细胞是一类不同于 Th1 和 Th2 细胞的 $CD4^+$ Th 细胞亚群，它分泌 IL－17 等细胞因子，在自身免疫性疾病中发挥重要作用，具有维持机体免疫耐受和免疫稳态的作用，Th17 效应增强可能促进 pSS 的发展及恶化。IL－17 下降可使 SS 小鼠模型组织炎性反应减弱、自身抗体合成减少，腺体分泌功能改善[13]。曾有报道，pSS 患者血清及唾液腺中 IL－17 水平均较高，且随唾液腺中表达 IL－17 的细胞数目增多，炎症损伤程度逐渐加重，与泪膜破裂时间及 Schirmer 试验结果也密切相关[14,15]。目前国内有关 pSS IL－17 表达及其水平下调可降低免疫炎性反应的报道多为动物模型的实验研究，未见 pSS 患者疗效与 IL－17 水平相关性的临床报道[16~19]。本研究中两组经治疗后在改善了临床症状的同时，IL－17 水平均显著降低，为临床疗效提供了实验依据。

参考文献

1 赵岩，张奉春. 原发性干燥综合征的治疗[J]. 中华全科医师杂志，2006，5(4)：203－205

2 丁艳，何菁. 欧洲风湿病联盟提出新的原发性干燥综合征疾病活动指数[J]. 中华风湿病学杂志，2010，14(8)：567－569

3 Fox RI, Chan E, Banton L, *et al*. Treatment of primary Sjogren's syndrome with hydroxychloroquine [J]. Am J Med, 1988, 85 (4): 62－67

4 洪渌，吴东蛟. 芦根润燥汤加减治疗非系统受累干燥综合征疗效观察[J]. 浙江中医杂志，2013，48(1)：32－33

5 张华东，姜泉，黄倜. 路氏润燥汤治疗原发性干燥综合征口干症状疗效对照研究[J]. 世界中西医结合杂志，2013，8(6)：578－581

6 孙桂芳，韩龙，张沧霞等. 滋阴润燥生津汤治疗原发性干燥综合征 56 例临床观察[J]. 河北中医，2014，36(6)：815－817

7 王琬茹，孔维萍，徐愿，等. 补肾清热育阴汤治疗干燥综合征气阴两虚证 40 例[J]. 环球中医药，2016，9(2)：227－231

8 姜兆荣，高明利，任冬萌. 从虚、毒、瘀辨治原发性干燥综合征[J]. 中华中医药学刊，2011，29(6)：1418－1419

9 董振华. 中医在原发性干燥综合征治疗中的作用[J]. 中国全科医学，2009(7)：20－21

10 索德宝，牛广华，姜兆荣. 生津玉液汤治疗阴津亏虚型干燥综合征与羟氯喹等效性随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志，2014，28(6)：5759

11 安琦，丁井永，刘莉君，等. 滋肾养肝健脾法治疗原发性干燥综合征 36 例[J]. 陕西中医，2015，36(1)：2931

12 毕新岭，顾军. 干燥综合征的病因及发病机制研究进展[J]. 中国全科医学，2003，6(1)：12－13

13 Nguyen CQ, Yin H, Lee BH, *et al*. IL－17: potential therapeutic target in Sjögren's syndrome using adenovirus－mediated gene transfer [J]. Lab Invest, 2011, 91(1): 54－62

14 Katsifis GE, Rekka S, Moutsopoulos NM, *et al*. Systemic and local interleukin17 and linked cytokines associated with Sjögren's syndrome-immunopathogenesis[J]. Am J Pathol, 2009, 175(3): 1167－1177

15 Lee SY, Han SJ, Nam SM, *et al*. Analysis of tear cytokines and clinical correlations in Sjögren's syndrome dry eye patients and non－Sjögren's syndrome dry eye patients[J]. Am J Ophthalmol, 2013, 156(2): 247－253

16 李纪高，李增变，靳东亮. 增液润燥汤对干燥综合征模型小鼠颌下腺 IL－17 表达的影响[J]. 中医研究，2015，28(2)：58－59

17 陆妍，陈祎，王亚南. 半夏芩连汤对干燥综合征模型 NOD 小鼠 Th17/IL－17 免疫炎性途径的影响[J]. 中国中西医结合杂志，2015，35(5)：612－616

18 曹云祥，刘健，黄传兵，等. 新风胶囊可以调节类风湿性关节炎患者的免疫功能和改善心功能[J]. 细胞与分子免疫学杂志，2015，31(3)：394－397

19 种树彬，兰海梅，曾抗. 湿疹患者外周血 IL－17 和 IL－23 的表达及白芍总苷的干预作用[J]. 中国老年学杂志，2015，35(2)：645－646

（收稿日期：2017－07－12）
（修回日期：2017－09－13）

FGF21 对非酒精性脂肪肝大鼠肝细胞 TLR4/p38MAPK 通路的影响

车兴影　韩继武

摘　要　目的　探讨成纤维细胞生长因子 21(FGF21)对谷氨酸钠(MSG)诱导非酒精性脂肪肝大鼠肝细胞炎症及 TLR4/p38MAPK 信号通路的影响。**方法**　新生 SD 大鼠随机分成正常对照组、MSG 组和 FGF21 组($n=10$)。MSG 组和 FGF21 组大鼠于生后第 2、4、6、8、10 天皮下注射 MSG 4g/(kg·d)喂养至 13 周，FGF21 组大鼠腹腔注射 FGF21 1mg/(kg·d)32 天。HE 染色分

作者单位：150000　哈尔滨医科大学附属第四医院
通讯作者：韩继武，教授，电子信箱：hanjiwu0105@126.com

析肝脏病理学改变;观察肝重、肝功能;qRT－PCR 和 Western blot 法检测肝组织 IL－6、TNF－α、TLR4、p38MAPK 表达情况。**结果** 与正常对照组比较,MSG 组大鼠肝细胞发生脂肪变性伴炎性细胞浸润,肝重、ALT、AST、ALP 水平升高($P<0.01$),肝细胞 IL－6、TNF－α、TLR4、p38MAPK mRNA 表达增加($P<0.01$),TLR4、p38MAPK、p－p38MAPK 蛋白表达升高($P<0.01$);与 MSG 组比较,FGF21 组大鼠肝细胞脂泡和炎性细胞减少,肝重、ALT、AST、ALP 降低($P<0.05$,$P<0.01$,$P<0.01$,$P<0.05$),IL－6、TNF－α、TLR4、p38MAPK mRNA 表达下降($P<0.01$),TLR4、p38MAPK、p－p38MAPK 蛋白水平降低($P<0.01$)。**结论** FGF21 可能通过调节 TLR4/p38MAPK 信号转导通路,抑制 NAFLD 炎性反应。

关键词 成纤维细胞生长因子 21 非酒精性脂肪性肝病 TLR4/p38MAPK 信号通路

中图分类号 R453.9 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.05.032

Effect of FGF21 on TLR4/p38MAPK Signaling Pathway in Nonalcoholic Fatty Liver Diseases of Rats. *Che Xingying, Han Jiwu. The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang 150000, China*

Abstract **Objective** To explore the effect of FGF21 on MSG－induced nonalcoholic fatty liver diseases of inflammation and TLR4/p38MAPK signal pathway in rats. **Methods** Newborn SD rats were randomly divided into control group, MSG group and FGF21 group($n=10$). Rats of MSG group and FGF21 group were adiministered with solution of MSG 4g/(kg·d) at 2nd, 4th, 6th, 8th and 10th postnataldays. After being fed for thirteen weeks, rats of FGF21 group was intraperitoneal injected with FGF21 1mg/(kg·d) for a continuous 32 days. Liver pathology of the rats was analyzed by HE staining. The liver weight, aminotrasferases were observed. The expression of IL－6, TNF－α, TLR4, p38MAPK in liver tissue were determined by fluorescence quantitative PCR and Western blot. **Results** Compared with the control group, liver tissues of the MSG group changed to bullous steatosis and had inflammatory cell infiltration, the liver weighted, serum activities of ALT, AST, ALP were increased($P<0.01$, $P<0.01$, $P<0.01$, $P<0.01$). The expression of IL－6, TNF－α, TLR4, p38MAPK mRNA and protein expression of TLR4, p38MPAK, p－p38MAPK in rats hepatocyte were increased than those in control group ($P<0.01$). After reatment with FGF21, the bullous steatosis and inflammatory cell, liver weighted, serum activities of ALT, AST, ALP were signficantly decreased($P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.01$, $P<0.05$), and the levels of IL－6, TNF－a, TLR4, p38MAPK mRN^{A} and protein expression of TLR4, p38－MPAK, p－p38MAPK were reduced than those of MSG group($P<0.01$). **Conculsion** The FGF21 may regulate MSG－induced NAFLD of inflammation through TLR4/p38MAPK signaling pathway in rats.

Key words Fibroblast growth factor 21; Non－alcoholic fatty liver; TLR4/p38MAPK signal pathway

非酒精性脂肪性肝病(non－alcoholic fatty liver diseases, NAFLD)是一种与肥胖相关的疾病,将成为导致全球慢性肝病的主要原因之一[1,2]。其发病机制尚不完全清楚。成纤维细胞生长因子 21(fibroblast growth factor 21, FGF 21)具有减少肝脏甘油三酯积聚,逆转肝脏脂肪变性的作用[3]。笔者通过建立谷氨酸钠(monosodium glutamate, MSG)诱导 NAFLD 大鼠模型,旨在探讨 FGF21 对 NAFLD 肝细胞炎症及 TLR4/p38MAPK 信号通路的影响,进一步揭示 FGF21 对 NAFLD 的作用机制。

对象与方法

1. 对象:新生 SD 大鼠[成年雌雄 SD 大鼠交配获得,SD 大鼠购自上海斯莱克实验动物有限责任公司,合格证号:SCXK(沪)2017－0002]。

2. 方法:(1)分组:新生 SD 大鼠随机分为正常对照组、MSG 组和 FGF21 组($n=10$)。(2)建立 NAFLD 动物模型:MSG 组和 FGF21 组大鼠自出生第 2、4、6、8、10 天皮下注射 MSG 溶液(Amresco 公司)4g/(kg·d),断乳后饲养至 13 周[4]。雌雄分笼,所有动物在控制照明(明暗周期 12h),温度(22～24℃)和湿度(40%～60%)的空调房间中饲养,实验期间不控制饮水饮食。(3)注射 FGF21:FGF21 组 SD 大鼠给予普通饲料加 FGF21(东北农业大学生命中心)1mg/(kg·d)腹腔注射连续 32 天;MSG 组大鼠给予普通饲料加生理盐水 200μl/d 腹腔注射连续 32 天;正常对照组大鼠给予普通饲料加生理盐水 200μl/d 腹腔注射连续 32 天。(4)标本收集:大鼠处死前夜禁食,心脏采血 3～5ml,离心后取上层血清并标号,－80℃保存,用于肝功能转氨酶检测。大鼠处死后收集肝脏部分标本液氮速冻,－80℃保存,用于 qRT－PCR 和蛋白印迹检测。另取部分肝脏,固定于 15% 甲醛溶液中,用于 HE 染色。实验过程中对物的饲养和处置符合医学伦理学标准。(5)qRT－PCR 检测 TNF－α、IL－6 、TLR4、p38MAPK mRNA 的表达:取各组大鼠肝脏组织 100mg,滴加 1ml Trizol 裂解液(深圳华源美生物科技有限公司)提取肝脏总 RNA,以各组大鼠肝脏总 RNA 为模板,Oligo(dT)15(日本 TaKaRa 公司)为引物,参照 M－MLV 反转录酶(美国 Promega 公

司)说明书合成 cDNA,大鼠目的基因 TNF－α、IL－6、TLR4、p38MAPK 的引物序列(表 1)。反应条件为 95℃ 60s;95℃ 15s;退火 15s;72℃ 45s,荧光收集,40 个循环。按照 Quant SYBR Green PCR 试剂盒(美国 Axygen 公司)说明书进行检测,所有 PCR 重复检测 3 次,采用 Opticon Monitor 3.1 软件分析,应用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$法进行相对定量。(6)HE 染色观察大鼠肝脏形态改变:取各组大鼠部分肝脏,用 15% 甲醛固定、洗涤、脱水、石蜡包埋、切片(厚度为 5～10μm)、HE 染色,光学显微镜下观察肝脏组织学变化。(7)Western blot 法检测 TLR4、p－p38MAPK 和 p38MAPK 蛋白表达:取各组液氮冷冻的大鼠肝脏组织 100mg,加入 1ml RIPA 裂解液(上海诺伦生物医药技术有限公司),组织研磨成匀浆。匀浆离心(4℃,14000r/min,10min),收集上清液,参照 BCA 试剂盒(碧云天公司)说明书测定蛋白质浓度。肝细胞样本进行 SDS－PAGE 凝胶(中国北京科技有限公司)电泳、将蛋白转至 PVDF 膜(伯乐生命医学产品上海有限公司)、封闭、滴加 TLR4、p38MAPK、p－p38MAPK 一抗溶液(美国 Cell Signaling Technology 公司,1∶100)、4℃孵育过夜。洗涤后再滴加 HRP 标记的二抗溶液(上海士锋生物科技有限公司;1∶2000)孵育 2h,加入 ECL(北京科宇深蓝科技有限公司)显色曝光、显影,以 GAPDH 为内参照,Image J 图像分析软件分析。

表 1　大鼠目的基因 TNF－α、IL－6、TLR4、p38MAPK 的引物序列

基因		方向(5′→3′)
TNF－α	上游引物	AGCACAGAAAGCATGATCCG
	下游引物	GCCACAAGCAGGAATGAGAA
IL－6	上游引物	AAGCCAGAGCTGTGCAGATGAGTA
	下游引物	TGTCCTGCAGCCACTGGTTC
TLR4	上游引物	AAGTTATTGTGGTGGTGTCTAG
	下游引物	GAGGTAGGTGTTTCTGCTAAG
p38MAPK	上游引物	TTGGTCTGTTGGATGTGTTTAC
	下游引物	TGGATTATGTCAGCCGAGTG
GAPHD	上游引物	CAAGTTCAACGGCACAGTCAA－3
	下游引物	TGGTGAAGACGCCAGTAGACTC

3. 统计学方法:采用 SPSS 20.0 统计学软件进行统计分析,实验数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　　果

1. HE 染色对大鼠肝细胞形态观察:光学显微镜下,MSG 组大鼠肝细胞肿大且形态不规则,胞质内充满大泡样脂肪滴,小叶内大量炎性细胞浸润;FGF21 组肝实质细胞内见小泡性脂肪空泡,伴少量炎性细胞浸润;对照组肝细胞排列整齐,未见脂泡及炎性细胞(图 1)。

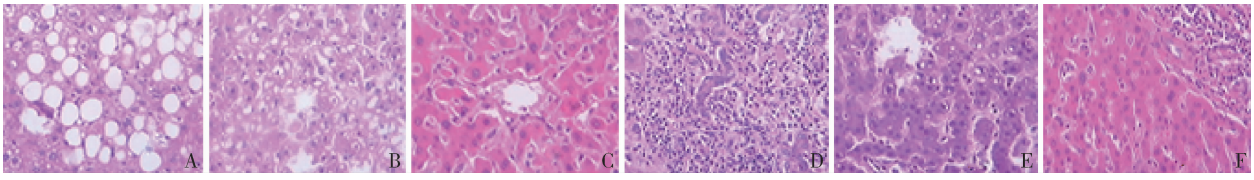

图 1　肝脏组织高倍镜 HE 染色(×200)

A～C. 脂质沉积;D～F. 炎性细胞浸润;A、D. MSG 组;B、E. FGF21 组;C、F. 正常对照组

2. 各组大鼠肝重、ALT、AST、ALP 的情况:对照组和 MSG 组肝重分别为 8.11±1.99g,3.26±2.88g,两组差异有统计学意义($P<0.01$);FGF21 组大鼠肝重为 9.54±1.40g,与 MSG 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。MSG 组丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotansferase, ALT)、天冬门氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)分别为 113.77±12.42U/L,429.70±18.23U/L,135.78±14.84U/L,与对照组(53.53±10.55U/L,334.96±12.53U/L,88.36±11.22U/L)比较,差异有统计学意义($P<0.01$);FGF21 组 ALT、AST 和 ALP 分别为 83.33±11.77U/L,369.51±15.33U/L,114.77±13.50U/L)显著低于 MSG 组($P<0.01$、$P<0.01$、$P<0.05$,表 2)。

表 2　FGF21 对 MSG 诱导非酒精性脂肪肝大鼠肝重、ALT、AST 和 ALP 的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	肝重(g)	ALT(U/L)	AST(U/L)	ALP(U/L)
正常对照组	8.11±1.99	53.53±10.55	334.96±12.53	88.36±11.22
MSG 组	13.26±2.88*	113.77±12.42*	429.70±18.23*	135.78±14.84*
FGF21 组	9.54±1.40#	83.33±11.77##	369.51±15.33##	114.77±13.50#

与正常对照组比较,*$P<0.01$;与 MSG 组比较,#$P<0.05$,##$P<0.01$

3. qRT－PCR 检测 FGF21 对肝组织 TNF－α、IL－6 表达的影响：炎性细胞因子 TNF－α 和 IL－6 是 NAFLD 炎性反应的标志物[5]。MSG 组大鼠肝脏 TNF－α、IL－6 mRNA 表达水平显著高于对照组（$P<0.01$）；与 MSG 组比较，FGF21 组 TNF－α、IL－6 mRNA 表达明显降低，两组差异有统计学意义（$P<0.01$，图 2）。

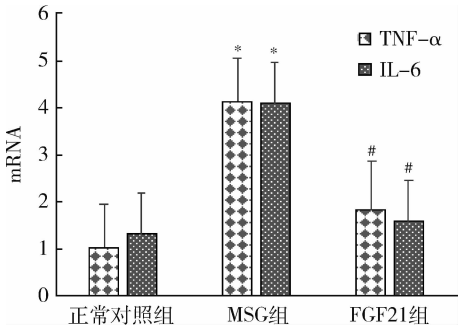

图 2　各组肝细胞 TNF－α、IL－6 的表达水平（$\bar{x}\pm s$，$n=10$）

与正常对照组比较，$^{*}P<0.01$；与 MSG 组比较，$^{\#}P<0.01$

4. qRT－PCR 和 Western blot 法检测 FGF21 对 p38MAPK 信号通路的影响：MSG 组肝细胞 TLR4、p38MAPK mRNA 表达水平显著高于对照组（$P<0.01$）；同 MSG 组比较，FGF21 组肝细胞 TLR4、p38MAPK mRNA 表达明显降低，差异有统计学意义（$P<0.01$，表 3）。MSG 组肝细胞 TLR4、p38MAPK、p－p38MAPK 蛋白表达分别为 0.98±0.09，2.06±0.09，1.02±0.11 同对照组（0.30±0.07，0.84±0.08，0.28±0.06）相比差异有统计学意义（$P<0.01$）；FGF21 组肝细胞 TLR4、p38MAPK、p－p38MAPK 蛋白表达明显低于 MSG 组，两组差异有统计学意义（$P<0.01$，表 4，图 3）。

表 3　各组肝细胞 TLR4、p38MAPK mRNA 的表达情况（$\bar{x}\pm s$，$n=10$）

组别	TLR4	p38MAPK
正常对照组	1.03±0.04	1.01±0.03
MSG 组	4.77±0.05*	4.34±0.03*
FGF21 组	2.44±0.04#	2.69±0.03#

与正常对照组比较，$^{*}P<0.01$；与 MSG 组比较，$^{\#}P<0.01$

表 4　各组肝细胞 TLR4、p－p38MAPK 和 p38MAPK 蛋白表达情况（$\bar{x}\pm s$，$n=10$）

组别	TLR4	p－p38MAPK	p38MAPK
正常对照组	0.30±0.07	0.28±0.06	0.84±0.08
MSG 组	0.98±0.09*	1.02±0.11*	2.06±0.09*
FGF21 组	0.55±0.08#	0.54±0.07#	1.58±0.06#

与正常对照组比较，$^{*}P<0.05$；与 MSG 组比较，$^{\#}P<0.01$

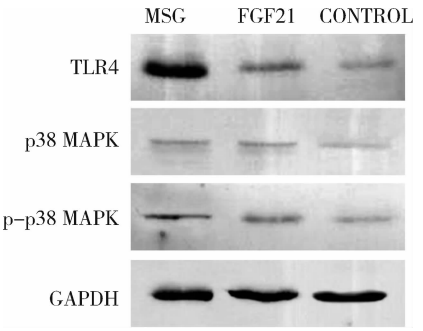

图 3　各组肝细胞 p38MAPK 信号通路相关蛋白灰度值比较

讨　　论

NAFLD 包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎（non－alcoholic steatohepatitis，NASH）、肝纤维化和肝硬化，以肝实质细胞脂肪变性和小叶内炎症为特征性改变[6,7]。因其与高脂血症、糖尿病和肥胖关系密切受到全世界关注[8]。它的确切发病机制尚不清楚，多数人认为 NAFLD 与脂质代谢、胰岛素抵抗、炎性细胞因子分泌有关[9]。而促炎和抗炎因子失衡导致的慢性炎症是 NAFLD 重要致病机制之一[10,11]。

FGF21 是成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor，FGF）家族成员之一，通过血液循环到达靶器官，与 FGF 受体（fibroblast growth factor receptor，FGFR）和 β－Klotho 结合形成 FGF21/β－Klotho/FGFR 复合体，进而发挥其生物效应[12]。FGF21 可以改善脂质代谢、减轻胰岛素抵抗、减少甘油三酯在肝细胞沉积，有望成为治疗 NAFLD 的新型药物[13]。与单纯脂肪变性比较，炎性反应是 NASH 必需病理特征[14]。因此，研究 FGF21 抗炎作用机制对治疗 NAFLD 具有重要意义。本实验探讨 FGF21 对 MSG 诱导 NAFLD 肝细胞炎症及 TLR4/P38MAPK 信号的影响。

在本实验中笔者采用 MSG 诱导 NAFLD 大鼠模型，MSG 破坏大鼠下丘脑饱食中枢，导致大鼠进食量增多，自发活动减少，所诱导的脂肪肝模型更符合人类 NAFLD 自然发病过程。通过 HE 染色观察肝脏组织形态，发现注射 MSG 后大鼠肝细胞发生严重脂肪变性伴大量炎性细胞浸润，经 FGF21 治疗大鼠肝细胞内脂泡及炎性细胞明显减少，同时 FGF21 组大鼠肝重，ALT、AST、ALP 均显著降低。实验结果表明在应用 MSG 成功建立 NAFLD 大鼠模型中，FGF21 改善

肝细胞内脂质蓄积、抑制炎性细胞浸润,缓解炎性肝损害。

炎症是非酒精性脂肪肝危险因素之一[15]。NAFLD 严重程度与肝脏白介素(inter - leukin, IL) - 6 的表达水平呈正相关,肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) - α 促进巨噬细胞迁移招募入肝脏组织,增强肝脏局部炎性反应,最终导致 NAFLD 的发生[16,17]。qRT - PCR 结果说明 MSG 诱导 NAFLD 大鼠模型肝细胞内 TNF - α、IL - 6 表达上调($P < 0.01$),FGF21 有效降低 TNF - α 和 IL - 6 表达水平($P < 0.01$)。实验结果表明 TNF - α、IL - 6 参与 NAFLD 炎性反应过程,而 FGF21 抑制炎性细胞因子 TNF - α、IL - 6 的表达,从而减轻肝脏炎性反应。

有丝分裂原激活蛋白激酶(mitogen - activated protein kinase, MAPK)属于高度保守的丝氨酸/苏氨酸激酶家族,是调控细胞生物学效应的信号因子[18]。p38MAPK 是 MAPK 信号转导通路重要成员之一。一旦被刺激,通过 MKKK - MKK - MAPK 逐级磷酸化,将细胞外信号传递至细胞内,激活细胞内信号系统,p38MAPK 信号通路蛋白发生磷酸化,调控下游因子,促使效应细胞生成并释放 TNF - α、IL - 6 等多种炎性因子,造成肝细胞损伤[19,20]。Toll 样受体(toll - like receptors, TLRs)属于模式识别受体家族,活化 TLR4 将诱导免疫细胞以及非免疫细胞产生一系列炎性介质,从而发生炎性反应,同时 TLR4 是 p38MAPK 信号通路的上游因子。

笔者通过 Western blot 法和qRT - PCR 检测发现,NAFLD 大鼠模型肝细胞 TNF - α、IL - 6 表达上调,同时 TLR4、p38MAPK 表达也明显升高($P < 0.01$),说明 TLR4、p38MAPK 可能参与 NAFLD 炎性反应过程。注射 FGF21 后肝细胞 TLR4、p38MAPK 表达水平显著降低($P < 0.01$),说明 FGF21 可能通过 TLR4、p38MAPK 调控 NAFLD 炎性反应,由于 TLR4 位于 p38MAPK 上游,推测 FGF21 可能通过 TLR4/p38MAPK 信号通路抑制 NAFLD 炎性反应。Lee 等[14]将 FGF21 变异体 LY2405319 应用于 ob/ob 小鼠,发现小鼠肝内 p - p38MAPK 蛋白和 TNF - α 表达均显著降低,与笔者实验结果一致。

综上所述,MSG 诱导大鼠肝细胞发生明显脂肪变性和炎性反应,FGF21 可能通过 TLR4/p38MAPK 信号通路抑制下游 TNF - α、IL - 6 的表达,发挥拮抗 NAFLD 的作用,而且 TLR4/p38MAPK 信号通路激活可能是 NAFLD 的慢性炎症机制的新靶点,为临床防治 NAFLD 提供新的方向。本研究基于大鼠 NAFLD 模型,有一定的局限性和物种差异,有待于今后开展人体研究进一步验证。

参考文献

1 Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, *et al*. The diagnosis and management of non - alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the american gastroenterological association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology [J]. Gastroenterology, 2012, 142(7): 1592 - 1609

2 Yki - Jarvinen H. Non - alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2(11): 901 - 910

3 朱升龙,张振宇,任桂萍,等. FGF21 对 MSG 胰岛素抵抗小鼠的非酒精性脂肪肝的治疗作用及其机制研究[J]. 药学学报, 2013, 48(12): 1778 - 1784

4 Oleksandr S, Nazarii K, Maryana K, *et al*. Short - term periodic consumption of multiprobiotic from childhood improves insulin sensitivity, prevents development of non - alcoholic fatty liver disease and adiposity in adult rats with glutamate - induced obesity[J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 14: 247

5 Hadizadeh F, Faghihimani E, Adibi P. Nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic biomarkers[J]. World J Gastrointest Pathophysiol, 2017, 8(2): 11 - 26

6 Yoon HJ, Cha BS. Pathogenesis and therapeutic approaches for non - alcoholinc fatty liver disease[J]. World J Hepatol, 2014, 6(11): 800 - 811

7 Ding J, Li M, Wan X, *et al*. Effect of miR - 34a in rugulating steatosis by targeting PPARα expression in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Sci Rep, 2015, 5: 13729

8 Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review[J]. JAMA, 2015, 313(22): 2263 - 2273

9 Jiu L, Xu Y, Hu Y, *et al*. The role of fibroblast growth factor21 in the pathogenesis of non - alcoholic fatty liver disease and implications for therapy[J]. Metabolism, 2015, 64(3): 380 - 390

10 Pirgon Ö, Bilgin H, Cekmez F, *et al*. Association between insulin resistance and oxidative stress parameters in obese adolescents with non - alcoholic fatty liver disease[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2013, 5(1): 33 - 39

11 Asrih M, Jornayvaz FR. Inflammation as a potential link between nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance[J]. J Endocrinol, 2013, 218(3): R25 - 36

12 Lin XL, Liu YB, Hu HJ. Metabolic role of fibroblast growth factor 21 in liver, adipose and nervous system tissues[J]. XBiomed Rep, 2017, 6(5): 495 - 502

13 Chen L, Jiang M, Xin Y, *et al*. Role and mechanism of action of fibroblast growth factor - 21 in reducing triglyceride in nonalcoholic fatty liver disease[J]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2016, 24(2): 102 - 107

14 Lee JH, Kang YE, Chang JY, *et al*. An engineered FGF21 variant, LY2405319, can prevent non - alcoholic steatohepatitis by enhancing

hepatic mitochondrial function[J]. Am J Transl Res,2016,8(11):4750-4763

15 Asrih M,Jornayvaz FR. Inflammation as a potential link between non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance[J]. J Endocrinol,2013,218(3):R25-36

16 Panera N,Crudele A,Stronati L,*et al*. Recent advances in understanding the role of adipocytokines during non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis and their link with hepatolines[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol,2016,10(3):393-403

17 Lee JH,Kang YE,Chang JY,*et al*. An engineered FGF21 variant,LY2405319,can prevent non-alcoholic steatohepatitis by enhancing hepatic mitochondrial function[J]. Am J Transl Res,2016,8(11):4750-4763

18 Arthur JS,Ley SC. Mitogen-activated protein kinases in innate immunity[J]. Nat Rev Immunol,2013,13(9):679-692

19 Xue Q,Wang X,Wang P,*et al*. Role of p38MAPK in apoptosis and autophagy responses to photodynamic therapy with Chlorin e6[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther,2015,12(1):84-91

20 Bredeson S,Papaconstantinou J,Deford JH,*et al*. HMGB1 promotesa p38MAPK associated non-infectious inflammatory response pathway in human fetal membranes[J]. PLoS One,2014,9(12):e113799-e113799

21 Yang QH,Xu YJ,Feng GF,*et al*. p38 MAPK signal pathway involved in anti-inflammatory effect of Chaihu-Shugan-San and Shen-Ling-Bai-Zhu-San on hepatocyte in non-alcoholic steatohepatitis rats[J]. Afr J Tradit Complement Altern Med,2014,11(1):213-221

22 Poole JA,Romberger DJ. Immunological and inflammatory responsesto organic dust in agriculture[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol,2012,12(2):126-132

(收稿日期:2017-08-15)
(修回日期:2017-09-15)

不同术式治疗子宫恶性肿瘤的临床效果、淋巴清除效果及并发症发生率分析

韩仁栋　隋孟松　陈金虹

摘　要　目的　探讨不同术式对子宫恶性肿瘤的临床疗效、淋巴清除效果及并发症发生率的影响。**方法**　选择 2014 年 2 月~2016 年 1 月在笔者医院接受手术治疗的 82 例子宫恶性肿瘤患者为研究对象,根据手术方法将患者分为对照组(41 例)和观察组(41 例),对照组患者给予开腹广泛性子宫切除术及盆腔淋巴结切除术,观察组患者给予腹腔镜下广泛性子宫切除手术和盆腔部位淋巴结清扫手术,观察手术时间、术中出血量、肛门排气、住院费、住院时间和淋巴节,观察患者的并发症。**结果**　观察组患者的手术时间为 165.34±20.16min、术中出血量为 196.57±21.48ml,明显低于对照组的 234.16±25.35min、311.55±26.75ml($P<0.01$)。观察组患者的肛门排气时间为 42.14±5.36h、住院时间为 9.71±1.89 天、住院费为 19317.28±2163.52 元均显著低于对照组的 45.25±7.83h、12.16±2.15 天、24538.78±2461.71 元,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者的清扫淋巴结数为 28.76±4.11,明显高于对照组的 20.14±5.32($P<0.01$)。两组患者术后并发症主要为淋巴囊肿、尿潴留、伤口感染和血管损伤等,观察组并发症的发生率为 17.07%(7/41),明显低于对照组的 38.64%(17/41,$\chi^2=4.870$,$P=0.027$)。**结论**　腹腔镜下广泛性子宫切除术和盆腔淋巴结清扫术治疗子宫恶性肿瘤临床效果良好,淋巴清除效果好,安全性好,费用低,临床值得广泛推广应用。

关键词　子宫恶性肿瘤　腹腔镜　广泛性子宫切除术　盆腔淋巴结清扫术

中图分类号　R713.4+2　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2018.05.033

Effect of Clinical Results, Lymph Removal Effect and Complication Rates of Different Operation for Patients with Malignant Tumors. *Han Rendong, Sui Mengsong, Chen Jinhong. Shanghai First Maternity and Infant Hospital, Shanghai 200120, China*

Abstract　Objective　To investigate the clinical effect, lymph removal effect and complication rates of different operative methods for treatment of uterine malignant tumor. **Methods**　Eighty two patients with malignant tumor were selected as objection from February 2014 to January 2014. The research objects were divided into control group and observation group via operation method. Control group were given open widely uterus resection treatment and pelvic lymph node cleaning, and the observation group were given laparoscopic treatment of extensive hysterectomy combined with pelvic lymph node cleaning. The intraoperative blood loss, operation time anal exhaust time, length of stay, expenses, lymph node and complications were observed. **Results**　The operation time 165.34±20.16min and intraopera-

作者单位:200120　上海,同济大学附属第一妇婴保健院妇科