

论著·基础研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.20.005

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20230921.0953.002\(2023-09-22\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20230921.0953.002(2023-09-22))

慢性间歇性低氧对大鼠肠道菌群与血糖的影响研究*

李 雯^{1,2}, 刘娅钦^{1,2}, 路 苹^{1,2}, 万自芬^{1,2}, 张湘燕^{1,2}, 赵 丹^{1,2△}

(1. 贵州省人民医院呼吸与危重症医学科, 贵阳 550002; 2. 国家卫生健康委员会肺脏免疫性疾病重点实验室, 贵阳 550000)

[摘要] **目的** 探讨慢性间歇性低氧(CIH)对大鼠肠道菌群失调与血糖变化的影响。**方法** 选取 30 只健康雄性 SD 大鼠, 采用随机数字表法分为正常对照组(NC 组)、CIH 4 周组(CIH4 组)、CIH 8 周组(CIH8 组), 每组 10 只。分析大鼠肠道菌群种类及丰度表达, 检测静脉血中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、脂多糖(LPS)、胰岛素(INS)、空腹血糖(FBG)水平, 计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), 观察胰腺及肠道组织病理学改变及核因子- κ B(NF- κ B)表达。**结果** CIH4 组、CIH8 组大鼠 FBG、LPS、HOMA-IR、TNF- α 水平均高于 NC 组($P < 0.05$), 且 CIH8 组变化更明显($P < 0.05$)。CIH8 组大鼠 INS 水平均高于 NC 组、CIH4 组($P < 0.05$), 但 NC 组与 CIH4 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。CIH 可导致肠道组织广泛黏膜糜烂, 上皮细胞脱落, 固有层广泛可见较多炎性细胞浸润; 胰腺组织腺体杯状细胞消失, 有的地方可见腺体脱落, 残留基底组织。CIH8 组大鼠胰腺和肠道组织中 NF- κ Bp65 表达高于 NC 组($P < 0.05$), 其余组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** CIH 暴露可使大鼠肠道菌群失调, 血糖水平改变。

[关键词] 间歇性低氧; 肠道菌群紊乱; 炎症反应; 胰岛素抵抗指数

[中图法分类号] R56 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2023)20-3066-05

Effects of chronic intermittent hypoxia on intestinal flora and blood sugar in rats*

LI Wen^{1,2}, LIU Yaqin^{1,2}, LU Ping^{1,2}, WAN Zifen^{1,2}, ZHANG Xiangyan^{1,2}, ZHAO Dan^{1,2△}

(1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550002, China; 2. Key Laboratory of Pulmonary Immune Diseases, National Health Commission, Guiyang, Guizhou 550000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of chronic intermittent hypoxia (CIH) on intestinal flora imbalance and blood sugar changes in rats. **Methods** A total of 30 healthy male Sprague-Dawley rats were randomly divided into the normal control group (NC group), the CIH4 weeks group (CIH4 group), and the CIH8 weeks group (CIH8 group), with 10 rats in each group. The types and abundance of intestinal flora in rats were analyzed. The levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), lipopolysaccharide (LPS), insulin (INS) and fasting blood glucose (FBG) in venous blood were detected. The insulin resistance index (HOMA-IR) was calculated. The histopathological changes of pancreas and intestine and the expression of nuclear factor of Kappa B (NF- κ B) were observed. **Results** The levels of FBG, LPS, HOMA-IR, and TNF- α in the CIH4 and CIH8 groups were significantly higher than those in the NC group ($P < 0.05$), and the changes in the CIH8 group were more obvious ($P < 0.05$). The INS levels of rats in the CIH8 group were higher than those in the NC group and CIH4 group ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the NC group and the CIH4 group ($P > 0.05$). CIH can lead to extensive mucosal erosion of intestinal tissue, epithelial cell shedding, and more inflammatory cells infiltration in the lamina propria; The goblet cells of pancreatic gland disappeared, and glands fell off in some places, leaving basal tissue. The expression of NF- κ Bp65 in pancreas and intestine of rats in the CIH8 group was higher than that in the NC group ($P < 0.05$), but there was no significant difference among other groups ($P > 0.05$). **Conclusion** CIH exposure can lead to imbalance of intestinal flora and changes of blood sugar level in rats.

[Key words] intermittent hypoxia; intestinal dysbiosis; inflammatory reaction; insulin resistance index

* 基金项目: 贵州省基础 Research 计划项目(黔科合基础[2020]1Y291; 黔科合基础-ZK[2023]一般 202)。 作者简介: 李雯(1994—), 主治医师, 硕士, 主要从事呼吸病学研究。 △ 通信作者, E-mail: zhaodan800915@sina.com。

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS) 是临床常见的综合征, 目前普遍认为 OSAHS 是一种全身性疾病, 可致多器官损害, 其是高血压的致病因素, 也是糖尿病、中风、缺血性心肌病、心力衰竭、心律失常等疾病的独立危险因素^[1]。慢性间歇性低氧 (chronic intermittent hyoxia, CIH) 是 OSAHS 特有的病理生理改变, 可导致氧化应激、炎症、交感神经过敏和内皮功能障碍^[2]。OSAHS 发生并发症病因的中心因素是氧化应激和炎症反应。动物模型显示, 氧化应激和炎症反应增加活性氧自由基 (reactive oxygen species, ROS), 其可通过相关酶类的激活及磷酸化过程活化核因子- κ B (NF- κ B), 后者将导致其下游大量促炎因子、黏附因子表达增强, 激活单核细胞、淋巴细胞、内皮细胞等引起内皮功能受损和多系统疾病^[3]。肠道菌群作为人或动物的“共生体”, 可以辅助宿主进行营养吸收和能量代谢^[4]。正常情况下肠道菌群与机体处于平衡状态, 通过肠道屏障将肠腔内存在的大量细菌及毒素和机体内环境分隔开, 避免了细菌的滞留和移位, 正常肠道内的细菌及内毒素并不致病。当由于各种原因打破这种平衡时, 肠道屏障破坏, 导致细菌发生结构、功能变化或空间上的转移, 从而引发机体疾病。肠道黏膜在正常情况下处于高灌注状态, 对缺血、缺氧极其敏感, 无论是机体整体还是肠道缺血、缺氧都会直接损伤肠道黏膜, 进一步影响肠道微生物的定殖^[5]。越来越多的研究发现, 长期处于 CIH 状态下会引起肠道菌群改变、血糖调节紊乱, 但其机制仍不清楚^[6-7]。因此, 本研究探讨 CIH 对大鼠肠道菌群与血糖的作用机制, 以期改善患者预后提供潜在的靶点。

1 材料与方法

1.1 实验动物

选取健康雄性 SD 大鼠 30 只, 6 周龄, 体重 180~220 g, 购自重庆腾鑫比尔实验动物销售有限公司。

1.2 主要试剂

大鼠肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、脂多糖 (LPS)、血糖、胰岛素 (INS) 的 ELISA 试剂盒购自上海研辉生物科技有限公司, NF- κ B 抗体兔多抗购自北京博奥森生物技术有限公司。纯氮气购自贵州省安顺市特种气体有限公司。

1.3 方法

1.3.1 模型制作及分组

SD 大鼠按随机数字表法分为正常对照组 (NC 组)、CIH 4 周组 (CIH4 组)、CIH 8 周组 (CIH8 组), 每组 10 只。诱导 CIH 模型: 向舱内循环充入氮气 (纯度 >99.9%) 和空气, 氧气分析仪持续检测低氧舱内氧气浓度, 确保低氧舱内氧气浓度维持在 7%~21%; 充入氮气使得低氧舱氧气浓度维持在 7%, 持续时间

30 s, 恢复氧浓度 21%, 持续时间 90 s, 每次循环 2 min^[4]。CIH 大鼠每天结束实验后将实验动物取出, 放入饲养箱内自由饮水与摄食, 饲养条件及生活环境与 NC 组相同, 实验过程中 CIH8 组大鼠死亡 2 只。分别在实验第 4 周结束时留取 CIH4 组大鼠粪便, 实验第 8 周结束时留取 CIH8 组、NC 组大鼠粪便。粪便采集方法: 75% 乙醇连续 3 次消毒大鼠肛周皮肤刺激大鼠排便, 灭菌镊子从大鼠肛门部取出粪便放入无菌 EP 管中 -80℃ 冰箱保存。第 4、8 周结束实验时, 于清晨保持空腹状态, 100 g/L 水合氯醛 (300 mg/kg) 腹腔注射进行常规麻醉大鼠, 经股动脉采血并处死大鼠, 立即暴露胰腺组织及肠道组织并做好分离, 室温下 4% 多聚甲醛固定 24 h。暴露肠道, 寻找回盲部, 摘取部分小肠段及大肠起始段, 清水冲洗多次直至肠道无粪便残渣, 放入无菌 EP 管中 -80℃ 冰箱保存。离心血标本 (3 000 r/min, 离心 15 min), 留取上清液。

1.3.2 检测大鼠血清中 TNF- α 、LPS、INS 及空腹血糖 (FBG) 水平

采用 ELISA 法检测各组大鼠血清中 TNF- α 、LPS、INS 及 FBG 水平, 具体步骤参照试剂盒说明书。采用稳态模型法计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)。

1.3.3 高通量测序

通过干冰将大鼠粪便转运至深圳微科服技术有限公司, 后续大鼠肠道菌群测序工作交由该公司进行。根据 E. Z. N. A.® soil 试剂盒 (杭州西顿生物科技有限公司) 对大鼠肠道样品进行 DNA 抽提, Nano-Drop2000 对 DNA 浓度和纯度进行检测, 1% 琼脂糖凝胶电泳检测 DNA 提取质量; 338 上游引物 5'-ACT CCT ACG GGA GGA GCA G-3' 和 8806 下游引物 5'-GGA CTA CHV GGG TWT CAA T-3' 对 V3~V4 可变区进行 PCR 扩增。2% 琼脂糖凝胶回收 PCR 产物, AxyPrep DNA Gel Extraction Kit (美国 Axy-gen 公司) 进行纯化, Tris-HCl 洗脱, 2% 琼脂糖电泳检测。普洛麦格 (北京) 生物技术有限公司进行定量检测。根据 IlluminaMiSeq 平台标准操作规程将纯化后的扩增片段构建 PE300 的文库, 美国 Illumina 公司的 MiseqPE300 平台进行测序。

1.3.4 大鼠胰腺、肠道组织病理学改变及 NF- κ B 表达

胰腺、肠道组织制作石蜡切片和苏木精-伊红 (HE) 染色, 观察病理学改变。免疫组化测定大鼠胰腺、肠道组织 NF- κ B 表达。复水, 抗原修复, 3% 过氧化氢室温下孵育, 加入 NF- κ Bp65 兔抗人单克隆抗体和生物素二抗, DAB 显色, 复染脱水, 中性树胶封片固定、晾干后高倍视野显微镜下观察, 成像完成后使用 Image-Pro Plus 6.0 分析软件分析, 结果表示为目标蛋白的平均光密度。

1.4 统计学处理

采用 SPSS25.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组大鼠血清中 FBG、LPS、INS、HOMA-IR、

TNF- α 水平比较

CIH4、CIH8 组血清中 FBG、LPS、HOMA-IR、TNF- α 水平均高于 NC 组 ($P < 0.05$),且 CIH8 组变化更明显 ($P < 0.05$)。CIH8 组大鼠 INS 水平均高于 NC、CIH4 组 ($P < 0.05$),但 NC 组与 CIH4 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。

表 1 各组大鼠血清中 FBG、INS、HOMA-IR、LPS、TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	NC 组(<i>n</i> = 10)	CIH4 组(<i>n</i> = 10)	CIH8 组(<i>n</i> = 8)	<i>F</i>	<i>P</i>
FBG(mmol/L)	3.302 ± 0.183	4.479 ± 0.182 ^a	5.949 ± 0.298 ^{ab}	203.483	<0.001
INS(pg/mL)	7.513 ± 0.034	7.652 ± 0.028	7.912 ± 0.194 ^{ab}	18.545	<0.001
HOMA-IR	1.098 ± 0.051	1.523 ± 0.059 ^a	2.092 ± 0.121 ^{ab}	216.720	<0.001
LPS(ng/mL)	10.375 ± 0.035	14.916 ± 0.550 ^a	17.763 ± 0.674 ^{ab}	329.594	<0.001
TNF- α (pg/mL)	56.220 ± 0.519	57.786 ± 0.691 ^a	59.670 ± 0.496 ^{ab}	54.092	<0.001

^a: $P < 0.05$,与 NC 组比较;^b: $P < 0.05$,与 CIH4 组比较。

2.2 各组大鼠肠道菌群种类及丰度表达

CIH 大鼠肠道菌群门水平相对丰度主要集中在放线菌门、变形菌门,而 NC 组大鼠肠道菌群门水平相对丰度主要集中在厚壁菌门和拟杆菌门。CIH 大鼠肠道菌群在属水平随着低氧时间的延长未指明的梭菌目细菌、瘤胃球菌属细菌、未指明消化链球菌科细菌、密螺旋体属细菌、拟杆菌属细菌、苏黎世杆菌属细菌及棒状杆菌属细菌的相对丰度增加,乳酸菌属细菌及普雷沃菌属细菌的相对丰度减少,NC 组大鼠肠道菌群属水平相对丰度主要集中在乳酸菌属细菌和普雷沃菌属细菌。

2.3 各组大鼠胰腺和肠道组织病理学改变及 NF- κ B 表达

NC 组大鼠胰腺组织少量胰腺腺泡胞质疏松,胞核居中,与周围细胞产生间隔;有的胰岛细胞胞质疏松,未见明显炎性细胞浸润。间歇性低氧可导致大鼠胰腺组织腺体杯状细胞消失,有的地方可见腺体脱落,残留基底组织。NC 组大鼠肠黏膜结构完整,有的地方可见腺体脱落,固有层少许炎性细胞浸润。间歇性低氧可导致大鼠肠道组织广泛黏膜糜烂,上皮细胞脱落,腺体杯状细胞消失,有的地方可见腺体脱落,残留基底组织,固有层广泛可见较多炎性细胞浸润,见图 1。

CIH8 组胰腺和肠道组织中 NF- κ Bp65 表达高于 NC 组 ($P < 0.05$),其余组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),见图 2、表 2。

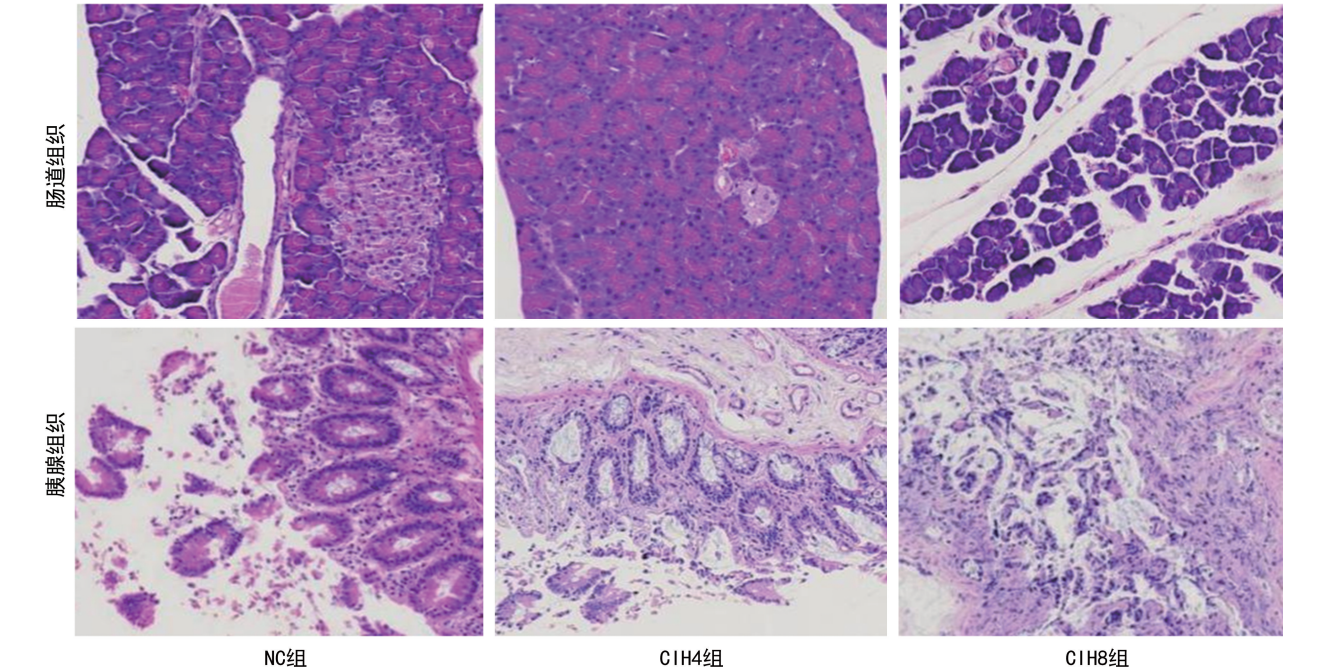


图 1 各组大鼠胰腺、肠道组织 HE 染色(200×)

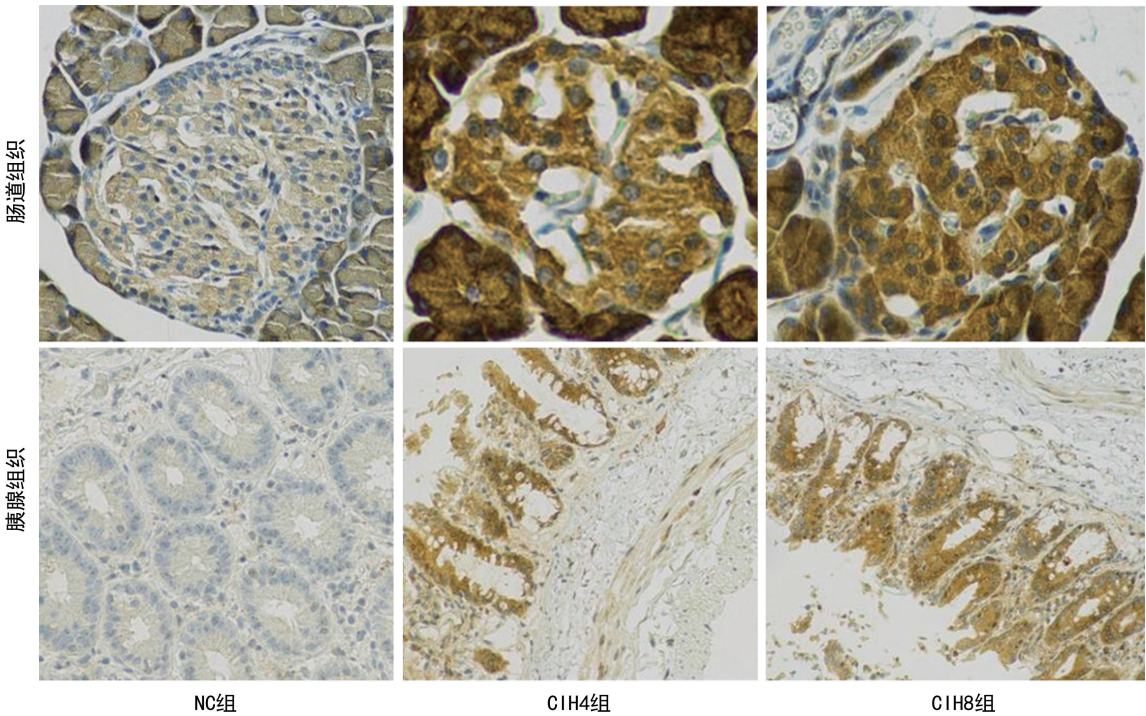


图2 各组大鼠胰腺和肠道组织免疫组化检测(200×)

表2 各组不同组织中 NF-κBp65 表达比较(̄x±s)			
组别	n	胰腺组织	肠道组织
NC 组	10	0.112±0.008	0.007±0.006
CIH4 组	10	0.369±0.028	0.071±0.006
CIH8 组	8	0.375±0.019 ^a	0.075±0.018 ^a

^a: P<0.05, 与 NC 组比较。

3 讨 论

CIH 是 OSAHS 最具特征性的病理生理改变, 长期间歇性低氧状态诱发机体的氧化应激被认为是 OSAHS 引起多系统并发症的最重要机制。OSAHS 由于反复发生低氧、复氧过程, 可能引起类似缺血-再灌注的病理生理改变, 产生大量 ROS, 进一步激活炎症因子, 引起全身炎症反应^[8]。人或动物的肠道黏膜处于高灌注状态, 因此对缺血、缺氧十分敏感。机体整体或肠道缺血、缺氧的状态会直接损伤肠道黏膜系统, 导致肠道菌群发生改变、菌群移位^[9-11]。肠道菌群主要位于结肠, 机体内外环境破坏均可导致肠道菌群紊乱^[12]。CIH 小鼠在全身炎症因子水平升高的情况下, 肠道菌群发生明显改变, 特别是拟杆菌属、脱硫弧菌科增多, 双歧杆菌属减少。有研究表明, 肠道菌群发酵后的主要代谢产物短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA)如乙酸、丙酸、丁酸等参与调节机体代谢、肠道免疫及炎症反应^[13]。肠道免疫系统通过肠道微生物与先天性免疫系统的 Toll 样受体(toll-like receptors, TLR)的相互作用引发免疫信号, TLR 可通过相关信号通路激活 NF-κB 途径参与肠道的炎症反应^[14-15]。而肠道菌群紊乱可通过引发机体慢性炎症、代谢紊乱、改变 SCFA 等途径进一步促成糖尿病的发生、发展^[14]。NF-κB 是哺乳动物的一种多效性转录因子, 受氧化应激、LPS、细胞因子等多种刺激而活化, 有

研究发现 NF-κB 是介导 OSAHS 炎症反应的重要转录因子^[5]。机体在一般情况下 NF-κB 处于失活状态, CIH 引起类似缺血-再灌注损伤的病理改变, 产生大量 ROS, 激活相关信号通路和 NF-κB 途径, 进而启动基因的转录, 使得下游的炎症相关因子如白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、TNF-α 等表达增加^[16], 引起血管内皮功能损伤。有研究证实, LPS 可通过 CD14/Toll 受体通路激活 NF-κB, 进入细胞核后与 DNA 结合, 从而启动炎症因子 TNF-α、IL-6 等的表达, 引发机体慢性炎症反应和代谢紊乱^[17]。有临床试验研究将中重度 OSAHS 患者与健康对照进行比较, 分别检测氧化应激相关指标及炎症因子水平, 3 个月后重复检测上述指标, 发现中重度 OSAHS 患者氧化应激相关指标及炎症因子水平明显升高^[18]。有实验研究把大鼠至于间歇性低氧环境下生存 4 周, 发现低氧状态下大鼠的 IL-6、TNF-α 明显升高^[19]。有研究指出, 氧化应激和炎症反应使得机体产生大量的 ROS, 其具有细胞毒性, 可通过多种途径促进胰岛 β 细胞凋亡, 直接导致胰腺细胞功能受损^[20]。机体为适应环境, 大量表达炎症因子, 其中 NF-κB 由胞质转位到胞核, 激活细胞炎症转导通路, TNF-α、IL-6 等炎症因子增加。TNF-α 可诱导胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和 INS 受体底物 1(insulin receptor substrate 1, IRS-1)的丝氨酸磷酸化水平升高, 而抑制正常的酪氨酸磷酸化, 使 INS 受体与底物结合降低, 信号传导受抑制, INS 不能发挥正常作用^[21]。此外, TNF-α 通过蛋白磷酸酶 2C(protein phosphatase 2C, PP2C)的转录上调, 关键能量传感器 AMP 依赖的蛋白激酶失活来抑制 INS 敏感性^[22]。有研究显示^[23-24], 小鼠皮下注射 LPS 4 周后血糖升高、糖耐量异常, 并出现了 IR 等。

PANOUTSOPOULOS 等^[25]发现,给予 OSAHS 患者持续气道正压通气(continues the positive pressure to ventilate,CPAP)治疗后,体内高水平的 CRP 及 IL-6 等明显下降,IR 缓解。有研究提示,短期的 CPAP 治疗能够降低睡眠期间或全天的血糖水平,改善 IR^[26]。动物实验发现,低氧能造成肠道菌群改变,从而增加肠道通透性,改变血浆外泌体,诱导脂肪细胞功能障碍,致使 IR 增加;已有动物实验证实,将 OSAHS 小鼠粪便微生物转移至受体小鼠后,出现了 IR^[27-28]。因此,OSAHS 引起的肠道菌群失调可以导致 IR。本实验通过模拟 OSAHS 的间歇低氧状态,建立 CIH 大鼠模型,进一步验证了其可引起肠道菌群失调,体内炎症因子水平发生改变,LPS、TNF- α 、NF- κ B 水平升高,肠道组织和部分胰腺组织腺体破坏,血糖水平改变,为 OSAHS 合并糖尿病患者的防治提供了新思路。

参考文献

[1] 何权瀛,王莞尔.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(基层版)[J].中国呼吸与危重监护杂志,2015,14(4):398-405.

[2] RANDERATH W,BASSETTI C L,BONSIGNORE M R,et al. Challenges and perspectives in obstructive sleep apnoea[J]. Eur Respir J, 2018, 52(3):616-617.

[3] YU Y,TIAN L,XIAO Y,et al. Effect of Vitamin D supplementation on some inflammatory biomarkers in type 2 diabetes mellitus subjects: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Ann Nutr Metab, 2018,73(1):62-73.

[4] KUNDU P,BLACHER E,ELINAV E,et al. Our gut microbiome: the evolving inner self [J]. Cell,2017,171(7):1481-1493.

[5] WANG Z H,ZHU D,XIE S,et al. Inhibition of Rho-kinase attenuates left ventricular remodeling caused by chronic intermittent hypoxia in rats via suppressing myocardial inflammation and apoptosis[J]. Cardiovasc Pharmacol,2017, 70(2):102-109.

[6] 陈前程,王红阳,董爱英,等.间歇低氧对大鼠肠道细菌移位发生及肠系膜淋巴结结构的影响[J].中华结核和呼吸杂志,2021,44(1):32-37.

[7] 田稼荟,魏翠英.慢性间歇低氧对糖代谢影响机制的研究进展[J].山东医药杂志,2018,58(33): 103-106.

[8] ZHANG Y,ZHANG C,LI H,et al. Down-regulation of vascular PPAR- γ contributes to endothelial dysfunction in high-fat diet-induced obese mice exposed to chronic intermittent hypoxia

[J]. Biochem Biophys Res Commun,2017,492(2): 243-248.

[9] ADAK A,MAITY C,GHOSH K,et al. Dynamics of predominant microbiota in the human gastrointestinal tract and change in luminal enzymes and immunoglobulin profile during high-altitude adaptation[J]. Folia Microbiologica, 2013, 58(6): 523-528.

[10] ADAK A,GHOSH K,MONDAL K C. Modulation of small intestinal homeostasis along with its microflora during acclimatization at simulated hypobaric hypoxia[J]. Indian J Exp Biol,2014,52(11):1098-1105.

[11] ADAK A,MAITY C,GHOSH K,et al. Alteration of predominant gastrointestinal flora and oxidative damage of large intestine under simulated hypobaric hypoxia[J]. Z Gastroenterol, 2014,52(2):180-186.

[12] MILANI C,DURANTI S,BOTTACINI F,et al. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota[J]. Microbiol Mol Biol Rev,2017,81(4):e00036-17.

[13] 马燕,马爽,尚春香,等.低氧暴露对大鼠肠道微生物群落的影响[J].微生物学通报,2019,46(1):120-129.

[14] 田稼荟,魏翠英.慢性间歇低氧对糖代谢影响机制的研究进展[J].山东医药,2018,58(33):103-106.

[15] SILVA A Q,SCHREIHOFFER A M. Altered sympathetic reflexes and vascular reactivity in rats after exposure to chronic intermittent hypoxia [J]. J Physiol 2011,589(6):1463-1476.

[16] GREENBERG H,YE X,WILSON D,et al. Chronic intermittent hypoxia activates nuclear factor- κ appaB in cardiovascular tissues in vivo[J]. Biochem Biophys Res Commun,2006,343(2):591-596.

[17] LAI L,CHEN Y,TIAN X,et al. Artesunate alleviates hepatic fibrosis induced by Multiple pathogenic factors and inflammation through the inhibition of LPS/TLR4/NF- κ B signaling pathway in rats[J]. Eur J Pharmacol,2015,765:234-241.

[18] 朱建勇,李俊敏,范荣梅,等.持续正压通气和 N-乙酰半胱氨酸治疗对中重度 OSAHS 患者血清氧化应激及炎症水平的影响[J].武汉大学学报, 2019,40(3):467-470.

[19] 朱静静,高占梅,尹国平,等.慢性间歇性低氧对大鼠颊舌肌内 IL-6、TNF- α 表达的影响[J].全国口腔医学杂志,2019,6(4):139. (下转第 3076 页)

颈动脉内-中膜厚度与炎症因子的相关性[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2021, 35 (11): 1089-1092.

[16] ASICIOGLU E, VELIOGLU A, ARIKAN H, et al. Baseline carotid intima media thickness is associated with cardiovascular morbidity and mortality in peritoneal dialysis patients[J]. Ther Apher Dial, 2021, 25(6): 962-969.

[17] GISTER A, HANSSON G K. The immunology of atherosclerosis[J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13(6): 368-380.

[18] XI H, ZHANG Y, XU Y, et al. Caspase-1 inflammasome activation mediates homocysteine-induced pyroptosis in endothelial cells[J]. Circ Res, 2016, 118(10): 1525-1539.

[19] MARANHÃO R C, LEITE A C A. Development of anti-atherosclerosis therapy based on the inflammatory and proliferative aspects of the disease[J]. Curr Pharm Des, 2015, 21(9): 1196-1204.

[20] STANCEL N, CHEN C C, KE L Y, et al. Interplay between CRP, atherogenic LDL, and LOX-1 and its potential role in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. Clin Chem, 2016, 62 (2):

320-327.

[21] PARASKEVAS K I, MIKHAILIDIS D P. More on carotid atherosclerosis and ezetimibe[J]. Int Angiol, 2017, 36(6): 580-581.

[22] 万慧婷, 邢昌赢. 血液透析患者血管钙化的诊治进展[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(11): 922-925.

[23] JAILLON S, MOALLI F, RAGNARSDOTTIR B. The humoral pattern recognition molecule PTX3 is a key component of innate immunity against urinary tract infection[J]. 2014, 40(4): 621-632.

[24] POSADAS-SÁNCHEZ R, VARGAS-ALARCÓN G. Innate immunity in coronary disease. The role of interleukin-12 cytokine family in atherosclerosis[J]. Rev Invest Clin, 2018, 70 (1): 5-17.

[25] 刘清霞, 张宏颖, 徐利霞, 等. 动脉粥样硬化斑块中 TNF- α 的表达与斑块稳定性的关系[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(4): 441-444.

(收稿日期: 2023-02-18 修回日期: 2023-06-27)
(编辑: 袁皓伟)

(上接第 3070 页)

[20] FAMULLA S, HORRIGHS A, CRAMER A, et al. Hypoxia reduces the response of human adipocytes towards TNF- α resulting in reduced NF- κ B signaling and MCP-1 secretion[J]. Int J Obes(Lond), 2012, 36(7): 986-992.

[21] 周咏梅, 舒燕. 原发性高血压合并非糖尿病患者血浆肿瘤坏死因子- α 水平变化与胰岛素抵抗的关系[J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15(5): 76-78.

[22] SON M, WU J. Egg white hydrolysate and peptide reverse insulin resistance associated with tumor necrosis factor- α (TNF- α) stimulated mitogen-activated protein kinase(MAPK) pathway in skeletal muscle cells[J]. Eur J Nutr, 2019, 58(5): 1961-1969.

[23] ARON-WISNEWSKY J, GABORIT B, DUTOUR A, et al. Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease: new insights[J]. Clin Microbiol Infect, 2013, 19(4): 338-348.

[24] CANI P D, AMAR J, IGLESIAS M A, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance[J]. Diabetes, 2007, 56(7): 1761-1772.

[25] PANOUTSOPOULOS A, KALLIANOS A, KOSTOPOULOS K, et al. Effect of CPAP treatment on endothelial function and plasma CRP levels in patients with sleep apnea[J]. Med Sci Monit, 2012, 18(12): 747-751.

[26] WEINSTOCK T G, WANG X, RUESCHMAN M, et al. A controlled trial of CPAP therapy on metabolic control in individuals with impaired glucose tolerance and sleep apnea[J]. Sleep, 2012, 35(5): 617-625.

[27] PACK A I. Gut microbiome: role in insulin resistance in obstructive sleep apnea[J]. EBio Medicine, 2021, 65: 103278.

[28] KHALYFA A, ERICSSON A, QIAO Z, et al. Circulating exosomes and gut microbiome induced insulin resistance in mice exposed to intermittent hypoxia: effects of physical activity[J]. EBioMedicine, 2021, 152: 103208.

(收稿日期: 2023-02-18 修回日期: 2023-06-17)
(编辑: 唐 璞)