

## • 综述 •

# GLP-1 及其受体激动剂与炎症反应及氧化应激

王兴纯 曲伸

**【摘要】** 胰高血糖素样肽(GLP)-1 受体激动剂的作用包括增强葡萄糖依赖性的胰岛素分泌、抑制葡萄糖依赖性的胰高血糖素的分泌、延缓胃排空、降低食欲、减少食物摄入量及减轻体重。此类药物还可通过减少炎症因子的释放、减少巨噬细胞浸润以及改善炎症反应相关的信号通路等机制降低机体 C 反应蛋白水平,改善机体炎症反应状态。另外,此类药物还通过降低活性氧簇、一氧化氮合酶和内皮素改善机体氧化应激状态。

**【关键词】** GLP-1 受体激动剂;炎症;氧化应激;信号通路

**Association of GLP-1 and its receptor agonist with inflammation and oxidative stress** Wang Xingchun, Qu Shen. Department of Endocrinology, Shanghai 10th People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China; Nanjing Medical University, Nanjing 211100, China  
Corresponding author: Qu Shen, Email: qushencn@hotmail.com

**【Abstract】** The roles of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist includes enhancing glucose dependent insulin secretion, inhibiting glucose dependent glucagon secretion, delaying gastric emptying, reducing appetite, food intake and body weight. These drugs can reduce the level of C reactive protein and improve inflammation by reducing the release of inflammatory factors, reducing macrophage infiltration and improving inflammation related signaling pathway. In addition, GLP-1 also improves oxidative stress by reducing reactive oxygen species, nitric oxide synthase and endothelin-1.

**【Key words】** GLP-1 receptor agonist; Inflammation; Oxidative stress; Signal pathway

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 263-266)

胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 是空肠末端、回肠、结肠上皮 L 细胞分泌的一种含 30 个氨基酸的多肽,进行修饰后的 GLP-1 受体激动剂半衰期得到延长,是一种新型降糖药物。GLP-1 受体激动剂降糖外的作用显示 GLP-1 在包括人脐静脉内皮细胞、肾小球内皮细胞、单核细胞和巨噬细胞在内的不同组织均具有抗炎作用<sup>[1-2]</sup>。而慢性炎症反应是导致胰岛素抵抗,引起肥胖和 2 型糖尿病(T2DM)的主要因素。本文综述 GLP-1 及其受体激动剂通过减少炎症因子释放、降低活性氧簇、改善炎症反应通路等减轻机体炎症反应和氧化应激的作用及机制。

## 1 GLP-1 及其受体激动剂与炎症反应

### 1.1 GLP-1 及其受体激动剂与 C 反应蛋白(CRP)

CRP 是机体组织受到各种损伤或炎症反应刺激后由肝脏产生的一种急性期蛋白,脂肪细胞分泌的白细胞介素(IL)-6 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 是刺激肝脏合成 CRP 的主要细胞因子。GLP-1 受体激动剂可降低机体 CRP 水平,从而减轻机体的炎症反应。Varanasi 等<sup>[3]</sup>给予 110 例肥胖的 T2DM 患者利拉鲁肽治疗至少 6 个月后发现,血清 CRP 水平显著降低( $P < 0.05$ )。另外,有研究给予 T2DM 患者 2mg 艾塞那肽 1 周 1 次或 10  $\mu$ g 艾塞那肽 2 次/d, 30 周后也发现高敏 CRP 水平显著下降( $P < 0.05$ )<sup>[4]</sup>。Bunck 等<sup>[5]</sup>研究显示,艾塞那肽可降低高敏 CRP 水平,而作为对照组的胰岛素不具有此作用。Derosa 等<sup>[6]</sup>也发现利用艾塞那肽联合二甲双胍治疗可显著降低高敏 CRP 水平。

### 1.2 GLP-1 及其受体激动剂与炎症因子

1.2.1 GLP-1 及其受体激动剂与 TNF- $\alpha$  脂肪组织尤其是腹部脂肪组织过度聚集会导致大量炎症因子的合成和释放,引发炎症反应。GLP-1 受体激动剂可以通过下调炎症因子 TNF- $\alpha$  的水平发挥抗炎作用。GLP-1 受体激动剂艾塞那肽可抑制高血糖诱导

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.04.014

基金项目:2012 年中华医学会临床医学科研专项基金(120120550355);  
2012 上海市卫生局申康慢病综合防治项目(SHDC12012303)

作者单位:200072 上海, 同济大学附属上海市第十人民医院  
内分泌科(王兴纯,曲伸);211100,南京医科大学(王兴纯)

通信作者:曲伸, Email: qushencn@hotmail.com

的心肌细胞 TNF- $\alpha$  的表达<sup>[7]</sup>。Lee 等<sup>[8]</sup>研究显示,艾塞那肽可抑制脂多糖诱导的 3T3-L1 脂肪细胞分泌 TNF- $\alpha$ 。而且 GLP-1 及其受体激动剂可直接抑制炎症因子基因的表达。应用艾塞那肽处理脂肪组织和腹腔巨噬细胞 2 周后,采用实时定量 PCR 分析发现 TNF- $\alpha$  mRNA 的表达显著降低。GLP-1 受体激动剂主要通过 cAMP 信号通路降低巨噬细胞 TNF- $\alpha$  水平。Hirata 等<sup>[9]</sup>给予小鼠输泵输注 24 nmol/(kg·d) 的艾塞那肽,结果显示艾塞那肽可抑制 TNF- $\alpha$  产生,该作用是由 cAMP 信号通路介导的。

**1.2.2 GLP-1 及其受体激动剂与 IL-6** GLP-1 及其受体激动剂通过降低 IL-6 的水平改善炎症反应。Parthasarathy 等<sup>[10]</sup>给予小鼠注射 25 nmol/(kg·d) 的利拉鲁肽 1 次/d,30 d 后发现炎症因子 IL-6 水平显著降低( $P<0.05$ )。Lee 等<sup>[8]</sup>用艾塞那肽处理分化的 3T3-L1 脂肪细胞,也发现艾塞那肽可抑制脂多糖诱导的 IL-6 的分泌。另外,Daousi 等<sup>[11]</sup>给予 T2DM 患者急性外周灌注 GLP-1,发现循环 IL-6 水平显著降低( $P=0.001$ )。GLP-1 及其受体激动剂可直接抑制炎症因子基因的表达,研究显示,艾塞那肽可降低脂肪细胞及脂肪组织中的 IL-6 mRNA 水平<sup>[8,12]</sup>。Chen 等<sup>[13]</sup>给予 Sprague-Dawley 雌性大鼠注射艾塞那肽 9 周后显示,小鼠肝脏 IL-6 mRNA 表达下降。另外,Cai 等<sup>[7]</sup>研究显示艾塞那肽也可抑制高血糖诱导的心肌细胞 IL-1 $\beta$  的表达。

**1.3 GLP-1 及其受体激动剂与趋化因子** 趋化因子是具有吸引白细胞移行到感染部位的一些低相对分子质量蛋白质,在炎症反应中发挥重要作用。Ojima 等<sup>[14]</sup>给予小鼠连续灌注艾塞那肽 2 周后显示,肾小球内单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)表达减少。艾塞那肽可以阻止脂多糖诱导的人类及小鼠 MCP mRNA 的合成<sup>[2]</sup>。Chen 等<sup>[13]</sup>给予 Sprague-Dawley 雌性大鼠注射艾塞那肽 9 周后,也显示小鼠肝脏 MCP-1 mRNA 水平显著下调。Hattori 等<sup>[15]</sup>研究发现,利拉鲁肽同样可降低 MCP-1 mRNA 水平。并且在人胰腺和小鼠的  $\beta$  细胞系中,艾塞那肽可降低 IFN- $\gamma$  诱导的基因编码趋化因子配体 10 的表达<sup>[16]</sup>。

**1.4 GLP-1 及其受体激动剂与单核巨噬细胞** 肥胖的糖尿病患者免疫系统激活与组织细胞中促炎巨噬细胞浸润有关。随着肥胖的发生,血单核细胞迁入到脂肪组织中,并分化成驻留型巨噬细胞,驻留在脂肪组织中的巨噬细胞存在两种表型:M1 型巨噬细胞(促炎)和 M2 型巨噬细胞(抗炎)。巨噬细胞在肥胖诱导的胰岛素抵抗中发挥作用,可引起脂肪组织的炎症反应<sup>[17]</sup>。GLP-1 受体在单核细胞/巨噬细

胞表达丰富。研究发现,艾塞那肽可减少巨噬细胞聚集和激活,减少肝脏和血管壁的炎症反应<sup>[18]</sup>。GLP-1 也可减少动脉粥样硬化模型小鼠血管壁斑块的巨噬细胞浸润<sup>[19]</sup>。Kodera 等<sup>[1]</sup>给予小鼠 10  $\mu$ g/(kg·d) 的艾塞那肽 8 周后,发现巨噬细胞浸润减少,并且发现艾塞那肽治疗 4 周后巨噬细胞表面标记 Cd14 基因的表达显著下调。Ojima 等<sup>[14]</sup>给予小鼠连续灌注 2 周艾塞那肽,同样发现肾小球巨噬细胞浸润减少。另外, Lee 等<sup>[8]</sup>研究发现 GLP-1 处理 2 周后的小鼠脂肪组织中巨噬细胞浸润降低,并且 M1 型巨噬细胞特异性 mRNA 的表达减少,其中 F4/80<sup>+</sup> 巨噬细胞的数量以及细胞 F4/80(+)CD11b(+)CD11c(+)显著减少,另外, GLP-1 处理后的 M1 型巨噬细胞中表达的 F4/80(也称 Emr1)和 Tlr4 mRNA 水平显著下降。研究显示 GLP-1 受体激动剂可降低肥胖的 T2DM 患者的炎症巨噬细胞活化分子可溶性 CD163 水平( $P<0.001$ )<sup>[20]</sup>。

**1.5 GLP-1 及其受体激动剂与晚期糖基化终末产物(AGEs)** AGEs 是随着衰老、糖尿病以及肾功能衰竭逐渐积累于循环组织中的性质各异的分子,AGEs 及其受体(RAGE)相互作用诱导血管炎症反应。Ishibashi 等<sup>[21]</sup>研究表明, GLP-1 通过直接与 GLP-1 受体结合作用于人脐静脉内皮细胞,通过激活 cAMP 信号通路降低 RAGE 的表达,发挥对抗 AGEs 的作用。Ojima 等<sup>[14]</sup>研究也发现 GLP-1 受体激动剂可降低 RAGE 基因表达水平。

## 2 GLP-1 及其受体激动剂与氧化应激

**2.1 GLP-1 及其受体激动剂与活性氧簇** 高血糖时活性氧簇的产生将引起糖尿病血管并发症的发生。Ojima 等<sup>[14]</sup>研究显示艾塞那肽可抑制活性氧簇产生。高慧亭等<sup>[22]</sup>研究显示利拉鲁肽可以改善高脂诱导的肝脂肪沉积大鼠的氧化应激。另外,Shiraki 等<sup>[23]</sup>研究也显示利拉鲁肽呈剂量依赖的方式抑制 TNF- $\alpha$  介导的人脐静脉内皮细胞的氧化应激,进一步研究发现利拉鲁肽显著抑制 TNF- $\alpha$  诱导的 NADPH 氧化酶亚基 gp91(phox)和 P22(phox)的表达,并且显著上调锰超氧化物歧化酶-2 的 mRNA 和蛋白水平以及过氧化氢酶水平。高血糖将增加丙二醛以及超氧化物歧化酶的表达水平,而艾塞那肽能显著抑制丙二醛水平的增加和超氧化物歧化酶水平的下降( $P<0.05$ )<sup>[7]</sup>。

**2.2 GLP-1 及其受体激动剂与一氧化氮合酶(NOS)及内皮素-1** 内皮素的增加和 eNOS 的减少皆可引起血管收缩,并与糖尿病和动脉粥样硬化发

生有关。GLP-1 受体激动剂通过增加一氧化氮产生从而发挥对血管内皮细胞的保护作用。Hattori 等<sup>[15]</sup>研究发现,利拉鲁肽呈剂量依赖性的方式增加人脐静脉内皮细胞的一氧化氮产生,并且可引起 eNOS 磷酸化,增强 eNOS 的活性。GLP-1 受体激动剂可能通过增加 eNOS 的合成阻止动脉粥样硬化的发生。Dai 等<sup>[24]</sup>研究发现,利拉鲁肽呈浓度依赖方式在 mRNA 和蛋白水平均促进 eNOS 表达并且抑制内皮素-1 的表达。另外,非对称二甲基精氨酸是内源性一氧化氮合酶抑制剂,而蛋白精氨酸甲基转移酶-1 主要生成非对称二甲基精氨酸,Ojima 等<sup>[14]</sup>研究发现艾塞那肽可抑制蛋白精氨酸甲基转移酶-1 mRNA 水平,从而抑制非对称二甲基精氨酸的抗炎作用。

### 3 GLP-1 及其受体激动剂与炎症反应信号转导通路

肥胖导致的脂肪组织慢性炎症反应涉及核因子- $\kappa$ B 抑制蛋白(I $\kappa$ B)激酶  $\beta$  (IKK $\beta$ )/核因子- $\kappa$ B 通路和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)通路,这两条通路的激活导致炎症反应性细胞因子、炎症趋化因子和细胞黏附因子的表达以及单核巨噬细胞的募集和细胞浸润<sup>[25]</sup>。GLP-1 受体及其激动剂可以通过调控 IKK $\beta$ /核因子- $\kappa$ B 通路和 JNK 通路调节机体的炎症反应。

**3.1 IKK $\beta$ /核因子- $\kappa$ B 通路** IKK $\beta$ /核因子- $\kappa$ B 信号通路是慢性炎症反应重要的调节因素。核因子- $\kappa$ B 广泛存在于多种细胞内,可调节细胞因子、趋化因子和黏附因子的表达,影响机体内的炎症反应<sup>[26]</sup>。GLP-1 受体激动剂可抑制 TNF- $\alpha$  诱导的核因子- $\kappa$ B 活化。Kodera 等<sup>[1]</sup>给予小鼠 10  $\mu$ g/(kg·d)的艾塞那肽治疗 48 周后,发现核因子- $\kappa$ B 的激活降低。Shiraki 等<sup>[23]</sup>研究显示,利拉鲁肽作用 15 min 后,IKK- $\alpha/\beta$  磷酸化水平下降。并且 Hattori 等<sup>[15]</sup>研究显示,利拉鲁肽呈剂量依赖性的方式抑制核因子- $\kappa$ B 的激活以及 TNF- $\alpha$  诱导的 I $\kappa$ B 的降解。细胞外信号调节激酶激酶 1/2 和磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(PKB 或 Akt)参与脂多糖诱导核因子- $\kappa$ B 活化。Lee 等<sup>[8]</sup>研究发现,艾塞那肽能够抑制 3T3-L1 脂肪细胞中脂多糖诱导的细胞外信号调节蛋白激酶 1/2 和 Akt 磷酸化,同时,脂多糖诱导核因子- $\kappa$ B 核易位受抑制。Dai 等<sup>[24]</sup>研究也发现利拉鲁肽显著抑制人脐静脉内皮细胞的核因子- $\kappa$ B p65 的磷酸化以及减少 I $\kappa$ B $\alpha$  的磷酸化,同时可抑制核因子- $\kappa$ B 从细胞质转位至细胞核。

**3.2 JNK 炎症反应通路** JNK 是丝裂原活化蛋白激酶家族的一员,JNK 炎症反应通路在细胞分化和凋亡、应激反应以及多种人类疾病的发生与发展中

发挥重要作用。GLP-1 受体激动剂可通过干扰 JNK 通路实现对细胞因子诱导的  $\beta$  细胞凋亡的保护作用。Lee 等<sup>[8]</sup>发现 GLP-1 处理可降低 JNK 磷酸化的水平。Zhang 等<sup>[27]</sup>给予高脂饮食小鼠 1 mg/kg 的利拉鲁肽 2 次/d,8 周后利拉鲁肽显著降低 JNK 的磷酸化水平,从而抑制炎症反应及应激反应。

炎症反应与氧化应激在代谢紊乱中扮演重要角色,肥胖、胰岛素抵抗、T2DM 的发生与脂肪组织的慢性轻度炎症反应有关,并且高血糖引起的局部及全身低度炎症反应和氧化应激是引起 2 型糖尿病并发症的重要介质,抑制炎症反应和氧化应激及其信号通路可改善胰岛素敏感性。研究发现,GLP-1 受体激动剂在降糖作用之外还具有抗炎以及改善机体应激状态的保护作用,这种保护作用有利于减缓 T2DM 及其并发症的发生、发展。

### 参 考 文 献

- [1] Kodera R, Shikata K, Kataoka HU, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(4):965-978.
- [2] Arakawa M, Mita T, Azuma K, et al. Inhibition of monocyte adhesion to endothelial cells and attenuation of atherosclerotic lesion by a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, exendin-4[J]. *Diabetes*, 2010, 59(4):1030-1037.
- [3] Varanasi A, Patel P, Makdissi A, et al. Clinical use of liraglutide in type 2 diabetes and its effects on cardiovascular risk factors[J]. *Endocr Pract*, 2012, 18(2):140-145.
- [4] Chiquette E, Toth PP, Ramirez G, et al. Treatment with exenatide once weekly or twice daily for 30 weeks is associated with changes in several cardiovascular risk markers[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2012, 8:621-629.
- [5] Bunck MC, Diamant M, Eliasson B, et al. Exenatide affects circulating cardiovascular risk biomarkers independently of changes in body composition[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(8):1734-1737.
- [6] Derosa G, Franzetti IG, Querci F, et al. Exenatide plus metformin compared with metformin alone on  $\beta$ -cell function in patients with Type 2 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2012, 29(12):1515-1523.
- [7] Cai YL, Hu XR, Yi B, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist protects against hyperglycemia-induced cardiomyocytes injury by inhibiting high mobility group box 1 expression[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(12):10705-10711.
- [8] Lee YS, Park MS, Choung JS, et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits adipose tissue macrophage infiltration and inflammation in an obese mouse model of diabetes[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(9):2456-2468.
- [9] Hirata Y, Kurobe H, Nishio C, et al. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, attenuates neointimal hyperplasia after vascular injury[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 699(1-3):106-111.
- [10] Parthasarathy V, Holscher C. The type 2 diabetes drug liraglutide



- reduces chronic inflammation induced by irradiation in the mouse brain[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 700(1-3):42-50.
- [11] Daousi C, Pinkney JH, Cleator J, et al. Acute peripheral administration of synthetic human GLP-1(7-36 amide) decreases circulating IL-6 in obese patients with type 2 diabetes mellitus: A potential role for GLP-1 in modulation of the diabetic pro-inflammatory state[J]. *Regul Pept*, 2013, 183c:54-61.
- [12] Kim Chung LT, Hosaka T, Yoshida M, et al. Exendin-4, a GLP-1 receptor agonist, directly induces adiponectin expression through protein kinase A pathway and prevents inflammatory adipokine expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 390(3):613-618.
- [13] Chen H, Simar D, Pegg K, et al. Exendin-4 is effective against metabolic disorders induced by intrauterine and postnatal over-nutrition in rodents[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(3):614-622.
- [14] Ojima A, Ishibashi Y, Matsui T, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist inhibits asymmetric dimethylarginine Generation in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats by blocking advanced glycation end product-induced protein arginine methyltransferase-1 expression[J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(1):132-141.
- [15] Hattori Y, Jojima T, Tomizawa A, et al. A glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, liraglutide, upregulates nitric oxide production and exerts anti-inflammatory action in endothelial cells[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(10):2256-2263.
- [16] Pugazhenth U, Velmurugan K, Tran A, et al. Anti-inflammatory action of exendin-4 in human islets is enhanced by phosphodiesterase inhibitors: potential therapeutic benefits in diabetic patients[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(11):2357-2368.
- [17] Dalmas E, Clément K, Guerre-Millo M. Defining macrophage phenotype and function in adipose tissue[J]. *Trends Immunol*, 2011, 32(7):307-314.
- [18] Wang Y, Parlevliet ET, Geerling JJ, et al. Exendin-4 decreases liver inflammation and atherosclerosis development simultaneously by reducing macrophage infiltration[J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(3):723-734.
- [19] Burgmaier M, Liberman A, Möllmann J, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and its split products GLP-1(9-37) and GLP-1(28-37) stabilize atherosclerotic lesions in apoe<sup>-/-</sup> mice[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 231(2):427-435.
- [20] Hogan AE, Gaoatswe G, Lynch L, et al. Glucagon-like peptide 1 analogue therapy directly modulates innate immune-mediated inflammation in individuals with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(4):781-784.
- [21] Ishibashi Y, Matsui T, Takeuchi M, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) inhibits advanced glycation end product (AGE)-induced up-regulation of VCAM-1 mRNA levels in endothelial cells by suppressing AGE receptor(RAGE) expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391(3):1405-1408.
- [22] 高慧亭, 徐丽妹, 李东风, 等. GLP-1 对非酒精性脂肪肝大鼠肝氧化应激及 TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1 的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2013, 33(11):1661-1664.
- [23] Shiraki A, Oyama JI, Komoda H, et al. The glucagon-like peptide 1 analog liraglutide reduces TNF- $\alpha$ -induced oxidative stress and inflammation in endothelial cells[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 221(2):375-382.
- [24] Dai Y, Mehta JL, Chen M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide inhibits endothelin-1 in endothelial cell by repressing nuclear factor-kappa B activation[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2013, 27(5):371-380.
- [25] Herrero L, Shapiro H, Nayer A, et al. Inflammation and adipose tissue macrophages in lipodystrophic mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(1):240-245.
- [26] Baker RG, Hayden MS, Ghosh S. NF-kappa B, Inflammation, and Metabolic Disease[J]. *Cell Metab*, 2011, 13(1):11-22.
- [27] Zhang L, Yang M, Ren H, et al. GLP-1 analogue prevents NAFLD in ApoE KO mice with diet and Acp30 knockdown by inhibiting c-JNK[J]. *Liver Int*, 2013, 33(5):794-804.

(收稿日期:2014-01-20)

(上接第 262 页)

- hormone induces interleukin-6 release from human adipocytes through activation of the nuclear factor- $\kappa$ B pathway[J]. *Endocrinology*, 2008, 149(6):3062-3066.
- [16] Mikos H, Mikos M, Rabska-Pietrzak B, et al. The clinical role of serum concentrations of selected cytokines: IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IL-6 in diagnosis of autoimmune thyroid disease(AITD) in children[J]. *Autoimmunity*, 2014, [Epub ahead of print].
- [17] 张皎月, 陈璐璐, 孙晖, 等. 正常人群甲状腺功能与脂肪代谢的相关性分析[J]. *中国糖尿病杂志*, 2013, 21(3):214-216.
- [18] Rotondi M, Leporati P, La Manna A, et al. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism?[J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160(3):403-408.
- [19] Pacifico L, Bonci E, Ferraro F, et al. Hepatic steatosis and thyroid function tests in overweight and obese children[J]. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013:381014.
- [20] Dall'asta C, Paganelli M, Morabito A, et al. Weight loss through gastric banding: effects on TSH and thyroid hormones in obese subjects with normal thyroid function[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2010, 18(4):854-857.
- [21] Grandone A, Santoro N, Coppola F, et al. Thyroid function derangement and childhood obesity: an Italian experience[J]. *BMC Endocr Disord*, 2010, 10:8.
- [22] Reinehr T, Isa A, de Sousa G, et al. Thyroid hormones and their relation to weight status[J]. *Horm Res*, 2008, 70(1):51-57.
- [23] de Moura Souza A, Sichieri R. Association between serum TSH concentration within the normal range and adiposity[J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 165(1):11-15.
- [24] Chen H, Zhang H, Tang W, et al. Thyroid function and morphology in overweight and obese children and adolescents in a Chinese population[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2013, 26(5-6):489-496.
- [25] Shon HS, Jung ED, Kim SH, et al. Free T<sub>4</sub> is negatively correlated with body mass index in euthyroid women[J]. *Korean J Intern Med*, 2008, 23(2):53-57.
- [26] Alevizaki M, Saltiki K, Voidonikola P, et al. Free thyroxine is an Independent predictor of subcutaneous fat in euthyroid individuals[J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 161(3):459-465.
- [27] Westerink J, van der Graaf Y, Faber DR, et al. The relation between thyroid-stimulating hormone and measures of adiposity in patients with manifest vascular disease[J]. *Eur J Clin Invest*, 2011, 41(2):159-166.

(收稿日期:2014-03-05)