

## 肥胖与脂代谢专题

## · 综述 ·

## 雷公藤红素:一种潜在的治疗肥胖症的新药物

严克敏 朱惠娟 龚凤英

**【摘要】** 雷公藤红素是存在于传统中药雷公藤根部的一种苯醌甲基三萜系化合物。近几年的研究发现,雷公藤红素能够减少摄食量、增加能量消耗,从而发挥强效的减重作用。其作用机制包括激活瘦素受体-信号转导与转录激活因子 3 信号通路和减轻下丘脑内质网应激,从而加强瘦素的作用;通过激活热休克因子 1-过氧化物酶体增殖物活化受体  $\gamma$  协同刺激因子 1 $\alpha$  (HSF1-PGC1 $\alpha$ ) 轴,促进能量代谢;通过抑制核因子- $\kappa$ B 信号通路,改善胰岛素抵抗。雷公藤红素的上述作用使其有望成为未来治疗肥胖症的一种新药物。

**【关键词】** 雷公藤红素;瘦素;HSF1-PGC1 $\alpha$  轴;核因子- $\kappa$ B;肥胖症

**基金项目:**国家自然科学基金资助项目(30540036,30771026,81370898);北京市自然科学基金资助项目(7082079);人社部留学人员科技活动项目择优资助经费(启动类);国家临床重点专科建设项目单位(WBYZ2011-873)

**Celastrol: a potential and novel drug for obesity** Yan Kemin, Zhu Huijuan, Gong Fengying. Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology of National Health and Family Planning Commission, The Translational Medicine Center of PUMCH, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China  
Corresponding author: Gong Fengying, Email: fygong@sina.com

**【Abstract】** Celastrol is a pentacyclic triterpene extracted from the roots of the traditional Chinese medicine Tripterygium Wilfordi (thunder god vine) plant. Recent studies demonstrated that celastrol could suppress food intake and increase energy expenditure thus playing a powerful role in losing weight. The detailed mechanisms included activating the leptin receptor-signal transducer and activator of transcription 3 signal pathway and reducing hypothalamic endoplasmic reticulum stress to potentiate leptin's effect, activating heat shock factor 1-peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$  axis to promote energy metabolism and inhibiting nuclear factor  $\kappa$ B signal pathway to improve insulin resistance. All of these findings make celastrol as a potential novel drug to treat obesity in the future.

**【Key words】** Celastrol; Leptin; HSF1-PGC1 $\alpha$  axis; Nuclear factor- $\kappa$ B; Obesity

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (30540036, 30771026, 81370898); Natural Science Foundation of Beijing (7082079); Scientific Research Foundation for the Selected Returned Overseas Chinese Scholars, Ministry of Human Resources and Social Security of China; Program of National Key Clinical Specialty Construction (WBYZ2011-873)

肥胖症是一种由多因素引起的慢性代谢性疾病,是 2 型糖尿病、心血管疾病、肌肉骨骼相关疾病和一些癌症等发生的重要危险因素<sup>[1]</sup>。2014 年,据 WHO 统计,全球有超过 19 亿的成年人是超重的,其

中有 6 亿人为肥胖症患者。预计到 2030 年,全球肥胖症患者数将达总人口数的 42%<sup>[2]</sup>。肥胖症的治疗已成为公共卫生和人类健康领域亟待解决的问题。然而,目前可应用于临床的减重药物较少且都有较多不良反应<sup>[3]</sup>。近几年的研究发现,雷公藤红素(来源于传统中药雷公藤根部的化合物)具有减重作用<sup>[4-7]</sup>。本文就其减重作用及机制综述如下。

## 1 雷公藤红素概述

雷公藤红素是一种苯醌甲基三萜系化合物,其

分子式为  $C_{29}H_{38}O_4$ , 相对分子质量为 450.61。雷公藤红素是传统中药雷公藤的主要活性成分之一, 存在于雷公藤的根部。雷公藤目前在临床上被广泛应用于治疗类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮及慢性肾炎等疾病。而雷公藤红素能通过多种途径发挥抗炎和抗肿瘤的作用<sup>[8]</sup>。近几年又有研究发现, 雷公藤红素还具有减重作用, 其通过减少摄食量、增加机体能量消耗, 从而减轻体重<sup>[4-7]</sup>。

## 2 雷公藤红素的减重作用

**2.1 减轻体重、减少体脂含量** 2013 年, Kim 等<sup>[4]</sup>研究发现, 给 db/db 小鼠腹腔注射雷公藤红素 ( $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 两个月后, 小鼠的体重较对照组减轻了 20.0%。其后 Liu 等<sup>[5]</sup>研究也发现, 雷公藤红素能显著减轻高脂饮食诱导的肥胖小鼠的体重。给小鼠腹腔注射雷公藤红素 ( $100 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 3 周后, 其体重明显减轻, 较给药前减轻了 27.7%。与对照组相比, 小鼠体脂含量降低了 41.5%。为进一步探究口服给药是否有同样的减肥效果, 研究者给小鼠口服雷公藤红素 ( $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ), 3 周后, 发现其体重较给药前减轻了 45.4%, 提示口服雷公藤红素也能明显减轻高脂饮食诱导的肥胖小鼠的体重。此外, 还有研究发现, 给予高脂饮食喂养的小鼠口服更小剂量的雷公藤红素, 也能发挥明显的减轻体重和减少脂肪含量的作用。与未给予雷公藤红素的小鼠相比, 给予不同剂量雷公藤红素 ( $1$ 、 $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 8 周后, 小鼠的体重分别减轻了 11.8% 和 35.3%, 体脂含量分别降低了 20.5% 和 53.8%<sup>[6]</sup>。除上述对小鼠的研究外, 对大鼠的研究也发现, 口服雷公藤红素能明显减轻大鼠的体重。Wang 等<sup>[7]</sup>分别给予高脂饮食喂养的 Sprague-Dawley 大鼠口服不同剂量的雷公藤红素 ( $1$ 、 $3$ 、 $9 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 3 周和 6 周, 与未给予雷公藤红素的大鼠相比, 给予不同剂量雷公藤红素的大鼠体重分别减轻 1.9%、11.6%、16.4% (3 周后) 和 4.8%、15.4%、18.7% (6 周后), 且体重的减轻程度呈剂量依赖性。上述研究结果表明, 无论是腹腔注射还是口服给药, 雷公藤红素均能显著减轻大鼠和小鼠的体重, 减少脂肪含量。

**2.2 减少摄食、增加能量消耗** 雷公藤红素主要通过减少摄食量和增加能量消耗来减轻体重、减少脂肪含量<sup>[4,6]</sup>。研究发现, 给 db/db 小鼠腹腔注射雷公藤红素后, 小鼠的每日摄食量较对照组明显减少<sup>[4]</sup>。给高脂饮食诱导的肥胖小鼠腹腔注射雷公藤红素后, 也发现其每日摄食量较对照组减少 79%; 且口服雷公藤红素的小鼠, 其摄食量也较对照组显著减少<sup>[5]</sup>。此外, 雷公藤红素还能增加小鼠的能量消耗。给予高脂饮食诱导的肥胖小鼠腹腔注射雷公

藤红素后, 其能量消耗较对照组增加<sup>[5]</sup>。给高脂饮食喂养的小鼠口服雷公藤红素后, 其耗氧量也较对照组增加<sup>[6]</sup>。综上所述, 无论是腹腔注射还是口服给药, 雷公藤红素均能够通过减少摄食量、增加能量消耗来发挥减轻体重的作用。

**2.3 改善糖、脂代谢** 雷公藤红素还能改善糖、脂代谢。给小鼠腹腔注射或口服雷公藤红素后, 其血糖水平、HbA1c、稳态模型评估-胰岛素抵抗指数等糖代谢相关指标均较对照组明显降低; 进一步的胰岛素耐量试验发现, 给予雷公藤红素处理后, 小鼠的胰岛素敏感性显著增强<sup>[4,6]</sup>。在脂代谢方面, 有研究报道, 雷公藤红素能改善小鼠和大鼠的脂代谢, 使其血浆总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白-胆固醇和载脂蛋白 B 的水平显著降低<sup>[4, 6-7]</sup>。

## 3 雷公藤红素的作用机制

**3.1 加强瘦素的作用** 瘦素作用于下丘脑而发挥抑制摄食和增加能量消耗的作用。当体内脂肪量增加时, 血浆瘦素浓度升高, 从而降低食欲、减轻体重。但肥胖患者血清瘦素浓度明显升高, 存在瘦素抵抗的现象, 因此, 给肥胖患者补充外源性瘦素并不能起到减重作用<sup>[9]</sup>。

但最近有研究发现, 雷公藤红素能加强瘦素的作用, 使伴有高瘦素血症和瘦素抵抗的高脂饮食诱导的肥胖小鼠体重明显减轻; 但对瘦素基因突变所致的 ob/ob 肥胖小鼠和瘦素受体基因突变所致的 db/db 肥胖小鼠均无此作用<sup>[5]</sup>。提示雷公藤红素发挥减重作用依赖于瘦素或瘦素受体的存在。研究显示, 瘦的小鼠由于循环中瘦素浓度很低, 单独给予雷公藤红素并不能改变其体重和摄食量; 而单独给予瘦素可使其体重轻度减少, 摄食量也较给予盐水处理的对照组减少 41%; 先给予雷公藤红素处理再给予外源性瘦素, 其体重则明显减轻, 与先给予雷公藤红素处理再给予盐水的对照组相比, 其摄食量减少 62%。说明雷公藤红素本身并没有直接减轻体重、减少摄食量的作用, 而是通过加强瘦素的作用来发挥减轻体重的作用。对高脂饮食诱导的肥胖小鼠和缺乏瘦素的 ob/ob 小鼠的实验中, 由于高脂饮食诱导的肥胖小鼠本身存在高瘦素血症, 单独给予雷公藤红素就能使其体重减轻、摄食量减少。先给予雷公藤红素处理再给予瘦素, 两种小鼠的体重均减轻、摄食量也较对照组明显减少。而对于 db/db 小鼠, 由于其瘦素受体不能发挥作用, 给予雷公藤红素后, 其体重和摄食量都没有改变。说明雷公藤红素通过加强瘦素的作用而发挥减轻体重的作用。此外, 给小鼠腹腔注射雷公藤红素后其摄食量的减少主要出现在实验的第 1 周, 之后摄食量逐渐恢复, 到第 3 周末与对照组相同。而且雷公藤红素减轻体重的作用也在

治疗的初期最显著,之后逐渐减弱。进一步分析发现,随着雷公藤红素治疗的进行,肥胖小鼠的体重逐渐减轻,其血清瘦素水平逐渐降低,雷公藤红素的作用也因此逐渐减弱。这从另一个方面说明了雷公藤红素是通过加强瘦素的作用而发挥减重作用的。

进一步研究发现,雷公藤红素加强瘦素的作用是通过激活下丘脑瘦素受体-信号转导与转录激活因子 3 (STAT3) 信号通路,减轻下丘脑内质网应激来实现的。Ramírez 等<sup>[9]</sup>曾报道,瘦素受体主要位于下丘脑,瘦素与其结合后可促进 STAT3 的磷酸化,进而发挥抑制摄食、减轻体重的作用。Liu 等<sup>[5]</sup>研究发现,单独给予高脂饮食诱导的肥胖小鼠腹腔注射雷公藤红素,可使其下丘脑 STAT3 的磷酸化水平明显增加;先给予雷公藤红素再给予瘦素处理后,小鼠下丘脑 STAT3 的磷酸化进一步增加。说明雷公藤红素能增加下丘脑 STAT3 的磷酸化,激活瘦素受体-STAT3 信号通路,从而加强瘦素的作用。此外,雷公藤红素还能减轻下丘脑的内质网应激从而加强瘦素的作用。Ramírez 等<sup>[9]</sup>研究发现,内质网应激能抑制下丘脑的瘦素信号,导致小鼠的摄食量和体重增加。蛋白激酶样内质网激酶 (PERK) 的磷酸化水平是反映内质网应激的一个指标,其磷酸化减少说明内质网应激减少。Liu 等<sup>[5]</sup>用雷公藤红素处理高脂饮食诱导的肥胖小鼠和存在内质网应激的结节性硬化复合体 2 基因敲除小鼠胚胎成纤维细胞后,二者的 PERK 磷酸化均明显减少,说明雷公藤红素能减少内质网应激,从而加强瘦素的作用。

**3.2 激活热休克因子 1 (HSF1)-过氧化物酶体增殖物活化受体  $\gamma$  协同刺激因子 1 $\alpha$  (PGC1 $\alpha$ ) 轴** PGC1 $\alpha$  能激活下游与线粒体和产热等相关的基因表达,参与多种能量代谢相关途径的调节、促进能量代谢<sup>[10]</sup>。Ma 等<sup>[6]</sup>研究发现,HSF1 能与 PGC1 $\alpha$  启动子的热休克原件结合,上调 PGC1 $\alpha$  的表达,通过激活 PGC1 $\alpha$  下游的代谢相关途径来发挥作用。给予小鼠口服雷公藤红素后,其 HSF1 的激活明显增加,通过 HSF1-PGC1 $\alpha$  轴,使其能量消耗增加、体重减轻。进一步研究发现,对于 HSF1 基因敲除小鼠,雷公藤红素不能发挥上述作用,说明其减重作用依赖于 HSF1 的存在。上述结果表明,雷公藤红素通过激活 HSF1-PGC1 $\alpha$  轴来发挥减重作用。

**3.3 改善胰岛素抵抗** 胰岛素抵抗与肥胖症及其并发症密切相关<sup>[11]</sup>。雷公藤红素能通过抑制核因子- $\kappa$ B 信号通路,改善胰岛素抵抗<sup>[4, 12-13]</sup>。核因子- $\kappa$ B 信号通路参与多种炎症因子的表达,通过介导炎症反应,参与胰岛素抵抗的发生<sup>[14]</sup>。Kim 等<sup>[4]</sup>研究发现,雷公藤红素能抑制核因子- $\kappa$ B 信号通路,从而改善胰岛素抵抗。给予 db/db 小鼠口服雷公藤红

素后,其核因子- $\kappa$ B 的激活明显受到抑制,同时稳态模型评估-胰岛素抵抗指数明显降低。此外,线粒体功能障碍也和胰岛素抵抗相关<sup>[15]</sup>。雷公藤红素还能通过抑制核因子- $\kappa$ B 通路,改善线粒体功能,从而改善胰岛素抵抗。用雷公藤红素处理线粒体功能障碍和胰岛素抵抗的细胞后,其核因子- $\kappa$ B 的表达减少,反映线粒体功能的指标如 ATP 含量和线粒体膜电位升高,胰岛素信号通路相关蛋白如胰岛素受体底物 1、蛋白激酶 B、蛋白激酶 B 底物的磷酸化增加,同时细胞对葡萄糖的摄取量也明显增加<sup>[12-13]</sup>。提示雷公藤红素通过抑制核因子- $\kappa$ B 途径,改善线粒体功能、激活胰岛素信号通路、增加细胞对胰岛素的敏感性,从而改善胰岛素抵抗。

**3.4 其他机制** 雷公藤红素还可以通过促进 ATP 结合盒转运子 A1 的表达,减少血浆总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白-胆固醇和载脂蛋白 B 水平;通过增加抗氧化酶的活性,同时抑制 NADPH 氧化酶活性,从而减轻高脂饮食诱导的氧化应激损伤、改善脂代谢及抑制体重增加<sup>[7]</sup>。

综上所述,雷公藤红素通过加强瘦素的作用、促进能量代谢来发挥强效的减重作用。此外,雷公藤红素治疗的安全性较高。对雷公藤红素治疗结束后的小鼠,行心脏、肾脏、胰腺和脾脏的组织切片检查,未发现明显的病理改变<sup>[6]</sup>。且在小鼠接受雷公藤红素治疗的较长期实验中,也没有观察到明显的毒性反应<sup>[5]</sup>。因此,雷公藤红素有望成为未来治疗肥胖症的一种新药物。然而,目前与雷公藤红素减重作用相关的研究较少,尚缺乏人体试验。因此,雷公藤红素对肥胖患者的作用仍有待进一步探究。

## 参 考 文 献

- [1] Djalalinia S, Qorbani M, Peykari N, et al. Health impacts of obesity [J]. Pak J Med Sci, 2015, 31 (1): 239-242. DOI: 10.12669/pjms.311.7033.
- [2] Finkelstein EA, Khavjou OA, Thompson H, et al. Obesity and severe obesity forecasts through 2030 [J]. Am J Prev Med, 2012, 42 (6): 563-570. DOI: 10.1016/j.amepre.2011.10.026.
- [3] Jones BJ, Bloom SR. The new era of drug therapy for obesity: the evidence and the expectations [J]. Drugs, 2015, 75 (9): 935-945. DOI: 10.1007/s40265-015-0410-1.
- [4] Kim JE, Lee MH, Nam DH, et al. Celastrol, an NF- $\kappa$ B inhibitor, improves insulin resistance and attenuates renal injury in db/db mice [J]. PLoS One, 2013, 8 (4): e62068. DOI: 10.1371/journal.pone.0062068.
- [5] Liu J, Lee J, Salazar Hernandez MA, et al. Treatment of obesity with celastrol [J]. Cell, 2015, 161 (5): 999-1011. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.011.

- 1016/j. ejphar. 2011. 12. 013.
- [5] Rudolph U, Knoflach F. Beyond classical benzodiazepines: novel therapeutic potential of GABAA receptor subtypes [J]. Nat Rev Drug Discov, 2011, 10 ( 9 ) : 685-697. DOI: 10. 1038/nrd3502.
- [6] Rondard P, Goudet C, Kniazeff J, et al. The complexity of their activation mechanism opens new possibilities for the modulation of mGlu and GABAB class C G protein-coupled receptors [J]. Neuropharmacology, 2011, 60 ( 1 ) : 82-92. DOI: 10. 1016/j. neuropharm. 2010. 08. 009.
- [7] Dinarello CA. Blocking interleukin-1 $\beta$  in acute and chronic autoimmune-inflammatory diseases [J]. J Intern Med, 2011, 269 ( 1 ) : 16-28. DOI: 10. 1111/j. 1365-2796. 2010. 02313. x.
- [8] Mendu SK, Bhandage A, Jin Z, et al. Different subtypes of GABA-A receptors are expressed in human, mouse and rat T lymphocytes [J]. PLoS One, 2012, 7 ( 8 ) : e42959. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0042959.
- [9] Tian J, Dang HN, Yong J, et al. Oral treatment with  $\gamma$ -aminobutyric acid improves glucose tolerance and insulin sensitivity by inhibiting inflammation in high fat diet-fed mice [J]. PLoS One, 2011, 6 ( 9 ) : e25338. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0025338.
- [10] Soltani N, Qiu H, Aleksic M, et al. GABA exerts protective and regenerative effects on islet beta cells and reverses diabetes [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108 ( 28 ) : 11692-11697. DOI: 10. 1073/pnas. 1102715108.
- [11] Tian J, Yong J, Dang H, et al. Oral GABA treatment downregulates inflammatory responses in a mouse model of rheumatoid arthritis [J]. Autoimmunity, 2011, 44 ( 6 ) : 465-470. DOI: 10. 3109/08916934. 2011. 571223.
- [12] Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters [J]. Nat Med, 2009, 15 ( 8 ) : 930-939. DOI: 10. 1038/nm. 2002.
- [13] Li C, Liu C, Nissim I, et al. Regulation of glucagon secretion in normal and diabetic human islets by  $\gamma$ -hydroxybutyrate and glycine [J]. J Biol Chem, 2013, 288 ( 6 ) : 3938-3951. DOI: 10. 1074/jbc. M112. 385682.
- [14] Prud'homme GJ, Glinka Y, Hasilo C, et al. GABA protects human islet cells against the deleterious effects of immunosuppressive drugs and exerts immunoinhibitory effects alone [J]. Transplantation, 2013, 96 ( 7 ) : 616-623. DOI: 10. 1097/TP. 0b013e31829c24be.
- [15] Tian J, Dang H, Chen Z, et al.  $\gamma$ -Aminobutyric acid regulates both the survival and replication of human  $\beta$ -cells [J]. Diabetes, 2013, 62 ( 11 ) : 3760-3765. DOI: 10. 2337/db13-0931.
- [16] Prud'homme GJ, Glinka Y, Udovik O, et al. GABA protects pancreatic beta cells against apoptosis by increasing SIRT1 expression and activity [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 452 ( 3 ) : 649-654. DOI: 10. 1016/j. bbr. 2014. 08. 135.
- [17] Purwana I, Zheng J, Li X, et al. GABA promotes human  $\beta$ -cell proliferation and modulates glucose homeostasis [J]. Diabetes, 2014, 63 ( 12 ) : 4197-4205. DOI: 10. 2337/db14-0153.
- [18] Wan Y, Wang Q, Prud'homme GJ. GABAergic system in the endocrine pancreas: a new target for diabetes treatment [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2015, 8 : 79-87. DOI: 10. 2147/DMSO. S50642.

(收稿日期:2015-11-30)

(上接第 34 页)

- [6] Ma X, Xu L, Alberobello AT, et al. Celastrol protects against obesity and metabolic dysfunction through activation of a HSF1-PGC1 $\alpha$  transcriptional axis [J]. Cell Metab, 2015, 22 ( 4 ) : 695-708. DOI: 10. 1016/j. cmet. 2015. 08. 005.
- [7] Wang C, Shi C, Yang X, et al. Celastrol suppresses obesity process via increasing antioxidant capacity and improving lipid metabolism [J]. Eur J Pharmacol, 2014, 744 : 52-58. DOI: 10. 1016/j. ejphar. 2014. 09. 043.
- [8] Kannaiyan R, Shanmugam MK, Sethi G. Molecular targets of celastrol derived from Thunder of God Vine: potential role in the treatment of inflammatory disorders and cancer [J]. Cancer Lett, 2011, 303 ( 1 ) : 9-20. DOI: 10. 1016/j. canlet. 2010. 10. 025.
- [9] Ramírez S, Claret M. Hypothalamic ER stress: a bridge between leptin resistance and obesity [J]. FEBS Lett, 2015, 589 ( 14 ) : 1678-1687. DOI: 10. 1016/j. febslet. 2015. 04. 025.
- [10] Liu C, Lin JD. PGC-1 coactivators in the control of energy metabolism [J]. Acta Biochim Biophys Sin ( Shanghai ), 2011, 43 ( 4 ) : 248-257. DOI: 10. 1093/abbs/gmr007.
- [11] Jia G, Arora AR, DeMarco VG, et al. Vascular stiffness in insulin resistance and obesity [J]. Front Physiol, 2015, 6 : 231. DOI: 10. 3389/fphys. 2015. 00231.
- [12] Abu Bakar MH, Cheng KK, Sarmidi MR, et al. Celastrol protects against antimycin a-induced insulin resistance in human skeletal muscle cells [J]. Molecules, 2015, 20 ( 5 ) : 8242-8269. DOI: 10. 3390/molecules20058242.
- [13] Bakar MH, Sarmidi MR, Kai CK, et al. Amelioration of mitochondrial dysfunction-induced insulin resistance in differentiated 3T3-L1 adipocytes via inhibition of NF- $\kappa$ B pathways [J]. Int J Mol Sci, 2014, 15 ( 12 ) : 22227-22257. DOI: 10. 3390/ijms15122227.
- [14] Baker RG, Hayden MS, Ghosh S. NF- $\kappa$ B, inflammation, and metabolic disease [J]. Cell Metab, 2011, 13 ( 1 ) : 11-22. DOI: 10. 1016/j. cmet. 2010. 12. 008.
- [15] Crescenzo R, Bianco F, Mazzoli A, et al. Mitochondrial efficiency and insulin resistance [J]. Front Physiol, 2014, 5 : 512. DOI: 10. 3389/fphys. 2014. 00512.

(收稿日期:2016-01-05)