

- [9]Haggerty JL, Reid RJ, Freeman GK, et al. Continuity of care a multidisciplinary review [J].BMJ, 2003(327): 1219-1221
- [10]其曼古力·依明尼亚孜,房玉兰.出院患者延续护理的现状与发展趋势[J].实用临床护理学电子杂志, 2020;5(43):194
- [11]Agarwal P, Mukerji G, Desveaux L, et al. Mobile App for improved self-management of type 2 diabetes: multicenter pragmatic randomized controlled trial [J].JMIR MhealthUhealth, 2019;7(1):10321
- [12]干锦华,刘利,范秋梅,等.多学科协作模式延续护理在糖尿病性视网膜病变患者中的应用[J].重庆医学, 2020;49(14): 2326-2329
- [13]杜蓉冰,吕素珍,潘红英.多学科团队协同延续护理在糖尿病性视网膜病变患者中的应用[J].护理学杂志, 2020;35(13): 86-89

· 其他 ·

蒙药哈利雅素对 db/db 小鼠自发性糖尿病的作用

徐智宇,解红霞,王巍嵩*,张晓晖

(内蒙古医科大学附属医院 药剂部,内蒙古 呼和浩特 010050)

关键词:哈利雅素;糖尿病;db/db小鼠;内分泌及免疫调节

中图分类号: R966

文献标识码: B

文章编号:2095-512X(2021)S1-0171-05

糖尿病在蒙医学书籍中记载为“希克日西精病”、“宝浪贺日病”,蒙医治疗糖尿病以病因为本,注重整体观念,同时以蒙医“通治四则”(饮食、起居、药物、疗法)的要点进行综合治疗。蒙药哈利雅素是蒙医药在长期实践中发现的动物源药材,具有一定的调节血糖、降血脂功效^[1]。为进一步对哈利雅素进行全面的药效学评价并深入研究其作用特点,我们考察了哈利雅素对糖尿病遗传鼠 db/db 小鼠糖脂代谢和免疫系统紊乱的干预作用,以及对摄食量、肥胖的影响,以期为哈利雅素作为治疗糖尿病的新药研发提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验药物

哈利雅素(HLYS)原料药:选用经卫生检验合格的健康妊娠的骆驼胎盘,剔除异常胎盘以及胎盘表面粘附的异物、杂质、脂肪等杂质。将胎盘置于45℃的恒温无菌烤箱中烘干24h以上至恒重,将彻底风干的胎盘放入粉末破碎机中进行打碎,随后快速分装,并密封备用。临用前按每1g哈利雅素用1mL生理盐水溶解的比例配制成相应溶液。根据

预实验结果,拟设置4、8、12g/kg/天三个给药剂量。

二甲双胍:Metformin (MET),原料药纯品, D150959-5G,购自美国Sigma公司。

1.2 主要试剂和仪器

葡萄糖、总胆固醇试剂盒、直接低密度脂蛋白试剂盒(购自北京中生北控有限公司),甘油三酯试剂盒(购自温州东瓯津玛生物科技有限公司),37℃恒温箱(Napco2200, Napco公司),POLARstar Galaxy多功能酶标仪,全自动生化分析仪(日立7060,德国BMG公司),FACSCalibur流式细胞仪(BD公司,美国),MicroBeta液闪计数仪(Perkin Elmer公司,美国),微量多头细胞收集仪(Tomtec公司,美国)。

1.3 实验动物

BKS.Cg-m +/- Leprdb/J小鼠:即db/db小鼠,4号染色体瘦素受体基因敲除,雄性,体重45~50g,9周龄,SPF级,南京大学模式动物研究所引进。动物合格证号:SCXK(苏)2010-0331。

野生型BKS小鼠:即正常对照组小鼠,雄性,体重18~20g,9周龄,SPF级,南京大学模式动物研究所引进。

1.4 动物分组和给药

实验动物于12h光照/12h黑暗,室温23℃~

作者简介:徐智宇(1984-),男,内蒙古医科大学附属医院药剂部主管药师。

通讯作者:王巍嵩,副主任药师,硕士研究生导师,E-mail:nmgwangweisong@126.com 内蒙古医科大学附属医院药剂部,010050

25℃,相对湿度50%~70%,自由摄食和饮水。过夜禁食12h后检测空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和体重(Body weight),成模条件为db/db小鼠的FBG高于11.1 mM,上述实验结果记为第0周。将成模动物根据第0周的Body weight、FBG、TC、TG、LDL-C随机平均分为五个组:模型组(Model)、MET、HLYS(4、8、12 g/kg),野生型BKS小鼠作为正常对照组(Normal control),每组8只。动物分组后分别灌胃给予生理盐水、MET或HLYS,每天给药1次,连续给药8周。实验期间每天监测24h摄食量并计算摄入热量。

1.5 血清生化指标的测定

实验中每2周采血,采血前小鼠禁食12h后眼眶静脉采血,随后4℃,5000 r·min⁻¹离心10 min分离血清,按试剂盒说明书测定血清中FBG、TC、TG、LDL-C含量。

1.6 内脏脂肪组织的采集及处理

8周给药结束后处死小鼠,自睾丸上方打开腹腔,迅速取内脏脂肪,用滤纸将表面的液体吸干后称重检测小鼠的VFM,并通过脂肪重量/体重计算VFC%。

1.7 免疫系统实验

1.7.1 脾淋巴细胞增殖反应检测 每组随机选取4只小鼠,眼眶取血致死,无菌条件下快速取出脾脏,制备5×10⁶L⁻¹的细胞悬液,取0.1 mL细胞悬液与等体积的RPMI 1640液或刀豆蛋白A(Con A)(终浓度为2.5 μg/mL)或脂多糖(LPS)(终浓度为25 μg/mL)加入96孔培养板内,每样品设3复孔,在37℃,5% CO₂的饱和湿度的培养箱中培养54 h,加入[3H]TdR(82.5KBq/孔),继续培养至72 h后用多头细胞收集仪收集细胞,静置过夜后液体闪烁计数仪测定cpm值。

1.7.2 CD4⁺和CD8⁺T细胞亚群的测定 小鼠眼眶采血,EDTA抗凝制备血浆。首先,每个流式管中加入2 mL含1% FBS的PBS溶液,然后取100 μL抗凝血加入到样品管中,单标管即FITC-Anti-CD3、PE-Anti-CD4、Cy5-Anti-CD8和空白管加入100 μL对照组小鼠抗凝血。振荡混匀,300 g离心5 min,小心去上清。单标管中加入相应荧光标记抗体,样品管中加入全部荧光标记抗体,混匀避光反应20 min。加入2 mL含有1% FBS的PBS离心,洗细胞1次,小心去上清,加入1 mL含有1% FBS的PBS混匀,流式细胞仪检测CD4⁺、CD8⁺淋巴细胞分布情况,每个样本检测10000个细胞。

1.8 统计学方法

统计学方法使用SAS 8.1软件进行统计学分

析,以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,两组间比较用独立样本 t 检验,多组间比较用单因素方差分析。检验水准为 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 哈利雅素对db/db小鼠24h摄食量的影响

db/db小鼠主要表现为下丘脑缺陷,由于瘦素受体缺失,因此形成瘦素抵抗,小鼠摄食增多同时耗能减少。本研究结果表明,在8周的给药周期内,模型小鼠摄食量高于对照组,两者差异有统计学意义($P<0.05$);二甲双胍对摄食量无明显影响,三个剂量的哈利雅素均可降低动物摄食量,两者差异有统计学意义($P<0.05$),进而减少摄入热量,降低食欲(见表1)。

Tab.1 Effect of HLYS on Appetite of db/db mice

Group	Dose/ g·kg ⁻¹	Food intake/ g	Calorie intake/ Kcal
Normal control		3.00 ± 0.20	10.00 ± 0.90
Model		6.50 ± 0.60*	20.10 ± 1.90*
MET	0.2	6.00 ± 0.80	19.20 ± 2.30
HLYS	4	5.70 ± 0.70 [#]	18.30 ± 2.30 [#]
	8	5.50 ± 0.90 [#]	17.90 ± 2.80 [#]
	12	5.20 ± 0.80 [#]	17.10 ± 2.10 [#]

$\bar{x} \pm s, n=8$. * $P<0.05$, compared with normal control group; [#] $P<0.05$ compared with model group.

2.2 哈利雅素对db/db小鼠肥胖的影响

db/db小鼠由于瘦素受体缺失,摄食量增加,其Body weight、VFM和VFC%均升高,与对照组相比两者差异有统计学意义($P<0.05$),同时呈现出整体型肥胖和腹型肥胖。与模型组比较,二甲双胍和哈利雅素8g·kg⁻¹、12g·kg⁻¹均可降低VFC%,两者差异有统计学意义($P<0.05$),改善腹型肥胖(见表2)。

Tab.2 Effect of HLYS on Obesity formation of db/db mice

Group	Dose/ g·kg ⁻¹	Body weight/ g	VFM/ g	VFC/ %
Normal control		22.70 ± 0.80	0.24 ± 0.06	1.03 ± 0.21
Model		50.90 ± 7.10*	5.05 ± 0.79*	9.98 ± 0.50*
MET	0.2	48.50 ± 7.00	4.51 ± 1.00	8.75 ± 0.91 [#]
HLYS	4	47.80 ± 8.50	4.95 ± 1.35	9.88 ± 1.68
	8	49.10 ± 9.30	4.45 ± 1.41	8.63 ± 1.05 [#]
	12	48.20 ± 0.30	4.23 ± 0.27 [#]	8.24 ± 0.66 [#]

$\bar{x} \pm s, n=8$. * $P<0.05$, compared with normal control group; [#] $P<0.05$ compared with model group.

2.3 哈利雅素对db/db小鼠糖脂代谢的影响

2.3.1 哈利雅素对db/db小鼠血糖水平的影响

db/db小鼠由于瘦素抵抗和胰岛素抵抗,与对照组相比空腹血糖升高,两者差异有统计学意义($P < 0.05$),且随着时间的延长由于食欲逐渐增加,高血

糖呈现出进行性恶化的趋势。与模型组比较,二甲双胍和哈利雅素4、8、12 g·kg⁻¹口服4~8周可降低空腹血糖,两者差异有统计学意义($P < 0.05$),改善血糖代谢紊乱(见表3)。

Tab.3 Effect of HLYS on FBG of db/db mice

Group	Dose/ g·kg ⁻¹	FBG/ mM					
		周	0	2	4	6	8
Normal control			4.25 ± 1.13	4.35 ± 0.69	4.74 ± 0.97	4.65 ± 0.82	4.89 ± 0.93
Model			24.82 ± 4.15 [*]	30.96 ± 6.52 [*]	34.79 ± 7.03 [*]	36.71 ± 7.25 [*]	38.86 ± 5.18 [*]
MET	0.2		24.26 ± 4.31	26.19 ± 5.13 [#]	28.45 ± 6.40 [#]	27.87 ± 6.59 [#]	25.85 ± 4.89 [#]
HLYS	4		24.37 ± 3.88	28.61 ± 4.48	27.99 ± 5.51 [#]	26.57 ± 3.71 [#]	25.22 ± 3.63 [#]
	8		24.59 ± 4.04	29.20 ± 5.15	26.92 ± 5.11 [#]	25.28 ± 5.62 [#]	25.90 ± 6.84 [#]
	12		24.81 ± 4.75	28.95 ± 6.02	25.05 ± 6.84 [#]	26.17 ± 5.88 [#]	25.36 ± 5.28 [#]

$\bar{x} \pm s$, $n = 8$. * $P < 0.05$, compared with normal control group; [#] $P < 0.05$, compared with model group.

2.3.2 哈利雅素对db/db小鼠血清总胆固醇的影响 与对照组相比,模型组血清总胆固醇升高,两者差异有统计学意义($P < 0.05$),呈现出严重的脂代谢紊乱。与模型组相比,二甲双胍在4~8周可降低

总胆固醇,哈利雅素4、8 g·kg⁻¹在6~8周,12 g·kg⁻¹在4~8周亦可降低总胆固醇,两者差异均有统计学意义($P < 0.05$)。实验结果表明,哈利雅素对总胆固醇代谢紊乱发挥了良好的改善和调节作用(见表4)。

Tab.4 Effect of HLYS on TC of db/db mice

Group	Dose/ g·kg ⁻¹	TC/ mM					
		周	0	2	4	6	8
Normal control			2.16 ± 0.21	2.23 ± 0.22	2.24 ± 0.21	2.19 ± 0.19	2.29 ± 0.25
Model			3.42 ± 0.33 [*]	3.62 ± 0.22 [*]	3.67 ± 0.34 [*]	3.79 ± 0.30 [*]	3.88 ± 0.24 [*]
MET	0.2		3.40 ± 0.42	3.59 ± 0.36	3.15 ± 0.32 [#]	2.95 ± 0.21 [#]	2.82 ± 0.33 [#]
HLYS	4		3.38 ± 0.26	3.66 ± 0.32	3.50 ± 0.41	3.14 ± 0.18 [#]	3.05 ± 0.44 [#]
	8		3.48 ± 0.45	3.50 ± 0.33	3.46 ± 0.42	2.96 ± 0.23 [#]	2.91 ± 0.35 [#]
	12		3.44 ± 0.41	3.40 ± 0.54 [#]	3.19 ± 0.29 [#]	2.70 ± 0.21 [#]	2.85 ± 0.40 [#]

$\bar{x} \pm s$, $n = 8$. * $P < 0.05$, compared with normal control group; [#] $P < 0.05$, compared with model group.

2.3.3 哈利雅素对db/db小鼠血清甘油三酯的影响 与对照组相比,模型组甘油三酯水平升高,两者差异有统计学意义($P < 0.05$)。与模型组相比,二甲双胍在2~8周,哈利雅素4、8 g·kg⁻¹在4~8周,12 g·

kg⁻¹在2~8周在可降低总胆固醇,两者差异有统计学意义($P < 0.05$),提示哈利雅素对模型动物高甘油三酯血症发挥了一定的改善作用(见表5)。

Tab.5 Effect of HLYS on TG of db/db mice

Group	Dose/ g•kg ⁻¹	TC/ mM					
		周	0	2	4	6	8
Normal control			1.11 ± 0.22	1.16 ± 0.22	1.22 ± 0.26	1.13 ± 0.14	1.13 ± 0.16
Model			1.69 ± 0.35 [*]	1.81 ± 0.48 [*]	1.85 ± 0.28 [*]	1.82 ± 0.36 [*]	1.90 ± 0.34 [*]
MET	0.2		1.63 ± 0.31	1.30 ± 0.30 [#]	1.26 ± 0.29 [#]	1.10 ± 0.18 [#]	1.07 ± 0.20 [#]
HLYS	4		1.66 ± 0.41	1.83 ± 0.46	1.32 ± 0.37 [#]	1.28 ± 0.20 [#]	1.20 ± 0.23 [#]
	8		1.62 ± 0.36	1.80 ± 0.18	1.30 ± 0.28 [#]	1.14 ± 0.25 [#]	1.18 ± 0.18 [#]
	12		1.64 ± 0.37	1.34 ± 0.09 [#]	1.14 ± 0.21 [#]	1.12 ± 0.15 [#]	1.09 ± 0.17 [#]

$\bar{x} \pm s$, $n = 8$. * $P < 0.05$, compared with normal control group; [#] $P < 0.05$, compared with model group.

2.3.4 哈利雅素对db/db小鼠血清LDL-C的影响 与对照组相比,模型组LDL-C水平明显升高($P < 0.05$)。与模型组相比,二甲双胍在6~8周降低LDL-C,哈利雅素4、8 g·kg⁻¹在8周,12 g·kg⁻¹在6~8

周可降低总胆固醇,两者差异有统计学意义($P < 0.05$)。本研究结果提示哈利雅素进一步表现出其在调节脂代谢紊乱方面的优势和特点(见表6)。

Tab.6 Effect of HLYS on LDL-C of db/db mice

Group	Dose/ g·kg ⁻¹	LDL-C/ mM					
		周	0	2	4	6	8
Normal control			0.28 ± 0.04	0.31 ± 0.02	0.29 ± 0.05	0.30 ± 0.03	0.32 ± 0.05
Model			0.63 ± 0.03 [*]	0.62 ± 0.04 [*]	0.65 ± 0.06 [*]	0.70 ± 0.08 [*]	0.74 ± 0.07 [*]
MET	0.2		0.62 ± 0.06	0.57 ± 0.10	0.56 ± 0.09	0.50 ± 0.04 [#]	0.51 ± 0.03 [#]
HLYS	4		0.64 ± 0.07	0.59 ± 0.07	0.61 ± 0.05	0.63 ± 0.06	0.55 ± 0.09 [#]
	8		0.65 ± 0.08	0.61 ± 0.10	0.59 ± 0.09	0.51 ± 0.08 [#]	0.52 ± 0.09 [#]
	12		0.63 ± 0.05	0.60 ± 0.08	0.56 ± 0.10	0.45 ± 0.06 [#]	0.42 ± 0.07 [#]

$\bar{x} \pm s, n = 8$. * $P < 0.05$, compared with normal control group; [#] $P < 0.05$, compared with model group.

2.4 哈利雅素对db/db小鼠免疫功能的影响

2.4.1 哈利雅素对db/db小鼠脾淋巴细胞增殖反应的影响 本研究结果显示,与对照组相比,模型组ConA和LPS诱导的脾细胞增殖反应均降低,两者差异有统计学意义($P < 0.05$),db/db小鼠同时出现细

胞和体液免疫抑制。二甲双胍可改善LPS诱导的脾细胞增殖反应的下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。哈利雅素可提高ConA和LPS诱导的脾细胞增殖反应的下降,两者差异有统计学意义($P < 0.05$),可同时改善细胞免疫能力和体液免疫能力(见表7)。

Tab.7 Effect of HLYS on Splenic lymphocyte proliferation test of db/db mice

Group	Dose/ g·kg ⁻¹	³ H-TdR (cpm)		
		RPML-1640	ConA	LPS
Normal control		136 ± 18	17134 ± 683	18756 ± 811
Model		141 ± 31	12355 ± 1543*	7892 ± 926*
MET	0.2	110 ± 34	12638 ± 1293	11129 ± 1560 [#]
HLYS	4	163 ± 12	16438 ± 591 [#]	12479 ± 887 [#]
	8	139 ± 35	18102 ± 2017 [#]	12031 ± 963 [#]
	12	160 ± 27	19377 ± 1129 [#]	14857 ± 1002 [#]

$\bar{x} \pm s, n = 4$. * $P < 0.05$, compared with normal control group; [#] $P < 0.05$, compared with model group.

2.4.2 哈利雅素对db/db小鼠外周血T淋巴细胞亚群的影响 各组小鼠外周血CD4⁺和CD8⁺T细胞亚群的分布情况测定结果显示,与对照组相比,模型组外周血CD4⁺/CD8⁺T细胞的比值降低,两者差异有

统计学意义($P < 0.05$),提示db/db小鼠呈现出细胞免疫抑制。二甲双胍和哈利雅素升高CD4⁺/CD8⁺T细胞比值,两者差异有统计学意义($P < 0.05$),改善细胞免疫抑制(见表8)。

Tab.8 Effect of HLYS on T lymphocyte subsets in peripheral blood of db/db mice

Group	Dose/ g·kg ⁻¹	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺ (%)
Normal control		39.42 ± 8.84	25.82 ± 5.92	14.02 ± 3.86	1.89 ± 0.21
Model		35.28 ± 6.32	23.41 ± 4.19	14.11 ± 4.02	1.41 ± 0.25*
MET	0.2	37.28 ± 6.48	25.13 ± 4.66	13.95 ± 3.56	1.69 ± 0.27 [#]
HLYS	4	40.23 ± 4.59	26.67 ± 3.57	14.43 ± 2.15	1.76 ± 0.30 [#]
	8	38.81 ± 4.19	27.39 ± 3.42	14.01 ± 2.02	1.83 ± 0.24 [#]
	12	39.55 ± 7.12	27.88 ± 2.81	13.84 ± 1.79	1.91 ± 0.22 ^{##}

$\bar{x} \pm s, n = 8$. * $P < 0.05$, compared with normal control group; [#] $P < 0.05$, compared with model group.

3 讨论

db/db小鼠是从C57BL/6J小鼠中筛选出的突变系,因瘦素受体缺失,从而产生瘦素抵抗和早发型肥胖。其主要表现为下丘脑缺陷,出现摄食量增多同时耗能减少、体重持续增加,导致肥胖和严重的糖尿病^[2]。与经典的化学损伤糖尿病动物模型常伴有死亡率高、相关指标个体差异大等缺点^[3]相比,该类小鼠基因靶点明确、病情稳定、发病机制中包含遗传因素,与人类T2DM极为相似,因此本研究以db/db小鼠对哈利雅素治疗糖尿病的作用特点进行了全面系统的药效学评价。

本研究结果发现,哈利雅素可明显降低小鼠的摄食量,抑制食欲,但二甲双胍暂未观察到这一作用,提示哈利雅素可能在改善机体食欲方面具有一定优势。小鼠因摄食量增加逐渐发展成整体型肥胖和腹型肥胖,其中腹型肥胖已成为重要的危险因素,较整体型肥胖其代谢障碍和心血管疾病发生率较高^[4,5]。哈利雅素8、12 g·kg⁻¹可以显著降低VFC%,改善腹型肥胖。因瘦素抵抗和胰岛素抵抗,db/db小鼠表现出以FBG、TG、TC、LDL-C升高为代表的严重的糖脂代谢紊乱并呈现出进行性加重的趋势。哈利雅素口服4~8周可明显降低空腹血糖,趋势同二甲双胍基本类似。临床研究表明,合理稳定的控制血糖对T2DM患者糖耐量损害和胰岛素抵抗的改善具有极其重要的意义,是减少糖尿病并发症的关键因素^[6]。哈利雅素对脂代谢紊乱的调节作用尤其明显:自2周起,哈利雅素即开始显著降低TC和TG,6~8周明显降低LDL-C。随着给药周期的延长,药效更加趋于明显和稳定,至实验结束哈利雅素8、12 g·kg⁻¹剂量组的TG和LDL-C基本接近正常组的水平。此外哈利雅素改善脂代谢紊乱还呈现出一定的剂量依赖性。本研究结果亦发现,ConA诱导的脾脏T淋巴细胞增殖能力和LPS诱导的脾脏B淋巴细胞增殖能力均较对照组明显降低,提示db/db小鼠T细胞和B细胞数量和功能的下降,呈现出细胞免疫抑制和体液免疫抑制。哈利雅素给药8周后能明显提高脾脏T、B细胞的增殖能力和功能状态,同时提高细胞免疫能力和体液免疫能力。有研究表明,T2DM患者因中性粒细胞的吞噬、游走和杀菌能力下降,可表现出T细胞的数量减少^[7]以及增殖抑制^[8]。此外,因免疫球蛋白减少、补体活性降低亦

可导致体液免疫抑制^[9]。CD4⁺/CD8⁺T细胞比值是反映T淋巴细胞活性的重要指标,正常情况下其比值稳定,调节正常免疫功能和维持免疫的自稳。db/db小鼠外周血CD4⁺/CD8⁺T细胞比值显著降低,呈现出细胞免疫抑制,与上述临床研究结果一致。哈利雅素能明显提高外周血CD4⁺/CD8⁺比值,增强小鼠低下的细胞免疫能力。上述研究结果提示,哈利雅素对db/db小鼠T、B细胞的数量功能以及T细胞亚群的平衡都具有明显调节作用,从而改善db/db小鼠的免疫功能。

上述研究结果表明,蒙药哈利雅素具有整体调节的特点,可同时改善食欲和腹型肥胖并显著降低血糖、血脂水平,改善糖尿病模型动物的内分泌和免疫功能紊乱,发挥多环节、多靶点的治疗作用,具有进一步深入研究开发的价值。

参考文献

- [1]敖德德,阿拉嘎,陈乌云.蒙药哈利雅素防治糖尿病研究进展[J].中国民族医药杂志,2019;25(6):52-54
- [2]K.Yamada, M.Hosokawa, C.Yamada, et al.Dietary corosolic acid ameliorates obesity and hepatic steatosis in KKAY mice[J]. Biol. Pharm.Bull. 2008;31:651-655
- [3]Jang S M, Yee S T, Choi J, et al. Ursolic acid enhances the cellular immune system and pancreatic beta-cell function in streptozotocin induced diabetic mice fed a high fat diet[J]. Int Immunopharmacol, 2009;9(1):113-119
- [4]LopezLopez Jose P, Cohen Daniel D, NeySalazar Daniela, et al. The prediction of Metabolic Syndrome alterations is improved by combining waist circumference and handgrip strength measurements compared to either alone[J]. Cardiovascular Diabetology, 2021;20(1):68-68
- [5]常小霞,袁丽,熊真真.门诊2型糖尿病患者心血管疾病风险等级评估及血糖管理调查[J].护理学杂志,2017;32(3):1-3
- [6]Tibaldi J. Importance of postprandial glucose levels as a target for glycemic control in type 2 diabetes [J]. South Med J. 2009;102(1):60-66
- [7]Li Rong, Liu qing. Type 2 diabetes and cell immune [J]. China Journal of Immunology, 2010;26(5):475-477
- [8]Flavia O P, Tania S F, Yara S M. Evaluation of tumour necrosis factor alpha, interleukin-2 soluble receptor, nitric oxide metabolites, and lipid as inflammatory markers in type 2 diabetes mellitus[J]. Med of Inflammation, 2006:1-7
- [9]陆静尔,王苏华,庞林荣.2型糖尿病合并感染患者机体免疫功能的变化研究[J].现代实用医学,2018;30(11):1473-1475