

脂肪组织巨噬细胞极化调控的研究进展

王朝阳¹, 苏利平², 谷建衡³, 武炯呈³, 贾红梅², 周静⁴

(1. 内蒙古医科大学附属医院 胃肠外科, 内蒙古 呼和浩特 010050; 2. 内蒙古医科大学基础医学院 机能实验室;
3. 内蒙古医科大学 第一临床学院; 4. 内蒙古医科大学基础医学院 药理学教研室)

摘要: 脂肪组织巨噬细胞(ATM)向M1型极化是肥胖时脂肪组织炎症反应和胰岛素抵抗发生的关键因素。肥胖时脂肪组织高脂质的微环境活化巨噬细胞, 激活Akt/PKB和JNK等信号通路导致ATM极化。巨噬细胞的靶向治疗、降糖药物、饮食和生活方式的改变及减重手术等干预方法均能调控巨噬细胞极化, 减轻脂肪组织炎症和胰岛素抵抗。因此, ATM可能成为治疗T2DM的靶点。本文就ATM极化调控的研究进展进行综述。

关键词: 脂肪组织巨噬细胞; 胰岛素抵抗; 糖尿病

中图分类号: R392.32

文献标识码: A

文章编号: 2095-512X(2022)01-0097-05

PROGRESS ON THE REGULATING POLARIZATION OF ADIPOSE TISSUE MACROPHAGES

WANG Zhaoyang, SU Liping, GU Jianheng, et al

(*Gastrointestinal Surgery, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050 China*)

Abstract: The polarization of adipose tissue macrophages (ATM) to M1 type is the key factor of adipose tissue inflammatory response and insulin resistance in obesity. In obesity, the high lipid microenvironment of adipose tissue activates macrophages and activates Akt/PKB and JNK signaling pathways, resulting in ATM polarization. Targeted therapy of macrophages, hypoglycemic drugs, changes in diet and lifestyle and weight loss surgery can regulate macrophage polarization and reduce adipose tissue inflammation and insulin resistance. Therefore, T2DM may be the target of ATM therapy. This paper briefly summarizes the research progress of ATM polarization regulation.

Key words: adipose tissue macrophages; insulin resistance; diabetes

肥胖和2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是全球性的健康问题, 几乎80%的T2DM患者伴有超重或肥胖。现已证实肥胖除了表现为脂肪组织的代谢紊乱外还具有慢性低度系统性炎症属性, 脂肪组织巨噬细胞(adipose tissue macrophage, ATM)是肥胖时脂肪组织发生炎症反应的关键因素^[1]。肥胖时脂肪组织微环境的改变激活了炎症相关的信号转导通路, 诱导巨噬细胞极化, 最终导致包括胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和T2DM在内的代谢紊乱。在过去的20年里, 炎症在增加IR风险方面的重要作

用已经得到越来越多的认识, 炎症可能是引起代谢障碍的决定性因素^[2]。减弱炎症反应具有代谢保护作用, 可以减缓IR和T2DM的发展。因此, ATM可能作为改善IR、治疗T2DM的靶点。

1 ATM的功能及表型

脂肪细胞中营养物质的代谢活动与免疫系统的防御作用密切相关。过多的能量会引起细胞内氧化还原电位和氧化应激的变化, 并引起肝细胞、

收稿日期: 2021-10-18; 修回日期: 2021-11-23

基金项目: 内蒙古医科大学附属医院“启蒙计划”项目(FYQMJH2020003); 内蒙古医科大学英才教育项目(20200017); 内蒙古医科大学实验室开放基金项目(2020N22); 内蒙古医科大学大学生创新课题(202010132052)

作者简介: 王朝阳(1975-), 男, 内蒙古医科大学附属医院胃肠外科主任医师。

通讯作者: 周静, 教授, E-mail: 591716788@qq.com 内蒙古医科大学基础医学院药理学教研室, 010059

脂肪细胞和下丘脑神经元的内质网应激^[3]。这种慢性低程度的组织应激与生理适应性免疫反应有关,可以促进脂肪组织招募巨噬细胞,这是代谢活动和炎症反应相互作用的中心环节。脂肪组织慢性低度炎症导致IR,使新陈代谢健康的肥胖转变为代谢症候群,表现为包括TNF- α 在内的血清炎症细胞因子水平升高和巨噬细胞浸润到脂肪组织的慢性全身炎症综合征^[4]。因此,巨噬细胞是代谢症候群、IR和T2DM等肥胖相关慢性疾病的共同发病中心。

巨噬细胞可极化为两种互斥激活状态:经典活化型巨噬细胞(classically activated macrophage, M1)和选择活化型巨噬细胞(alternatively activated macrophage, M2)。M1型巨噬细胞可被脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和 γ 干扰素激活,具有高度促炎作用,分泌的炎症因子包括TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-12、IL-23等,主要发挥宿主免疫功能。M2型巨噬细胞被IL-4和IL-13等细胞因子激活,分泌IL-10等抗炎因子,其功能是促进组织修复、抑制M1型巨噬细胞、下调免疫反应等^[1,5,6]。脂肪组织中M1型和M2型巨噬细胞所占比例是一个动态的调节过程。正常情况下,ATM主要是M2型。随着肥胖的发展,极化状态从M2抗炎型逐渐转变为M1促炎型。M1型巨噬细胞的能量来源依赖糖酵解,而M2型依赖氧化磷酸化,这与不同状态巨噬细胞的功能相一致^[7]。M1型巨噬细胞需要快速的能量来发挥短期的杀菌作用,而M2型巨噬细胞则需要更长期的能量代谢来源。因此,巨噬细胞的活化状态取决于脂肪组织的代谢活动。慢性营养过剩驱动脂肪细胞肥大,脂肪组织生长速度超过血管生成速度,缺氧微环境激活缺氧诱导因子-1,增加糖酵解过程促进向M1型极化,并导致IR^[8]。由于M1型巨噬细胞依赖于糖酵解,抑制糖酵解会降低其活性。糖酵解抑制剂2-脱氧葡萄糖可以减少脂肪细胞对TNF- α 或LPS的释放,再次证明了代谢和炎症之间的联系^[9]。

2 肥胖导致ATM极化的信号通路

肥胖时脂肪组织中丰富的游离脂肪酸或脂解产物形成了一个营养/基质丰富的微环境,巨噬细胞可被富含TG的棕榈酸酯或VLDL激活,提高细胞内神经酰胺的水平,神经酰胺激活蛋白磷酸酶2A(protein phosphatase 2A, PP2A)去磷酸化Akt/PKB信号通路,损害Ins信号导致IR^[10]。饱和脂肪酸激活巨噬细胞表面TLR4(toll-like receptors 4, TLR4),

TLR4为LPS的受体,可活化下游NF- κ B通路。肥胖时,巨噬细胞内IKKs(I kappa kinases, IKKs)活化,通过磷酸化和泛素化降解I κ B,解除I κ B对NF- κ B的抑制,也能激活NF- κ B信号通路,促进炎症因子表达,介导ATM向M1型极化。肥胖患者ATM数量增多,TLR4 mRNA的转录水平明显高于正常人,高脂喂养敲除TLR4基因的小鼠仍能保持胰岛素敏感性,并且脂肪组织中炎症因子含量下降。因此,TLR4受体的激活可能与脂肪组织中巨噬细胞向M1型极化和巨噬细胞的浸润有关。NF- κ B的活化是受IKKs调节。高脂饮食喂养的HLL小鼠,IKKs的表达显著上调且ATM呈现为M1型。而IKKs基因敲除鼠给予高脂饮食,其体质量和脂肪重量的增加比野生型小鼠明显减缓。抑制NF- κ B信号通路则能改善胰岛素敏感性,促进巨噬细胞分泌释放IL-10等抗炎因子^[11,12]。除此之外,c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号通路是肥胖相关代谢反应中的重要通路。JNK mRNA转录和蛋白表达水平提高也促进ATM向M1型极化。在高脂饮食喂养的条件下JNK-1基因敲除的小鼠体质量不受影响,却能减少ATM浸润,改善IR,抑制ATM向M1型极化^[13]。这些导致ATM极化的信号通路在肥胖诱导的慢性炎症以及代谢异常中发挥着重要作用,可能成为治疗肥胖相关的IR和T2DM的药物靶点。

3 调控巨噬细胞极化的治疗方式

3.1 靶向干预措施

目前,巨噬细胞的靶向治疗策略主要是利用巨噬细胞表达f4/80、cd11b和cd68标记物,设计能与其特异性识别的包裹治疗药物的化合物,经吞噬作用直接进入巨噬细胞,通过促进凋亡、抑制增殖、基因沉默、影响炎症信号转导途径等来改变巨噬细胞的数量及表型^[14]。其中最具有前景的方法是通过RNA干扰技术减少M1型炎症基因的表达,改变巨噬细胞极化的状态。潜在的靶点包括细胞因子(TNF- α 、IL-6、IL-1)、趋化因子(CCL2、CCL3、CCL5)以及炎症信号转导介质(NF- κ B),通过抑制向M1型极化、减少炎症细胞因子的产生或提高脂联素、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptors- γ , PPAR- γ)及细胞因子(IL-4、IL-13、IL-33)的表达,增加M2抗炎型的功能,靶向特定调节巨噬细胞亚群的数量和活

性^[15]。药物传递方式包括微纳米粒子、脂质体、寡肽复合物等。如通过c型凝集素家族的受体,开发针对巨噬细胞的纳米颗粒。纳米载体也可输送地塞米松等抗炎药物至ATM,注射入肥胖小鼠体内,使促炎症基因TNF- α 、IL-6和CCL2表达明显降低^[16]。因此,ATM可以作为潜在的靶点治疗T2DM等代谢性疾病。靶向治疗的目标特异性强,能最大限度地减少毒性和靶外效应,但还不能逆转ATM的数量增加和减轻全身性炎症。而且脂肪组织的炎症反应是健康的脂肪组织扩张和过滤肠源性毒素所必需的,使用抗炎疗法改变脂肪组织功能仍需谨慎。尽管如此,由于巨噬细胞与邻近实质细胞的相互作用具有旁分泌属性,特异性修饰ATM还是一种可行的方法。减少ATM炎症仍然是治疗肥胖导致IR和T2DM的一个有希望的途径。

3.2 药物调节ATM极化

经典的抗糖尿病药可以通过直接调节免疫反应表现出抗炎潜力。PPAR是调节脂肪细胞基因表达和功能的转录因子,其中PPAR- γ 控制着脂肪酸代谢,能促进原代人类单核细胞分化为M2表型。巨噬细胞特异性缺失PPAR- γ 则M2型巨噬细胞的活化受抑制,降低肝脏和肌肉组织中与氧化磷酸化相关基因的表达,而降低组织的胰岛素敏感性。噻唑烷二酮类药物(TZD)是PPAR- γ 激动剂,罗格列酮和地塞米松联合应用抑制小鼠附睾脂肪组织中ATM的聚集。吡格列酮能降低巨噬细胞趋化因子活性,减少ATM的含量,并提高胰岛素敏感性^[17]。AMPK磷酸化激活后能激活人类巨噬细胞中与脂肪酸氧化有关的基因,增加NAD-依赖性去乙酰化酶SIRT1活性,抑制LPS或FFA诱导的NF- κ B活化。接受AMPK基因缺失小鼠骨髓移植的野生型小鼠,给予饱和脂肪酸棕榈酸HFD饮食会导致巨噬细胞向M1型极化,增加TNF- α 和IL-6的分泌。AMPK激活剂二甲双胍能显著减弱单核细胞向巨噬细胞的分化,抑制载脂蛋白ApoE基因敲除小鼠的动脉斑块的形成。二甲双胍能降低糖尿病小鼠的NO、前列腺素和促炎细胞因子(IL-1、IL-6和TNF- α)的产生,增加IL-4和IL-10抗炎细胞因子的合成。在HFD诱导的肥胖动物模型中,二甲双胍治疗后TNF- α 水平下调,Tregs数量增加,与脂肪组织、肌肉和肝组织学的改善平行。AMPK激动剂还包括TZD、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)激动剂、二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂、水杨酸盐、白藜芦醇和脂联素等。磺酰脲类药物在体外和人体研究中均有抗炎

作用,格列本脲能抑制心脏巨噬细胞的浸润和LPS诱导的IL-1和TNF- α 的分泌^[18]。胰岛素对T2DM患者炎症反应影响的临床研究结果相互矛盾。在一些临床试验中,注射胰岛素可降低糖尿病患者血清C反应蛋白、IL-6水平,比二甲双胍更有效。而另一些临床研究发现,在使用胰岛素后体质量增加的个体,ATM的浸润增加,随后促炎细胞因子的表达也增加^[3]。总之,大部分的降糖药物具有免疫调节作用,能减少外周组织和胰岛的炎症浸润,减少促炎介质的合成。但这种免疫调节作用是由于其对血糖、血脂水平和体质量的影响,还是由于其他机制的激活还有待进一步研究。

3.3 饮食和生活方式的改变影响巨噬细胞和炎症

耐力运动对骨骼肌和脂肪组织具有全面的抗炎作用,调节ATM的极化趋向M2表型,增强巨噬细胞内AMPK活性,增加脂肪酸氧化,降低IR。每周两次的有氧训练持续6个月,即使没有减轻体质量的情况下也能显著降低细胞间黏附分子P-selectin和ICAM-1的水平^[18]。近年来,膳食中蛋白质、脂肪含量和总热量对炎症的影响已有广泛研究。高饱和脂肪高碳水化合物膳食与富含纤维和水果等低热量膳食相比,能增加血清单核细胞TLR4蛋白的表达,提高FFA和内毒素水平。膳食中加入橙汁,可以防止外周单核细胞诱导的活性氧产生,增加人基质金属蛋白酶-9(MMP-9)mRNA和细胞因子信号传导抑制因子-3(SOCS-3)蛋白水平,这与其抗氧化和抗炎保护作用相一致。膳食中添加可溶性纤维可以降低高血糖,减少可溶性DPP4的升高,增加胰岛素分泌,降低LPS和氧化及炎症应激。膳食中各营养素占比影响炎症和脂肪细胞功能。低热量高脂肪低碳水化合物饮食与低热量低脂肪高碳水化合物饮食相比,体质量降低相似,但是C反应蛋白降低,脂联素水平升高。总热量的含量和饮食干预的时间也会影响脂肪组织的炎症。经过28d的低热量饮食,皮下脂肪组织分泌的CCL2和IL-6明显增加,与脂肪组织炎症增加相一致^[19,20]。这些研究表明,通过增加运动、改变能量摄入或改变饮食营养素比例等干预措施能增加能量消耗、影响脂肪组织炎症反应。然而,这些生活方式干预的广泛采用和长期维持存在困难。减重手术已被证明比生活方式干预更能持续减肥。

3.4 减重手术可以促进ATM中的有益改变

减重手术对脂肪组织炎症反应的影响是复杂的。在一项针对肥胖T2DM患者的生活方式干预

与 Roux-en-Y 胃旁路术 (roux-en-Y gastric bypass, RYGB) 的随机实验研究中, 两组患者体质量减轻 7% 后皮下脂肪组织炎症增加, 这表明减少脂肪组织炎症并不是 RYGB 发挥抗糖尿病作用的机制^[18]。但是 RYGB 术后 13 d 内实现减重 7%, 而生活方式干预组需要 277 d, 这可能是两种不同干预方式持续时间的差异造成的^[21]。而另一项胃旁路术研究结果显示, 术后 3 个月, 皮下脂肪组织中巨噬细胞向 M2 型转变, 并改善了葡萄糖稳态。尽管腹部内脏脂肪会对代谢产生不利影响, 但是在 RYGB 基础上增加网膜切除术并不能改善胰岛素敏感性或者降低心血管病的风险, 因此对于肥胖患者并不被考虑行网膜切除术^[22]。减重手术被认为是免疫调节代谢手术, 它会改变脂联素分泌和脂肪组织炎症, 但减重手术对脂肪炎症的长期影响是什么, 减轻炎症对 T2DM 缓解的重要性还需进一步评估。

4 小结

脂肪组织炎症在 IR 和 T2DM 的发生发展中起着重要作用, 病理性肥胖导致脂肪细胞肥大和缺氧, 增加巨噬细胞的浸润, 促使 ATM 向 M1 型极化, 导致炎症细胞因子的释放, 进一步引起脂肪细胞功能障碍和 IR。抗炎治疗可能是打破恶性循环的有效方法, 巨噬细胞将成为治疗 T2DM 的独特靶点。降糖药、饮食和生活方式的改变在不同程度上发挥了抗炎作用, 减少巨噬细胞向 M1 型极化, 在预防进行性代谢功能障碍方面是有效的, 但其治疗效果还不理想, 降糖药的免疫调节的机制尚不清楚。特异性的药物靶向干预为临床防治 T2DM 提供了新手段。巨噬细胞作为治疗靶点时, 需要关注目标巨噬细胞的表型和疾病与炎症的相关性, 靶向调控巨噬细胞对于代谢性疾病的治疗潜力和可行性方面仍需进一步的研究。减重手术在减轻脂肪组织炎症、缓解 T2DM 方面获得了较好的长期收益, 但还有一些尚未解决的关键问题: 如果脂肪组织内的炎症细胞因子是代谢功能障碍的重要原因, 为什么皮下脂肪抽吸术和内脏网膜切除术并不能改善代谢障碍? 脂肪组织生理功能的维持需要多大程度的炎症反应的参与? 抑制它低于这个阈值水平是有害的吗? 等等。在这些领域的进一步研究可能为炎症状性代谢性疾病的治疗带来新的思路。

参考文献

[1] 郭一帆, 陈佩杰, 肖卫华. 脂肪组织巨噬细胞作为治疗 2 型

糖尿病靶点的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2020; 28(10): 783-787

- [2] Kojta I, Chacińska M, Bachnio ZA. Obesity, bioactive lipids, and adipose tissue inflammation in insulin resistance[J]. *Nutrients*, 2020; 12(5): 1305-1324
- [3] Kuryowicz A, Koniewski K. Anti-inflammatory strategies targeting metaflammation in type 2 diabetes[J]. *Molecules*, 2020; 25(9): 2224-2256
- [4] Charles MH, Mitchelson KA, Marco CE, et al. Regulating metabolic inflammation by nutritional modulation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020; 146(4): 706-720
- [5] Tanaka M. Molecular mechanism of obesity-induced adipose tissue inflammation; the role of Mincle in adipose tissue fibrosis and ectopic lipid accumulation[J]. *Endocr J*, 2020; 67(2): 107-111
- [6] Lee YS, Olefsky J. Chronic tissue inflammation and metabolic disease[J]. *Genes Dev*, 2021; 35(5-6): 307-328
- [7] Li YJ, Yun K, Mu RQ. A review on the biology and properties of adipose tissue macrophages involved in adipose tissue physiological and pathophysiological processes[J]. *Lipids Health Dis*, 2020; 19(2): 164-173
- [8] Park J, Sohn JH, Han SM, et al. Adipocytes are the control tower that manages adipose tissue immunity by regulating lipid metabolism[J]. *Front Immunol*, 2020; 11(6): 1-12
- [9] Ruggiero AD, Chuang CC, Kavanagh K. Adipose tissue macrophage polarization in healthy and unhealthy obesity[J]. *Front Nutr*, 2021; 8(1): 1-14
- [10] Guo CH, Islam R, Zhang SH, et al. Metabolic reprogramming of macrophages and its involvement in inflammatory diseases[J]. *Excli J*, 2021; 20(6): 628-641
- [11] 朱翠松, 杨瑜, 刘明斌, 等. 脂肪组织巨噬细胞在肥胖诱导的炎症和胰岛素抵抗中的作用[J]. *复旦学报(医学版)*, 2019; 46(05): 681-686
- [12] 黄生建, 彭琳, 陆文玲, 等. 肥胖与脂肪组织巨噬细胞的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2016; 16(12): 2355-2358
- [13] Burhans MS, Hagman DK, Kuzma JN, et al. Contribution of adipose tissue inflammation to the development of type 2 diabetes mellitus[J]. *Compr Physiol*, 2018; 9(1): 1-58
- [14] Castegna A, Gissi R, Menga A, et al. Pharmacological targets of metabolism in disease: Opportunities from macrophages[J]. *Pharmacol Ther*, 2020; 2(10): e107521
- [15] Peterson KR, Cottam MA, Kennedy AJ, et al. Macrophage-targeted therapeutics for metabolic disease[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2018; 39(6): 536-546
- [16] Ni Y, Ni L, Zhuge F, et al. Adipose tissue macrophage phenotypes and characteristics: the key to insulin resistance in obesity and metabolic disorders[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2020; 28(2): 225-234
- [17] Das AK, Kalra S, Tiwaskar M, et al. Expert group consensus opinion: role of anti-inflammatory agents in the management of type-2 diabetes (T2D)[J]. *J Assoc Physicians India*, 2019; 67(12): 65-74

(下转第 112 页)

- [4]常青,刘瑞,赵建民.“手足并用”教学在脊柱外科教学中的应用[J].中华医学教育探索杂志,2018;17(11):1142-1145
- [5]李春阳,张元智,刘瑞,等.以“手足并用教学法”为例探讨科学的教學方法[J].高校医学教学研究(电子版),2020;10(3):38-40
- [6]普日布苏荣,王跃文,云超,等.“手足并用教学法”在桡神经和腓总神经损伤教学中的应用[J].内蒙古医科大学学报,2018;40(S1):394-396
- [7]刘亚欧,杨勇,刘瑞,等.肢体形象语言在骨科临床实习教学中的应用[J].中国高等医学教育,2018;264(12):94-95
- [8]张建国,鲁海文,杨军.手足并用教学法与CBL教学法、TBL教学法在冠脉CT影像教学中的效果分析[J].内蒙古医科大学学报,2019;41(S2):123-125
- [9]黄彦.“项目驱动+情景模式+真实案例”整合模式在本科生骨科教学中的应用[J].现代医院,2011;11(02):124-126
- [10]刘亚欧,杨勇,刘瑞.手足并用教学法在骨科临床教学中的应用[J].内蒙古医科大学学报,2018;40(S1):380-382
- [11]张彦芬,赵荣伟.“手足并用教学法”之形象直观化教学在妇产科教学中的应用[J].内蒙古医科大学学报,2018;40(S2):67-69
- [12]漆国栋,彭正刚,王娜,等.近十年骨科教学研究热点的可视化分析[J].医学教育研究与实践,2021;29(04):623-628+641
- [13]王瀚博,刘瑞,赵建民,等.以腰椎滑脱教学为例探讨“手足并用”教学法在骨科教学中的应用[J].高校医学教学研究(电子版),2019;9(06):35-38
- [14]Wang J, Song J, Sa R, et al. How to effectively improve the clinical teaching effect of delivery mechanism[J]. Asian J Surg, 2021;44(1):402-403

(上接第100页)

- [18]Thomas D, Apovian CM. Macrophage functions in lean and obese adipose tissue[J].Metabolism,2017;72(9):120-143
- [19]Guo YJ, Huang ZH, Sang D, et al.The role of nutrition in the prevention and intervention of type 2 diabetes[J].Front Bioeng Biotechnol,2020;8(04):1-15
- [20]Lukas S, Anna, Georg H, et al.A network meta-analysis on the comparative efficacy of different dietary approaches on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Eur J Epidemiol,2018;33(2):157-170
- [21]Burhans MS, Hagman DK, Kuzma JN, et al. Contribution of adipose tissue inflammation to the development of type 2 diabetes mellitus[J].Compr Physiol,2018;9(1):1-58
- [22]Petros K, Prasad GK, Maria JP, et al. Changes in circulating cytokines and adipokines after RYGB in patients with and without type 2 diabetes[J].Obesity (Silver Spring), 2021; 29(3):535-542

(上接第104页)

- [23]Nam GS, Nam KS. Arctigenin attenuates platelet activation and clot retraction by regulation of thromboxane A2 synthesis and cAMP pathway[J].Biomedicine & Pharmacotherapy, 2020; 130(22):123-134
- [24]Hui S, Guan JD, Feng LY, et al. Arctigenin ameliorates inflammation by regulating accumulation and functional activity of MDSCs in endotoxin shock[J]. Inflamm Ation, 2018; 41(6):22-24
- [25]易莎,尹旺春,张晓雪,等.牛蒡子复方制剂对链脲菌素诱导糖尿病模型小鼠免疫功能的影响[J].华中科技大学学报(医学版),2018;47(05):579-582

(上接第108页)

- [20]Xu J, Sun X, Xin QQ, et al. Effect of immunonutrition on colorectal cancer patients undergoing surgery: a meta-analysis[J]. International Journal of Colorectal Disease,2018;33(3):342-335
- [21]江殷,尹茶.乌司他丁与奥曲肽联用对术后炎性肠梗阻患儿血清CRP、IL-6及TNF- α 的影响[J].湖南师范大学学报(医学版),2019;16(05):61-64
- [22]Boivin MA, Ye DM, Kennedy JC, et al. Mechanism of glucocorticoid regulation of the intestinal tight junction barrier[J]. American Journal of Physiology, 2007; 292(2):667-678
- [23]Guo SB, Duan ZJ. Decompression of the small bowel by endoscopic long-tube placement[J]. World Journal of Gastroenterology, 2012; 18(15):55-57
- [24]Jeans.A prospective randomized trial of transnasal ileus tube vs nasogastric tube for adhesive small bowel obstruction[J]. World Journal of Gastroenterology, 2012; 18(16):1968-1974
- [25]孙家琛,陈俊榕,刘亚男,等.肠梗阻导管联合生长抑素治疗老年胃肠道肿瘤术后早期炎性肠梗阻的临床疗效[J].中山大学学报(医学科学版),2020;41(05):741-746
- [26]周红利.经鼻肠梗阻导管治疗妇科术后早期炎性肠梗阻的效果[J].河南医学研究,2019;28(05):866-867