

· 综述 ·

胎球蛋白在非酒精性脂肪性肝病和 2 型糖尿病中的作用

韩亮 吴凡 陈广

【摘要】 胎球蛋白主要由肝脏分泌,在代谢、生殖等方面均发挥重要作用。近来研究发现,非酒精性脂肪性肝病和 2 型糖尿病患者体内胎球蛋白水平升高。胎球蛋白可通过抑制胰岛素信号通路、抑制脂联素表达、作为 Toll 样受体(TLR)4 配体等多种途径介导的胰岛素抵抗和慢性代谢性炎症反应,进而参与非酒精性脂肪性肝病和 2 型糖尿病的发生、发展。对胎球蛋白进一步的研究,可为上述疾病的发病机制研究和相关慢性代谢性疾病的防治提供新的思路。

【关键词】 胎球蛋白;非酒精性脂肪性肝病;2 型糖尿病;胰岛素抵抗

基金项目:国家自然科学基金(81774259,81403254)

Roles of fetuins in non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus Han Liang*, Wu Fan, Chen Guang. * Integrated Traditional Chinese and Western Clinical Medicine Specialty of Grade 2014, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: Chen Guang, Email: guangchen@tjh.tjmu.edu.cn

【Abstract】 Fetuins are mainly secreted by the liver, which play important roles in the aspect of metabolism, reproduction, etc. Recent studies had revealed that fetuins level increased in patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. Moreover, fetuin-associated insulin resistance and chronic metabolic inflammation mediated by inhibiting insulin signal pathway, inhibiting expression of adiponectin, acting as a ligand of Toll like receptor 4 and other ways strongly promote the two diseases. Further studies on fetuins may provide new insights in the prevention and treatment of chronic metabolic diseases.

【Key words】 Fetuins; Non-alcoholic fatty liver disease; Type 2 diabetes mellitus; Insulin resistance

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81774259,81403254)

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是一种与胰岛素抵抗和遗传易感密切相关的代谢应激性肝脏损伤性疾病,疾病谱包括非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎及其相关肝硬化和肝细胞癌^[1]。NAFLD 不仅流行于美国、欧洲,亦有流行病学研究显示,我国 NAFLD 总患病率达 20.09% 且流行程度正在增加^[2-3]。2 型糖尿病 (T2DM) 是以胰岛素抵抗伴随胰岛 β 细胞功能缺陷所致的胰岛素分泌减少为主要病理生理学特征的疾病^[4]。流行病学研究显示,我国男性和女性 2 型糖尿病的年龄标准化发病率分别为 9.5/(1 000 人·年) 和 9.2/(1 000 人·年)^[5]。以 NAFLD 和 T2DM 为首的一系列慢性代谢性疾病及其并发症日益成为威胁人群健康的重要

因素。

多个临床研究表明, NAFLD 和 T2DM 密切相关——相当比例的 T2DM 患者同时也患有 NAFLD^[6]。且两病可能互为因果^[7]。两病还有相同的病理生理学机制,包括胰岛素抵抗、脂代谢障碍、葡萄糖代谢受损、代谢性炎症反应等^[8]。

胎球蛋白家族共有两个成员,按发现先后顺序分别被命名为胎球蛋白-A 和胎球蛋白-B,主要由肝脏分泌^[9-10]。临床研究发现, NAFLD 患者和 T2DM 患者体内胎球蛋白水平升高。更有实验研究表明,胎球蛋白家族通过干扰胰岛素信号通路、抑制脂联素表达、作为 Toll 样受体 (TLR) 4 配体等多种途径介导胰岛素抵抗和慢性代谢性炎症反应,从而增加代谢紊乱,进而参与 NAFLD 和 T2DM 的发生、发展。大量临床研究和实验研究均提示,胎球蛋白与 NAFLD 和 T2DM 关系密切,深入研究两者之间的关系,对提高 NAFLD 和 T2DM 的临床治疗效果、减少相关并发症发病率有着重要意义。本文就胎球蛋白家族在参

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2018.06.015

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院中西医结合专业 2014 级(韩亮),中西医结合研究所(吴凡),中西医结合科(陈广)

通信作者:陈广, Email: guangchen@tjh.tjmu.edu.cn

与NAFLD和T2DM发生、发展中的作用及机制进行综述。

1 胎球蛋白家族的生物学特征

1.1 胎球蛋白家族的基因和结构 人体中,胎球蛋白-A 和胎球蛋白-B 的基因 FETUA (AHSG) 和 FETUB 均位于 3q27.3,两基因互相比邻,而3q27区已被确认为是代谢综合征和T2DM的易感基因位点^[11-12]。胎球蛋白家族基因特异的空间分布提示,胎球蛋白与慢性代谢性疾病的发生、发展有一定相关性。

胎球蛋白家族隶属于Ⅲ型半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族,胎球蛋白-A 和胎球蛋白-B都含有3个结构域,且前两个结构域(D1、D2)均为氨基末端半胱氨酸蛋白酶抑制剂样结构域^[11]。

1.2 胎球蛋白家族的生物学功能 胎球蛋白-A 和胎球蛋白-B 均为血浆 α -球蛋白,主要由肝脏分泌入血发挥相关调节作用,故被称为肝脏因子。其中胎球蛋白-A 经血液运输至骨基质,故婴儿和胎儿骨基质中胎球蛋白-A 的含量要远高于其他血浆糖蛋白^[13-14]。胎球蛋白-A 和胎球蛋白-B 共有的功能包括调节代谢、调节肿瘤生长和抑制钙化^[11,15]。此外,在感染和损伤时,胎球蛋白-A 还能发挥抗炎作用,胎球蛋白-B 则与女性不孕有关^[16-17]。

2 NAFLD、T2DM 患者胎球蛋白水平升高

多个临床研究表明,NAFLD 患者血清胎球蛋白-A 水平升高^[18-19]。肥胖NAFLD患儿体重减轻可伴有血清胎球蛋白-A 水平降低^[19]。此外,服用二甲双胍或短期体育锻炼也会降低血清胎球蛋白-A 水平^[19-20]。也有研究表明,NAFLD 组血清胎球蛋白-B 水平高于对照组^[21-22]。

胎球蛋白水平并不总与 T2DM 患者病情严重程度呈正相关。研究表明,血浆胎球蛋白-A 水平升高与胰岛素抵抗有相关性^[23-24]。但少数研究也表明,T2DM 伴肾功能衰竭患者血清胎球蛋白-B 水平与非 T2DM 患者相比更低^[25]。大多数研究结果都支持胎球蛋白水平与胰岛素抵抗程度呈正相关,但仍需要更多研究来进一步明确胎球蛋白水平尤其是胎球蛋白-B 水平与胰岛素抵抗和T2DM的关系。

3 NAFLD、T2DM 与胎球蛋白水平相关的机制

3.1 NAFLD、T2DM 患者胎球蛋白水平升高的机制 核因子- κ B 信号通路可能参与了NAFLD患者肝脏胎球蛋白表达的调节^[26]。体外实验发现,棕榈酸处理后的HepG2细胞胎球蛋白-A 的高表达是由核因子- κ B介导的^[27]。此外,高糖处理的HepG2细胞可通过激活细胞外信号调节激酶1/2 信号通路来上调

胎球蛋白-A 的转录^[28]。提示T2DM患者的高血糖状态可直接促进肝脏胎球蛋白-A 的表达。T2DM 患者常合并NAFLD,这也是T2DM患者血清胎球蛋白水平升高的重要原因。

胎球蛋白的表达受核因子- κ B 信号通路的激活、高糖微环境刺激等因素影响,肝脏脂肪堆积亦与之有关。Stefan等^[23]研究表明,血浆胎球蛋白-A 水平与肝脏脂肪含量呈正相关。加强体育锻炼以减轻体重,肝脏脂肪含量和血浆胎球蛋白-A 水平会同时降低。Wang等^[29]研究发现,肝内甘油三酯含量与血清胎球蛋白-B 水平呈正相关。血清胎球蛋白水平的升高或降低与肝内脂肪含量有关,但具体机制有待进一步探索。

肝脏胎球蛋白与固醇调节元件结合蛋白-1c (SREBP-1c) 等糖、脂代谢关键酶可能受某些共调节因子的调控。如Haukeland等^[20]研究表明,肝脏胎球蛋白-A mRNA水平与SREBP-1c、肉碱脂酰转移酶1 (CPT1)、磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶1 (PEPCK1) 和葡萄糖-6-磷酸酶mRNA水平呈正相关。细胞或动物实验表明,脂质堆积可引起肝脏SREBP-1c、CPT1、葡萄糖-6-磷酸酶mRNA水平升高^[30-32]。

3.2 胎球蛋白参与 NAFLD 和 T2DM 发病的机制

3.2.1 介导代谢性炎症反应 胎球蛋白-A 的表达与NAFLD的严重程度有关,非酒精性脂肪性肝炎患者的胎球蛋白-A mRNA表达水平高于单纯脂肪肝患者^[33]。这提示胎球蛋白-A 可通过介导肝内代谢性炎症反应来加重NAFLD,其中过程可能涉及胎球蛋白抑制脂联素表达和胎球蛋白与TLR4的结合。

3.2.1.1 抑制脂联素表达 脂联素是一种保护性脂肪因子,可促进肝脏Kupffer细胞和脂肪组织巨噬细胞向M2型极化,并在减少肿瘤坏死因子(TNF)- α 等促炎细胞因子表达的同时,促进白细胞介素(IL)-10等抗炎细胞因子的表达,进而改善肝组织和脂肪组织的慢性代谢性炎症反应状态。此外,脂联素还可作用于内皮细胞、平滑肌细胞,并减少IL-8、IL-1 β 等炎性细胞因子的表达,从而对心脑血管产生一定的保护作用^[34]。细胞和动物实验结果均表明,胎球蛋白-A可降低人THP1单核细胞、体外分化的人脂肪细胞和小鼠脂肪组织脂联素的mRNA表达,同时会降低小鼠血清脂联素水平^[35]。高水平的血清胎球蛋白-A会抑制脂联素的表达,从而加重多种组织的代谢性炎症反应。

3.2.1.2 作为TLR4配体 TLR 是人体一类参与非特异性免疫的重要蛋白,外界抗原进入机体后,表达于巨噬细胞表面的TLR能与相应的病原相关分

子模式结合,激活细胞内相关炎性信号通路,进而引发炎症反应。Shi 等^[36]实验显示,游离脂肪酸可激活脂肪细胞和巨噬细胞中的 TLR 信号通路,进而导致胰岛素抵抗。然而游离脂肪酸并不能直接与 TLR4 结合,Pal 等^[37]进一步实验发现,游离脂肪酸与胎球蛋白-A 结合可激活 TLR4,从而激活核因子- κ B 等下游信号分子,诱发脂肪细胞炎症反应。在骨骼肌和肝脏组织中,胎球蛋白-A 也可能会通过类似的途径加重代谢性炎症反应。

3.2.2 介导胰岛素抵抗 Goustin 等^[38]研究表明,胎球蛋白-A 可阻断小鼠成肌细胞中胰岛素介导的葡萄糖转运蛋白 4 向细胞膜的转位。Meex 等^[21]研究也表明,胎球蛋白-B 以时间、剂量依赖的方式降低小鼠骨骼肌细胞中胰岛素介导的葡萄糖摄取。这些结果均提示,胎球蛋白参与了肌肉组织胰岛素抵抗的发生、发展。

胎球蛋白-A 是一种内源性酪氨酸激酶抑制剂,可通过抑制多条胰岛素信号通路加重胰岛素抵抗。Srinivas 等^[39]研究表明,胎球蛋白-A 可抑制胰岛素介导的胰岛素受体自身磷酸化,同时也能抑制胰岛素介导的胰岛素受体底物-1 (IRS-1) 的磷酸化。胎球蛋白-A 还可抑制 H-35 肝癌细胞的 IRS-1 与磷脂酰肌醇 3 激酶的 p85 亚基结合。此外,Mathews 等^[40]研究也表明,胎球蛋白-A 基因缺陷小鼠的肝脏和骨骼肌中胰岛素信号通路下游信号分子丝裂原活化蛋白激酶和蛋白激酶 B 磷酸化增加。以上研究提示,胎球蛋白-A 至少可通过抑制胰岛素受体自身磷酸化和抑制 IRS-1/磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 和 IRS-1/丝裂原活化蛋白激酶两条胰岛素信号通路,加重组织的胰岛素抵抗。同样的,Meex 等^[21]实验也表明,胎球蛋白-B 可抑制小鼠原代肝细胞中胰岛素介导的蛋白激酶 B 磷酸化,进而参与肝脏组织胰岛素抵抗的发生、发展。

除直接影响胰岛素信号通路外,胎球蛋白-A 还可通过抑制脂联素的表达和作为 TLR4 的配体来介导代谢性炎症反应,炎症反应最终也加重了各组织的胰岛素抵抗。Maeda 等^[41]以高糖高脂饲料喂养脂联素基因敲除小鼠,2 周后脂联素基因敲除小鼠即表现出严重的胰岛素抵抗,并伴有高水平的血浆 TNF- α 。反之,脂联素可减轻组织的胰岛素抵抗。Yamauchi 等^[42]研究表明,脂联素可降低肥胖小鼠骨骼肌和肝脏中的甘油三酯含量,从而改善胰岛素抵抗。胎球蛋白-A 也可激活 TLR4 信号通路来加重炎症反应。Pal 等^[37]的实验结果明确表明,胎球蛋白-A 与游离脂肪酸的结合可活化 TLR4/核因子- κ B

信号通路产生促炎细胞因子,进而诱发胰岛素抵抗。这些实验结果均提示,胎球蛋白介导多组织代谢性炎症反应的同时,也加重了这些组织的胰岛素抵抗。

综上所述,胎球蛋白水平在 NAFLD 和 T2DM 人群中均升高。同时胎球蛋白作为肝脏因子,又可参与胰岛素抵抗和代谢性炎症反应的发生、发展,促进了 NAFLD 和 T2DM 的进一步发展。然而,目前对胎球蛋白特别是胎球蛋白-B 的相关研究过少,有待深入研究以进一步揭示其具体作用途径和其中的分子作用机制。可以预测,对胎球蛋白家族的深入研究将会加深对慢性代谢性疾病的认识,胎球蛋白也有可能成为 NAFLD、T2DM 等慢性代谢性疾病的诊断标志物和治疗新靶点。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2010, 2(4): 43-48. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-7380. 2010. 04. 013.
- [2] Review Team, LaBrecque DR, Abbas Z, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis [J]. J Clin Gastroenterol, 2014, 48(6): 467-473. DOI: 10. 1097/MCG. 0000000000000116.
- [3] Li Z, Xue J, Chen P, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in mainland of China: a meta-analysis of published studies [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2014, 29(1): 42-51. DOI: 10. 1111/jgh. 12428.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-5809. 2018. 01. 003.
- [5] Wang C, Li J, Xue H, et al. Type 2 diabetes mellitus incidence in Chinese: contributions of overweight and obesity [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2015, 107(3): 424-432. DOI: 10. 1016/j. diabetes. 2014. 09. 059.
- [6] Targher G, Valbusa F, Bonapace S, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with QTc interval in patients with type 2 diabetes [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2014, 24(6): 663-669. DOI: 10. 1016/j. numecd. 2014. 01. 005.
- [7] Ballestri S, Nascimbeni F, Romagnoli D, et al. Type 2 diabetes in non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C virus infection--liver: the "Musketeer" in the spotlight [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(3): 355. DOI: 10. 3390/ijms17030355.
- [8] Saponaro C, Gaggini M, Gastaldelli A. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: common pathophysiologic mechanisms [J]. Curr Diab Rep, 2015, 15(6): 607. DOI: 10. 1007/s11892-015-0607-4.
- [9] Pedersen KO. Fetuin, a new globulin isolated from serum [J]. Nature, 1944, 154(3914): 575. DOI: 10. 1038/154575a0.
- [10] Olivier E, Soury E, Ruminy P, et al. Fetuin-B, a second member of the fetuin family in mammals [J]. Biochem J, 2000, 350 Pt 2: 589-597.
- [11] Lee C, Bongcam-Rudloff E, Sollner C, et al. Type 3 cystatins; fe-

- tuins, kininogen and histidine-rich glycoprotein[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2009, 14: 2911-2922.
- [12] Kissebah AH, Sonnenberg GE, Myklebust J, et al. Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(26): 14478-14483. DOI: 10. 1073/pnas. 97. 26. 14478.
 - [13] Wilson JM, Ashton B, Triffitt JT. The interaction of a component of bone organic matrix with the mineral phase[J]. *Calcif Tissue Res*, 1977, 22 Suppl: 458-460.
 - [14] Quelch KJ, Cole WC, Melick RA. Noncollagenous proteins in normal and pathological human bone[J]. *Calcif Tissue Int*, 1984, 36(5): 545-549.
 - [15] Denecke B, Gräber S, Schäfer C, et al. Tissue distribution and activity testing suggest a similar but not identical function of fetuin-B and fetuin-A[J]. *Biochem J*, 2003, 376(Pt 1): 135-145. DOI: 10. 1042/BJ20030676.
 - [16] Wang H, Sama AE. Anti-inflammatory role of fetuin-A in injury and infection[J]. *Curr Mol Med*, 2012, 12(5): 625-633.
 - [17] Dietzel E, Wessling J, Floehr J, et al. Fetuin-B, a liver-derived plasma protein is essential for fertilization[J]. *Dev Cell*, 2013, 25(1): 106-112. DOI: 10. 1016/j. devcel. 2013. 03. 001.
 - [18] Pampanini V, Inzaghi E, Germani D, et al. Serum Fetuin-A levels in obese children with biopsy proven nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2018, 28(1): 71-76. DOI: 10. 1016/j. numecd. 2017. 09. 008.
 - [19] Reinehr T, Roth CL. Fetuin-A and its relation to metabolic syndrome and fatty liver disease in obese children before and after weight loss[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(11): 4479-4485. DOI: 10. 1210/jc. 2008-1505.
 - [20] Haukeland JW, Dahl TB, Yndestad A, et al. Fetuin A in nonalcoholic fatty liver disease: *in vivo* and *in vitro* studies[J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166(3): 503-510. DOI: 10. 1530/EJE-11-0864.
 - [21] Meex RC, Hoy AJ, Morris A, et al. Fetuin B is a secreted hepatocyte factor linking steatosis to impaired glucose metabolism[J]. *Cell Metab*, 2015, 22(6): 1078-1089. DOI: 10. 1016/j. cmet. 2015. 09. 023.
 - [22] Zhu J, Wan X, Wang Y, et al. Serum fetuin B level increased in subjects of nonalcoholic fatty liver disease: a case-control study[J]. *Endocrine*, 2017, 56(1): 208-211. DOI: 10. 1007/s12020-016-1112-5.
 - [23] Stefan N, Hennige AM, Staiger H, et al. Alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(4): 853-857.
 - [24] Mori K, Emoto M, Yokoyama H, et al. Association of serum fetuin-A with insulin resistance in type 2 diabetic and nondiabetic subjects[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(2): 468.
 - [25] Kralisch S, Hoffmann A, Klötting N, et al. The novel adipokine/hepatokine fetuin B in severe human and murine diabetic kidney disease[J]. *Diabetes Metab*, 2017, 43(5): 465-468. DOI: 10. 1016/j. diabet. 2017. 01. 005.
 - [26] Luedde T, Schwabe RF. NF- κ B in the liver-linking injury, fibrosis and hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 8(2): 108-118. DOI: 10. 1038/nrgastro. 2010. 213.
 - [27] Dasgupta S, Bhattacharya S, Biswas A, et al. NF-kappaB mediates lipid-induced fetuin-A expression in hepatocytes that impairs adipocyte function effecting insulin resistance[J]. *Biochem J*, 2010, 429(3): 451-462. DOI: 10. 1042/BJ20100330.
 - [28] Takata H, Ikeda Y, Suehiro T, et al. High glucose induces trans-activation of the alpha2-HS glycoprotein gene through the ERK1/2 signaling pathway[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2009, 16(4): 448-456.
 - [29] Wang D, Liu Y, Liu S, et al. Serum fetuin-B is positively associated with intrahepatic triglyceride content and increases the risk of insulin resistance in obese Chinese adults: a cross-sectional study[J]. *J Diabetes*, 2018, 10(7): 581-588. DOI: 10. 1111/1753-0407. 12632.
 - [30] Ren LP, Yu X, Song GY, et al. Impact of activating transcription factor 4 signaling on lipogenesis in HepG2 cells[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(2): 1649-1658. DOI: 10. 3892/mmr. 2016. 5453.
 - [31] Serviddio G, Giudetti AM, Bellanti F, et al. Oxidation of hepatic carnitine palmitoyl transferase-I (CPT-I) impairs fatty acid beta-oxidation in rats fed a methionine-choline deficient diet[J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e24084. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0024084.
 - [32] Massillon D, Barzilai N, Hawkins M, et al. Induction of hepatic glucose-6-phosphatase gene expression by lipid infusion[J]. *Diabetes*, 1997, 46(1): 153-157.
 - [33] Kahraman A, Sowa JP, Schlattjan M, et al. Fetuin-A mRNA expression is elevated in NASH compared with NAFL patients[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2013, 125(8): 391-400. DOI: 10. 1042/CS20120542.
 - [34] Ohashi K, Yuasa D, Shibata R, et al. Adiponectin as a target in obesity-related inflammatory state[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2015, 15(2): 145-150.
 - [35] Hennige AM, Staiger H, Wicke C, et al. Fetuin-A induces cytokine expression and suppresses adiponectin production[J]. *PLoS One*, 2008, 3(3): e1765. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0001765.
 - [36] Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(11): 3015-3025. DOI: 10. 1172/JCI28898.
 - [37] Pal D, Dasgupta S, Kundu R, et al. Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance[J]. *Nat Med*, 2012, 18(8): 1279-1285. DOI: 10. 1038/nm. 2851.
 - [38] Goustin AS, Derar N, Abou-Samra AB. Ahsg-fetuin blocks the metabolic arm of insulin action through its interaction with the 95-kD β -subunit of the insulin receptor[J]. *Cell Signal*, 2013, 25(4): 981-988. DOI: 10. 1016/j. cellsig. 2012. 12. 011.
 - [39] Srinivas PR, Wagner AS, Reddy LV, et al. Serum alpha 2-HS-glycoprotein is an inhibitor of the human insulin receptor at the tyrosine kinase level[J]. *Mol Endocrinol*, 1993, 7(11): 1445-1455. DOI: 10. 1210/mend. 7. 11. 7906861.
 - [40] Mathews ST, Singh GP, Ranalletta M, et al. Improved insulin sensitivity and resistance to weight gain in mice null for the Ahsg gene[J]. *Diabetes*, 2002, 51(8): 2450-2458.
 - [41] Maeda N, Shimomura I, Kishida K, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30[J]. *Nat Med*, 2002, 8(7): 731-737. DOI: 10. 1038/nm724.
 - [42] Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity[J]. *Nat Med*, 2001, 7(8): 941-946. DOI: 10. 1038/90984.

(收稿日期: 2018-04-15)