

糖尿病高危人群脂肪细胞因子与代谢综合征关系的研究

张秀娟 黎明 高珊 王永慧 刘书筠

【摘要】 目的 研究脂肪细胞因子与代谢综合征(MS)的关系,探讨其对MS临床诊断的预测价值。方法 收集414名2型糖尿病(T2DM)一级亲属,根据2005年国际糖尿病联盟(IDF)共识诊断MS标准,分为MS₀组(无MS组分)115例,MS₁组(1种MS组分)118例,MS₂组(2种MS组分)77例,MS₃组(≥3种MS组分)104例,酶联免疫法测定上述人群的瘦素、内脂素、脂联素及抵抗素水平,放射免疫法测定血清视黄醇结合蛋白-4(RBP-4)。结果 (1)随MS组分个数的聚集,血清脂联素水平逐渐降低,瘦素及女性RBP-4水平逐渐增加,三者均与MS组分聚集有较强的平行关系;而内脂素水平只在MS₃组有明显降低;抵抗素水平则未见随MS组分聚集有变化趋势。(2)高瘦素水平Q4组(以四分位值分组)与低瘦素水平Q1组比较,MS的各组分(高血压、高血糖、血脂异常、胰岛素抵抗和肥胖)的检出率明显增加(Q4/Q1的OR值分别为1.3、1.8、1.6、5.2和3.0)。(3)血清RBP-4水平增加不仅与糖调节异常相关(Q4/Q1,OR=2.6),且与高血压(Q4/Q1,OR=1.6)、血脂异常(Q4/Q1,OR=1.9)和肥胖(Q4/Q1,OR=1.5)及聚集即MS更相关(Q4/Q1,OR=2.7)。在RBP-4水平高的Q4组,MS检出率为50%。(4)处于脂联素水平最低的Q1组与最高的Q4组相比,MS及其组分(血脂异常、肥胖、高血糖和胰岛素抵抗)的检出率显著增加(Q4/Q1,OR值为2.1~4.1),但高血压的检出率却呈下降趋势。结论 脂肪因子中以脂联素、瘦素和RBP-4与MS的关系最密切。提示三者可能也是参与MS形成的关键因子,可作为MS发病的早期预示标志物和治疗新靶点。

【关键词】 代谢综合征;瘦素;内脂素;脂联素;抵抗素;视黄醇结合蛋白-4

Relationship between metabolic syndrome and adipokines on diabetes among high-risk populations ZHANG Xiu-juan¹, LI Ming², GAO Shan¹, WANG Yong-hui¹, LIU Shu-jun¹. 1 Department of Endocrinology, Beijing Chaoyang Hospital, Beijing 100043, China; 2 Department of Endocrinology, Peking Union Medical College, Peking Union Medical College Hospital
Corresponding authors: GAO Shan, Email: gaoshanmw@yahoo.com.cn; LI Ming, Email: lmpeking@yahoo.com.cn

This work was supported by grants from the Beijing Technology New Star Plan (No. 2004A27) and Capital Medical Development (No. ZD2002-3034).

【Abstract】 **Objective** To study the relationship between adipokines and metabolic syndrome (MS), and the predictive value of adipokines on diagnosis of MS. **Methods** According to the IDF consensus worldwide definition on MS in 2005, we divided the subjects into 4 groups: 115 in MS₀ (with none of MS component); 118 in MS₁ (with one MS component); 77 in MS₂ (with two MS components) and 104 in MS₃ (with none of MS component). Serum levels of leptin, visfatin adiponectin and resistin were measured in these groups, using the enzymelinked immunosorbent assay (ELISA) method. Retinol-binding protein 4 (RBP-4) was assessed by radioimmunoassay (RIA). **Result** (1) Serum adiponectin level decreased while the serum level of leptin and RBP-4 increased in women with the number of MS components gathered. However, the level of visfatin obviously decreased only in the MS₃ phase. The level of resistin showed no changes with MS components gathered. (2) Detection rates of the MS components such as high blood pressure, hyperglycemia,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.04.016

基金项目:北京市科技新星计划(2004A27);首都医学发展基金(ZD2002-3034)

作者单位:100043 北京,首都医科大学附属北京朝阳医院内分泌科(张秀娟、高珊、王永慧、刘书筠);北京协和医学院北京协和医院内分泌科(黎明)

通信作者:高珊, Email: gaoshanmw@yahoo.com.cn; 黎明, Email: lmpeking@yahoo.com.cn

dyslipidemia, insulin resistance and obesity were significantly higher in the Q4 group with high level of leptin when compared to the Q1 group with lower level (odd ratio: Q4/Q1 is 1.3, 1.8, 1.6, 5.2, 3.0 respectively). (3) The higher level of serum RBP-4 was not only associated with greater risk for impaired glucose regulation (odd ratio: Q4/Q1=2.6), but also significantly with the risks for hyperglycemia (odd ratio: Q4/Q1=1.6) dyslipidemia (odd ratio: Q4/Q1=1.9), obesity (odd ratio: Q4/Q1=1.5) and MS (odd ratio: Q4/Q1=2.7). In the Q4 group with higher levels of RBP-4, the positive rates of MS reached 50%. (4) The detection rates of MS components such as dyslipidemia, obesity, hyperglycemia, and insulin resistance were significantly higher in the Q1 group with the lowest level of adiponectin when compared to the Q4 group with the highest level. **Conclusion** The levels of adipokines, serum adiponectin, leptin and RBP-4 showed significant associations with MS. Our findings suggested that these adipokines might serve as the key factors that participating in MS and could be used as markers for early prediction of MS as well as the new targets for therapy.

【Key words】 Metabolic syndrome; Leptin; Visfatin; Adiponectin; Resistin; Retinol binding protein-4

代谢综合征(MS)是以多种代谢性疾病合并出现为临床特点的一组临床症候群。近年来有研究认为内脏脂肪的堆积可能是发生MS的主要因素,并已证实脂肪组织是机体最大的内分泌器官,可以释放瘦素(LEP)、内脂素(VIS)、脂联素(APN)、抵抗素(RES)、视黄醇结合蛋白-4(RBP-4)等脂肪细胞因子^[1,2],并与其他组织分泌的一些因子共同参与MS的发生。本研究通过对糖尿病高危人群——2型糖尿病(T2DM)一级亲属血清中脂肪细胞因子的测定,探讨其在MS中的作用及临床检测意义。

对象与方法

1. 对象:收集2004年4月至2005年6月期间住院以及门诊确诊T2DM患者的一级亲属及一级亲属中无糖尿病家族史、无糖耐量异常史,并经口服葡萄糖耐量试验证实为糖耐量正常的配偶或亲属中体检健康者共414名,采用2005年国际糖尿病联盟(IDF)的MS诊断标准,即必须具备中心性肥胖(腰围男性 ≥ 90 cm、女性 ≥ 80 cm)另加下列4项因素中任意2项:①甘油三酯(TG) > 1.7 mmol/L,或已接受针对此脂质异常的治疗;②高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低(男性 < 1.03 mmol/L、女性 < 1.29 mmol/L),或已接受针对此脂质异常的治疗;③血压升高[SBP ≥ 130 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)或DBP ≥ 85 mm Hg],或此前已被诊断为高血压而接受治疗;④空腹血糖(FPG)升高(≥ 5.6 mmol/L)^[3]。排除标准:①近期有创伤、手术、感染等应激情况;②伴有肝肾疾病;③恶性肿瘤患者;④近2周服用降糖、降脂及降压类药物。经上述标准分为MS₀组(无MS组分)115名,MS₁组(1种MS组分)118名,MS₂组(2种MS组分)77名,MS₃组(≥ 3 种MS组分)104名。糖尿病诊断标准按1999年WHO标准。受试者

年龄30~70岁,均签署知情同意书。

2. 方法:所有受试者入组前3d规律饮食(主食 ≥ 200 g/d)。试验前1d晚餐避免高脂饮食,禁食8~10 h,次日晨空腹抽血,常规检测FPG、血脂、肝功、肾功,同时检测血清真胰岛素(FTI)、胰岛素原(FPI)(采用双位点夹心放大酶联免疫分析法)。专人测量身高、体重、腰围和血压,并进行生活方式、遗传背景、饮食习惯等方面的调查。HOMA模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=FTI \times FPG/22.5, BMI=体重(kg)/身高(m)²。葡萄糖测定采用葡萄糖氧化酶法。酶联免疫法测定LEP、VIS、APN及RES,放射免疫法测定RBP-4,均在北京协和医院卫生部内分泌重点实验室完成。

3. 统计学分析:连续性数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,分类数据以百分比(%)表示。应用SPSS 11.5统计软件进行处理,对连续性数据进行正态性及方差齐性检验,偏态分布数据(FTI、HOMA-IR)取自然对数值(ln)转为正态后统计。连续性数据组间比较采用单因素方差分析法,组间两两比较采用 t 检验。分类数据组间比较采用 χ^2 检验及趋势检验。

结 果

1. 脂肪细胞因子水平与MS组分聚集的关系:从MS₀到MS₃,随着MS组分个数的聚集,血清LEP及女性RBP-4水平逐渐增加,APN水平逐渐降低,三者均与MS组分聚集有较强的平行关系,并具有统计学意义;而VIS水平只在MS₃阶段有明显降低;RES水平则未见有随MS组分聚集的变化趋势(表1)。

2. LEP、RBP-4和APN水平四分位值分组与MS组分聚集的关系:为进一步分析各脂肪细胞因子水平变化与MS的关系,将与MS关系密切的LEP、

表 1 脂肪细胞因子与 MS 组分聚集的关系

指 标		MS ₀	MS ₁	MS ₂	MS ₃	F/ χ^2 值	趋势检验 P 值
例数	女	92	67	35	35	52.4 ^e	0.000
	男	23	51	42	69		
年龄(岁)	女	41.6±7.0	46.2±8.6 ^d	47.5±8.9 ^d	51.3±10.0 ^{d,f}	13.1	0.000
	男	45.3±8.1	43.6±8.7	44.4±9.7	45.8±9.6	0.6	0.625
BMI(kg/m ²)	女	22.1±1.7	24.0±2.9 ^d	26.2±2.9 ^{d,e}	27.5±3.0 ^{d,f,g}	48.7	0.000
	男	22.2±1.7	25.2±2.8 ^d	26.6±2.3 ^{d,e}	27.0±2.3 ^{d,f}	25.1	0.000
腰围(cm)	女	73.7±6.4	81.4±8.8 ^d	83.7±6.6 ^d	88.3±7.2 ^{d,f,g}	32.3	0.000
	男	81.6±5.9	90.5±6.9 ^d	91.7±6.0 ^d	93.9±5.4 ^{d,f}	20.3	0.000
SBP(mm Hg)	-	106.9±9.4	114.5±13.6 ^d	126.3±16.8 ^{d,e}	128.4±15.9 ^{d,f,g}	51.5	0.000
DBP(mm Hg)	-	72.2±7.7	75.1±7.9 ^d	77.8±8.0 ^{d,e}	81.1±8.0 ^{d,f,g}	30.7	0.000
FPG(mmol/L)	-	4.8±0.4	5.2±1.4	5.9±1.8 ^{d,f}	7.1±2.8 ^{d,f,g}	36.5	0.000
2h-BG(mmol/L)	-	5.3±1.1	6.7±3.4 ^d	8.1±3.9 ^{d,f}	11.3±5.2 ^{d,f,g}	54.5	0.000
TG(mmol/L) ^a	-	0.9±0.3	1.6±1.5 ^d	2.2±1.6 ^{d,f}	4.1±3.1 ^{d,f,g}	125.0	0.000
HDL-C(mmol/L)	-	1.5±0.3	1.4±1.0	1.2±0.3 ^d	1.1±0.3 ^{d,f}	9.5	0.000
HOMA-IR ^a	-	1.1±0.6	1.6±1.0 ^d	2.2±1.3 ^{d,f}	2.8±2.1 ^{d,f,g}	42.3	0.000
FPI(pmol/L) ^a	-	5.1±2.2	6.8±6.2 ^e	9.4±6.3 ^{d,f}	18.1±15.2 ^{d,f,g}	46.3	0.000
FTI(mU/L) ^a	-	5.1±2.7	6.8±4.0 ^d	8.6±5.1 ^{d,e}	9.0±4.9 ^{d,f}	17.9	0.000
LEP(ng/ml) ^a	女	8.1±7.5	13.0±13.1 ^d	15.2±16.2 ^d	17.8±21.3 ^d	8.5	0.000
	男	3.3±5.8	4.7±4.0 ^d	5.4±4.9 ^d	6.9±7.1 ^{d,e}	7.4	0.000
VIS(ng/ml)	-	39.1±15.7	40.7±16.2	37.9±16.8	30.4±9.9 ^e	1.9	0.133
RBP-4(μ g/ml)	女	15.9±6.6	18.4±6.5 ^e	20.3±6.4 ^d	21.2±7.5 ^{d,e}	4.6	0.044
	男	22.6±9.3	22.9±7.3	24.8±7.9	27.1±10.0	1.8	0.159
APN(μ g/ml) ^a	女	22.9±11.7	20.2±11.0 ^e	14.4±8.7 ^{d,e}	12.9±6.9 ^{d,e}	7.1	0.000
	男	17.2±8.8	13.8±10.5 ^e	11.0±7.3 ^d	9.3±6.5 ^{d,e}	3.9	0.010
RES(ng/ml) ^a	女	15.9±9.9	15.9±11.1	16.1±10.2	13.0±5.4	0.5	0.698
	男	16.7±19.5	13.5±9.4	11.9±7.8	13.5±5.2	0.9	0.406

注: ^a为偏态分布变量, 均经自然对数转化后统计分析, P 值为单因素方差分析的统计量; ^b χ^2 检验; 组间比较, 与 MS₀ 比较: ^cP<0.05, ^dP<0.01; 与 MS₁ 比较: ^eP<0.05, ^fP<0.01; 与 MS₂ 比较: ^gP<0.05, ^hP<0.01

RBP-4 及 APN, 分别按男、女性数据分布的四分位值(Q)分 4 组(Q1 组 <25% 百分位点、Q2 组 25%~50% 百分位点、Q3 组 50%~75% 百分位点、Q4 组 >75% 百分位点), 比较各组伴随脂肪细胞因子水平变化呈现的临床和生化特征。

(1)LEP 与 MS 组分聚集的关系: Q4 组(高 LEP 水平)与 Q1 组(低 LEP 水平)比较, MS 各组分高血压、高血糖、血脂异常、胰岛素抵抗和肥胖的检出率明显增加(Q4/Q1 的 OR 值分别为 1.3、1.8、1.6、5.2 和

3.0)。在 Q4 组各分组的检出率高达 35.0%~66.0%, MS 的检出率为 34.0%(表 2)。

(2)RBP-4 与 MS 组分聚集的关系: 血清 RBP-4 水平增加不仅与糖调节异常相关(Q4/Q1 的 OR=2.6), 且与高血压(OR=1.6)、血脂异常(OR=1.9)和肥胖(OR=1.5)及其聚集, 即 MS 更相关(OR=2.7)。在 RBP-4 水平高的 Q4 组, 各组分检出率高达 40.9%~69.8%, MS 检出率为 50.0%(表 3)。

(3)APN 与 MS 组分聚集的关系: Q1 组(APN 水

表 2 以瘦素水平四分位值分组的临床和生化特点比较

指 标	四分位值分组				趋势检验 P 值	OR 值 (Q4/Q1)
	Q1	Q2	Q3	Q4		
瘦素(ng/ml) ^a (四分位切点)	2.2±1.3 (男<1.9, 女<4.6)	4.7±1.8 ^c (男 1.9~3.8, 女 4.6~8.0)	8.4±3.4 ^{d,f} (男 3.8~6.7, 女 8.0~15.1)	21.7±17.2 ^{d,f,g,h} (男>6.7, 女>15.1)	0.000	-
HOMA-IR(%)	10.8	25.5	41.0	56.3	0.000	5.2
高血压(%)	26.0	35.8	26.7	35.0	0.253	1.3
血脂异常(%)	29.4	41.3	46.3	48.5	0.028	1.6
超重或肥胖(%)	22.1	43.4	52.4	66.0	0.000	3.0
高血糖(%)	25.0	23.6	33.3	44.7	0.000	1.8
MS(%)	14.4	24.5	25.7	34.0	0.000	2.4

注: ^{a-d,f,h} 同表 1

表3 以RBP-4水平四分位值分组的临床和生化特点比较

指标	四分位值分组				趋势检验 P值	OR值 (Q4/Q1)
	Q1	Q2	Q3	Q4		
RBP-4(μg/ml) (四分位切点)	12.2±3.0 (男<12.0,女<12.7)	17.7±3.3 ^d (男12.0~18.2,女12.7~17.4)	23.5±3.7 ^{d,f} (男18.2~24.6,女17.4~22.5)	35.5±5.5 ^{d,f,h} (男>24.6,女>22.5)	0.000	-
HOMA-IR ^a	1.8±1.4	2.0±1.6	1.9±1.1	2.5±2.4 ^{d,g}	0.118	-
高血压(%)	26.1	33.8	28.7	40.9	0.354	1.6
血脂异常(%)	35.8	47.0	38.9	69.8	0.002	1.9
超重或肥胖(%)	37.7	54.4	46.8	56.8	0.139	1.5
糖调节异常(%)	23.2	27.9	43.6	61.4	0.000	2.6
MS(%)	18.8	27.9	20.2	50.0	0.010	2.7

注: ^{a,d,j,g,h} 同表1

平最低)与Q4组(APN水平最高)相比,MS及其组分血脂异常、肥胖、高血糖和胰岛素抵抗的检出率显著增加(Q4/Q1的OR值分别为2.1~4.1),其中前4种MS组分(血脂异常、肥胖、高血糖和胰岛素抵抗)的检出率均超过50%,但高血压的检出率却呈下降趋势。Q1组MS的检出率为34.7%,且患病率随APN水平的升高而降低(表4)。

讨 论

目前认为,脂肪组织能够产生和分泌很多活性物质,包括多种蛋白激素如LEP、RES、APN、VIS、RBP-4以及众多细胞因子(如TNF-α、某些白介素)、信号分子(如一氧化氮)和脂质成分(如游离脂肪酸FFA、前列环素),这些脂肪因子通过内分泌、旁分泌和自分泌途径参与维持机体众多生理功能,包括调节胰岛素作用、糖脂代谢和能量平衡,调节血管活性、血压、免疫、炎症反应及凝血机制,共同维护内环境的稳定^[4-7]。脂肪细胞因子的分泌功能可明显受营养状态调节。已有研究显示,内脏脂肪的堆积可导致脂肪细胞功能失调,从而可能在MS及心血管疾病的发生和发展中发挥关键作用。因此以脂肪细胞因子为切入点研究肥胖与MS的关系已成为当前研究的热点。

本研究显示,随着高血压、血脂异常、肥胖和高

血糖等MS组分个数的聚集,血清APN水平表现为逐渐降低,血清LEP及女性中RBP-4水平逐渐增加,且具有统计学意义,男性中RBP-4水平也表现为逐渐增加,但无统计学意义,与既往报道观点一致^[8-11]。研究中也观察到APN、LEP和RBP-4水平有性别差异,其机制尚不完全清楚,有报道认为^[12,13]可能与体脂分布特点和血浆性激素相关。多种研究推测VIS水平可能是MS各组分如肥胖和IR的连接枢纽^[14],但是Kloting和Kloting^[15]对肥胖WOKW鼠(多基因遗传模型)及瘦的对照鼠(DA)进行序列分析发现,VIS基因的相对表达与WOKW鼠的MS无关。这一结论与Fukuhara等^[16]的结果(即VIS的浓度与内脏脂肪量呈正相关)相反。本研究结果显示,VIS只在≥3个MS组分中有贡献,且在MS患者中血清VIS水平呈下降。有学者报道:RES作为一种生物标志物在发挥作用时具有性别差异,且在中心性肥胖、炎症等因素导致的代谢障碍中发挥作用较弱,与IR无明显相关性^[17]。本研究结果提示RES未显示对MS组分积聚有作用。目前对VIS和RES的研究尚存在争议,对MS发病机制的具体作用还有待进一步研究。

本研究结果显示,随着血清LEP和RBP-4水平的增加、APN水平的降低,MS各组分(血脂异常、肥胖、高血糖和高血压)检出率显著增加。MS患病率

表4 以APN四分位值分组的临床和生化特点比较

指标	四分位值分组				趋势检验 P值	OR值 (Q4/Q1)
	Q1	Q2	Q3	Q4		
APN(μg/ml) (四分位切点)	5.2±1.8 (男<6.1,女<11.1)	10.1±1.1 ^d (男6.1~10.6,女11.1~17.2)	14.9±2.1 ^{d,f} (男10.6~15.2,女17.2~25.4)	28.5±10.1 ^{d,f,h} (男>15.2,女>25.4)	0.000	-
HOMA-IR(%) ^a	57.0	35.0	35.6	13.9	0.000	4.1
高血压(%) ^b	27.4	28.9	30.7	32.8	0.828	0.8
血脂异常(%) ^c	56.8	50.8	36.8	28.3	0.000	2.0
超重或肥胖(%) ^d	59.1	56.2	39.5	28.4	0.000	2.1
高血糖(%) ^e	50.5	38.6	30.7	16.8	0.000	3.0
MS(%) ^f	34.7	32.5	24.8	16.5	0.000	2.1

注: ^{b,d,f,h} 同表1

最高组中各脂肪细胞因子及 MS 组分的检出率排序却有所不同。Q4 组(高 LEP 水平)MS 组分(肥胖、胰岛素抵抗、血脂异常、高血糖和高血压)的检出率逐渐下降,与 Q1 组(低 LEP 水平)相比,肥胖与胰岛素抵抗的发病风险显著增加(均 > 50%),瘦素抵抗与胰岛素抵抗和肥胖关系更密切。在 RBP-4 水平高的 Q4 组,MS 组分(血脂异常、高血糖和肥胖)的检出率均 < 50%,MS 发病率达到 50%。Q1 组(APN 水平低)MS 组分(肥胖、胰岛素抵抗、血脂异常和高血糖)的发病风险依次降低,但患病率也均 > 50%,且随血清 APN 水平升高,高血压和其他组分发生相反的变化,结果显示呈正相关,这与既往报道不一致,但还需扩大样本量进一步研究。这些结果提示不同脂肪细胞因子与 MS 各组分发生风险不同,对不同的代谢异常预测价值亦不相同。由于本次为横断面研究,结论可能存在一定偏倚,还有待进一步随访调查证明。

血清 LEP、RBP-4 及 APN 三种脂肪细胞因子可通过各种途径对机体的能量代谢和脂肪代谢起调节作用,均在 MS 的发生发展中可能发挥重要作用,单一检测一种脂肪细胞因子对 MS 诊断的特异性有限,联合检测可提高 MS 早期诊断的特异性,并与 MS 的各组分相互整合以更准确的确定高危人群和个体,以便早期积极采取特异性综合干预措施,从而更有效地预防和减少心脑血管事件的发生。

参 考 文 献

- [1] Hutley L, Prins JB. Fat as endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. *Am J Med Sci*, 2005, 330(6): 2802-2891.
- [2] Susan EW, Laura LG, Mitchell SW. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci*, 2009, 54(9): 1847-1857.
- [3] Song XX. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. *Chin J Diabet*, 2005, 13(3): 175-177. (in Chinese)
宋秀霞. 国际糖尿病联盟代谢综合征的全球共识定义. *中华糖尿病杂志*, 2005, 13(3): 175-177.
- [4] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome — a new world wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*, 2005, 23(5): 469-480.
- [5] Appel SJ, Jones ED, Kennedy-Malone L. Central obesity and the metabolic syndrome: implications for primary care providers. *J Am Acad Nurse Pract*, 2004, 16(8): 335-342.
- [6] Wu J, Wang HW, Wen N, et al. An update on a novel adipokine—visfatin. *Prog Physiol Sci*, 2006, 37(4): 353-355. (in Chinese)
吴静, 王宏伟, 温宁, 等. 新型脂肪因子 visfatin 的生物学意义. *生理进展*, 2006, 37(4): 353-355.
- [7] Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc*, 2001, 60(3): 329-339.
- [8] Kusminski CM, Scherer PE. The road from discovery to clinic: a diponectin as a biomarker of metabolic status. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 86(6): 592-595.
- [9] Qi Q, Yu Z, Ye X, et al. Elevated retinol-binding protein 4 levels are associated with metabolic syndrome in Chinese people. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(12): 4827-4834.
- [10] Choi KM, Yannakoulia M, Park MS, et al. Serum adipocyte fatty acid-binding protein, retinol-binding protein 4, and adiponectin concentrations in relation to the development of the metabolic syndrome in Korean boys: a 3-y prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*, 2011, 93(1): 19-26.
- [11] Primož K, Pamela FP, Martin W. RBP4: a controversial adipokine. *Eur J Endocrinol*, 2011, 165: 703-711.
- [12] Suh JB, Kim SM, Cho GJ, et al. Elevated serum retinol-binding protein 4 is associated with insulin resistance in older women. *Metabolism*, 2010, 59: 118-122.
- [13] Eduardo E, Wifredo R, Jose M, et al. Adipocytokines and insulin resistance. *Diabet Care*, 2009, 32: S362-367.
- [14] Kralisch S, Klein J, Lossner U, et al. Hormonal regulation of the novel adipocytokine visfatin in 3T3-L1 adipocytes. *J Endocrinol*, 2005, 185(3): R1-8.
- [15] Kloting N, Kloting I. Visfatin: gene expression in isolated adipocytes and sequence analysis in WOKW rats compared with lean control rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 332(4): 10702-10721.
- [16] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, 2005, 307(5708): 426-430.
- [17] Li M, Fiset A, Zhao XY, et al. Serum resistin correlates with central obesity but weakly with insulin resistance in Chinese children and adolescents. *Int J Obes*, 2009, 33(4): 424-439.

(收稿日期: 2012-02-10)

(本文编辑: 张林东)