

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.20.029

体型肥胖 2 型糖尿病患者血清胆红素、胆汁酸、25(OH)D₃ 水平 及与胰岛素抵抗的关系研究 *

王翠娟¹ 王 锐¹ 王 蕊¹ 田伊茗¹ 贾小娇¹ 马 宁¹ 罗小兵² 陆 强^{1Δ}

(1 河北医科大学附属医院秦皇岛市第一医院内分泌科 河北 秦皇岛 066000;

2 河北医科大学第一医院内分泌科 河北 石家庄 050051)

摘要 目的:探讨体型肥胖 2 型糖尿病(T2DM)患者血清胆红素、胆汁酸(BA)、25 羟维生素 D₃[25(OH)D₃]水平及其与胰岛素抵抗(IR)的关系。**方法:**选取 2018 年 1 月-2019 年 12 月我院就诊的 240 例 T2DM 患者,根据体重指数(BMI)将患者分为 T2DM-N 组 84 例,T2DM-OW 组 92 例,T2DM-OB 组 64 例。分别测定总胆红素(TBIL)、间接胆红素(IBIL)、直接胆红素(DBIL)、胆汁酸(BA)、25(OH)D₃等指标。以胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)为因变量,行多元线性回归,分析 IR 的危险因素。**结果:**T2DM-OB 组 BMI、BA、甘油三酯(TG)、空腹血糖(FPG)、餐后 2 小时血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、C 反应蛋白(CRP)高于 T2DM-N 组,DBIL、25(OH)D₃低于 T2DM-N 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关性分析显示,HOMA-IR 与 BMI、BA 呈正相关($P<0.05$),与 DBIL、25(OH)D₃呈负相关($P<0.05$);多元线性回归分析显示 BMI 升高,25(OH)D₃、DBIL 下降为 IR 的危险因素($P<0.05$)。**结论:**肥胖的 T2DM 患者存在 IR 及血脂紊乱,心血管疾病患病风险增加,BA 水平升高,DBIL、25(OH)D₃水平下降,机体慢性低度炎症水平升高,除了 BMI,25(OH)D₃、DBIL 水平下降亦有可能是体型肥胖 T2DM 患者 IR 的重要危险因素。

关键词:肥胖;2 型糖尿病;胆红素;胆汁酸;胰岛素抵抗;25 羟维生素 D₃

中图分类号:R587.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)20-3933-04

Study on the Relationship between Serum Bilirubin, BA, 25(OH)D₃ and Insulin Resistance in T2DM Patients with Obesity*

WANG Cui-juan¹, WANG Rui¹, WANG Rui¹, TIAN Yi-ming¹, JIA Xiao-jiao¹, MA Ning¹, LUO Xiao-bing², LU Qiang^{1Δ}

(1 Department of Endocrinology, Qinhuangdao First Hospital Affiliated to Hebei Medical University, Qinhuangdao, Hebei, 066000, China;

2 Department of Endocrinology, The first hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, 050051, China)

ABSTRACT Objective: To explore the relationship between serum bilirubin, bile acid (BA), 25 hydroxyvitamin D₃[25(OH)D₃] and insulin resistance (IR) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) with obesity. **Methods:** From January 2018 to December 2019, 240 T2DM patients were divided into T2DM-N group (84 cases), T2DM-OW group (92 cases) and T2DM-OB group (64 cases). TBIL, IBIL, DBIL, BA and 25 (OH)D₃ were measured respectively. HOMA-IR was used as the dependent variable to analyze the risk factors of IR. **Results:** BMI, BA, TG, FPG, 2hPG, HbA_{1c}, FINS, HOMA-IR, CRP were higher in T2DM-OB group than in T2DM-N group, and DBIL, 25(OH)D₃ were lower in T2DM-N group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that HOMA-IR was positively correlated with BMI and BA ($P<0.05$), negatively correlated with DBIL and 25(OH)D₃ ($P<0.05$). Multiple linear regression analysis showed that BMI increased, 25 (OH)D₃ and DBIL decreased were the risk factors of IR ($P<0.05$). **Conclusion:** T2DM with obesity have IR and lipid disorders, increased risk of cardiovascular disease, increased levels of BA, decreased levels of DBIL and 25(OH)D₃, and increased levels of chronic low grade inflammation, in addition to BMI, the decrease of 25 (OH)D₃ and DBIL may also be an important risk factor for IR in T2DM with obesity.

Key words: Obesity; Type 2 diabetes mellitus; Bilirubin; Bile acid; Insulin resistance; 25(OH)D₃

Chinese Library Classification(CLC): R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)20-3933-04

前言

胆红素是体内红细胞的代谢产物,主要分为间接胆红素

(IBIL)及直接胆红素(DBIL)^[1,2]。胆红素尤其是 DBIL,其分子结构中含有的共轭双键具有清除自由基的作用,是体内一种重要的抗氧化剂和抗炎因子,在心血管疾病、糖尿病及并发症的

* 基金项目:河北省医学适用技术跟踪项目(G2018103)

作者简介:王翠娟(1979-),女,硕士,副主任医师,研究方向:内分泌与代谢性疾病,E-mail:13930376926@139.com

Δ 通讯作者:陆强(1960-),女,本科,主任医师,研究方向:内分泌与代谢性疾病,E-mail:yueguang8006@163.com

(收稿日期:2020-03-27 接受日期:2020-04-23)

发生发展中起重要作用^[3,4]。胆汁酸(BA)为体内胆固醇代谢产物,在脂质代谢疾病中亦有重要的作用^[5,6]。另有研究表明^[7,8],维生素D(VD)不仅是葡萄糖刺激胰岛素分泌及维持正常血糖水平的必需物质,而且同样具有抗氧化应激及抗炎作用。本研究旨在探讨体型肥胖 T2DM 患者血清胆红素、BA、25 羟维生素 D₃[25(OH)D₃]水平及其与胰岛素抵抗(IR)的关系,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2018 年 1 月 -2019 年 12 月我院就诊的 240 例 T2DM 患者,所有患者均符合 1999 年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准^[9]。排除标准:采用葡萄糖耐量实验排除已知糖尿病或糖尿病前期者,肝脏疾病、胆道疾病、近期有严重感染、慢性肾脏疾病、合并可能影响钙磷代谢的疾病或正在服用任何可能影响 VD 代谢的药物的患者。根据 2002 年中国肥胖问题工作组提出的中国成人超重和肥胖诊断标准,根据体重指数(BMI)将患者分为 T2DM-N 组 (BMI<24 kg/m²)84 例, T2DM-OW 组 (24 kg/m²≤ BMI<28 kg/m²)92 例, T2DM-OB 组 (BMI≥ 28kg/m²)64 例。

1.2 方法

受试对象空腹 8~10h 测量身高、体重、收缩压(SBP)和舒张压(DBP)。由经过培训并认证合格的调查员应用标准技术方法进行血压及人体测量。计算 BMI= 体重(kg)/ 身高²(m)²。所有受试对象均未使用胰岛素治疗,抽血前一天停用胰岛素促泌

剂,空腹 8~10 h 静脉采血,检测空腹血糖(FPG)、餐后 2 小时血糖(2hPG)、甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)、总胆红素(TBIL)、DBIL、IBIL、BA、空腹胰岛素(FINS)、C 反应蛋白(CRP)、糖化血红蛋白(HbA1c)及 25(OH)D₃。计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=(FPG× FINS)/22.5。

1.3 统计学分析

统计学处理使用 SPSS19.0 统计学软件包进行,计数资料以频数/百分比表示,比较采用卡方检验;计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的资料经自然对数转化后进行分析,组间比较用 ANOVA 方差分析;相关分析应用 Pearson 相关,多因素分析应用多元线性回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组间一般资料比较

三组性别构成、年龄、吸烟、饮酒、病史比较差异无统计学意义($P > 0.05$),T2DM-OB 组 BMI、BA、TG、FPG、2hPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、CRP 高于 T2DM-N 组,DBIL、25(OH)D₃ 低于 T2DM-N 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);BMI、TG、HbA1c、FINS、HOMA-IR 高于 T2DM-OW 组,25 (OH)D₃ 低于 T2DM-OW 组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);T2DM-OW 组 BMI、TG、HbA1c、FINS、HOMA-IR 高于 T2DM-N 组,25(OH)D₃ 低于 T2DM-N 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 不同体重指数 T2DM 患者临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of clinical data of T2DM patients with different body mass index($\bar{x} \pm s$)

Indexes	T2DM-N group(n=84)	T2DM-OW group(n=92)	T2DM-OB group(n=64)
Female/Male(n)	36/48	41/51	29/35
Age(years)	56.62± 10.36	55.38± 3.28	54.30± 4.81
Smoke(Yes/No)	28/56	31/61	21/43
Drink(Yes/No)	26/58	32/60	20/44
Medical history(years)	3.33± 0.84	3.96± 0.90	3.43± 0.91
BMI(kg/m ²)	22.31± 1.46	25.99± 1.17 ¹⁾	30.61± 2.36 ¹⁾²⁾
SBP(mmHg)	133.76± 21.47	137.12± 12.45	136.56± 18.21
DBP(mmHg)	82.76± 13.10	85.99± 11.54	86.80± 13.44
BA(umol/L)	2.68± 0.34	85.99± 11.54	4.56± 0.60 ¹⁾
TG(mmol/L)	1.56± 0.84	2.43± 2.14 ¹⁾	2.85± 2.20 ¹⁾²⁾
TC(mmol/L)	4.88± 1.32	5.04± 1.29	5.16± 1.36
HDL-C(mmol/L)	1.23± 0.34	1.22± 0.33	1.24± 0.26
LDL-C(mmol/L)	2.87± 0.83	2.91± 0.95	2.90± 0.95
FPG(mmol/L)	8.21± 2.47	8.84± 2.84	9.78± 3.49 ¹⁾
2hPG(mmol/L)	12.93± 4.28	13.24± 4.33	15.06± 5.12 ¹⁾
HbA1c(%)	8.45± 1.39	9.08± 1.77 ¹⁾	9.27± 2.01 ¹⁾²⁾
FINS(mIU/L)	3.01± 0.67	7.65± 3.78 ¹⁾	11.60± 4.19 ¹⁾²⁾
HOMA-IR	1.43(1.04~1.69)	2.56(1.64~2.79) ¹⁾	4.13(3.42~4.92) ¹⁾²⁾
TBIL(μmol/L)	11.96± 4.03	12.10± 5.70	11.77± 4.70

DBIL($\mu\text{mol/L}$)	4.06 $\pm$ 1.99	3.54 $\pm$ 2.01	3.07 $\pm$ 2.04 ¹⁾
IBIL($\mu\text{mol/L}$)	7.95 $\pm$ 3.95	8.90 $\pm$ 4.65	8.08 $\pm$ 3.97
25(OH)D ₃ (nmol/L)	50.73 $\pm$ 15.62	44.90 $\pm$ 14.62 ¹⁾	40.65 $\pm$ 14.49 ¹²⁾
CRP(mg/L)	1.02 $\pm$ 0.96	1.35 $\pm$ 0.89	1.71 $\pm$ 0.85 ¹²⁾

Note: compared with T2DM-N group, ¹⁾ $P<0.05$; compared with T2DM-OW group, ²⁾ $P<0.05$.

2.2 体型肥胖 T2DM 患者 HOMA-IR 与各指标的相关性

Pearson 相关性分析显示, HOMA-IR 与 BMI、BA 呈正相关($P<0.05$), 与 DBIL、25(OH)D₃ 呈负相关($P<0.05$), 与年龄、病

史、TC、TG、HDL-C、LDL-C、DBP、SBP、TBIL、IBIL 及 CRP 不具有相关性($P>0.05$), 见表 2。

表 2 体型肥胖 T2DM 患者 HOMA-IR 与各指标的相关性

Table 2 Correlation between HOMA-IR and indexes in T2DM patients with obesity

Indexes	r	P
Age	0.012	0.912
BMI	0.328	0.005
Medical history	0.082	0.883
BA	0.289	0.024
TC	-0.063	0.619
TG	0.213	0.091
HDL-C	0.051	0.690
LDL-C	-0.142	0.263
DBP	0.205	0.104
SBP	-0.086	0.501
TBIL	0.015	0.907
DBIL	-0.386	0.002
IBIL	-0.006	0.964
25(OH)D ₃	-0.458	0.000
CRP	0.106	0.403

2.3 体型肥胖 T2DM 患者 HOMA-IR 与各指标的多元线性回归分析

进一步对体型肥胖 T2DM 患者 HOMA-IR 与各指标的关系

进行多元线性回归分析, 回归方程: $\text{HOMA-IR} = -0.30425(\text{OH})\text{D}_3 - 2.034\text{DBIL} + 0.432\text{BMI} + 45.227$, 结果显示, BMI 升高, 25(OH)D₃、DBIL 下降为 IR 的危险因素($P<0.05$), 见表 3。

表 3 体型肥胖 T2DM 患者 HOMA-IR 与各指标的多元线性回归分析

Table 3 Multiple linear regression analysis of HOMA-IR and indexes in T2DM patients with obesity

Model	Partial regression coefficient β	Standard error	Standardized partial regression coefficient β	t	P	95% CI
Absolute term	45.227	4.678	-	9.669	0.000	35.581~54.908
25(OH)D ₃	-0.304	0.127	-0.306	-2.393	0.020	-0.558~-0.050
DBIL	-2.034	0.890	-0.292	-2.285	0.026	-3.815~-0.254
BMI	0.432	0.184	0.152	2.032	0.038	0.283~0.872

3 讨论

T2DM、肥胖及心血管病变等代谢性疾病已逐渐被公认为是一种慢性低度炎症疾病^[10-12], IR 不仅是 T2DM 的主要病理生理特征, 也是代谢综合征及动脉粥样硬化等心血管疾病发生的

独立危险因素^[13,14]。体内蓄积的脂肪组织分泌低水平的炎症因子, 通过信号转导通路, 作用于胰岛素外周作用组织如肝脏、肌肉等, 从而发生外周 IR, 进而引起糖尿病的发生^[15,16]。CRP 是反映机体炎症损伤程度的敏感指标, 近几年来, CRP 检测已作为常用反映机体炎症状态的超敏指标^[17,18]。

众多证据表明^[19],VD是维持体内正常血糖水平及胰岛素分泌的必需物质,其水平下降不仅是肥胖发生的危险因素,并且与体内的炎症状态密切相关,补充VD能明显降低血清CRP、血清胰岛素浓度和HOMA-IR^[20-22]。胆红素分子中的共轭双键可以通过捕获氧自由基,生理范围内轻微升高的血清胆红素可以通过抑制炎症因子,减轻内脏脂肪以及IR^[23]。研究表明^[24],DBIL与其他形式的胆红素相比,更易与靶分子结合,是胆红素最有效的作用形式,与心血管疾病及T2DM等代谢性疾病关系密切。近年来研究发现^[25,26],生理情况下DBIL是体内重要的抗氧化剂和抗炎因子。BA为胆固醇代谢产物,近年来的研究发现BA调控糖脂代谢中亦具有重要的作用,BA指标可以有效反映肝脏分泌及肝脏合成代谢状态^[27,28],高水平的BA毒性作用可以导致胰岛素外周作用器官肝脏产生IR^[29,30]。本研究结果显示,T2DM-OB组BMI、BA、TG、FPG、2hPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、CRP高于T2DM-N组,DBIL、25(OH)D₃低于T2DM-N组,说明体型肥胖的T2DM患者更易存在IR、血糖、血脂紊乱,心血管疾病患病风险增加,BA升高,体型肥胖的T2DM患者可能存在不同程度的肝脏代谢功能障碍,糖代谢异常加重。DBIL、VD水平下降,抗炎能力下降,机体慢性低度炎症水平增高。相关性分析显示,HOMA-IR与BMI、BA呈正相关,与DBIL、25(OH)D₃呈负相关,说明T2DM肥胖患者IR除了与BMI有关,还与BA水平升高,VD、DBIL水平下降存在联系,且肥胖、BA水平增加加重IR,VD、DBIL减轻IR。经多元线性回归分析发现,除了BMI、25(OH)D₃及DBIL水平下降亦有可能是体型肥胖T2DM患者IR的重要危险因素,表明DBIL、VD均具有减轻机体慢性炎症水平的作用,因此,我们推测在肥胖T2DM患者中,VD、DBIL水平下降,有可能导致机体慢性低度炎症水平升高,从而加重IR。

综上所述,肥胖的T2DM患者更易发生IR、糖脂异常及CRP水平升高,BA水平升高,VD、DBIL水平降低。VD、DBIL水平的降低有可能通过升高机体慢性低度炎症反应水平,从而加重IR,进而加速T2DM的进展。因此,在临床工作中对于肥胖T2DM患者应注意血清VD、BA及胆红素尤其是DBIL水平的检测。但本研究采取横断面研究方法,未观察补充VD后机体炎症水平、DBIL、BA以及各代谢指标的变化,且样本量相对较少,因此,仍有待大样本量的前瞻性研究来对其进行进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Harpavat S, Garcia-Prats JA, Anaya C, et al. Diagnostic Yield of Newborn Screening for Biliary Atresia Using Direct or Conjugated Bilirubin Measurements[J]. JAMA, 2020, 323(12): 1141-1150
- [2] Choi JS, Chung KS, Lee EH, et al. The role of bilirubin to albumin ratio as a predictor for mortality in critically ill patients without existing liver or biliary tract disease[J]. Acute Crit Care, 2020, 35(1): 24-30
- [3] Lai X, Fang Q, Yang L, et al. Direct, indirect and total bilirubin and risk of incident coronary heart disease in the Dongfeng-Tongji cohort [J]. Ann Med, 2018, 50(1): 16-25
- [4] Kim ES, Lee SW, Mo EY, et al. Inverse association between serum total bilirubin levels and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes[J]. Endocrine, 2015, 50(2): 405-412
- [5] 贾敏杰.胆汁酸代谢与2型糖尿病的研究进展[J].同济大学学报(医学版), 2019, 40(5): 644-649
- [6] 张娟,邓泽元,吴信.胆汁酸对代谢性疾病的调控[J].中国生物化学与分子生物学报, 2019, 35(4): 399-403
- [7] Shu L, Huang K. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure parameters in patients with vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis[J]. J Am Soc Hypertens, 2018, 12(7): 488-496
- [8] Dadra A, Mohamadadeh Salamat K, Hamidi K, et al. Anti-inflammatory effects of vitamin D and resistance training in men with type 2 diabetes mellitus and vitamin D deficiency: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial [J]. J Diabetes MetabDisord, 2019, 18(2): 323-331
- [9] 张云红,沙敏,赵义娟,等.三种诊断标准下大理白族自治州老年人代谢综合征临床特点分析[J].中国基层医药, 2017, 24(23): 3557-3562
- [10] 赵玉爽,郑松柏.老年人慢性低度炎症及其相关因素研究[J].老年医学杂志, 2019, 38(4): 431-434
- [11] 王卫庆,王桂侠,王颜刚,等.国家标准化代谢性疾病管理中心建设规范及管理指南[J].中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(11): 907-926
- [12] 况俊良,郑晓皎,赵爱华,等.代谢性疾病中胆汁酸水平变化及相关治疗策略[J].上海交通大学学报(医学版), 2019, 39(6): 678-683
- [13] McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome[J]. Clin Dermatol, 2018, 36(1): 14-20
- [14] 陈曦.多囊卵巢综合征患者血清肌肉生长抑素含量与脂代谢、胰岛素抵抗及炎症反应的关系 [J]. 海南医学院学报, 2019, 25(22): 1736-1739
- [15] 李悦,黄新梅,吴跃跃,等.上海闵行区老年人HOMA-IR诊断胰岛素抵抗的临界值及胰岛素抵抗与代谢综合征之间的关系 [J].中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(8): 672-677
- [16] 刘晓妮,王颖,李桃桃,等.2型糖尿病合并代谢综合征患者胰岛素抵抗指数与慢性炎症指标相关性研究 [J]. 检验医学, 2019, 34(9): 826-830
- [17] Xia M, Zhang C, Gu J, et al. Impact of C-reactive protein on long-term mortality in acute myocardial infarction patients with diabetes and those without[J]. Clin Chim Acta, 2018, 480: 220-224
- [18] Muilwijk M, Nieuwdorp M, Snijder MB, et al. The high risk for type 2 diabetes among ethnic minority populations is not explained by low-grade inflammation[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 19871
- [19] 陈玲,周翔海,纪立农.2型糖尿病患者血清25(OH)VD水平与糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变的相关性[J].山东医药, 2018, 58(39): 61-64
- [20] Haidari F, Jalali MT, Shahbazian N, et al. Comparison of Serum Levels of Vitamin D and Inflammatory Markers Between Women with Gestational Diabetes Mellitus and Healthy Pregnant Control [J]. J Family Reprod Health, 2016, 10(1): 1-8
- [21] Jamilian M, Amirani E, Asemi Z. The effects of vitamin D and probiotic co-supplementation on glucose homeostasis, inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Clin Nutr, 2019, 38(5): 2098-2105
- [22] Dadra A, Mohamadadeh Salamat K, Hamidi K, et al. Anti-inflammatory effects of vitamin D and resistance training in men with type 2 diabetes mellitus and vitamin D deficiency: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial[J]. J Diabetes MetabDisord, 2019, 18(2): 323-331

- [6] 张冬霞, 史立英, 李影, 等. 胃癌患者手术前后细胞免疫水平变化与术后感染关系的研究[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(10): 1758-1759
- [7] Rainecki C, Bodnar TS, Holman PJ, et al. Effects of early-life adversity on immune function are mediated by prenatal environment: Role of prenatal alcohol exposure[J]. Brain Behav Immun, 2017, 66: 210-220
- [8] Kim H, Oh YK, Park HC, et al. Clinical experience with white blood cell-PET/CT in autosomal dominant polycystic kidney disease patients with suspected cyst infection: A prospective case series [J]. Nephrology (Carlton), 2017, 23(7): 661-668
- [9] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 胃癌规范化诊疗指南(试行)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2013, 6(8): 56-63
- [10] Hayashi T, Yoshikawa T, Aoyama T, et al. Impact of infectious complications on gastric cancer recurrence [J]. Gastric Cancer, 2015, 18(2): 368-374
- [11] Fattahi S, Kosari-Monfared M, Ghadami E, et al. Infection-associated epigenetic alterations in gastric cancer: New insight in cancer therapy [J]. J Cell Physiol, 2018, 233(12): 9261-9270
- [12] Kim EY, Yim HW, Park CH, et al. C-reactive protein can be an early predictor of postoperative complications after gastrectomy for gastric cancer[J]. Surg Endosc, 2017, 31(1): 445-454
- [13] Vicente D, Ikoma N, Chiang YJ, et al. Preoperative Therapy for Gastric Adenocarcinoma is Protective for Poor Oncologic Outcomes in Patients with Complications After Gastrectomy [J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(9): 2720-2730
- [14] Chen QY, Huang CM, Zheng CH, et al. Do preoperative enlarged lymph nodes affect the oncologic outcome of laparoscopic radical gastrectomy for gastric cancer?[J]. Oncotarget, 2017, 8(5): 8825-8834
- [15] Caruso S, Patriiti A, Roviello F, et al. Robot-assisted laparoscopic vs open gastrectomy for gastric cancer: Systematic review and meta-analysis[J]. World J Clin Oncol, 2017, 8(3): 273-284
- [16] 江晓聪, 潘秀花. 同步放化疗对胃癌根治术后患者外周血 T 细胞亚群及 NK 细胞的影响[J]. 海南医学, 2017, 28(24): 4002-4004
- [17] Soares MP, Teixeira L, Moita LF. Disease tolerance and immunity in host protection against infection [J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(2): 83-96
- [18] Inaoka K, Kanda M, Uda H, et al. Clinical utility of the platelet-lymphocyte ratio as a predictor of postoperative complications after radical gastrectomy for clinical T2-4 gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(14): 2519-2526
- [19] Hamiel U, Bahat H, Kozar E, et al. Diagnostic markers of acute infections in infants aged 1 week to 3 months: a retrospective cohort study [J]. BMJ Open, 2018, 8(1): e018092
- [20] Ma Z, Bao X, Gu J. Effects of laparoscopic radical gastrectomy and the influence on immune function and inflammatory factors [J]. Exp Ther Med, 2016, 2(2): 983-986
- [21] 朱艺斌, 周伟, 戚卫林, 等. 克罗恩病肠段切除术后腹腔感染性并发症的预测因素分析[J]. 中华普通外科杂志, 2017, 32(11): 917-920
- [22] 罗庆伟, 李志红, 刘黎明, 等. 腹腔镜与开腹手术对进展期胃癌患者围手术期疗效及免疫功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(20): 3921-3924
- [23] Gans SL, Atema JJ, van Dieren S, et al. Diagnostic value of C-reactive protein to rule out infectious complications after major abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Colorectal Dis, 2015, 30(7): 861-873
- [24] 熊秀娥, 徐鹏, 庞一雄, 等. 不同根治术后患者围手术期并发症的发生率及机体创伤应激反应程度比较 [J]. 河北医药, 2017, 39(23): 3554-3556
- [25] Nguyen-Thi-Dieu T, Le-Thi-Thu H, Duong-Quy S. The profile of leucocytes, CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ T cells, and cytokine concentrations in peripheral blood of children with acute asthma exacerbation: [J]. J Int Med Res, 2017, 45(6): 1658-1669
- [26] Soutto M, Saleh M, Arredouani MS, et al. Loss of Tff1 Promotes Pro-Inflammatory Phenotype with Increase in the Levels of ROR γ t+ T Lymphocytes and Il-17 in Mouse Gastric Neoplasia [J]. J Cancer, 2017, 8(13): 2424-2435
- [27] Cheng Y, Zhang J, Zhang L, et al. Enteral immunonutrition versus enteral nutrition for gastric cancer patients undergoing a total gastrectomy: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Gastroenterol, 2018, 18(1): 11
- [28] Kiatpapan P, Vilaichone RK, Chotivitayatarakorn P, et al. Gastric Cancer and Gastrointestinal Stromal Tumors Could be Causes of non-Helicobacter Pylori non-NSAIDs Peptic Ulcers in Thailand [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2017, 18(1): 155-157
- [29] 程康文, 王贵和. 加速康复外科对腹腔镜胃癌根治术患者炎症因子与免疫功能的影响[J]. 腹腔镜外科杂志, 2017, 22(1): 30-35
- [30] 史娜, 陈鹏, 刘燕, 等. 动态监测胃癌术后感染患者 T 淋巴细胞亚群水平的临床价值[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(6): 884-887

(上接第 3936 页)

- [23] Takei R, Inoue T, Sonoda N, et al. Bilirubin reduces visceral obesity and insulin resistance by suppression of inflammatory cytokines [J]. PLoS One, 2019, 14(10): e0223302
- [24] 张诗诗, 王薇, 赵海建, 等. 我国血清总胆红素和直接胆红素检验项目参考区间现状与即将发布行业标准的分析比较[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(3): 152-156
- [25] Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system[J]. Circ Res, 2017, 120(1): 229-243
- [26] Lai X, Fang Q, Yang L, et al. Direct, indirect and total bilirubin and risk of incident coronary heart disease in the Dongfeng-Tongji cohort [J]. Ann Med, 2018, 50(1): 16-25
- [27] Jia W, Xie G, Jia W. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(2): 111-128
- [28] 梁贝贝, 凌宏威, 周冬梅, 等. 血清总胆汁酸水平与 2 型糖尿病的关系[J]. 现代医学, 2019, 47(3): 250-254
- [29] 赵建宇, 杨杰, 刘学亮, 等. 2 型糖尿病合并肥胖症患者胰岛素抵抗与血清肝酶及胆汁酸的关系 [J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(8): 1356-1357
- [30] 张柳, 牛尚梅, 马慧娟. 胆汁酸与代谢综合征的研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(5): 964-967