

经肝动脉灌注栓塞微球对比碘化油乳剂治疗 VX2 兔肝癌模型对 VEGF、CTGF 和 HIF α -1 的影响及疗效评估^Δ

樊玉祥^{1*}, 韩婧雅², 马玉萍³, 曾凡业¹, 牟洋⁴, 张洪亮^{1#} (1. 新疆医科大学第四附属医院/新疆维吾尔自治区中医医院肿瘤二科, 乌鲁木齐 830000; 2. 乌鲁木齐国际医院口腔科, 乌鲁木齐 830000; 3. 新疆医科大学第四附属医院/新疆维吾尔自治区中医医院影像中心, 乌鲁木齐 830000; 4. 新疆医科大学第四附属医院/新疆维吾尔自治区中医医院超声科, 乌鲁木齐 830000)

中图分类号 R96 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)07-0791-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.07.007



摘要 目的:观察栓塞微球对比碘化油乳剂经肝动脉灌注化疗栓塞对 VX2 兔肝癌模型血管内皮生长因子(VEGF)、结缔组织生长因子(CTGF)和缺氧诱导因子(HIF) α -1 的影响及疗效。方法:选取 VX2 兔肝癌模型 24 只,使用随机数字表法分为空白对照组、栓塞微球组、碘化油乳剂组,每组 8 只。经肝动脉分别灌注 0.9%氯化钠溶液 1 mL、栓塞微球 0.5 mL+表柔比星溶液 0.5 mL、碘化油乳剂 0.5 mL+奥沙利铂 0.5 mL,观察并比较各组 VX2 兔肝癌模型 VEGF、CTGF 和 HIF α -1 水平及病灶坏死情况。结果:化疗药灌注及栓塞后,各组的 VEGF、CTGF 和 HIF α -1 水平均有不同程度升高。术后 7、14 d,栓塞微球组、碘化油乳剂组的 VEGF、CTGF 和 HIF α -1 水平明显高于空白对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。术后 28 d,栓塞微球组、碘化油乳剂组的 II—IV 级病灶坏死率高于空白对照组。栓塞微球组与碘化油乳剂组病灶坏死率的差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:经肝动脉栓塞治疗后,因使用栓塞药物不同造成不同栓塞水平可能影响 VEGF、CTGF 和 HIF α -1 表达及病灶坏死率。

关键词 VX2 兔肝癌模型; 栓塞微球; 碘化油乳剂; 血管内皮生长因子; 结缔组织生长因子; 缺氧诱导因子 α -1

Effects of DC Bead Drug Embolic Microspheres and Iodinated Oil Emulsion on VEGF, CTGF and HIF α -1 in VX2 Rabbit Liver Cancer Model and Efficacy Evaluation^Δ

FAN Yuxiang¹, HAN Jingya², MA Yuping³, ZENG Fanye¹, MOU Yang⁴, ZHANG Hongliang¹ (1. Dept. of Oncology, the Fourth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University/the Hospital of Traditional Chinese Medicine of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830000, China; 2. Dept. of Stomatology, Xinjiang Urumqi International Hospital, Urumqi 830000, China; 3. Imaging Center, the Fourth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University/Traditional Chinese Medicine Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830000, China; 4. Dept. of Ultrasound, the Fourth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University/Traditional Chinese Medicine Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the effects of DC bead drug embolic microspheres and iodinated oil emulsion on vascular endothelial growth factor (VEGF), CTGF and hypoxia-inducing factor (HIF) α -1 in VX2 rabbit liver cancer model and efficacy evaluation. **METHODS:** Totally 24 VX2 rabbit liver cancer models were selected. The experimental animals were randomly divided into the blank control group, DC bead drug embolic microspheres group and iodinated oil emulsion group, with 8 cases in each group. The hepatic artery was perfused with 1 mL of 0.9% sodium chloride solution, 0.5 mL of embolic microspheres + 0.5 mL of epirubicin solution, 0.5 mL of iodinated oil emulsion + 0.5 mL of oxaliplatin. The levels of VEGF, CTGF, HIF α -1 and lesion necrosis rate of VX2 rabbit liver cancer model were observed and compared. **RESULTS:** The levels of VEGF, CTGF and HIF α -1 increased significantly after chemotherapy infusion and embolization. At 7 days and 14 days after surgery, the levels of VEGF, CTGF and HIF α -1 in DC bead drug embolic microspheres group and iodinated oil emulsion group were significantly higher than those in the blank control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). At 28 days after surgery, the

^Δ 基金项目:新疆维吾尔自治区卫生健康青年医学科技人才专项科研项目(No. WJWY-201903)

* 副主任医师。研究方向:肿瘤介入治疗。E-mail:303795679@qq.com

通信作者:主任医师。研究方向:中西医结合肿瘤治疗。E-mail:zhanghongliang@cscs.org.cn

lesion necrosis rate in DC bead drug embolic microspheres group and iodinated oil emulsion group was higher than that in the blank control group. Yet there was no significant difference between DC bead drug embolic microspheres group and iodinated oil emulsion group ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: After treatment via hepatic artery embolization, different embolic levels caused by different embolic drugs may affect the expression difference of VEGF, CTGF and HIF α -1 and lesion necrosis rate.

KEYWORDS Rabbit VX2 liver cancer model; DC bead drug embolic microspheres; Iodinated oil emulsion; Vascular endothelial growth factor; Connective tissue growth factor; Hypoxia-inducing factor α -1

肝细胞肝癌是世界上最常见的第6种恶性肿瘤和第2大恶性肿瘤死亡原因。我国为乙型病毒性肝炎大国,而肝癌与乙型病毒性肝炎关系十分密切,大部分肝癌可能是乙型病毒性肝炎后肝硬化发展至肝癌,肝癌具有起病隐匿、发展迅速等特点,以至疾病早期很难发现^[1-3]。对于失去手术机会或不愿接受手术的原发性肝癌患者,肝动脉灌注化疗栓塞术(TACE)是目前临床的有效治疗方法^[4-6]。但在多次介入治疗后,大部分肿瘤只能部分坏死,而残余恶性肿瘤组织可能成为肿瘤复发及转移的根源。其主要原因是可能TACE加重了残余恶性肿瘤组织缺血、缺氧,导致促血管生长相关因子分泌增加^[7-9]。这也可能是多次TACE后临床效果欠佳的主要原因。

TACE最初使用碘化油作为栓塞药物,但是碘化油所致的并发症较多,即使采用超选择性插管技术,仍有严重并发症发生^[10]。而药物缓释微球的出现改变了上述局面,如Embosphere微球、DC-Bead载药微球等相关栓塞药物栓塞微球对血管内皮生长因子(VEGF)、结缔组织生长因子(CTGF)、缺氧诱导因子(HIF) α -1等血管生成因子的影响方面有研究较少且疗效报道不一。故本实验通过观察及分析碘化油乳剂及栓塞微球对VEGF、CTGF和HIF α -1表达的影响及疗效,为临床合理选择栓塞药物供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物:体重为2.0~2.5 kg的新西兰大白兔(购自新疆医科大学实验动物中心),按照每1 mL/kg采用3%戊巴比妥钠静脉麻醉,备皮,碘伏消毒后开腹接种VX2肝细胞肝癌悬液1 mL,细胞浓度为 1×10^5 /mL。3周后采用超声检查证实造模是否成功。使用随机数字表法,将造模成功的实验动物分为空白对照组、栓塞微球组和碘化油乳剂组,每组8只。

1.1.2 仪器:DS-5vet型超声机(重庆多普声电子科技有限公司);日立7100型血生化检测仪(日本Hitachi公司);FD20型DSA(荷兰philips公司);GE Revolution型CT(美国General Electric公司);SF-TGL-16M型台式离心机(上海菲哈尔分析仪器有限公司);LKB-V型切片机(瑞典BROMMA公司)CKX31-C11BF型显微镜(日本Olympus公司)。自制硬膜外导管数根。22G静脉留置针数只。

1.1.3 药品与试剂:栓塞微球为DC-bead M1型载药微球(美国Boston Scientific公司,直径70~150 μ m,批号为V10839);碘化油注射液(法国GUERBET公司,国药准字HJ20171362,批号为RE1025);注射用盐酸表柔比星[辉瑞制药(无锡)有限公司,国药准字H20000496,批号为EL8527];奥沙利铂注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20213312,批号为20J14);肝素钠注射液(天津生物化学制药有限公司,国药准字

H12020505,批号为51210110);兔抗VEGF多克隆抗体(货号为ml088455,批号为20V18J)、兔CTGF酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(货号为ml027236,批号为21G56E)和兔HIF-1 α ELISA试剂盒(货号为ml027885,批号为21K06L)购自上海酶联生物科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 VX2兔肝癌模型肝动脉插管及化疗灌注栓塞:参考文献[11]中的肝动脉插管法,兔术前禁食、水12 h,按照1 mL/kg的3%戊巴比妥钠静脉麻醉。麻醉生效后于将腹股沟区备皮,常规铺巾、消毒。暴露并分离股动脉,使用静脉留置针穿刺股动脉并固定、连接三通管及注射器,回抽注射器见血液回流注入1.5 mL肝素水。在DSA透视下将自制导管及直径为0.035 56 cm的导丝沿静脉留置针通道进入股动脉,跟进导管至肝动脉内造影,明确肿瘤供血血管后,进一步插入导管,使导管尽可能接近病灶供血动脉,导管到位后撤出导丝。空白对照组、栓塞微球组和碘化油乳剂组分别经导管灌注0.9%氯化钠溶液1 mL、栓塞微球0.5 mL(加载表柔比星80 mg)、碘化油乳剂(奥沙利铂30 mg/kg与碘油1:1混合)0.5 mL,灌注栓塞结束后,局部加压包扎,独立饲养。

1.2.2 检测方法及指标:VX2肝癌模型兔于注药后1、3、7、14及28 d经耳缘静脉采血,用ELISA法检测VEGF、CTGF和HIF α -1表达水平,28 d后行CT平扫后处死动物模型,参照改良实体瘤疗效评价标准,以出现肝内病灶坏死为评价标准。I级坏死定义为坏死体积 $<$ 全肝体积的25%,II级坏死定义为坏死体积占全肝体积的25%~ $<$ 50%,III级坏死定义为坏死体积占全肝体积的50%~ $<$ 75%,IV级坏死定义为坏死体积 \geq 全肝体积的75%。分别统计三组VX2兔肝癌模型的病灶内坏死率。取肝组织固定于10%甲醛溶液中,行苏木精-伊红染色及免疫组化染色后观察病理变化。

1.3 统计学方法

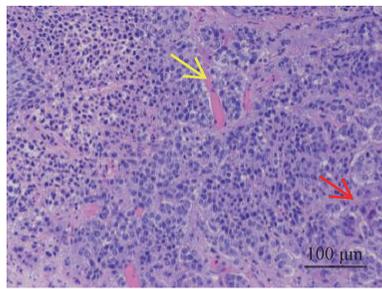
实验数据采用GraphPad 8.0软件进行统计学处理并作图。各组间VEGF、CTGF和HIF α -1水平比较,若方差不齐,采用Student's t 检验($\alpha = 0.05$);若方差不齐,采用 F 检验($\alpha = 0.05$)。各组间病灶坏死率采用 χ^2 检验($\alpha = 0.05$)。

2 结果

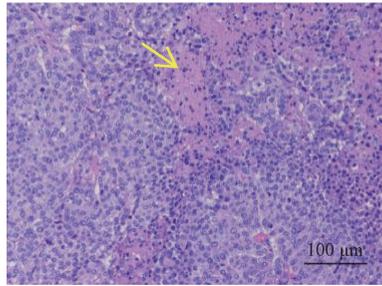
2.1 介入术后对VX2兔肝癌模型病理结果的影响

在空白对照组中,可见典型肿瘤细胞,即细胞核质比高,胞核形状大小不一,多见核分裂象,少见坏死肿瘤细胞,见图1(A)。在碘化油乳剂组中,除见到典型肿瘤细胞外,还可见组织中大面积肿瘤细胞坏死,核碎裂或溶解,坏死面积约占组织的1/2,见图1(B)。在栓塞微球组中,大量肿瘤细胞坏死,核碎裂或溶解,周围可见增生的结缔组织,坏死较碘化油乳剂组减少;

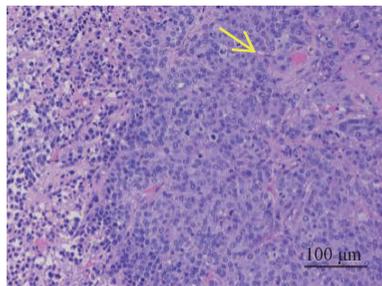
汇管区可见胆管增生,伴有淋巴细胞点状浸润,见图1(C)。



A



B



C

A. 空白对照组;B. 碘化油乳剂组;C. 栓塞微球组;黄色箭头为核碎裂或溶解,红色箭头为周围可见增生的结缔组织。

A. blank control group; B. iodized oil emulsion group; C. DC bead drug embolic microspheres group; the yellow indicates show nuclear fragmentation or dissolution, and the red arrows indicates the surrounding connective tissue proliferation.

图1 介入术对 VX2 兔肝癌模型细胞的影响 (×200)

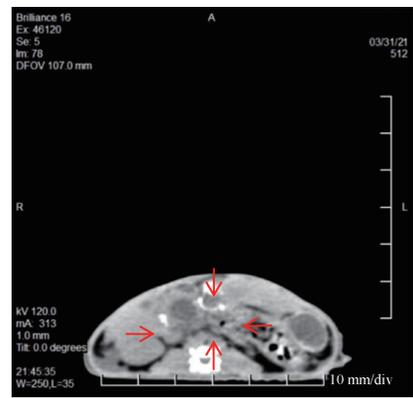
Fig 1 Effects of interventional therapy on VX2 rabbit liver cancer model cells (×200)

2.2 介入术后对 VX2 兔肝癌模型的 CT 评估

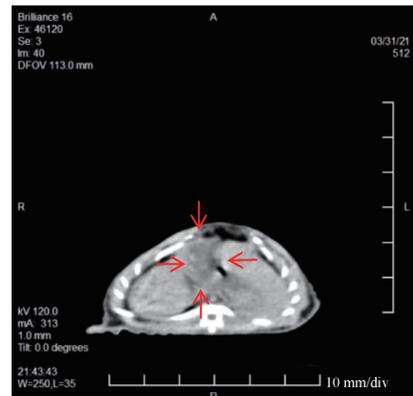
术后 28 d,对三组动物模型行 CT 平扫检查,结果见图 2。空白对照组中,Ⅰ级坏死 7 只,Ⅱ级坏死 1 只,Ⅲ级坏死 0 只,Ⅳ级坏死 0 只;栓塞微球组中,Ⅰ级坏死 2 只,Ⅱ级坏死 4 只,Ⅲ级坏死 1 只,Ⅳ级坏死 0 只;碘化油乳剂组中,Ⅰ级坏死 1 只,Ⅱ级坏死 4 只,Ⅲ级坏死 1 只,Ⅳ级坏死 1 只。栓塞微球组和碘化油组的Ⅱ—Ⅳ级坏死率高于空白对照组。栓塞微球组与碘化油组坏死率的差异无统计学意义($\chi^2 = 0.292, P = 0.592$)。

2.3 不同栓塞材料对 VX2 兔肝癌模型 VEGF、CTGF 和 HIF α -1 的影响

在术前,术后 1、3、7、14 及 28 d 使用 ELISA 法检测各实验组 VEGF、CTGF 和 HIF α -1 的表达水平。各组的 VEGF、CTGF 和 HIF α -1 水平均有逐渐升高再降低的趋势,与术前相比,术后



A



B

A. 碘化油乳剂组(红色箭头范围为病灶范围,内见不均匀密度,高密度表示碘化油,低密度为坏死病灶);B. 栓塞微球组(红色箭头范围为病灶范围,内见不均匀混杂密度,提示部分坏死)。

A. iodized oil emulsion group (the range of red arrows is the lesion area, where uneven density is seen, high density indicates iodized oil, low density indicates necrotic lesion); B. DC bead drug embolic microspheres group (the red arrow is the lesion area with uneven mixed density, indicating partial necrosis).

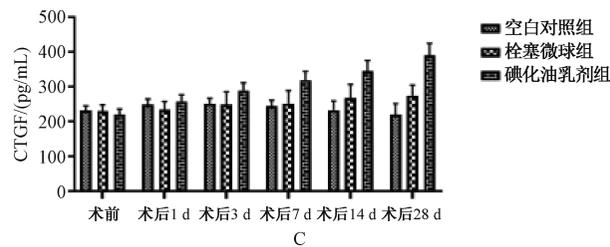
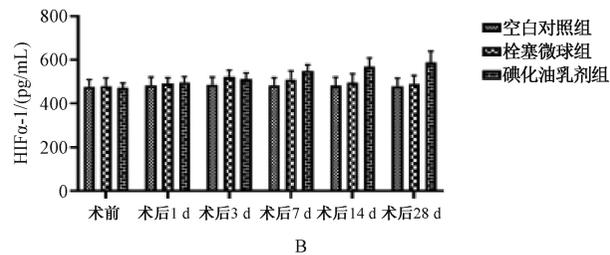
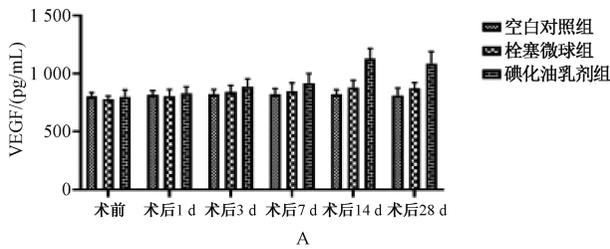
图2 各组 CT 结果

Fig 2 CT results of each group

7、14 d VEGF、CTGF 和 HIF α -1 升高较为明显;栓塞微球组、碘化油乳剂组的 VEGF、CTGF 和 HIF α -1 表达水平高于空白对照组,差异均有统计学意义(t 分别为 10.19、4.283、13.65、8.241、9.562、11.362, P 均 <0.001),见图 3。栓塞微球组与碘化油乳剂组间上述指标水平比较,差异有统计学意义(t 分别为 8.288、6.211 和 8.930, P 均 <0.001)。其后的免疫组化的检测结果也提示,在碘化油乳剂组中,VEGF、CTGF 和 HIF α -1 的表达水平高于空白对照组及栓塞微球组,见图 4—6。

3 讨论

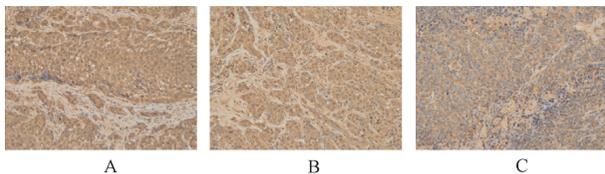
本研究结果证实,行 TACE 治疗后,不论使用何种栓塞药物治疗,VEGF、CTGF 和 HIF α -1 的表达水平均有不同程度升高,可能是 TACE 治疗后引起肿瘤细胞局部缺氧,而缺氧环境则导致肿瘤细胞发生适应性变化,其中包括缺氧反应基因的转录与表达的升高^[12-13]。文献报道,缺氧反应受 HIF- α 调控,诱导 VEGF 表达,VEGF 高表达促进新生血管生成,由于新生肿瘤血管结构与功能缺陷,将进一步加重缺氧,形成恶性循环,最终导致肿瘤复发、转移^[14-15]。本研究中,碘化油乳剂组的 VEGF、HIF α -1 表达水平高于栓塞微球组,考虑与栓塞药物粒



A. VEGF; B. HIFα-1; C. CTGF.
A. VEGF; B. HIFα-1; C. CTGF.

图3 各组 VX2 兔肝癌模型的 VEGF、CTGF 和 HIFα-1 表达情况

Fig 3 Expression of VEGF, CTGF and HIFα-1 in VX2 rabbit liver cancer model in each group

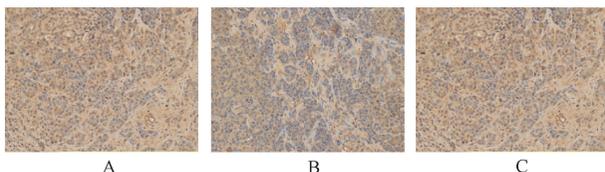


A. 空白对照组; B. 碘化油乳剂组; C. 栓塞微球组。

A. blank control group; B. iodized oil emulsion group; C. DC bead drug embolic microspheres group.

图4 免疫组化法检测 VEGF 在各组的表达 (×200)

Fig 4 Expression of VEGF in each group detected by immunohistochemistry (×200)

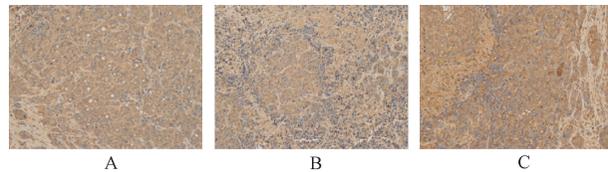


A. 空白对照组; B. 碘化油乳剂组; C. 栓塞微球组。

A. blank control group; B. iodized oil emulsion group; C. DC bead drug embolic microspheres group.

图5 免疫组化法检测 HIFα-1 在各组的表达 (×200)

Fig 5 Expression of HIFα-1 in each group detected by immunohistochemistry (×200)



A. 空白对照组; B. 碘化油乳剂组; C. 栓塞微球组。

A. blank control group; B. iodized oil emulsion group; C. DC bead drug embolic microspheres group.

图6 免疫组化法检测 CTGF 在各组的表达 (×200)

Fig 6 Expression of CTGF in each group detected by immunohistochemistry (×200)

径有关,碘化油粒径约为 50 μm,兔肝血窦之间的缝隙约为 40 μm,且血窦发达,在加压注射或过量注射时,碘化油可能较为容易穿过肝血窦。而传统理论认为,栓塞微球体积恒定,本研究使用栓塞微球粒径为 70~150 μm,不足以栓塞至血窦水平。因此,碘化油乳剂组的 VEGF、HIFα-1 高表达可能与栓塞水平有关,即栓塞越接近肝血窦水平,缺氧越明显,HIFα-1 的表达也会越高,从而影响 VEGF 的表达。而 VEGF、HIFα-1 的高表达促进新生血管生成,刺激肿瘤进一步生长,这也解释多次 TACE 术后患者病情仍有进展的临床问题。

CTGF 在肝纤维化的发生、发展中起着重要的作用,同时具有促进细胞增殖、迁移和血管生成等生物学功能^[16]。既往研究结果发现,CTGF 高表达可促进乳腺癌骨转移及恶性胶质瘤发展^[17]。而肝炎病毒介导的肝脏纤维化、肝硬化和肝癌三者密不可分。本研究结果证实,碘化油乳剂组的 CTGF 表达水平明显高于其他两组,考虑也与栓塞水平有关。CTGF 高表达具有促进血管生成的生物学功能,而 VEGF 高表达也会促进肿瘤血管的生成,两者相加,则会进一步促进肿瘤生长。

关于不同栓塞药物对肝内病灶坏死的程度,本研究未出现阳性结果,但在 IV 级坏死中,碘化油乳剂组较栓塞微球组高,虽差异无统计学意义 ($P>0.05$),但提示不同栓塞水平对病灶的坏死有较大的影响。同时也可解释碘化油乳剂组中为何 VEGF、CTGF 和 HIFα-1 的表达高于栓塞微球组,即肿瘤坏死组织增多后可刺激肿瘤释放更多的 VEGF、CTGF 和 HIFα-1。同时也可能与本研究样本量偏少有关。

综上所述,不同的栓塞药物可造成不同水平的栓塞,从而导致乏氧水平的差异,造成 VEGF、CTGF 和 HIFα-1 表达差异,可能影响预后。其中的分子生物学机制、肿瘤微环境机制及肿瘤免疫机制有待进一步研究。

参考文献

- [1] 赵可馨, 徐光文, 李楠, 等. 乙型肝炎病毒阳性肝硬化患者进展为肝细胞肝癌预测模型的建立及验证[J]. 中华检验医学杂志, 2022, 45(5): 516-521.
- [2] 肖锋, 肖静文, 邵建国, 等. 肝细胞肝癌组织中程序性死亡配体-1 表达与临床病理因素和预后的相关性[J]. 中华消化杂志, 2020, 40(8): 539-545.
- [3] 马轶, 滕颖, 刘慧, 等. DHRS2 抑制肝细胞肝癌增殖和转移的功能研究[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(11): 1292-1296.
- [4] REICHERT M C, MASSMANN A, SCHULZ A, et al. Volume-function analysis (LiMAX test) in patients with HCC and cirrhosis

undergoing TACE—a feasibility study[J]. Dig Dis Sci, 2021, 66(7): 2452-2460.

[5] HINDSON J. Combined TACE and sorafenib for HCC treatment[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(2): 66.

[6] YOU R, YIN G, XU H, et al. Camrelizumab in combination with TACE for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): A multicenter, single-arm, prospective real-world study[J]. J Clin Oncol, 2021, 5(39): e16114.

[7] 季宇彬,周婷婷,邹翔. 肿瘤血管生成及其供血模式研究进展[J]. 中国药理通讯, 2009, 26(2): 1-2.

[8] 黄文蕊,郭永建,黄敬君,等. 肝动脉化疗栓塞联合阿帕替尼治疗原发性肝癌的安全性和有效性分析[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2020, 8(3): 247-251.

[9] 蒋锐沉,王同彪,满婷婷,等. 数和备化疗联合肝动脉化疗栓塞术治疗肝郁脾虚型原发性肝癌患者的近期疗效及其对血浆血管生成因子水平的影响研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(33): 4214-4221.

[10] 艾宁,杨凯,王永中,等. 经肝动脉灌注化疗栓塞术联合甲磺酸仑伐替尼在中晚期肝癌患者中的应用[J]. 中华实验外科杂志, 2022, 39(5): 938-940.

[11] 赵文超,吴印涛,杨英祥,等. 肝动脉插管化疗栓塞联合选择性门静脉栓塞后手术切除治疗大肝癌的安全性和有效性观察[J]. 中华肝胆外科杂志, 2021, 27(3): 164-168.

[12] 赵益,程盛,王永琛,等. 肝动脉灌注化疗与经动脉化疗栓塞/栓塞治疗不可切除肝细胞癌疗效与安全性系统评价和 Meta 分析[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(7): 860-869.

[13] 张浩,仲富瑞,程宦立,等. 肝动脉灌注化疗栓塞联合射频消融治疗中晚期肝癌的疗效分析[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(1): 35-42.

[14] WANG M, JIANG X D. SUMOylation of vascular endothelial growth factor receptor 2 inhibits the proliferation, migration, and angiogenesis signaling pathway in non-small cell lung cancer[J]. Anticancer Drugs, 2020, 31(5): 492-499.

[15] 翟会专,李增军,王东洋,等. 肝癌患者导管肝动脉化疗栓塞术疗效与免疫指标临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2020, 27(22): 1827-1831.

[16] MULFAUL K, GIACALONE J C, VOIGT A P, et al. Stepwise differentiation and functional characterization of human induced pluripotent stem cell-derived choroidal endothelial cells[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 409.

[17] LEE J H, CHOI S T, KANG Y J. Kahweol, a diterpenoid molecule, inhibits CTGF-dependent synthetic phenotype switching and migration in vascular smooth muscle cells[J]. Molecules, 2021, 26(3): 640.

(收稿日期:2022-12-16 修回日期:2023-03-06)

(上接第 790 页)

对照组比较,治疗后观察组患者的 SOD、GSH-Px 水平明显升高,MDA 水平明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。分析原因,二甲双胍主要通过降低机体糖脂水平,减轻或消除糖脂毒性,从而缓解氧化应激反应。

综上所述,肥胖型 2 型糖尿病患者口服二甲双胍,不仅可有效控制血糖水平,降低氧化应激水平,还可有效缓解脂代谢紊乱,改善胰岛素抵抗。

参考文献

[1] 中华医学会糖尿病学分会,国家基层糖尿病防治管理办公室. 国家基层糖尿病防治管理手册(2022)[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(7): 717-748.

[2] 李启富. 2 型糖尿病的流行现状[J]. 重庆医学, 2009, 38(18): 2265, 2268.

[3] 刘妍,常丽萍,高怀林. 胰岛素抵抗的发病机制研究进展[J]. 世界中医药, 2021, 16(11): 1671-1674.

[4] FIKRI A M, SMYTH R, KUMAR V, et al. Pre-diagnostic biomarkers of type 2 diabetes identified in the UAE's obese national population using targeted metabolomics[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 17616.

[5] LI X H, WU Y D, ZHAO J J, et al. Distinct cardiac energy metabolism and oxidative stress adaptations between obese and non-obese type 2 diabetes mellitus[J]. Theranostics, 2020, 10(6): 2675-2695.

[6] 李莎,熊峰. 胰岛素抵抗与心血管疾病研究进展[J]. 心血管病学进展, 2019, 40(9): 1307-1311.

[7] 杨逸静. 二甲双胍对 2 型糖尿病胰岛素抵抗及脂代谢紊乱的疗效观察[J]. 中国当代医药, 2010, 17(16): 76, 81.

[8] 曹永,王宏宇,徐春. 天芪降糖胶囊联合二甲双胍对 2 型糖尿病患者白介素 6、肿瘤坏死因子 α 和 C 反应蛋白的影响[J]. 中

国糖尿病杂志, 2015, 23(8): 739-741.

[9] 孔永红,杨小东. 二甲双胍对肥胖型 2 型糖尿病患者相关指标的影响[J]. 中国药房, 2016, 27(12): 1618-1620.

[10] 刘佩娟. 二甲双胍治疗肥胖合并 2 型糖尿病患者研究进展[J]. 首都食品与医药, 2017, 24(24): 11-12.

[11] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)(上)[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(8): 668-695.

[12] 李勇. 根据 2 型糖尿病发病机制分析糖尿病治疗的新策略[J]. 糖尿病新世界, 2019, 22(14): 3-5.

[13] 闵捷,吴颖,段鹏. 二甲双胍治疗肥胖 2 型糖尿病的临床观察[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(23): 4469-4470.

[14] 木尼拉·阿不都乃依木,娜迪热·阿不都萨拉木. 甘精胰岛素联合二甲双胍治疗初发肥胖 2 型糖尿病的疗效及对脂代谢的影响[J]. 现代预防医学, 2012, 39(22): 5931-5932, 5935.

[15] 陈敏,庄晓明. 二甲双胍临床治疗进展[J]. 临床药物治疗杂志, 2009, 7(1): 18-23.

[16] 李少卿,刘湛一. 二甲双胍对肥胖 2 型糖尿病患者血糖水平及胰岛素抵抗的作用[J]. 中国医药科学, 2017, 7(2): 64-66.

[17] 马钊行. 二甲双胍治疗肥胖性 2 型糖尿病的临床分析[J]. 中国医药指南, 2014, 12(16): 23-23, 24.

[18] 陈娟. 探讨二甲双胍对胰岛素抵抗及肥胖患者的影响[J]. 中外医疗, 2012, 31(24): 97-97, 100.

[19] PICU A, PETCU L, ȘTEFAN S, et al. Markers of oxidative stress and antioxidant defense in romanian patients with type 2 diabetes mellitus and obesity[J]. Molecules, 2017, 22(5): 714.

[20] PICU A, PETCU L, ȘTEFAN D S, et al. Evolution of inflammatory and oxidative stress markers in romanian obese male patients with type 2 diabetes mellitus after laparoscopic sleeve gastrectomy: one year Follow-Up[J]. Metabolites, 2020, 10(8): 308.

(收稿日期:2022-09-29 修回日期:2023-03-09)