

· 综述 ·

CTRP 家族在代谢相关性疾病中的作用

杜金秋 张慧娟

哈尔滨医科大学附属第一医院内分泌科 150000

通信作者:张慧娟, Email: hydzhj@126.com

【摘要】 补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 (complement-C1q/tumor necrosis factor-related protein, CTRP) 家族是一类主要由脂肪组织分泌的脂肪因子超家族, 结构特征相似, 具有抗炎、胰岛素增敏、调节代谢和免疫等生物学功能。目前已经发现的 CTRP 家族成员包括 CTRP1 ~ 15。研究发现 CTRP 家族与代谢相关疾病如糖尿病、肥胖、冠心病等密切相关。

【关键词】 补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白; 代谢相关性疾病; 胰岛素抵抗

基金项目: 黑龙江省自然科学基金 (H2016040)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200412-04026

Effects of CTRP family on metabolism-related diseases Du Jinqu, Zhang Huijuan. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China

Corresponding author: Zhang Huijuan, Email: hydzhj@126.com

【Abstract】 Complement-C1q/tumor necrosis factor-related protein (CTRP) family is a superfamily of aliphatic factors secreted mainly by adipose tissue with similar structural characteristics, and its biological functions are mainly related to anti-inflammation, insulin sensitization, metabolism and immunity. The CTRP family members including CTRP1-15 have been discovered. Studies have found that the CTRP family is closely related to metabolism-related diseases such as diabetes mellitus, obesity and coronary heart disease, etc.

【Key words】 Complement-C1q/tumor necrosis factor-related protein; Metabolism-related diseases; Insulin resistance

Fund program: Natural Science Foundation of Heilongjiang Province (H2016040)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200412-04026

代谢紊乱是多种疾病的危险因素, 如糖尿病、高血压、肿瘤等。研究显示, 脂肪组织不仅是脂肪的储存器官, 更是一个活跃的内分泌和旁分泌器官, 能产生多种有活性的脂肪因子。其中补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 (complement-C1q/tumor necrosis factor-related protein, CTRP) 家族在调节体重、炎症反应、胰岛素抵抗、糖尿病、动脉粥样硬化等方面发挥重要作用。本文将对 CTRP 家族结构、表达、分泌及与代谢相关疾病的关系作一综述。

1 CTRP 家族的概述

1.1 CTRP 家族成员的结构特征 CTRP 家族由 Wong 等在 2004 年首先发现, 它们具有相似的结构特征, 即氨基末端信号肽、一个短的可变区域、一个胶原蛋白结构域和一个与补体蛋白 C1q 同源的羧基末端球形结构域, 其中羧基末端球形结构域是其

发挥生物学功能的重要结构域。CTRP 可形成同源三聚体、异源三聚体、同源六聚体、高分子量多聚体等不同形式, 其中同源三聚体因其具有高度稳定性及生物活性而被广泛关注。

1.2 CTRP 家族成员的表达与分泌 CTRP 家族成员的表达具有组织特异性, 不同成员在不同组织器官中的表达与分布不同。CTRP1、CTRP2、CTRP11、CTRP12 和 CTRP13 等主要由脂肪组织分泌, CTRP1 在心脏、胎盘、肝脏、肾脏、肌肉、前列腺和卵巢等器官也有表达。CTRP3 在脂肪组织、软骨组织、胎盘、结肠、小肠、胰腺、脑、肾脏、胸腺和卵巢等都有表达, 以软骨中表达为主, 并在骨肉瘤、成软骨细胞瘤和巨细胞瘤中表达增加。CTRP4 主要在小鼠脑组织的神经元中表达和分泌, 在人类脂肪组织和脑组织中 CTRP4 呈高表达。CTRP5 在小鼠脂肪组织的血管间

质细胞呈高表达,在视网膜色素纤毛上皮及骨骼肌细胞也有表达。CTRP6主要表达于胎盘组织和脂肪组织,胎盘组织还表达CTRP1、CTRP3和CTRP10,CTRP10也在眼睛中特异性表达。肺和睾丸主要表达CTRP7和CTRP8。研究显示CTRP9在脂肪组织和心脏中高表达,主要由心脏内皮细胞产生,心脏组织中CTRP9的mRNA水平是脂肪组织的2.5倍。CTRP14在脑和脂肪组织中均有表达。CTRP15主要表达于肌肉组织。CTRP家族各成员表达与分布的不同决定了CTRP家族生物学作用的多样性。

1.3 CTRP 家族成员的功能 CTRP家族成员众多,功能各异,不同CTRP家族成员表现出的生物学功能不同。大多数表现为抗炎、胰岛素增敏、调节糖脂代谢和免疫等作用,与代谢相关疾病如胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)^[16]、糖尿病^[1]、非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)^[7-8]、心脑血管疾病^[9]等密切相关。CTRP可以通过激活蛋白激酶B(protein kinase B, PKB/Akt)信号通路或抑制糖原异生有关酶的表达增加胰岛素的敏感性,调节血糖。CTRP也可以通过腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)-核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族热蛋白结构域蛋白3(NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3, NLRP3)炎性体的信号途径、磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)、AMPK/mTOR等信号通路发挥作用,改善动脉粥样硬化。

2 CTRP 家族成员与代谢相关性疾病

2.1 CTRP 与糖尿病 Zhang等^[1]研究发现,伴IR的患者CTRP5浓度低于无IR的患者,且血清CTRP5与年龄、体重指数、腰臀比、收缩压、甘油三酯、总胆固醇、糖化血红蛋白、空腹血糖、餐后2h血糖、空腹胰岛素和IR指数呈负相关。钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂治疗12周后,2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的糖代谢和IR得到改善,然而血清CTRP5水平与治疗前相比仍显著降低^[1]。相关研究发现,血清CTRP6、CTRP7、CTRP9和CTRP15水平与IR密切相关^[2-5]。肥胖患者肝脏中CTRP7的表达显著上调,并与糖异生基因表达水平呈正相关;在高脂饮食喂养的雄性肥胖小鼠中,CTRP7减少会改善IR并增强葡萄糖耐量,其作用与体重、代谢率和

运动量无关。以上研究表明,抑制CTRP7的作用可能会改善肥胖和糖尿病的代谢紊乱^[3]。饮食诱导的肥胖小鼠循环水平的CTRP1显著降低,在转基因小鼠中过表达CTRP1可以改善胰岛素敏感性。研究显示,CTRP3通过激活Akt信号通路或抑制糖异生相关酶的表达而发挥降血糖作用。研究发现,CTRP4转基因小鼠表现出较高的食物摄入量,但对肥胖和高血糖具有高度抗性,与野生型小鼠相比,CTRP4转基因小鼠IR和肝脏脂肪沉积减轻,脂肪组织中炎症细胞的浸润减少,表明CTRP4是代谢稳态和能量平衡的重要调节因子^[10]。在小鼠肥胖模型中,CTRP12的mRNA和循环水平降低,但治疗糖尿病药物罗格列酮可增加其在脂肪细胞中的表达;在培养的肝细胞和脂肪细胞中,CTRP12直接激活PI3K/Akt信号通路来抑制糖异生并促进葡萄糖摄取,提示CTRP12在IR、糖代谢方面发挥重要调节作用。

2.2 CTRP 与肥胖 重组CTRP1激活AMPK信号转导并增加脂肪酸氧化,首次在体内证明CTRP1是脂肪酸代谢的新型调节分子。在培养的脂肪细胞中,CTRP2抑制会上调脂解酶和蛋白激酶A,从而导致脂肪组织脂解增强。CTRP11介导的p42/44-丝裂原活化蛋白激酶信号抑制导致脂肪生成抑制,CTRP11还可以通过降低促进脂类生成的转录因子过氧化物酶体增殖物活化受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)及CCAAT/增强子结合蛋白 α 的表达,而抑制脂类生成。众所周知,脂肪组织棕色变导致能量和葡萄糖稳态改善、脂肪量和体重降低,非常有利于肥胖症和其他代谢性疾病的治疗。研究发现,当小鼠暴露于低温下时,鼠皮下白色脂肪组织中CTRP5的表达显著降低,而CTRP5过表达抑制了脂肪组织的棕色变,从而导致热量产生减少,棕色变标志物解耦联蛋白1的表达降低以及棕色变相关基因的表达降低,在原代培养的脂肪细胞中,CTRP5抑制了解耦联蛋白1的表达^[11]。在研究CTRP6中也有类似发现。表明CTRP5和CTRP6是脂肪组织棕色变的负调节剂。以上研究表明,不同CTRP家族成员对脂肪组织的调节作用不同,但都与脂代谢密切相关。

2.3 CTRP家族与NAFLD 研究发现,CTRP5水平降低导致T2DM和NAFLD风险增加。肥胖是NAFLD的主要危险因素。血清CTRP9在NAFLD患者中升高可能与肥胖的影响有关,与NAFLD无关^[12]。Shanaki

等^[8]发现T2DM、NAFLD和NAFLD合并T2DM患者的CTRP13降低与疾病风险增加相关,提示CTRP13可能是NAFLD新的生物标志物。An 等^[7]发现NAFLD患者血浆CTRP13水平明显高于正常对照组,与谷丙转氨酶、谷草转氨酶、甘油三酯及认知功能较差相关。二者结论相反,其可能的原因是二者测定的CTRP13来源不同,An 等研究的是血浆中的CTRP13,而Shanaki等研究的是血清中的CTRP13,脂质结合蛋白和凝血因子可能影响试验结果。此外,两者纳入的研究人群不同,An K 等纳入的NAFLD患者病情轻微,体内CTRP13水平升高可能是对机体的代偿性反应,而病情较重的NAFLD患者由于机体的失代偿则表现出CTRP13水平的降低。两项研究的人群种族不同、样本量少也可能是结论不同的原因之一。因此,需进行进一步相关研究来深入探讨CTRP家族与NAFLD的关系。

2.4 CTRP家族与肥胖相关性肾病和糖尿病性肾病
随着肥胖患者数量的增加,肥胖相关性肾病(obesity-related glomerulopathy, ORG)的发病率也越来越高。ORG患者CTRP1水平高于非肥胖的慢性肾病患者,高CTRP1水平可能具有肾保护作用。Hu 等^[13]研究发现高糖刺激人肾小球系膜细胞(mesangial Cells, MCs)后,CTRP3的表达显著降低;此外,CTRP3的过表达抑制了高糖刺激的MCs增殖、活性氧水平和细胞外基质的产生。其机制是,CTRP3过表达抑制了高糖刺激的MCs中Janus激酶2/信号转导和转录激活因子3的激活^[13]。表明CTRP3可能是治疗糖尿病性肾病的潜在治疗靶标。CTRP家族的其他成员在ORG中的作用有待进一步研究。

2.5 CTRP与动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)和高血压
与非AS患者相比,在AS患者冠状动脉内膜切除术标本中检测到CTRP5表达增加,且CTRP5主要表达在新内膜的内皮细胞、浸润的巨噬细胞和血管平滑肌细胞中。体内和体外实验表明,CTRP5通过信号转导子和转录激活因子6信号上调了12/15-脂氧合酶,从而促进低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)跨内皮单层细胞的胞吞作用以及内皮细胞中LDL的氧化修饰。这些数据表明CTRP5是一种新型的促AS的细胞因子。Dong 等^[14]发现,CTRP6通过部分地抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路,抑制血小板衍生生长因子-BB诱导的血管平滑肌细胞增殖和迁移,表明CTRP6可能是治疗AS的潜在靶

标。相关研究发现CTRP9通过CTRP9-AMPK-NLRP3炎症体途径及AMPK/mTOR信号通路改善AS^[15-16]。体外实验中,CTRP13通过自噬-溶酶体依赖性的CD36降解途径降低氧化型LDL的摄取、泡沫细胞的形成和捕获,并抑制CD36蛋白水平,从而改善AS^[17]。CTRP家族不仅在AS中发挥重要作用,在高血压中也有相关研究。Sun 等^[18]研究发现,下调miR-29b可增加自发性高血压大鼠血清CTRP6水平,降低动脉收缩压,降低血清血管紧张素Ⅱ和内皮素浓度,增加血清一氧化氮含量,miR-29b的拮抗作用可通过激活CTRP6/细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)/PPAR γ 轴来减轻血管紧张素Ⅱ诱导的高血压和血管内皮功能障碍,Chi 等^[19]研究结果与Sun 等一致。由此可见,不同的CTRP家族成员对AS及高血压的作用机制不同。深入研究CTRP家族的作用机制,为未来治疗相关疾病提供了理论依据。

2.6 CTRP与冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)
Zhang 等^[9]研究显示,与非CAD组相比,CAD患者CTRP1明显升高,而CTRP7和CTRP15水平降低。CTRP7和CTRP15可作为CAD标志物,而CTRP1可作为CAD单支病变的标志物,CTRP1和CTRP5可作为三支病变的标志物,CTRP1可能是三支病变的独立危险预测因子,而CTRP15可能是冠心病单支病变的危险预测因子。提示CTRP1可能成为诊断CAD患者血管病变严重程度的一种新的强有力的生物标志物。CTRP7和CTRP15更适合作为CAD患者诊断的生物标志物,而CTRP5可以作为CAD的独立危险因子。与Zhang 等^[9]研究结果一致,研究发现CAD患者的血清CTRP5水平较高,并且与患病血管数量呈正相关。药物洗脱支架植入的经皮冠状动脉介入治疗后,血清CTRP5水平升高与支架内再狭窄有关。CAD患者血清CTRP15升高,并与疾病的严重程度、体重指数和IR有关^[20]。此外有报道发现CTRP12与CAD风险的独立相关。这些结果提示CTRP家族可能是CAD的预测因素,并可能成为治疗CAD的新靶点。

2.7 CTRP家族与多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)
PCOS患者往往伴有糖尿病、高血压、血脂异常及IR。Çalan等^[21]研究显示,循环水平CTRP5降低与PCOS妇女罹患PCOS的风险增加以及代谢紊乱有关。与非PCOS妇女相比,PCOS妇

表 1 CTRP 家族成员的表达及作用

CTRP 家族成员	表达	作用
CTRP1	脂肪、心脏、胎盘、肝脏、肾脏、肌肉、前列腺、卵巢	改善胰岛素敏感性 激活 AMPK 信号转导 增加脂肪酸氧化 肾保护作用 诊断 CAD 血管病变严重程度的一种生物标志物
CTRP2	脂肪	抑制脂肪组织脂解
CTRP3	脂肪、软骨、胎盘、结肠、小肠、胰腺、脑、肾脏、胸腺、卵巢	降血糖作用 肾保护作用
CTRP4	脂肪、脑	抗肥胖及高血糖 代谢紊乱和能量平衡的调节因子
CTRP5	血管间质细胞、视网膜色素纤毛上皮、骨骼肌细胞	与胰岛素抵抗呈负相关 是脂肪组织棕色变的负调节因子 降低患 T2DM 和 NAFLD 的风险 是一种新型的促 AS 细胞因子 可以作为 CAD 的独立危险因素
CTRP6	脂肪、胎盘	是脂肪组织棕色变的负调节剂 可能是治疗 AS 的潜在靶标 具有调节血压的作用
CTRP7	肺、睾丸	减少会改善 IR 并增强葡萄糖耐量 可作为 CAD 诊断的生物标志物
CTRP8	肺、睾丸	—
CTRP9	脂肪、心脏内皮细胞	改善 AS
CTRP10	胎盘、眼睛	—
CTRP11	脂肪	抑制脂肪生成
CTRP12	脂肪	抑制糖异生并促进葡萄糖摄取 与 CAD 风险独立相关
CTRP13	脂肪	改善 AS
CTRP14	脂肪、脑	—
CTRP15	肌肉	可作为 CAD 诊断的生物标志物

注:CTRP:补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白;AMPK:腺苷酸活化蛋白激酶;CAD:冠状动脉疾病;T2DM:2 型糖尿病;NAFLD:非酒精性脂肪性肝病;AS:动脉粥样硬化;IR:胰岛素抵抗

女脂联素、CTRP12 和 CTRP13 血清浓度明显降低。在控制年龄、体重指数和稳态模型评估 IR 之后,这种差异仍然很明显,且无论是否肥胖,CTRP12 和 CTRP13 的水平降低均可独立预测 PCOS。CTRP 家族与 PCOS 的关系报道较少,未来需要更多的研究来探讨他们之间的关联。CTRP 家族成员的表达及功能见表 1。

综上,CTRP 家族是脂肪来源的脂肪因子家族,具有抗炎、降糖、调脂、胰岛素增敏等作用,与代谢相关疾病联系密切。但目前关于 CTRP 家族的研究较少,其具体的生物学作用尚待完善。因此,需要更多的临床实验来深入研究 CTRP 家族,为未来靶向治疗相关疾病提供理论研究。

利益冲突 所有作者都声明没有利益冲突

参 考 文 献

- [1] Zhang C, Luo Y, Liu R, et al. Circulating complement-1q tumor necrosis factor- α -related protein isoform 5 levels are low in type 2 diabetes patients and reduced by dapagliflozin [J]. J Diabetes Investig, 2020, 11 (1): 88-95. DOI: 10. 1111/jdi. 13069.
- [2] Liao X, Liu S, Tang X, et al. Circulating CTRP6 levels are increased in overweight or obese Chinese individuals and associated with insulin resistance parameters: a pilot study [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2019. DOI: 10. 1055/a-0929-6072.
- [3] Petersen PS, Lei X, Wolf RM, et al. CTRP7 deletion attenuates obesity-linked glucose intolerance, adipose tissue inflammation, and hepatic stress [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2017, 312 (4): E309-E325. DOI: 10. 1152/ajpendo. 00344. 2016.
- [4] Jia Y, Luo X, Ji Y, et al. Circulating CTRP9 levels are increased in patients with newly diagnosed type 2 diabetes and correlated with insulin resistance [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2017, 131: 116-123. DOI: 10. 1016/j. diabres. 2017. 07. 003.
- [5] Mi Q, Li Y, Wang M, et al. Circulating C1q/TNF-related protein isoform 15 is a marker for the presence of metabolic syndrome [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2019, 35 (1): e3085. DOI: 10. 1002/dmrr. 3085.
- [6] 杨曦, 刘玉洁, 马慧娟. C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 12 与糖代谢 [J]. 国际内分泌代谢杂志, 2016, 36 (3): 195-197. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1673-4157. 2016. 03. 13.
- [7] An K, Starkweather A, Sturgill J, et al. Association of CTRP13 With Liver Enzymes and Cognitive Symptoms in Nonalcoholic Fatty Liver Disease [J]. Nurs Res, 2019, 68 (1): 29-38. DOI: 10. 1097/NNR. 0000000000000319.
- [8] Shanaki M, Fadaei R, Moradi N, et al. The circulating CTRP13 in

- type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver patients [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (12) : e0168082. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0168082.
- [9] Zhang Y, Liu C, Liu J, et al. Implications of C1q/TNF-related protein superfamily in patients with coronary artery disease [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1) : 878. DOI: 10. 1038/s41598-020-57877-z.
- [10] Wang L. CTRP4: a new member of the adipocytokine family [J]. *Cell Mol Immunol*, 2017, 14 (10) : 868-870. DOI: 10. 1038/cmi. 2017. 83.
- [11] Rao C, Huang D, Mao X, et al. The novel adipokine CTRP5 is a negative regulator of white adipose tissue browning [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 510 (3) : 388-394. DOI: 10. 1016/j. bbr. 2019. 01. 111.
- [12] Zhang C, Zhou N, Qiu P, et al. Serum C1q/TNF-related protein 9 is not related to nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Cytokine*, 2018, 110 : 52-57. DOI: 10. 1016/j. cyto. 2018. 04. 019.
- [13] Hu TY, Li LM, Pan YZ. CTRP3 inhibits high glucose-induced human glomerular mesangial cell dysfunction [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120 (4) : 5729-5736. DOI: 10. 1002/jcb. 27859.
- [14] Dong X, Hu H, Fang Z, et al. CTRP6 inhibits PDGF-BB-induced vascular smooth muscle cell proliferation and migration [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103 : 844-850. DOI: 10. 1016/j. biopha. 2018. 04. 112.
- [15] Zhang H, Gong X, Ni S, et al. C1q/TNF-related protein-9 attenuates atherosclerosis through AMPK-NLRP3 inflammasome signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 77 : 105934. DOI: 10. 1016/j. intimp. 2019. 105934.
- [16] Huang C, Zhang P, Li T, et al. Overexpression of CTRP9 attenuates the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 455 (1-2) : 99-108. DOI: 10. 1007/s11010-018-3473-y.
- [17] Wang C, Xu W, Liang M, et al. CTRP13 inhibits atherosclerosis via autophagy-lysosome-dependent degradation of CD36 [J]. *FASEB J*, 2019, 33 (2) : 2290-2300. DOI: 10. 1096/fj. 201801267RR.
- [18] Sun L, Zhang J, Li Y. Chronic central miR-29b antagonism alleviates angiotensin II-induced hypertension and vascular endothelial dysfunction [J]. *Life Sci*, 2019, 235 : 116862. DOI: 10. 1016/j. lfs. 2019. 116862.
- [19] Chi L, Hu X, Zhang W, et al. Adipokine CTRP6 improves PPAR γ activation to alleviate angiotensin II-induced hypertension and vascular endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482 (4) : 727-734. DOI: 10. 1016/j. bbr. 2016. 11. 102.
- [20] Shokooi Nahrkhalaji A, Ahmadi R, Fadaei R, et al. Higher serum level of CTRP15 in patients with coronary artery disease is associated with disease severity, body mass index and insulin resistance [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2019, 1-5. DOI: 10. 1080/13813455. 2019. 1675713.
- [21] Çalan M, Alan M, Alarslan P, et al. Association of decreased C1q/tumor necrosis factor-related protein-5 levels with metabolic and hormonal disturbance in polycystic ovary syndrome [J]. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 2019, 20 (2) : 89-96. DOI: 10. 4274/jtgga. galenos. 2018. 2018. 0027.

(收稿日期: 2020-04-20)

(本文编辑: 乔玲)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《国际内分泌代谢杂志》对参考文献格式的有关要求

本刊参考文献的著录格式基本执行 GB/T 7714—2015《文后参考文献著录规则》。采用顺序编码制著录, 依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出, 并将序号置于方括号中, 排列于文后。尽量避免引用摘要、综述作为参考文献。综述参考文献要求为作者亲自阅读过的近 5 年内公开发表的国内、外文献, 其中近 3 年文献占 2/3 以上。以 15~30 篇为宜, 以期刊为主。论著参考文献以 10~20 篇为宜。引用文献(包括文字和表达的原意)务请作者与原文核对无误。同一文献不超过 3 人全部著录, 超过 3 人只著录前 3 人, 后依文种加表示“等”的文字。作者姓名一律姓氏在前, 名字在后, 外国人的名字采用首字母缩写形式, 缩写后不加缩写点, 不同作者之间用“,”隔开。外文期刊名称用缩写, 以《Index Medicus》中的格式为准, 中文期刊用全名。每条参考文献均须著录起止页码。每年连续编码的期刊可以不著录期号。对有 DOI 编码的文章必须著录 DOI, 列于该条文献末尾。

期刊文献的著录格式示例:

- [1] Paneni F, Costantino S, Battista R, et al. Adverse epigenetic signatures by histone methyltransferase Set7 contribute to vascular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2015, 8 (1) : 150-158. DOI: 10. 1161/CIRCGENETICS. 114. 000671.
- [2] 李明, 白晓春, 刘俊, 等. 抗氧化剂对去卵巢大鼠骨密度和血清生化指标的影响 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2008, 24 (4) : 368-371. DOI: 10. 3321/j. issn: 1000-6699. 2008. 04. 006.

书籍著录格式示例:

- [1] 诸骏仁, 昏厥与休克 [M]//董承琅, 陶寿淇, 陈灏珠, 主编. 实用心脏病学. 第 3 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1993: 561-585.

会议录、论文集、论文汇编著录格式示例:

- [1] 董家祥, 关仲英, 王兆奎, 等. 重症肝炎的综合基础治疗 [C]//张定凤, 编. 第三届全国病毒性肝炎专题学术会议论文汇编, 南宁, 1984. 北京: 人民卫生出版社, 1985: 203-212.

本刊编辑部