

脂肪组织和脂肪细胞因子的研究进展

屈晓冰¹, 高洁¹ 综述 赵水平² 审校

(中南大学湘雅二医院 1. 老年病科; 2. 心内科, 长沙 410011)

[摘要] 脂肪组织是一个活跃的内分泌和旁分泌器官, 分泌许多细胞因子和生物活性因子。脂肪组织的分泌功能存在节律性, 全身各脂肪库脂肪因子的表达和分泌具有特异性, 提示其复杂的生物学功能。脂肪组织是促炎症反应介质的丰富来源, 这些介质参与炎症、凝血和纤溶反应, 可直接引起血管损伤、胰岛素抵抗和动脉粥样硬化; 脂肪细胞因子是肥胖和代谢综合征的分子联系。

[关键词] 脂肪组织; 脂肪细胞因子; 动脉粥样硬化; 炎症; 胰岛素抵抗

[中图分类号] Q542 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-2588(2008)04-0353-05

Advance on adipose tissue and adipokines

QU Xiao-bing¹, GAO Jie¹, ZHAO Shui-ping²

(1. Department of Geriatrics; 2. Department of Cardiology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

[Abstract] Adipose tissue is an active endocrine and paracrine organ that releases a large number of cytokines and bioactive mediators. Adipose tissue exist a rhythm of secretion; the expression and secretion are specific in each discontinuous fat depot all over the body; And these has been further indicated that the biological function of adipose tissue is complicate. Furthermore it has been considered lately that adipose tissue is an abundant origin of proinflammatory media that influence not only body weight homeostasis but also inflammation, coagulation, fibrinolysis, that may directly cause the injury of blood vessels, insulin resistance and atherosclerosis. Adipokines have been known as the molecule link between obesity and metabolism syndrome. Thus adipose tissue of endocrinology has already become a new field of endocrinology.

[Key words] adipose tissue; adipokine; atherosclerosis; inflammation; insulin resistance
[Int J Pathol Clin Med, 2008, 28(4):0353-05]

肥胖是心血管疾病独立的危险因素, 还能增加糖尿病、血脂紊乱、高血压等的发病率。这些疾病可能是以胰岛素抵抗为核心的多种代谢异常, 肥胖因素在代谢综合症和心血管疾病病因中的重要作用越来越被深入地认识。肥胖症是指多余的身体脂肪达到影响健康的程度。脂肪组织是一个活跃的内分泌和旁分泌器官, 分泌多种细胞因子和生物活性物质, 不仅调控体内能量平衡, 而且参与炎症、凝血、纤溶、胰岛素抵抗、糖尿病和动脉粥样硬化的过程和发生。肥胖与动脉粥样硬化联系的的分子机制的研究建立

在脂肪细胞因子对血管内皮功能和血管健康的基础上, 因为胰岛素抵抗和糖尿病均与内皮功能障碍和动脉粥样硬化形成有关。

1 脂肪组织的分泌功能及节律性

日益增加的肥胖症、糖尿病、动脉粥样硬化及其相关疾病使脂肪组织倍受关注, 对其功能的认识也发生了根本的转变。脂肪组织不再只被视为甘油三酯(triglyceride, TG)的被动储存库以及游离脂肪酸(free fatty acids, FFAs)的来源, 而被广泛认为是一活跃的内分泌器官。随着干细胞分化为成熟的脂肪

细胞,脂肪组织具备了合成数百种蛋白质的能力,其中很多作为参与维持内环境稳定的酶类、细胞因子、生长因子和激素被释放^[1-2]。脂肪组织分泌的蛋白,即脂肪细胞因子(adipokines),包括经典的细胞因子如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 和白细胞介素(interleukin, IL)-6等,通过内分泌、旁分泌、自分泌和(或)近旁分泌模式,调整脂肪库的容量大小和身体脂肪的再分布,并最终影响分泌性蛋白质的水平^[3]。从已知的脂肪组织内分泌功能中发现,其分泌依赖于以下几个因素:(1)TG贮存量的大小。在肥胖以及胰岛素抵抗的动物和人体内,循环的脂肪细胞因子水平升高;与其他脂肪库相比,腹内的脂肪库产生的脂肪细胞因子数量更大^[4]。(2)近期全身能量平衡和胰岛素/葡萄糖信号。大多数脂肪细胞因子影响胰岛素对葡萄糖以及脂肪的代谢作用,进而引起胰岛素抵抗,最终导致2型糖尿病的发生。(3)来自交感神经和其他诸如下丘脑-垂体轴和生长激素轴等内分泌系统的“下传式”影响^[5]。

越来越多的证据显示脂肪组织的分泌功能存在节律性,如瘦素(leptin)的分泌可能存在次昼夜模式,表现出周期短于1h的节律。体循环血浆中非酯化脂肪酸(nonesterified fatty acids, NEFA)和甘油浓度表现出节律性,支持全身脂肪组织协同作用的观点,这些明显节律中有的周期只有几分钟,提示存在神经起搏器机制;并在实验狗中得到证实, β 3-肾上腺素能受体阻断剂可消除这种节律成分,而对基础血浆NEFA水平几乎没有影响^[6]。节律性行为的存在进一步提示脂肪组织生物学功能的复杂性。

2 脂肪库及部位的特异性

脂肪组织中的TG是过剩能量的长期贮存形式,可反映能量摄入和消耗之间的平衡,也反映了脂肪沉积和动员之间的平衡。脂肪组织分布在全身不连续的各个脂肪库中,各个脂肪库均表现出脂肪因子表达和分泌的特异性;如在内脏脂肪组织中IL-6和纤溶酶原激活物抑制剂(plasminogen activator inhibitor, PAI)-1有较高的表达和分泌,而瘦素与脂联素(adiponectin, APN)在皮下脂肪组织中表达和分泌增加;临床观察发现上身肥胖较下身肥胖有更多的不良后果(主要与胰岛素抵抗和脂代谢紊乱有关);内脏脂肪组织与代谢综合征等疾病的发病风险增加有关^[7]。内脏脂肪细胞代谢活动(主要指脂解

作用)最活跃,其次是上身皮下脂肪细胞,反应最低的是下身脂肪细胞。

目前认为脂肪组织产生脂肪细胞因子时值得关注的是:(1)不同种类之间,同一个体的不同脂肪库之间甚至同一脂肪库的不同部分之间在脂肪组织特征上存在差异;而且在脂肪细胞的不同生长发育阶段脂肪细胞因子的产生可能不同。例如,前脂肪细胞产生的TNF- α 比成熟细胞少。不同脂肪库之间功能上的异质性提示脂肪组织可能不单单是一个内分泌器官而是一组相似但各有特征的内分泌器官^[8]。(2)“脂肪组织”并非由纯脂肪细胞组成,一些脂肪组织内非脂肪细胞可能在脂肪细胞因子的分泌过程中以及在脂肪组织对脂肪细胞因子和其他信号的反应中发挥重要的作用。人体脂肪组织的原代培养表明脂肪组织释放的脂肪细胞因子中除了脂联素和瘦素,90%以上由非脂肪细胞产生,而且内脏脂肪组织比腹部皮下脂肪组织释放更多血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF),IL-6和PAI-1,这种差异归功于非脂肪细胞^[9]。

3 脂肪细胞因子

动脉粥样硬化起于内皮功能异常引发的炎症反应^[10]。脂肪组织是促炎症反应介质的丰富来源,这些介质直接引起血管损伤、胰岛素抵抗和动脉粥样硬化。促炎症反应脂肪细胞因子包括肿瘤坏死因子(TNF- α),IL-6,瘦素(leptin),PAI-1,血管紧张素原(angiotensinogen, AGT),抵抗素(resistin)以及脂肪源性C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)等;而一氧化氮(nitrogen monoxidum, NO)^[11]和脂联素可使机体免于炎症和肥胖相关的胰岛素抵抗的发生^[1, 7-8]。尽管大多数证据建立在体外实验的基础上,但对揭示肥胖,胰岛素抵抗和内皮功能异常之间的联系带来了希望。脂肪组织分泌的许多因子使得心血管疾病的风险升高,此作用独立于脂肪细胞因子对于胰岛素抵抗和糖尿病的作用。

3.1 C反应蛋白 CRP是一种急性期反应蛋白,不仅仅是一种炎症标志物,还能通过调节内皮功能直接参与动脉粥样硬化的过程,大规模临床研究表明血浆CRP水平升高是心血管事件的独立预测指标之一^[12]。肝脏是CRP合成的主要来源,并受循环血中IL-6水平的调节。而根据肥胖程度和CRP水平密切相关的横向和前瞻性流行病学研究^[13-14],推测脂肪组织是CRP的潜在来源。实时PCR技术证

实:在兔、老鼠和人类成熟及分化的脂肪组织细胞中有CRP表达,肥胖db/db鼠CRP在脂肪组织中的表达高出cp/cp鼠1倍,而循环血浆中CRP水平也升高,进一步支持脂肪源性CRP在胰岛素抵抗中的作用。由于脂肪组织是比肝脏大的器官(尤其在人类),因此可认为即使CRP在脂肪中的表达比肝脏弱,但在脂肪组织中产生的总量可能更大^[15]。脂肪组织源性IL-6可能是肝CRP合成的主要调节因子,在健康受试者中,约30%的循环IL-6来自脂肪细胞,而脂肪组织源性IL-6水平在总脂肪量和细胞因子过度表达的肥胖受试者中可能更高。尽管脂肪组织提供了血浆CRP的又一来源,但尚不清楚脂肪组织在什么情况下有利于血浆CRP水平的稳定。

3.2 瘦素 瘦素是脂肪细胞特异性激素,根据脂质稳态理论,它作为一个信号分子在大脑完成负反馈来控制体质量^[16]。瘦素通过旁分泌影响脂肪细胞,其在脂肪细胞的表达和分泌可被IL-6诱导,被TNF- α 抑制,提示脂肪细胞释放脂肪因子的相互拮抗。瘦素与CRP一样,可调节内皮细胞内皮素(endothelin,ET)-1和内皮一氧化氮合酶(nitric oxide synthase,NOS)的生成,活性氧(ROS)聚积,刺激内皮细胞和血管平滑肌细胞的迁移和增殖;刺激动脉内皮细胞单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein,MCP)-1的表达。此外,经瘦素受体依赖通道,瘦素可增加血小板的聚集和动脉血栓形成,通过释放巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony stimulating factor,M-CSF)直接作用于巨噬细胞,促进胆固醇在高糖条件下巨噬细胞中的积聚,促使血管生成。瘦素还可增加外周交感张力,研究发现^[17],瘦素缺乏鼠动脉压降低,提示瘦素对高血压可能起作用。

3.3 TNF- α TNF- α 是肥胖人群和胰岛素抵抗患者体内分泌的一种含量丰富的炎性细胞因子,作用于动脉粥样硬化病变的全过程。TNF- α 通过诱导动脉内皮和血管平滑肌细胞中血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule,VCAM)-1、细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule,ICAM)-1、MCP-1和内皮细胞选择素(E-selectin)的表达,活化转录因子核因子(nuclear factor,NF)- κ B,加速动脉粥样硬化的形成。TNF- α 能减少NO在内皮细胞的生物利用度,使内皮依赖的血管舒张功能受损从而导致内皮功能障碍^[18]。

3.4 I κ B 激酶- β 除了炎性因子TNF- α 可通过胰岛素受体(insulin receptor,IR)及其酶作用物(insulin receptor substrate,IRS)改变代谢信号,I κ B 激酶- β (IKK- β)/NF- κ B 炎性通路也可介导胰岛素抵抗^[19]。IKK- β 是丝氨酸和苏氨酸直接激酶,能使IR和IRS磷酸化,通过酪氨酸磷酸化减少正常信号。利用抗炎的水杨酸盐抑制IKK- β ,可导致正常IR和IRS信号,逆转胰岛素抵抗和高血糖状态^[20]。在体外试验中,过度表达的IKK- β 可减弱胰岛素信号,抑制表达可改善胰岛素抵抗。在Zucker肥胖鼠和ob/ob小鼠中,大剂量的水杨酸盐可通过提高胰岛素敏感度改善高血糖血症、高胰岛素血症和脂质障碍。此外,利用IKK- β ^{+/-}鼠证实,IKK- β 水平降低有抗胰岛素抵抗的保护作用。

3.5 血清淀粉样蛋白A 血清淀粉样蛋白A(serum amyloid A,SAA)是类似于CRP的急性期反应蛋白,与机体炎症反应和动脉粥样硬化有关,是冠状动脉疾病和心血管预后的预测因子^[21]。SAA水平与2型糖尿病患者的胰岛素抵抗和肥胖密切相关^[22],脂肪组织在正常情况下分泌低水平SAA,但是在糖尿病患者中SAA水平明显升高。急性期反应物蛋白的增加可影响脂质代谢,引起糖尿病相关的脂质障碍。SAA可与高密度脂蛋白-胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol,HDL-C)竞争载脂蛋白A1,促进HDL-C与吞噬细胞结合,从而降低有心脏保护作用的HDL-C水平。

3.6 抵抗素 抵抗素(resistin)是近来发现的脂肪源性的特异性激素,可在肌肉和肝脏中直接诱导胰岛素抵抗。在饮食和基因遗传引起肥胖的小鼠中,循环血中的抵抗素水平升高;通过特异性抗体中和抵抗素可降低血糖水平,改善胰岛素敏感性,提示脂肪组织和胰岛素抵抗有直接的联系。在培养的内皮细胞中抵抗素可直接作用于血管^[23],其通过诱导ET-1 mRNA表达,作用于活化的内皮细胞,使内皮功能障碍;还可以显著增加细胞黏附分子VCAM-1和MCP-1的表达,在动脉粥样硬化形成早期起关键作用。抵抗素可剂量依赖性地诱导人主动脉平滑肌细胞增殖,提示其在糖尿病患者动脉再狭窄中起重要作用。

3.7 脂联素 脂联素(adiponectin)是脂肪细胞分泌的、含量丰富的补体因子(C1q),它能增加胰岛素的敏感性和脂肪氧化。脂联素在人类内脏脂肪细

胞中的基因表达与糖皮质激素和 TNF- α 呈负相关,与胰岛素和胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF)-1 呈正相关;与肥胖相关的胰岛素抵抗、高敏 CRP 水平负相关^[24]。冠心病患者与相同年龄和体质质量指数的对照组相比,脂联素水平反而下降,提示脂联素与其他脂肪细胞因子不同,有抗动脉粥样硬化的血管保护作用;体外和动脉粥样硬化动物模型(缺乏载脂蛋白-E 鼠)试验支持这一结论^[24]。通过减轻体质量的肥胖受试者和应用噻唑烷二酮类(thiazolidinediones, TZD)胰岛素增敏剂的糖尿病患者与对照组相比,其血浆脂联素水平升高到原来水平^[25]。脂联素通过抑制内皮炎症反应和血管平滑肌细胞增殖,降低 VCAM-1 mRNA 表达等与内皮损伤及动脉粥样硬化病变发展有关的过程,发挥抗动脉粥样硬化的特性。

3.8 血管紧张素原 血管紧张素原(angiotensinogen)由脂肪细胞分泌产生,是促动脉粥样硬化的主要血管收缩因子血管紧张素(angiotensin, Ang) II 的前体^[26]。Ang II 通过活化 NF- κ B 调节基因,直接刺激 ICAM-1, VCAM-1, MCP-1 和 M-CSF 在血管细胞中的表达。ANG II 还促使 NO 形成游离氧自由基,从而减少 NO 利用度,导致不可逆的血管损伤。肥胖症患者脂肪组织分泌的血管紧张素原增加,与血管发生及高血压并发症有关,后两者均与内皮功能障碍有关。

3.9 内脏脂肪素 内脏脂肪素(visfatin),即前 β 细胞集落增强因子(pre- β cell colony-enhancing factor, PBEF),是一种新发现的具有结合并激活胰岛素受体、模拟胰岛素作用的肽类激素。内脏脂肪素首先在内脏脂肪中被发现,在骨髓、肝脏、肌肉等多种组织中均有表达,并具有组织特异性。现认为内脏脂肪素具有多种生物学活性,如降血糖、模拟胰岛素样作用、增加胰岛素敏感性、参与炎症应答、延缓中性粒细胞凋亡、调节脂代谢,并有自分泌、旁分泌、内分泌等作用。Sethi 等^[27]指出内脏脂肪素可能拥有双重功能,一是作用于内脏脂肪组织的自分泌/旁分泌功能,有利于脂肪组织的分化和脂肪积累;二是内分泌功能,可以调节外周组织的胰岛素敏感性。因此,建议通过脂肪组织增加内脏脂肪素分泌时,应警惕其可能带来内脏脂肪库扩大的副作用;相反,如果内脏脂肪素脂肪营养作用确切,那么抑制其作用可能是可取的。

4 脂肪细胞因子是肥胖和代谢综合征的分子联系

新近的资料支持并提出:肥胖和显著的腹部肥胖通过其对胰岛素抵抗和内皮功能的影响,增加了心血管疾病的风险,脂肪细胞因子在其中起关键作用,并被认为是作为肥胖状态下介导胰岛素抵抗的代谢综合征与内皮功能异常的细胞联系^[28]。研究证实脂肪细胞因子的水平与肥胖程度(如体质质量指数等)密切相关,例如,血浆的 IL-6 水平在肥胖人群中增高了 30%,但随着体质量的减轻而下降,直至基线水平。在肥胖症中过度表达的 TNF- α ,是一种脂肪细胞分化的有效抑制剂,下调许多与脂肪和葡萄糖代谢相关的蛋白质表达和释放的水平。在胰岛素抵抗的肥胖小鼠模型中,中和循环中的 TNF- α 可恢复胰岛素介导的葡萄糖摄取;TNF- α 或 TNF- α 受体敲除小鼠,饮食诱导引起的肥胖和 ob/ob 型肥胖模型中均表现出胰岛素敏感性增高;肥胖的 TNF- α 缺失小鼠的循环游离脂肪酸水平更低,并被部分性保护起来,免于肥胖相关的肌肉和脂肪组织中的胰岛素受体信号的减少。另一种脂肪细胞因子瘦素可以刺激葡萄糖转换、糖原合成、脂肪形成,抑制脂肪分解和蛋白激酶 A 的活性,并刺激胰岛素敏感性靶细胞的蛋白质合成,通过多种途径影响胰岛素代谢。在胰岛素抵抗的瘦素缺失先天性脂肪代谢障碍的啮齿动物模型中,给予瘦素后胰岛素抵抗得以逆转;骨骼肌和白色脂肪组织的胰岛素抵抗,长期瘦素治疗后发现有明显逆转作用,提示瘦素可影响胰岛素的敏感性。

综上所述,脂肪组织分泌的多种细胞因子和生物活性物质,不仅调控体内能量平衡,而且参与炎症、凝血、纤溶、胰岛素抵抗、糖尿病和动脉粥样硬化,甚至一些癌症的发生。目前这个领域的研究进展迅速,新的因子和对已知因子功能的认识还在不断深入。可能还有更多未被发现的脂肪细胞衍生的介质与心血管疾病、胰岛素抵抗以及糖尿病有关,尚有待于更深入的研究。

参考文献

- [1] Lau DC, Dhillon B, Yan H, et al. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2005, 288 (5): 2031-2041.
- [2] Smith U, Anderson CX, Gustafson B, et al. Adipokines, systemic inflammation and inflamed adipose tissue in obesity and insulin resistance [J]. International Congress Series, 2007, 1303 (8): 31-34.

- [3] Quon MJ. 从治疗干预的角度评价胰岛素抵抗与内皮功能紊乱的相互关系[J]. 中南大学学报(医学版), 2006, 31(3): 305-312.
Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: Insights from therapeutic interventions [J]. J Cent South Univ (Med Sci), 2006, 31(3): 305-312.
- [4] Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome [J]. Endocr Rev, 2000, 21(6): 697-738.
- [5] Frayn KN, Karpe F, Fielding BA, et al. Integrative physiology of human adipose tissue [J]. Int J Obes, 2003, 27(8): 875-888.
- [6] Hucking K, Hamilton-Wessler M, Ellmerer M, et al. Burst-like control of lipolysis by the sympathetic nervous system in vivo [J]. J Clin Invest, 2003, 111(2): 257-264.
- [7] Matsuzawa Y. The metabolic syndrome and adipocytokines [J]. FEBS Lett, 2006, 12(5): 2917-2921.
- [8] Gimeno RE, Klamon LD. Adipose tissue as an active endocrine organ: recent advances [J]. Curr Opin in Pharmacol, 2005, 5(2): 122-128.
- [9] Fain JN, Madan AK, Hiler ML, et al. Comparison of release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue of obese humans [J]. Endocrinology, 2004, 145(5): 2273-2282.
- [10] Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis [J]. Circulation, 2002, 105(9): 1135-1143.
- [11] 刘丽华, 熊燕. 一氧化氮与脂肪细胞能量代谢 [J]. 国际病理科学与临床杂志, 2006, 26(1): 59-62.
LIU Li-hua, XIONG Yan. Nitric oxide and energy metabolism of adipocytes [J]. Int J Pathol Clin Med, 2006, 26(1): 59-62.
- [12] Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update [J]. J Clin Invest, 2003, 111(12): 1805-1812.
- [13] Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, et al. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: The insulin resistance atherosclerosis study [J]. Diabetes, 2002, 51(4): 1131-1137.
- [14] Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the west of Scotland coronary prevention study [J]. Diabetes, 2002, 51(5): 1596-1600.
- [15] Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue [J]. Circulation, 2003, 107(5): 671-674.
- [16] 井源, 韩婷, 吴静, 等. 瘦素在糖代谢中的作用与机制 [J]. 国际病理科学与临床杂志, 2007, 27(5): 434-437.
JING Yuan, HAN Jing, WU Jing, et al. Effects of leptin on glyco-
- metabolism [J]. Int J Pathol Clin Med, 2007, 27(5): 434-437.
- [17] Otero M, Lago R, Lago F, et al. Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights [J]. Cell Immunol, 2005, 579(2): 295-301.
- [18] Ruan H, Lodish HF. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor- α [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2003, 14(5): 447-455.
- [19] Shoelson SE, Lee J, Yuan M. Inflammation and the IKK- β /I κ B/NF- κ B axis in obesity and diet-induced insulin resistance [J]. Int J Obes, 2003, 27(Suppl 3): S49-S52.
- [20] Nakajima H, Fujiwara H, Furuichi Y, et al. A novel small-molecule inhibitor of NF- κ B signaling [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 368(4): 1007-1013.
- [21] Johnson BD, Kip KE, Marroquin OC, et al. Serum amyloid a as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular outcome in women: The national heart, lung, and blood Institute-sponsored women's ischemia syndrome evaluation (WISE) [J]. Circulation, 2004, 109(6): 726-732.
- [22] Leinonen E, Hurt-Camejo E, Wiklund O, et al. Insulin resistance and adiposity correlate with acute phase reaction and soluble cell adhesion molecules in type 2 diabetes [J]. Atherosclerosis, 2003, 166(2): 387-394.
- [23] Calabro P, Samudio I, Willerson JT, et al. Resistin promotes smooth muscle cell proliferation through activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and phosphatidylinositol 3-kinase pathways [J]. Circulation, 2004, 110(21): 3335-3340.
- [24] 孙红, 谭渊明, 刘昭前. 脂联素多聚体及基因多态性与2型糖尿病 [J]. 中南大学学报(医学版), 2006, 26(5): 432-435.
SUN Hong, Tan Yuan-ming, Liu Zhao-qian. Relationship of multimers and genetic polymorphism of adiponectin with type 2 diabetes [J]. J Cent South Univ (Med Sci), 2006, 26(5): 432-435.
- [25] Arner P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones [J]. Trends Endocrinol Metab, 2003, 14(3): 137-145.
- [26] 辛冰牧, 叶峰. 血管紧张素 II 与胰岛素抵抗 [J]. 国际病理科学与临床杂志, 2006, 26(4): 359-362.
XIN Bing-mu, YE Feng. Angiotensin II and insulin resistance [J]. Int J Pathol Clin Med, 2006, 26(4): 359-362.
- [27] Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? [J]. Trends Mol Med, 2005, 11(8): 344-347.
- [28] Antuna-Puente B, Fève B, Fellahi S, et al. Adipokines: The missing link between insulin resistance and obesity [J]. Diabetes Metab, 2008, 34(1): 2-11.