

基于析因设计考察黄芪葛根汤配伍对糖尿病大鼠 肝组织 IL-12, IL-15 的影响及其交互关系

刘焯^{1,2}, 李艳敏^{1,2}, 郝明芬^{1,2}, 郝颖^{1,2},
刘丽^{1,2}, 李军^{1,2}, 李新³, 范颖^{1,2*}

(1. 辽宁中医药大学方剂学科, 沈阳 110847;

2. 辽宁中医药大学省部共建中医脏象理论及应用教育部重点实验室, 沈阳 110847;

3. 辽宁中医药大学数学教研室, 沈阳 110847)

[摘要] 目的: 考察黄芪葛根汤对糖尿病大鼠血糖和肝组织胆固醇(CHO)、甘油三酯(TG)及白介素-12(IL-12)、白介素-15(IL-15)的影响, 分析黄芪、葛根在调节糖尿病过程中的交互关系。方法: 将66只大鼠按血糖随机分为6组, 每组11只; 正常组, 模型组(A1B1), 阳性对照金芪降糖片组, 黄芪组(A2B1), 葛根组(A1B2), 黄芪葛根汤组(A2B2)。按 $46 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量给SD大鼠1次ip STZ 诱导糖尿病模型, 除正常组、阳性对照组外, 其余各组按 2×2 析因设计实施实验。阳性对照金芪降糖片组按 $1.47 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ig, 黄芪组、葛根组、黄芪葛根汤组分别按 $2.7, 1.35, 4.05 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ig。治疗30d测定随机血糖和血清CHO, TG与肝组织IL-12, IL-15等指标。有关联的指标计算加权综合评分, 对综合指标运用析因设计方差分析方法分析黄芪、葛根的主效应及其交互效应。结果: 糖尿病模型大鼠血糖、血清CHO, TG与肝组织IL-12, IL-15水平均较正常组升高($P < 0.05$)。黄芪、葛根、黄芪葛根汤均可下调血糖与血清CHO, TG(黄芪葛根汤组除外)及肝组织IL-12, IL-15水平($P < 0.05$)。结论: 葛根降低血糖作用佳, 与黄芪无交互作用, 黄芪葛根汤在下调血糖方面未呈现药物配伍的叠加效应; 在综合调节血清CHO, TG及肝组织IL-12, IL-15水平方面, 黄芪葛根二药配伍合用优于单味药。

[关键词] 析因设计; 黄芪; 葛根; 糖尿病模型; 白介素-12; 白介素-15; 交互关系

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)06-0144-05

[doi] 10.11653/syjf2014060144

[收稿日期] 20131207(004)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81273653)

[第一作者] 刘焯, 硕士研究生, 从事中药复方配伍规律及其效应机制研究, Tel: 024-31207165, E-mail: 2529955716@qq.com

[通讯作者] *范颖, 博士生导师, 教授, 从事方剂配伍规律研究, Tel: 024-31207104, E-mail: lnzyfy@126.com

- [5] 朱新业, 高登峰, 牛小麟, 等. 苦参碱对自发性高血压大鼠心间质纤维化的作用和机制[J]. 心脏杂志, 2005, 17(6): 528.
- [6] 陆新良, 钱可大. 丹参抗纤维化作用机制的研究进展[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(7): 608.
- [7] Loirand G, Cuerin P, Pacaud P, et al. Rho kinases in cardiovascular physiology and pathophysiology [J]. Circ Res, 2006, 98(3): 322.
- [8] 汪祥海, 伍卫, 杨军, 等. Rho 激酶在血管紧张素 II 刺激大鼠心肌成纤维细胞增殖和胶原合成中的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(6): 1098.
- [9] Nagatoya K, Moriyama T, Kawada N, et al. Y-27632 prevents tubulointerstitial fibrosis in mouse kidneys with unilateral ureteral obstruction [J]. Kidney Int, 2002, 61(5): 1684.
- [10] 王波, 王天才, 田德安. ROCK 阻断剂 Y 27632 干预大鼠实验性肝纤维化的分子机制研究[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2010, 19(9): 787.
- [11] 邢西迁, 甘焯. Rho/Rho 激酶信号通路与肺部疾病[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2006, 27(1): 85.
- [12] 宫丽丽, 方莲花, 杜冠华. 心血管疾病治疗的新靶点-Rho 激酶[J]. 中国药理学杂志, 2008, 43(1): 1.
- [13] Shimizu Y, Dobashi K, Iizuka K, et al. Contribution of small GTPase Rho and its target protein Rock in a murine model of lung fibrosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(1): 210.

[责任编辑 聂淑琴]

Based on Factorial Design to Investigate Compatibility Effect of Huangqi Gegen Decoction on Liver Tissue of Diabetes Rats with IL-12, IL-15 and its Interaction Relationship

LIU Ye^{1,2}, LI Yan-min^{1,2}, HAO Ming-fen^{1,2}, HAO Yin^{1,2}, LIU Li^{1,2}, LI Jun^{1,2}, LI Xin³, FAN Ying^{1,2}

(1. Prescription Disciplines, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine (TCM),

Shenyang 110847, China;

2. Key Laboratory of Ministry of TCM Theory and Applications of Ministry of Education,

Liaoning University of TCM, Shenyang 110847, China;

3. Department of Mathematics, Liaoning University of TCM, Shenyang 110847, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the compatibility of Huangqi Gegen decoction root have impact on

blood glucose, blood lipid and interleukin-12 (IL-12), interleukin-15 (IL-15) in rats with diabetes mellitus (DM), and regulate the interaction between diabetes processes. **Method:** Sixty-six SD rats were randomly divided into 6 groups, normal group, model group (A1B1), positive control group, Astragali Radix group (A2B1), Puerariaelobatae Radix group (A1B2), Huangqi Gegen decoction group (A2B2), 11 each group. In addition to the normal group and positive control group, the rest of the group were induced by Streptozotocin (STZ, 46 mg · kg⁻¹) made after the model according to the 2 × 2 factorial design experiment scheme. Positive control group by 1.47 g · kg⁻¹ dose gavage, Astragali Radix group, Puerariaelobatae Radix group, Huangqi Gegen decoction group were 2.7 g · kg⁻¹, 1.35 g · kg⁻¹, 4.05 g · kg⁻¹ dose ig 30 days. Blood lipid and the levels of IL-12 and IL-15 in liver of rats indicators, etc. Were detected related index to calculate the weighted composite score of comprehensive index using the factorial design analysis of variance method study astragalus and kudzu root main effect and interaction effect. **Result:** Compared with normal group, blood glucose, serum cholesterol, triglyceride, IL-12, IL-15 in liver of diabetes rats were increased significantly ($P < 0.05$). Astragali Radix, Puerariaelobatae Radix and Huangqi Gegen decoction effectively reduce blood glucose, serum cholesterol, triglyceride (in addition to Huangqi Gegen decoction), IL-12 and IL-15 ($P < 0.05$). **Conclusion:** Puerariaelobatae Radix lowering blood sugar is good, no interaction with Astragali Radix, Huangqi Gegen decoction additive effect in terms of lowered blood sugar drug compatibility is not presented; comprehensive regulation in liver tissue cholesterol, triglyceride, concentration of IL-12 and IL-15, Astragali Radix and Puerariaelobatae Radix compatibility of the two drugs in combination is superior to single herbs.

[Key words] factorial design; Astragali Radix; Puerariaelobatae Radix; diabetes mellitus; IL-12; IL-15; interaction relationship

黄芪、葛根均是中医临床常用的中药材,用药历史悠久,早在《神农本草经》中就有葛根“主消渴”的记载,其后《日华子本草》指出黄芪治“消渴”。《证治汇补》将此二药按 2:1 配比组成黄芪葛根汤,用于治疗酒郁。”现代药理研究表明黄芪、葛根具有降低血糖,改善胰岛素抵抗等作用^[1-4]。近年来研究表明黄芪葛根汤具有降糖调脂的作用^[5-6]。本文运用析因设计旨在考察黄芪与葛根配伍对糖尿病大鼠肝脏糖脂代谢的影响,阐释黄芪、葛根在调节糖尿病大鼠血糖、血脂等方面的交互关系,阐释药物配伍对方

剂效应的影响。

1 材料

1.1 动物 SPF 级 SD 雄性大鼠,66 只,体重 240 ± 20 g,购于本溪辽宁长生生物技术有限公司,合格证编号:SCXK2010-0001。普通饲料由本溪辽宁长生生物技术有限公司提供。于辽宁中医药大学动物实验室饲养。

1.2 药物 黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 产地内蒙;葛根 *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi 的干燥根,产地广西,

一次性购于辽宁贵今生物医药有限公司,由辽宁中医药大学鉴定教研室李峰教授鉴定为正品。链脲佐菌素 (Streptozotocin, STZ, 购自于 Sigma 公司, 批号 04M1357); 金芪降糖片 (天津中新药业集团股份有限公司隆顺榕制药厂, 批号 1112724)。

1.3 试剂 血糖试纸 [稳豪型, 强生 (中国) 医疗器械有限公司提供, 批号 3293141]; 胆固醇 (CHO, 批号 0413021)、甘油三酯 (TG, 批号 0513031) (均购自于四川迈克生物科技股份有限公司); 水合氯醛 (批号 T20080926) 购自国药集团化学试剂有限公司; 氯化钠注射液 (0.9%) 购自吉林科伦康乃尔制药有限公司; 白介素 (IL)-12, IL-15 酶联免疫检测试剂盒 (由 R&D 公司提供, 批号 201211)。

1.4 仪器 Lifescan 血糖检测仪 [强生 (中国) 医疗器械有限公司], 550 型酶标仪 (美国 Blo-Rad 公司), BL610 型电子天平 (北京赛多利斯仪器系统有限公司), TDL-5-4 型离心机 (上海安亭科学仪器厂), WS 2-261-79 型电热恒温水浴箱 (北京长安科学仪器厂), DY89-2 型电动玻璃匀浆机 (宁波新芝生物科技股份有限公司), TBA-40FR 型生化分析仪 [东芝医疗系统 (中国) 有限公司]。

2 方法

2.1 中药制备 黄芪、葛根、黄芪-葛根均浸泡 40 min, 分别加 10, 8, 6 倍水量煎煮 2.5, 2.0, 1.5 h, 然后浓缩药液, 制备成 1 mL 溶液含黄芪生药量 0.27 g, 葛根生药量 0.135 g, 黄芪葛根生药量 0.405 g。放 4 °C 冰箱保存, 备用。

2.2 模型建立 给 SD 大鼠 1 次性 ip 46 mg·kg⁻¹ STZ 溶液 (用 0.1 mol·L⁻¹, pH 4.2 的柠檬酸钠缓冲液配制成为 2% 的 STZ 溶液), 7 d 后大鼠尾静脉取血, 测定随机血糖值。血糖 ≥ 16.8 mmol·L⁻¹ 确定模型成功。

2.3 析因实验设计 选取黄芪、葛根为研究因素, 即 A 黄芪、B 葛根, 每个因素各取 2 个水平 (1 不用, 2 用), 将 2 个因素不同水平交叉组合, 共得到 4 个实验组 (即 4 个实验方案), 如表 1。

表 1 2 × 2 析因设计及实验方案

因素 A	因素 B	
	B ₁	B ₂
A ₁	A ₁ B ₁	A ₁ B ₂
A ₂	A ₂ B ₁	A ₂ B ₂

2.4 分组处理 将 66 只大鼠按血糖随机分为 6 组, 每组 11 只, ①正常组, ①模型组 (A₁B₁), ③阳性

对照金芪降糖片组, ④黄芪组 (A₂B₁), ⑤葛根组 (A₁B₂), ⑥黄芪葛根汤组 (A₂B₂)。分组后除正常组外, 其他各组均给予造模处理。

2.5 给药剂量 造模同日给药, 按成人日服黄芪生药量 30 g, 葛根 15 g, 黄芪葛根汤 45 g 计算, 根据体表面积换算大鼠的等效剂量为成人 6.3 倍。正常组、模型组给予等量蒸馏水 10 mL·kg⁻¹, 阳性对照组、黄芪组、葛根组、黄芪葛根汤组分别按 1.47, 2.7, 1.35, 4.05 g·kg⁻¹ ig。各组连续 ig 30 d。

2.6 取材 造模第 30 天, 以 10% 水合氯醛溶液 4 mL·kg⁻¹ ip 麻醉动物; 摘取肝脏组织, 进行相关指标的检测。肝组织处理: 称取 0.1 g 的肝组织并剪碎, 加 9 倍量 0.9% 氯化钠溶液, 制成 10% 的组织匀浆液, 离心 3 000 r·min⁻¹ 20 min, 留取上清液, 于 -80 °C 保存备检。

2.7 指标检测 测血糖 (强生血糖仪检测); CHO, TG (全自动生化分析仪检测); 肝组织 IL-12, IL-15 (ELISA 法检测)。

2.8 统计学处理 单味药物组间比较采用单因素方差分析加两两比较 (LSD 法); 分析药物的主效应及药物间的交互效应采用析因设计方差分析; 多指标问题计算综合评分, 具体方法如下: ①计算标准化变量^[7], 公式为

$$zy_i = \frac{y_i - (y_{\min})_i}{(y_{\max})_i - (y_{\min})_i}, zy_j = \frac{(y_{\max})_j - y_j}{(y_{\max})_j - (y_{\min})_j}$$

其中 y_i 为高优指标 (以数值大为好), y_j 为低优指标 (以数值小为好) ②以标准化变量的标准差为权重进行加权求和计算综合评分^[9]; 数据结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

3 结果

3.1 对大鼠血糖的影响 造模前各组大鼠血糖差异无统计学意义。造模后模型组血糖明显升高, 与正常组比较差异有统计学意义 (P < 0.05)。见表 2。

表 2 糖尿病模型大鼠血糖测定 ($\bar{x} \pm s, n = 11$) mmol·L⁻¹

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	血糖	
		造模前	治疗 30 d
正常	-	8.81 ± 1.17	6.14 ± 0.60 ¹⁾
模型	-	8.35 ± 1.08	28.38 ± 2.46
金芪降糖片	1.47	8.40 ± 1.13	26.49 ± 4.29
黄芪	2.7	8.46 ± 1.01	21.84 ± 4.63 ¹⁾
葛根	1.35	8.28 ± 1.16	16.97 ± 7.04 ¹⁾
黄芪葛根汤	4.05	8.57 ± 1.05	16.16 ± 4.25 ¹⁾

注: 与模型组比较¹⁾ P < 0.05 (表 3, 5 同)。

单味药物组间比较:黄芪、葛根均有降低大鼠血糖作用,黄芪与葛根的作用效果不同,葛根作用效果较佳。药物间交互作用分析:黄芪与葛根的交互作用无统计学意义。

3.2 对糖尿病大鼠 CHO, TG 的影响 造模后模型组大鼠 CHO, TG 均明显升高,与正常组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 糖尿病模型大鼠 CHO, TG 测定及综合评分($\bar{x} \pm s, n = 11$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	CHO /mmol·L ⁻¹	TG /mmol·L ⁻¹	综合评分
正常	-	1.23 ± 0.16 ¹⁾	0.48 ± 0.11 ¹⁾	0.712 ± 0.104
模型	-	1.55 ± 0.08	1.09 ± 0.14	0.251 ± 0.077
金芪降糖片	1.47	1.22 ± 0.19 ¹⁾	0.59 ± 0.36 ¹⁾	0.667 ± 0.211 ¹⁾
黄芪	2.7	1.25 ± 0.26 ¹⁾	0.58 ± 0.21 ¹⁾	0.654 ± 0.192 ¹⁾
葛根	1.35	1.21 ± 0.21 ¹⁾	0.57 ± 0.23 ¹⁾	0.680 ± 0.166 ¹⁾
黄芪葛根汤	4.05	1.19 ± 0.21 ¹⁾	0.55 ± 0.33	0.701 ± 0.196

单味药物组间比较:①对血清 CHO, TG 单一指标影响 黄芪、葛根组与模型组均有明显差异,黄芪与葛根的作用效果相同;②对血清 CHO, TG 综合指标影响 黄芪、葛根组与模型组均有明显差异,黄芪与葛根的作用效果相同。

药物间交互作用分析:①黄芪、葛根对血清 CHO 的影响无交互作用,而对血清 TG 的影响则有交互作用,合用比单一用药效果好;②黄芪、葛根对血清 CHO, TG 综合指标的影响则有交互作用,合用比单一用药效果好。见表 4。

表 4 主效应及交互效应分析

因素	P 值		
	CHO	TG	综合评分
黄芪(A)	0.030 ¹⁾	0.004 ¹⁾	0.001 ¹⁾
葛根(B)	0.009 ¹⁾	0.003 ¹⁾	0.000 ¹⁾
黄芪-葛根(A-B)	0.064 ¹⁾	0.006 ¹⁾	0.003 ¹⁾

注:主效应或交互效应分析¹⁾ $P < 0.05$ (表 6 同)。

3.3 对糖尿病模型大鼠肝脏 IL-12, IL-15 的影响 造模后模型组大鼠肝脏 IL-12, IL-15 均明显升高,与正常组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 5。

单味药物组间比较:①对 IL-12 影响:黄芪、葛根组与模型组差异有统计学意义,黄芪与葛根的作用效果相同;②对 IL-15 影响 黄芪、葛根组与模型组差异有统计学意义,黄芪与葛根的作用效果不同,黄芪作用较好;③对 IL-12, IL-15 综合指标影响 黄

表 5 糖尿病模型大鼠肝脏 IL-12, IL-15

测定结果及综合评分($\bar{x} \pm s, n = 11$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	IL-12 /ng·L ⁻¹	IL-15 /ng·L ⁻¹	综合评分
正常	-	6.04 ± 0.79 ¹⁾	10.01 ± 0.27 ¹⁾	0.897 ± 0.051
模型	-	8.71 ± 1.79	15.14 ± 0.36	0.227 ± 0.112
金芪降糖片	1.47	8.02 ± 0.98	14.41 ± 0.46 ¹⁾	0.380 ± 0.0731 ¹⁾
黄芪	2.7	6.42 ± 0.93 ¹⁾	12.13 ± 0.94 ¹⁾	0.676 ± 0.129 ¹⁾
葛根	1.35	7.26 ± 1.23 ¹⁾	13.39 ± 0.74 ¹⁾	0.515 ± 0.121 ¹⁾
黄芪葛根汤	4.05	6.67 ± 0.79 ¹⁾	11.83 ± 0.57 ¹⁾	0.688 ± 0.086

芪、葛根组与模型组均有明显差异,黄芪与葛根的作用效果不同,黄芪作用佳。

药物间交互作用分析:①对 IL-12 作用 黄芪能有效降低 IL-12 水平,葛根作用不明显,两药之间有交互作用,合用效果不如单用黄芪;②对 IL-15 作用 黄芪、葛根均能有效降低 IL-15 水平,两药之间有交互作用,合用比单一用药效果好;③对 IL-12, IL-15 综合指标作用 黄芪、葛根对综合指标均有影响,黄芪与葛根有交互作用,合用效果优于单一用药。见表 6。

表 6 主效应及交互效应分析

因素	P 值		
	IL-12	IL-15	综合评分
黄芪	0.001 ¹⁾	0.000 ¹⁾	0.000 ¹⁾
葛根	0.147	0.000 ¹⁾	0.001 ¹⁾
黄芪-葛根	0.022 ¹⁾	0.001 ¹⁾	0.002 ¹⁾

4 讨论

近年研究表明,IL-15 具有刺激脂肪组织水解,加速肝脏、骨骼肌等组织的脂肪酸氧化,抑制脂质合成,对脂肪组织具有直接的调节作用^[8-9];IL-12 水平升高可加重胰岛素抵抗,并对糖代谢有正性作用,2 型糖尿病患者血清 IL-12 的水平增高^[10-11]。在胰岛 β 细胞损伤、胰岛炎症加重、1 型 DM 发生过程中, Th1 细胞及细胞因子起了重要的作用^[12]。

本研究显示,糖尿病大鼠肝组织 IL-12, IL-15 浓度增加,表明 IL-12, IL-15 可能参与了糖尿病的发生、发展,与文献报道一致^[13-15]。新近研究显示,糖尿病是一种低水平的炎症性疾病。IL-12, IL-15 被认为是较强的促炎因子。推测 IL-12 可能直接作用于 T 细胞及 NK 细胞,通过 T 细胞和 NK 细胞产生干扰素-γ (IFN-γ) 抑制了胰岛素的分泌,加重了胰岛素抵抗。研究证实 IL-12, IL-15 与糖尿病的血管

并发症也密切相关^[16-17]。本研究发现,黄芪、葛根虽均具降低糖尿病大鼠血糖作用,但二药配伍后并未呈现药效叠加作用;黄芪、葛根下调血清 CHO 浓度无交互作用、降低血清 TG 浓度则有交互作用,合用比单一用药效果好。黄芪降低糖尿病大鼠肝组织 IL-12 浓度作用佳,而葛根作用不明显,两药合用效果不如单用黄芪;黄芪、葛根均能降低肝组织 IL-15 水平,且两药有交互作用,合用比单一用药效果好。黄芪与葛根配伍对糖尿病大鼠血清 CHO, TG 以及肝组织 IL-12, IL-15 浓度等指标综合评分,发现黄芪与葛根均有交互作用,合用效果优于单一用药。由此提示,黄芪、葛根改善糖尿病的发生、发展的环节各有侧重,但二者配伍后是通过多个环节参与对糖尿病糖脂代谢的调节发挥治疗作用。为今后进一步研究黄芪、葛根调控糖尿病发病环节提供了新的思路。

[参考文献]

[1] 高影,郭杰,任淑萍,等.黄芪对糖尿病大鼠的血清学指标的作用的实验研究[J].中国老年学杂志,2008(28):1676.

[2] 张婧,刘长山,刘阳,等.黄芪对2型糖尿病大鼠胰岛素抵抗及肾脏损伤的影响[J].临床合理用药杂志,2013,6(4):54.

[3] 涂星,卢映,唐洪梅,等.葛根水煎液对糖尿病大鼠脑、肾、脂肪、胰腺组织的影响[J].中国医院药学杂志,2013,33(16):1327.

[4] 韩迪.葛根对糖尿病大鼠影响的实验研究[J].内蒙古中医药,2010,29(8):39.

[5] 王春怡,李卫民,高英,等.黄芪葛根汤对实验性糖尿病及胰岛素抵抗的影响[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(16):144.

[6] 罗娇艳,高英,王春怡,等.黄芪散及黄芪葛根汤调脂作用研究[J].中药新药与临床药理,2013,24(3):221.

[7] 杜强,贾丽艳.SPSS 统计分析[M].北京:人民邮电出版社,2009:556.

[8] Quinn Lebris S, Strait-Bodey Lena, Anderson Barbara G, et al. Interleukin-15 stimulates adiponectin secretion by 3T3-L1 adipocytes: evidence for a skeletal muscle-to-fat signaling pathway[J]. Cell Biol Int, 2005, 29(6):449.

[9] Almendro V, Busquets S, Ametller E, et al. Effects of interleukin-15 on lipid oxidation: disposal of an oral [(14) C]-triolein load [J]. Biochim Biophys Acta, 2006, 1761(1):37.

[10] Huang-Pin Wu, Sheng-Fong Kuo, Shao-Yun Wu, et al. High interleukin-12 production from stimulated peripheral blood mononuclear cells of type 2 diabetes patients[J]. Cytokine, 2010, 51(3):298.

[11] Mishra Manish, Kumar Hemant, Bajpai Surabhi, et al. Level of serum IL-12 and its correlation with endothelial dysfunction, insulin resistance, proinflammatory cytokines and lipid profile in newly diagnosed type 2 diabetes [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 94(2):255.

[12] 王弘珺,李质馨,田洪艳,等. NOD 小鼠糖尿病早期 Th1 细胞与 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞的变化[J].解放军医学杂志,2013,38(11):888.

[13] 王志强.介入治疗老年糖尿病足的疗效及对血清 IL-6、IL-12 水平的影响[J].中国老年学杂志,2012,32(23):5274.

[14] 刘丽群,廖有乔.2型糖尿病患者 IL-15 水平检测及其临床意义[J].临床内科杂志,2007,24(8):571.

[15] 杨孟雪,甘华,沈清,等.2型糖尿病患者 CD14, CD16 单核细胞的水平及其对 LPS 和 IL-15 刺激的反应[J].中国病理生理杂志,2012,28(1):136.

[16] Gverovi Ć Antunica A, Karaman K, Znaor L, et al. IL-12 concentrations in the aqueous humor and serum of diabetic retinopathy patients[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2012, 250(6):815.

[17] 刘森,纪求尚,张运,等.不同炎性标志物对冠状动脉病变的预测价值[J].中国动脉硬化杂志,2010,18(9):725.

[责任编辑 聂淑琴]