

• 论 著 •

髋关节骨折合并糖尿病患者围术期不同血糖控制方案下的疗效差异及其预后影响因素分析*

汤夏莲, 陈平, 唐义平, 张敏, 曹晓红

(四川省医学科学院/四川省人民医院老年内分泌科, 四川成都 610000)

摘要:目的 探讨髋关节骨折合并糖尿病患者围术期不同血糖控制方案下的疗效差异及其预后影响因素。方法 选择 2016 年 6 月至 2017 年 6 月接受手术治疗的老年髋关节置换合并糖尿病患者 120 例, 随机分为对照组和观察组, 各 60 例。对照组使用胰岛素泵治疗, 观察组使用西格列汀联合阿卡波糖治疗。比较两组患者治疗前后血糖指标, 记录比较两组血糖达标时间、切口愈合时间、住院时间、胰岛素日总量以及不良反应发生情况。检测并比较两组患者血清炎症因子和人新饱食分子蛋白-1(Nesfatin-1)的变化情况。预后影响因素分析使用 Logistic 分析。结果 治疗后两组血糖指标水平均下降, 并且观察组的空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)、睡前血糖(睡前 PG)、平均血糖(MBG)、平均血糖波动幅度(MAGE)以及糖化血红蛋白水平均低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.001$)。观察组的血糖达标时间、切口愈合时间、住院时间均短于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.001$)。治疗后肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和 Nesfatin-1 水平均明显改善, 差异有统计学意义($P < 0.001$), 治疗后观察组血清 TNF- α 水平低于对照组, 而 Nesfatin-1 水平高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.001$)。观察组围术期并发症的发生率低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。高水平 FPG、血清 TNF- α 以及低水平 Nesfatin-1 均是预后不佳的高危因素($P < 0.05$)。结论 西格列汀联合阿卡波糖可更有效地降低血糖, 从而减轻机体的炎症反应, 促进创面愈合。

关键词: 糖尿病; 髋关节骨折; 西格列汀; 阿卡波糖; 人新饱食分子蛋白-1

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2020.13.007

中图法分类号: R587.1

文章编号: 1673-4130(2020)13-1563-05

文献标识码: A

Analysis of the difference in curative effect and prognostic factors of hip fracture with diabetes in different perioperative glycemic control regimens*

TANG Xialian, CHEN Ping, TANG Yiping, ZHANG Min, CAO Xiaohong

(Specialty of Geriatric Endocrinology, Sichuan Academy of Medical Sciences/Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610000, China)

Abstract: **Objective** To explore the difference in efficacy and prognostic factors of hip fracture patients with diabetes in different perioperative blood glucose control programs. **Methods** 120 elderly patients with hip replacement and diabetes who underwent surgery from June 2016 to June 2017 were randomly divided into control group and observation group, 60 cases each. The control group was treated with an insulin pump and the study group was treated with sitagliptin in combination with acarbose. The blood glucose levels of the two groups were compared before and after treatment. The blood glucose compliance time, incision healing time, hospitalization time, total insulin daily and adverse reactions were recorded. Serum inflammatory factors and changes in Nesfatin-1 were measured and compared between the two groups. Logistic analysis was used to analyze prognostic factors. **Results** After treatment, the blood glucose levels of the two groups were significantly decreased, and fasting plasma glucose (FPG), 2 hours postprandial plasma glucose (2 hPG), plasma glucose before sleep (PG before sleep), mean blood glucose (MBG), mean blood glucose fluctuation (MAGE) and glycosylated hemoglobin in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.001$). The blood glucose compliance time, the time of incision healing and hospitalization in the observation group were significantly shorter than those in the control group,

* 基金项目: 四川省卫生健康委员会课题(303050302189)。

作者简介: 汤夏莲, 女, 主治医师, 主要从事糖尿病方向的研究。

本文引用格式: 汤夏莲, 陈平, 唐义平, 等. 髋关节骨折合并糖尿病患者围术期不同血糖控制方案下的疗效差异及其预后影响因素分析

[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(13): 1563-1567.

and the difference was statistically significant ($P < 0.001$). Both tumor necrosis factor- α (TNF- α) and Nesfatin-1 levels were significantly improved after treatment, and the difference was statistically significant ($P < 0.001$). After treatment, the serum TNF- α level in the observation group was significantly lower than that in the control group and Nesfatin-1 was significantly higher than the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.001$). The incidence of perioperative complications in the observation group was significantly lower than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). FPG, serum TNF- α and Nesfatin-1 were all risk factors for poor prognosis ($P < 0.05$). **Conclusion** Sitagliptin combined with acarbose can lower blood sugar more effectively, thereby reducing the body's inflammation level and promoting wound healing.

Key words: diabetes; hip fracture; sitagliptin; acarbose; Nesfatin-1

调查显示,我国约有 50% 的成年人会出现血糖调节受损,并且老年糖尿病患者发病人数呈逐年上升趋势^[1]。糖代谢异常导致的糖原增生会引起胶原蛋白的合成减少,这不但会影响手术切口愈合,还会影响中性粒细胞功能,导致机体免疫水平下降并发生医院内感染,有效控制糖尿病手术患者血糖水平在帮助其伤口愈合、减少住院时间、提高生存质量中起着重要作用^[2]。髋关节骨折是老年患者常见疾病,须接受髋关节置换术,因此对髋关节骨折合并糖尿病患者围术期的血糖控制对于患者的恢复尤为重要。磷酸西格列汀具有增加活性肠促胰岛素的分泌从而改善血糖的作用,同时也具有改善胰岛 β 细胞功能的作用。阿卡波糖为 α 葡萄糖苷酶抑制剂,可延缓葡萄糖的吸收速度从而降低血糖水平^[3]。研究显示,西格列汀联合阿卡波糖对于血糖的控制具有更好的效果,但目前极少有关于其在髋关节骨折合并糖尿病患者围术期中的应用研究^[4]。人新饱食分子蛋白-1 (Nesfatin-1) 是胰岛素的敏感分泌肽,具有控制血糖、降低炎性反应的作用^[5]。本次研究采用前瞻性试验方法,研究西格列汀联合阿卡波糖对老年髋关节骨折合并糖尿病患者手术的影响,并通过对血清炎性因子和 Nesfatin-1 的检测,分析其机制和预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 6 月至 2017 年 6 月于本院接受手术治疗的老年髋关节骨折合并糖尿病患者 120 例作为研究对象,按照随机数表法分为观察组和对照组,各 60 例。观察组中男 31 例,女 29 例;年龄 60~79 岁,平均 (68.36 ± 3.25) 岁;左侧 34 例,右侧 26 例;平均体质量指数 $(23.53 \pm 2.65) \text{ kg/m}^2$ 。对照组中男 33 例,女 27 例;年龄 60~80 岁,平均 (69.45 ± 3.52) 岁;左侧 33 例,右侧 27 例;平均体质量指数 $(24.15 \pm 2.59) \text{ kg/m}^2$ 。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本次研究已获得本院伦理委员会批准,患者及其家属知情同意并签署协议书。

1.2 纳入、排除标准 纳入标准:(1)髋关节骨折并接受髋关节置换术,同时符合 2 型糖尿病诊断标准的

患者^[6];(2)术前口服降糖药或皮下注射胰岛素者;(3)年龄在 60~80 岁者;(4)签署知情同意书的患者。排除标准:(1)合并甲状腺功能亢进等内分泌疾病者;(2)重度肝、肾功能障碍者;(3)糖耐量异常者;(4)合并皮肤疾病无法使用胰岛素泵者;(5)合并自身免疫疾病或合并其他部位严重感染者。

1.3 方法

1.3.1 干预方法 两组患者在围术期均给予常规治疗和护理,包括常规血糖控制、手术创口护理、抗感染治疗、营养支持以及糖尿病饮食护理。对照组术后使用常规降糖方案,使用胰岛素泵治疗,根据 2010 年的《中国胰岛素泵治疗指南》^[7]使用胰岛素泵联合连续血糖监测系统强化治疗,血糖动态检测系统和胰岛素泵 (MiniMed 22) 均来自美国美敦力公司,该设备可连续检测血糖并根据检测值胰岛素泵皮下输注胰岛素 (江苏万邦生化医药股份有限公司, H10890001)。观察组患者使用西格列汀 (Merck Sharp & Dohme Italia, 国药准字 J20140095) 联合阿卡波糖 (杭州中美华东制药有限公司, 国药准字 H20020202) 治疗,西格列汀口服,每次 100 mg,每日 1 次;阿卡波糖每次 50 mg,每天 3 次,餐时服用。两组患者的血糖管理目标为患者空腹血糖 (FPG) 和睡前血糖 (睡前 PG) 保持在 4.0~7.5 mmol/L,餐后 2 h 血糖 (2 hPG) 小于 8.0 mmol/L。两组患者均至少治疗 2 周。

1.3.2 评价指标与方法 (1)血糖指标:分别在治疗前和治疗两周后 (简称治疗后) 检测或记录每例患者 FPG、2 hPG、睡前 PG、平均血糖 (MBG)、平均血糖波动幅度 (MAGE)、糖化血红蛋白。(2)临床疗效指标:记录每例患者术后血糖达标时间、切口愈合时间和住院时间。(3)血清炎性因子和 Nesfatin-1:分别在治疗前后抽取每例患者清晨空腹外周静脉血 5 mL,离心取上层血清,使用酶联免疫吸附试验检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和 Nesfatin-1 水平,试剂盒购买于上海信裕生物科技有限公司,严格按照说明书步骤操作。(4)不良反应:密切检测治疗过程中患者低血糖、感染等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理 选用 SPSS13.0 进行统计学处理。

符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料用 $[n(\%)]$ 表示, 采用 χ^2 检验。髌部骨折伴糖尿病患者预后不佳的影响因素分析使用 Logistic 分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

表 1 两组血糖指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FPG (mmol/L)				2 hPG (mmol/L)				睡前 PG (mmol/L)			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
对照组	60	14.64±2.13	7.24±1.12	8.354	<0.001	19.32±2.31	7.98±1.24	7.933	<0.001	14.02±1.64	6.86±1.33	8.032	<0.001
观察组	60	14.02±2.21	6.33±0.85	12.654	<0.001	18.55±2.34	6.82±1.26	14.220	<0.001	13.52±1.59	6.68±1.12	11.125	<0.001
t		0.352	6.225			0.421	6.165			0.364	0.327		
P		0.714	<0.001			0.684	<0.001			0.707	0.763		

组别	n	MBG (mmol/L)				MAGE (mmol/L)				糖化血红蛋白 (%)			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
对照组	60	15.64±2.25	9.31±1.46	7.987	<0.001	4.25±1.24	3.36±1.04	4.175	<0.001	8.33±1.04	6.86±0.86	5.235	<0.001
观察组	60	15.49±2.24	7.47±1.53	12.532	<0.001	4.16±1.23	2.23±0.65	8.632	<0.001	8.41±0.17	5.86±0.54	5.925	<0.001
t		0.423	5.195			0.312	4.465			0.267	4.732		
P		0.613	<0.001			0.805	<0.001			0.805	<0.001		

2.2 两组临床疗效指标比较 观察组的血糖达标时间、切口愈合时间和住院时间均短于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 见表 2。

表 2 两组临床疗效指标比较($\bar{x} \pm s, d$)

组别	n	血糖达标时间	伤口愈合时间	住院时间
对照组	60	5.62±1.86	9.87±1.78	17.75±3.14
观察组	60	3.01±1.27	7.48±2.03	14.39±2.16
t		7.632	4.987	4.742
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 两组血清 TNF-α 和 Nesfatin-1 比较 治疗前两

2.1 两组 FPG、2 hPG、睡前 PG、MBG、MAGE、糖化血红蛋白比较 治疗前两组患者的血糖指标水平差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后均下降; 治疗后观察组的 FPG、2 hPG、MBG、MAGE、糖化血红蛋白水平均低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.001$), 见表 1。

组血清 TNF-α 和 Nesfatin-1 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗后均显著改善, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$); 治疗后观察组血清 TNF-α 水平低于对照组, 而 Nesfatin-1 水平高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.001$), 见表 3。

2.4 两组不良反应发生情况比较 对照组共发生并发症 26 例 (43.33%), 其中 14 例发生一种并发症, 其他均合并两种及以上并发症。观察组共发生并发症 17 例 (28.33%), 其中 10 例发生一种并发症, 低于对照组 ($\chi^2 = 6.434, P = 0.009$), 见表 4。

表 3 两组血清 TNF-α 和 Nesfatin-1 比较($\bar{x} \pm s, mg/mL$)

组别	n	TNF-α				Nesfatin-1			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
对照组	60	335.43±42.42	194.64±32.63	6.643	<0.001	2.53±0.78	4.35±1.02	5.032	<0.001
观察组	60	340.36±39.04	134.64±29.56	10.423	<0.001	2.65±0.79	6.04±1.83	6.121	<0.001
t		0.412	6.821			0.435	5.356		
P		0.709	<0.001			0.689	<0.001		

表 4 两组不良反应发生情况比较(n)

组别	n	肺部感染	泌尿系统感染	心律失常	切口感染	下肢静脉栓	胃肠道反应
对照组	60	13	11	4	3	4	6
观察组	60	5	3	3	2	3	4
χ ²		5.535	5.754	0.763	0.804	0.763	0.821
P		0.025	0.020	0.376	0.289	0.376	0.276

2.5 Logistic 回归分析 本次研究中围术期发生并发症的患者共 43 例,将因变量定义为 0=预后好(无并发症),1=预后差(合并并发症),将患者的 FPG、血清 TNF-α 以及 Nesfatin-1 作为自变量纳入多因素分析,结果显示高水平 FPG、血清 TNF-α 以及低水平 Nesfatin-1 均是预后不佳的高危因素,见表 5。

表 5 Logistic 回归分析						
影响因素	β	SE	Waldχ ²	P	OR	95%CI
高水平 FPG	0.620	0.014	11.923	<0.001	1.085	1.101~1.189
高水平 TNF-α	0.639	0.005	12.855	<0.001	1.106	1.055~1.169
低水平 Nesfatin-1	0.631	0.010	12.464	<0.001	1.115	1.074~1.182

3 讨 论

随着我国人口老龄化的加剧,老年糖尿病患者的比例逐年升高,但调查研究显示仅有 27% 的 2 型糖尿病患者血糖控制达到理想水平^[8]。对于接受外科手术的老年糖尿病患者,由于交感神经受到刺激,兴奋后引起胰岛素拮抗剂的大量分泌,使血糖水平更易升高并且更加难以控制。血糖水平的持续升高不但会引起电解质紊乱、心血管疾病以及感染等情况的发生,还会导致手术创口愈合缓慢,严重影响患者的生活质量,也给患者带来极大的经济负担^[9]。

胰岛素泵被越来越多地应用于临床,相较于常规的皮下注射胰岛素或口服胰岛素的方法,具有实时、简便的特点,但由于患者手术应激作用,其对于一部分接受手术的患者疗效不佳^[10]。磷酸西格列汀是一种二肽基肽酶 4(DPP-4)抑制剂,可通过促进肠促胰岛素的分泌改善胰岛 β 细胞功能,改善胰岛素抵抗,降低血糖^[11]。阿卡波糖是一种 α 葡萄糖苷酶抑制剂降糖药,在就餐时服用,可有效减少餐后葡萄糖吸收,保持血糖水平平稳^[12]。为提高对血糖水平的控制力度,本次研究将磷酸西格列汀和阿卡波糖联合使用,结果显示两组患者血糖指标治疗后均明显下降,并且治疗后观察组的 FPG、2 hPG、睡前 PG 水平低于对照组,同时观察组的血糖达标时间、切口愈合时间、住院时间短于对照组,且感染的发生率低于对照组。由于糖尿病患者处于应激状态,其血糖水平波动较大,通过胰岛素泵虽可实时监测血糖水平并释放胰岛素,但是胰岛素的用量具有一定的限制,并且胰岛素的起效也会有一定的滞后性,这可能加重血糖波动。此外,单纯的胰岛素有时不能有效对血糖进行调节,二磷酸西格列汀和阿卡波糖具有不同的调节血糖的机制,不但可以减少血糖的合成,还会促进血糖的利用,从而更有效地控制血糖。过往研究也显示,西格列汀联合阿卡波糖对血糖控制效果更好,这提示在髋关节置换合并糖尿病患者中,使用西格列汀联合阿卡波糖可更有效降低血糖水平,促进术后恢复^[13-14]。

为进一步探讨西格列汀联合阿卡波糖对髋关节

骨折合并糖尿病患者术后恢复的影响,笔者检测了血清炎症因子(TNF-α)和 Nesfatin-1 的变化情况,结果显示治疗前两组血清 TNF-α 和 Nesfatin-1 水平差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后均降低,治疗后观察组血清 TNF-α 和 Nesfatin-1 水平低于对照组。目前已有研究证明高血糖直接影响手术伤口或者创面的愈合,相关动物实验发现氧化应激反应中会产生大量的活性氧(ROS)物质,而 ROS 会通过提高核因子 κB(NF-κB)加重炎症反应,高水平 TNF-α 直接参与组织损伤影响创面愈合^[15]。研究显示,Nesfatin-1 除具有调节胰岛素分泌,促进组织摄取葡萄糖的作用以外,还可以通过促进胰高血糖素样肽-1(GLP-1)来抑制 TNF-α 水平^[16]。以往研究显示,新发糖尿病患者血清中 Nesfatin-1 水平高于健康者,随着糖尿病病情的加重,Nesfatin-1 水平会降低,说明 Nesfatin-1 具有代偿作用^[17]。这提示西格列汀联合阿卡波糖可降低血清 TNF-α 水平,并提高 Nesfatin-1 代偿作用,降低炎症反应,并促进患者康复^[18]。陈宽林等^[19]的研究结果也显示沙格列汀具有提高 Nesfatin-1 水平的作用。同时进一步研究也显示,高水平 FPG、血清 TNF-α 以及低水平 Nesfatin-1 均是预后不佳的高危因素,这说明血糖、炎症水平升高以及 Nesfatin-1 水平降低是引起髋部骨折伴糖尿病老年患者围术期不良反应的高危因素,血糖水平的升高会进一步促进氧化应激反应进而促进炎症因子的释放,影响预后^[20]。

4 结 论

西格列汀联合阿卡波糖可更有效地降低血糖,从而减轻机体的炎症反应,促进创面愈合,减少住院时间,具有一定的安全性,并且通过控制血糖水平来下调血清 TNF-α 以及 Nesfatin-1 水平,可改善预后。

参考文献

[1] YANG W Y, LU J M, WENG J P, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12):1090-1101.

[2] BILJES D, HAMMERSCHMIDT-KAMPER C, KADOW S, et al. Impaired glucose and lipid metabolism in ageing aryl hydrocarbon receptor deficient mice[J]. EXCLI J, 2015, 14(15):1153-1163.

[3] GREEN J B, BETHEL M A, ARMSTRONG P W, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2015, 373(3):232-242.

[4] CADEGIANI F A, SILVA O S. Acarbose promotes remission of both early and late dumping syndromes in post-bariatric patients[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2016, 9(16):443-446.

[5] DONG J, GUAN H Z, JIANG Z Y, et al. Nesfatin-1 influences the excitability of glucosensing neurons in the dorsal vagal complex and inhibits food intake[J]. PLoS One, 2014, 9(6):e98967.

- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2015, 30(3):26-89.
- [7] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 中国胰岛素泵治疗指南(2014 版)节选(下)[J]. 糖尿病天地(临床), 2014, 8(9):404-409.
- [8] 苗润, 李万根, 麦坤仪, 等. 老年 2 型糖尿病患者血糖控制情况及影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(4):828-830.
- [9] 许献荣, 倪俊, 陈瑞彩, 等. 难愈性创面修复手术疗效及其影响因素分析[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2017, 12(3):236-239.
- [10] PÉREZ-GARCÍA L, GOÑI-IRIARTE M J, GARCÍA-MO URIZ M. Comparison of treatment with continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections with bolus calculator in type 1 diabetes[J]. Endocrinol Nutr, 2015, 62(7):331-337.
- [11] BETHEL M A, ENGEL S S, GREEN J B, et al. Assessing the safety of sitagliptin in older participants in the trial evaluating cardiovascular outcomes with sitagliptin (TECOS)[J]. Diabetes Care, 2017, 40(4):494-501.
- [12] VILLA-RODRIGUEZ J A, AYDIN E, GAUER J S, et al. Green and chamomile Teas, but not acarbose, attenuate glucose and fructose transport via inhibition of GLUT2 and GLUT5[J]. Mol Nutr Food Res, 2017, 61(12):145-157.
- [13] MORI A, UEDA K, LEE P, et al. Effect of acarbose, sitagliptin and combination therapy on blood glucose, insulin, and incretin hormone concentrations in experimentally induced postprandial hyperglycemia of healthy cats[J]. Res Vet Sci, 2016, 106(4):131-134.
- [14] 范丹, 冯湘生, 曹妃. 西格列汀联合阿卡波糖治疗难治性 2 型糖尿病患者效果分析[J]. 医学综述, 2015, 15(14):2639-2641.
- [15] 王素莉, 李敬华, 孙冠媛, 等. 短期胰岛素泵强化对初诊 2 型糖尿病并阿尔茨海默病患者氧化应激及炎症反应的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2015, 29(4):406-408.
- [16] 徐海波, 闫晓光, 钟威. 新诊断 2 型糖尿病患者血清 Nesfatin-1、肿瘤坏死因子- α 水平与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(1):45-48.
- [17] 巫小燕, 李锐, 吴丽群, 等. 妊娠期糖尿病患者血清 NUCB/nesfatin-1 水平的变化[J]. 实用医学杂志, 2014, 14(6):912-914.
- [18] 中华护理学会糖尿病专业委员会. 高血糖患者围手术期血糖护理工作指引[J]. 中华护理杂志, 2017, 64(7):794-798.
- [19] 陈宽林, 卓铁军, 王健, 等. 沙格列汀对 2 型糖尿病 Nesfatin-1 分泌及代谢调节的临床研究[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(13):68-74.
- [20] FEI Y, SUN L Q, YUAN C G, et al. CFTR ameliorates high glucose-induced oxidative stress and inflammation by mediating the NF- κ B and MAPK signaling pathways in endothelial cells[J]. Int J Mol Med, 2018, 41(6):3501-3508.

(收稿日期:2019-10-18 修回日期:2019-12-13)

(上接第 1562 页)

- [8] KULICKE C A, LEWINSOHN D A, LEWINSOHN D M. Clonal enrichments of $\gamma\delta$ -T cells in Mycobacterium tuberculosis-infected human lungs[J]. J Clin Invest, 2019, 130(1):68-70.
- [9] HANNAWAY R F, WANG X, SCHNEIDER M, et al. Mucosal-associated invariant T cells and $\gamma\delta$ -T cells in community acquired pneumonia: association of abundance in sputum with clinical severity and outcome[J]. Clin Exp Immunol, 2019, 199(2):201-215.
- [10] CUTHBERT R J, WATAD A, FRAGKAKIS E M, et al. Evidence that tissue resident human enthesitis $\gamma\delta$ -T-cells can produce IL-17A independently of IL-23R transcript expression [J]. Ann Rheum Dis, 2019, 78(11):1559-1565.
- [11] ZUBKIEWICZ-KUCHARSKA A, NOCZYNSKA A. Abnormal distribution of gamma-delta T lymphocytes and their subsets in type 1 diabetes[J]. Adv Clin Exp Med, 2016, 25(4):665-671.
- [12] NIKOLICH-ZUGICH J, SLIFKA M K, MESSAOUDI I. The many important facets of T-cell repertoire diversity [J]. Nat Rev Immunol, 2004, 4(2):123-132.
- [13] MCLAUGHLIN T, LIU L, LAMENDOLA C, et al. T-cell profile in adipose tissue is associated with insulin resistance and systemic inflammation in humans[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(12):2637-2643.
- [14] SELL H, HABICH C, ECKEL J. Adaptive immunity in obesity and insulin resistance[J]. Nat Rev Endocrinol, 2012, 8(12):709-716.
- [15] NISHIMURA S, MANABE I, NAGASAKI M, et al. $CD8^{+}$ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity[J]. Nat Med, 2009, 15(8):914-920.
- [16] COSTANZO A E, TAYLOR K R, DUTT S, et al. Obesity impairs $\gamma\delta$ -T cell homeostasis and antiviral function in humans[J]. PLoS One, 2015, 10(3):e0120918.
- [17] ZHANG L, JIN N, NAKAYAMA M, et al. Gamma delta T cell receptors confer autonomous responsiveness to the insulin-peptide B: 9-23 [J]. J Autoimmun, 2010, 34(4):478-484.
- [18] MARKLE J G, MORTIN-TOTH S, WONG A S, et al. $\gamma\delta$ -T cells are essential effectors of type 1 diabetes in the nonobese diabetic mouse model[J]. J Immunol, 2013, 190(11):5392-5401.

(收稿日期:2019-10-20 修回日期:2019-12-24)