

· 论 著 ·

胰岛素和葡萄糖联合应用对严重烫伤 MODS 大鼠炎性因子水平的影响^{*}

王 锦¹, 胡 添², 王占科^{1△}, 刘 蕊³, 杨前勇¹, 张晓云⁴, 熊圆圆¹

(1. 中国人民解放军第九四医院检验科, 南昌 330002; 2. 南开大学医学院, 天津 300071; 3. 天津市人民医院检验学部 300191; 4. 中国人民解放军第一八四医院检验科, 江西鹰潭 335000)

摘 要:目的 研究胰岛素通过和不通过控制高血糖对严重烫伤多器官功能不全(MODS)大鼠炎性因子水平的影响, 探讨胰岛素体内抗炎作用机制, 为创伤外科使用胰岛素抗炎提供依据。方法 60 只严重烫伤 MODS 大鼠, 随机分为严重烫伤 MODS 大鼠胰岛素治疗高血糖控制组(INS 组, 20 例)、胰岛素和葡萄糖联合治疗高血糖非控制组(INS+GLU 组, 20 例)以及严重烫伤 MODS 大鼠治疗对照组(C 组, 20 例), 测定不同组大鼠伤前和伤后 1、3、5、7 d 空腹血糖、血浆可溶性髓样细胞触发蛋白受体 1(sTREM-1)、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、高迁移率族蛋白 BI(HMGB1)水平, 并进行统计分析。结果 INS 组伤后各时点空腹血糖水平明显低于 C 组, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 而 INS+GLU 组伤后各时点与 C 组相比, 差异无统计学意义($P > 0.05$); INS 组和 INS+GLU 组伤后各时点血浆 sTREM-1、TNF- α 和 HMGB1 水平均明显低于 C 组, 差异有统计学意义($P < 0.01$); INS 组伤后各时点血浆 sTREM-1、TNF- α 和 HMGB1 水平与 INS+GLU 组相比, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 胰岛素可降低严重烫伤 MODS 大鼠炎性反应, 胰岛素体内抗炎作用并不通过控制高血糖发挥作用。

关键词: 烫伤; 多器官功能不全; 胰岛素; 炎症; 血糖

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.05.004 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)05-0607-04

Influence of combination use of insulin and glucose on inflammatory factors level of MODS mice after severe scald^{*}

WANG Jin¹, HU Tian², WANG Zhanke^{1△}, LIU Rui³, YANG Qianqiong¹, ZHANG Xiaoyun⁴, XIONG Yuanyuan¹

(1. Department of Clinical Laboratory, 94 Hospital of PLA, Nanchang, Jiangxi 330002, China; 2. Medical College, Nankai University, Tianjin 300071, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Tianjin Municipal People's Hospital, Tianjin 300191, China; 4. Department of Clinical Laboratory, 184 Hospital of PLA, Yingtan, Jiangxi 335000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the influence of insulin on inflammatory factors levels of multiple organ dysfunction syndrome(MODS) mice after severe scald by means of controlling hyperglycemia or not, and to explore the insulin's mechanism of in vivo anti-inflammation so as to provide a basis for using insulin anti-inflammation in traumatic surgery. **Methods** Sixty MODS mice after severe scald were randomized into the insulin treatment hyperglycemia control group(INS group, $n = 20$), insulin combined glucose treatment hyperglycemia non-controlled group(INS+GLU group, $n = 20$) and treatment control group(group C, $n = 20$). Fasting glucose level, plasma sTREM-1, TNF- α , and HMGB1 levels were detected before scald injury and on 1, 3, 5, 7 d after scald injury. Statistical analysis was performed. **Results** Fasting glucose levels at various time points after injury in the INS group were significantly lower than those in the group C with statistical difference($P < 0.01$), while which at various time points had no statistical difference between the INS+GLU group and group C($P > 0.05$); the levels of plasma sTREM-1, TNF- α , and HMGB1 at various time points after injury in the INS group and INS+GLU group were significantly lower than those in the group C, the difference was statistically significant($P < 0.01$), which at various time points had no statistical difference between the INS group and INS+GLU group($P > 0.05$). **Conclusion** Insulin can decrease the inflammation reaction of MODS mice after severe scald, insulin does not play the in vivo anti-inflammatory action by controlling hyperglycemia.

Key words: scald; MODS; insulin; inflammation; blood glucose

严重创伤、烧伤和大手术后并发感染, 将导致内毒素血症和全身炎症反应综合征, 造成多器官功能不全(MODS)。MODS 晚期多器官功能衰竭是严重创伤住院患者死亡的主要原因^[1-2]。胰岛 β 细胞是机体唯一受血糖水平调节的分泌胰岛素的内分泌细胞, 严重创伤后内毒素血症诱导机体多种炎性因子水平升高, 造成胰岛 β 细胞损伤和功能下降, 胰岛素分泌不足, 机体葡萄糖有效利用下降, 造成高血糖症^[3]。严重创伤后高血糖促进 MODS 发生与发展, MODS 机体胰岛 β 细胞功能不全又加剧高血糖反应^[4-5]。胰岛素是机体唯一有效促进葡萄糖有氧化分解为机体提供能量的重要激素, 有研究报道, 采

用胰岛素严格控制重症监护病房(ICU)危重患者高血糖, 可改善预后和降低病死率; 体外实验也发现胰岛素具有抗炎作用^[6-7]。但由于胰岛素体内实验受胰岛素降低高血糖影响, 胰岛素在体内是直接发挥抗炎作用, 还是通过控制高血糖间接发挥抗炎作用, 国内外较少有直接实验证据。为降低胰岛素体内抗炎作用受控制高血糖的影响, 本研究采用葡萄糖和胰岛素联合使用, 通过增加葡萄糖的用量(实现尽管使用同剂量的胰岛素, 高血糖仍然降不下来的技术路线), 排除了胰岛素控制高血糖对胰岛素抗炎作用的影响。严重皮肤烧(烫)伤是一种严重的创伤, 本研究以Ⅲ度烫伤后腹腔注射内毒素的 MODS 大鼠

^{*} 基金项目: 江西省科学技术支撑课题(2008BA07400)。

作者简介: 王锦, 女, 技师, 主要从事免疫学检验研究。△ 通信作者, E-mail: wangzhanke@sina.com。

作为严重创伤 MODS 动物模型,以血浆可溶性髓样细胞触发蛋白受体-1(sTREM-1)和肿瘤坏死因子(TNF)- α 及高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)分别作为机体早期和晚期炎性反应细胞因子,观察胰岛素通过和不通过控制高血糖对严重创伤后 MODS 机体炎性因子的影响,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 动物模型 60 只健康清洁级 SD 大鼠,体质量(200±15)g,雌雄各半(江西中医药大学实验动物中心)。将 60 只清洁级健康 SD 大鼠,在解放军第九四医院动物实验室清洁级大鼠实验环境下,适应性喂养 3 d[动物实验环境许可证 SYXK(赣)2013-001],伤前 1 d 尾静脉采血,标本作为正常对照组。然后参照文献[8],乙醚麻醉后,背部全部剪毛,将大鼠背部浸入(92.0±2.0)℃水中 20 s,造成 30%体表面积Ⅲ度烫伤(病理切片证实),伤后 2 h 通过腹腔注射内毒素(1.0 mg/mL,5.0 mL/kg)同时腹腔注射生理盐水 3.0 mL 抗休克,伤后 1 d 继发肝功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT)]、肾功能[尿肌酐(CRE)]、心肌酶[肌酸激酶同工酶(CK-MB)]和血糖明显高于伤前 $\bar{x} \pm 2s$ 以上,并持续到伤后 7 d,为 MODS 模型制作成功。将制备成功的严重烫伤 MODS 动物模型,按照随机数字表法随机分为胰岛素治疗高血糖控制组(INS 组,20 例),胰岛素和葡萄糖联合治疗高血糖非控制组(INS+GLU 组,20 例)以及治疗对照组(C 组,20 例)。

1.2 仪器与试剂 长效甘精胰岛素注射液[赛诺菲(北京)制药有限公司,批号 20160032],内毒素(美国 Sigma-Aldrich 公司),血 sTREM-1、TNF- α 和 HMGB1 测定试剂盒(美国 Sigma-Aldrich 公司),BIO-RAD550 型酶标仪(美国伯乐公司),血糖测定试剂盒(深圳迈瑞生物技术有限公司),AU2700 型全自动生化分析仪(美国贝克曼公司)。

1.3 方法

1.3.1 治疗方案 (1)INS 组:用生理盐水配制终浓度为 0.2 U/mL 的甘精胰岛素治疗液,于大鼠伤后 6 h,按 2.5 U/(kg·d)剂量,腹腔注射甘精胰岛素,每日 1 次连续 7 d,血糖控制在正常水平。(2)INS+GLU 组:用生理盐水配制胰岛素、葡萄糖和氯化钾终浓度分别为 0.2 U/mL、10.0 g/mL 和 0.02 g/mL 的胰岛素和葡萄糖治疗液,于大鼠伤后 6 h,按 2.5 U/(kg·d)、12.5 g/(kg·d)和 0.25 g/(kg·d)剂量腹腔注射

胰岛素、葡萄糖和氯化钾,每日 1 次连续 7 d,血糖维持在高血糖水平。(3)C 组:于大鼠伤后 6 h,只注射同体积生理盐水,每日 1 次连续 7 d。

1.3.2 测定方法 各组大鼠伤前,伤后 1、3、5、7 d 进行尾静脉采血,采血前禁食 8 h,肝素钠抗凝混匀,离心,分离血浆,-80℃超低温保存。各组血标本,统一冻融,严格按照各指标检测试剂盒说明书进行各项指标测定。各组各时点多器官功能指标空腹血糖、ALT、CRE 和 CK-MB 采用酶法在全自动生化分析仪上进行测定。炎性因子指标血浆 sTREM-1、TNF- α 和 HMGB1 采用酶联免疫吸附试验在酶标仪上进行测定。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠不同时点存活数比较 C 组伤后 7 d 存活率为 75%。INS 组、INS+GLU 组存活率分别为 85%、80%,3 组比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1。

2.2 各组大鼠空腹血糖水平比较 C 组伤后各时点空腹血糖水平明显高于伤前,差异均有统计学意义(*P* < 0.01),并持续到伤后 7 d;INS 组伤后各时点血糖均明显低于 C 组,差异均有统计学意义(*P* < 0.01);INS+GLU 组和 C 组伤后各时点血糖水平比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 2。

表 1 各组大鼠不同时点存活数比较(<i>n</i>)						
组别	<i>n</i>	伤前	伤后 1 d	伤后 3 d	伤后 5 d	伤后 7 d
INS 组	20	20	19	18	17	17
INS+GLU 组	20	20	18	16	16	16
C 组	20	20	18	17	16	15

2.3 各组大鼠血浆 sTREM-1、TNF- α 和 HMGB1 水平比较 C 组伤后各时点血浆 sTREM-1、TNF- α 和 HMGB1 水平明显高于伤前,差异均有统计学意义(*P* < 0.01),并持续到伤后 7 d;INS 组和 INS+GLU 组伤后各时点血浆 sTREM-1、TNF- α 和 HMGB1 水平明显低于 C 组,差异均有统计学意义(*P* < 0.01),INS 组和 INS+GLU 组伤后各时点血浆 sTREM-1、TNF- α 和 HMGB1 水平比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 3。

表 2 各组大鼠空腹血糖水平比较($\bar{x} \pm s$,mmol/L)

组别	<i>n</i>	伤前	伤后 1 d	伤后 3 d	伤后 5 d	伤后 7 d
INS 组	20	5.38±0.82	5.96±1.53 [#]	5.77±1.94 [#]	5.48±1.91 [#]	5.01±1.30 [#]
INS+GLU 组	20	4.83±0.97	9.74±1.17	12.32±1.85	9.19±1.94	7.80±1.22
C 组	20	5.27±0.86	8.98±0.84 [*]	11.24±1.90 [*]	9.86±1.83 [*]	8.61±1.25 [*]

注:与 C 组伤前比较,^{*} *P* < 0.01;与 C 组同时点比较,[#] *P* < 0.01。

表 3 各组大鼠血浆 sTREM-1、TNF- α 和 HMGB1 水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/L)

组别	<i>n</i>	指标	伤前	伤后 1 d	伤后 3 d	伤后 5 d	伤后 7 d
INS 组	20	sTREM-1	15.47±4.18	92.81±15.59 [#]	81.03±15.28 [#]	67.84±12.57 [#]	59.72±17.33 [#]
		TNF- α	26.36±6.77	165.96±24.89 [#]	251.88±26.82 [#]	112.50±27.74 [#]	83.20±15.44 [#]
		HMGB1	11.63±7.68	29.87±9.54 [#]	46.46±11.35 [#]	55.33±11.91 [#]	53.26±10.00 [#]
INS+GLU 组	20	sTREM-1	14.54±3.65	87.31±14.30 [#]	78.46±13.11 [#]	54.60±12.04 [#]	45.50±17.27 [#]
		TNF- α	25.32±6.20	168.55±29.10 [#]	248.48±30.36 [#]	108.22±28.41 [#]	77.31±26.06 [#]
		HMGB1	12.19±6.05	30.43±11.67 [#]	45.46±12.66 [#]	47.60±13.72 [#]	46.98±13.90 [#]
C 组	20	sTREM-1	15.78±3.86	149.30±20.75 [*]	132.31±32.65 [*]	88.43±19.86 [*]	65.78±24.86 [*]

续表 3 各组大鼠血浆 sTREM-1、TNF-α 和 HMGB1 水平比较(̄x±s,ng/L)

组别	n	指标	伤前	伤后 1 d	伤后 3 d	伤后 5 d	伤后 7 d
		TNF-α	28.62±7.24	360.12±28.80*	434.36±32.23*	231.17±22.90*	132.51±17.06*
		HMGB1	11.71±7.12	47.45±10.55*	64.54±11.02*	87.36±12.60*	78.33±12.45*

注:与 C 组伤前比较,*P<0.01;与 C 组同时点比较,#P<0.01。

3 讨 论

严重创伤后葡萄糖得不到有效利用,血糖去路障碍,导致血糖升高,利于细菌繁殖,造成内毒素血症,促进 MODS 发生与发展和胰岛 β 细胞功能损伤。严重创伤 MODS 患者存在高血糖-感染炎症恶性循环,控制高血糖和控制感染同样重要^[9]。有研究报道,胰岛素通过控制儿科烧伤患者血糖水平可降低感染发生率^[10]。胰岛素体内直接抗炎作用是指胰岛素在体内不依赖控制高血糖发挥抗炎作用,胰岛素体内间接抗炎作用是指胰岛素在体内通过控制高血糖间接发挥抗炎作用,胰岛素体内发挥的是直接抗炎还是间接抗炎,尚缺乏体内直接证据。

胰岛素控制血糖作用可通过输注一定量的葡萄糖进行纠正,同样都是创伤高血糖机体,如果使用胰岛素和没有使用胰岛素,机体炎性因子水平出现变化,可认为胰岛素不通过控制高血糖而直接发挥抗炎作用。为此,本研究以严重创伤后高血糖 MODS 大鼠作为研究对象,设计了 3 个实验组,分别为 INS+GLU 组、INS 组和 C 组。INS+GLU 组和 C 组之间血糖无显著变化,均为高血糖,而 INS 组高血糖得到控制,水平基本控制在伤前正常范围内,说明实验设计达到了预期要求,也就是 INS+GLU 组大鼠胰岛素抗炎效果,不受胰岛素和高血糖的影响。由于在胰岛素作用下,葡萄糖进入细胞内,需要钾离子协助,这是本研究中胰岛素和葡萄糖联合治疗需要添加氯化钾的原因^[11]。

髓样细胞触发蛋白受体 1(TREM-1)是近年来发现的表达在成熟的单个细胞、巨噬细胞和中性粒细胞膜的免疫球蛋白超家族,TREM-1 和 Toll 样受体相互关联,在内毒素或细菌刺激下,诱导机体 TNF-α 等炎性细胞因子持续分泌,促进机体炎性反应的发生与发展^[12]。sTREM-1 是可溶性 TREM-1 的胞外区片段,在感染性疾病中的炎症激发和级联放大效应中,发挥重要作用^[13]。sTREM-1 和 TNF-α 在严重创伤早期迅速升高,HMGB1 在严重创伤晚期仍持续升高,血液中 sTREM-1 和 TNF-α 以及 HMGB1 水平可作为评估严重创伤 MODS 机体炎性反应程度的重要指标。

本研究结果发现,无论胰岛素能不能控制严重创伤后高血糖,都表现出同样的抗炎效果。胰岛素治疗 INS+GLU 组和 C 组大鼠尽管都出现高血糖,但 INS+GLU 组各时点早期升高的炎症指标 sTREM-1 和 TNF-α 以及晚期升高的炎症指标 HMGB1 均明显低于 C 组,提示胰岛素降低严重创伤后 sTREM-1、TNF-α 以及 HMGB1 水平,并不依赖控制高血糖。

有研究报道,胰岛素严格控制高血糖对改善创伤感染的炎症,具有重要意义,胰岛素具有抗炎作用,并与胰岛素通过其膜受体信号转导下调核转录因子-κB(NF-κB)基因表达有关^[14]。本研究结果发现,INS 组可有效降低严重创伤后血浆 sTREM-1、TNF-α 以及 HMGB1 水平。为研究同剂量胰岛素控制和不控制高血糖的抗炎效果是否一致,本研究发现 INS 组降低严重创伤后血浆 sTREM-1、TNF-α 以及 HMGB1 水平与 INS+GLU 组比较,差异无统计学意义(P>0.05),进一步验证胰岛素抗炎效果与使用胰岛素剂量有关,与控制高血糖关系并不密切,胰岛素严格控制高血糖本身并不一定为机体带来益处。

值得注意的是,严重创伤 MODS 大鼠同样剂量胰岛素治疗控制高血糖和不控制高血糖的抗炎效果几乎是一样的,提示维持创伤后高血糖水平并没有影响胰岛素的抗炎效果。严重创伤后出现高血糖并不意味着机体不需要葡萄糖,创伤后高血糖大鼠输注的葡萄糖并没有导致血糖进一步升高,而是维持原来水平,说明输进去的葡萄糖在胰岛素的作用下得到了有效利用,这对机体可能是有益的。

本研究结果提示,严重创伤高血糖本身危害性可能并不大,对机体危害大的可能是导致创伤高血糖的原因,也就是机体葡萄糖得不到有效利用,以及炎性因子对胰岛 β 细胞造成的损伤。胰岛素最大的不良反应是低血糖反应,严重创伤后低血糖休克远比高血糖的危害大,胰岛素和葡萄糖以及氯化钾联合应用,不仅具有抗炎、保护胰岛 β 细胞和改善机体营养作用,还可以最大程度避免低血糖反应^[15]。胰岛素和葡萄糖、钾盐联合抗炎效果优于单纯胰岛素抗炎^[16],通过调节葡萄糖和胰岛素使用比值,可解决胰岛素作为抗炎分子引起的低血糖不良反应。因此,无论对于高血糖、正常血糖还是低血糖的 MODS 患者,均可以使用不同剂量的胰岛素抗炎。

参考文献

[1] 徐建国,潘娅静,赵洁.严重创伤患者 SIRS 评分与 MODS 相关性分析[J].重庆医学,2008,37(24):2759-2760.

[2] 姚咏明,祝筱梅.严重创伤感染及其并发症处理的若干对策[J].中华创伤杂志,2015,31(3):194-196.

[3] Burke SJ, Stadler K, Lu D, et al. IL-1β reciprocally regulates chemokine and insulin secretion in pancreatic β-cells via NF-κB[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2015, 309(8):E715-726.

[4] 程思.创伤后应激性高血糖的诊治进展[J].重庆医学,2012,41(33):3543-3545.

[5] Jeschke MG, Pinto R, Herndon DN, et al. Hypoglycemia is associated with increased postburn morbidity and mortality in pediatric patients[J]. Crit Care Med, 2014, 42(5):1221-1231.

[6] 梁丽枝,陈向军,赵晓春,等.胰岛素强化治疗对严重烧伤延迟复苏高血糖患儿炎性细胞因子水平及预后的影响[J].中华烧伤杂志,2013,29(1):26-28.

[7] 王占科,何凤田,许霖水,等.葡萄糖钾盐体外协同增强胰岛素抗炎作用[J].免疫学杂志,2009,25(2):158-160.

[8] 陈荣剑,王占科,张晓云,等.胰岛素和丙酮酸乙酯联合治疗拮抗严重烫伤后 MODS 大鼠炎症反应和氧化应激的实验研究[J].解放军医药杂志,2015,26(8):45-50.

[9] 陈晓梅.胰岛素强化治疗对脓毒症患者血清非特异性炎性因子表达水平及预后的影响[J].检验医学与临床,2014,11(4):471-472.

[10] Jeschke MG, Kraft R, Emdad F, et al. Glucose control in severely thermally injured pediatric patients: what glucose range should be the target[J]. Ann Surg, (下转第 612 页)

NAFLD 的“二次打击”学说主要由胰岛素抵抗(IR)、脂质代谢紊乱、氧化应激和炎症作用等因素构成。Ni 等^[7]和 Suzuki-Kemuriyama 等^[8]研究认为,机体多因素引起的 IR 是脂质(游离脂肪酸和 TG)在肝细胞过量蓄积的主要诱因,增加机体对内源性损伤因子的敏感性,使肝细胞发生脂肪变性,进而造成 NAFLD 的“第一次打击”;“第二次打击”即被活化的内源性损伤因子通过氧化应激和脂质过氧化反应进一步加剧肝细胞损伤,进而使肝脏发生炎症反应、纤维化或坏死。本研究资料显示,180 例 NAFLD 患者有着较高的 BMI 和血糖水平。患者已出现不同程度高脂血症和高胰岛素血症,并且肝功能指标升高。提示 NAFLD 患者存在不同程度的 IR,甚至肝损伤,与“二次打击”学说描述相符。

胆舒胶囊是一种主要成分为薄荷素油、龙胆草、金钱草和茵陈等中药进行活性提纯而成的中成药制剂^[9]。袁星等^[10]和黄志强等^[11]研究得出,胆舒胶囊对于肝胆郁结、湿热胃滞和慢性结石性胆囊炎等疾病疗效可靠,且无明显不良反应。本研究中,对 NAFLD 患者进行 6 个月的胆舒胶囊治疗,治疗组治疗前后相比较,患者的 BMI、SBP、DBP、腰围、腰臀比、TBIL、TBA、ALT、AST、GGT、FBG、TG、TCH、FFAS 和 FINS 得到明显改善,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗组治疗 6 个月后的 BMI、SBP、腰围、TBIL、TBA、ALT、AST、GGT、FBG、TG、TCH、FFAS 和 FINS 的改善值也较对照组治疗 6 个月后显著,差异均有统计学意义($P<0.05$)。提示胆舒胶囊对 NAFLD 患者的疗效显著,这可能因为胆舒胶囊的药理作用是疏肝利胆、抗炎溶石和理气止痛,可使胆汁流量增加,增加 TBA 的清除率,缓解 TBA 淤积,促进糖脂代谢,从而使肝脏脂质水平降低。此外,胆舒胶囊还能改变胆汁的 pH 值,预防肝细胞线粒体肿胀,防止肝细胞破坏和维持其功能的稳定性,进而起到治疗 NAFLD 的作用。

综上所述,NAFLD 是一种代谢综合征(MS),若机体长期处于失平衡的 MS 下,肝脏将发生不可逆的损伤^[12]。胆舒胶囊以疏肝利胆为主,兼及脾胃,不良反应小且疗效显著,能有效改善患者肝功能,值得临床推广使用。胆舒胶囊在拓展中医药在 NAFLD 治疗的新领域中,提供了有力的证据支持,提高了科学性、客观性。但如何进一步完善和发展中医药在治疗 NAFLD 中的机制,有待进一步的研究。

参考文献

[1] Temple JL, Cordero P, Li J, et al. A guide to Non-Alcoholic fatty liver disease in childhood and adolescence[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(6):947.

(上接第 609 页)

2010, 252(3):521-527.

[11] 汪仕良, 邓诗琳. 烧伤代谢营养学[M]. 石家庄:河北科技出版社, 2009:325-332.

[12] 关云艳, 王倩, 吴海荣, 等. 54 例危重病患者 sTREM-1 与炎症因子表达的相关性及对预后的影响[J]. 重庆医学, 2014, 42(19):2415-2416.

[13] 关云艳, 吴海荣, 王倩. 髓样细胞表达的触发受体-1 研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2010, 33(1):49-52.

[14] 毕艳, 蔡梦茵, 梁华, 等. 早期胰岛素治疗对糖尿病大鼠肝脏核因子-KB 炎症通路的影响[J]. 中华内科杂志, 2009,

[2] Golabi P, Locklear CT, Austin P, et al. Effectiveness of exercise in hepatic fat mobilization in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic review[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(27):6318-6327.

[3] Stachowska E, Ryterska K, Maciejewska D, et al. Nutritional strategies for the individualized treatment of Non-Alcoholic fatty liver disease(NAFLD) based on the Nutrient-Induced insulin output ratio(NIOR)[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(7):E1192.

[4] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)[J]. 现代医药卫生, 2011, 27(5):641-644.

[5] Ravi Kanth VV, Sasikala M, Sharma M, et al. Genetics of non-alcoholic fatty liver disease: From susceptibility and nutrient interactions to management[J]. World J Hepatol, 2016, 8(20):827-837.

[6] Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two “hits”[J]. Gastroenterology, 1998, 114(4):842-845.

[7] Ni Y, Zhuge F, Nagashimada M, et al. Novel action of carotenoids on Non-Alcoholic fatty liver disease: macrophage polarization and liver homeostasis[J]. Nutrients, 2016, 8(7):E391.

[8] Suzuki-Kemuriyama N, Matsuzaka T, Kuba M, et al. Different effects of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on atherogenic High-Fat Diet-Induced Non-Alcoholic fatty liver disease in mice[J]. PLoS One, 2016, 11(6):e0157580.

[9] 顾新, 陈国伟, 郭恒辉. 分析胆舒胶囊治疗慢性结石性胆囊炎的临床疗效和安全性[J]. 新疆医学, 2015, 45(8):1124-1126.

[10] 袁星, 王茹茹, 李欣逸, 等. 胆舒胶囊的体外溶出度研究[J]. 华西药学杂志, 2015, 30(4):459-461.

[11] 黄志强, 丁庆学. 胆舒胶囊联合莫沙必利治疗胆汁反流性胃炎 123 例[J]. 中医临床研究, 2015, 7(10):105-106.

[12] Mehta R, Otgonsuren M, Younoszai Z, et al. Circulating miRNA in patients with non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease[J]. BMJ open gastroenterol, 2016, 3(1):e000096.

(收稿日期:2016-08-16 修回日期:2016-12-18)

48(1):17-22.

[15] 王占科, 雷万生, 柴长春, 等. 极化液对严重烫伤内毒素血症大鼠胰岛 β 细胞功能的影响[J]. 中华创伤杂志, 2006, 22(9):709-711.

[16] Wang Z, Liu L, Hu T, et al. Protective effect of glucose-insulin-potassium(GIK) on intestinal tissues after severe burn in experimental rats[J]. Burns, 2012, 38(6):846-854.

(收稿日期:2016-08-27 修回日期:2016-11-19)