

经皮导管引导下胃左动脉栓塞术对单纯性肥胖比格犬体质量及 Ghrelin 蛋白、Leptin 蛋白表达的影响研究

陈伟, 朱帝文, 纪卫政, 顾俊鹏, 张海潇, 鲍应军, 李文栋, 任伟新

【摘要】 背景 肥胖是一种环境和遗传等多因素引起的慢性代谢性疾病, 目前胃左动脉栓塞术治疗肥胖的有效性 & 可行性正处于研究阶段, 但其减重原理尚未完全明确。目的 探讨经皮导管引导下胃左动脉栓塞术对单纯性肥胖比格犬体质量及 Ghrelin 蛋白、Leptin 蛋白表达的影响。方法 本实验于 2018 年 5—9 月完成。选取 15 只健康成年雄性比格犬随机分为对照组 ($n=5$) 和肥胖组 ($n=10$)。对照组比格犬进食普通饲料, 肥胖组比格犬参照营养性肥胖动物造模方式, 进食高脂饲料; 两组比格犬均连续饲养 6 周。去除对照组和肥胖组内体质量最低和最高的比格犬各 2 只以缩小误差, 然后选取 6 只肥胖比格犬随机分为肥胖栓塞组和肥胖非栓塞组, 每组 3 只。对照组和肥胖非栓塞组比格犬经导管给予 0.9% 氯化钠溶液行胃左动脉灌注, 肥胖栓塞组比格犬经导管给予聚乙烯醇颗粒行胃左动脉栓塞术。测量并记录各组比格犬术前及术后 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 周空腹体质量, 计算体质量变化百分比; 采用 Western blot 法检测各组比格犬术后 10 周 Ghrelin 蛋白、Leptin 蛋白表达情况。结果 (1) 对照组和肥胖非栓塞组比格犬术后 10 周内体质量变化百分比低于肥胖栓塞组 ($P<0.05$)。 (2) 术后 10 周对照组和肥胖非栓塞组比格犬 Ghrelin 蛋白、Leptin 蛋白相对表达量高于肥胖栓塞组 ($P<0.05$)。结论 经皮导管引导下胃左动脉栓塞术可通过抑制 Ghrelin 蛋白、Leptin 蛋白表达而影响单纯性肥胖比格犬食欲, 进而降低体质量。

【关键词】 肥胖症; 胃左动脉栓塞术; 体质量; Leptin 蛋白; Ghrelin 蛋白; 动物实验

【中图分类号】 R 723.14 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.04.008

陈伟, 朱帝文, 纪卫政, 等. 经皮导管引导下胃左动脉栓塞术对单纯性肥胖比格犬体质量及 Ghrelin 蛋白、Leptin 蛋白表达的影响研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27 (4): 42-46. [www.syxnf.net]

CHEN W, ZHU D W, JI W Z, et al. Impact of percutaneous catheter-guided left gastric artery embolization on body weight, expressions of Ghrelin protein and Leptin protein in beagle dogs with simple obesity [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (4): 42-46.

Impact of Percutaneous Catheter-guided Left Gastric Artery Embolization on Body Weight, Expressions of Ghrelin Protein and Leptin Protein in Beagle Dogs with Simple Obesity CHEN Wei, ZHU Diwen, JI Weizheng, GU Junpeng, ZHANG Haixiao, BAO Yingjun, LI Wendong, REN Weixin

Department of Interventional Radiology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

Corresponding author: REN Weixin, E-mail: rwx1031@163.com

【Abstract】 **Background** Obesity is a chronic metabolic disease caused by environmental, genetic and other factors, as a treatment for obesity, the effectiveness and feasibility of left gastric artery embolization is under research, but its mechanism action of weight loss is not yet fully clear. **Objective** To investigate the impact of percutaneous catheter-guided left gastric artery embolization on body weight, expressions of Ghrelin protein and Leptin protein in beagle dogs with simple obesity. **Methods** This experiment was implemented from May to September 2018. A total of 15 healthy adult male beagle dogs were randomly divided into control group ($n=5$) and obesity group ($n=10$). Dogs in control group fed with regular feed, while dogs in obesity group fed with high-fat feed according to modeling methods for nutritionally obese animals; both groups fed for 6 weeks. Two beagle dogs with the lowest or highest body mass in control group and obese group were excluded to reduce the error, respectively, a total of 6 obese dogs in obesity group were randomly divided into embolized and non-embolized obesity subgroups, with 3 dogs in each subgroup. Dogs in control group and non-embolized obesity subgroup were treated with left gastric artery perfusion of 0.9% sodium chloride solution, while dogs in embolized obesity subgroup were treated with left gastric artery

基金项目: 国家自然科学基金 (新疆联合基金培育项目) (U1603127)

830054 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆医科大学第一附属医院介入放射科

通信作者: 任伟新, E-mail: rwx1031@163.com

perfusion of polyvinyl alcohol particles. Empty stomach weight was measured and recorded before operation, 1 week, 2 weeks, 3 weeks, 4 weeks, 5 weeks, 6 weeks, 7 weeks, 8 weeks, 9 weeks and 10 weeks after operation to calculate the percent change of body weight within 10 weeks after operation; Western blot was used to detect expressions of Ghrelin protein and Leptin protein 10 weeks after operation. **Results** (1) Percent change of body weight within 10 weeks after operation in embolized obesity subgroup was statistically significantly greater than that in non-embolized obesity subgroup and control group, respectively ($P<0.05$). (2) Relative expression quantity of Ghrelin protein and Leptin protein in embolized obesity subgroup were statistically significantly lower than those in non-embolized obesity subgroup and control group ($P<0.05$). **Conclusion** Percutaneous catheter-guided left gastric artery embolization could reduce the body weight in beagle dogs with simple obesity, which may be achieved by decreasing the appetite via suppressing the expressions of Ghrelin protein and Leptin protein.

【Key words】 Obesity; Ligation of left gastric artery; Body weight; Leptin protein; Ghrelin protein; Animal experimentation

肥胖是21世纪全球面临的最严峻公共卫生挑战之一。据统计,2013年全球范围内儿童超重和肥胖患病率较1980年增长了47.1%^[1]。既往研究表明,体质量快速增加是由正能量失衡所致,当能量摄入超过能量消耗即出现正能量负荷累积及代谢紊乱,可能影响正能量平衡的行为称为“能量平衡相关行为”^[2-3],而影响儿童和青少年“能量平衡相关行为”的最重要因素为过度食用能量密集食物、体力活动过少及久坐等。顾东风等^[4]研究结果显示,1990年归因于低体力活动的总死亡人数为148.9万,2013年为218.2万。肥胖不仅导致心理障碍(如焦虑、抑郁)、生活质量下降,还会引起离异、就业困难等严重社会问题,甚至给患者造成致命危害,因此控制体质量、减轻肥胖继发的严重并发症是现代医学面临的重要挑战。目前,轻度肥胖主要采用饮食干预、加强运动等方式^[5],重度肥胖〔体质指数(BMI) $>30\text{ kg/m}^2$ 〕需手术治疗^[6]。近年来国外减重手术已取得明显进展,经典胃转流术治疗肥胖及肥胖所致糖尿病、高血压的效果已得到临床证实,但该手术存在很多潜在并发症^[6]。近期经导管介入治疗是肥胖领域的研究热点。本研究旨在分析经皮导管引导下胃左动脉栓塞术对单纯性肥胖比格犬体质量及Ghrelin蛋白、Leptin蛋白表达的影响,为单纯性肥胖患者介入治疗的临床应用提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物 选取健康成年雄性比格犬15只,由新疆医科大学动物实验中心提供,体质量 $9.1\sim 11.5\text{ kg}$ 〔成年雄性比格犬标准体质量为 $(10.0\pm 0.4)\text{ kg}$ 〕,年龄2岁,所有比格犬在标准单笼($1.0\text{ m}\times 1.0\text{ m}\times 1.0\text{ m}$)饲养并给予自然光照周期,饮水不限。

1.2 主要试剂及仪器 聚乙烯醇颗粒(Cook公司生产),Leptin抗体(ABIN2776943, Antibodies公司生产),Ghrelin抗体(ABIN223665, Antibodies公司生产),M5 Mammalian Protein Extraction Kit哺乳动物蛋白抽提试剂盒(聚合酶生物科技有限公司生产),SDS-PAGE

配胶试剂盒(北京索莱宝有限公司生产), $6\times$ 蛋白上样缓冲液(北京索莱宝有限公司生产);数字减影血管造影机(美国GE公司生产),导管鞘、导管(Cordis公司生产),微导管(Boston公司生产),SDS-PAGE蛋白电泳仪(PAC1000, Bio-RAD),蛋白转膜仪(Bio-RAD)。

1.3 分组及肥胖模型建立 本实验于2018年5—9月完成。将15只比格犬随机分为对照组($n=5$)和肥胖组($n=10$)。对照组比格犬进食普通饲料;肥胖组比格犬参照文献[7]中的营养性肥胖动物造模方式,进食高脂饲料;两组比格犬均由专门动物饲养员饲养,投食量 450 kg/次 ,2次/d,饮水不限,每日出笼活动2h,共饲养6周,对照组比格犬达到标准体质量或低于标准体质量30%为合格,肥胖组比格犬体质量超过标准体质量 $\geq 30\%$ 为肥胖模型建立成功。去除对照组和肥胖组内体质量最低和最高的比格犬各2只以缩小误差,然后选取6只肥胖比格犬随机分为肥胖栓塞组和肥胖非栓塞组,每组3只。剩余比格犬弃之不用。本研究经新疆医科大学动物伦理委员会审核批准。

1.4 经皮导管引导下胃左动脉栓塞术

1.4.1 股动脉插管 所有比格犬术前禁食水12h,以预防围术期相关严重并发症发生。然后给予阿托品 0.03 mg/kg 肌肉注射,10min后给予速眠新 0.05 ml/kg 肌肉注射,氯胺酮 7 mg/kg 、安定 0.3 mg/kg 静脉注射,麻醉完全起效后开始手术。选择右侧腹股沟至膝关节下区域并剃毛消毒铺巾,所有操作严格遵循无菌原则。在左侧膝关节上方5cm处切开皮肤约2cm,纯化分离周围组织,分离股动脉。

1.4.2 胃左动脉栓塞术 采用4F常规造影导管选择性插管腹腔动脉,采用3F微导管超选择性插管至胃左动脉,完成胃左动脉造影。对照组和肥胖非栓塞组比格犬经导管给予0.9%氯化钠溶液6ml进行胃左动脉灌注;肥胖栓塞组比格犬经导管给予聚乙烯醇颗粒行胃左动脉栓塞术,以胃底部染色区域可见聚乙烯醇在血管内滞留

为栓塞成功。术后拔出导管，结扎插管动脉近段，逐层缝合肌肉，筋膜层，最后缝合皮肤。术中给予青霉素40万U静脉滴注，预防感染；术后给予0.9%氯化钠溶液2000ml静脉滴注，预防脱水。然后将比格犬送回动物单笼饲养，并严密观察生命特征及术区恢复情况，术后10d拆线。

1.5 观察指标

1.5.1 体质量 测量并记录各组比格犬经皮导管引导下胃左动脉栓塞术前及术后1、2、3、4、5、6、7、8、9、10周空腹体质量，计算体质量变化百分比。

1.5.2 Ghrelin 蛋白、Leptin 蛋白 采用 Western blot 法检测各组比格犬 Ghrelin 蛋白、Leptin 蛋白表达情况，具体如下：经皮导管引导下胃左动脉栓塞术后10周处死动物并取比格犬胃组织200mg，加1ml RIPA和10 μ l PMSF(100mM)进行裂解，12000r/min离心30min(离心半径6cm)，去上清。采用BCA试剂盒检测总蛋白，加6 \times 蛋白上样缓冲液沸水浴10min，电泳(80V 30min, 100V 40min)，PVDF转膜(80mA 2.5h)，封闭，一抗4 $^{\circ}$ C孵育过夜(Ghrelin抗体1:500; Leptin抗体1:1000)，TBST洗膜5次，5min/次；HRP标记的山羊抗兔二抗(1:10000)孵育2h，TBST洗膜5次，5min/次，加入ECL化学发光试剂进行曝光。采用Image J图象处理软件扫描目的蛋白质并分析目的条带灰度值，并计算目的蛋白质相对表达量，目的蛋白质相对表达量=目的条带灰度值/内参条带灰度值。

1.6 统计学方法 应用SPSS 19.0统计软件进行数据处理，符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用 q 检验。以(双侧) $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 体质量变化百分比 对照组比格犬术后10周内体质量变化百分比为(1.28 ± 0.07)%，肥胖栓塞组为(2.69 ± 0.32)%，肥胖非栓塞组为(1.91 ± 0.17)%。

3组比格犬术后10周内体质量变化百分比比较，差异有统计学意义($F=3.43, P < 0.05$)；其中对照组和肥胖非栓塞组比格犬术后10周内体质量变化百分比低于肥胖栓塞组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组术后10周内体质量变化百分比较平稳，肥胖栓塞组呈先上升后下降趋势，肥胖非栓塞组呈持续升高趋势，见图1。

2.2 Ghrelin 蛋白、Leptin 蛋白相对表达量 术后10周3组比格犬 Ghrelin 蛋白、Leptin 蛋白相对表达量比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)；其中对照组和肥胖非栓塞组比格犬 Ghrelin 蛋白、Leptin 蛋白相对表达量高于肥胖栓塞组，差异有统计学意义($P < 0.05$ ，见表1、图2)。

3 讨论

肥胖是多基因相关疾病^[8]，且肥胖相关基因表达

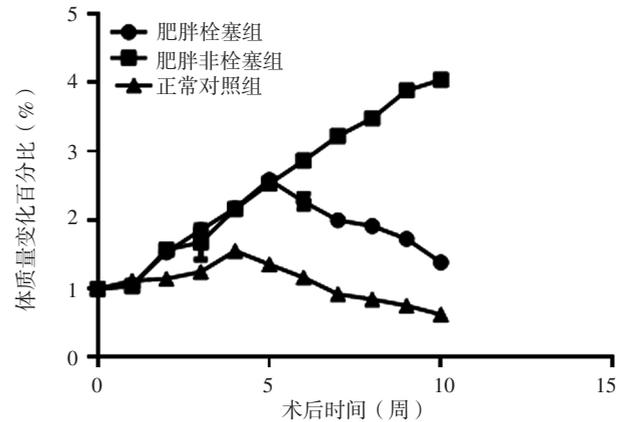


图1 3组比格犬术后10周内体质量变化百分比变化趋势

Figure 1 Change trend of percent change of body weight within 10 weeks after operation in the three groups of beagle dogs

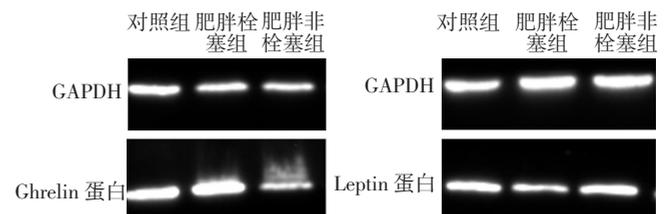


图2 3组比格犬 Ghrelin 蛋白、Leptin 蛋白电泳图

Figure 2 Electrophoretogram for Ghrelin protein and Leptin protein in three groups of beagle dogs

表1 3组比格犬术后10周 Ghrelin 蛋白、Leptin 蛋白相对表达量比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of relative expression quantity of Ghrelin protein and Leptin protein in the three groups 10 weeks after operation

| 组别 | 只数 | Ghrelin 蛋白 | Leptin 蛋白 |
|--------|----|------------------------------|------------------------------|
| 对照组 | 3 | 1.26 \pm 0.82 ^a | 1.20 \pm 0.07 ^a |
| 肥胖栓塞组 | 3 | 0.78 \pm 0.42 | 0.66 \pm 0.14 |
| 肥胖非栓塞组 | 3 | 2.18 \pm 0.33 ^a | 2.15 \pm 0.23 ^a |
| F 值 | | 5.16 | 7.28 |
| P 值 | | <0.05 | <0.05 |

注：与肥胖栓塞组比较，^a $P < 0.05$

及功能与环境有关^[9]。既往研究表明，肥胖与糖尿病、胆石症、脂肪肝、心血管疾病、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、脑梗死等一系列代谢疾病发生、发展相关^[10]。近年来随着肥胖发病率升高，诊疗需求亦随之增加，减重手术已成为治疗肥胖的首选方法；但减重手术成功率不仅依赖于减少胃容量或降低胃部吸收营养功能，还与神经内分泌变化密切相关^[11]。胃肠道部分神经内分泌信号因子参与体质量变化、能量消化及脂肪代谢^[12]。

Ghrelin 与食欲密切相关，又被称为“饥饿素”。胃底是 Ghrelin 分泌最丰富的部位，胃左动脉发自腹腔动脉供应胃底绝大部分血流，经皮穿刺途径可进行超选择性插管，因此胃左动脉可作为抑制胃底功能和控

制 Ghrelin 水平的靶血管^[13]。Leptin 主要由脂肪细胞分泌,其他组织如胃底、骨骼肌、肝脏和胎盘也可以分泌。禁食后 Leptin 水平降低是由饥饿诱导的下丘脑-垂体-性腺轴抑制及其他几个神经内分泌轴功能异常所致^[14]。既往研究表明,减重手术可降低血浆 Leptin 水平,血浆 Ghrelin 水平与 BMI 呈负相关^[12];肥胖人群 Ghrelin 水平较低^[15],提示 Ghrelin、Leptin 表达与体质量有关。

既往研究表明,单纯性肥胖者胃部容受性及顺应性增高,胃容量增加,这是导致饱腹感延迟、摄食量增加及伴有暴食症患者发展为肥胖的主要机制之一^[16]。当 BMI>40 kg/m² 或 >30 kg/m² 并伴有肥胖相关慢性疾病时,对运动、饮食及药物等的治疗效果欠佳,需行手术治疗^[3],如胃转流术(RYGB)、胃袖状切除术及可调节捆扎带胃减容术(gastroplasty)。YARDIMCI 等^[3]通过比较不同减重手术治疗肥胖的临床效果发现,胃左动脉栓塞术可有效抑制血浆 Ghrelin 水平,降低食欲并减少比格犬摄食量,进而减少皮下脂肪含量和体质量。胃左动脉栓塞术是一种新型代谢手术方式,具有微创、疗效确切、患者恢复快等优势。AREPALLY 等^[17]第 1 次在动物模型中实施经导管胃左动脉栓塞术并发现术后 Ghrelin 水平明显降低,故建议采用经导管胃左动脉栓塞术治疗肥胖;之后 BAWUDUN 等^[18]研究表明,胃左动脉栓塞术可有效抑制比格犬血浆 Ghrelin 水平,减少皮下脂肪含量及肝脏脂肪含量,降低体质量;UMEMURA 等^[19]研究表明,减重手术可降低机体 Leptin 水平。GUNN 等^[20]研究表明,采用胃左动脉栓塞术治疗的消化道出血患者较其他动脉栓塞术患者体质量降低约 2 倍,并发现胃左动脉栓塞术后 3 个月患者体质量较原体质量降低 7.3%。本研究结果显示,对照组和肥胖非栓塞组比格犬术后 10 周内体质量变化百分比低于肥胖栓塞组,术后 10 周 Ghrelin 蛋白、Leptin 蛋白相对表达量高于肥胖栓塞组,与上述研究结果相一致,提示经皮导管引导下胃左动脉栓塞术可有效降低单纯性肥胖比格犬体质量及 Ghrelin 蛋白、Leptin 蛋白表达,分析其原因可能为 Ghrelin 和 Leptin (消脂素)是传递外周饥饿和饱食信号的主要通路^[21],而抑制 Ghrelin 和 Leptin 表达可影响下丘脑能量平衡中枢对食欲的调节,进而减轻体质量。目前,由美国食品药品监督管理局(FDA)批准的一项评估胃左动脉栓塞术治疗肥胖安全性及可行性的临床试验(GETLEAN)正在研究中^[22],初期结果显示所有受试者有不同程度体质量降低(11.8~22.7 kg),且无严重并发症^[23-24]。

综上所述,经皮导管引导下胃左动脉栓塞术可通过抑制 Ghrelin 蛋白、Leptin 蛋白表达而影响单纯性肥胖比格犬食欲,进而降低体质量。经皮导管引导下胃左动脉栓塞术作为一种微创手术方式,有望为肥胖的治疗提供

新的思路。但本研究为动物实验,且动物数量较少,实验周期较短,经皮导管引导下胃左动脉栓塞术治疗单纯性肥胖的有效性 & 安全性仍需大量临床试验证据证实。

作者贡献:朱帝文、任伟新进行文章的构思与设计;朱帝文、纪卫政进行研究的实施与可行性分析;陈伟、鲍应军、李文栋进行数据收集、整理、分析;张海潇进行结果分析与解释;陈伟负责撰写论文;纪卫政、顾俊鹏负责文章的质量控制及审校;任伟新对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] ZHANG Q, LIU S, LIU R, et al. Food policy approaches to obesity prevention: an international perspective [J]. *Curr Obes Rep*, 2014, 3 (2): 171-182. DOI: 10.1007/s13679-014-0099-6.
- [2] WEISS C R, AKINWANDE O, PAUDEL K, et al. Clinical safety of bariatric arterial embolization: preliminary results of the beat obesity trial [J]. *Radiology*, 2017, 283 (2): 598-608. DOI: 10.1148/radiol.2016160914.
- [3] YARDIMCI E, BOZKURT S, CENGİZ M B, et al. Comparison of weight loss, ghrelin, and leptin hormones after ligation of left gastric artery and sleeve gastrectomy in a rat model [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 1442-1447.
- [4] 顾东风, JIANG H E, 吴锡桂, 等. 中国成年人主要死亡原因及其危险因素 [J]. *中国慢性病预防与控制*, 2006, 14 (3): 149-154. DOI: 10.3969/j.issn.1004-6194.2006.03.003.
- [5] DASGUPTA S, SALMAN M, SIDDALINGAIAH L B, et al. Genetic variants in leptin: Determinants of obesity and leptin levels in South Indian population [J]. *Adipocyte*, 2015, 4 (2): 135-140. DOI: 10.4161/21623945.2014.975538.
- [6] SIMONDS S E, COWLEY M A, ENRIORI P J. Leptin increasing sympathetic nerve outflow in obesity: A cure for obesity or a potential contributor to metabolic syndrome? [J]. *Adipocyte*, 2012, 1 (3): 177-181. DOI: 10.4161/adip.20690.
- [7] 申瑞玲, 马婧. 四种肥胖动物造模方法比较 [J]. *动物医学进展*, 2007, 28 (3): 105-108. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5038.2007.03.029.
- [8] WEISS C R, GUNN A J, KIM C Y, et al. Bariatric embolization of the gastric arteries for the treatment of obesity [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2015, 26 (5): 613-624. DOI: 10.1016/j.jvir.2015.01.017.
- [9] ZIGMAN J M, BOURET S G, ANDREWS Z B. Correction to 'Obesity Impairs the Action of the Neuroendocrine Ghrelin System' [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27 (5): 348. DOI: 10.1016/j.tem.2016.02.007.
- [10] NAMMI S, KOKA S, CHINNALA K M, et al. Obesity: An overview on its current perspectives and treatment options [J]. *Nutr J*, 2004, 3: 3. DOI: 10.1186/1475-2891-3-3.
- [11] 程化宾, 胡浩, 陈鸿. 胃神经内分泌瘤的临床诊治和预后分析 [J]. *中华普通外科杂志*, 2016, 31 (6): 445-448. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2016.06.002.

[12] 傅晓莹, 陈红梅, 杨华章. 胃肠道激素与肥胖 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2010, 30 (4): 267-269, 272. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2010.04.016.

[13] 迪里木拉提·巴吾冬. 经导管胃左动脉栓塞术对血浆 ghrelin 水平和腹部脂肪影响的实验研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2012.

[14] TRAYHURN P, HOGGARD N, MERCER J G. Leptin: fundamental aspects [J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1999, 23 (Suppl 1): 22-28.

[15] 周艳峰, 方主亭. 胃左动脉栓塞术在肥胖治疗中的研究进展 [J]. 福建医药杂志, 2017, 39 (3): 17-19.

[16] 高立明, 姚树坤, 张瑞星, 等. 单纯性肥胖者胃容受性及胃内压的检测 [J]. 中国康复医学杂志, 2007, 22 (12): 1075-1077. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2007.12.007.

[17] AREPALLY A, BARNETT B P, PATEL T T, et al. Catheter-directed gastric artery chemical embolization suppresses systemic ghrelin levels in porcine model [J]. *Radiology*, 2008, 249 (1): 127-133. DOI: 10.1016/j.coi.2009.04.002.

[18] BAWUDUN D, XING Y, LIU W Y, et al. Ghrelin suppression and fat loss after left gastric artery embolization in canine model [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2012, 35 (6): 1460-1466. DOI: 10.1007/s00270-012-0362-8.

[19] UMEMURA A, SASAKI A, NITTA H, et al. Effects of changes in

adipocyte hormones and visceral adipose tissue and the reduction of obesity-related comorbidities after laparoscopic sleeve gastrectomy in Japanese patients with severe obesity [J]. *Endocr J*, 2014, 61 (4): 381-391. DOI: 10.1507/endocr.ej13-0524.

[20] GUNN A J, OKLU R. A preliminary observation of weight loss following left gastric artery embolization in humans [J]. *J Obes*, 2014; 185349. DOI: 10.1155/2014/185349.

[21] KOJIMA M, KANGAWA K. Ghrelin, an orexigenic signaling molecule from the gastrointestinal tract [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2002, 2 (6): 665-668.

[22] MADOFF D C. science to practice: can transarterial embolotherapy be used as a viable alternative to treat obesity? [J]. *Radiology*, 2013, 266 (2): 369-371. DOI: 10.1148/radiol.12122561.

[23] KIM D J, RAMAN H S, SALTER A, et al. Analysis of weight changes after left gastric artery embolization in a cancer-naïve population [J]. *Diagn Interv Radiol*, 2018, 24 (2): 94-97. DOI: 10.5152/dir.2018.17412.

[24] PARK S, BEYAK J. A311 interaction between sox3 and nitric oxide signalling in the effects of diet-induced obesity and leptin on vagal afferent excitability [J]. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*, 2018, 1 (suppl_1): 539-540.

(收稿日期: 2018-11-15; 修回日期: 2019-04-16)

(本文编辑: 谢武英)

(上接第 41 页)

[4] 沈明, 郭志福, 鲍礼智, 等. 大鼠心梗后心衰模型的制备及心功能评价 [J]. *实验动物科学*, 2017, 34 (2): 66-70. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6179.2017.02.015.

[5] 邢俊. 坎地沙坦治疗心力衰竭的安全性和有效性分析 [J]. *中国医药指南*, 2018, 16 (4): 80-81.

[6] CULLAN A, GROVER M, HITCHCOCK K. FIPIN's clinical inquiries: brain natriuretic peptide for ruling out heart failure [J]. *Am Fam Physician*, 2011, 83 (11): 1333-1334.

[7] TROUGHTON R W, FRAMPTON C M, YANDLE T G, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations [J]. *Lancet*, 2000, 355 (9210): 1126-1130.

[8] ROBERTS E, LUDMAN A J, DWORZYNSKI K, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting [J]. *BMJ*, 2015, 350: h910. DOI: 10.1136/bmj.h910.

[9] 蔡虎志, 陈青扬, 陈新宇. 重用附子治疗慢性心力衰竭的理论探讨 [J]. *湖南中医杂志*, 2015, 31 (12): 132-133. DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2015.12.070.

[10] 陈荣昌, 孙桂波, 张强, 等. 附子及其复方中药的药理作用研究进展 [J]. *中草药*, 2014, 45 (6): 883-888.

[11] 刘洋, 华树东, 贺永贵, 等. 黄芪对心房收缩力及心房钠尿

肽分泌的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2008, 33 (19): 2226-2229. DOI: 10.3321/j.issn: 1001-5302.2008.19.019.

[12] VERKMAN A S. More than just water channels: unexpected cellular roles of aquaporins [J]. *J Cell Sci*, 2005, 118 (15): 3225-3232. DOI: 10.1242/jcs.02519.

[13] BEITZ E, SCHUITZ J E. The mammalian aquaporin water channel family: A promising new drug target [J]. *Curr Med Chem*, 1999, 6 (6): 457-467.

[14] ISHIKAWA S. Urinary excretion of aquaporin-2 in pathological states of water metabolism [J]. *Ann Med*, 2000, 32 (2): 90-93. DOI: 10.3109/07853890009011757.

[15] OUYANG S, CHEN W, KUANG X B. Effects of perindopril on expression of kidney aquaporin-2 and urine aquaporin-2 excretion in chronic heart failure rats [J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2013, 41 (4): 276-281.

[16] 张丽, 洪富源, 林晟, 等. 茯苓对正常大鼠肾脏水通道蛋白-2 水平的影响分析 [J]. *福建医药杂志*, 2017, 39 (6): 147-149.

[17] 朱春晓, 顾勇, 陈靖, 等. 肝硬化大鼠肾脏水通道蛋白 2 的表达及黄芪的治疗作用 [J]. *复旦学报 (医学版)*, 2001, 28 (5): 393-395. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2001.05.006.

(收稿日期: 2019-01-16; 修回日期: 2019-04-10)

(本文编辑: 谢武英)