDM 小鼠血脂的影响
Fig. 2 Effect of FIBL on the TC, TG and LDL-C in NIDDM mice

2.4 甘薯叶黄酮对 NIDDM 小鼠 DNA 损伤的修复作用

结果(图 3)表明,NC 组小鼠大多数淋巴细胞没有明显的拖尾现象;DC 组淋巴细胞损伤明显,大部分单链 DNA 作为片段移动形成“彗星样尾部”;FTL 组和 FTH 组只有小部分单链 DNA 断裂,这些片段呈现出“彗星尾巴”样,然而大多数 DNA 没有断裂成片段,而是保留在细胞核中呈现出“彗星头部”样;RT 组一部分的单链 DNA 也已断裂,且程度较 FTL 组和 FTH 组严重。与 DC 组相比,各组小鼠拖尾的淋巴细胞数量、尾长和尾距明显降低,这表明 FIBL 对 NIDDM 所致的 DNA 损伤具有修复作用,可以治疗和延缓 NIDDM 并发症的发生。

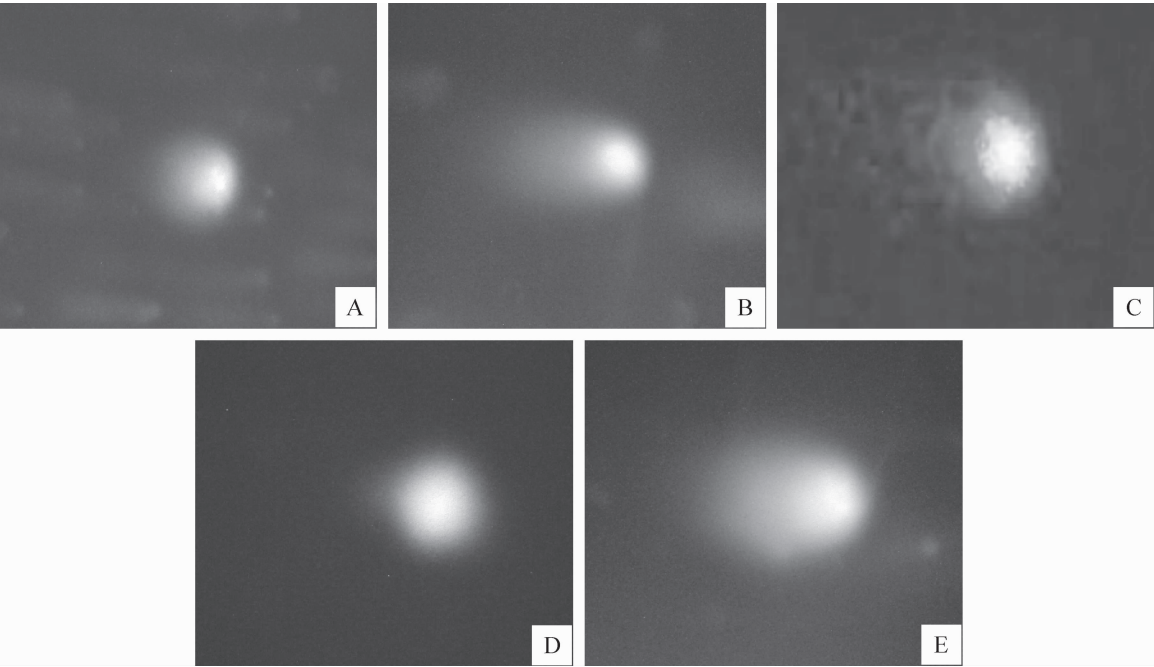


图 3 甘薯叶黄酮对 NIDDM 小鼠淋巴细胞 DNA 损伤修复的 SCGE 检测
A—E 分别为 NC,DC,FTL,FTH 和 RT 组

Fig. 3 SCGE detection of the repaired DNA damage effects of FIBL on lymphocytes in NIDDM mice
A—E were expressed as NC,DC,FTL,FTH and RT group

3 讨论

高血糖是 NIDDM 的典型特征之一,其产生与肝脏及外周组织对葡萄糖的利用减少、肝糖生成增多有关。高血糖所致的葡萄糖毒性作用是多方面的,不仅诱导血管内皮细胞受损、出现 IR,而且使 β 细胞胰岛素分泌减少^[16]。控制高血糖是减少和减轻 DM 及其各种并发症的重要方法。本研究结果表明,FIBL 能有效降低 NIDDM 小鼠的高血糖症状,高剂量 FIBL 效果更佳。以往的研究已证明,黄酮

类物质具有促进利用外源性葡萄糖合成肝糖原的作用,而且这类物质具有明显的降血糖作用。因此可以推测,FIBL 可能是通过调节胰岛素与其受体的结合,提高机体对胰岛素的敏感性;也可能是通过刺激或者促进胰岛素的分泌来使血糖降低;或者是促进外源性葡萄糖合成肝糖原和双向调节血糖的作用。
NIDDM 血脂异常是由于 IR、胰岛素作用不足引起高血糖所致,其中 IR 是始动因素。由于 IR 可以促使胰岛 β 细胞分泌出过多的胰岛素,通过胰静脉先到达肝脏,在肝内时部分胰岛素被利用和灭活,

而使到达周围组织的胰岛素浓度下降。这样肝内胰岛素浓度相对较高,以激活肝内内皮细胞酶活性,使高密度脂蛋白(HDL)在肝内的分解代谢增加;而周围组织由于胰岛素浓度相对较低,激活脂蛋白脂酶的作用减弱,活性下降,导致极低密度脂蛋白(VLDL)和乳糜微粒(CM)分解代谢降低,使 HDL 的合成原料减少而 TG 合成原料增多,导致高 TG 和低 HDL^[17-18]。本研究结果表明, FIBL 可降低血脂水平,改善脂质代谢紊乱。

近年来,关于糖尿病 DNA 损伤的研究越来越受到人们的关注。DNA 损伤主要是指因 DNA 的氧化损伤引起的 DNA 单链断裂。机体细胞代谢过程中,不断产生一些具有强氧化能力的破坏细胞结构的自由基,如 8-羟基脱氧鸟苷等。在正常情况下,机体内有充足的抗氧化酶清除体内自由基,防止 DNA 的氧化损伤。而当体内自由基过多或抗氧化酶分泌不足时,自由基在体内累积,就会引起 DNA 的氧化损伤。对糖尿病 DNA 损伤的研究是建立在 SCGE 技术基础之上的。SCGE 技术具有方法灵敏、快速等优点,是目前其他 DNA 损伤检测方法所无法比拟的^[15]。本研究结果表明, FIBL 对 NIDDM 的 DNA 损伤具有修复作用,可以治疗和延缓 NIDDM 并发症的发生。其作用机制可能是, FIBL 通过提高机体抗氧化酶活性,降低了自由基代谢产物水平,减轻了自由基对核酸大分子的攻击,从而保护了 DNA 的完整性;也可能是提高了 DNA 损伤修复系统酶的功能,而增强了对损伤 DNA 的修复能力,从而发挥 FIBL 对 DNA 损伤的保护作用。FIBL 的机制尚有待于进一步深入研究。

4 结 论

甘薯叶黄酮能控制 NIDDM 小鼠体质量的增加;能有效降低 NIDDM 小鼠的血糖水平,改善高血糖症状;能有效降低 NIDDM 小鼠的血脂水平,改善脂质代谢紊乱状况;甘薯叶黄酮对 NIDDM 小鼠的 DNA 损伤具有修复作用,可以治疗和延缓 NIDDM 并发症的发生。

[参考文献]

[1] 胡立明,高荫榆,陈才水,等.甘薯叶研究进展[J].郑州工程学院学报,2002,23(1):79-81.
Hu L M, Gao Y Y, Chen C S, et al. Research development of sweet potato leaves [J]. Journal of Zhengzhou Grain College, 2002, 23(1): 79-81. (in Chinese)

[2] 李凤林,李青旺.大孔树脂纯化甘薯叶黄酮的工艺研究[J].中

国食品添加剂,2009(4):103-108.
Li F L, Li Q W. Purification of flavonoids extracted from *Ipomoea batatas* leaves by macroporous resins [J]. China Food Additives, 2009(4): 103-108. (in Chinese)

[3] 高荫榆,洪雪娥,罗丽萍,等.甘薯叶柄藤类黄酮的体外抗氧化作用研究[J].食品科学,2006,27(7):103-104.
Gao Y Y, Hong X E, Luo L P, et al. Study on *in vitro* antioxidant effects of polysaccharides from sweet potato leaf, stalk and stem [J]. Food Science, 2006, 27(7): 103-104. (in Chinese)

[4] Chang W H, Hu S P, Huang Y F, et al. Effect of purple sweet potato leaves consumption on exercise-induced oxidative stress and IL-6 and HSP72 levels [J]. Journal of Applied Physiology, 2010, 109(6): 1710-1715.

[5] 罗丽萍,高荫榆,洪雪娥,等.甘薯叶柄藤类黄酮的抗肿瘤作用研究[J].食品科学,2006,27(8):248-249.
Luo L P, Gao Y Y, Hong X E, et al. Study on anti-tumor effects of flavonoids extracted from sweet potato leaf, stalk and stem [J]. Food Science, 2006, 27(8): 248-249. (in Chinese)

[6] 李文芳,田春莲,黄美娥,等.甘薯叶和茎中黄酮类化合物含量的初步测定[J].中国农学通报,2005,21(4):34-35.
Li W F, Tian C L, Huang M E, et al. Preliminary determination of flavonoids in sweet potato leaves and stems [J]. Chinese Agricultural Science Bulletin, 2005, 21(4): 34-35. (in Chinese)

[7] 吕晓玲,陶东川,马天娇,等.紫甘薯叶总黄酮对四氯化碳致小鼠慢性肝损伤的保护作用[J].食品工业科技,2011,32(6):112-113.
Lü X L, Tao D C, Ma T J, et al. Protective effect of total flavonoids of purple sweet potato leaves on carbon tetrachloride-induced chronic liver injury in mice [J]. Science and Technology of Food Industry, 2011, 32(6): 112-113. (in Chinese)

[8] 李凤林,李青旺,高大威,等.超声波法提取甘薯叶总黄酮的工艺研究[J].江苏调味副食品,2008,25(3):13-18.
Li F L, Li Q W, Gao D W, et al. The ultrasonic extraction of total flavones from sweet potato leaves [J]. Jiangsu Condiment and Subsidiary Food, 2008, 25(3): 13-18. (in Chinese)

[9] Li F L, Li Q W, Gao D W, et al. The optimal extraction parameters and anti-diabetic activity of flavonoids from *Ipomoea batatas* leaf [J]. African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines, 2009, 6(2): 195-202.

[10] Liu I M, Chen W C, Cheng J T. Mediation of beta-endorphin by isoferulic acid to lower plasma glucose in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2003, 307(3): 1196-1204.

[11] Kim S M, Kwak D H, Kim S M, et al. Differential expression of gangliosides in the ovary and uterus of streptozotocin-induced and db/dbdiabetic mice [J]. Archives of Pharmacal Research, 2006, 29(8): 666-676.

[12] Mu J, Petrov A, Eiermann G J, et al. Inhibition of DPP-4 with sitagliptin improves glycemic control and restores islet cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes [J]. European Journal of Pharmacology, 2009, 623(1/2/3): 148-154.

- [13] 严燕国,詹文华,马晋平,等. CagA⁺幽门螺杆菌菌株培养滤液对胃黏膜上皮细胞生长及 DNA 的影响 [J]. 中华临床医师杂志:电子版,2010,4(11):2094-2097.
Yan Y G,Zhan W H,Ma J P,et al. The effects of cagA gene positive Hp culture filtrates on the growth of GES-1 [J]. Chinese Journal of Clinicians: Electronic Edition, 2010, 4(11): 2094-2097. (in Chinese)
- [14] Boyaci B, Yalcin R, Cengel A, et al. Evaluation of DNA damage in lymphocytes of cardiologists exposed to radiation during cardiac catheterization by the COMET ASSAY [J]. Japanese Heart Journal, 2004, 45(5): 845-846.
- [15] Arranz N, Haza A I, Garcia A, et al. Protective effects of organosulfur compounds towards N-nitrosamine-induced DNA damage in the single-cell gel electrophoresis (SCGE)/HepG2 assay [J]. Food and Chemical Toxicology, 2007, 45(9): 1662-1669.
- [16] Seo K I, Choi M S, Jung U J, et al. Effect of curcumin supplementation on blood glucose, plasma insulin, and glucose homeostasis related enzyme activities in diabetic db/db mice [J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2008, 52(9): 995-1004.
- [17] Baudry A, Leroux L, Jackerott M, et al. Genetic manipulation of insulin signaling, action and secretion in mice: Insights into glucose homeostasis and pathogenesis of type 2 diabetes [J]. EMBO Reports, 2002, 3(4): 323-328.
- [18] Li J, Houseknecht K L, Stenbit A E, et al. Reduced glucose uptake precedes insulin signaling defects in adipocytes from heterozygous GLUT4 knockout mice [J]. The FASEB Journal, 2000, 14(9): 1117-1125.

(上接第 4 页)

- [7] Cerveny K E, DePaola A, Duckworth D H, et al. Phage therapy of local and systemic disease caused by vibrio vulnificus in iron-dextran-treated mice [J]. Infect Immun, 2002, 70: 6251-6262.
- [8] 董铁铭. 仔猪痢疾的病因与诊治措施 [J]. 养殖技术顾问, 2010(5): 134-136.
Dong T M. The cause and treatment measures of piglet dysentery [J]. Technical Advisor for Animal Husbandry, 2010(5): 134-136. (in Chinese)
- [9] 官聪雷, 林兆京. 一起规模养猪场发生猪痢疾的诊治 [J]. 畜禽业, 2006(15): 47-48.
Guan C L, Lin Z J. The diagnosis and treatment of swine dysentery in a big pig farm [J]. Livestock and Poultry Industry, 2006(15): 47-48. (in Chinese)
- [10] 朱建光, 杨爱国. 仔猪痢疾病的病因及防治 [J]. 山东畜牧兽医, 2010, 31(8): 34-35.
Zhu J G, Yang A G. Etiology and prevention of piglet dysentery [J]. Shandong Journal of Animal Science and Veterinary Medicine, 2010, 31(8): 34-35. (in Chinese)
- [11] Dibner J J, Richards J D. Antibiotic growth promoters in agriculture: History and mode of action [J]. Poult Sci, 2005, 84: 634-643.
- [12] Robert O, Elder, Gerald E, et al. Multiplex polymerase chain reaction for simultaneous detection of *Lawsonia intracellularis*, *Serpulina hyodysenteriae*, and salmonellae in porcine intestinal specimens [J]. Vet Diagn Invest, 1997, 9: 281-286.
- [13] Leverentz B, Conway W S, Alavidze Z, et al. Examination of bacteriophage as a biocontrol method for *Salmonella* on fresh-cut fruit: A model study [J]. Food Protection, 2001, 64: 1116-1121.
- [14] Scott A E, Timms A R, Connerton P L, et al. Genome dynamics of *Campylobacter jejuni* in response to bacteriophage predation [J]. PLoS Pathog, 2007, 3: 1142-1151.
- [15] Scott A E, Timms A R, Connerton P L, et al. Bacteriophage influence *Campylobacter jejuni* types populating broiler chickens [J]. Environ Microbiol, 2007, 9: 2341-2353.
- [16] Sanders M E. Bacteriophages of industrial importance [M]// Goyal S M, Gerba G P, Bitton G, et al. Phage ecology. New York: Wiley Press, 1987: 211-244.