

十二指肠空肠旁路术与十二指肠空肠吻合术对 2 型糖尿病大鼠视黄醇结合蛋白 4 的作用及意义

卜和美,马向华*,孙 婧,方 达

(南京医科大学第一附属医院营养科,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:探讨十二指肠空肠旁路术(duodenal-jejunal bypass,DJB)与十二指肠空肠吻合术(duodenal-jejunal anastomosi,DJA)对 2 型糖尿病治疗效果的异同及视黄醇结合蛋白 4(retinol binding protein-4,RBP-4)和葡萄糖转运蛋白 4(glucose transporter-4, GLUT-4)在其中的作用。方法:糖尿病大鼠随机分为 DJA 组、DJB 组和假手术组,测定其手术前后体重、摄食量、空腹血糖、空腹胰岛素、RBP-4 水平,评估手术前后糖代谢情况及胰岛素抵抗情况,术后第 8 周测定 GLUT-4 水平。结果:与假手术组相比,DJA 组和 DJB 组术后空腹血糖降低,OGTT 葡萄糖曲线下面积减少,胰岛素抵抗有所改善,RBP-4 水平下降,骨骼肌 GLUT-4 水平升高。结论:DJB 和 DJA 手术能不依赖摄食量、体重及胰岛素分泌的增加而改善糖尿病大鼠糖代谢,缓解其胰岛素抵抗状态,两者对空腹血糖的改善作用相似,但 DJA 手术对餐后血糖调节作用较差,可能与术后 RBP-4 降低、GLUT-4 升高幅度不同有关。

[关键词] 2 型糖尿病;十二指肠空肠吻合术;十二指肠空肠旁路术;视黄醇结合蛋白 4;葡萄糖转运体 4

[中图分类号] R587.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)09-1148-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20170915

The role of duodenal-jejunal anastomosi and duodenal-jejunal bypass on RBP-4 in rats with type 2 diabetes

Bu Hemei, Ma Xianghua*, Sun Jin, Fang Da

(Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To detect the serum levels of retinol binding protein-4 (RBP-4) and glucose transporter-4 (GLUT-4) in the short-time (8 weeks) after duodenal-jejunal anastomosi (DJA) surgery and duodenal-jejunal bypass (DJB) surgery for type 2 diabetic rats, and attempt to explore theoretical basis and mechanisms of surgical treatment in type 2 diabetes. **Methods:** Type 2 diabetic rats were divided into the DJA surgery group ($n=10$), the DJB surgery group ($n=10$) and the sham surgery group ($n=10$). Weight, food intake, fasting blood glucose, fasting insulin, and RBP-4 level were measured before and after treatment. The glucose metabolism and insulin resistance before and after operation were evaluated. GLUT-4 level was detected at the 8th week after surgery. **Results:** Compared with the sham surgery group, the DJB and DJA groups showed decreased fasting blood glucose, reduced area under oral glucose tolerance test(OGTT) curve, improved insulin resistance, decreased RBP-4 level, and increased GLUT-4. **Conclusion:** DJA and DJB operation could significantly improve the glucose metabolism and insulin sensitivity of type 2 diabetic rats, which were independent of the weight loss, but related to decreased RBP-4 and increased GLUT-4 in skeletal muscle.

[Key words] type 2 diabetes; duodenal-jejunal bypass surgery; duodenal-jejunal anastomosi surgery; RBP-4; GLUT-4

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(09): 1148-1153]

国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)^[1]指出,自 2013 年 IDF 第 6 版糖尿病地图

[基金项目] 江苏省科技厅基础研究计划(自然科学基金)(BK20131441)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: xianghuama126@126.com

出版后,全球糖尿病患者估计增加了约 3 100 万人,估计 2015 年全球糖尿病患者共有 4.15 亿。其中中国糖尿病患者人数为 1.09 亿,如不进行有效预防和治疗,预计到 2040 年我国糖尿病患者将达到 1.5 亿,而这其中 2 型糖尿病占大多数。糖尿病的血糖维持和并发症治疗需要大量经济支出。给家庭和社会带来了沉重负担。自上世纪 50 年代 Friedman 等^[2]报

道了肥胖病患者在接受减肥手术治疗后其自身伴发的 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM) 症状得到明显改善后,代谢手术越来越多地应用于 T2DM 的治疗,大量研究表明代谢手术能缓解甚至改善糖尿病^[3],但其作用机制尚不明确,除了较为成熟的“近肠假说”和“远肠假说”,脂肪因子在其中的作用渐渐受到学术界重视并成为研究热点。

视黄醇结合蛋白 4 (retinol binding protein-4, RBP-4)是近年来发现的由脂肪组织和肝脏组织共同分泌的一种脂肪因子,与胰岛素抵抗和 T2DM 密切相关^[4]。研究显示脂肪组织的特殊葡萄糖转运蛋白 4(glucose transporter 4, GLUT-4)基因敲除小鼠的骨骼肌和肝表现出明显的胰岛素抵抗,血清 RBP4 水平明显升高。不但肥胖和 T2DM 小鼠的血清 RBP4 水平升高,临床肥胖和 T2DM 患者血清 RBP4 水平也是升高的。

为了探索 RBP-4 在十二指肠空肠旁路术(duodenal-jejunal bypass, DJB) 对 T2DM 治疗中的作用,我们对传统的 DJB 术进行了改良,并衍生出一种新的 DJB 手术模型,即十二指肠空肠吻合术(duodenal-jejunal anastomosis, DJA)。DJA 手术与 DJB 手术的不同点主要在于胆胰袢与消化袢汇合的位置, DJA 手术汇合位置仍在原解剖位置,而 DJB 手术的汇合点在原解剖位置后 10 cm。2 种术式既旷置了相同长度的近端小肠(全部十二指肠和近端 10 cm 的空肠),又可以使食糜以相同速度到达末端小肠。依据“近端小肠假说”和“远端小肠假说”,这 2 种模型应该具有相同的“近端小肠效应”和“远端小肠效应”。

1 材料和方法

1.1 材料

雄性 GK 大鼠(12 周龄,体重 280~320 g)(上海斯莱克实验动物有限公司);大鼠胰岛素试剂盒(Millipore 公司,美国);血清 RBP-4 测定试剂盒[赫澎(上海)生物科技有限公司];GLUT-4 测定试剂盒(上海奥陆生物科技有限公司)。手术器械及耗材均购自南京医科大学设备科。

1.2 方法

1.2.1 建立手术模型

GK 大鼠完全随机分组法分为 3 组,每组 10 只: DJA 组、DJB 组、假手术组。DJA 和 DJB 手术组旷置了相同长度的近端小肠(全部十二指肠和近端 10 cm 的空肠),3 组控制手术时间一致。

1.2.2 糖代谢的评估

术前及术后第 2、4、8 周测定大鼠体重、摄食量、空腹血糖、空腹胰岛素。术前及术后第 4、8 周做口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT) 评估血糖稳态,计算 HOMA-IR^[5]评估胰岛素抵抗。

1.2.3 RBP-4 水平测定

术前及术后第 4、8 周 ELISA 测定血清 RBP-4 水平。

1.2.4 骨骼肌 GLUT-4 的测定

术后第 8 周处死老鼠,取骨骼肌,ELISA 测定 GLUT-4 水平。

1.3 统计学方法

计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料以百分数表示。OGTT 曲线下面积均以梯形积分法计算 AUC_{OGTT}。手术前后均数差异比较采用配对 *t* 检验。手术组与假手术组组间均数比较采用方差分析;计数资料的显著性检验用 χ^2 检验,以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。统计分析以 IBM SPSS 22.0 软件进行操作;统计表以 Microsoft Word 绘制,统计图以 GraphPad Prism 6.0 软件绘制。

2 结果

2.1 GK 大鼠术后存活率

DJB 组术后 2 只大鼠死亡,1 只大鼠术后 2 周死于十二指肠-空肠吻合口梗阻,另 1 只术后 5 周进食量逐渐下降,术后 7 周死亡,解剖后发现回肠内有少量食糜,未见明显梗阻现象,腹腔内可见大量脓液考虑手术引起的感染;DJA 组 1 只死亡,于术后 2 周死于吻合口梗阻,其余大鼠均健康存活。死亡大鼠不计入最后的统计范围。

2.2 摄食量的变化

3 组大鼠术后的摄食量均较术前减少,于术后 1 周时降至最低,之后重新上升。术后第 2 周时,各组大鼠每日摄食量基本恢复至术前水平,并逐步稳定;术后各个时间监测点,3 组大鼠的摄食量差异均无统计学意义($P>0.05$,图 1A)。

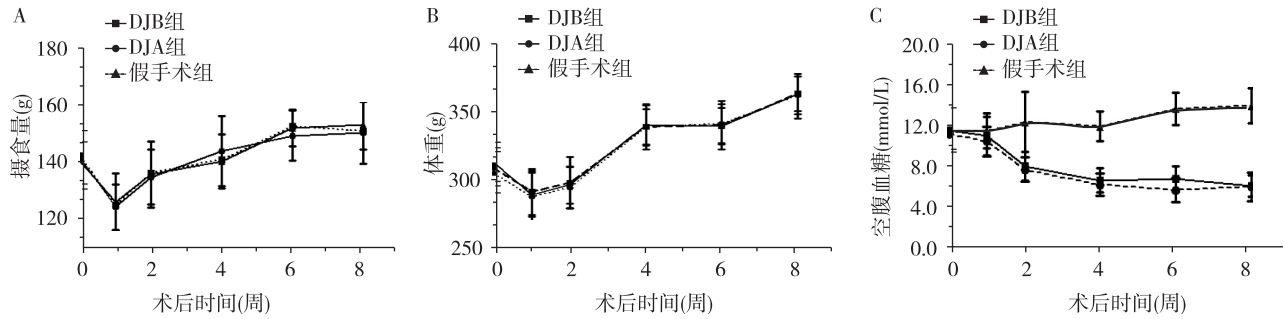
2.3 大鼠体重

由于围手术期禁食禁饮,以及手术创伤和麻醉的影响,术后 3 组大鼠体重均显著下降,并在术后第 1 周时降至最低点,之后随着大鼠胃肠道功能的恢复和摄食量的增加,各组大鼠体重逐渐回升,至术后第 2 周时,接近术前体重水平并逐步上升。在手术后的每个监测点,各组大鼠体重差异均无统计学意义($P>0.05$,图 1B)。

2.4 空腹血糖和空腹胰岛素

3 组大鼠术前空腹血糖差异无统计学意义 ($P>0.05$); 手术组空腹血糖于术后第 1 周即出现下降趋势, 但与术前空腹血糖相比差异无统计学意义; 第 2~8 周, 手术组空腹血糖持续降低, 于第 8 周末达最

低, 与术前空腹血糖相比差异有统计学意义 ($P<0.05$); 手术后 1~8 周, 手术组大鼠各时间点空腹血糖与假手术组相比均有显著下降, 差异有统计学意义 ($P<0.05$, 图 1C)。3 组大鼠术前、术后第 4 周、第 8 周空腹胰岛素差异均无统计学意义 ($P>0.05$, 表 1)。



A: 各组大鼠摄食量的变化; B: 各组大鼠体重的变化; C: 各组大鼠空腹血糖的变化。

图 1 各组大鼠摄食量、体重和空腹血糖的变化

Figure 1 Changes of food intake, body weight and fasting blood-glucose in each group

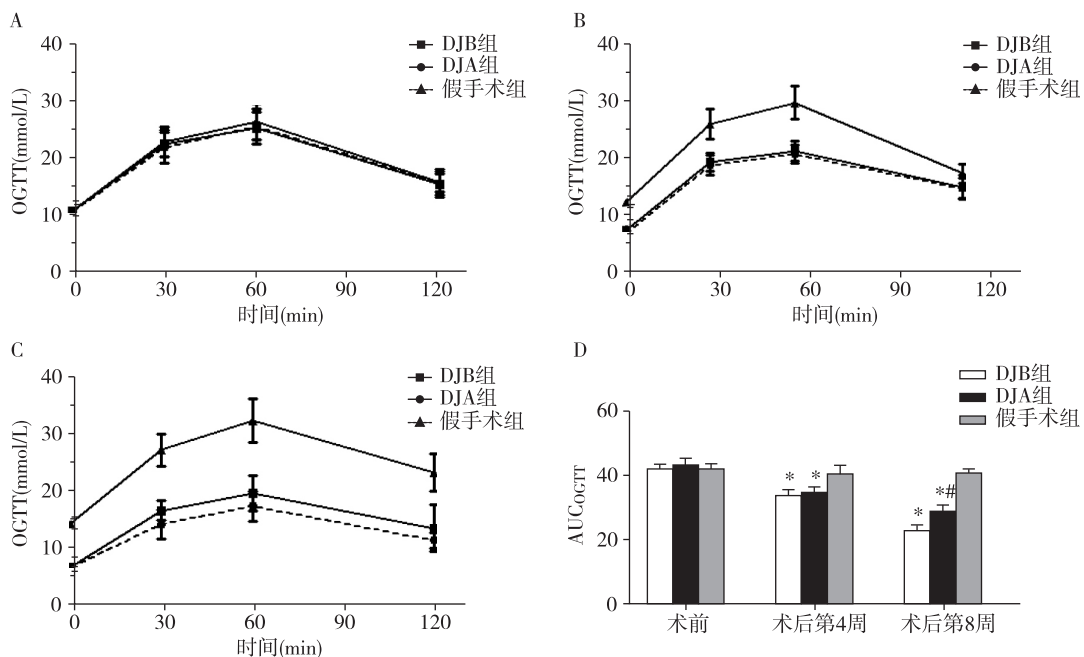
表 1 各组空腹胰岛素

Table 1 Fasting insulin in each group (ng/mL)

组别	术前	术后	
		第 4 周	第 8 周
DJB 组	1.01±0.06	0.91±0.15	1.12±0.20
DJA 组	1.02±0.11	1.00±0.13	0.98±0.16
假手术组	0.98±0.13	0.96±0.17	1.02±0.14

2.5 OGTT 试验

术前 3 组大鼠 AUC_{OGTT} 值差异无统计学意义 ($P>0.05$)。术后第 4、8 周, 手术组大鼠 AUC_{OGTT} 较假手术组显著降低 ($P<0.05$)。术后第 4 周 DJA、DJB 组大鼠 AUC_{OGTT} 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。术后第 8 周 DJB 组大鼠葡萄糖曲线低于 DJA 组大鼠, AUC_{OGTT} 值小于 DJA 组大鼠, 差异有统计学意义 ($P<0.05$, 图 2)。



A: 术前 OGTT; B: 术后第 4 周 OGTT; C: 术后第 8 周 OGTT; D: 各组 AUC_{OGTT} 比较。与假手术组比较, * $P<0.05$, 与 DJB 组比较, # $P<0.05$ 。

图 2 大鼠 OGTT 曲线及曲线下面积的变化

Figure 2 Changes of OGTT curve and area under curve

2.6 HOMA-IR

术后第 4、8 周,手术组 HOMA-IR 值显著低于假手术组 ($P<0.05$,图 3A),说明 DJB 有效改善了机体的胰岛素抵抗状态。

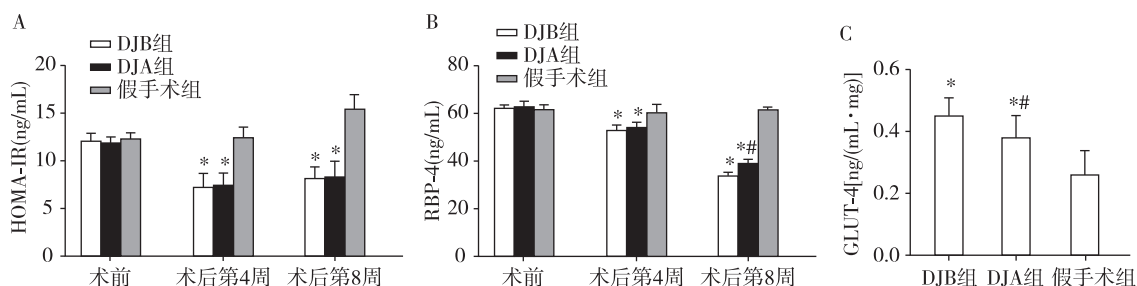
2.7 RBP-4 水平变化

术后第 4、8 周,手术组血清 RBP-4 浓度显著低于假手术组 ($P<0.05$)。术后第 4 周手术组 RBP-4 之

间没有差异,术后第 8 周 DJA 组 RBP-4 高于 DJB 组,差异有统计学意义 ($P<0.05$,图 3B)。

2.8 GLUT-4 水平变化

术后第 8 周手术组肌肉 GLUT-4 的含量显著高于假手术组 ($P<0.05$),DJA 组 GLUT-4 含量高于 DJB 组,差异有统计学意义 ($P<0.05$,图 3C)。



A: 各组大鼠 HOMA-IR 值的变化;B: 各组大鼠 RBP-4 的变化;C: 术后第 8 周各组大鼠骨骼肌 GLUT-4 的变化。与假手术组相比, * $P<0.05$; 与 DJB 组相比, # $P<0.05$ 。

图 3 各组大鼠 HOMA-IR、RBP-4、GLUT-4 的变化

Figure 3 Changes of HOMA-IR, RBP-4 and GLUT-4 in each group

3 讨论

以前人们认为代谢手术改善糖尿病的主要原因是手术后的饮食控制和体重减轻,但进一步研究后发现糖代谢的改善往往早于体重下降,而不是体重下降后的直接结果^[6-7]。有研究表明我国 2 型糖尿病以非肥胖型为主^[8],代谢手术的目的主要是改善糖代谢而不是减轻体重,所以传统的胃旁路手术通过减少胃容量来减轻体重没有必要。因此本研究选用胃旁路手术衍生的 DJB 术,研究十二指肠旁路手术在不减轻糖尿病大鼠体重的情况下对其血糖的改善情况。

本研究对 GK 大鼠分别进行 DJB 术及假手术,术后体重及摄食量的监测发现,术后第 1 周由于手术创伤和麻醉的影响,手术组和假手术组大鼠体重和摄食量均有所下降,且差异无统计学意义。但第 2 周开始手术组和假手术组的摄食量和体重均逐步上升,到第 4 周直至实验结束两者之间无差异。这说明排除手术及麻醉干扰后,DJB 手术对大鼠的摄食量及体重无影响。而且通过对大鼠空腹血糖和 OGTT 的监测,发现 DJB 手术可迅速改善 GK 大鼠的糖代谢状况,与此同时假手术组的血糖不断恶化,直至第 8 周末假手术组血糖达到 $(13.8\pm 1.6)\text{mmol/L}$,而手术组能在很长时间内保持空腹血糖及 OGTT 水平稳定。这说明 DJB 手术对糖尿病大鼠的血糖改善

作用不依赖于术后摄食量的减少和体重减轻。这与 Pacheco^[5]、Woods^[9]、Kindel 等^[10]的研究结果相一致。在 Rubino 等^[11]对 DJB 的研究中(当时称为“胃空肠旁路术”)也证实,GK 大鼠 DJB 术后糖尿病的缓解发生于术后 1 周之内;而 Breen 等^[12]对 STZ 诱导的糖尿病大鼠实施 DJB 手术,发现术后第 2 天,血糖已得到有效缓解。这说明在不同的糖尿病大鼠模型中 DJB 对血糖的改善作用并不依赖于体重减轻。HOMA-IR 模式评估显示,术后第 4 周和第 8 周手术组 HOMA-IR 值明显低于假手术组,这说明 DJB 手术可以缓解糖尿病大鼠的胰岛素抵抗现象,但空腹胰岛素水平 2 组无明显差异。因此我们推测 DJB 早期可以改善糖尿病大鼠的胰岛素敏感性,缓解其胰岛素抵抗,而不是刺激胰岛素分泌。

关于代谢手术的治疗机制目前尚不明确,获得大多数学者认同的是前肠假说和后肠假说。前肠假说是指阻断十二指肠和空肠黏膜与营养素的接触,从而可能阻止了一种能促进胰岛素抵抗的激素分泌^[13]。后肠假说是指胃肠绕道后,未消化或不完全消化的食物快速到达远端小肠,刺激远端小肠产生类胰高血糖素肽 1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 等肠促胰岛素促进胰岛素分泌,改善胰岛素敏感性^[14]。每一种假说都有相当的文献支持^[15-16],但代谢手术后患者糖尿病的改善无法用后肠假说和前肠假说完全解释,且存有较多矛盾之处。这提示,除上面两种假说外

可能还存在其他机制。依据“近端小肠假说”和“远端小肠假说”,这 2 种手术模型应该具有相同的“近端小肠效应”和“远端小肠效应”。但术后实验结果显示 DJA 手术对餐后血糖的改善不如 DJB 手术。这说明除上面两种假说外可能还存在其他机制。

目前脂肪因子学说逐渐被学者们广泛认可,成为研究热点。脂肪细胞分泌的脂肪因子具有多效性,包括增强胰岛素抵抗或增加组织细胞胰岛素的敏感性,国内外关于胰岛素和脂肪因子的关系,目前研究主要集中在脂肪因子的异常表达和分泌,及对机体胰岛素敏感性的影响^[17]。RBP-4 是近年来发现的脂肪源性因子,主要由肝细胞和脂肪细胞分泌^[18],血清 RBP-4 水平升高与胰岛素抵抗、T2DM 及血脂异常呈正相关^[19],本研究发现 DJB 手术后血清 RBP-4 较术前及假手术均有下降,而骨骼肌 GLUT-4 的含量较假手术组明显增多。研究显示脂肪组织的 GLUT-4 基因敲除小鼠的骨骼肌和肝脏表现出明显的胰岛素抵抗,其血清 RBP-4 水平明显升高^[20]。

GLUT-4 是组织细胞摄取葡萄糖的胞膜转运蛋白,它的表达和功能异常,会导致脂肪细胞和肌肉产生胰岛素抵抗。研究发现高脂饮食可诱导大鼠脂肪组织中的 GLUT-4 水平下调,并明显抑制脂肪细胞膜上的 GLUT-4 转位及对葡萄糖的摄取、利用,而运动训练可提高骨骼肌和脂肪细胞中的 GLUT-4 含量,促进脂肪细胞和肌肉对葡萄糖的摄入和利用,从而改善胰岛素抵抗和糖耐量异常^[21]。Zisman 等^[22]研究发现破坏小鼠肌肉中 GLUT-4 基因的表达,这些小鼠会出现严重的葡萄糖转运障碍,并且很快会出现严重的胰岛素抵抗和葡萄糖耐量减退;而其他研究表明通过增加内源性 GLUT-4 的表达可明显改善糖尿病 db/db 鼠的血糖^[20]。所以手术后大鼠胰岛素敏感性的改善可能跟骨骼肌 GLUT-4 上调、血清 RBP-4 水平下降有关。

综上所述,DJB、DJA 手术能改善 GK 大鼠糖代谢,缓解其胰岛素抵抗状态,其改善糖代谢的作用不依赖摄食量和体重的改变,也不依赖于胰岛素分泌的增加,为代谢手术治疗非肥胖型糖尿病提供了依据。DJB 手术和 DJA 手术对空腹血糖的改善作用相似,但 DJA 对餐后血糖的调节差于 DJB。DJB 和 DJA 手术能改善 GK 大鼠糖代谢,可能与术后 RBP-4 降低而骨骼肌 GLUT-4 升高有关。

[参考文献]

[1] Ogurtsova K, Da Rocha Fernandes JD, Huang Y, et al.

IDF diabetes Atlas: global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 128: 40–50

- [2] Friedman MN, Sancetta AJ, Magovern GJ. The amelioration of diabetes mellitus following subtotal gastrectomy [J]. *Surg Gynecol Obstet*, 1955, 100(2): 201–204
- [3] Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E. Bariatric surgery. A systematic review and meta-analysis[J]. *ACC Curr J Rev*, 2005, 14 (1): 13
- [4] Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus-present and future perspectives[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(4): 228–236
- [5] Pacheco D, De Luis DA, Romero A, et al. The effects of duodenal-jejunal exclusion on hormonal regulation of glucose metabolism in Goto-Kakizaki rats[J]. *Am J Surg*, 2007, 194(2): 221–224
- [6] Gumbs AA, Modlin IM, Ballantyne GH. Changes in insulin resistance following bariatric surgery: role of caloric restriction and weight loss [J]. *Obes Surg*, 2005, 15 (4): 462–473
- [7] Laferrère B, Teixeira J, Mcginty J, et al. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(7): 2479–2485
- [8] WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies[J]. *Lancet*, 2004, 363(943): 157–163
- [9] Woods M, Lan Z, Li J, et al. Antidiabetic effects of duodenojejunal bypass in an experimental model of diabetes induced by a high-fat diet [J]. *Br J Surg*, 2011, 98 (5): 686–696
- [10] Kindel TL, Martins PJ, Yoder SM, et al. Bypassing the duodenum does not improve insulin resistance associated with diet-induced obesity in rodents[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2011, 19(2): 380–387
- [11] Rubino F, Forgione A, Cummings DE, et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes [J]. *Ann Surg*, 2006, 244(5): 741–749
- [12] Breen DM, Rasmussen BA, Kokorovic A, et al. Jejunal nutrient sensing is required for duodenal-jejunal bypass surgery to rapidly lower glucose concentrations in uncontrolled diabetes[J]. *Nat Med*, 2012, 18(6): 950–955
- [13] Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE, et al. Role of the bypassed proximal intestine in the anti-diabetic effects of bariatric surgery[J]. *Surg Obes Relat Dis*,

- 2007, 3(2): 109-115
- [14] Ta MO, Rubino F. Gastrointestinal surgery as treatment for type 2 diabetes [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2008, 15(2): 153-158
- [15] Wang TT, Hu SY, Gao HD, et al. Ileal transposition controls diabetes as well as modified duodenal jejunal bypass with better lipid lowering in a nonobese rat model of type II diabetes by increasing GLP-1 [J]. *Ann Surg*, 2008, 247(6): 968-975
- [16] Tarnoff M, Rodriguez L, Escalona A, et al. Open label, prospective, randomized controlled trial of an endoscopic duodenal-jejunal bypass sleeve versus low calorie diet for pre-operative weight loss in bariatric surgery [J]. *Surg Endosc*, 2009, 23(3): 650-656
- [17] Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(7): 1793-1801
- [18] Graham TE, Yang Q, Blüher M, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(24): 2552-2563
- [19] Yang Q, Graham TE, Mody N, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes [J]. *Nature*, 2005, 436(749): 356-362
- [20] Mody N, Graham TE, Tsuji Y, et al. Decreased clearance of serum retinol-binding protein and elevated levels of transthyretin in insulin-resistant ob/ob mice [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 294(4): E785-E793
- [21] Dela F, Ploug T, Handberg A, et al. Physical training increases muscle GLUT4 protein and mRNA in patients with NIDDM [J]. *Diabetes*, 1994, 43(7): 862-865
- [22] Zisman A, Peroni OD, Abel ED, et al. Targeted disruption of the glucose transporter 4 selectively in muscle causes insulin resistance and glucose intolerance [J]. *Nat Med*, 2000, 6(8): 924-928

[收稿日期] 2017-06-20

(上接第 1113 页)

- 高水平脂联素促进白细胞介素-6、单核细胞趋化因子-1 和核因子- κ B 受体活化因子配体表达 [J]. *中华风湿病学杂志*, 2010, 14(9): 592-596
- [9] Dessein PH, Tsang L, Solomon A, et al. Adiponectin and atherosclerosis in rheumatoid arthritis [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014(5): 147-147
- [10] Xydakis AM, Case CC, Jones PH, et al. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(6): 2697-2703
- [11] Turner JD, Filer A. The role of the synovial fibroblast in rheumatoid arthritis pathogenesis [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2015, 27(2): 175-82.
- [12] Lefevre S, Meier FM, Neumann E, et al. Role of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis [J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 21(2): 130-141
- [13] Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned [J]. *Annu Rev Immunol*, 2001, 19: 163-196
- [14] Collison J. Rheumatoid arthritis: Paving the way for TNF vaccines [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(12): 692
- [15] Jo KW, Hong YK, Jung YJ, et al. Incidence of tuberculosis among anti-tumor necrosis factor users in patients with a previous history of tuberculosis [J]. *Respir Med*, 2013, 107(11): 1797-1802
- [16] Shrivastava AK, Pandey A. Inflammation and rheumatoid arthritis [J]. *J Physiol Biochem*, 2013, 69(2): 335-347
- [17] Kontny E, Plebanczyk M, Lisowska B, et al. Comparison of rheumatoid articular adipose and synovial tissue reactivity to proinflammatory stimuli: contribution to adipocytokine network [J]. *Ann Rheumat Dis*, 2012, 71(2): 262-267

[收稿日期] 2017-03-17