

学校编码：10384

分类号__密级__

学号：24520131153460

UDC__

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

当归四逆汤加减方对大鼠糖尿病神经病变
的作用及机制研究

Danggui sini Decoction attenuated diabetic neuropathy in
diabetic rats

陈宁宁

指导教师名称：杨叔禹 教授

专业名称：内科学（内分泌与代谢性疾病方向）

论文提交日期：2016年04月

论文答辩日期：2016年05月

学位授予日期：2016年 月

答辩委员会主席：_____

评 阅 人：_____

2016年5月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于
年 月 日解密，解密后适用上述授权。
2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

摘要

目的: 糖尿病神经病变 (Diabetic neuropathy, DN) 是糖尿病常见的并发症之一。我们以往的研究发现当归四逆汤加减方 (Danggui sini Decoction, DSD) 能够缓解糖尿病神经病变引起的疼痛。本实验拟观察当归四逆汤加减方 (DSD) 对糖尿病大鼠坐骨神经和脊髓中一氧化氮 (nitric oxide, NO)、一氧化氮合酶 (Induced nitric oxide synthase, NOS)、抗氧化酶、凋亡相关蛋白和硝基酪氨酸 (nitrotyrosine, NT) 蛋白和对后肢爪垫表皮内神经纤维影响。

方法: 链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导 SD 大鼠 1 型糖尿病模型。分为正常对照组, 糖尿病组, 当归四逆汤加减方 (DSD) 治疗组。当归四逆汤加减方灌胃 12 周。检测大鼠体重和血糖, 测量大鼠尾长、身长和尾根周长。运用免疫组织化学法检测大鼠脊髓和坐骨神经诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、神经型一氧化氮合酶 (neuronal nitric oxide synthase, nNOS)、S-100(雪旺细胞标志性蛋白) 和硝基酪氨酸 (nitrotyrosine, NT, 硝化应激的标志性蛋白) 表达和使用 PGP9.5(Protein gene product9.5, 神经纤维标记物) 抗体检测后肢爪垫表皮内神经纤维。运用 RT-PCR 实验方法检测脊髓中诱导型一氧化氮合酶, 抗氧化酶 (Mn-SOD, Cu-Zn-SOD), 凋亡相关蛋白 (Bcl-2, Bax) mRNA 表达情况。使用总 NO 检测试剂盒检测组织中总 NO 量。

结果: 与对照组相比, 糖尿病组和 DSD 组大鼠坐骨神经 iNOS 和 NT 蛋白表达显著升高 ($p < 0.05$), 脊髓中 iNOS, Bcl-2/Bax, Mn-SOD, Cu-Zn-SOD mRNA 表达显著升高 ($p < 0.05$), 后肢爪垫表皮内神经纤维面积显著减少 ($p < 0.05$); 与糖尿病组相比, DSD 组大鼠坐骨神经 iNOS 和 NT 蛋白表达显著降低 ($p < 0.05$); DSD 组脊髓中 iNOS, Mn-SOD, Cu-Zn-SOD mRNA 水平表达显著降低 ($p < 0.05$); 后肢爪垫表皮内神经纤维面积显著增加 ($p < 0.05$)。与糖尿病组相比, DSD 组大鼠体重和血糖没有显著变化 ($p > 0.05$)。

结论: DSD 能够降低糖尿病大鼠坐骨神经 iNOS 和 NT 蛋白水平的高表达; 降低脊髓中 iNOS, Mn-SOD, Cu-Zn-SOD mRNA 水平的高表达, 升高脊髓中总 NO 的量; 部分逆转糖尿病大鼠后肢爪垫表皮内神经纤维的缺失。但 DSD 治疗对糖尿病大鼠血糖和体重没有显著的影响。所以我们认为四逆汤加减方可能通过改善糖尿病大鼠神经的氧化-硝化应激来治疗糖尿病神经病变。

关键词：当归四逆汤加减方；糖尿病神经病变；氧化硝化应激

厦门大学博硕士论文摘要库

Abstract

Objective—Diabetic neuropathy, Diabetic neuropathy, DN) is one of common complications of diabetes. Our previous studies found that angelica four inverse tonga subtraction party (DSD) can relieve the pain caused by diabetic neuropathy. To observe the effects of Danggui Sini Decoction (DSD) on hind legs of footpad intraepidermal nerve fiber, spinal cord and sciatic nerve nitric oxide(NO) ,inducible nitric oxide synthase (iNOS).Antioxidant enzymes apoptosis-related proteins and nitrotyrosine(NT) expression in diabetic SD rats.

Methods—Type I diabetic rats were induced by Streptozotocin (STZ). Rats were randomized to 3 groups: control group, diabetic group, DSD group. Rats were gavaged for 12 weeks. We detect the weight,blood glucose,the tail length,the body length and the tail root circumference. Using immunohistochemical methods to detect the expression of iNOS ,nNOS,S-100, NT of spinal cord and sciatic nerve and hind legs footpad intraepidermal nerve fiber by PGP9.5 antibody.Using Real-time Quantitative PCR Detecting System to detectt the mRNA expression of iNOS,Antioxidant enzymes (Mn-SOD , Cu-Zn-SOD), apoptosis-related proteins (Bcl-2, Bax) in spinal cord. Using Nitric oxide detection kit detected total NO.

Results— Compared with the control group, The expression of iNOS ,S-100 ,NT in sciatic nerve were increased ($p < 0.05$), as well as the mRNA expression of iNOS , Bcl-2/Bax ,Mn-SOD,Cu-Zn-SOD in spinal cord were increased ($p < 0.05$),and the hind legs footpad intraepidermal nerve fiber area in diabetic and DSD rats was decreased ($p < 0.05$); Compared with diabetic group,the expression of iNOS and NT in sciatic nerve of DSD rats were lowered($p < 0.05$), and the mRNA expression of iNOS ,Mn-SOD,Cu-Zn-SOD in spinal cord of DSD group were increased($p < 0.05$), the hind legs footpad intraepidermal nerve fiber area in DSD rats was increased ($p < 0.05$). Compared with the diabetic group,There was no significant change in body weight and blood glucose in the DSD group($p > 0.05$).

Conclusion—DSD may decrease the overexpression of iNOS and NT in sciatic nerve

of DM rats ,decrease mRNA overexpression of iNOS ,Mn-SOD,Cu-Zn-SOD in spinal cord of diabetic rats and partly reverse the loss of hind legs footpad intraepidermal nerve fiber .furthermore,DSD may improve the thinner situation of the tail root circulation in diabetic rats.DSD treatment had no significant effect on blood glucose and body weight in diabetic rats.DSD may improve the oxidative-nitrative stress of the nerve in diabetic rats to treat the diabetic neuropathy.

key words: Danggui Sini Decoction (DSD); diabetic neuropathy (DN); Oxidative-nitrative stress

目录

前言	1
第一部分 理论基础	3
1. DN 研究进展	3
1.1 DN 的概念	3
1.2 DN 发病机制	3
1.3 病理改变	3
1.4 神经功能的改变	4
1.5 神经生长因子减少	4
1.6 DN 与氧化-硝化应激	5
2. DN 的治疗	6
3. 当归四逆汤加减方治疗 DN 的理论依据	7
第二部分 实验方法	17
1. 动物的饲养及处理	8
1.1 实验动物	8
1.2 饲养环境	8
1.3 动物模型的建立及分组	8
1.4 药物	8
1.5 给药方法	9
1.6 大鼠的麻醉和样本的收取	9
2. 实验材料	9
2.1 主要耗材和化学试剂	9
2.2 主要实验仪器	10
2.3 抗体	11
2.4 实验溶液配制	12
3. 实验方法	14

3.1 RT-PCR	14
3.2 Western Blotting	17
3.3 组织的脱水	18
3.4 冰冻切片的制作	18
3.5 免疫荧光染色	19
3.6 免疫组化染色	19
第三部分 实验结果	21
1. 各组 SD 大鼠血糖, 体重及一般情况的观察	21
2. DSD 对糖尿病大鼠周围神经病变的影响	22
2.1 各组 SD 大鼠身长, 体长和尾根周长情况	22
2.2 各组 SD 大鼠坐骨神经 iNOS 蛋白表达	23
2.3 各组 SD 大鼠坐骨神经 nNOS 蛋白表达	24
2.4 各组 SD 大鼠坐骨神经中硝基酪氨酸蛋白表达	25
2.5 各组 SD 大鼠后肢爪垫表皮内神经纤维的面积	26
3. DSD 对糖尿病大鼠中枢神经的影响	27
3.1 各组 SD 大鼠脊髓中 Mn-SOD, Cu-Zn-SOD mRNA 表达	27
3.2 各组 SD 大鼠脊髓凋亡相关因子 mRNA 表达	28
3.3 各组 SD 大鼠脊髓 iNOS mRNA 表达	29
3.4 各组 SD 大鼠脊髓总 NO 量	30
3.5 各组 SD 大鼠脊髓中硝基酪氨酸蛋白表达	31
讨论	40
结论	45
展望	46
参考文献	47
英文缩略对照表	53
致谢	56

Table of contents

preface	1
PART 1 Theory Introduction about DN	3
1. Research progress of DN	3
1.1 conception	3
1.2 Pathogenesis	3
1.3 pathological changes	3
1.4 Changes of nerve function	4
1.5 Changes of nerve growth factor	4
1.6 Oxidative -nitrative stress	5
2. Therapy	6
3. Pathogenesis of DSD Improve DN	7
PART 2 Experiment methods	8
1. Animal feeding and processing	8
1.1 experimental animal	8
1.2 Feeding environment	8
1.3 Modelling and grouping	8
1.4 Drug	8
1.5 medication	9
1.6 Anesthesia and sample collection	9
2. experimental materials	9
2.1 Consumables and reagents	9
2.2 Experimental Instruments	10
2.3 Antibody	11
2.4 solution compound	12
3. Methods	14
3.1 RT-PCR	14

3.2 Western Blotting	17
3.3 dehydration of tissue	18
3.4 Frozen section	18
3.5 Immunofluorescence staining	19
3.6 Immunohistochemical staining	19
PART 3 Results	21
1.Body weight, blood glucose and The general situation	21
2.effect on peripheral nerves	22
2.1 Body length, tail length, tail head circumference	22
2.2 iNOS in sciatic nerve	23
2.3 nNOS in sciatic nerve	24
2.4 nitrotyrosine in sciatic nerve	25
2.5 footpad intraepidermal nerve fiber area	26
3. effect on central nervous	27
3.1 Mn-SOD,Cu-Zn-SOD mRNA in spinal cord	27
3.2 Apoptosis related factors mRNA in spinal cord	28
3.3 iNOS mRNA in spinal cord	29
3.5 total NO in spinal cord	30
3.6 nitrotyrosine protein in spinal cord	31
Discussion	40
Conclusion	45
Expectation	46
Reference	47
Abbreviation	53
acknowledgement	56

前言

糖尿病神经病变(diabetic neuropathy , DN)是糖尿病(diabetic mellitus,DM)最常见的并发症之一^[1]。

DN 可导致严重的感觉缺失、疼痛、难治性溃疡、感染以及创口难以愈合,最终可能导致截肢。在美国非创伤原因造成的截肢中, 50%~75%是由于糖尿病神经病变造成的,并且糖尿病神经病变的住院人数比其他糖尿病并发症住院人数要高。DN 在糖尿病患者中发病率高达 50%^[2]。到 2030 年,全球 DN 患病人数将达到 2.36 亿的人并且花费巨大^[3]。仅美国一年与 DN 相关的花费就高达 109 亿美元^[3]。随着 2 型糖尿病在全球范围内的流行,将来 DN 人数将迅速增长^[4-6]。糖尿病患者一旦发生神经病变,生命质量将受到严重损害, 5-10 年内死亡率可达 25%~50%^[7], 有症状的糖尿病自主神经病变出现后 5~8 年内死亡率为 29 %~44%, 所以 DN 的早期预防相当重要。

DN 的发病机制较为复杂,多与多元醇旁途径激活、糖基化终产物(advanced glycation end products, AGEs)形成增多、蛋白激酶 C(Protein kinase C, PKC) 激活等因素有关。Brownlee^[8]提出了糖尿病并发症的统一机制学说, 认为线粒体电子传递链过氧化物产生过量是高血糖诱导血管损伤并导致糖尿病各种并发症的共同机制。大量研究证实,糖尿病患者体内氧化应激增强^[9, 10]。而氧化应激可以通过微血管的损害影响神经微循,神经血流灌注减少是引起糖尿病神经病变的主要原因^[11]。另外神经内膜氧化应激产生的 ROS 对神经产生的毒性作用可能是糖尿病神经病变进展的另一个机制^[12]。此外氧化应激还可以导致神经营养因子如神经生长因子,睫状神经营养因子的减少,从而减弱了受损神经的神经纤维的再生能力^[13]。

目前临床上 DN 的治疗手段可归纳为 3 个方面:降糖治疗、对症治疗和针对发病机制的治疗。尽管上述方法都可以用于对 DN 的治疗,但没有特别好的疗效。并且 DN 也是导致非创性截肢的首要原因^[1]。因此在糖尿病神经病变的防治中,早期的干预和治疗以阻止糖尿病周围神经病变进展至不可逆转的时期更为重要,然而目前临床上尚无有效的药物和理想的干预手段。所以我们应该探索更有效、

更特异性的治疗方案,为临床提供治疗的新靶点。

糖尿病在中医属于“消渴”范畴,而糖尿病周围神经病变在临床上主要表现为肢体末端麻木、冰凉或微刺痛,它在古代并没有相关的病名,但却有不少类似其临床症状的记载^[14]。赵丹^[15]认为该病主要病因病机为阴损及阳,阳虚寒凝,瘀阻脉络,不通则痛,脉滞则肢体失养,因而出现凉、麻木、痛的症状。《伤寒论》曰:“手足厥寒,脉细欲绝者,当归四逆汤主之。”《注解伤寒论》曰:“手足厥寒者,阳气外虚,不温四末,脉细欲绝者,阴血内弱,脉行不利。与当归四逆汤,助阳生阴也。”当归四逆汤中重用补阴补血之品,而佐用温经祛寒之品,以补有形而资无形,血盈而使阳气有所依附,通达于血脉之中,营养于四肢末梢^[16]。由此可见,当归四逆汤正合 DN 的病因病机。现代医家依据辨证论治原则,采用当归四逆汤加减对糖尿病周围神经病变患者进行治疗。张仙花等的临床实验研究结果显示:当归四逆汤加减可以缓解糖尿病神经病变患者的疼痛、麻木、感觉异常症状,降低血液流变学指标,改善运动和感觉神经传导速度^[17]。阮叶萍^[18]的研究结果显示:当归四逆汤对小鼠机械刺激、热刺激、化学刺激所引起的各种疼痛都有不同程度的抑制作用。游卫华^[19]等的研究结果显示:加味当归四逆汤能改善 Wagner 0 级糖尿病足患者的临床症状,明显降低患者血清中糖基化终末产物,并对糖尿病血管病变有一定的治疗。我们前期的动物实验研究结果显示:当归四逆汤加减方可以改善糖尿病大鼠的机械性痛觉过敏和热痛觉过敏,但不影响正常的痛觉,并且可以通过抑制脊髓的神经免疫系统和抑制炎症因子的激活缓解大鼠的糖尿病神经性疼痛。上述所讲的医家使用当归四逆汤均保留了原方中的当归、细辛、桂枝这三味中药。我们的改良方当归四逆汤加减方是在这三味药的基础上加入葛根制成的。方中当归补血和血,桂枝温经通脉,善祛血中之寒,细辛通达表里,宣发阳气,葛根清热生津止渴。所以我们想通过此实验探究当归四逆汤加减方对大鼠 DN 的作用及机制。

第一部分 理论基础

1. DN 研究进展

1.1 DN 的概念

糖尿病神经病变是糖尿病的最常见的并发症之一。病变可累及中枢神经及周围神经，后者尤为常见。其中远端感觉神经病变是最常见的病变，占有糖尿病神经病变的 50% 以上。

1.2 DN 发病机制

目前糖尿病神经病变的发病机制尚不明确，可能是多种因素共同参与的结果，但是高血糖是所有发病机制的中心环节。长期的高血糖可能通过多元醇旁途径的激活、糖基化终末产物的聚集、PKC 的激活最终都导致超氧阴离子的产生增多，即发生氧化应激。最终将导致糖尿病神经病变，将导致有髓神经的轴突萎缩、神经内膜的缺血缺氧、感觉缺失、周围神经的退化、运动和感觉神经传导速度减慢。

1.3 病理改变

主要病理学变化是无髓鞘神经纤维的轴突变性，有髓鞘神经纤维髓鞘节段性或弥漫性皱缩或脱髓鞘，以及髓鞘再生引起的郎飞结节间长度改变。糖尿病神经病变病理改变广泛，主要可累及周围神经、自主神经、颅神经，脑及脊髓也可受累。早期表现为神经纤维脱髓鞘和轴突变性^[20, 21]，雪旺细胞增生。随着病程进展，表现为轴突变性和髓鞘纤维消失，在髓鞘纤维变性的同时有再生丛的产生，随着病变的进展，再生丛密度降低，提示为一种不恰当修复，此种现象尤其在 2 型糖尿病中常见。有时，糖尿病神经病变的临床资料和电生理检查提示为慢性炎症性脱髓鞘性多神经病变（chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP），其主要改变是炎性浸润、脱髓鞘和轴突丧失，与特发性 CIDP 很难鉴别。自主神经受累时，主要表现为内脏自主神经及交感神经节细胞的变性。微血管受累的表现主要是内皮细胞增生肥大，血管壁增厚、管腔变窄、透明变性，毛细血管数目减少，严重者可发生小血管闭塞。脑部病变主要累及脑血管，易发生中风，尤其是脑梗塞，有些可发生脑萎缩和脑硬化。脊髓病变以后索损害为主，主要为变性改变。

1.4 神经功能的改变

糖尿病神经病变的临床表现多样, 常见分类为局灶性和多发局灶性神经病、多发性周围神经病, 可以影响全身多个系统, 出现痛温觉减退、痛觉过敏、肌肉无力或萎缩、出汗减少、胃肠功能紊乱等症状。有研究^[17]表明: 在鼠类实验中, 对鼠类进行神经功能的检测发现糖尿病 12 周的鼠类出现了坐骨神经运动神经传导速度 (MNCV) 和后肢足趾感觉神经传导速度 (SNCV) 均减慢, 热痛觉减退 (哈格里夫斯足底测试试验), 触摸痛 (冯·弗雷长丝试验)。

1.5 神经生长因子减少

神经生长因子(nerve growth factor, NGF)是胚胎感觉神经、交感神经生长发育必需的物质,对成年后神经系统结构的完整和功能的维持有重要的作用。神经生长因子 (NGF) 由靶组织合成和释放, 释放后与表达在神经末梢上的特异性受体结合, 然后逆轴浆运输至神经元胞体, 发挥神经营养的作用^[17]。有研究发现: 在糖尿病神经病变患者和糖尿病动物模型中, 血清和组织中均出现神经生长因子 (NGF) 表达量减少和 NGF 在感觉和交感神经轴索的逆转运降低的现象^[22]。可能的原因是发生糖尿病时, 高糖和胰岛素缺乏导致围绕在神经元周围的雪旺细胞合成 NGF 减少, NGF 和高亲和受体 TrkA 亲和力下降, 并且 NGF 的逆向轴浆运输受损^[23]。正常含量的神经生长因子 (NGF) 不仅能够维持正常的感觉和交感神经的功能而且还能够促进神经中血管的再生。有实验表明 NGF 的缺失^[24]、合成减少^[25]或 trkA 剔除^[26], 都能够导致痛觉减退。糖尿病神经病变时, NGF 正常的功能受损, 影响相关基因表达调控, 神经微丝、微管和神经递质合成减少, 最终导致神经轴索营养障碍, 再生受损, 严重时甚至出现纤维萎缩、脱落和缺失, 而这些又成为了糖尿病神经病变发生发展的重要因素。有实验应用 NGF 抗体或 TrkA 抗体, 可使成年大鼠隐神经对热刺激的反应减少 25%^[27, 28], 缓激肽显著减少, 皮肤神经分布密度减少 44%。从而得出结论: 内源性 NGF 能够调节无髓神经纤维末端和主要的传入纤维感受器对刺激的敏感性^[29]。有实验在对大鼠坐骨神经切割损伤后随机分为未治疗组和 NGF 治疗组, 实验结果发现, NGF 能够促进继发坐骨神经损伤大鼠感觉和运动神经的修复功能^[29]。另外, 有研究发现 NGF 可能通过 TrkA-VEGF-CD34 通路或其他途径促进大鼠再生周围神经中血管生成^[30]。

1.6 DN 与氧化-硝化应激

很多研究表明氧化应激参与到几种动物、人类和糖尿病实验模型动物的神经损伤^[31]，高血糖导致醛糖还原酶活性的增强、蛋白激酶 C 的激活、糖基化终末产物的积聚^[32]、神经营养的损害。这些机制均能够导致 ROS 产生增多，抗氧化物的下调或者上调不足，导致氧化应激的增强^[8]。越来越多的证据表明：在线粒体内^[33]和线粒体外产生的超氧阴离子是高糖状态下产生的主要自由基。而 ROS 主要产生于线粒体，正常情况下，机体的抗氧化酶如 CAT、SOD、GSH 可以迅速分解或转化线粒体产生的 ROS，所以 ROS 的释放和清除处于一个动态平衡。但是高糖状态下，ROS 的产生增多，破坏了这种平衡，机内就发生氧化应激。升高的 ROS 和 RNS 能够损伤有髓神经纤维的脂质，导致周围神经轴突的缺失和微血管的破坏。周围神经的氧化性损伤引起传入伤害感受器和神经元的兴奋过度导致了在神经的轴突和背根神经节之间产生自发性冲动，与糖尿病神经病变产生的神经性疼痛有关^[34]。SOD 包括 Mn-SOD 和 Cu-Zn-SOD。Mn-SOD 存在于线粒体中，Cu-Zn-SOD 存在于细胞质中。线粒体产生的超氧阴离子被 SOD 歧化为氧气和过氧化氢，过氧化氢酶和谷胱甘肽催化过氧化氢为氧气和水。所以，过氧化物歧化酶是抗氧化的反应的第一道防线，是维持组织细胞正常生理功能所必需的。其他的高反应性的自由基和氧化剂还包括：羟自由基、过氧化氢、过氧硝酸盐。这些自由基均对糖尿病并发症的组织发挥了有害的作用。

有研究^[35]显示在实验动物中高糖能够刺激一氧化氮 (NO) 的产生，一氧化氮和超氧阴离子两者反应生成过氧硝酸盐。在实验中和临床上的糖尿病神经病变中已经发现强氧化剂过氧硝酸盐的产生增多。过氧硝酸盐引起了组织的硝化和亚硝基化，这种状态就被称为硝化应激 (Nitratative stress)。过氧硝酸盐有多种细胞毒性效应包括蛋白质的硝化和亚硝基化，DNA 单链的断裂，细胞信号的改变。聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 的激活，线粒体功能紊乱，细胞的坏死和凋亡。

NO 是由 NOS 催化产生，NOS 有三个亚型：内皮型一氧化氮合酶 (Endothelial nitric oxide synthase, eNOS)，神经型一氧化氮合酶 (Neuronal nitric oxide synthase, nNOS)，诱导型一氧化氮合酶 (Inducible nitric oxide synthase, iNOS)。有研究^[36]显示高糖能够通过激活 NF- κ B 来增加 iNOS 的表达，从而增加 NO 产生。并且

Degree papers are in the “[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)”.

Fulltexts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.