

生脉散对 2 型糖尿病大鼠炎症因子及胰岛素抵抗的影响

吴小慧¹, 刘菲¹, 段忠心²

(南华大学附属第二医院 1. 中医科, 2. 麻醉科, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 生脉散; 2 型糖尿病; 胰岛素抵抗; 炎症因子

[摘要] **目的** 探讨生脉散对 2 型糖尿病(T2DM)大鼠炎症因子及胰岛素抵抗的影响。**方法** 采用小剂量链脲佐菌素(STZ)加高脂饮食饲养方法建立 2 型糖尿病大鼠模型, 设立正常对照组、模型对照组、阿司匹林阳性对照组、生脉散低、中、高剂量治疗组, 生脉散低、中、高剂量治疗组分别灌服生脉散汤剂[4.7 g/(kg·d)、9.4 g/(kg·d)、18.8 g/(kg·d)], 阿司匹林阳性对照组灌服阿司匹林[200 mg/(kg·d)], 模型对照组和正常对照组灌服等量生理盐水, 治疗 4 周。采用尾静脉取血, 用血糖仪检测治疗前后各组大鼠空腹血糖(FBG)、放射免疫法检测空腹胰岛素(FINS)水平, 计算胰岛素敏感性指数(ISI)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR); 酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、纤溶酶原激活物抑制剂 1(PAI-1)、白细胞介素 6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)的含量。**结果** 治疗 4 周后, 与模型对照组比较, 阿司匹林阳性对照组及生脉散中、高剂量治疗组大鼠 FBG、FINS、HOMA-IR 水平显著降低, ISI 水平显著升高($P<0.05$); 与阿司匹林阳性对照组比较, 生脉散低剂量治疗组大鼠 FBG、FINS、HOMA-IR 水平升高, ISI 水平降低, 生脉散中、高剂量治疗组大鼠 FBG、FINS、HOMA-IR 水平显著降低, ISI 水平显著升高, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。与模型对照组比较, 阿司匹林阳性对照组和生脉散低、中、高剂量治疗组血清 TNF- α 、PAI-1、IL-6、CRP 的含量显著降低($P<0.05$)。**结论** 生脉散可改善 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗, 可能与抑制炎症因子释放有关。

[中图分类号] R2

[文献标识码] A

The effect of Shengmaisan on insulin resistance and inflammation factor in rat with type 2 diabetes

WU Xiaohui¹, LIU Fei¹, DUAN Zhongxin²

(1. Department of TCM, the Second Affiliated Hospital, University of South China; 2. Department of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Shengmaisan; type 2 diabetes mellitus; insulin resistance; inflammatory cytokines

[ABSTRACT] **Aim** To explore the regulating effect of Shengmaisan on insulin resistance and inflammation factors in rat with type 2 diabetes. **Methods** The Sprague Dawley rats were induced by feeding high fat diet after injection with Santa Terezinha (STZ) in order to copy the model and then they were randomly divided into six groups, the normal control group, the model control group, the Aspirin group and the low-dose, middle-dose and high-dose of Shengmaisan treatment groups. The low-dose, middle-dose and high-dose of Shengmaisan treatment groups were respectively given 4.7 g/(kg·d), 9.4 g/(kg·d) and 18.8 g/(kg·d) of Shengmaisan decoction by gavage. Aspirin group was given 0.2 g/(kg·d) of aspirin suspension by gavage. The model control group and normal control group were given equivalent dose of normal saline by gavage. After four weeks administration, the fasting blood-glucose (FBG), fasting insulin (FINS), insulin sensitivity index (ISI) and homeostasis model assessment-estimated insulin resistance (HOMA-IR) were observed, and the content of serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), interleukin-6 (IL-6), C-reaction protein (CRP) were assayed by ELISA. **Results** After four weeks of medication, levels of FBG, FINS and HOMA-IR were remarkably decreased and ISI were remarkably increased in middle-dose treatment group, high-dose treat-

[收稿日期] 2018-05-20

[修回日期] 2018-07-03

[基金项目] 湖南省中医药科技研究项目(2013SZY03)

[作者简介] 吴小慧, 硕士, 副主任医师, 研究方向为中医药治疗内分泌系统疾病的临床和研究, E-mail 为 260332206@qq.com。通信作者段忠心, 硕士, 副主任医师, 研究方向为围术期器官保护, E-mail 为 513412592@qq.com。

ment group and aspirin group compared with the model control group ($P<0.05$); Compared with aspirin group, levels of FBG, FINS, HOMA-IR were increased in low-dose treatment group, while remarkably decreased in middle-dose treatment group and high-dose treatment group; levels of ISI were decreased in low-dose treatment group, while remarkably increased in middle-dose treatment group and high-dose treatment group ($P<0.05$); Compared with model control group, the content of serum TNF- α , PAI-1, IL-6, CRP were significantly lower in low-dose, middle-dose and high-dose treatment groups and aspirin group ($P<0.05$). **Conclusion** Shengmaisan has certain protective effects on improving insulin resistance in type 2 diabetic rats by a mechanism that may be associated with the inhibition of inflammatory factors release.

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)发病的主要机制和始动因素是胰岛素抵抗^[1]。在T2DM患者中,胰岛素抵抗的发生率超过80%^[2]。胰岛素抵抗者血清中纤溶能力明显下降,血小板聚集增多,纤溶物质和其他凝血前体物质增多,导致冠状动脉粥样硬化^[3]。胰岛素抵抗同时也是一个慢性亚临床炎症过程^[4],报道显示^[5],炎症因子参与动脉粥样硬化病情的发展^[6]。中医认为糖尿病的发病机制主要为阴津亏损,燥热偏盛,生脉散是益气养阴的基础方,研究表明生脉散对T2DM有较好的控制作用^[7-8]。故本实验建立T2DM模型大鼠,观察生脉散对T2DM模型大鼠炎症因子及胰岛素抵抗的影响,为生脉散治疗T2DM及其慢性并发症提供实验依据,并探讨其作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

清洁雄性SD大鼠120只,8周龄,体质量(180~225)g,由南华大学实验动物学部提供[合格证书:SYKK(湘)2015-0001],本实验通过动物伦理委员会批准。

1.2 药物和试剂

链脲佐菌素(santa terezinha, STZ)(美国Sigma公司);酶联免疫吸附(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(上海沪尚生物科技有限公司);阿司匹林肠溶片(湖南新汇制药股份有限公司,国药准字H43021756);生脉散(人参9g,五味子6g,麦门冬9g)购自湖南三湘中药饮片有限公司,由南华大学附属第二医院中药房加工研制呈汤剂。石蜡切片机(Leica SM 2000 R,德国);离心机(长沙湘仪离心机仪器有限公司);酶标仪(BIO-RAD iMark,上海楚柏实验室设备有限公司);血糖仪(长沙三诺生物传感股份有限公司)。

1.3 动物模型制备及分组

120只SD大鼠随机分为正常对照组(20只),T2DM模型组(100只),正常对照组予以普通饲料

喂养,T2DM模型组在此基础上喂养1周后,予以高脂饮食[20%碳水化合物热卡,61%脂肪热卡(高脂饲料中的脂肪成分主要是熟猪油),19%蛋白质热卡]喂养,8周后,一次性腹腔注射30 mg/kg链脲佐菌素(pH为4.4的0.1 mol/L无菌枸橼酸缓冲液配成0.25%浓度)。注射72 h后测血糖大于16.7 mmol/L表明造模成功,纳入实验。T2DM模型组成功建模70只,正常对照组死亡4只,将造模成功的SD大鼠随机分为5组,即模型对照组,阿司匹林阳性对照组,生脉散低、中、高剂量治疗组,每组均14只。

1.4 干预方法

模型对照组和正常对照组予生理盐水10 mL/kg灌胃,阿司匹林阳性对照组予阿司匹林肠溶片200 mg/(kg·d)灌胃;生脉散低、中、高剂量治疗组分别按成年人(60 kg)剂量的0.5倍、1倍、2倍[4.7 g/(kg·d)、9.4 g/(kg·d)、18.8 g/(kg·d)]灌胃,持续治疗4周。

1.5 样本制作

疗程结束24 h后处死动物,处死前禁食12 h,球后取血,分离血清,-20℃保存。

1.6 标本采集

禁食12 h后,尾静脉穿刺采血测血糖,眼眶静脉丛采血测炎症指标,离心分离血清,-80℃保存待测。

1.7 观察指标

尾静脉取血,采用血糖仪及试纸检测糖尿病大鼠治疗前及治疗4周后的空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG);将尾静脉采血约1~2 mL,离心后取血清,采用放射免疫法检测实验前后空腹胰岛素(fasting insulin, FINS),具体步骤严格按照说明书操作;分别计算胰岛素敏感性指数(insulin sensitivity index, ISI) ($ISI = 1/FBG \times FINS$)和胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-estimated insulin resistance, HOMA-IR) ($HOMA-IR = FBG \times FINS / 22.5$)。

1.8 ELISA法测定大鼠炎症因子水平

ELISA法测定血清肿瘤坏死因子 α (tumor nec-

rosis factor- α , TNF- α)、纤溶酶原激活物抑制剂 1 (plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6) 及 C 反应蛋白 (C-reaction-protein, CRP) 的含量。按照 ELISA 试剂盒说明书进行稀释标准品后加样, 分别加样本后盖封膜板摇匀后, 恒温温育 60 min, 洗涤后加入显色剂, 恒温避光显色 12 min, 加入终止液, 10 min 后采用酶标仪依序测量各孔的吸光度。

1.9 统计学方法

采用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析, 两组间差异比较采用 t 检验; 多组比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD 分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 模型制定前后各组 FBG 和 FINS 数值的比较

模型组大鼠 FBG 和 FINS 水平较正常对照组显著升高 ($P < 0.05$), 表明模型建立成功 (表 1)。

表 1. 造模结束后各组 SD 大鼠 FBG 和 FINS 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Comparison of FBG and FINS in all groups after model-building ($\bar{x} \pm s$)

分 组	<i>n</i>	FBG (mmol/L)	FINS (mU/L)
正常对照组	16	4.981 \pm 0.416	10.419 \pm 2.301
模型组	70	15.820 \pm 1.505 ^a	32.029 \pm 2.579 ^a

a 为 $P < 0.05$, 与正常对照组比较。

2.2 各组治疗前后 FBG、FINS 和 ISI 数值的比较

生脉散中、高剂量治疗组和阿司匹林阳性对照组与治疗前比较, FBG、FINS 水平和 HOMA-IR 指数均显著降低, ISI 指数显著升高。治疗后, 生脉散中、高剂量治疗组和阿司匹林阳性对照组与模型对照组比较, FBG、FINS 水平和 HOMA-IR 指数显著降低, ISI 指数显著升高; 生脉散低剂量治疗组与阿司匹林阳性对照组比较, FBG、FINS 水平和 HOMA-IR 指数较高, ISI 指数较低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 生脉散中、高剂量治疗组大鼠上述指标与阿司匹林阳性对照组比较差异也有统计学意义 ($P < 0.05$; 表 2 和表 3)。

表 2. 各组治疗前后 FBG 和 FINS 数值的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Comparison of FBG and FINS score pre and post treatment in all groups ($\bar{x} \pm s$)

分 组	<i>n</i>	FBG (mmol/L)		FINS (mU/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
正常对照组	14	5.057 \pm 0.376	5.093 \pm 0.273	10.257 \pm 2.416	10.314 \pm 2.451
模型对照组	11	15.191 \pm 1.913	15.509 \pm 1.666	31.309 \pm 1.858	31.045 \pm 1.496
阿司匹林阳性对照组	13	15.200 \pm 1.413	12.900 \pm 0.612 ^{ab}	30.823 \pm 1.627	28.208 \pm 1.0500 ^{ab}
生脉散低剂量治疗组	12	15.242 \pm 0.865	13.933 \pm 0.834 ^{abc}	31.783 \pm 3.330	29.958 \pm 1.115 ^c
生脉散中剂量治疗组	13	15.377 \pm 0.845	11.585 \pm 0.339 ^{abc}	30.554 \pm 1.262	26.538 \pm 0.786 ^{abc}
生脉散高剂量治疗组	11	15.109 \pm 0.948	11.082 \pm 0.626 ^{abc}	30.682 \pm 1.665	25.527 \pm 1.040 ^{abc}

a 为 $P < 0.05$, 与本组治疗前比较; b 为 $P < 0.05$, 与治疗前模型对照组比较; c 为 $P < 0.05$, 与治疗前阿司匹林阳性对照组比较。

表 3. 各组治疗前后 ISI 和 HOMA-IR 数值的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3. Comparison of ISI and HOMA-IR score pre and post treatment in all groups ($\bar{x} \pm s$)

分 组	<i>n</i>	ISI (%)		HOMA-IR	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
正常对照组	14	2.054 \pm 0.576	2.009 \pm 0.467	2.314 \pm 0.592	2.327 \pm 0.543
模型对照组	11	0.214 \pm 0.027	0.210 \pm 0.020	21.111 \pm 2.643	21.364 \pm 2.106
阿司匹林阳性对照组	13	0.216 \pm 0.023	0.276 \pm 0.020 ^{ab}	20.819 \pm 2.156	16.181 \pm 1.094 ^{ab}
生脉散低剂量治疗组	12	0.209 \pm 0.024	0.241 \pm 0.016 ^{abc}	21.504 \pm 2.359	18.548 \pm 1.253 ^{abc}
生脉散中剂量治疗组	13	0.214 \pm 0.017	0.326 \pm 0.016 ^{abc}	20.905 \pm 1.793	13.668 \pm 0.658 ^{abc}
生脉散高剂量治疗组	11	0.217 \pm 0.021	0.356 \pm 0.027 ^{abc}	20.632 \pm 2.086	12.580 \pm 0.992 ^{abc}

a 为 $P < 0.05$, 与同组治疗前比较; b 为 $P < 0.05$, 与治疗前模型对照组比较; c 为 $P < 0.05$, 与治疗前阿司匹林阳性对照组比较。

2.3 各组大鼠血清 TNF- α 、PAI-1、IL-6 和 CRP 含量比较

与模型对照组比较,阿司匹林阳性对照组和生脉散低、中、高剂量治疗组血清 TNF- α 、PAI-1、IL-6、CRP 的含量显著降低;与正常对照组比较,阿司匹

林阳性对照组和生脉散低、中、高剂量治疗组血清 TNF- α 、PAI-1、IL-6、CRP 的含量较高;与生脉散低剂量治疗组和阿司匹林阳性对照组比较,生脉散中、高剂量治疗组血清 TNF- α 、PAI-1、IL-6、CRP 的含量显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$;表 4)。

表 4. 各组大鼠血清 TNF- α 、PAI-1、IL-6、CRP 含量的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 4. Comparison of serum TNF- α , PAI-1, IL-6, CRP contents among all groups($\bar{x}\pm s$)

分 组	<i>n</i>	TNF- α (ng/L)	PAI-1 (μ g/L)	IL-6 (μ g/L)	CRP (μ g/L)
正常对照组	14	65.930 \pm 3.057	5.360 \pm 0.842	12.430 \pm 1.342	1.750 \pm 0.165
模型对照组	11	95.910 \pm 3.477 ^a	16.910 \pm 1.921 ^a	35.730 \pm 2.622 ^a	3.636 \pm 0.242 ^a
阿司匹林阳性对照组	13	80.710 \pm 6.342 ^{ab}	9.500 \pm 1.345 ^{ab}	30.790 \pm 1.369 ^{ab}	3.357 \pm 0.116 ^{ab}
生脉散低剂量治疗组	12	83.620 \pm 3.355 ^{ab}	12.150 \pm 1.994 ^{ab}	28.690 \pm 3.772 ^{ab}	3.062 \pm 0.185 ^{ab}
生脉散中剂量治疗组	13	70.500 \pm 1.912 ^{abc}	7.210 \pm 0.802 ^{abc}	17.430 \pm 2.209 ^{abc}	2.229 \pm 0.305 ^{abc}
生脉散高剂量治疗组	11	70.270 \pm 1.679 ^{abc}	6.450 \pm 0.820 ^{abc}	14.910 \pm 1.578 ^{abc}	1.980 \pm 0.148 ^{abc}

a 为 $P<0.05$,与正常对照组比较;b 为 $P<0.05$,与模型对照组比较;c 为 $P<0.05$,与阿司匹林阳性对照组和生脉散低剂量治疗组比较。

3 讨 论

国内糖尿病患者数量超过 1 亿,成年人糖尿病发病率约为 11.6%,其中 T2DM 约占 90%^[9]。T2DM 患者有 70%~80% 的死因是心血管并发症,主要包括冠状动脉、心肌、自主神经等病理改变,其中以冠状动脉病变最为常见^[10-11]。糖尿病状态下高血糖、高血脂、氧化应激及胰岛素抵抗等多种病理机制诱发的炎症反应是导致糖尿病冠状动脉粥样硬化性心脏病发生发展的重要原因^[12],通过降低炎症反应、改善胰岛素抵抗、控制血糖水平是防治糖尿病性冠心病的重要途径。

生脉散起源于《医学启源》,主要由人参、五味子、麦门冬组成。方中人参为君药,性甘温,有大补元气、补脾益肺之功效;麦门冬为臣药,性甘寒,有养阴清热、润肺生津之功效;二者合用,益气养阴之功更甚;五味子为佐药,性酸温,有敛肺止汗,生津滋肾之功效;三药合用,一补一润一敛,益气养阴之功效彰显。临床上常用于治疗糖尿病^[13]。2006 年美国糖尿病学会指南提出,对于合并心肌梗死、血管旁路术、短暂性脑缺血发作、外周血管疾病或心绞痛的糖尿病患者,推荐阿司匹林作为常规用药。有研究得出阿司匹林对血栓素 A2 合成的抑制作用可随剂量增加而增加,在日服用量 200 mg 可接近完全抑制。根据刘亚平等^[14]的研究发现,运用高糖高脂饲料加一次性剂量链脲佐菌素腹腔注射建立的糖尿病大鼠模型,雄性大鼠较雌性大鼠造模成功

率、成模率高,稳定性好,且耗时更短。故本实验以雄性大鼠为实验对象,以阿司匹林肠溶片为对照药物,观察生脉散对 T2DM 大鼠炎症因子和胰岛素抵抗的影响。

炎症因子介导的慢性免疫炎症是 T2DM 发生的主要原因之一,炎症在其发病机制中起媒介作用,此种观点称之为“炎症学说”^[15]。机体组织损伤或炎症刺激时体内 CRP 将升高,CRP 是肝脏产生的一种急性期蛋白,IL-6 和 TNF- α 是刺激 CRP 产生的重要细胞因子^[16]。相关研究表明,CRP 可直接诱导内皮细胞产生 PAI-1,增加其活性抑制一氧化氮合酶的表达,加速动脉硬化^[17]。研究还发现,CRP 可直接参与血栓形成,促进动脉内皮细胞产生 PAI-1,升高的 PAI-1 可显著抑制体内组织型纤溶酶原激活剂和尿激酶型血浆素原激活剂,导致血栓发生的几率大大增加。在高糖状态下,CRP 对 PAI-1 的刺激更加明显^[18]。此外,TNF- α 也可刺激血管上皮细胞产生 PAI-1,促进血栓形成,加速糖尿病血管病变的发生。胰岛素抵抗引起糖、脂代谢紊乱,使血管内皮细胞受损,炎性细胞浸润黏附,血小板聚集活化促进了动脉粥样硬化的发生、发展。糖尿病病理状态下,血糖和糖化血红蛋白水平的持续性升高,诱导了炎症反应,导致血管内皮细胞功能障碍,促进冠状动脉病变的发生和发展,增加了心血管系统的发病风险^[19-20]。本实验结果显示,生脉散中、高剂量治疗组能显著降低空腹血糖、空腹胰岛素和胰岛素抵抗,提高胰岛素敏感性,降低血清中 CRP、IL-6、

TNF- α 、API-1 含量,效果优于阿司匹林阳性对照组,表明生脉散能降低 T2DM 大鼠炎症因子含量,有效改善胰岛素抵抗,可能对预防糖尿病心血管并发症的发生有益。具体机制还待进一步研究。

实验结果还显示,生脉散中剂量治疗组与生脉散高剂量治疗组比较,FBG、FINS 水平和 HOMA-IR 指数差异无统计学意义,说明生脉散剂量虽影响药效但无明显药物依赖性。

[参考文献]

- [1] Ozbarer C, Kurt H, Kebapci MN, et al. Effects of genetic variations in the genes encoding NOD1 and NOD2 on type 2 diabetes mellitus and insulin resistance[J]. J Clin Pharm Ther, 2017, 42(1): 98-102.
- [2] 巩建萍,郭雅卿,连雪,等. 维生素 K1 对老年 2 型糖尿病患者骨密度和胰岛素抵抗的影响[J]. 中国药房, 2012, 23(8): 709-711.
- [3] 戈吉祥,高华,孙萍. 冠心病患者胰岛素抵抗状态的研究[J]. 医学综述, 2011, 17(15): 2373-2375.
- [4] Rose DP, Gracheck PJ, Vona-davisl. The interactions of obesity, inflammation and insulin resistance in breast cancer[J]. Cancers (Basel), 2015, 7(4): 2147-2168.
- [5] 郭素丽,屈爱静,王伟. 高血压血管内皮损伤和胰岛素抵抗机制与运动干预的研究进展[J]. 吉林体育学院学报, 2012, 38(3): 117-119.
- [6] 董晓柳,朱丽霞,徐士军. 普罗布考联合瑞舒伐他汀对脑梗死合并糖尿病患者颈动脉粥样硬化斑块、血脂及炎症因子的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(2): 177-181.
- [7] 肖俭. 六味地黄丸联合生脉散治疗 2 型糖尿病的临床疗效观察[J]. 实用中西医结合杂志, 2017, 17(12): 69-70.
- [8] 白承父. 生脉散合丹参饮加减对 2 型糖尿病伴冠心病患者血小板粘度、血管内皮功能及冠脉血流量的影响[J]. 四川中医, 2017, 35(06): 108-110.
- [9] 阚芳芳,方福生,田慧,等. 老年 2 型糖尿病人群死亡风险的 17 年队列分析[J]. 中华医学杂志, 2014, 94

(33): 2597-2601.

- [10] Rawal S, Manning P, Katare R. Cardiovascular microRNAs: as modulators and diagnostic biomarkers of diabetic heart disease[J]. Cardiovasc Diabetol, 2014, 13: 44.
- [11] Cai A, Li G, Chen J, et al. Glycated hemoglobin level is significantly associated with the severity of coronary artery disease in non-diabetic adults[J]. Lipids Health Dis, 2014, 13: 181.
- [12] 符显昭,许靖,黄文华,等. 糖尿病冠心病活血解毒疗法思路的构建[J]. 中国中医急症, 2014, 23(11): 2024-2027.
- [13] 陈惠,孙朦朦,安然,等. 生脉散治疗糖尿病研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(10): 2170-2172.
- [14] 刘亚平,季虹,荣海钦,等. 不同性别大鼠在 2 型糖尿病造模过程中的稳定性[J]. 中国实验动物学报, 2008, 16(1): 52-55.
- [15] 郭红,何军华. 2 型糖尿病的免疫与炎症学说进展[J]. 临床医药实践, 2017, 4(26): 300-303.
- [16] Barzilay JI, Abraham L, Heekbert SR, et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study[J]. Diabetes, 2001, 50(10): 2384.
- [17] 朱麒麟,尤巧英,李成江. C 反应蛋白与 2 型糖尿病大血管病变危险因素的相关性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2005, 21(4): 320.
- [18] Aghadavod E, Khodadadi S, Baraderan A, et al. Role of oxidative stress and inflammatory factors in diabetic kidney disease[J]. Iran J Kidney Dis, 2016, 10(6): 337-343.
- [19] O'Sullivan CJ, Hynes N, Mahendran B, et al. Haemoglobin A1c (HbA1C) in non diabetic and diabetic vascular patients. Is HbA1C an independent risk factor and predictor of adverse outcome[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2006, 32(2): 188-197.
- [20] 李虹,高奋,边云飞,等. Intermedin 对糖尿病大鼠心肌缺血再灌注炎症细胞因子的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(10): 1005-1011.

(此文编辑 许雪梅)