

· 综述 ·

网膜素对心血管系统的影响

郑辉 葛焕琦

【摘要】 脂肪组织分泌的脂肪因子在包括冠心病、慢性心力衰竭等心血管系统疾病的发生、发展中起重要作用。近期大量临床研究发现,网膜素是具有心血管保护作用的少数脂肪因子之一。网膜素具有抗炎、保护内皮、抗氧化应激等多重心血管益处,同时对高血压、糖尿病、高血脂等心血管危险因素表现出有益作用。

【关键词】 网膜素;心血管系统;脂肪因子

Effects of omentin on cardiovascular system Zheng Hui, Ge Huanqi. Department of Endocrinology, TEDA International Cardiovascular Disease Hospital, Tianjin 300457, China

Corresponding author: Ge Huanqi, Email: gehuanqi@163.com

【Abstract】 Adipokines, secreted by adipose tissue, play important roles in the pathogenesis and development of cardiovascular diseases, including coronary heart disease, chronic heart failure, etc. Recently, a large number of clinical studies have found that omentin is one of a few numbers of adipokines with cardiovascular protective effects. Omentin has multiple cardiovascular benefits, such as anti-inflammatory, protecting endothelial, anti-oxidative stress, etc. At the same time, omentin shows beneficial effects on hypertension, diabetes, high blood lipids and other cardiovascular risk factors.

【Key words】 Omentin; Cardiovascular system; Adipokines

众所周知,脂肪组织是一个巨大的腺体,能够生成内分泌和旁分泌的激素,即脂肪因子。根据它们对心血管的作用可分为健康的脂肪因子和非健康的脂肪因子。网膜素(omentin)是近期发现的由内脏脂肪组织分泌的具有心血管保护作用的健康脂肪因子,本文重点阐述了网膜素与动脉粥样硬化、心血管疾病危险因素的关系及其心血管保护作用的可能机制。

1 网膜素概述

Yang 等于 2006 年从网膜脂肪 cDNA 库中通过表达序列标签分析发现网膜素选择性高表达于网膜脂肪组织。网膜素是一种由 1 269 个碱基对的 cDNA 编码的蛋白质,含 313 个氨基酸,基因位于染色体 1q22-q23。它有两个异构体,网膜素-1 是人体内主要的异构体,女性血清水平高于男性。网膜素是一种分泌型的蛋白,主要由脂肪组织内的血管基质细胞合成,在内脏脂肪组织中的表达量超过皮下脂肪组织的 150 倍。网膜素在人的小肠、肺和心脏中有少

量表达,在肌肉和肾脏中微量表达,而在其他组织中不表达。大鼠的小肠中网膜素呈高表达。

2 网膜素对心血管事件的影响

2.1 网膜素对动脉粥样硬化的影响 网膜素与动脉粥样硬化密切相关。大量的临床研究显示,网膜素在不同人群中均表现出抗动脉粥样硬化形成的作用。Shibata 等^[1]发现,在 78 例经冠状动脉造影确诊冠心病的男性患者中,血清网膜素水平较对照组显著下降 $[(102.8 \pm 69.0) \text{ ng/ml vs. } (454.7 \pm 128.6) \text{ ng/ml}]$,且网膜素水平下降与冠心病发生呈独立正相关关系。Shang 等^[2]在对 175 例代谢综合征患者的研究中发现,网膜素不仅与冠心病的发生有关,而且与冠心病的严重程度呈负相关。Zhong 等^[3]也发现,急性冠状动脉综合征患者血清网膜素-1 水平较稳定性心绞痛患者显著下降 $[(113.08 \pm 61.43) \text{ ng/ml vs. } (155.41 \pm 66.89) \text{ ng/ml}]$ 。这一结果在绝经期后女性中也得到证实^[4]。而一项针对冠心病合并心力衰竭患者小规模的临床研究中发现,无论在稳定性还是不稳定性心绞痛患者中,网膜素水平均较对照组显著下降,但两组间差异无统计学意义,这可能与该研究中患者合并心功能异常有关^[5]。因此,血清网膜素水平可能成为新的预测冠

心病发生和发展的生物学标志物。

在针对外周血管的临床研究中也发现,无论在健康人群、2 型糖尿病患者,还是代谢综合征患者,血清网膜素水平均与颈动脉内膜中层厚度呈负相关^[6-8]。Yoo 等^[9]针对 2 型糖尿病患者的临床研究发现,基础网膜素水平升高的患者,随访 1 年后动脉粥样硬化的发生率下降,表明网膜素能预测外周动脉粥样硬化的进展。

2.2 网膜素对心功能的影响 网膜素在心外膜脂肪组织中大量表达,直接影响心脏功能。临床研究表明,网膜素对心脏收缩及舒张功能均有改善作用。Greulich 等^[10]对 78 例男性 2 型糖尿病患者的研究表明,血清网膜素-1 水平下降与左心室舒张功能异常有关,而且血清网膜素-1 水平升高与舒张功能改善程度呈正相关。他们同时进行了体外研究,发现网膜素能阻止心肌收缩功能障碍的发生。研究者认为网膜素水平的下降也许是 2 型糖尿病患者心功能异常的发病机制之一。Wang 等^[11]研究发现,心功能纽约分级等级越高,网膜素-1 水平越低。网膜素水平下降与心功能严重程度相关。研究者推测网膜素是通过阻断细胞外信号调节蛋白激酶/核因子- κ B 途径,抑制肿瘤坏死因子诱导的血管细胞黏附因子-1 的表达来保护冠心病合并心力衰竭患者的心脏功能的,但这仍需进一步研究。

3 网膜素对心血管疾病危险因素的作用

3.1 网膜素与血压 大量临床研究发现网膜素与收缩压呈负相关,高血压患者血清网膜素水平下降。网膜素也是肺动脉高压的标志,在右心室收缩压升高的患者,网膜素水平也升高^[12]。在一项动物研究中,网膜素 (0.06 ~ 18 μ g/kg) 不能改变 Wistar 大鼠的血压,但网膜素 (18 μ g/kg) 能够抑制去甲肾上腺素 (2 μ g/kg) 诱导的收缩压升高以及血管紧张素 II (1 μ g/kg) 和多巴胺 (3 mg/kg) 诱导的舒张压升高。而当给予一氧化氮合酶抑制剂后,网膜素上述作用消失,推测网膜素的降压作用依赖于氧化氮的产生^[13]。网膜素对血压的影响与它抑制血管炎性反应、收缩活性和血管重构有关。

3.2 网膜素与肥胖 腹型肥胖以及内脏脂肪蓄积是心血管疾病的危险因素。在超重和肥胖人群中血清网膜素水平下降,而通过运动及控制饮食使体重下降,则网膜素水平会随之升高。Saremi 等^[14]对 18 例超重和肥胖患者进行为期 12 周的有氧运动发现,有氧运动后网膜素水平显著升高,伴随着多种心血

管危险因素包括腰围、体重指数、空腹血糖、甘油三酯、低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C) 和收缩压等均明显下降。Wilms 等^[15]对 13 名肥胖妇女进行为期 6 周的耐力训练观察发现,即使单纯增加运动不降低体重,也能够使血清网膜素水平升高 10.4%,提示骨骼肌脂肪组织可能参与网膜素的调节。Zhang 等^[16]在对 80 例新诊断糖尿病患者的研究中,根据患者体重指数将其分为正常体重、超重和肥胖组,与正常对照组相比,随着体重的增加,网膜素水平逐渐下降,体重指数是网膜素水平的独立影响因素。Auguet 等^[17]一项针对 40 例非糖尿病的肥胖女性患者研究发现,血浆和内脏脂肪组织中网膜素表达水平下降,按照代谢综合征的程度分组,程度最低组的网膜素水平是最高组的 90 倍。

3.3 网膜素与糖尿病 大规模长期随访的流行病学研究证实,糖尿病患者患心肌梗死或者卒中的危险性增加 2 ~ 3 倍。由增大的脂肪组织分泌的脂肪因子作为促炎性因子与糖代谢异常有关,而网膜素是具有保护作用的脂肪因子^[18]。与正常糖耐量组相比,糖耐量异常和 2 型糖尿病患者的血清网膜素水平下降^[19]。相同的情况也发生在 1 型糖尿病患者。妊娠妇女网膜素水平下降,可能为妊娠糖尿病的预测因子^[20]。2 型糖尿病一级亲属的血清网膜素水平下降 [6.18 (4.06 ~ 11.52) μ g/L vs. 10.50 (4.30 ~ 20.60) μ g/L], 这对于一级亲属患糖尿病的几率升高的意义仍需进一步研究^[21]。在糖尿病合并肥胖患者中血清网膜素水平会进一步下降。德国的一项纳入 1 092 名社区居民的横断面研究显示,血清网膜素水平与胰岛素敏感性、高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C) 呈正相关,与负荷后 2 h 血糖、空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数呈负相关^[22]。埃及一项研究纳入 75 例 2 型糖尿病患者和 15 名健康对照组,无论是否合并缺血性心脏病,血清网膜素水平均较对照组显著下降,2 型糖尿病合并与不合并缺血性心脏病两组之间无明显差异^[23]。Kim 等^[24]在研究合并或者不合并冠心病的糖尿病患者时发现,网膜素水平在两组间差异无统计学意义。糖尿病状态可能抹杀了冠心病与网膜素之间的关系。

在体外研究中发现,网膜素通过激活丝/苏氨酸蛋白激酶 (Akt)/蛋白激酶 B 而增加胰岛素信号转导,促进人脂肪组织中胰岛素依赖的葡萄糖转运。因此网膜素或许通过旁分泌或者内分泌作用调节胰岛素敏感性。

3.4 网膜素与血脂 网膜素作为由内脏脂肪组织分泌的脂肪因子,与脂代谢密切相关。Zhang等^[16]在对80例新诊断糖尿病患者的研究中发现,血清网膜素水平与甘油三酯呈负相关,与HDL-C呈正相关。Vu等^[25]针对93例非糖尿病的代谢综合征患者的研究也发现,网膜素水平与HDL-C呈正相关,这一相关性在合并代谢综合征的男性患者中更加明显。Wang等^[5]发现,在冠心病患者中HDL-C影响血清网膜素水平,网膜素可能通过Akt途径影响脂代谢。Urbanová等^[26]发现网膜素与低密度脂蛋白-胆固醇、甘油三酯呈负相关,与HDL-C呈正相关。Panagiotou等^[27]在对39例患有糖尿病或者两种其他心血管危险因素患者的研究中发现,网膜素与极低密度脂蛋白呈正相关。KORA F4横断面调查研究也显示,排除年龄、性别和生活方式等影响因素后,血清网膜素水平与HDL-C呈正相关,与甘油三酯呈负相关。该研究还测定了脂联素水平,当消除脂联素影响后,网膜素与血脂的相关性也随之消失,推测网膜素可能通过上调脂联素水平影响脂代谢。其影响脂代谢的机制仍需进一步研究。

4 网膜素对心血管系统影响的可能机制

4.1 网膜素与炎症反应 网膜素能抑制体内的炎症反应。研究发现,多囊卵巢综合征患者血清网膜素与C反应蛋白呈负相关,经过二甲双胍治疗后网膜素水平下降。在体外研究中发现,它通过抑制平滑肌细胞中p38和c-Jun氨基末端激酶(JNK)磷酸化,进而抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)诱导的血管细胞黏附因子的表达^[28]。网膜素也能通过抑制TNF- α 诱导的内皮细胞环氧化酶-2表达,发挥抗炎作用^[29]。网膜素还能通过激活AMPK来抑制E选择素的激活和白细胞与内皮细胞的黏附。因此,网膜素表现出较强的抗炎、抗动脉粥样硬化的作用。

4.2 网膜素与动脉钙化 动脉钙化发生在动脉粥样硬化的基础之上,弹性纤维降解导致动脉弹性下降,动脉钙化加重表明硬化的程度更严重。网膜素具有防止动脉钙化的作用。Duan等^[30]发现,网膜素通过磷脂酰肌醇3激酶/Akt信号途径抑制钙化的血管平滑肌细胞向成骨细胞分化,而肥胖患者血清网膜素水平降低,动脉血管容易形成钙化。Xie等^[31]也发现,网膜素能通过核因子- κ B受体激动因子配体信号途径减轻动脉钙化。网膜素能抑制血管平滑肌细胞核因子- κ B配体受体激活因子的产生,进而减轻动脉钙化。但是对于冠状动脉钙化的作用褒贬不

一,因此,还需要进一步阐明网膜素抑制动脉钙化的形成对心血管事件是否有益。

4.3 网膜素与内皮功能 内皮细胞功能异常通过增加白细胞、单核细胞和巨噬细胞在皮下组织的黏附聚集,促进动脉硬化的形成。网膜素具有内皮依赖性血管舒张功能。Moreno-Navarrete等^[32]首次进行横断面研究网膜素与血管功能,他们对248名男性白种人血清网膜素进行测定,结果显示,无论糖耐量是否异常,超重及肥胖者网膜素水平均下降,且网膜素水平与内皮依赖的血管舒张功能有关。体外研究发现,网膜素能够直接诱导主动脉和肠系膜动脉的内皮依赖型血管舒张作用,这一作用与诱导内皮产生一氧化氮有关。它通过激活内皮AMPK介导的一氧化氮合酶磷酸化而产生一氧化氮,而与磷脂酰肌醇3激酶/Akt和酪氨酸激酶无关。这可能是肥胖引起高血压的机制之一。

网膜素还能改善内皮功能,促进缺血状态下的血运重建。在体内研究中,网膜素过度表达通过增加内皮细胞型一氧化氮合酶和Akt磷酸化,恢复大鼠缺血肢体的血流和增加毛细血管密度,促进新生血管生成;其还能促进人脐静脉内皮细胞分化成血管样结构,减少凋亡^[33]。体外研究中,在分离的大鼠主动脉和肠系膜动脉中,网膜素能够直接诱导一氧化氮介导的内皮依赖的动脉舒张,表明网膜素主要作用于阻力血管。

4.4 网膜素与氧化应激 氧化应激是动脉粥样硬化形成的重要机制之一,目前对于网膜素与氧化应激关系的研究较少。Kazama等^[34]发现,网膜素可以通过抑制线粒体内的氧化应激,减轻药物的心肌细胞毒性作用。网膜素具有潜在的抗氧化应激的作用,仍需更多的研究给予阐明。

总之,目前的证据表明,网膜素是为数不多的具有心血管保护作用的脂肪因子,仍需大样本的临床研究明确网膜素对心血管疾病的预测作用,并为疾病治疗提供新的方向。目前网膜素受体尚未发现,明确网膜素受体有利于对网膜素作用机制的研究。

参 考 文 献

- [1] Shibata R, Ouchi N, Kikuchi R, et al. Circulating omentin is associated with coronary artery disease in men[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219 (2): 811-814. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.08.017.
- [2] Shang FJ, Wang JP, Liu XT, et al. Serum omentin-1 levels are

- inversely associated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome[J]. *Biomarkers*, 2011, 16 (8) : 657-662. DOI: 10. 3109/1354750X. 2011. 622789.
- [3] Zhong X, Zhang HY, Tan H, et al. Association of serum omentin-1 levels with coronary artery disease[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(7):873-878. DOI: 10. 1038/aps. 2011. 26.
- [4] Onur I, Oz F, Yildiz S, et al. Serum omentin 1 level is associated with coronary artery disease and its severity in postmenopausal women[J]. *Angiology*, 2014, 65(10) :896-900. DOI: 10. 1177/0003319713511322.
- [5] Wang XH, Dou LZ, Gu C, et al. Plasma levels of omentin-1 and visfatin in senile patients with coronary heart disease and heart failure[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2014, 7(1):55-62. DOI: 10. 1016/S1995-7645(13)60192-3.
- [6] Shibata R, Takahashi R, Kataoka Y, et al. Association of a fat-derived plasma protein omentin with carotid artery intima-media thickness in apparently healthy men[J]. *Hypertens Res*, 2011, 34(12):1309-1312. DOI: 10. 1038/hr. 2011. 130.
- [7] Yoo HJ, Hwang SY, Hong HC, et al. Association of circulating omentin-1 level with arterial stiffness and carotid plaque in type 2 diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2011, 10: 103. DOI: 10. 1186/1475-2840-10-103.
- [8] Liu R, Wang X, Bu P. Omentin-1 is associated with carotid atherosclerosis in patients with metabolic syndrome[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 93 (1) : 21-25. DOI: 10. 1016/j. diabres. 2011. 03. 001.
- [9] Yoo HJ, Hwang SY, Hong HC, et al. Implication of circulating omentin-1 level on the arterial stiffening in type 2 diabetes mellitus[J]. *Endocrine*, 2013, 44 (3) : 680-687. DOI: 10. 1007/s12020-013-9930-1.
- [10] Greulich S, Chen WJ, Maxhera B, et al. Cardioprotective properties of omentin-1 in type 2 diabetes: evidence from clinical and in vitro studies[J]. *PLoS One*, 2013, 8 (3) : e59697. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0059697.
- [11] Wang XH, Dou LZ, Gu C, et al. Plasma levels of omentin-1 and visfatin in senile patients with coronary heart disease and heart failure[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2014, 7(1):55-62. DOI: 10. 1016/S1995-7645(13)60192-3.
- [12] Miura S, Asano Y, Saigusa R, et al. Serum omentin levels: a possible contribution to vascular involvement in patients with systemic sclerosis[J]. *J Dermatol*, 2015, 42 (5) : 461-466. DOI: 10. 1111/1346-8138. 12824.
- [13] Kazama K, Okada M, Hara Y, et al. A novel adipocytokine, omentin, inhibits agonists-induced increases of blood pressure in rats[J]. *J Vet Med Sci*, 2013, 75(8):1029-1034.
- [14] Saremi A, Asghari M, Ghorbani A. Effects of aerobic training on serum omentin-1 and cardiometabolic risk factors in overweight and obese men[J]. *J Sports Sci*, 2010, 28(9):993-998. DOI: 10. 1080/02640414. 2010. 484070.
- [15] Wilms B, Ernst B, Gerig R, et al. Plasma omentin-1 levels are related to exercise performance in obese women and increase upon aerobic endurance training[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2015, 123(3):187-192. DOI: 10. 1055/s-0034-1398504.
- [16] Zhang Q, Zhu L, Zheng M, et al. Changes of serum omentin-1 levels in normal subjects, type 2 diabetes and type 2 diabetes with overweight and obesity in Chinese adults [J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2014, 75 (3) : 171-175. DOI: 10. 1016/j. ando. 2014. 04. 013.
- [17] Auguet T, Quintero Y, Riesco D, et al. New adipokines vaspin and omentin. Circulating levels and gene expression in adipose tissue from morbidly obese women[J]. *BMC Med Genet*, 2011, 12:60. DOI: 10. 1186/1471-2350-12-60.
- [18] Bergmann K, Sypniewska G. Diabetes as a complication of adipose tissue dysfunction. Is there a role for potential new biomarkers? [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 51 (1) : 177-185. DOI: 10. 1515/cclm-2012-0490.
- [19] Yan P, Liu D, Long M, et al. Changes of serum omentin levels and relationship between omentin and adiponectin concentrations in type 2 diabetes mellitus[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2011, 119(4):257-263. DOI: 10. 1055/s-0030-1269912.
- [20] Aktas G, Alcelik A, Ozlu T, et al. Association between omentin levels and insulin resistance in pregnancy [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2014, 122(3):163-166. DOI: 10. 1055/s-0034-1370917.
- [21] Akbarzadeh S, Nabipour I, Assadi M, et al. The normoglycemic first-degree relatives of patients with type 2 diabetes mellitus have low circulating omentin-1 and adiponectin levels[J]. *Cytokine*, 2012, 58(2):295-299. DOI: 10. 1016/j. cyto. 2012. 02. 005.
- [22] Herder C, Ouwens DM, Carstensen M, et al. Adiponectin may mediate the association between omentin, circulating lipids and insulin sensitivity: results from the KORA F4 study[J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172 (4) : 423-432. DOI: 10. 1530/EJE-14-0879.
- [23] El-Mesallamy HO, El-Derany MO, Hamdy NM. Serum omentin-1 and chemerin levels are interrelated in patients with type 2 diabetes mellitus with or without ischaemic heart disease[J]. *Diabet Med*, 2011, 28(10):1194-1200. DOI: 10. 1111/j. 1464-5491. 2011. 03353. x.
- [24] Kim HM, Lee BW, Song YM, et al. Potential association between coronary artery disease and the inflammatory biomarker YKL-40 in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11:84. DOI: 10. 1186/1475-2840-11-84.
- [25] Vu A, Sidhom MS, Bredbeck BC, et al. Evaluation of the relationship between circulating omentin-1 concentrations and compo-

- nents of the metabolic syndrome in adults without type 2 diabetes or cardiovascular disease [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2014, 6 (1):4. DOI: 10.1186/1758-5996-6-4.
- [26] Urbanová M, Dostálová I, Trachta P, et al. Serum concentrations and subcutaneous adipose tissue mRNA expression of omentin in morbid obesity and type 2 diabetes mellitus; the effect of very-low-calorie diet, physical activity and laparoscopic sleeve gastrectomy [J]. *Physiol Res*, 2014, 63 (2):207-218.
- [27] Panagiotou G, Mu L, Na B, et al. Circulating irisin, omentin-1, and lipoprotein subparticles in adults at higher cardiovascular risk [J]. *Metabolism*, 2014, 63 (10):1265-1271. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.06.001.
- [28] Kazama K, Usui T, Okada M, et al. Omentin plays an anti-inflammatory role through inhibition of TNF- α -induced superoxide production in vascular smooth muscle cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 686 (1-3):116-123. DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.04.033.
- [29] Yamawaki H, Kuramoto J, Kameshima S, et al. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 408 (2):339-343. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.04.039.
- [30] Duan XY, Xie PL, Ma YL, et al. Omentin inhibits osteoblastic differentiation of calcifying vascular smooth muscle cells through the PI3K/Akt pathway [J]. *Amino Acids*, 2011, 41 (5):1223-1231. DOI: 10.1007/s00726-010-0800-3.
- [31] Xie H, Xie PL, Wu XP, et al. Omentin-1 attenuates arterial calcification and bone loss in osteoprotegerin-deficient mice by inhibition of RANKL expression [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 92 (2):296-306. DOI: 10.1093/cvr/cvr200.
- [32] Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Castro A, et al. Circulating omentin as a novel biomarker of endothelial dysfunction [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2011, 19 (8):1552-1559. DOI: 10.1038/oby.2010.351.
- [33] Maruyama S, Shibata R, Kikuchi R, et al. Fat-derived factor omentin stimulates endothelial cell function and ischemia-induced revascularization via endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287 (1):408-417. DOI: 10.1074/jbc.M111.261818.
- [34] Kazama K, Okada M, Yamawaki H. Adipocytokine, omentin inhibits doxorubicin-induced H9c2 cardiomyoblasts apoptosis through the inhibition of mitochondrial reactive oxygen species [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 457 (4):602-607. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.01.032.

(收稿日期:2015-07-03)

(上接第 255 页)

- [12] Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C. The p38-PGC-1 α -irisin-betatrophin axis: exploring new pathways in insulin resistance [J]. *Adipocyte*, 2014, 3 (1):67-68. DOI: 10.4161/adip.27370.
- [13] Jiao Y, Le Lay J, Yu M, et al. Elevated mouse hepatic betatrophin expression does not increase human β -cell replication in the transplant setting [J]. *Diabetes*, 2014, 63 (4):1283-1288. DOI: 10.2337/db13-1435.
- [14] Gusarova V, Alexa CA, Na E, et al. ANGPTL8/betatrophin does not control pancreatic beta cell expansion [J]. *Cell*, 2014, 157 (3):691-696. DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.027.
- [15] Espes D, Martinell M, Carlsson PO. Increased circulating betatrophin concentrations in patients with type 2 diabetes [J]. *Int J Endocrinol*, 2014, 2014:323407. DOI: 10.1155/2014/323407.
- [16] Chen X, Lu P, He W, et al. Circulating betatrophin levels are increased in patients with type 2 diabetes and associated with insulin resistance [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100 (1):E96-E100. DOI: 10.1210/jc.2014-2300.
- [17] Hu H, Sun W, Yu S, et al. Increased circulating levels of betatrophin in newly diagnosed type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37 (10):2718-2722. DOI: 10.2337/dc14-0602.
- [18] Fenzl A, Itariu BK, Kosi L, et al. Circulating betatrophin correlates with atherogenic lipid profiles but not with glucose and insulin levels in insulin-resistant individuals [J]. *Diabetologia*, 2014, 57 (6):1204-1208. DOI: 10.1007/s00125-014-3208-x.
- [19] Zhang R. Lipasin, a novel nutritionally-regulated liver-enriched factor that regulates serum triglyceride levels [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 424 (4):786-792. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.07.038.
- [20] Quagliarini F, Wang Y, Kozlitina J, et al. A typical angiopoietin-like protein that regulates ANGPTL3 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109 (48):19751-19756. DOI: 10.1073/pnas.1217552109.
- [21] Tseng YH, Ke PY, Liao CJ, et al. Chromosome 19 open reading frame 80 is upregulated by thyroid hormone and modulates autophagy and lipid metabolism [J]. *Autophagy*, 2014, 10 (1):20-31. DOI: 10.4161/auto.26126.
- [22] Guo K, Lu J, Yu H, et al. Serum betatrophin concentrations are significantly increased in overweight but not in obese or type 2 diabetic individuals [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2015, 23 (4):793-797. DOI: 10.1002/oby.21038.

(收稿日期:2015-07-06)