

葛根芩连汤对2型糖尿病ZDF大鼠CRP, TNF- α , IL-6的影响

王焯¹, 朱向东^{2*}

(1. 甘肃中医药大学基础医学院, 兰州 730000; 2. 甘肃省干细胞与基因药物
重点实验室, 兰州 730050)

[摘要] **目的:**研究葛根芩连汤(Gegen Qinlian Tang, GQT)对自发型2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)肥胖大鼠(Zucker diabetes fatty, ZDF)中相关细胞因子C反应蛋白(C reactive protein, CRP), 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)表达的影响。**方法:**8只雄性ZDF(fa/+)大鼠设为正常组, 成模的雄性ZDF(fa/fa)大鼠24只随机分为模型组(生理盐水 10 mL·kg⁻¹), 二甲双胍(300 mg·kg⁻¹)组, 葛根芩连汤(生药量 13.8 g·kg⁻¹)组。每2周测大鼠体重、空腹血糖(fasting blood-glucose, FBG), 给药8周后取材, 全自动生化法检测甘油三酯(triglyceride, TG), 总胆固醇(total cholesterol, TC); 酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测大鼠血清中CRP, 空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)的量; 计算胰岛素抵抗指数(insulin resistance index, IRI), 胰岛素敏感指数(insulin sensitivity index, ISI); 蛋白免疫印迹法(Western blot)检测TNF- α , IL-6的表达。**结果:**与模型组比较, 葛根芩连汤组体重, FBG, TG, TC, CRP, FINS, IRI, ISI明显改善($P < 0.05$), 葛根芩连汤组TNF- α , IL-6相对表达显著降低($P < 0.05$)。**结论:**葛根芩连汤能有效改善2型糖尿病ZDF大鼠胰岛素抵抗, 其作用机制可能与相关低度炎症反应中细胞因子的表达有关。

[关键词] 葛根芩连汤; 肥胖型2型糖尿病; C反应蛋白; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-6

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)21-0130-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017210130

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170809.1126.048.html>

[网络出版时间] 2017-08-09 11:26

Effect of Gegen Qinlian Tang on CRP, TNF-alpha and IL-6 in Diabetic ZDF Rats

WANG Ye¹, ZHU Xiang-dong^{2*}

(1. School of Basic Medicine, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Gansu Key Laboratory of Stem Cell and Gene Medicine, Lanzhou 730050, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of Gegen Qinlian Tang (GQT) on expressions of inflammatory cytokines C reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) of Zucker diabetes fatty (ZDF) rats with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Method:** The 8 male ZDF (fa/+) rats were used as normal group, 24 male ZDF rats (fa/fa) rats were randomized divided into model group (NaCl, 10 mL·kg⁻¹), Metformin group (300 mg·kg⁻¹), GQT group (13.8 g·kg⁻¹); and Zucker lean rats (ZL) were included into the blank control group, with 8 rats in each group. Weight and fasting blood-glucose (FBG) of rats were observed once every two weeks. Samples were taken 8 weeks after administration. Automatic biochemical analyzer was used to triglyceride (TG) and total cholesterol (TC). Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect CRP and fasting insulin in rat serum (FINS), and the expressions of TNF- α and IL-6 was detected by Western blot. **Result:** Compared with model group, GQT group show significant improvements in

[收稿日期] 20170606(002)

[基金项目] 中国博士后科学基金一等项目(2014M560168)

[第一作者] 王焯, 在读硕士, 从事中医治则与治法的基础理论及临床应用研究, Tel:18419377515, E-mail:1348371838@qq.com

[通讯作者] *朱向东, 博士后, 教授, 从事中医药防治溃疡性结肠炎和糖尿病的基础理论及临床应用研究, Tel:15339312501, E-mail:1317365093@qq.com

weight, FBG, TG, TC, CRP, FINS, IRI and ISI ($P < 0.05$). Meanwhile, GQT group can reduce the expressions of CRP, TNF- α and IL-6 in obesity type T2DM rats ($P < 0.05$). **Conclusion:** GQT can effectively reduce insulin resistance among ZDF rats with T2DM. Its action mechanism may be correlated with decrease in expressions of cytokines in relevant low-grade inflammatory reactions.

[**Key words**] Gegen Qinlian Tang; obesity type 2 diabetes mellitus; C reactive protein (CRP); tumor necrosis factor- α (TNF- α); interleukin-6 (IL-6)

肥胖型 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是以胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 为主的慢性炎症性疾病。IR 的发生机制复杂^[1-2], 而“低度炎症反应”与 IR 的关系成为近年来研究的热点。研究已表明, 细胞因子参与 IR 的发生、发展, 同时 IR 也使细胞因子水平升高^[3]。C 反应蛋白 (C reactive protein, CRP) 是人体最主要, 最敏感的标记物之一, 与糖尿病的发生、发展密切相关^[4]。肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 白细胞介素-6 (IL-6) 即能抑制胰岛素受体底物-1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1) 的酪氨酸磷酸化, 又可以通过细胞因子信号抑制物-3 (suppressor of cytokine signaling-3, SOCS-3) 间接抑制胰岛素依赖的葡萄糖转运, 导致 IR^[5], 同时 TNF- α , IL-6 对 CRP 有调节控制作用^[6]。中医药在 T2DM 的防治中发挥着重要的调节作用, 可多靶点, 多途径调节糖脂代谢。葛根芩连汤 (Gegen Qinlian Tang, GQT) 可通过调节糖代谢, 改善 IR, 提高组织对胰岛素的敏感性等多种途径发挥治疗 T2DM 的作用^[7]。但有关 GQT 对细胞因子的影响尚不明确。本研究基于前期研究的基础上, 选用自发型 2 型糖尿病肥胖大鼠 (Zucker diabetes fatty, ZDF)^[8-9] 为实验对象, 进一步研究葛根芩连汤调控细胞因子的作用机制, 为 GQT 治疗肥胖型 T2DM 的临床应用提供更多理论依据。

1 材料

1.1 动物 8 只雄性 ZDF (fa/+) 大鼠和 24 只雄性 ZDF (fa/fa) 大鼠, SPF 级, 体重 (200 \pm 20) g, 3 周龄, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 合格证号为 SCXK (京) 1140-0001。实验动物的开展取得了甘肃中医药大学实验动物伦理委员会批准 (编号 2016.094)。饲养于甘肃中医药大学实验动物中心屏障实验室, 环境温度 22 ~ 25 $^{\circ}\text{C}$, 相对湿度 50% ~ 60%, 光照 12 h/12 h 明暗交替, 噪音 < 50 dB。ZDF (fa/+) 大鼠自由摄普通饲料, ZDF (fa/fa) 大鼠自由摄高脂饲料 (Purina #5008 组成: 粗蛋白 23.5%, 粗脂肪 6.5%), 自由饮水。

1.2 仪器 Advantage 型血糖仪 (德国罗氏公司);

BS-420 型全自动生化仪 (深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司); Power PacTM Basic 垂直电泳仪, Mini Trans-Blot (美国 Bio-Rad 公司); ChemiDoc-It² 型化学发光成像系统 (美国 UVP 公司); 5427R 型低温高速离心机 (德国 Eppendorf 公司); Infin; te7000PRO 全波长微孔板分析系统 (瑞工帝肯公司)。

1.3 试剂 胰岛素 (fasting insulin, FINS) 酶联免疫吸附 (ELISA) 测定试剂盒 (中生北控股份有限公司, 批号 150519); Rat CRP ELISA Kit (上海酶联生物科技有限公司, 批号 201704); TNF- α Monoclonal antibody, IL-6 Polyclonal antibody (Proteintech 公司, 批号分别为 60291-1-1g, 21865-1-AP); β -肌动蛋白 (β -actin) Monoclonal Antibody, HRP Goat Anti-Rabbit IgG (H + L), HRP Goat Anti-Mouse IgG (H + L) (美国 Immuno Way 公司, 批号分别为 B3301, B0201, B0101); Marker (美国 Thermo 公司, 批号 00394654); 高脂饲料 [Purina #5008 饲料, 雍立 (上海) 生物科技有限公司]; 盐酸二甲双胍肠溶片 (贵阳天安药业股份有限公司, 国药准字 H52020960); 葛根、黄连、黄芩、炙甘草 (甘肃中医药大学附属医院, 批号分别为 1607097, 1606018, 1607124, 1606116, 由甘肃中医药大学药学院李硕副教授鉴定为正品, 符合 2015 年版《中国药典》规定)。

2 方法

2.1 药物制备^[8] 葛根芩连汤中葛根-黄连-黄芩-炙甘草按 3:3:2:2 的比例称取生药, 加入 8 倍量水, 浸泡 30 min, 加热回流提取 2 次, 1 h/次, 合并 2 次提取液, 过 100 目筛网, 得提取液黄芩 4 g \cdot kg⁻¹, 黄连 4 g \cdot kg⁻¹, 葛根 2.6 g \cdot kg⁻¹, 炙甘草 2.6 g \cdot kg⁻¹。

2.2 造模及分组 大鼠适应性饲喂 3 d 后, 8 只雄性 ZDF (fa/+) 作为正常组, 给予普通饲料; 24 只雄性 ZDF (fa/fa) 给予 Purina #5008 饲料饲喂 3 周。3 周后, 随机血糖 > 16.7 mmol \cdot L⁻¹, 肥胖型 T2DM 模型诱导成功^[8], 随机分为 3 组, 模型组 (生理盐水 10 mL \cdot kg⁻¹), 二甲双胍 (300 mg \cdot kg⁻¹) 组, 葛根芩连汤 (13.8 g \cdot kg⁻¹) 组, 葛根芩连汤剂量依据《伤寒

论》原方剂量及前期剂量摸索,确定给予葛根芩连汤 13.8 g·kg⁻¹。给药组均按照体积 10 mL·kg⁻¹ 体重标准灌胃给药,正常组和模型组给予相同剂量的生理盐水灌胃,连续 8 周。

2.3 样本制备 给药 8 周后,禁食 14 h 以上,测空腹血糖 (fasting blood-glucose, FBG)。水合氯醛麻醉后,对各组大鼠腹主动脉取血,离心 (4 000 r·min⁻¹, 5 min, 4 ℃), 取血清,用于甘油三酯 (triglyceride, TG), 总胆固醇 (total cholesterol, TC), CRP, 空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS) 的检测。取胰腺组织,冰生理盐水洗净,冻存管 -80 ℃ 保存,用于蛋白免疫印迹法 (Western blot) 检测 TNF-α, IL-6。

2.4 指标检测方法

2.4.1 全自动生化仪 检测甘油三酯 (triglyceride, TG), 总胆固醇 (total cholesterol, TC) 水平。

2.4.2 ELISA 检测 CRP, FINS 取出 4 ℃ 放置的试剂盒于室温 0.5 h, 取出血清样品各 50 μL。按照所给图标进行对照品稀释。而后加样 50 μL, 样本稀释 5 倍, 轻轻晃动混匀, 37 ℃ 温育 30 min。配 30 倍浓缩洗涤液备用。温育 30 min 后, 弃去液体, 洗板 5 次拍干, 加酶标试剂 50 μL (空白孔除外), 温育 30 min, 洗板 5 次并拍干。显色, 各孔先后加显色剂 A, B 各 50 μL, 37 ℃ 避光显色 10 min。各孔加终止液 50 μL 终止反应。在 15 min 内在 450 nm 波长测各孔的吸光度 A。制作标准曲线, 计算各样本浓度。

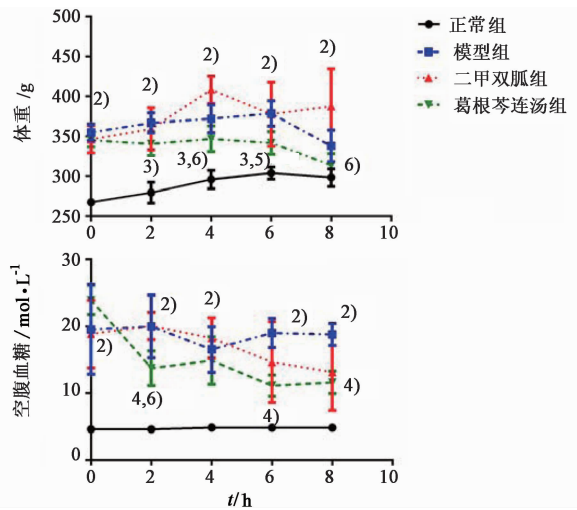
2.4.3 胰岛素敏感指数和抵抗指数的计算 根据空腹血糖 (FBG) 和 FINS 计算胰岛素抵抗指数 (IRI), 胰岛素敏感指数 (ISI), 计算公式 IRI = (空腹血糖 × 空腹胰岛素) / 22.5, ISI = ln [1 / (空腹血糖 × 空腹胰岛素)]。

2.4.4 Western blot 法检测 TNF-α, IL-6 蛋白表达量 提取各组胰腺组织蛋白, BCA 法测定蛋白浓度, 加蛋白上样缓冲液使蛋白变形。各组取蛋白 4 μL 上样, 经 5% 浓缩胶, 10% 分离胶, 80 V, 100 V 电泳。PVDF 膜, 300 mA 恒流转膜, 5% 脱脂奶粉封闭 2 h, 敷一抗 (TNF-α 1:1 000, IL-6 1:3 000), 4 ℃ 冰箱过夜, PBST 洗膜 4 次 (8 min/次), 敷山羊抗兔辣根酶标记的二抗 (1:8 000) 2 h, PBST 洗膜 4 次 (8 min/次), 加发光液, 曝光仪器曝光, 分析条带灰度值, 以 β-actin 为内参计算 TNF-α, IL-6 的相对蛋白表达量。

2.5 统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计学软件, 各组实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间样本均数比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 葛根芩连汤对 ZDF 鼠体重、空腹血糖的影响 与正常组比较, 模型组大鼠在第 0, 2, 4, 6, 8 周体重显著升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 葛根芩连汤组在第 2, 4, 6 周体重均下降; 至第 8 周, 体重虽下降, 但与模型组差异无统计学意义。与二甲双胍组比较, 葛根芩连汤组第 4, 8 周体重显著下降 ($P < 0.01$); 至第 6 周, 葛根芩连汤组体重下降 ($P < 0.05$)。与正常组比较, 模型组大鼠在第 0, 2, 4, 6, 8 周 FBG 显著升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 葛根芩连汤组在第 2, 6, 8 周 FBG 显著下降 ($P < 0.01$); 二甲双胍组 FBG 虽有下降, 但与模型组差异无统计学意义。与二甲双胍组比较, 葛根芩连汤组在第 2 周显著下降 ($P < 0.01$); 第 4, 6, 8 周虽有下降, 但与二甲双胍组差异无统计学意义。见图 1。



与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$; 与二甲双胍组比较, ⁵⁾ $P < 0.05$, ⁶⁾ $P < 0.01$ (表 1 ~ 3, 图 3 同)

图 1 各组大鼠在各阶段体重、空腹血糖的变化 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig. 1 Changes in body weight and FBG at different stages in each group ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

3.2 葛根芩连汤对 ZDF 大鼠的 TG, TC 水平的影响 与正常组比较, 模型组 TG 显著增加 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 二甲双胍组 TG 水平升高 ($P < 0.05$); 葛根芩连汤组差异无统计学意义。与二甲双胍组比较, 葛根芩连汤组 TG 水平下降 ($P < 0.05$)。与正常组比较, 模型组 TC 水平显著升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 二甲双胍组 TC 水平下降, 但无统计学差异; 葛根芩连汤组 TC 水平下降 ($P < 0.05$)。见表 1。

3.3 葛根芩连汤对 ZDF 鼠的 CRP, FINS 水平的影响 与正常组比较, 模型组 CRP 显著升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 二甲双胍组 CRP 显著升高

表 1 葛根芩连汤对大鼠 TG, TC 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

| 组别 | 剂量/g·kg ⁻¹ | TG | TC |
|-------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|
| 正常 | - | 0.52 ± 0.12 | 2.98 ± 0.06 |
| 模型 | - | 3.55 ± 0.92 ²⁾ | 6.30 ± 0.64 ²⁾ |
| 二甲双胍 | 0.3 | 5.38 ± 1.90 ³⁾ | 5.87 ± 0.53 |
| 葛根芩连汤 | 13.8 | 3.36 ± 1.78 ⁵⁾ | 5.52 ± 0.62 ⁵⁾ |

($P < 0.01$); 葛根芩连汤组 CRP 降低 ($P < 0.05$)。与二甲双胍组比较, 葛根芩连汤组 CRP 显著降低 ($P < 0.01$)。与正常组比较, 模型组 FINS 显著升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 二甲双胍组 FINS 有所降低, 但差异无统计学意义; 葛根芩连汤组 FINS 显著降低 ($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 各组大鼠 CRP, FINS 水平变化的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

| 组别 | 剂量/g·kg ⁻¹ | CRP/ng·L ⁻¹ | FINS/mmol·L ⁻¹ |
|-------|-----------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| 正常 | - | 768.03 ± 143.3 | 19.43 ± 8.52 |
| 模型 | - | 1 826.11 ± 170.78 ²⁾ | 22.86 ± 2.72 ²⁾ |
| 二甲双胍 | 0.3 | 2 754.48 ± 1 056.33 ⁴⁾ | 19.71 ± 5.02 |
| 葛根芩连汤 | 13.8 | 1 136.35 ± 195.75 ^{3,6)} | 15.46 ± 4.73 ⁴⁾ |

3.4 葛根芩连汤对 ZDF 鼠胰岛素抵抗指数、胰岛素敏感指数的影响 与正常组比较, 模型组 IRI 显著升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 二甲双胍组、葛根芩连汤组 IRI 显著降低 ($P < 0.01$)。与正常组比较, 模型组 ISI 显著降低 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 二甲双胍组 ISI 虽升高, 但差异无统计学意义, 葛根芩连汤组 ISI 显著升高 ($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 各组大鼠胰岛素抵抗指数、胰岛素敏感指数变化的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

| 组别 | 剂量/g·kg ⁻¹ | IRI | ISI |
|-------|-----------------------|-----------------------------|------------------------------|
| 正常 | - | 1.759 ± 0.139 | -3.68 ± 0.791 |
| 模型 | - | 20.05 ± 3.759 ²⁾ | -6.13 ± 0.243 ²⁾ |
| 二甲双胍 | 0.3 | 8.69 ± 3.963 ⁴⁾ | -5.46 ± 0.542 |
| 葛根芩连汤 | 13.8 | 9.58 ± 5.207 ⁴⁾ | -5.269 ± 0.513 ⁴⁾ |

3.5 葛根芩连汤对 ZDF 鼠的 TNF- α , IL-6 蛋白表达的影响 与正常组比较, 模型组 TNF- α 蛋白相对表达量显著升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 二甲双胍组 TNF- α 蛋白相对表达量下降 ($P < 0.05$); 葛根芩连汤组 TNF- α 蛋白相对表达量显著下降 ($P < 0.01$)。与二甲双胍组比较, 葛根芩连汤组 TNF- α

蛋白相对表达量显著下降 ($P < 0.01$)。与正常组比较, 模型组 IL-6 蛋白相对表达量显著升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 二甲双胍组、葛根芩连汤组 IL-6 蛋白相对表达量均下降 ($P < 0.05$)。见图 2, 3。

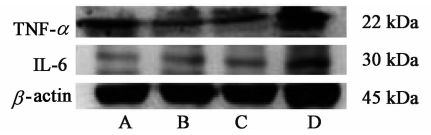


图 2 葛根芩连汤对 ZDF 大鼠组胰腺中 TNF- α , IL-6 蛋白表达的影响

Fig. 2 Protein expressions of TNF- α and IL-6 in pancreas of each group

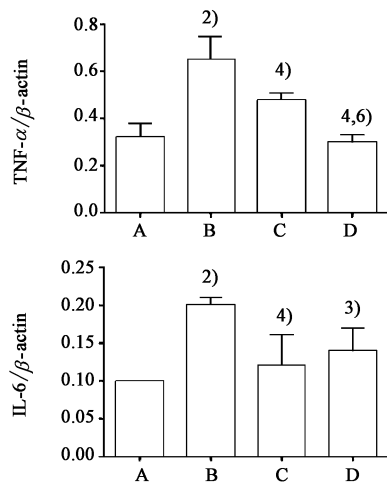


图 3 各组胰腺中 TNF- α , IL-6 的蛋白表达量的比较 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

4 讨论

消渴病的主要病机为“阴虚为本, 燥热为标”。目前, 血糖的检测成为其主要的诊断手段, 发现基于三消论基础上提出的阴虚燥热病机并不能囊括糖尿病早期的主要病机, 肥胖型 2 型糖尿病早期并不伴随典型的消渴特征——“三多一少”。糖尿病早期的主要病机, 最早在《素问·奇病论》中就有相关论述: “此五气之溢也, 名曰脾瘴。夫五味入口, 藏于胃, 脾为之行其精气, 津液在脾, 故令人口甘也。此肥美之所发也, 此人必数食甘美而多肥也。肥者令人内热, 甘者令人中满, 故其气上溢, 转为消渴。治之以兰, 除陈气也。”论述了糖尿病的发展过程, 由过食肥美导致肥胖进而发展为脾瘴, 脾瘴的主要病机为中满内热, 到中后期才由脾瘴转至消渴, 消渴阶段的主要病机为阴虚燥热。由此可见, 糖尿病早期的病机并不能简单归为阴虚燥热, 而应归属于脾瘴范畴, 主要病机为中满内热, 过食肥美导致的肠道湿热证,

治则当选清肠燥湿法。仝小林教授运用中医“异病同治”的思想,取葛根芩连汤清肠燥湿的功效治疗肥胖型 T2DM 的早期,用于糖尿病湿热证及其并发症的治疗,降糖作用明显,疗效肯定^[10-11]。

葛根芩连汤属《伤寒论》经方,由葛根、黄连、黄芩、甘草 4 味药组成,《伤寒论》云:“治太阳病桂枝证,医反下之,利遂不止,脉促者表未解也,喘而汗出者,葛根芩连汤主之”,用来治疗湿热所致的腹泻和痢疾。葛根芩连汤治肥胖 2 型糖尿病早期,属古方新用。根据葛根芩连汤成方结构来看,具有清热生津的功效,正好切中糖尿病胃肠湿热、燥热伤津的病机。

研究证实,代谢异常与低度炎症反应密切相关,可引起胰岛素抵抗(IR)^[12]。CRP 是一种由肝脏合成的 β 球蛋白,是反应机体各种急、慢性炎症的敏感蛋白指标,作为炎症标志物在临床疾病诊治中的应用越来越受到重视,在 T2DM 的研究中亦发现了与 IR 之间的关系^[13]。TNF- α 是激活的单核巨噬细胞分泌的、具有多功能的细胞因子,在免疫和非免疫系统中发挥不同作用,导致 IR 的途径多样,其中已被证实的途径包括介导胰岛素受体使之成为胰岛素受体的抑制剂,从而抑制 IRS-1 的酪氨酸磷酸化,导致了 IR^[14],同时 TNF- α 使 TG,TC,FBG 升高^[15]。IL-6 是一种人体内多种细胞产生的具广泛生物活性的细胞因子,IL-6 的过度释放可影响机体免疫表达,导致 IR,炎症反应与 IR 存在相互促进的关系^[16-17]。

本实验选用自发型的 2 型糖尿病模型 ZDF 大鼠,其由瘦素受体突变导致食欲旺盛,脂肪合成增加,体重显著升高,出现高血糖,高胰岛素血症及胰岛素抵抗^[18]。实验中给予 ZDF 大鼠 GQT 8 周后,体重,FBG,TG,TC,FINS 相较于模型组均得到有效改善,IRI,ISI 较模型组均有统计学差异,血清中 CRP 的表达较模型组明显降低,胰腺组织中 TNF- α ,IL-6 的相对表达量较模型组均降低。提示①葛根芩连汤能影响空腹血糖、空腹胰岛素及与肥胖及代谢异常相关的血脂水平;②葛根芩连汤能降低“低度炎症反应”的相关细胞因子表达。但“低度炎症反应”与 T2DM 的研究尚不完善,需进一步研究。

[参考文献]

[1] 叶翎,孙国燕,孙玉瑶,等. 慢性低度炎症与糖尿病关系的研究进展[J]. 医学综述,2014,(21):3846-3848.
[2] Mahmoud M F,Hassan N A,ElBassossy H M, et al. Quercetin protects against diabetes-induced exaggerated vasoconstriction in rats:effect on low grade inflammation[J]. PLoS One,2013,8(5):1345-1351.

[3] Shoelson S E, Lee J, Goldfine A B. Inflammation and insulin resistance[J]. J Clin Invest,2006,116(7):1793-1801.
[4] 闫红娟,陈涛. C 反应蛋白、肿瘤坏死因子、白细胞介素及胰岛素样生长因子检测在 2 型糖尿病患者中的意义[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(3):344-346.
[5] 李双蕾,陈莉娜,赵伟,等. 益气养阴清热方对 2 型糖尿病患者炎症因子的影响[J]. 中华中医药杂志,2013,24(3):746-748.
[6] Bertoni A G,Burke G L,Owusu J A, et al. Inflammation and the incidence of type 2 diabetes; the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis[J]. Diabetes Care,2010,33(4):804-810.
[7] 武志黔,郝改梅,何洁,等. 葛根芩连汤对 2 型糖尿病大鼠表征的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,19(11):106-110.
[8] 吴莉娟,孙文,吴丽丽,等. 积雪草醇提物对 2 型糖尿病 ZDF 大鼠肝脏胰岛素抵抗的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(10):104-110.
[9] 吴莉娟,孙文,吴丽丽,等. 糖耐量对 T2DM 大鼠 ZDF 肠道菌群结构的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(8):98-104.
[10] 赵林华,连凤梅,姬航宇,等. 仝小林教授运用不同剂量葛根芩连汤治疗 2 型糖尿病验案[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(4):249-251.
[11] 贾锐馨,彭定国,李国永,等. 仝小林治疗糖尿病经验[J]. 中医杂志,2010,51(S2):141-142.
[12] Tsunoda K,Arita M, Yukawa M, et al. Retinopathy and hypertension affect serum high sensitivity C-reactive protein levels in type 2 diabetic patients[J]. J Diabetes Complications,2005,19(3):123-127.
[13] Goldfine A B, Fonseca V. Therapeutic approaches to target inflammation in type 2 diabetes[J]. J Clin Chem,2011,57(2):162-167.
[14] Derosa G, Maffioli P, Ferrari I, et al. Variation of inflammatory parameters after sibutramine treatment compared to placebo in type 2 diabetic patients[J]. J Clin Pharm Ther,2011,36(5):592-598.
[15] American F, Association H, Force T, et al. ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults; a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. Circulation,2010,122(25):2748-2764.
[16] 章常华,马广强,邓永兵,等. 葛根芩连汤对 KK-Ay 糖尿病小鼠血浆中 LPS、TNF- α 、IL-6 及肠道菌群的影响[J]. 中草药,2017,48(8):1611-1616.
[17] 叶丽芳,王旭,尚文斌,等. 三黄汤对肥胖 2 型糖尿病胰岛素抵抗和炎症因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(7):289-292.
[18] Capurso C, Capurso A. From excess adiposity to insulin resistance; the role of free fatty acids[J]. Vascul Pharmacol,2012,57(2/4):91-97.

[责任编辑 邹晓翠]