

# 白芍总苷对糖尿病大鼠肝脏内质网应激的调节作用

夏玲玲, 周仲松, 谢琴秀, 朱启金

**摘要** 目的 探讨白芍总苷(TGP)对糖尿病大鼠肝脏损害的保护作用是否与抑制内质网应激(ERS)有关。方法 建立链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病模型,随机分为对照组、模型组、TGP(50、100、200 mg/kg)给药组。应用油红O与Masson染色对肝组织行病理检查;采用免疫组化法检测肝组织ED-1表达;采用Western blot法检测GRP78、p-Perk及p-Eif2 $\alpha$ 的表达。结果 TGP给药可降低糖尿病大鼠肝重增加及肝组织总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)及游离脂肪酸(FFA)水平。模型组肝细胞油红O染色评分明显高于对照组( $P < 0.01$ );TGP各给药组评分明显低于模型组( $P < 0.01$ )。Masson染色模型组肝纤维化评分明显高于对照组( $P < 0.01$ );TGP 50、100、200 mg/kg给药组评分明显低于模型组( $P < 0.01$ )。免疫组化显示模型组肝组织巨噬细胞浸润明显增加,各给药组均能抑制糖尿病肝组织巨噬细胞浸润的增加。Western blot显示糖尿病模型组肝组织GRP78、p-Perk及p-Eif2 $\alpha$ 表达明显高于对照组,TGP给药组肝组织GRP78、p-Perk及p-Eif2 $\alpha$ 表达明显低于模型组。结论 TGP对糖尿病肝损害有明显保护作用,其机制可能与其抗炎、抑制ERS有关。

**关键词** 糖尿病;肝脏;内质网应激;炎症;白芍总苷

**中图分类号** R 587.1; R 364.5

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2015)10-1451-05

高血糖肝脏损伤已成为非酒精性脂肪肝主要病因之一<sup>[1-2]</sup>。研究<sup>[3]</sup>表明巨噬细胞介导的炎症在糖尿病肝损伤中起重要作用。内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)是内质网未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)持续存在或超过ERS能力时的一种病理生理状态,近年研究<sup>[4-5]</sup>表明ERS可诱导炎症。白芍总苷(total glucosides of paeony, TGP)是我国传统中药白芍根中的提取成分,其药理作用有抗炎、抗氧化与免疫调节活性<sup>[6]</sup>。研究<sup>[7-8]</sup>表明TGP对糖尿病大鼠肾脏有明显保护作用,但对糖尿病肝脏的影响尚未见报道。该研究进一步从ERS角度探讨TGP对糖尿病肝脏保护作用

用机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 动物** 雄性SD大鼠,体重280~300 g,安徽医科大学实验动物中心提供。在恒温22℃、相对湿度65%~70%、12 h光照/12 h黑暗环境中适应饲养1周后实验。

**1.1.2 药品与试剂** TGP由安徽医科大学临床药理研究所魏伟教授惠赠,用前溶于质量浓度为10 g/L的羧甲基纤维素钠溶液中;链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)购自美国Sigma公司,临用前溶解于0.01 mmol/L枸橼酸缓冲液中, pH = 4.5;兔抗GRP78、p-Perk、p-Eif2 $\alpha$ 多克隆抗体购自美国Santa Cruz公司;小鼠抗大鼠ED-1单克隆抗体购自美国Millipore公司;辣根酶标记山羊抗兔IgG购自武汉博士德公司;硝酸纤维膜购自美国Amersham公司;ECL发光试剂购自美国Pierce公司;即用型二步法免疫组化检测试剂盒(PV-9000)、DAB显色试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司;游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)试剂盒购自南京建成生物工程公司;三酰甘油(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)试剂盒购自温州津玛生物科技有限公司。

### 1.2 方法

**1.2.1 建立大鼠糖尿病模型** 腹腔一次性注射STZ 60 mg/kg, 48~72 h后测尾静脉血糖>16.7 mmol/L以上确定为糖尿病模型,对照组仅注射等量枸橼酸缓冲液。

**1.2.2 动物分组及处理** 设对照组、模型组、TGP给药组(50、100、200 mg/kg灌胃)。每组10只。对照组、模型组给予等量溶媒。所有大鼠在整个实验期间喂标准饮食,自由饮水,不应用胰岛素。

**1.2.3 标本收集** 观察8周后收集标本。大鼠空腹16 h后,在3%、0.1 ml/100 g体重剂量的戊巴比妥腹腔注射麻醉下行右侧颈总动脉插管收集血标本,4℃、1 500 r/min离心15 min,取血浆保存在-20℃待测血糖(blood glucose, BG)、TC、TG水平。通过右侧颈总动脉插管注入4℃预冷的生理盐

2015-05-25 接收

基金项目:安徽省自然科学基金(编号:1208085MH149)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院感染病科,合肥 230022

作者简介:夏玲玲,副教授,硕士生导师,责任作者, E-mail: wuyonggui@medmail.com.cn

水反复灌洗肝脏,至整个肝脏颜色变苍白后游离,置于冰上,取部分肝组织待测 TC、TG 及 FFA 含量,取 8 mm × 8 mm 大小肝组织置于 10% 中性甲醛溶液中固定,石蜡包埋后制成厚度为 3 μm 的切片,行 Masson 染色。同时制 4 μm 厚多聚赖氨酸处理切片,免疫组化检测。另取 8 mm × 8 mm 大小肝组织 OCT 包埋后制成 8 μm 冰冻切片,油红 O 染色,剩余组织迅速放入 -80 °C 冰箱待测。

**1.2.4 肝组织 TC、TG 及 FFA 含量测定** 按试剂盒说明书进行。

**1.2.5 肝组织冰冻切片油红 O 染色** 冰冻切片 8 μm 水洗后置入密封容器盛装的脂肪染色剂内(稀释的油红染液染色) 10 ~ 15 min; 用 60% 乙醇溶液浸泡切片至细胞质为红色,底色呈白色为止; 水洗; Harris 苏木精淡染 30 s; 用 1% 磷酸氢二钠冲洗至变蓝; 用塑料吸管附贴于载玻片上,稍干后甘油明胶封固。脂肪呈红色,胞核呈蓝色。

**1.2.6 肝脏病理学观察及评分标准** 肝组织油红 O 染色脂肪沉积及 Masson 染色纤维化程度判定参照文献<sup>[9]</sup>。

**1.2.7 肝组织 ED-1 免疫组化** 石蜡切片常规脱蜡,加入 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 的甲醇封闭内源性过氧化酶; 予微波炉暴露抗原,将切片浸入 0.01 mmol/L 枸橼盐缓冲液(pH = 6.0); 加小鼠抗大鼠 ED-1 单克隆抗体(1:50) 4 °C 过夜。漂洗后滴加生物素化山羊抗小鼠 IgG(1:200),漂洗后,滴加 PV-9000。室温下滴加 DAB 显色液。水洗终止, Harris 苏木精复染 1 ~ 5 min,脱水后二甲苯透明,中性树脂封片。实验均采用删除第一抗体作内阴性对照。阳性物质呈棕色颗粒状,ED-1 阳性结果判断参照文献<sup>[10]</sup>。

**1.2.8 Western blot 法检测肝组织 GRP78、p-Perk、p-Eif2α 表达** 将取出的 100 mg 肝组织放置于冰上,加入适量裂解液超声匀浆,4 °C、12 000 r/min 离心 30 min 取上清液测蛋白浓度。取 30 mg 蛋白煮沸 5 min 后,经 6% ~ 15% SDS-PAGE 电泳,电转

移至 NC 膜上,在 5% 脱脂奶粉-PBST 溶液 4 °C 封闭过夜,洗膜后加入兔抗大鼠 GRP78 (1:200)、p-Perk (1:200)、p-Eif2α (1:200) 和 β-actin (1:500),4 °C 过夜,然后用 HRP 标记的二抗(1:2 000) 杂交,37 °C、1 h。在暗室中加 ECL 发光试剂,X 线片曝光 1 ~ 2 min 后显影、定影。杂交信号在图象分析系统中进行光密度扫描。应用 β-actin 作为蛋白上样量参照,其余组与其相比得到相对量,取均值。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 软件包进行分析,数据以  $\bar{x} \pm s$  表示。采用单因素方差分析。

## 2 结果

**2.1 TGP 对糖尿病大鼠体重、肝重、血糖及血脂的影响** 模型组体重明显低于对照组,模型组血糖、TC、TG 及肝重明显高于对照组; TGP 给药组体重、血糖及 TC、TG 水平无明显影响,可降低糖尿病肝重的增加。见表 1。

**2.2 TGP 对糖尿病大鼠肝组织 TC、TG 及 FFA 的影响** 模型组肝组织 TC、TG 及 FFA 明显高于对照组, TGP 给药组肝组织 TC、TG 及 FFA 低于模型组。见表 2。

**2.3 TGP 对糖尿病大鼠肝组织病理学影响** 肝组织油红 O 染色可见肝细胞质中脂肪沉积,模型组肝细胞油红 O 染色评分明显高于对照组(2.67 ± 0.86 vs 0.42 ± 0.16,  $P < 0.01$ ); 各 TGP 给药组评分明显低于模型组(1.13 ± 0.78、1.08 ± 0.67、0.88 ± 0.64 vs 2.67 ± 0.86,  $F = 13.12$ ,  $P < 0.01$ )。见图 1。Masson 染色模型组大鼠纤维化评分明显高于对照组(1.86 ± 0.64 vs 0.46 ± 0.34,  $P < 0.01$ ); TGP 50、100、200 mg/kg 给药组评分明显低于模型组(1.28 ± 0.52、1.16 ± 0.37、0.86 ± 0.56 vs 1.86 ± 0.64,  $F = 6.45$ ,  $P < 0.01$ )。见图 2。

**2.4 TGP 对糖尿病大鼠肝组织巨噬细胞浸润的影响** 模型组肝组织 ED-1 表达明显高于对照组

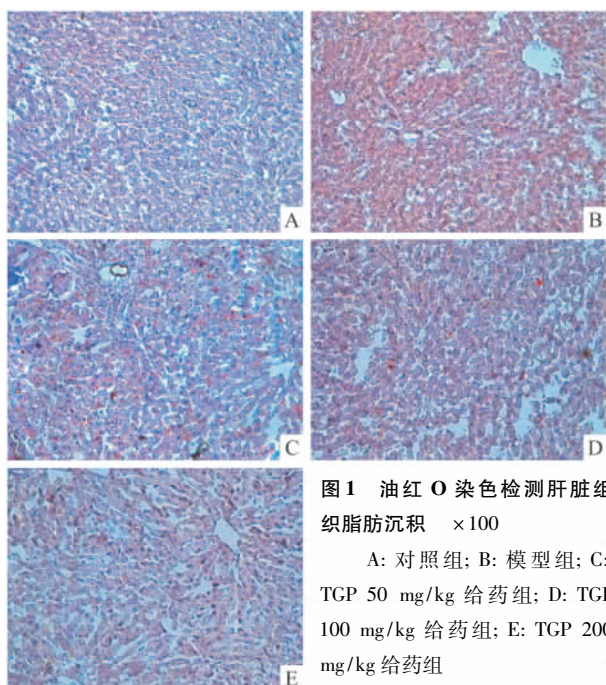
表 1 TGP 对糖尿病大鼠体重、肝重、血糖及血脂的影响( $n = 10, \bar{x} \pm s$ )

| 组别     | 剂量<br>(mg/kg) | 体重<br>(g)        | 肝重<br>(g/100 g 体重) | BG<br>(mmol/L) | 血 TC<br>(mmol/L) | 血 TG<br>(mmol/L) |
|--------|---------------|------------------|--------------------|----------------|------------------|------------------|
| 对照     | -             | 458 ± 27.47      | 4.25 ± 0.36        | 6.94 ± 1.64    | 1.11 ± 0.08      | 1.16 ± 0.15      |
| 模型     | -             | 271.75 ± 16.86** | 6.88 ± 0.58**      | 31.97 ± 4.19** | 1.24 ± 0.19*     | 1.70 ± 0.16*     |
| TGP 给药 | 50            | 281.75 ± 25.01   | 5.12 ± 0.42#       | 30.62 ± 4.35   | 1.22 ± 0.12      | 1.68 ± 0.13      |
|        | 100           | 266.4 ± 27.87    | 4.68 ± 0.36#       | 32.05 ± 4.24   | 1.19 ± 0.13      | 1.64 ± 0.14      |
|        | 200           | 318.0 ± 17.8     | 4.56 ± 0.40#       | 27.20 ± 4.25   | 1.20 ± 0.13      | 1.81 ± 0.18      |

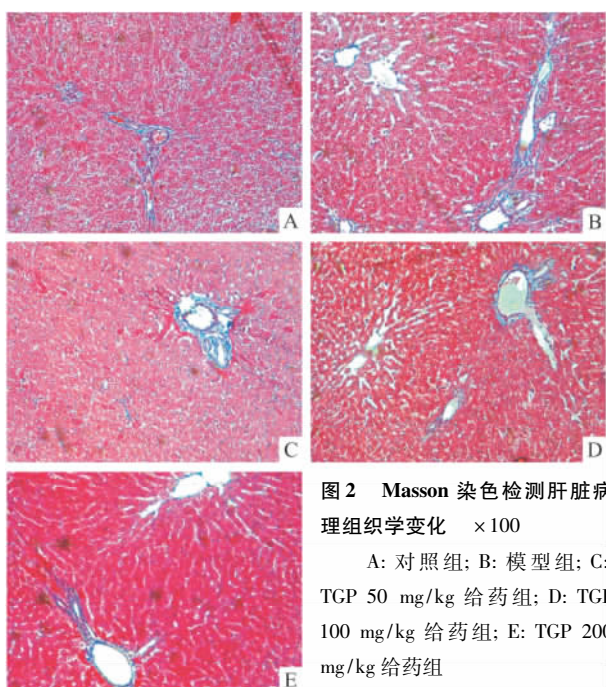
与对照组比较: \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ ; 与模型组比较: #  $P < 0.05$

表2 TGP对糖尿病大鼠肝组织TC、TG及FFA的影响( $n=10, \bar{x} \pm s$ )

| 组别     | 剂量<br>(mg/kg) | TG<br>(mg/g)               | TC<br>(mg/g)              | FFA<br>(mg/g)             |
|--------|---------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 对照     | -             | 7.10 ± 0.46                | 7.45 ± 0.42               | 1.32 ± 0.16               |
| 模型     | -             | 11.36 ± 0.76 <sup>**</sup> | 9.48 ± 0.88 <sup>**</sup> | 2.76 ± 0.34 <sup>**</sup> |
| TGP 给药 | 50            | 8.20 ± 0.58 <sup>#</sup>   | 8.32 ± 0.68 <sup>#</sup>  | 1.86 ± 0.15 <sup>#</sup>  |
|        | 100           | 7.78 ± 0.52 <sup>#</sup>   | 7.79 ± 0.65 <sup>#</sup>  | 1.74 ± 0.16 <sup>#</sup>  |
|        | 200           | 7.49 ± 0.56 <sup>#</sup>   | 7.64 ± 0.73 <sup>#</sup>  | 1.65 ± 0.18 <sup>#</sup>  |

与对照组比较: <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组比较: <sup>#</sup> $P < 0.05$ 图1 油红O染色检测肝脏组织脂肪沉积  $\times 100$ 

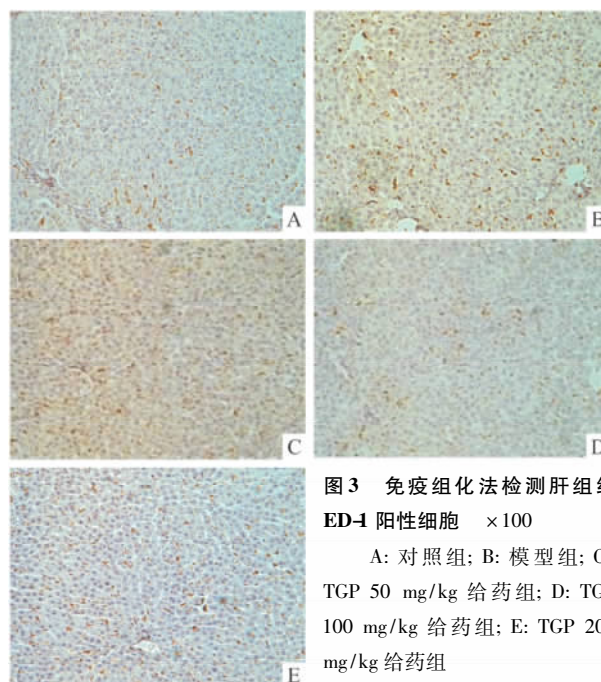
A: 对照组; B: 模型组; C: TGP 50 mg/kg 给药组; D: TGP 100 mg/kg 给药组; E: TGP 200 mg/kg 给药组

图2 Masson 染色检测肝脏病理组织学变化  $\times 100$ 

A: 对照组; B: 模型组; C: TGP 50 mg/kg 给药组; D: TGP 100 mg/kg 给药组; E: TGP 200 mg/kg 给药组

(2.64 ± 0.86 vs 0.62 ± 0.44,  $P < 0.01$ ); TGP 50、100、200 mg/kg 给药组肝组织 ED-1 表达明显低于

模型组 (1.64 ± 0.42、1.32 ± 0.44、0.86 ± 0.48 vs 2.64 ± 0.86,  $F = 8.67$ ,  $P < 0.01$ ), 模型组肝组织浸润的巨噬细胞体积较大, TGP 给药后浸润的巨噬细胞体积较小。见图3。

图3 免疫组化法检测肝组织 ED-1 阳性细胞  $\times 100$ 

A: 对照组; B: 模型组; C: TGP 50 mg/kg 给药组; D: TGP 100 mg/kg 给药组; E: TGP 200 mg/kg 给药组

**2.5 TGP对糖尿病大鼠肝组织 GRP78、p-Perk 及 p-Eif2 $\alpha$  表达的影响** Western blot 法显示模型组肝组织 GRP78、p-Perk 及 p-Eif2 $\alpha$  蛋白表达明显高于对照组 ( $P < 0.01$ ), TGP 50、100、200 mg/kg 给药后肝组织 GRP78、p-Perk 及 p-Eif2 $\alpha$  蛋白表达明显低于模型组 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。见图4~6。

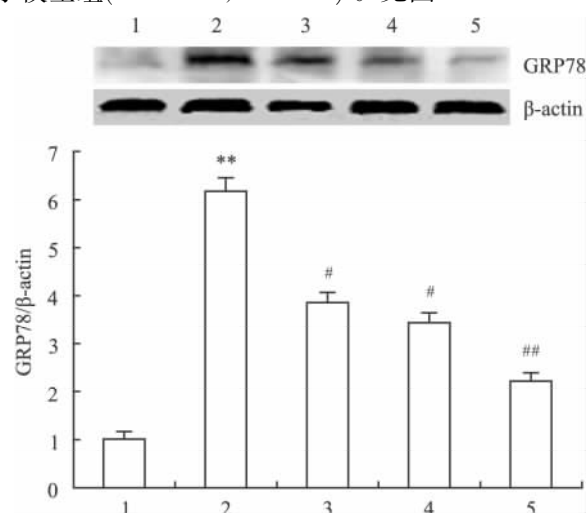


图4 Western blot 法检测肝组织 GRP78 蛋白表达

1: 对照组; 2: 模型组; 3: TGP 50 mg/kg 给药组; 4: TGP 100 mg/kg 给药组; 5: TGP 200 mg/kg 给药组; 与对照组比较: <sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ ; 与模型组比较: <sup>#</sup> $P < 0.05$ , <sup>##</sup> $P < 0.01$

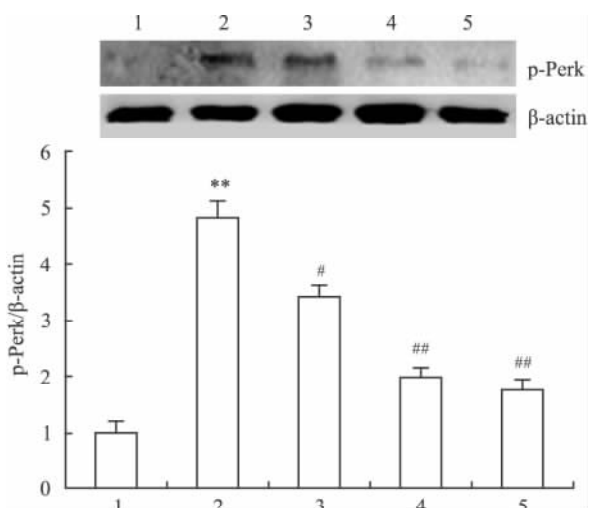


图5 Western blot 法检测肝组织 p-Perk 蛋白表达

1: 对照组; 2: 模型组; 3: TGP 50 mg/kg 给药组; 4: TGP 100 mg/kg 给药组; 5: TGP 200 mg/kg 给药组; 与对照组比较: \*\*  $P < 0.01$ ; 与模型组比较: #  $P < 0.05$ , ##  $P < 0.01$

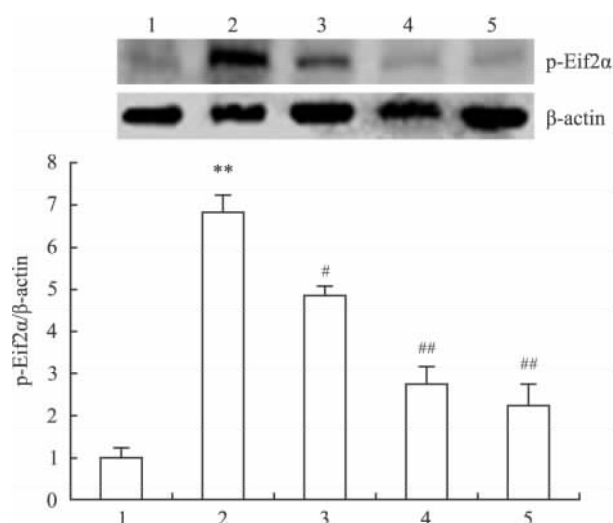


图6 Western blot 法检测肝组织 p-Eif2α 蛋白表达

1: 对照组; 2: 模型组; 3: TGP 50 mg/kg 给药组; 4: TGP 100 mg/kg 给药组; 5: TGP 200 mg/kg 给药组; 与对照组比较: \*\*  $P < 0.01$ ; 与模型组比较: #  $P < 0.05$ , ##  $P < 0.01$

### 3 讨论

目前国内外对糖尿病性脂肪肝 (diabetic fatty liver, DFL) 干预作用的研究尚少, 近年来, 研究<sup>[11-13]</sup>表明 TGP 对化学性、酒精性和非酒精性、免疫性、药源性、生物性的多种肝损伤模型显示保护效应, 但 TGP 对 DFL 保护作用尚未见报道。本研究表明 TGP 可降低糖尿病肝组织 TC、TG 及 FFA 水平, 改善肝组织病理损害及脂肪浸润, 并明显降低肝组织巨噬细胞浸润; TGP 给药组巨噬细胞体积偏小, 提示 TGP 可能抑制糖尿病肝组织巨噬细胞激活。

肝细胞代谢功能活跃, 拥有数量丰富的内质网, 内质网的功能紊乱势必对肝细胞功能造成影响进而导致疾病产生。非酒精性脂肪肝的发病过程中, 大量的 FFA 在肝细胞内聚集, 诱导肝细胞发生脂质过氧化, 最后凋亡坏死, 强烈的脂质过氧化是 ERS 的诱发因素。在高饱和脂肪酸喂养的 Wistar 大鼠发生肝脂肪变性后, ERS 标志蛋白 CHOP、GRP78、XBP-1 表达增加, Caspase3 蛋白活性增强<sup>[14]</sup>; 在去除 ERS 通路中的 ATF6α、eIF2α、IRE1α 的小鼠表现为 ERS 失调, 肝细胞脂肪变性, ERS 蛋白合成恢复后, 通过 UPR 通路活化作用, 预防调节脂质代谢的代谢转录因子的产生, 提示 ERS 可能是引起脂肪肝的基础<sup>[15-16]</sup>。

研究<sup>[4]</sup>表明 ERS 是代谢性炎症主要启动因素, 如肥胖、胰岛素抵抗、2 型糖尿病等启动 ERS, 导致 ERS 的 3 条 UPR 通路被激活, UPR 与炎症信号转导通路之间通过各种机制存在相互联系, 包括核因子-κB 和分裂原活化蛋白激酶的 JUN N-末端激酶、ROS 及内质网钙释放等。本研究表明糖尿病肝组织 ERS 相关蛋白 GRP78、p-Perk 及 p-Eif2α 蛋白表达明显增加, 同时炎症巨噬细胞浸润也明显增多, 提示 ERS 可能参与糖尿病肝损害过程中脂肪肝的发生及炎症机制的产生, TGP 给药组肝组织 GRP78、p-Perk 及 p-Eif2α 蛋白表达明显降低, 提示 TGP 可能通过抑制 ERS 对糖尿病肝组织发挥保护作用, 但其详细机制尚需进一步研究。

综上所述, TGP 对糖尿病肝损害有明显保护作用, 其机制与抗炎、抑制 ERS 可能有关。

### 参考文献

- [1] Farrell G C, Larter C Z. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis [J]. Hepatology, 2006, 43 (2 Suppl 1): S99 - S112.
- [2] Ohno T, Horio F, Tanaka S, et al. Fatty liver and hyperlipidemia in IDDM (insulin-dependent diabetes mellitus) of streptozotocin treated shrews [J]. Life Sci, 2000, 66 (2): 125 - 31.
- [3] Wu Y G, Xia L L, Lin H, et al. Prevention of early liver injury by breviscapine in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Planta Med, 2007, 73 (5): 433 - 8.
- [4] Zhang K, Kaufman R J. From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response [J]. Nature, 2008, 454 (7203): 455 - 62.
- [5] Rouvinen-Watt K, Pal C, Martin T, et al. Evidence of endoplasmic reticulum stress and liver inflammation in the American mink Neovison vison with benign hepatic steatosis [J]. J Comp Physiol B, 2014, 184 (7): 913 - 27.

- [6] Zhou Z, Lin J, Huo R, et al. Total glucosides of paeony attenuated functional maturation of dendritic cells *via* blocking TLR4/5 signaling *in vivo* [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 14(3): 275–82.
- [7] Wu Y, Ren K, Liang C, et al. Renoprotective effect of total glucosides of paeony (TGP) and its mechanism in experimental diabetes [J]. *J Pharmacol Sci*, 2009, 109(1): 78–87.
- [8] Su J, Zhang P, Zhang J J, et al. Effects of total glucosides of paeony on oxidative stress in the kidney from diabetic rats [J]. *Phyto-medicine*, 2009, 17(3–4): 254–60.
- [9] de Cavanagh, Insera F, Toblli J, et al. Enalapril attenuates oxidative stress in diabetic rats [J]. *Hypertension*, 2001, 38(5): 1130–6.
- [10] Toblli J E, Ferder L, Stella I, et al. Enalapril prevents fatty liver in nephritic rats [J]. *J Nephrol*, 2002, 15(4): 358–67.
- [11] Chen Z, Li X P, Li Z J, et al. Reduced hepatotoxicity by total glucosides of paeony in combination treatment with leflunomide and methotrexate for patients with active rheumatoid arthritis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 15(3): 474–7.
- [12] Qin Y, Tian Y P. Protective effects of total glucosides of paeony and the underlying mechanisms in carbon tetrachloride-induced experimental liver injury [J]. *Arch Med Sci*, 2011, 7(4): 604–12.
- [13] Liu D F, Wei W, Song L H. Protective effect of paeoniflorin on immunological liver injury induced by bacillus Calmette-Guerin plus lipopolysaccharide: modulation of tumour necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 mRNA [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2006, 33(4): 332–9.
- [14] Zhao M, Zang B C, Cheng M, et al. Differential responses of hepatic endoplasmic reticulum stress and inflammation in diet-induced obese rats with high-fat diet rich in lard oil or soybean oil [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e78620.
- [15] Wei Y, Wang D, Topczewski F, et al. Saturated fatty acids induce endoplasmic reticulum stress and apoptosis independently of ceramide in liver cells [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 291(2): E275–81.
- [16] Rutkowski D T, Wu J, Back S H, et al. UPR pathways combine to prevent hepatic steatosis caused by ER stress-mediated suppression of transcriptional master regulators [J]. *Dev Cell*, 2008, 15(6): 829–40.

## Effect of total glucosides of paeony on endoplasmic reticulum stress in streptozotocin-induced diabetic rats

Xia Lingling, Zhou Zhongsong, Xie Qinxiu, et al

(Dept of Infectious Diseases, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

**Abstract Objective** To investigate prevention of early liver injury by total glucosides of paeony (TGP) in diabetic rats and whether its mechanism was related to the inhibition of endoplasmic reticulum stress. **Methods** TGP (50, 100, 200 mg/kg) was orally administered once a day for 8 weeks in STZ-induced diabetic rats. The levels of cholesterol, triglyceride and free fatty acid in liver tissue were determined by spectrophotometric method. Liver lesions were evaluated using oil red O and Masson staining. Expression of ED-1 was determined by immunohistochemistry and GRP78, p-Perk, p-Eif2 $\alpha$  were determined by Western blot analysis. **Results** TGP treatment in all three doses significantly reduced increased liver weight and liver lipid content in diabetic rats. Oil red O staining score in diabetic group was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.01$ ), TGP 50, 100, 200 mg/kg treatment group scores were significantly lower than those in the diabetic group ( $P < 0.01$ ). Masson staining showed hepatic fibrosis score was much higher than that in the control group ( $P < 0.01$ ), hepatic fibrosis scores in TGP 50, 100, 200 mg/kg treatment group were significantly lower than those in the diabetic group. Compared with the control group, immunohistochemistry showed that macrophage infiltration in the liver tissue from diabetic significantly increased, which was inhibited by TGP treatment in all three doses. Expressions of GRP78, p-Perk and p-Eif2 $\alpha$  determined by Western blot in liver tissue of diabetic group were significantly higher than that in the control group, which also were decreased by TGP administration (50, 100, 200 mg/kg). **Conclusion** Our results indicate that TGP has potential as a treatment for diabetic liver injury through attenuating liver lipid accumulation and inflammation as well as ERS induced by diabetic condition.

**Key words** diabetes; liver; endoplasmic reticulum stress; inflammation; total glucosides of paeony