

实验研究

玉米须总皂苷通过调节炎症反应因子 $\text{TNF-}\alpha$ 和 IL-6 改善 2 型糖尿病大鼠脂代谢余 渊¹ 程 杰²

(1 鄂东医疗集团黄石市中心医院内分泌科,黄石,435000; 2 湖北省黄石市爱康医院,黄石,435000)

摘要 目的:探讨分析玉米须总皂苷(Saponin Extracted from Zea Mays L,ZMLS)对高脂饮食加链脲佐菌素(Streptozocin,STZ)诱导的 2 型糖尿病大鼠脂代谢的影响,以为临床中本病的治疗提供理论基础。方法:60 只雄性 SD 大鼠随机分为正常组,2 型糖尿病组以及玉米须总皂苷观察组,每组 20 只,2 型糖尿病模型建立成功后,玉米须总皂苷观察组给予玉米须总皂苷 4 mg/(kg·d)灌胃治疗,正常组和 2 型糖尿病组给生理盐水灌胃比较,治疗 4 周和 8 周后处死大鼠各半,HE 染色检测肝脏脂肪蓄积特点,试剂盒检测血脂和抗氧化指标,RT-PCR 和 Western Blot 检测肝脏 $\text{TNF-}\alpha$ 和 IL-6 表达特点。结果:HE 染色可见,与正常组比较,模型组有明显脂肪空泡,提示 2 型糖尿病大鼠有明显的肝脏脂肪代谢异常,玉米须总皂苷治疗后,其脂肪空泡明显减少;与正常组比较,模型组血糖、血脂 TG、氧化因子 MDA 明显升高($P < 0.05$),胰岛素、血脂 HDL-C 和抗氧化指标 SOD 明显下降($P < 0.05$),玉米须总皂苷治疗 4 周后,TG 和 MDA 明显下降($P < 0.05$),HDL-C 和 SOD 明显升高($P < 0.05$),治疗 8 周后进一步改善($P < 0.05$);RT-PCR 和 Western Blot 可见与正常组比较,模型组 $\text{TNF-}\alpha$ 和 IL-6 表达明显升高($P < 0.05$),治疗 4 周后有一定降低,但改善并不明显,治疗 8 周后均明显降低($P < 0.05$)。结论:玉米须总皂苷对 2 型糖尿病大鼠脂代谢具有明显的调节作用,作用机制可能与其可调节 $\text{TNF-}\alpha$ 和 IL-6 表达有关。

关键词 玉米须总皂苷;肿瘤坏死因子- α ;白介素-6;2 型糖尿病;大鼠

Improvement of Lipid Metabolism of Type 2 Diabetes Rats by Zea Mays L. Saponin (ZMLS)
Through Regulating Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) and Interleukin-6 (IL-6)

Yu Yuan¹, Cheng Jie²

(1 Department of Endocrinology, Huangshi Central Hospital, Huangshi 435000, China;

2 Department of Orthopedics, Huangshi Aikang Hospital, Huangshi 435000, China)

Abstract Objective: To study the effects of Zea mays L. saponin (ZMLS) on type 2 diabetes rats induced by high fat diet and Streptozocin (STZ), which provided a fundamental basis for the treatment of the disease. **Methods:** A total of 60 male SD rats were randomly divided into normal group, type 2 diabetes group (model groups), and ZMLS group, with 20 cases in each group. Rats in ZMLS group were given ZMLS 4 mg/kg/day by gavage treatment, rats in normal group and model group were given physiological saline by gavage. After treatment for 4 weeks and 8 weeks, half of the rats were sacrificed, HE staining was used to detect the Liver fat accumulation characteristics, and lipid and antioxidant indexes were detected by the kit. The expression of $\text{TNF-}\alpha$ and IL-6 in liver tissue were detected by RT-PCR and Western Blot. **Results:** HE staining showed that there were obvious fat vacuoles in the model group compared with the normal group, which showed an obvious abnormality of liver fat metabolism in type 2 diabetes rats. After treatment, the fat vacuoles decreased significantly. Compared with the normal group, the blood sugar, TG and MDA in the model group were significantly increased ($P < 0.05$); insulin, HDL-C and SOD were decreased ($P < 0.05$). After 4 weeks of ZMLS treatment, the levels of TG and MDA were significantly decreased ($P < 0.05$) and the levels of insulin, HDL-C and SOD were significantly increased ($P < 0.05$), which further improved after 8 weeks of treatment ($P < 0.05$); Compared with the normal group by RT-PCR and Western Blot, the expression of $\text{TNF-}\alpha$ and IL-6 in the model group was significantly increased ($P < 0.05$) and then decreased after 4 weeks treatment, but the improvement was not obvious. After 8 weeks of treatment, all the indexes significantly reduced ($P < 0.05$). **Conclusion:** ZMLS can significantly regulate blood lipid of rats with type 2 diabetes, which maybe related

基金项目:云南省应用基础研究计划项目(2015HS048)

作者简介:余渊(1981.04—),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:中西医结合治疗内分泌疾病,E-mail:hsttttruike@126.com

通信作者:程杰(1974.07—),男,博士,副主任医师,研究方向:中西医结合治疗关节损伤和骨质疏松,E-mail:yuyuanxiaoxiao@163.com

with its regulating function of the expression of TNF- α and IL-6.

Key Words Zea mays L. saponin (ZMLS); Tumor Necrosis Factor- α ; InterLeukin-6; Type 2 Diabetes; Rat

中图分类号:R285.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.02.042

当前 2 型糖尿病是最为流行的一种糖代谢疾病,近年来随着人们生活水平的提高,本病发病率逐年升高。最新研究显示,目前我国 2 型糖尿病患者高达 1 亿人,已经成为威胁人们健康的一大疾病^[1-2]。本病初期症状不典型,多通过体检发现,因此容易被人们忽视,而一旦发现多数已经成为中晚期糖尿病,因此关注和研究本病具有十分重要的意义^[3-4]。玉米须总皂苷是从玉米须中提取的一类皂苷类化合物,关于玉米须或玉米须总皂苷等对 2 型糖尿病的作用目前已有文献报道^[5-6],但是关于其对 2 型糖尿病脂代谢的影响还没有研究报道,因此本次研究着眼于此,采用高脂饮食 + STZ 建立 2 型糖尿病大鼠模型,观察玉米须总皂苷是否有降脂作用,以及其是否对肝脏肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor, TNF- α) 和白介素-6 (InterLeukin-6, IL-6) 是否有改善作用,以为临床本药的使用提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 清洁级 SD (Sprague Dawley) 雄性大鼠 60 只,6 周龄,体质量为 180 ~ 220 g,所有大鼠均购于华中科技大学同济医学院动物实验中心,大鼠合格证号为:SCXK (鄂) 2011-0007。大鼠饲养和造模用基础饲料、高脂饲料和饲养用垫料均购于华中科技大学同济医学院动物实验中心,基础饲料配方为:碳水化合物 60%、蛋白质 22%、粗纤维 4.6%、脂肪 3.4%、其他 10.0%;高脂饲料为:基础饲料 66.5%、蔗糖 20%、猪油 10%、胆固醇 2.5%、胆酸钠 1%。

1.1.2 药物 玉米须总皂苷由华中科技大学同济医学院药学院提供 (纯度 98%)。

1.1.3 试剂与仪器 血糖、胰岛素、丙二醛 (MDA) 试剂盒购于南京建成生物工程研究所, SOD 试剂盒购物武汉博尔德生物公司;戊巴比妥钠, TNF- α 和 IL-6 多克隆抗体、单克隆抗体 b-actin 购于美国 Santa Cruz 公司、抗体稀释液、二抗、PV-6002 和 DAB 显色试剂盒购于北京中杉金桥生物技术有限公司,多聚甲醛购于上海化学试剂有限公司。显微镜 (日本 Olympus 光学公司)。LEICA RM 2025 型病理组织切片机 (德国 Leica 公司)。PHY-H 型病理组织漂烘处理仪 (常州市中威电子仪器有限公司)。

HH. W21. Cu600 型电热恒温水浴箱 (上海市百典仪器厂)、FA2104 型电子天平 (上海右一仪器有限公司)。紫外可见分光光度计 (上海奥析科学仪器有限公司)。AMR-100 型酶标仪 (杭州奥盛生物公司)。Bio-rad 蛋白电泳仪 (伯乐生命医学产品 (上海) 有限公司)。Applied Biosystems pcr 仪 (赛默飞世尔中国)。

1.2 方法

1.2.1 分组与模型制备造模方法 60 只大鼠在购买后均要求适应性喂养 10 d,之后按照随机数字法分为正常组,模型组,以及玉米须总皂苷观察组,每组分别为 20 只,10 d 后模型组和玉米须总皂苷观察组给予高脂高糖饮食 4 周 + 一次性 STZ 注射建立 2 型糖尿病大鼠模型,2 型糖尿病大鼠模型的建立标准为血糖检测连续 7 d 均 > 15.6 mmol/L。

1.2.2 干预方法 模型建立成功后玉米须总皂苷观察组给予玉米须总皂苷 4 mg/kg · d 灌胃治疗,正常组和模型组只给予生理盐水灌胃治疗,分别于治疗 4 周后和 8 周后处死大鼠各半进行以下实验。

1.2.3 检测指标与方法

1.2.3.1 肝脏组织和血液的收集 使用 3% 戊巴比妥钠 3 mL 腹腔注射麻醉大鼠,大鼠麻醉后将其固定于解剖台,之后立即沿腹中线切开腹腔,掏出肝脏,最后统一取肝左叶置于 4% 中性福尔马林溶液中固定,其余置于超低温冰箱保存备用。完成上述后,小心剖开胸腔,用 10 mL 注射器沿腹中线取血,低温离心机 4 000 r/min 离心 15 min 后,取上清液分装于 1.5 mL 离心管中保存备用即可。

1.2.3.2 HE 染色 将肝脏组织从 4% 的福尔马林中取出,脱水、石蜡包埋、切片、最后进行 HE 染色,染色后中性树脂封片,显微镜下观察结果。

1.2.3.3 RT-PCR 法检测 TNF- α 和 IL-6 mRNA 表达 采用天根总 RNA 提取试剂盒提取肝脏中总 RNA,提取完成后取 2 μ g RNA 进行逆转录,逆转率完成后扩增,扩增条件如下:94 $^{\circ}$ C 预变性 2 min, 94 $^{\circ}$ C 变性 30 s, 48 $^{\circ}$ C 退火 30 s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 2 min, 共 35 个循环;最后给予 72 $^{\circ}$ C 总延伸 5 min。完成后,每组各取 5 μ L PCR 产物,0.5% 的琼脂糖电泳,电泳完成后,凝胶成像仪采集图像,Image J 计算每个条带荧光强度值,每组实验重复 3 次。引物序列见表 1。

表 1 引物序列表

项目	引物上游	引物下游	产物长度
TNF-a	5-CCTGATATATGGGTTTGC-3	5-GCCAAACGGGCTGTTGTATTAC-3	212 bp
IL-6	5-GACTGGTTTACCTTGTAG-3	5-GGAGTGCGAATTTTCATCTCGCC-3	323 bp
β-actin	5-CATCTGCGTCTGGACCT-3	5-CGGACTCATCGTACTCTCTGCT-3	595 bp

1.2.3.4 Western blotting 检测 TNF-a 和 IL-6 蛋白表达 总蛋白提取液提取总蛋白后,每组各取 60 μg 用 10% 的 SDS-PAGE 凝胶电泳分离。电泳完成后立即转移蛋白到 PVDF 膜(半干转移法),转移完成后 3% 脱脂牛奶封闭 2 h,完成后加入相应 1 抗,(1:2 000)封闭袋中摇床 1 h,之后至于 4 ℃ 冰箱中过夜孵育;次日,洗涤 3 次后,加入相应二抗(1:5 000)孵育 2 h、洗涤 3 次后,立即进行化学发光法曝光,之后压片。凝胶图像分析系统检测蛋白质印迹条带灰度,每组实验重复 3 次。

1.3 统计学方法 统计学处理采用 SPSS 19.0 统计学软件进行分析,多组间比较采用单因素方差分析,2 组间比较采用 *t* 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验大鼠一般情况 全程可见正常组大鼠活泼好动,毛发发白,饮食和饮水均正常,模型组大鼠则有明显的饮食和饮水增加,但是精神和空白组差别不大,主要不同为毛色发黄,同时明显消瘦,观察组大鼠间于正常组与模型组之间。

2.2 HE 染色 HE 染色可见正常组大鼠肝脏肝细胞结构纹理清晰,均以中央静脉放射状排列。模型组则表现有明显的肝小叶结构破坏,同时肝细胞明显肿大,此外肝组织有大量的脂肪空泡和脂肪变性;玉米须总皂苷治疗 4 周后,其肝细胞仍有一定的肿胀和脂肪变性,治疗 8 周后则有明显的好转,只有较少的脂肪空泡,肝细胞大小也基本恢复到正常。见图 1。

2.3 血糖和胰岛素水平 与正常组比较,模型组空腹血糖(FBG)明显升高(*P* < 0.05),FINS(空腹胰岛素水平)明显降低(*P* < 0.05),玉米须总皂苷治疗 4 周后,空腹血糖含量明显降低(*P* < 0.05),胰岛素水平明显升高(*P* < 0.05),治疗 8 周后 FBG 进一步降低(*P* < 0.05),FINS 进一步升高(*P* < 0.05)。见表 2。

2.3 血脂水平变化 与正常组比较,模型组 TG 含量明显升高(*P* < 0.05),HDL-C 含量明显降低(*P* < 0.05),玉米须总皂苷治疗 4 周后,TG 含量明显下降

(*P* < 0.05),HDL-C 含量明显升高(*P* < 0.05),治疗 8 周后进一步改善。见表 3。

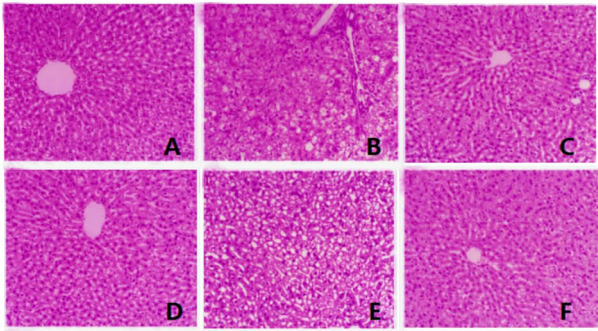


图 1 肝脏组织 HE 染色图

注:其中 A 为治疗 4 周后正常组,B 为治疗 4 周后模型组,C 为治疗 4 周后观察组,D 为治疗 8 周后正常组,E 为治疗 4 周后模型组,F 为治疗 4 周后观察组

表 2 治疗后各组大鼠 FBG 和 FINS 表达变化($\bar{x} \pm s$)

组别	FBG(mmol/L)		FINS(mIU/I)	
	4 周后	8 周后	4 周后	8 周后
正常组	5.56 ± 0.25	5.40 ± 0.22	20.23 ± 2.12	20.62 ± 1.79
模型组	17.67 ± 0.89	18.26 ± 0.62	16.11 ± 2.11	15.86 ± 2.34
观察组	12.15 ± 0.67 *	11.17 ± 0.67 *	18.24 ± 2.98 *	18.92 ± 2.83 *

注:与模型组比较,**P* < 0.05

表 3 治疗后各组大鼠 TG 以及 HDL-C 变化($\bar{x} \pm s$,mmol/L)

组别	TG		HDL-C	
	4 周	8 周	4 周	8 周
正常组	0.70 ± 0.12	0.69 ± 0.11	5.52 ± 0.36	5.44 ± 0.42
模型组	1.23 ± 0.26	1.26 ± 0.27	3.16 ± 0.68	3.23 ± 0.73
观察组	1.02 ± 0.16 *	0.92 ± 0.12 *	3.92 ± 0.65 *	4.23 ± 0.43 *

注:与模型组比较,**P* < 0.05

2.4 大鼠氧化和抗氧化能力的变化 与正常组比较,模型组 SOD 明显下降(*P* < 0.05),MDA 含量明显升高(*P* < 0.05),玉米须总皂苷治疗 4 周后,SOD 明显升高,MDA 含量明显降低,治疗 8 周后进一步改善(*P* < 0.05)。见表 4。

表 4 治疗后各组大鼠 SOD 以及 MDA 变化($\bar{x} \pm s$)

组别	SOD(U/L)		MDA(ng/L)	
	治疗 4 周后	治疗 8 周后	治疗 4 周后	治疗 8 周后
正常组	344.35 ± 52.13	356.40 ± 61.54	23.21 ± 5.31	26.51 ± 4.11
模型组	232.12 ± 43.54	221.24 ± 35.82	50.42 ± 9.12	50.56 ± 10.31
观察组	260.72 ± 41.76 *	310.63 ± 53.96 *	40.41 ± 6.02 *	32.32 ± 6.36 *

注:与模型组比较,**P* < 0.05

2.5 蛋白表达 与正常组比较,模型组 IL-6 和 TNF-α 蛋白表达明显升高($P < 0.05$),玉米须总皂苷治疗 4 周后,其含量明显有一定程度的下降,但差异无统计学意义,治疗 8 周后则明显下降($P < 0.05$)。见图 2,表 5。

2.6 mRNA 表达 与正常组比较,模型组 IL-6 和 TNF-α mRNA 表达明显升高($P < 0.05$),玉米须总皂苷治疗 4 周后,其含量明显有一定程度的下降,但差异无统计学意义,治疗 8 周后则明显下降($P < 0.05$)。见图 3,表 6。

表 6 治疗后大鼠肝脏 IL-6 和 TNF-α mRNA 相对表达量
($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	IL-6		TNF-α	
	治疗 4 周后	治疗 8 周后	治疗 4 周后	治疗 8 周后
NCG	0.73 ± 0.15	0.95 ± 0.12	1.36 ± 0.18	0.72 ± 0.14
MCG	2.12 ± 0.42	1.54 ± 0.41	2.54 ± 0.27	1.56 ± 0.32
PLG	2.05 ± 0.17	1.03 ± 0.32*	2.42 ± 0.25	0.79 ± 0.21*

注:与模型组比较,* $P < 0.05$

3 讨论

2 型糖尿病脂代谢异常是造成 2 型糖尿病并发症的危害之一,特别是 2 型糖尿病并发动脉硬化^[7]。有研究报道 2 型糖尿病动脉硬化发病率是普通人群的 2~4 倍^[8],因此关注和研究 2 型糖尿病脂代谢具有十分积极的意义。一般而言,糖尿病的血脂异常主要包括脂代谢数量和质量的异常,其典型脂谱包括高三酰甘油和低密度脂蛋白血症 2 个重要方面,对于低密度脂蛋白通过严格控制摄入可较好控制,但是对于高三酰甘油血症调控较难,这主要是由于 TG 生成除摄入外,自我的调节和合成也是重要的一面,特别是肝脏,肝脏细胞是胰岛素受体分泌较多的地方之一,当血糖升高后,可造成胰岛素抵抗指数的增加,在胰岛素抵抗指数的增加下可造成游离脂肪酸流入肝脏增多,最终造成 VLDL 的过度合成,VLDL 过高可造成机体清除 TG 发生障碍,最终造成了高三酰甘油血症的发生^[9-13]。而三酰甘油的增加,造成了肝脏中脂质的聚集,最终造成肝脏脂肪肝的发生,此外其也会造成血液中 TG 的增加,引起患者动脉硬化甚至冠心病的发生^[14]。

IL-6 和 TNF-α 是目前公认的影响 2 型糖尿病发生和发展的重要炎症反应因子,IL-6 主要由单核巨噬细胞产生,在病理状态下,其他相关细胞也可以产生,其升高可以反应体内炎症反应的状态,还可以引起相应病理损伤,从而参与 2 型糖尿病的发展^[15]。此外,IL-6 也可能参与了 2 型糖尿病相关并发症的形成,其形成机制主要为减少肝脏细胞膜表面葡萄糖转运体-4 (GLUT-4) 表达,从而降低脂肪细胞对胰岛素的敏感性,最终促进血液中血脂的升高,最终造成动脉硬化甚至冠心病的发生^[16]。TNF-α 与 IL-6 稍有不同,TNF-α 与免疫调节、炎症反应因子以及促凝血止血等密切相关,其也参与了 2 型糖尿病患者的发生和发展^[17]。在 2 型糖尿病患者中,由于肝脏细胞长期受到高脂和高糖的浸润,造成了其体内血小板功能和血液循环均发生异常,血小板功能和血液循环障碍的异常,可造成凝血酶异常,进而造成 TNF-α 的过量分泌,TNF-α 的升高可反作用



图 2 治疗后大鼠肝脏 IL-6 和 TNF-α 蛋白表达
表 5 治疗后大鼠肝脏 IL-6 和 TNF-α 蛋白相对表达量
($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	IL-6		TNF-α	
	治疗 4 周后	治疗 8 周后	治疗 4 周后	治疗 8 周后
正常组	0.92 ± 0.21	1.14 ± 0.21	1.12 ± 0.21	0.52 ± 0.12
模型组	2.34 ± 0.42	1.95 ± 0.37	1.72 ± 0.32	1.88 ± 0.34
观察组	2.19 ± 0.36	1.53 ± 0.31*	1.62 ± 0.23	0.72 ± 0.32*

注:与模型组比较,* $P < 0.05$

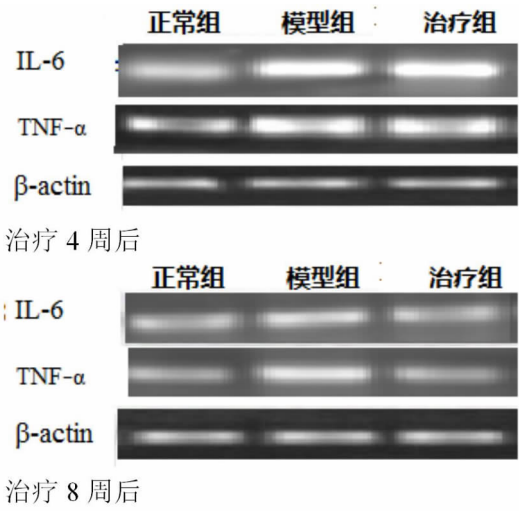


图 3 治疗后大鼠肝脏 IL-6 和 TNF-α mRNA 表达

于肝细胞,进而使得肝细胞表面的胰岛素受体底物-1 的丝氨酸残基磷酸化,降低了肝细胞对胰岛素的敏感性,最终造成体内糖脂代谢的异常^[18-19]。

我国是玉米种植大国,早在古代,就有中医专家采用玉米须来治疗糖尿病的研究,而近年来随着分子生物学和细胞生物学的发展,进一步证实了玉米须的作用,其不仅对降糖,同时对包括降脂特别是降低体内胆固醇具有很好的疗效^[20-21]。此外,药学研究还发现,对于降脂,玉米须总皂苷和玉米须多糖都有一定的作用,而其中发挥主要作用的为玉米须总皂苷^[22]。本研究用玉米须总皂苷治疗 2 型糖尿病大鼠,研究结果显示:玉米须总皂苷可明显改善 2 型糖尿病大鼠肝功能,调节血脂,最终促进肝脏脂肪颗粒的排出,此外 RT-PCR 以及 Western 检测肝脏组织中 IL-6 和 TNF- α 的表达,结果显示,玉米须总皂苷可以明显降低 2 型糖尿病 IL-6 和 TNF- α 的表达。提示:玉米须总皂苷对 2 型糖尿病大鼠炎症反应因子有一定的改善作用。

综上所述,玉米须总皂苷可明显改善 2 型糖尿病血脂,提高抗氧化能力,这与其可以调节 TNF- α 和 IL-6 表达有关。

参考文献

- [1] 吕珊珊,潘天荣,钟兴,等. 西格列汀联合二甲双胍对 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗、血脂和血压的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2014,49(1):107-109.
- [2] 白艳香,刘馨. 玉米油对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的作用研究[J]. 中国生化药物杂志,2014,34(1):59-61.
- [3] 李星,袁振芳. 肥胖型 2 型糖尿病的内科治疗进展[J]. 中华肥胖与代谢病电子杂志,2016,2(3):133-137.
- [4] 刘倩. 二甲双胍治疗肥胖合并 2 型糖尿病患者研究进展[J]. 海峡药学,2016,28(6):218-219.
- [5] 王涛,印晓星. 2 型糖尿病治疗药物研究进展[J]. 药学进展, 2016,40(5):323-330.
- [6] 温宪春,徐磊,夏美莹,等. 玉米须水提物对 2 型糖尿病肾病大鼠转化生长因子- β 1 和纤维连接蛋白表达的影响[J]. 中国现代医学杂志,2015,25(13):8-12.
- [7] 安宏,赵丹丹,于娜,等. 降糖消渴颗粒联合二甲双胍对 2 型糖尿病小鼠糖脂代谢的影响[J]. 世界中医药,2016,11(3):486-489.
- [8] 方伟祯,蔡振华,何健,等. 脂代谢紊乱及胰岛素抵抗对 2 型糖尿

病病情的影响[J]. 山东医药,2015,55(44):69-70.

- [9] 邢冬杰,宿世震. 三白草总黄酮对 II 型糖尿病胰岛素抵抗大鼠糖、脂代谢的影响[J]. 中成药,2015,37(8):1840-1842.
- [10] 计竹娃,陈阳建,胡英,等. 姜黄素壳聚糖微球制备及对 2 型糖尿病大鼠模型糖脂代谢的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2016,32(9):841-843,852.
- [11] 李素娟,高凯旋,杨文娟,等. 波动血糖对糖尿病大鼠肾脏和肝脏损伤的影响[J]. 中国医学前沿杂志:连续型电子期刊,2015, 7(11):33-37.
- [12] 刘雅凝. 加减消渴方联合二甲双胍对气滞血瘀型 2 型糖尿病相关临床指标的影响[J]. 世界中医药,2016,11(11):2271-2273, 2277.
- [13] 王雨,郝洁,李婕,等. Akt 信号通路参与并介导了虎杖苷对 2 型糖尿病大鼠糖脂代谢的影响[J]. 中药药理与临床,2016,32 (2):50-53.
- [14] Darko SN, Yar DD, Owusu-Dabo E, et al. Variations in levels of IL-6 and TNF- α in type 2 diabetes mellitus between rural and urban Ashanti Region of Ghana[J]. BMC Endocr Disord,2015,15:50.
- [15] Liu C, Feng X, Li Q, et al. Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis[J]. Cytokine,2016,86:100-109.
- [16] 张华,刘利祥,刘智. 糖尿病合并高血压患者血清 IL-6、IL-10、TNF- α 水平变化及意义[J]. 山东医药,2015,55(19):79-80.
- [17] Pedersen M, Bruunsgaard H, Weis N, et al. Circulating levels of TNF-alpha and IL-6-relation to truncal fat mass and muscle mass in healthy elderly individuals and in patients with type-2 diabetes[J]. Mech Ageing Dev,2003,124(4):495-502.
- [18] Moura NA, Parisi MC, Alegre SM, et al. Relation of thyroid hormone abnormalities with subclinical inflammatory activity in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus[J]. Endocrine,2016,51(1): 63-71.
- [19] 吴小明,张美珍,陈颖,等. 阿卡波糖对 2 型糖尿病患者 IL-6、降钙素、hs-CRP、SAA、TNF- α 因子的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2016,36(2):111-113.
- [20] 苗明三,张桂兰,苗艳艳,等. 玉米须总皂苷对大鼠糖尿病模型肾脏和胰脏超微结构的影响[J]. 中国中药杂志,2008,33(10): 1179-1183.
- [21] 苗明三,孙艳红. 玉米须总皂苷降糖作用研究[J]. 中国中药杂志,2004,29(7):711-712.
- [22] 苗明三,苗艳艳,宰炎冰,等. 玉米须总皂苷对病因性糖尿病模型小鼠的降糖效应[J]. 中国临床康复,2006,10(39):123-125.

(2016-11-21 收稿 责任编辑:王明)