

论著·临床研究

血清 HPA 及 IL-10 与 2 型糖尿病合并肾病的相关性分析

卢葵花, 黎 荣

(湖北科技学院附属第二医院检验科, 湖北咸宁 437020)

摘 要:目的 分析血清中乙酰肝素酶(HPA)及白细胞介素-10(IL-10)与 2 型糖尿病合并肾病的相关性。方法 选取该院内分泌科符合条件的糖尿病肾病患者 125 例以及同期健康体检者 25 例,分为 6 组,每组 25 例,患者依据肾小球滤过率(eGFR)水平分成 5 组:G1 期(A 组, $eGFR \geq 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$), G2 期(B 组, $90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2} > eGFR \geq 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$), G3 期(C 组, $60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2} > eGFR \geq 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$), G4 期(D 组, $30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2} > eGFR > 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)和 G5 期(E 组, $eGFR \leq 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$);健康体检者作为对照。观察血清中 HPA、IL-10 的水平、相关生化指标、血压以及体质量指数。结果 在相关生化指标[空腹血糖(FPG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、总胆固醇(TC)、糖化血红蛋白(HbA1c)、三酰甘油(TG)]以及收缩压方面,糖尿病患者 A、B、C、D、E 组显著高于健康组,而 HDL-C 和空腹 C 肽(C-P)水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);在病程、收缩压以及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)方面,糖尿病 5 组之间存在显著差异,差异有统计学意义($P < 0.05$);在 Cr 指标方面, B 组显著高于对照组和 A 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);在 BUN、UA 以及 Cr 水平方面, C 组显著高于其他 4 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。糖尿病 5 组和对照组对比 HPA 和 IL-10 及 C 反应蛋白(CRP)水平均明显上升,其中 C 组 HPA 和 IL-10 水平最多,其次是 B 组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 若 2 型糖尿病情况恶化,患者血清中 HPA 和 IL-10 水平呈上升趋势,可能 HPA 和 IL-10 与 2 型糖尿病合并肾病恶化有密切关系。血清中 HPA 和 IL-10 的水平变化趋势相同,说明它们之间可能构成了相互关系,也可能与血管内皮损伤的炎症有关。

关键词: 2 型糖尿病; 乙酰肝素酶; 白细胞介素-10

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.14.007

中图法分类号: R587.2

文章编号: 1673-4130(2018)14-1687-04

文献标识码: A

Correlation analysis of serum HPA and IL-10 with type 2 diabetes mellitus with nephropathy

LU Kuihua, LI Rong

(Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Hubei

College, Xianning, Hubei 437020, China)

Abstract: **Objective** To analyze the relationship between serum HPA and IL-10 and type 2 diabetes mellitus complicated with nephropathy. **Methods** 125 cases of diabetic nephropathy in the Department of Endocrinology and 25 healthy volunteers were divided into 6 groups, 25 cases in each group. Th ed diabetic nephropathy patients were divided into 5 groups according to the level of eGFR: G1 phase(group A, $eGFR \geq 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, G2 phase(group B, $90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2} > eGFR \geq 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$), G3 phase(group C, $60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2} > eGFR \geq 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$), G4 phase(group D, $30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2} > eGFR > 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$) and G5 phase(group E, $eGFR \leq 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$); health volunteers were selected as the control group. The serum levels of HPA and IL-10, related biochemical parameters, blood pressure and body mass index were observed. **Results** In the related biochemical indexes [fasting blood glucose (FPG), high density lipoprotein (HDL-C), total cholesterol (TC), glycosylated hemoglobin (HbA1c), triglyceride (TG)], and systolic pressure, the A, B, C, D and E groups of diabetic patients were significantly higher than the control group while HDL-C and C-P levels were significantly lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); in the aspects of disease, systolic pressure and LDL-C, there were significant differences between the 5 groups of diabetes, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the Cr level in B group was significantly higher than that in the control group and A group ($P < 0.05$); as for BUN, UA and Cr level, C group was significantly higher than

作者简介: 卢葵花, 女, 副主任技师, 主要从事临床检验研究。

本文引用格式: 卢葵花, 黎荣. 血清 HPA 及 IL-10 与 2 型糖尿病合并肾病的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(14): 1687-1690.

the other 4 groups ($P < 0.05$). The levels of HPA, IL-10 and CRP in the 5 groups of diabetes and the control group were significantly increased, of which the level of HPA and IL-10 in the group C was the most, followed by the B group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** In patients with type 2 diabetes, the level of serum HPA and IL-10 is on the rise. HPA and IL-10 may be closely related to the progression of type 2 diabetes. The change of HPA and IL-10 levels in serum is in the same trend, indicating that they may be related to each other, and may also be related to inflammation of vascular endothelial injury.

Key words: type 2 diabetes mellitus; heparanase; interleukin-10

虽然糖尿病肾病的发病机制仍不明确,但是许多研究表明,患者血糖长期处于高水平、大量多元醇通道被激活、血清中蛋白激酶 C 的活性不断提高以及肾小球病变可能是该疾病恶化的因素^[1-2]。由于肾小球病变导致肾脏组织损伤以及肾血流发生紊乱可能是糖尿病肾病发生蛋白尿的主要因素,并且因为多种病理生理改变导致肾小球的基底膜受损,从而会引起机体蛋白的漏出。相关报道提出,乙酰肝素酶(HPA)与白细胞介素-10(IL-10)的异常改变可能是糖尿病合并肾病恶化的重要因素。IL-10 属于一类多效能因子,能加速细胞的增殖以及凋亡,并且可干扰其他免疫因子的作用。最近有研究称,IL-2 在 2 型糖尿病合并肾病的患者中水平有下降趋势,可能由于血糖处于长期高水平导致了 T 淋巴免疫细胞的功能缺失,所以促进 IL-10 作用减弱,或者是 T 淋巴免疫细胞过度表达,导致 IL-10 分泌过多,直接造成衰竭现象。HPA 的水平可能和肿瘤坏死因子- α 以及 IL-1 有密切关系,若机体在应激状态下,这些炎症因子将促进 HPA 的分泌。但关于 IL-10 与 HPA 相互关系鲜有报道。因此,讨论 2 型糖尿病合并肾病的患者血清中 HPA 和 IL-10 水平的变化以及两者关系有一定的必要性^[3],鉴于此,本试验对此进行了分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 于 2016 年 9 月至 2017 年 9 月,从该院内内分泌科选择糖尿病肾病患者 125 例以及同期健康体检者 25 例,分为 6 组,每组 25 例。根据改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)2012 年制定的糖尿病肾病标准,2 型糖尿病患依据肾小球滤过率(eGFR)水平($90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)分成 5 组:G1 期(A 组, $\text{eGFR} \geq 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$),G2 期(B 组, $60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2} > \text{eGFR} \geq 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$),G3 期(C 组, $30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2} > \text{eGFR} \geq 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$),G4 期(D 组, $15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2} > \text{eGFR} \geq 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)和 G5 期(E 组, $\text{eGFR} \leq 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$);健康体检者 25 例作为对照组。各组研究对象均没有出现急性或慢性感染、糖尿病的高渗状态、糖尿病酮症以及非糖尿病性肝肾疾病。2 型糖尿病肾病各组与对照组两两对比,在性别、年龄、BMI 和收缩压方面差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 指标检测:(1)所有受试者均禁食、禁饮 8 h,然后进行静脉血抽取,测定尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、尿酸(UA)、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)以及空腹 C 肽(C-P)水平;(2)再次抽取静脉血 2 mL,通过采用亲和素-生物素复合 ELISA(ABC-ELISA)法测定 HPA 和 IL-10 水平;(3)受试者禁食、禁饮 8 h 以于清晨行口服葡萄糖耐量试验(OGTT)以及尿蛋白排泄率(UAER)的测定。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 软件进行数据处理分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。对每一组的数据进行正态性检验。多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK- q 检验。相关分析应用 logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组相关生化指标的对比 2 型糖尿病 5 组的 FPG 和 HbA1c 较对照组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),但 A、B、C、D、E 组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);2 型糖尿病 5 组的 C-P 水平较对照组显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),但 A、B、C、D、E 组间比较,C-P 水平会随病情恶化有下降趋势,差异无统计学意义($P > 0.05$);在 BUN、Cr 和 UA 水平方面,C、D、E 组显著高于另外 3 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);Cr 水平方面 B 组比对照组和 A 组显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),对照组和 A 组差异无统计学意义($P > 0.05$);BUN 和 UA 水平比较,2 型糖尿病各组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 型糖尿病 5 组患者 TC 和 TG 水平较对照组显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),A、B、C、D、E 组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);2 型糖尿病各组的 LDL-C 水平显著高于对照组,2 型糖尿病各组 HDL-C 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

2.2 不同阶段 2 型糖尿病合并肾病的 HPA 和 IL-10 水平对比 2 型糖尿病 5 组患者的 HPA、IL-10 及 CRP 水平呈上升趋势,且均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中 E 组的 HPA 和 IL-10 水平最高,其次是 D、C、B、A 组最低,且组间对比差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 各组相关生化指标的对比 ($\bar{x} \pm s, n=25$)

项目	A 组	B 组	C 组	D 组	E 组	对照组
FPG(mmol/L)	8.41±1.77 ^a	9.11±2.21 ^a	7.88±3.56 ^a	8.45±3.99 ^a	8.58±2.08 ^a	4.33±0.51
HbA1c(%)	9.57±2.11 ^a	10.11±2.38 ^a	7.72±2.34 ^a	7.72±2.34 ^a	7.72±2.34 ^a	5.08±0.61
C-P(ng/mL)	0.33±0.15 ^a	0.26±0.14 ^a	0.18±0.12 ^a	0.22±0.04 ^a	0.23±0.02 ^a	1.28±0.41
BUN(mmol/L)	4.33±1.79	6.89±2.88	24.55±11.23 ^{abc}	29.68±11.49 ^{abcd}	32.26±16.02 ^{abcde}	3.22±1.49
Cr(umol/L)	67.28±31.68	88.45±24.59 ^{ab}	265.19±67.99 ^{abc}	298.26±35.65 ^{abcd}	333.87±70.55 ^{abcde}	66.72±22.18
UA(mmol/L)	267.49±69.82	292.46±99.25	334.12±47.03 ^{abc}	368.19±46.93 ^{abcd}	390.55±48.05 ^{abcde}	262.34±44.12
TG(mmol/L)	1.69±0.56 ^a	2.59±1.19 ^a	3.40±1.49 ^a	3.35±1.06 ^a	3.39±1.11 ^a	1.33±0.26
TC(mmol/L)	5.08±1.47 ^a	5.60±1.10 ^a	5.64±1.61 ^a	5.69±1.23 ^a	5.71±1.09 ^a	4.77±0.17
HDL-C(mmol/L)	1.19±0.36 ^a	1.23±0.27 ^a	0.88±0.17 ^a	0.98±0.18 ^a	1.02±0.27 ^a	1.45±0.38
LDL-C(mmol/L)	3.22±1.30 ^a	3.99±0.87 ^{ab}	4.21±1.31 ^{abc}	4.67±1.15 ^{abcd}	4.98±1.06 ^{abcde}	2.34±0.36

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与 A 组比较,^b $P<0.05$;与 B 组比较,^c $P<0.05$;与 C 组比较,^d $P<0.05$;与 D 组比较,^e $P<0.05$

表 2 不同阶段 2 型糖尿病合并肾病的 HPA 和 IL-10 水平对比 ($\bar{x} \pm s, n=25$)

组别	UREA(mg/24 h)	HPA(ng/mL)	IL-10(pg/mL)	CRP(pg/mL)
A 组	3.5±1.8	48.23±3.21 ^a	31.89±2.64	6.97±1.28
B 组	197.8±42.4	67.48±6.98 ^{ab}	42.38±3.11 ^{ab}	8.18±1.08 ^{ab}
C 组	557.3±98.1	88.12±3.41 ^{abc}	57.82±3.56 ^{abc}	15.64±4.21 ^{ab}
D 组	595.3±78.2	97.55±6.89 ^{abcd}	62.21±5.33 ^{abcd}	17.52±5.93 ^{abc}
E 组	636.3±87.2	105.19±8.29 ^{abcd}	72.99±4.85 ^{abcd}	19.69±6.36 ^{abd}
对照组		33.13±3.45	28.34±2.18	5.98±1.08

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与 A 组比较,^b $P<0.05$;与 B 组比较,^c $P<0.05$;与 C 组比较,^d $P<0.05$;与 D 组比较,^e $P<0.05$;CRP 为 C 反应蛋白

2.3 Pearson 相关分析 2 型糖尿病患者的血清中 HPA 水平和 UAER、IL-10 水平、收缩压、LDL-C 以及病程长短呈正相关, r 值分别是 0.865、0.857、0.446、0.523、0.619,且 $P<0.05$;但与其他因素无显著相关性;2 型糖尿病患者血清 IL-10 水平和 HPA、UAER、收缩压、LDL-C 以及病程长短呈正相关, r 值分别是 0.865、0.935、0.425、0.418、0.541,且 $P<0.05$;与其他因素没有显著相关性。

2.4 logistic 回归分析 将 UAER 作为因变量,2 型糖尿病 5 组的血清 HPA、IL-10 和 CRP 水平作为其自变量,进行 logistic 的回归分析,其结果得出,血清中 HPA、IL-10 和 CRP 是 UAER 的独立因素,决定系数 R^2 分别是 0.846、0.878 和 0.504。

3 讨 论

因糖尿病引起的肾脏病变是 2 型糖尿病主要的并发症,也是 2 型糖尿病患者死亡的主要因素^[4-5]。目前对于 2 型糖尿病合并肾病的病理生理的认知停留在糖和脂肪代谢产物的失衡以及血流的异常改变上,主要认为与血糖长期处于高水平、糖基化的终末产物累积、蛋白激酶 C 被激活以及肾小球病变导致的内压升高相关,然而具体的机制仍没有明确的结论^[6]。最近有文献指出,对于 2 型糖尿病的患者机体内相关的因子含量改变可以影响到糖尿病并发症的进展。有学者提出,糖尿病肾病的患者长时间处于轻微炎症的阶段,可能是造成糖尿病肾病恶化的主要因素之一,其将糖尿病肾病当成是一种因为代谢失衡引发的炎症,且认为抑制有关的炎症介导通道可能会减

缓肾病的恶化具有关键性的作用。早期进行消除或者积极控制糖尿病肾病的促进炎症因素,能够有效地改善糖尿病肾病患者的免疫功能。因此探讨 2 型糖尿病合并肾病患者的相关炎症因子的改变具有临床意义^[7-8]。

近年来,大量报道证实,HPA 凭借特异性地解离基底膜中 HSPGs 带的多阴离子从而破坏其基底膜的电荷屏障,因此引起异常改变蛋白质的漏出,造成有蛋白从尿液里排出^[9]。本文对单纯的 2 型糖尿病和 2 型糖尿病合并肾病组患者的 HPA 水平做了检测,结果显示,2 型糖尿病 5 组中的的 HPA 水平均显著高于对照组。这和国内相关文献报道类似,2 型糖尿病患者的血清和尿液里都发现了 HPA 水平表达的升高,且伴随着血糖水平的上升而增加,然而不同的是,该研究发现 2 型糖尿病组中 HPA 和 FPG 水平以及 HbA1c 水平之间没有明显相互性,但是与病程的长短、收缩压的高低呈正相关性,其是因为该研究的患者主要是糖尿病合并肾病的患者,患者均有肾功能的不同程度损伤,由于胰岛素的应用引起患者血糖水平的大幅度波动,HbA1c 水平反映的是 3 个月左右的血糖整体水平,并不能精准的反映患者血糖水平变化导致的大中血管内皮的受损情况^[10-11]。糖尿病患病时间越长久,其引发的高血压及并发症发生的概率就越高,认为主要原因是血糖长期处于高水平导致大中血管的内皮损害。近期也有报道提出 HPA 水平的表达是因为血管内皮细胞分泌出来的代谢物,因此就能够诠释本次研究得出的 HPA 水平和病程长短以及收缩

压的高低具有正相关性的缘由。该次试验还得出,2 型糖尿病组中 HPA 的水平与 UAER 水平具有正相关性。2 型糖尿病患者容易发生脂和糖的代谢失衡紊乱,但是国外的研究学者指出,糖尿病患者的 HPA 和 LDL-C 以及 HDL-C 没有显著的相关性^[3-4]。而在本文中结果得到,糖尿病组中的 LDL-C 逐步上升,且 HPA 水平和 LDL-C 呈正相关性。当 LDL-C 增加时,会被机代谢为氧化型的 LDL,而对于 ox-LDL 能够导致肾脏的病变,其具体机制是:激活机体的细胞外基质、减缓细胞外基质的代谢;能够造成血管内皮受损甚至坏死,白细胞的侵蚀,同时分泌出大量的相关的细胞和炎症因子^[12]。

IL-10 是由 Th1 细胞合成并且分泌,它的主要功能是机体免疫的调节,并且大量文献也证实了一点,IL-10 是整个免疫系统核心因子,也是国内外研究与应用最普遍的炎症因子之一^[13]。本实验结果得出,在 2 型糖尿病患者中的 IL-10 水平的上升,并发肾病的患者中 IL-10 水平更加的高,伴随糖尿病的恶化也会进一步的增高。本次实验结果和国内其他文献的报道相反,其指出 2 型糖尿病合并肾病的患者 IL-10 水平是下降的,同时与 UAER 水平不是正相关性^[14]。其原因可能是:糖尿病患者长期处于炎症反应状态下,外周的 Th1 细胞因为长期过度的分泌 IL-10,通过积极控制血糖且处于稳定水平后,T 细胞可能会得到短暂的修整,其分泌 IL-10 的功能得以继续进行;还有就是炎症长期作用,引起 IL-10 的受体与大量的 IL-10 结合,从而机体内的 IL-10 水平大幅度下降。发现 sIL-10R 即淋巴细胞膜的 IL-10 受体 α 链的一部分,因为细胞膜的坏死脱落而进到血液循环中,能够成为血液循环的定量观察指标,和白介素-10 作用的免疫应答与患者身体状态改变以及预后有密不可分的关系^[15]。同时,本文也发现血清中 HPA、IL-10 和 CRP 是 UAER 的独立因素,决定系数 R^2 分别是 0.846, 0.878 和 0.504,即 CRP 的决定系数明显低于 HPA、IL-10,提示其与肾病的相关性低于 HPA 和 IL-10 的相关性。

4 结 论

2 型糖尿病合肾病贯穿整个低度的慢性炎症状态。HPA 和 IL-10 是身体 2 种极为关键的免疫因子,且两者之间具有密不可分的联系。2 型糖尿病情况的恶化,患者血清中 HPA 和 IL-10 水平呈上升趋势,HPA 和 IL-10 可能与 2 型糖尿病合并肾病恶化有密切关系。血清中 HPA 和 IL-10 的水平变化趋势相同,提示两者之间存在一定的相关性,且均与糖尿病肾病的具有相关性。

参考文献

[1] LYTUVYN Y, BJORNSTAD P, UDELL J A, et al. Sodium

glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials[J]. *Circulation*, 2017, 136(17): 1643-1658.

- [2] DAVIES M, PIEBER T R, HARTOFT-NIELSEN M L, et al. Effect of oral semaglutide compared with placebo and subcutaneous semaglutide on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 318(15): 1460-1470.
- [3] 黄为钧, 王世东, 赵进喜, 等. 益气活血散结法对糖尿病肾病大鼠肾组织中 MCP-1、TGF- β 的影响[J]. *世界中医药*, 2017, 12(1): 16-20.
- [4] MILLER E M. Addressing unmet needs with injectable medications in type 2 diabetes treatment: role of injectable medications in type 2 diabetes treatment[J]. *J Fam Pract*, 2017, 66(10 Suppl): S4-S6.
- [5] SHAHADY E. Addressing unmet needs with injectable medications in type 2 diabetes treatment: medications for type 2 diabetes mellitus: a work in progress[J]. *J Fam Pract*, 2017, 66(10 Suppl): S2-S3.
- [6] 张红国, 韩世超, 庞海艳, 等. 2 型糖尿病与恶性肿瘤的相关性研究[J]. *河北医药*, 2014, 36(12): 1864-1866.
- [7] 孔令敏. 150 例老年糖尿病并发症临床总结分析[J]. *中华全科医学*, 2012, 10(6): 847-849.
- [8] 王玉珍, 赵德明, 许樟荣, 等. 糖尿病合并大血管病变的危险性研究——4 845 例糖尿病患者合并慢性并发症及治疗现状调查[J]. *中国糖尿病杂志*, 2006, 14(3): 197-200.
- [9] 周珺, 张汝学, 贾正平, 等. 2 型糖尿病患者下丘脑-垂体-肾上腺轴激素水平与糖脂代谢关系的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2012, 20(11): 843-845.
- [10] 杨惠, 王宇红, 张秀丽, 等. 慢性应激对 2 型糖尿病大鼠 HPA 轴紊乱及海马损伤的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(11): 2660-2663.
- [11] 甘华侠, 熊琪辉, 刘建英. 2 型糖尿病肾病患者血清 HPA 及 IL-2 水平变化的临床意义[J]. *重庆医学*, 2013, 42(6): 624-626.
- [12] 海德桑, 徐焱成. LITAF 基因对脂肪酸诱导 HPA- α 细胞胰岛素抵抗的影响[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2012, 33(5): 609-612, 617.
- [13] 苏弘薇, 康省, 龙艳, 等. 糖尿病肾病与血糖波动和炎症因子的关系探讨[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(3): 273-276.
- [14] 刘烨, 李艳敏, 郝明芬, 等. 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[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(6): 144-148.
- [15] 严婷, 李玲玲, 王怀明, 等. 2 型糖尿病患者脂肪细胞因子与代谢综合征的关系[J]. *南方医科大学学报*, 2014, 34(2): 275-278.

(收稿日期: 2017-12-16 修回日期: 2018-03-06)