

髓源性生长因子对2型糖尿病小鼠胰岛素抵抗及肝脏炎性反应的影响

苏芳¹, 付之光¹, 方文灿², 王莹², 贺明娟³, 张永彬⁴

【摘要】 目的 观察髓源性生长因子(MYDGF)对2型糖尿病小鼠胰岛素抵抗及肝脏炎性反应的影响。方法 C57小鼠分为对照组,糖尿病组(DM)和MYDGF干预糖尿病组(MYDGF)。干预12周后,检测空腹血糖(FBG)、胰岛素水平并推算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)与白细胞介素6(IL-6)水平,肝脏超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和过氧化氢酶(Catalase)的酶量,HE染色观察肝脏形态结构,Western blot检测IKK β /I κ B α 信号途径。结果 与DM组相比,MYDGF组的FBG[(6.91 \pm 0.71)mmol/L vs. (19.46 \pm 1.12)mmol/L]、胰岛素水平[(13.29 \pm 1.42)mU/L vs. (21.88 \pm 1.58)mU/L]与HOMA-IR[(4.08 \pm 0.65) vs. (18.90 \pm 1.37)]明显降低($P < 0.05$),TNF- α [(32.17 \pm 3.18)ng/L vs. (66.39 \pm 4.51)ng/L]、IL-6[(13.65 \pm 0.89)ng/L vs. (21.55 \pm 3.27)ng/L]浓度明显降低($P < 0.05$),肝脏SOD[(297.54 \pm 20.43)U/mg vs. (198.32 \pm 19.29)U/mg]、GSH-Px[(0.65 \pm 0.05)U/mg vs. (0.19 \pm 0.04)U/mg]、Catalase[(220.34 \pm 19.82)U/mg vs. (134.69 \pm 18.81)U/mg]酶量显著增多($P < 0.05$),肝细胞脂肪变与炎性细胞浸润明显改善,IKK β [p-IKK β :IKK β , (0.97 \pm 0.10) vs. (1.39 \pm 0.11)]和I κ B α [p-I κ B α :I κ B α , (0.93 \pm 0.07) vs. (1.44 \pm 0.06)]的磷酸化水平显著升高($P < 0.05$)。结论 MYDGF能改善胰岛素抵抗,其作用可能是通过激活IKK β /I κ B α 信号途径减轻肝脏炎症反应。

【关键词】 髓源性生长因子;IKK β /I κ B α 信号通路;2型糖尿病;胰岛素抵抗

【中国图书分类号】 R589.1

Effects of myeloid-derived growth factor on insulin resistance and inflammatory response of liver from type 2 diabetic mice

SU Fang¹, FU Zhiguang¹, FANG Wencan², WANG Ying², HE Mingjuan³, and ZHANG Yongbin⁴. 1. Department of Aeromedical Physiological Identification and Training, Characteristics Medical Center of PLA Air Force, Beijing 100142, China; 2. PLA Medical School, Beijing 100853, China; 3. Department of Endocrinology, the Fourth Hospital Wuhan, Wuhan 430033, China; 4. Department of Otolaryngology, Beijing Hospital of Nuclear Industry, Beijing 100045, China

【Abstract】 Objective To investigate the effects of myeloid-derived growth factor (MYDGF) on insulin resistance and inflammatory response of liver from type 2 diabetic mice. **Methods** C57 mice were randomly divided into Vehicle group, DM group and MYDGF group. After administration for 12 weeks, fasting blood glucose (FBG), insulin and HOMA-IR were determined. Tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) in serum as well as superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), and Catalase in the liver were measured. Morphological changes of liver were assessed by HE staining. Phosphorylation levels of IKK β and I κ B α were detected by Western blot. **Results** Compared with DM group, the levels of FBG[(6.91 \pm 0.71)mmol/L vs. (19.46 \pm 1.12)mmol/L], and insulin in MYDGF group[(13.29 \pm 1.42)Mu/L vs. (21.88 \pm 1.58)Mu/L] and HOMA-IR[(4.08 \pm 0.65) vs. (18.90 \pm 1.37)] obviously decreased ($P < 0.05$). The concentrations of TNF- α [(32.17 \pm 3.18)ng/L vs. (66.39 \pm 4.51)ng/L] and IL-6 [(13.65 \pm 0.89)ng/L vs. (21.55 \pm 3.27)ng/L] also significantly decreased ($P < 0.05$). Liver SOD [(297.54 \pm 20.43)U/mg vs. (198.32 \pm 19.29)U/mg], GSH-Px[(0.65 \pm 0.05)U/mg vs. (0.19 \pm 0.04)U/mg] and Catalase [(220.34 \pm 19.82)U/mg vs. (134.69 \pm 18.81)U/mg] levels increased ($P < 0.05$); in addition, inflammatory cell infiltration and hepatocyte steatosis attenuated; lastly, phosphorylation levels of IKK β [p-IKK β :IKK β , (0.97 \pm 0.10) vs. (1.39 \pm 0.11)] and I κ B α [p-I κ B α :I κ B α , (0.93 \pm 0.07) vs. (1.44 \pm 0.06)] significantly increased ($P < 0.05$) in MYDGF group. **Conclusions** MYDGF improves insulin resistance, which may be attributed to attenuated inflammatory response from diabetic liver via activating the IKK β /I κ B α signaling pathway.

【Key words】 myeloid-derived growth factor; IKK β /I κ B α signaling pathway; type 2 diabetes; insulin resistance

基金项目:武汉市知识创新专项项目(2022020801010556)

作者简介:苏芳,硕士,主治医师。

作者单位:1. 100142 北京,空军特色医学中心航空生理鉴定训练研究室;2. 100853 北京,解放军医学院;3. 430033,武汉市第四医院内分泌科;4. 100045,北京核工业医院耳鼻喉科

通讯作者:张永彬,E-mail: zhangyongbin0320@163.com

非酒精性脂肪肝病与炎症反应、胰岛素抵抗等密切相关^[1,2],目前对于非酒精性脂肪肝病尚缺乏

有效的治疗手段^[3]。骨髓作为成人的造血器官对于维持人类生存健康发挥重要作用,近年发现骨髓组织也具有内分泌功能,例如骨髓单核巨噬细胞分泌的髓源性生长因子(myeloid-derived growth factor, MYDGF)具有改善糖脂代谢紊乱的作用^[4,5]。因此,本研究进一步探索 MYDGF 对 2 型糖尿病小鼠胰岛素抵抗及肝脏炎性反应的影响及其信号机制。

1 材料与方法

1.1 主要材料、试剂与仪器 4 周龄雄性 SPF 级 C57 小鼠 30 只(北京维通利华实验动物技术有限公司),高脂饲料(北京华阜康生物科技有限公司),普通维持饲料(苏州双狮实验动物饲料科技有限公司)。苏木素伊红(HE)染色试剂盒(索莱宝,北京);肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)与白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)试剂盒(达科维生物,上海);超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD),谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)与过氧化氢酶(Catalase)试剂盒(建成生物,南京);磷酸化(p)-IKK β (Ser176/180)一抗(稀释比例,1:1000;#2697),IKK β 一抗(稀释比例,1:1000;#2684),p-IkBa(Ser32)(稀释比例,1:1000;#2859),IkBa一抗(稀释比例,1:1000;#9242)与 GAPDH 一抗(稀释比例,1:3000;#5174)均购自美国 Cell Signaling Technology 公司。

7160 型全自动生化仪(日立,日本);340 型酶联仪(BDSL,英国);r-911 型全自动放免仪(中国科技大学实业总公司,中国);DYY-7C 型电泳仪、DY-CZ-40 型转膜仪(六一仪器,北京);ZPJ-1A 型展片机、KPJ-1A 型烤片机(天利航空机电,天津)。

1.2 方法

1.2.1 重组 MYDGF 蛋白腺相关病毒载体构建 以 pHBAAV-CMV-MCS-3flag-T2A-ZsGreen 质粒作为 MYDGF 基因的载体(基因序列 NM_080837.2),然后与 pAAV-RC 和 pHelper 共转染至 AAV-293 细胞。rAAV 的大规模制备、纯化、鉴定、滴度测定等参照文献^[5]。

1.2.2 糖尿病建模与标本取材 20 只 C57 小鼠给予高脂饲料喂养 4 周,按照文献^[6]方法进行糖尿病建模,其中 10 只接受 AAV-GFP(1×10^{12} VP)骨髓腔注射,为糖尿病组(DM);10 只接受 AAV-MYDGF(1×10^{12} VP^[6])骨髓腔注射,为 MYDGF 干预糖尿病组(MYDGF)。另取 10 只 C57 小鼠,普通维持饲料喂养,4 周后骨髓腔注射等量生理盐水,定义为对照组。所有小鼠继续采用相应饲料喂养 12 周后,腹腔注射戊巴比

妥钠溶液(60 mg/kg)麻醉取材。(1)血清标本:体式显微镜下使用 BD 针抽尽小鼠后腔静脉血液,注入一次性黄盖促凝采血管,取上层血清,-80 °C 冻存备用。(2)肝脏标本:肝组织分别装入 4 °C 预冷的试管,-80 °C 冻存,4%多聚甲醛溶液常温固定。

1.2.3 血液学指标检测 -80 °C 冻存的血清,全自动生化仪检测血糖(fasting blood glucose, FBG)水平,放射免疫法检测胰岛素水平,胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR)=FBG \times 胰岛素水平/22.5。酶联免疫吸附试验检测 TNF- α 和 IL-6。

1.2.4 肝脏抗氧化酶检测 取新鲜肝脏组织低温磨碎,按试剂盒要求检测 SOD, GSH-Px 和 Catalase 的酶量。

1.2.5 HE 染色 肝脏组织固定 1 周,经过脱水、透明、浸蜡、包埋,制作成石蜡切片后进行 HE 染色。

1.2.6 IKK β /IkBa 信号途径的 Western blot 检测 取出冻存的肝脏组织(50 mg),加入 500 μ l RIPA 裂解液(含 PMSF),匀浆,充分裂解后离心(4 °C, 12000 g, 15 min),取上清液,测定总蛋白浓度,Western blot 常规方法^[7-9],以 GAPDH 为内参,测定各组小鼠肝脏中的目的蛋白水平。所有实验步骤至少重复 3 次。

1.3 统计学处理 使用 GraphPad Prism 9.0 进行统计学分析,正态计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,进行 One-way ANOVA 分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MYDGF 对糖尿病小鼠胰岛素抵抗指数的影响 与对照组比较,DM 组小鼠空腹血糖、胰岛素与胰岛素抵抗指数均显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而 MYDGF 干预明显降低小鼠空腹血糖、胰岛素与胰岛素抵抗指数,与 DM 组相比差异有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。

表 1 MYDGF 对糖尿病小鼠胰岛素抵抗指数的影响

组别	$(\bar{x} \pm s)$		
	FBG /(mmol/L)	胰岛素 /(mU/L)	HOMA-IR
对照组	3.89 \pm 0.64	11.43 \pm 1.46	1.97 \pm 0.39
DM 组	19.46 \pm 1.12 ^①	21.88 \pm 1.58 ^①	18.90 \pm 1.37 ^①
MYDGF 组	6.91 \pm 0.71 ^{①②}	13.29 \pm 1.42 ^②	4.08 \pm 0.65 ^{①②}

注:DM 组,糖尿病组;MYDGF 组,髓源性生长因子干预糖尿病组;FBG,空腹血糖;HOMA-IR,胰岛素抵抗指数;与对照组比较,① $P < 0.05$;与 DM 组比较,② $P < 0.05$ 。

2.2 MYDGF对糖尿病小鼠血清炎性因子浓度的影响 小鼠血清炎性因子浓度如表2所示:与对照组比较,DM组小鼠血清中TNF-α与IL-6浓度均显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而MYDGF干预可以在某种程度上降低血清炎性因子的浓度,与DM组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 MYDGF对糖尿病小鼠血清炎性因子浓度的影响

	($\bar{x} \pm s; \text{ng/L}$)		
	对照组	DM组	MYDGF组
TNF-α	15.19±0.92	66.39±4.51 ^①	32.17±3.18 ^{①②}
IL-6	7.21±0.85	21.55±3.27 ^①	13.65±0.89 ^{①②}

注:DM组,糖尿病组;MYDGF组,髓源性生长因子干预糖尿病组。TNF-α,肿瘤坏死因子α;IL-6,白细胞介素6;与对照组比较,① $P < 0.05$;与DM组比较,② $P < 0.05$ 。

2.3 MYDGF对糖尿病小鼠肝脏抗氧化酶含量的影响 小鼠肝脏抗氧化酶系如表3所示:与对照组比较,DM组小鼠肝脏SOD、GSH-Px与Catalase酶含量均显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而MYDGF干预能不同程度地升高糖尿病小鼠肝脏抗氧化酶的含量,与DM组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表3 MYDGF对糖尿病小鼠肝脏抗氧化酶含量的影响

	($\bar{x} \pm s; \text{U/mg}$)		
	对照组	DM组	MYDGF组
SOD	308.30±15.31	198.32±19.29 ^①	297.54±20.43 ^②
GSH-Px	0.71±0.07	0.19±0.04 ^①	0.65±0.05 ^②
Catalase	201.55±20.31	134.69±18.81 ^①	220.34±19.82 ^②

注:DM组,糖尿病组;MYDGF组,髓源性生长因子干预糖尿病组。SOD,超氧化物歧化酶;GSH-Px,谷胱甘肽过氧化物酶;Catalase,过氧化氢酶;与对照组比较,① $P < 0.05$;与DM组比较,② $P < 0.05$ 。

2.4 MYDGF对糖尿病小鼠肝理解剖结构的影响 HE染色结果如图1所示:对照组小鼠肝脏细胞排列整齐、质核结构清晰,极少炎性细胞浸润;DM组肝脏大量炎性细胞浸润,肝细胞排列紊乱、脂肪变性;而MYDGF干预减轻肝细胞脂肪变性,减少肝脏炎性细胞浸润。

2.5 MYDGF对肝脏IKKβ/IκBα信号通路的影响

Western blot结果如图2所示,与对照组比较,DM组肝细胞IKKβ[p-IKKβ: IKKβ, (1.39±0.11) vs. (1.00±0.09)]和IκBα[p-IκBα: IκBα, (1.44±0.06) vs. (1.00±0.08)]磷酸化水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而MYDGF干预显著降低

IKKβ[p-IKKβ: IKKβ, (0.97±0.10) vs. (1.39±0.11)]和IκBα[p-IκBα: IκBα, (0.93±0.07) vs. (1.44±0.06)]的磷酸化水平。以上实验结果说明,IKKβ/IκBα信号通路至少部分介导了MYDGF缓解糖尿病小鼠肝脏炎性反应的作用。

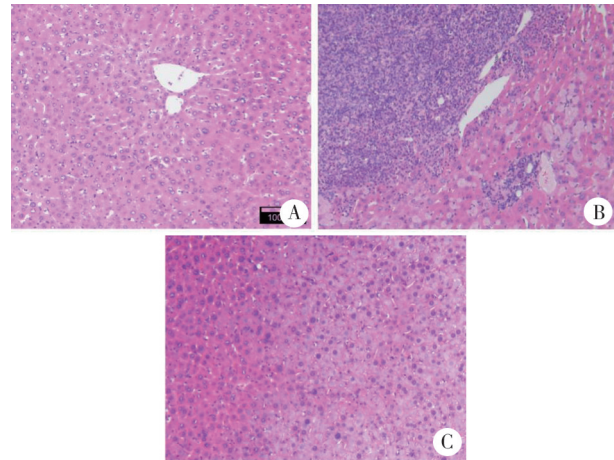


图1 MYDGF对糖尿病小鼠肝理解剖结构的影响 (HE染色,×200)

A. 对照组;B. DM组,糖尿病组;C. MYDGF组,髓源性生长因子干预糖尿病组。

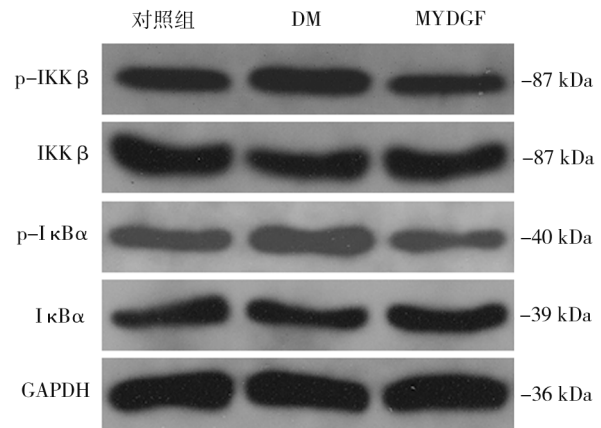


图2 MYDGF对糖尿病小鼠肝脏IKKβ/IκBα信号通路的影响 DM组,糖尿病组;MYDGF组,髓源性生长因子干预糖尿病组。

3 讨论

炎症反应在非酒精性脂肪肝病的发生、发展过程中发挥着重要作用^[10, 11],炎症反应促进肝脏脂质合成,加速非酒精性脂肪肝病的恶化^[12],而抑制炎症反应可有效延缓非酒精性脂肪肝病的进展^[13]。因此,抗炎治疗越来越受到重视。本研究发现,无论全身整体炎症标志物TNF-α与IL-6,还是肝脏局部

炎性细胞浸润在糖尿病状态下都明显加重,而 MYDGF 干预缓解全身与局部的炎症反应。

对于炎症相关信号通路,本研究探究了经典的 NF- κ B 信号途径。当炎症因子与细胞受体结合后可引起后者构型发生改变,进而磷酸化激活 I κ B α 激酶 IKK,可使 I κ B α 磷酸化并进一步被蛋白酶体识别降解。于是 NF- κ B 得以从胞质中的 NF- κ B/I κ B α 复合体中释放出来并活化^[14]、暴露核定位域,迅速进行核转位,NF- κ B 入核后即启动炎症基因的转录表达。本研究探究了 NF- κ B 信号的上游途径 IKK/I κ B α 通路,结果发现高糖状态磷酸化激活 IKK/I κ B α 信号通路,而 MYDGF 干预抑制 IKK/I κ B α 信号通路,从而间接证明了 MYDGF 干预抑制糖尿病小鼠肝脏 NF- κ B 炎症信号。肝脏 NF- κ B 炎症信号途径介导合成 NO, TNF- α 和 IL-6 等炎症因子,级联放大的炎症信号可导致产生或者加重胰岛素抵抗^[15]。本研究表明,MYDGF 干预抑制糖尿病小鼠炎症反应并缓解胰岛素抵抗。最近有研究发现,蛋白激酶 PKC θ 与肝细胞 IKK β 磷酸化密切相关^[7], MYDGF 对糖尿病小鼠肝脏 PKC θ 蛋白的调节作用值得深入研究。

与炎症反应一样,氧化应激是非酒精性脂肪肝病发生、发展的另一重要病理基础^[16-18]。而炎症反应与氧化应激之间存在密切关系,炎症反应可导致肝脏抗氧化酶 SOD、GSH-Px 和 Catalase 酶含量降低,而氧化应激会进一步加重炎症反应^[19]。本研究发现,MYDGF 干预升高糖尿病小鼠肝脏抗氧化酶 SOD、GSH-Px 和 Catalase 酶含量,降低的肝脏氧化应激可能有助于间接缓解炎症反应。

MYDGF 缓解肝脏炎症反应及胰岛素抵抗,此作用可能与抑制肝脏 IKK/I κ B α 信号通路有关。骨髓作为造血器官亦能通过内分泌 MYDGF 调节肝脏糖脂代谢,MYDGF 有望成为治疗非酒精性脂肪肝病、糖尿病等疾病的潜在靶点。

【参考文献】

[1] Musso G, Gambino R, Cassader M. Cholesterol metabolism and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Prog Lipid Res*, 2013,52(1):175-191.
 [2] 夏文秀,吴方丽,侯颖,等. 大麻二酚缓解高脂饮食老龄小鼠肝脏脂肪变性的实验研究[J]. *武警医学*, 2022,33(7):564-568.
 [3] Lassailly G, Caiazzo R, Pattou F, *et al.* Perspectives on treatment for nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Gastro-*

enterology, 2016,150(8):1835-1848.
 [4] Korf-Klingebiel M, Reboll M R, Klede S, *et al.* Myeloid-derived growth factor (C19orf10) mediates cardiac repair following myocardial infarction [J]. *Nat Med*, 2015,21(2):140-149.
 [5] Wang L, Li Y, Guo B, *et al.* Myeloid-derived growth factor promotes intestinal glucagon-like peptide-1 production in male mice with type 2 diabetes [J]. *Endocrinology*, 2020,161(2):bqaa003.
 [6] 杨文朋,马雨聪,张佳佳,等. 神经调节蛋白 1 对 2 型糖尿病小鼠骨髓间充质干细胞成骨分化的影响[J]. *北京口腔医学*, 2022,30(2):107-110.
 [7] Ding Y, Xu X, Meng B, *et al.* Myeloid-derived growth factor alleviates non-alcoholic fatty liver disease alleviates in a manner involving IKK β /NF- κ B signaling [J]. *Cell Death Dis*, 2023,14(6):376.
 [8] 赵喜强,逯文华,尚利强,等. 髓源性生长因子对高糖环境 BMSCs 成骨分化的影响及其机制[J]. *武警医学*, 2023,34(6):507-510.
 [9] 苏静华,吴方丽,焦婷,等. 神经调节蛋白 4 对 2 型糖尿病大鼠心肌细胞凋亡的影响[J]. *武警医学*, 2023,34(7):557-561.
 [10] van der Windt D J, Sud V, Zhang H, *et al.* Neutrophil extracellular traps promote inflammation and development of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Hepatology*, 2018,68(4):1347-1360.
 [11] Baeck C, Wehr A, Karlmark K R, *et al.* Pharmacological inhibition of the chemokine CCL2 (MCP-1) diminishes liver macrophage infiltration and steatohepatitis in chronic hepatic injury [J]. *Gut*, 2012,61(3):416-426.
 [12] Cai Y, Li H, Liu M, *et al.* Disruption of adenosine 2A receptor exacerbates NAFLD through increasing inflammatory responses and SREBP1c activity [J]. *Hepatology*, 2018,68(1):48-61.
 [13] Ben-Shlomo S, Zvibel I, Shnell M, *et al.* Glucagon-like peptide-1 reduces hepatic lipogenesis via activation of AMP-activated protein kinase [J]. *J Hepatol*, 2011,54(6):1214-1223.
 [14] Liu Z, Mar K B, Hanners N W, *et al.* A NIK-SIX signalling axis controls inflammation by targeted silencing of non-canonical NF- κ B [J]. *Nature*, 2019,568(7751):249-253.
 [15] 徐雪飞,王恩力,杨田野,等. 基于肠黏膜屏障及 TLR4/NF- κ B/NLRP3 信号通路探讨变和饮改善 P-COS-IR 小鼠炎症反应的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021,27(17):90-98.

综上所述,腹腔镜手术治疗左半结肠癌患者较开腹手术效果显著,可减少术中出血量,缩短术后肠鸣音恢复时间和住院时间,减少炎症因子的水平和降低术后并发症的发生率,有利于患者术后的康复。

【参考文献】

- [1] 钟石发. 腹腔镜乙状结肠癌根治术中保留 SRA 的 D3 淋巴结清扫的疗效与安全性评估[J]. 基层医学论坛, 2023, 27(14): 142-144.
- [2] 王志强, 郭治源, 穆向明. 腹腔镜乙状结肠癌根治术的研究进展[J]. 中华腔镜外科杂志(电子版), 2020, 13(6): 381-384.
- [3] 达布西力特, 郑皓, 韩承新. 左半结肠癌合并急性肠梗阻减压后腹腔镜辅助 I 期切除吻合术效果[J]. 武警医学, 2023, 34(1): 10-13.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020版)[J]. 中华消化外科杂志, 2020, 19(6): 563-588.
- [5] 谢丽霞, 柴小青, 疏树华, 等. 羟考酮用于术后患者自控静脉镇痛对老年结肠癌患者术后疼痛和胃肠功能的影响[J]. 麻醉安全与质控, 2018, 2(6): 317-320.
- [6] 中国胃肠肿瘤外科联盟, 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 中国胃肠肿瘤外科术后并发症诊断登记规范专家共识(2018版)[J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38(6): 589-595.
- [7] 阎立凯. 11例乙状结肠直肠癌术后吻合口瘘的临床分析与处理[J]. 河南大学学报(医学版), 2011, 30(3): 211-212.
- [8] 赵世栋, 叶颖江, 申占龙. 腹腔镜结直肠癌手术中出血原因及对策[J]. 中国实用外科杂志, 2022, 42(11): 1305-1307+1311.
- [9] 韩子昊. 结肠癌根治术后早期肠梗阻危险因素分析[D]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [10] 成秉禄, 王殿枫, 孙志军, 等. 结肠癌术后切口感染的危险因素分析[J]. 腹腔镜外科杂志, 2018, 23(11): 841-843, 860.
- [11] Hui C, Baclay R, Liu K, *et al.* Rectosigmoid cancer-rectal cancer or sigmoid cancer? [J]. *Am J Clin Oncol*, 2022, 45(8): 333-337.
- [12] 王志强, 穆向明. 腹腔镜与开腹手术治疗乙状结肠癌的效果及安全性分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2020, 41(20): 2523-2525.
- [13] 郭斌. 腹腔镜与开腹手术治疗乙状结肠癌临床对比分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(22): 95-96.
- [14] Chen Z Z, Xu S Z, Ding Z J, *et al.* Comparison between laparoscopic-assisted natural orifice specimen extraction surgery and conventional laparoscopic surgery for left colorectal cancer: a randomized controlled study with 3-year follow-up results [J]. *Zhonghua Wei Chang*, 2022, 25(7): 604-611.
- [15] Liu C, Chu D, Kalantar Z K, *et al.* Cytokines: from clinical significance to quantification [J]. *Adv Sci*, 2021, 8(15): e2004433.
- [16] 龙鼎, 喻莉, 吴晓灵. 全身炎症反应综合征患者血浆 D-二聚体与细胞因子动态变化的研究[C]/中华医学会, 中华医学会重症医学分会. 中华医学会第五次全国重症医学大会论文汇编, 2011: 571.
- [17] 罗浪, 王进, 曹赛红, 等. PCT、CRP、NEU%及WBC在血流感染早期诊断中的应用研究[J/OL]. 检验医学与临床, 1-4[2023-12-07] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20231124.1540.008.html>.
- [18] 古丽娜尔·哈布赛提. 探讨血清降钙素原与白细胞及中性粒细胞对细菌性感染的诊断价值[J]. 中国农村卫生, 2016, 1(14): 13.
- [19] Zhang Y, Liu C, Nistala K R, *et al.* Open versus laparoscopic Hartmann's procedure: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2022, 37(12): 2421-2430.
- [20] 严铁寰. 腹腔镜手术治疗结肠癌的效果及对患者肠道微生态、血清 CA125、CEA、CA199 水平的影响[J]. 中国医学创新, 2022, 19(7): 85-89.
- (2023-06-10 收稿 2023-12-20 修回)
(责任编辑 郭青)
- (上接 204 页)
- [16] Mokgalaboni K, Ntamo Y, Ziqubu K, *et al.* Curcumin supplementation improves biomarkers of oxidative stress and inflammation in conditions of obesity, type 2 diabetes and NAFLD: updating the status of clinical evidence [J]. *Food Funct*, 2021, 12(24): 12235-12249.
- [17] Li J, Wang T, Liu P, *et al.* Hesperetin ameliorates hepatic oxidative stress and inflammation via the PI3K/AKT-Nrf2-ARE pathway in oleic acid-induced HepG2 cells and a rat model of high-fat diet-induced NAFLD [J]. *Food Funct*, 2021, 12(9): 3898-3918.
- [18] Farzanegi P, Dana A, Ebrahimipour Z, *et al.* Mechanisms of beneficial effects of exercise training on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): Roles of oxidative stress and inflammation [J]. *Eur J Sport Sci*, 2019, 19(7): 994-1003.
- [19] Wronka M, Krzeminska J, Młynarska E, *et al.* The influence of lifestyle and treatment on oxidative stress and inflammation in diabetes [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 15743.
- (2023-10-16 收稿 2023-12-12 修回)
(责任编辑 李云霞)