

- ovial membrane is an IL-1 mediated process [J]. J Rheumatol, 1995, 43 (Supl): 109-114.
- [7] Arend WP, Dayer JM. Cytokines and cytokine inhibitors or antagonists in rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Rheum, 1990, 33(3): 305-315.
- [8] 施光其, 陈国会, 刘春燕, 等. 祛风方对佐剂性关节炎大鼠滑膜白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6 基因表达的影响[J]. 中医杂志, 2011, 52(13): 1138-1140.
- [9] 宣伟东, 卞俊, 王朝武, 等. 生姜中 6-姜酚的提取方法比较及质量控制研究[J]. 解放军药学学报, 2008, 24(4): 329-331
- [10] 马武开, 周静, 刘丽敏, 等. 姜酚胶丸治疗类风湿关节炎的临床研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(10): 60-61.
- (编辑: 梁进权)

白芍总苷对非酒精性脂肪性肝病大鼠 Apelin 和 Visfatin 表达的影响

郑琳颖¹, 潘竞锵¹, 杨以琳¹, 吕俊华², 赵汝霞², 肖 瑛², 周永标³, 潘卫松³(1. 广州市中医医院, 广东 广州 510130; 2. 暨南大学药学院, 广东 广州 510632, 3. 广州市药品检验所, 广东 广州 510160)

摘要: **目的** 观察白芍总苷(TGP)对非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)大鼠及脂肪因子 apelin 和 visfatin 的影响。**方法** 以果糖-高脂诱导非酒精性脂肪性肝病大鼠模型, 模型大鼠随机分为模型组, 二甲双胍组(200 mg·kg⁻¹), TGP 高、低剂量组 (200, 100 mg·kg⁻¹), 另设正常对照组。用药 4 周后观察各组大鼠空腹血糖 (FBG)、胰岛素 (Fins)、胰岛素敏感指数 (ISI)、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)、甘油三酯 (TG)、游离脂肪酸 (FFA)、apelin-36、visfatin、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、谷胱甘肽转移酶 (GST) 和肝脏指数。**结果** TGP 高、低剂量组 FBG、Fins、LDL-C、TG、apelin-36 和 visfatin 均明显降低, ISI 和 HDL-C 含量明显升高 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), TGP 高剂量组能显著降低 ALT、AST 和 GST 的活性及肝脏指数 ($P < 0.01$), TGP 低剂量也能显著降低 AST 和 GST 的活性 ($P < 0.01$) 及肝脏指数 ($P < 0.05$)。**结论** TGP 能改善果糖-高脂诱导 NAFLD 大鼠糖脂代谢异常及拮抗胰岛素抵抗, 增强胰岛素敏感性, 下调 apelin 和 visfatin 的表达, 改善肝功能。

关键词: 白芍总苷; 非酒精性脂肪性肝病; 胰岛素抵抗; 二甲双胍; apelin; visfatin

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2013)01-0051-04

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2013.01.014

Effect of Total Glucosides of Paeony on Apelin and Visfatin Expression in Rats with Nonalcoholic Fatty Liver Disease

ZHENG Linying¹, PAN Jingqiang¹, YANG Yilin¹, LV Junhua², ZHAO Ruxia², XIAO Ying², ZHOU Yongbiao³, PAN Weisong³ (1. Guangzhou Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510130 Guangdong, China; 2. Pharmacological College of Jinan University, Guangzhou 510632 Guangdong, China; 3. Guangzhou Institute for Drug Control, Guangzhou 510160 Guangdong, China)

Abstract: **Objective** To investigate total glucosides of paeony(TGP) on apelin and visfatin in rats with nonalcoholic fatty liver disease(NAFLD). **Methods** SD rats were divided into normal group, model group(NAFLD), metformin group(MET, 200 mg·kg⁻¹), high-dose TGP group(TGP-H, 200 mg·kg⁻¹) and low-dose TGP group (TGP-L, 100 mg·kg⁻¹). NAFLD rat model was induced by fructose and high-fat feeding. After treatment for 4 weeks, all the rats were executed for the examination of serum fasting blood glucose(FBG), fasting insulin (Fins), insulin sensitivity index (ISI), total cholesterol(TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglyceride (TG), free fatty acids (FFA), apelin-36, visfatin, alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase(AST), glutathione transferase (GST) levels and liver index.

收稿日期: 2012-07-16

作者简介: 郑琳颖, 女, 副主任中药师, 从事中药学及实验药理学研究。Email: peppermintzly@yeah.net。通讯作者: 吕俊华, 教授, 从事神经药理和心血管药理研究。Email: yaolily@163.com。

项目基金: 广州市科技计划项目(2010Y1-C491); 广州市中医药中西医结合科技项目(2009-A-10)。

Results In both TGP-H group and TGP-L group, the levels of FBG, Fins, TG, LDL-C, apelin-36 and visfatin were decreased, but ISI and HDL-C were increased ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). The activities of ALT, AST, and GST as well as the liver index were reduced by TGP-H ($P < 0.01$). The AST and GST activities and the liver index were also reduced by TGP-L ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). **Conclusion** TGP could improve the disordered lipid metabolism and insulin resistance, enhance insulin sensitivity, down-regulate apelin and visfatin expression, and ameliorate liver function in rats with NAFLD induced by fructose and high-fat feeding.

Keywords: Total glucosides of paeony; Nonalcoholic fatty liver disease; Insulin resistance; Metformin; Apelin; Visfatin

白芍总苷(total glucosides of paeony, TGP)是从毛茛科植物芍药 *Paeonia lactiflora* Pall 中提取的有效成分。药理研究表明, TGP 具有拮抗氧化应激反应、调整导致疾病产生及发展的炎症细胞因子、影响相关的信号转导通路和调节相关的细胞凋亡等作用, 可用于治疗心血管、神经、消化、内分泌代谢、泌尿生殖、皮肤和骨骼系统病变^[1]。作者^[2-3]以往研究表明, 白芍总苷有增强胰岛素敏感性、降低血脂和保肝的作用。果糖能干扰糖脂代谢, 促进胰岛素抵抗(insulin resistance, IR), 导致代谢综合征(metabolic syndrome, MS), 并有效地刺激肝脏脂肪生成, 形成非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)^[4-6]。本文采用果糖诱导 NAFLD 模型, 观察 TGP 对 NAFLD 大鼠及 apelin 和 visfatin 表达的影响。

1 材料与方法

1.1 动物 SD 大鼠, SPF 级, 6 周龄, 体质量 150~180 g, 雌雄各半, 许可证号: SCXK(粤)2008-0002; 高脂饲料(69.9%普通饲料+20%猪油+10%蔗糖+0.1%他巴唑), 均购自广东省医学实验动物中心。

1.2 药品及试剂 白芍总苷(帕夫林, TGP)胶囊, 宁波立华制药有限公司, 批号: H20055058; 盐酸二甲双胍片(美迪康, metformin), 深圳市中联制药有限公司, 批号: H44024853; 戊巴比妥钠, 国药集团化学试剂有限公司, 批号: F20041117; 果糖, Archer Daniels Midland Company, 批号: AF10070111-100729-855687; 天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、谷胱甘肽转移酶(GST)、游离脂肪酸(FFA)和葡萄糖 ELISA 测定试剂盒, 均购自南京建成生物工程研究所, 批号分别为 20111117, 20111115, 20111122, 20111206 和 20111222; 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)和胆固醇(TC)测定试剂盒, 北京北化康泰临床试剂有限公司, 批号分别为 20111209, 20111209,

20111212, 20111212; 胰岛素(Fins)放免检测试剂盒, 北京华英生物技术研究所, 批号: 20111227; 脂肪细胞因子(apelin-36)和内脏脂肪素(visfatin) ELISA 测定试剂盒, 美国 Assay 公司, 批号分别为 R10356-09, E30165。

1.3 仪器 FHS-2A 可调高速组织匀浆机(金坛市宏华仪器厂); TGL-16G 型高速冷冻离心机(上海安亭科学仪器厂); TU-1800 紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器公司); DMRA2 正立电动荧光显微镜、RM2135 型切片机(德国 LEICA 公司); Synergy HT 多功能全波长酶标仪(美国 Bio Tele 公司); r-911 全自动放免计数仪(中国科技大学实业总公司); EC30 型倒置光学显微镜(日本 NIKON 公司)。

1.4 动物模型复制 参考文献^[2-3,7]方法并作改良, SD 大鼠适应性饲养 1 周, 给予高脂饲料, 并将文献方法饮用 10%蔗糖水改为饮用 10%果糖水, 持续 10 周。

1.5 分组及给药方法 造模至第 6 周末, 禁食 12 h 后, 随机取正常大鼠和模型大鼠各 2 只, 光镜下观察肝脏病理切片。正常组肝细胞结构正常, 肝索排列整齐, 肝窦清楚, 无明显的病理变化; 模型组肝细胞明显肿胀, 呈圆形, 细胞核被挤向一边, 体积较正常细胞明显增大, 大量肝细胞出现颗粒、空泡变性, 局部肝细胞出现坏死、核碎裂、溶解, 胞浆内充满大小不等的脂滴, 界限不清, 肝窦不清, 肝索排列紊乱, 显示复制 NAFLD 模型成功^[8]。将模型大鼠按体质量随机分为模型组, 二甲双胍组($200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), TGP 高、低剂量组($200, 100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 另设正常对照组, 灌胃给药, 给药容积 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$, 每天 1 次, 共 28 d; 正常对照组和模型组灌胃等量蒸馏水, 每组大鼠均为 10 只。

1.6 指标检测 末次给药后, 各组大鼠禁食不禁水 12 h 后, 以 3%戊巴比妥钠($20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)腹腔注射麻醉, 腹主动脉取血, 室温放置 2 h, 4°C , $3000 \text{ r} \cdot$

min⁻¹ 离心 15 min, 取血清, -20 ℃保存, 检测 GST、ALT、AST 活性和 FBG、TC、TG、LDL-C、HDL-C、FFA 和 Fins 的含量, 计算胰岛素敏感指数(ISI)和肝脏指数(LI)^[2-3,8]; 检测 apelin-36 和 visfatin 的含量。

1.7 统计学处理方法 采用 SPSS18.0 统计软件, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义, 数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。方差齐用组间 t 检验, 方差不齐用 t' 检验。

2 结果

2.1 TGP 对 NAFLD 大鼠 FBG 和 Fins 含量及 ISI 的影响 与正常对照组比较, 模型组 FBG 和 Fins 含量明显升高, ISI 明显降低 (均 $P < 0.01$); 与模型组比较, 二甲双胍组和 TGP 高、低剂量组均能明显降低 FBG、Fins 含量, 并提高 ISI(均 $P < 0.01$), 见表 1。

表 1 TGP 对 NAFLD 大鼠 FBG 和 Fins 含量及 ISI 的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 1 Effects of TGP on serum FBG, Fins, and ISI in NAFLD rats

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	FBG/mmol·L ⁻¹	Fins/μU·mL ⁻¹	ISI
正常对照组	-	5.89 ± 1.49	11.14 ± 2.10	-1.70 ± 0.09
模型组	-	11.30 ± 2.19 ^Δ	19.32 ± 2.62 ^Δ	-2.24 ± 0.05 ^Δ
二甲双胍组	200	5.10 ± 2.00 ^{**}	12.89 ± 2.86 ^{**}	-1.76 ± 0.09 ^{**}
TGP 高剂量组	200	4.84 ± 0.82 ^{**}	13.40 ± 3.49 ^{**}	-1.86 ± 0.12 ^{**}
TGP 低剂量组	100	5.12 ± 1.23 ^{**}	15.26 ± 3.03 ^{**}	-2.01 ± 0.11 ^{**}

注: 与正常对照组比较, ^Δ $P < 0.01$; 与模型组比较, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$ 。

2.2 TGP 对 NAFLD 大鼠血脂及 apelin-36、visfatin 的影响 与正常对照组比较, 模型组 HDL-C 明显降低 ($P < 0.01$), TC、LDL-C、TG、FFA、apelin-36 和 visfatin 明显升高($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); 与模型组比较, 除 TGP 低剂量组对 TC 的作用无统计学意义外, 其余各给药组 HDL-C 均明显提高, TC、LDL-C、TG、FFA、apelin-36 和 visfatin 均明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 见表 2。

表 2 TGP 对 NAFLD 大鼠血脂及 apelin-36、visfatin 的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 2 Effects of TGP on serum TC, LDL-C, HDL-C, TG, FFA, apelin-36 and visfatin in NAFLD rats

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	TC/mmol·L ⁻¹	LDL-C/mmol·L ⁻¹	HDL-C/mmol·L ⁻¹	TG/mmol·L ⁻¹	FFA/μmol·L ⁻¹	apelin-36/ng·L ⁻¹	visfatin/ng·L ⁻¹
正常对照组	-	0.67 ± 0.06	0.32 ± 0.08	1.99 ± 0.22	0.61 ± 0.12	347.84 ± 68.72	484.24 ± 96.28	366.29 ± 74.86
模型组	-	1.40 ± 0.33 ^Δ	0.79 ± 0.20 ^Δ	1.44 ± 0.25 ^Δ	0.88 ± 0.09 ^Δ	508.44 ± 101.00 ^Δ	613.40 ± 89.80 ^Δ	569.63 ± 108.10 ^Δ
二甲双胍组	200	1.13 ± 0.19 [*]	0.52 ± 0.19 ^{**}	1.75 ± 0.24 ^{**}	0.61 ± 0.32 ^{**}	290.28 ± 101.59 ^{**}	487.70 ± 43.42 ^{**}	414.91 ± 99.74 ^{**}
TGP 高剂量组	200	1.01 ± 0.19 ^{**}	0.34 ± 0.23 ^{**}	1.73 ± 0.16 ^{**}	0.49 ± 0.15 ^{**}	289.59 ± 79.55 ^{**}	384.61 ± 61.60 ^{**}	371.98 ± 98.13 ^{**}
TGP 低剂量组	100	1.14 ± 0.35	0.40 ± 0.18 [*]	1.63 ± 0.17 [*]	0.58 ± 0.27 [*]	306.05 ± 62.53 [*]	440.09 ± 43.00 [*]	472.54 ± 92.32 [*]

注: 与正常对照组比较, ^Δ $P < 0.01$; 与模型组比较, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$ 。

2.3 TGP 对 NAFLD 大鼠血清 ALT、AST、GST 活性和肝脏指数(LI)的影响 与正常对照组比较, 模型组 ALT、AST、GST 的活性及 LI 均明显升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, TGP 高剂量组和二甲双胍组大鼠血清 ALT、AST、GST 活性和 LI 显著降低 ($P < 0.01$), TGP 低剂量组 AST 和 GST 的活性及 LI 显著降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 但对 ALT 的作用无统计学意义($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 TGP 对 NAFLD 大鼠 ALT、AST、GST 活性和 LI 的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 3 Effects of TGP on serum ALT, AST, GST and liver index in NAFLD rats

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	GST/U·mL ⁻¹	LI/%
正常对照组	-	9.37 ± 3.95	71.55 ± 6.12	21.30 ± 4.54	2.51 ± 0.29
模型组	-	14.32 ± 3.70 ^Δ	116.47 ± 6.32 ^Δ	44.00 ± 3.70 ^Δ	3.43 ± 0.30 ^Δ
二甲双胍组	200	7.65 ± 2.53 ^{**}	75.28 ± 21.25 ^{**}	21.55 ± 3.85 ^{**}	3.19 ± 0.24 [*]
TGP 高剂量组	200	5.27 ± 4.17 ^{**}	70.39 ± 16.28 ^{**}	22.29 ± 2.61 ^{**}	3.04 ± 0.29 ^{**}
TGP 低剂量组	100	13.31 ± 4.83	99.63 ± 19.08 ^{**}	24.93 ± 5.29 ^{**}	3.07 ± 0.41 [*]

注: 与正常对照组比较, ^Δ $P < 0.01$; 与模型组比较, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$ 。

3 讨论

NAFLD 是一种与 IR 和遗传易感密切相关的代谢性肝脏损伤, 与 MS 互为因果。NAFLD 的发病机制尚不明确, 被广泛接受的“二次打击”学说认为, IR 与 NAFLD 的发生关系密切。NAFLD 表现为全身脂代谢紊乱, 治疗的首要目标是改善 IR、纠正代谢紊乱, 次要目标是减少肝脏脂肪沉积^[9]。果糖代谢不依赖于胰岛素, 并可致一组 MS 疾病, 包括腹部肥胖与过量的内脏脂肪、脂肪肝、IR、高胰岛素血症、血脂异常、高血压和高尿酸血症等^[10]。在摄入相同热量的情况下, 摄入果糖更容易导致 NAFLD 的脂肪沉淀; 同时摄入果糖会使 NAFLD 病人肝脏中的果糖激酶和脂肪酸合成酶表达明显增加, 从而加速果糖的代谢和脂肪酸的合成, 促进肝脏脂质沉积, 形成恶性循

环^[7,11]。内脏脂肪素(visfatin)与胰岛素受体结合,诱导肝脏的胰岛素受体底物磷酸化,从而激活蛋白激酶B和丝裂原活化蛋白激酶信号转导通路,发挥类胰岛素样作用;通过旁分泌途径作用于内脏脂肪组织,促进脂肪组织的分化、合成及积聚;还可诱导多种炎症因子的表达,导致全身或局部炎症反应^[12]。还有研究发现,NAFLD患者血清中的visfatin浓度升高,或与炎症相关^[13]。Apelin是由脂肪细胞分泌的一种新的脂肪因子,与IR、肥胖及糖尿病关系密切。Apelin能诱导肥胖大鼠增加肥胖、IR、肝脏氧化应激和炎症的作用,而改善胰岛素敏感性后,能恢复脂肪细胞Apelin对胰岛素延迟反应^[14-15]。Apelin含量与NAFLD患者的体重指数和IR指数正相关^[16]。以往研究表明,高脂饮食可导致糖脂代谢紊乱、高胰岛素血症、IR、脂肪肝和高血压^[2-3]。已知果糖饮食可干扰糖脂代谢,促进IR,加速MS形成。因此,本研究所复制的NAFLD大鼠以高脂饮食加果糖诱导而成。研究表明,果糖加高脂造模的大鼠可出现糖、脂代谢紊乱、高胰岛素血症、IR、肝功能异常和肝脂肪沉积,以及apelin和visfatin含量增高。与高脂、蔗糖饮食引起的IR、MS疾病及NAFLD的形成类似,且造模更为明显和快捷。

二甲双胍作为胰岛素增敏剂,能通过调节胰岛素敏感性,常用作2型糖尿病的治疗药物,同样也用于治疗NAFLD,故以此作为阳性对照药^[2,17]。研究表明,TGP和二甲双胍均可拮抗IR,改善胰岛素敏感性,降低血脂,抑制炎症反应,下调visfatin和apelin表达;改善糖脂代谢异常,减轻肝细胞脂肪沉积,改善肝功能以及降低肝脏指数,从而对NAFLD有明显的治疗作用。二甲双胍及TGP下调apelin和visfatin作用可能是与其改善脂质代谢、提高胰岛素敏感性及抑制慢性低度炎症反应有关。

参考文献:

- [1] 郑琳颖,潘竞锵,吕俊华,等.白芍总苷药理作用研究[J].广州医药,2011,42(3):66-69.
- [2] 郑琳颖,潘竞锵,吕俊华.白芍总苷对脂肪肝大鼠增强胰岛素敏感性及抗脂肪肝作用[J].中国中药杂志,2008,33(20):2385-2390.
- [3] 冯瑞儿,郑琳颖,吕俊华,等.白芍总苷对代谢综合征-高血压大鼠改善胰岛素敏感性、降压和抗氧化作用[J].中国临床药理学与

治疗学,2010,15(2):154-159.

- [4] Lim JS, Mietus-Snyder M, Valente A, et al. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2010, 7(5): 251-264.
- [5] Dekker MJ, Su Q, Baker C, et al. Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2010, 299(5): E685-E694.
- [6] Yilmaz Y. Review article: fructose in non-alcoholic fatty liver disease [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 35(10): 1135-1144.
- [7] Sánchez-Lozada LG, Mu W, Roncal C, et al. Comparison of free fructose and glucose to sucrose in the ability to cause fatty liver[J]. Eur J Nutr, 2010, 49(1): 1-9.
- [8] 赵汝霞,郑琳颖,潘竞锵,等.白芍对NAFLD模型大鼠肝脏保护作用的抗氧化机制[J].广东药学院,2012,28(4):430-434.
- [9] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组.非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版)[J].中华肝病杂志,2010,18(3):163-166.
- [10] Ferder L, Ferder MD, Inserra F. The role of high-fructose corn syrup in metabolic syndrome and hypertension[J]. Curr Hypertens Rep, 2010, 12(2): 105-112.
- [11] Samuel VT. Fructose induced lipogenesis: from sugar to fat to insulin resistance[J]. Trends Endocrinol Metab, 2011, 22(2): 60-65.
- [12] Chang YC, Chang TJ, Lee WJ, et al. The relationship of visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor/nicotinamide phosphoribosyltransferase in adipose tissue with inflammation, insulin resistance, and plasma lipids[J]. Metabolism, 2010, 59(1): 93-99.
- [13] Akbal E, Kocak E, Tas A, et al. Visfatin levels in nonalcoholic fatty liver disease[J]. J Clin Lab Anal, 2012, 26(2): 115-119.
- [14] García-Díaz D, Campión J, Milagro FI, et al. Adiposity dependent apelin gene expression: relationships with oxidative and inflammation markers[J]. Mol Cell Biochem, 2007, 305(1-2): 87-94.
- [15] Garcia-Diaz DF, Campion J, Arellano AV, et al. Fat intake leads to differential response of rat adipocytes to glucose, insulin and ascorbic acid[J]. Exp Biol Med(Maywood), 2012, 237(4): 407-416.
- [16] Ercin CN, Dogru T, Tapan S, et al. Plasma apelin levels in subjects with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Metabolism, 2010, 59(7): 977-981.
- [17] Kadowglou NP, Kapelouzou A, Tsanikidis H, et al. Effects of rosiglitazone/metformin fixed-dose combination therapy and metformin monotherapy on serum vaspin, adiponectin and IL-6 levels in drug-naïve patients with type 2 diabetes[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2011, 119(2): 63-68.

(编辑:梁进权)