综 述

脂肪因子与代谢综合征关系的研究进展▲

王思超 周新丽
(山东大学附属省立医院内分泌科,山东省内分泌代谢病临床医学中心,
山东省临床医学研究院内分泌代谢研究所,济南市 250021,电子邮箱:15315583419@163.com)

【提要】 多种脂肪因子可通过自分泌/旁分泌的方式影响机体功能,对能量稳态、葡萄糖及脂质代谢、食物摄入、炎症和免疫等生物学功能具有调节作用。脂肪因子的分泌平衡紊乱和功能失调可导致肥胖、糖尿病、非酒精性脂肪肝及动脉粥样硬化等多种代谢性疾病的发生。本文就人新饱食分子蛋白 1、分泌型卷曲相关蛋白 5、成纤维细胞生长因子 21、五聚素 3、视黄醇结合蛋白 4 等脂肪因子与代谢综合征各个组分及相关并发症的关系进行综述,为多种代谢性疾病的诊治提供新的诊疗思路。

【关键词】 脂肪因子;代谢综合征;人新饱食分子蛋白 1;分泌型卷曲相关蛋白 5;成纤维细胞生长因子 21;五聚素 3;视黄醇结合蛋白 4;胰岛素抵抗;肥胖;脂质代谢;心脑血管疾病;综述

【中图分类号】 R 589 【文献标识码】 A 【文章编号】 0253-4304(2019)23-3049-05

DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2019.23.24

代谢综合征(metabolic syndrome,MS)是一组复杂多样的代谢失衡症候群,包括肥胖、高血糖、高血压、高血脂、高尿酸、脂肪肝和胰岛素抵抗(insulin resistance,IR)等,这些代谢紊乱是脂质代谢异常、心脑血管病变以及糖尿病发生发展的病理基础[1]。近年来有研究发现,亚太地区大多数国家有 1/5 以上成年人受到 MS 的影响,且 MS 的发病率呈上升趋势[2]。探讨 MS 的发病机制及新的诊疗思路,有利于降低其发病率和死亡率。脂肪组织特别是内脏脂肪组织可以分泌多种脂肪因子,脂肪因子可通过介导一系列信号转导通路参与调节并维持机体复杂的代谢网络平衡。研究表明,脂肪因子表达或功能异常是 MS 发生的重要原因[3]。本文就脂肪因子与 MS 的关系进行综述。

1 人新饱食分子蛋白 1

人新饱食分子蛋白 1(new satiety molecule protein 1,Nesfatin-1)广泛分布在大脑的各个区域,以及脂肪、肝脏等组织中。研究发现,人 Nesfatin-1 可以下调脂肪形成相关的基因和限速酶(如过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ、胆固醇调节元件结合蛋白 1、乙酰辅酶 A 羧化酶 α、人脂肪酸合酶)的表达,上调与脂肪分解相关基因(如脂肪甘油三酯水解酶)的表达[4],还能够抑制摄食与控制体重,减少皮下和肠系膜脂肪[5];还有研究表明[6],人 Nesfatin-1 上调腺苷酸活化蛋白激酶的磷酸化水平,上调丙二酸单酰辅酶 A 并降低肉毒碱脂酰转移酶I的水平,从而抑制脂肪合成;同时,人 Nesfatin-1 可能通过雷帕霉素靶蛋白信号通路或交感神经通路促进脂肪分解[7]。研究显示,经高脂饮食小鼠的外周静脉持续输注人 Nesfatin-1 后其血浆三酰甘油和胆固醇水平降低,人 Nesfatin-1 可通过磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶依赖机制抑制肝细胞中的脂质积累,减少肝脏脂肪变性和非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease,NAFLD)的患病风险[6]。Oh-I 等[5]研究发现,Nesfatin-1 可以抑制大鼠摄食,从而降低因摄食及能量代谢而引起的肥胖、2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)的发生风险。给予人 Nesfatin-1 治疗不仅可以降低糖尿病小鼠的血糖水平和 IR 指数[8],还可以阻断胰腺细胞中电压门控钾离子通道,促进 L 型钙通道钙内流,增加胰岛素分泌,从而改善血糖的摄取利用[9-10]。人 Nesfatin-1 与糖尿病病情严重程度及病程呈负相关[10],但在起病早期,高血糖刺激时人 Nesfatin-1 可代偿性升高,并通过与胰岛素等相互作用来抑制摄食、减轻体重,调控机体糖脂代谢平衡。人 Nesfatin-1 还对心肌、血压等具有调节作用,如经过中枢注射人 Nesfatin-1 可激活肾上腺皮质激素轴进而升高血压,增加心肌负荷[11]。

▲基金项目:山东省重点研发计划(2017GSF18129)
作者简介:王思超(1992~),男,在读硕士研究生,住院医师,研究方向:内分泌及代谢相关疾病。
通信作者:周新丽(1970~),女,博士,主任医师,研究方向:内分泌及代谢相关疾病,电子邮箱:zhouxinli0301@163.com。

由于人 Nesfatin-1 可抑制摄食、控制体重、调节糖脂代谢,其表达在代谢相关疾病发病早期代偿性增高可发挥保护作用,中后期与病情严重程度和病程呈负相关,因此人 Nesfatin-1 或可成为一种潜在的治疗靶点和疾病生物标志物,但其在心血管方面的作用尚存在争议,今后仍需进一步深入研究探索。

2 分泌型卷曲相关蛋白 5

分泌型卷曲相关蛋白(secreted frizzled related protein,Sfrp)蛋白家族拥有一个富含半胱氨酸的区域,该区域与 Wnt 信号通路卷曲受体蛋白中富含半胱氨酸的结构域具有高度同源性,因此 Sfrp 蛋白家族成员可以与卷曲受体蛋白竞争性结合 Wnt 配体,从而对 Wnt 信号通路发挥负调控作用。Sfrp 5 是 Sfrp 蛋白家族的重要成员之一,主要表达于脂肪细胞,具有抑制炎性细胞浸润及炎性因子释放,改善慢性炎症相关代谢失衡的功能。而 Jun 蛋白氨基末端激酶 1(Jun N-terminal kinase 1,JNK-1)为 Wnt 信号通路下游分子,在炎症中发挥重要作用。Sfrp5 可以通过 Wnt-JNK 信号通路抑制脂肪组织的氧化应激反应,调节相关脂肪因子的分泌,降低 IR,改善糖脂代谢[12]。而 MS 中脂肪组织功能失调时,Wnt-JNK 信号通路过度活化可抑制 Sfrp5 的基因表达,从而增强促炎因子的表达及氧化应激反应[13]。肥胖、脂肪肝、T2DM、冠状动脉粥样硬化等均被认为是低度慢性炎症性疾病,机体抗炎和促炎状态不平衡是疾病发病的重要基础。Carstensen-Kirberg 等[14]研究证实,血清 Sfrp5 水平与 T2DM 和心血管疾病的多种危险因素呈负相关。Xu 等[15]研究显示,Sfrp5 水平与空腹血糖、胰岛素、葡萄糖负荷后 2 h 血糖,以及糖化血红蛋白、IR 指数相关,并随着 MS 组分数量的增加而逐渐降低。Sun 等[16]发现,Sfrp5 可能是阻塞性睡眠呼吸暂停征患者改善 IR 的治疗靶点。另有研究表明,葡萄糖可通过 Sfrp5 /Wnt 信号通路调节胰腺 β 细胞的增殖[17]。Liu 等[18]认为,Sfrp5 可能在脂肪前体细胞增殖、分化和成熟过程中发挥诱导作用,进而减少脂质沉积。还有研究表明,Sfrp5 参与了冠状动脉粥样硬化斑块形成的各阶段,可改善血管内皮功能,影响血管平滑肌细胞增殖、迁移,调节炎症、泡沫细胞的形成及病理性血管增生和钙化等[19]。

因此,Sfrp5 可通过抑制炎性信号通路,降低氧化应激水平,对糖尿病、脂质沉积、冠状动脉粥样硬化等疾病产生积极影响,研究其作用机理并干预相关信号通路,对 MS 及冠脉粥样硬化的预防、诊治具有重要意义。

3 成纤维细胞生长因子 21

成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)21 是一种新型脂肪因子,主要由过氧化物酶体增殖物激活受体和胰岛素/蛋白激酶 1 通路调控分泌,可在肝脏、脂肪、胰腺及肌肉组织中表达,在提高胰岛素敏感性、改善糖脂代谢等方面发挥重要作用[20]。FGF21 分泌后通过血液循环到达靶器官或组织,与 FGF 受体 1c 和人 Klothoβ 蛋白结合形成 FGF21/FGF 受体 1c/人 Klothoβ 蛋白三联复合体[21],进而激活丝裂原活化蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 及过氧化物酶体增殖剂激活受体 γ 等重要的细胞信号通路,增加细胞核内葡萄糖转运体 1 基因的表达和促进脂肪细胞等对血糖的摄取和代谢,抑制下游炎性因子,降低 IR,有效改善血糖、胰岛素、胰高血糖素及三酰甘油水平,同时减轻血脂紊乱,降低 LDL 水平、提高 HDL 水平[22]。

动物实验结果显示,给予外源性 FGF21 处理后,小鼠空腹血糖、胰岛素及三酰甘油水平均显著降低[23],但并不会引起类似于胰岛素过量造成的低血糖[24]。此外,相关研究显示,FGF21 水平与脂肪肝模型小鼠的大多数脂质代谢指标(总胆固醇、三酰甘油、LDC-C)呈正相关,而与 HDL 呈负相关[25]。Shenoy 等[26]研究结果显示,血清 FGF21 水平随肝脏脂肪变性加重而升高,说明血清 FGF21 水平是肝脏脂肪变性的一个代偿性保护因素及独立预测因子。另有动物实验证实,FGF21 水平在高血压、动脉粥样硬化和冠心病的初期代偿性升高,推测其具有抗动脉粥样硬化的作用[27],可能是心血管的保护因子[28]。

综上所述,FGF21 在改善 IR 的同时可降低血糖,有利于机体血脂代谢,且可作为脂代谢紊乱的检测指标。此外,FGF21 还具有保护心血管功能,在冠状动脉病变的发生发展过程中具有抵抗动脉粥样硬化,预防冠脉病变的发生,或阻止冠脉疾病进一步发展恶化的代偿作用,深入研究其作用机理或可为上述疾病的治疗和干预提供帮助。

4 五聚素 3

五聚素 3 是近年发现的一类分泌型脂肪因子,又称血管生成素样蛋白 4 或肿瘤坏死因子刺激基因 14,与 C 反应蛋白同属于正五聚蛋白家族,主要在多种组织和细胞(如脂肪细胞、单核巨噬细胞、血管内

皮细胞、血管平滑肌细胞)中表达。五聚素 3 参与维持葡萄糖稳态和调节脂质代谢,增强胰岛素敏感性,发挥抗炎、保护心血管功能等作用。在接收到特定细胞因子(如白细胞介素 1β、肿瘤坏死因子 α)、Toll 样受体激动剂、微生物基团(如脂多糖、外膜蛋白 A)等炎性信号时,脂肪细胞可产生五聚素 3[29]。与超敏 C 反应蛋白相比,五聚素 3 可以更快反应组织局部的炎症损伤,被认为是能早期反映局部血管炎症及动脉粥样硬化形成的标志物[30]。五聚素 3 的基因转录涉及核转录因子-κB、选择性启动因子 1 和激活蛋白 1,当出现炎症反应时,肿瘤坏死因子 α 和人白细胞介素 1β 水平升高,核转录因子-κB 通路激活进而增加五聚素 3 转录;同时,激活蛋白 1 介导五聚素 3 的基础转录,当炎症发生时,激活蛋白 1 被激活,五聚素 3 转录增加[31]。

研究发现,五聚素 3 浓度与促炎因子、三酰甘油、胰岛素、血糖水平和 IR 指数呈负相关,并随 MS 组分数量的增加而降低[32]。肥胖会导致血浆五聚素 3 的浓度下降,循环中的五聚素 3 浓度与多种肥胖指标(如体质指数、腰围、臀围及内脏脂肪量)呈负相关[33]。此外,研究证明循环中的五聚素 3 水平增加与 NAFLD 患者内皮功能障碍密切相关,对病情诊断具有重要意义[34]。Miyaki 等[35]研究表明,糖尿病肥胖大鼠循环中的五聚素 3 浓度、五聚素 3 mRNA 表达量降低与葡萄糖转运蛋白在骨骼肌中的表达降低有关,提示五聚素 3 可能有助于促进葡萄糖的摄取和利用。Lee 等[36]发现,循环中的五聚素 3 水平除与 MS、超重和肥胖、血脂异常参数呈负相关外,还具有心脏保护作用。

由上可知,五聚素 3 是局部炎症反应的标志物,与机体代谢紧密相关,可促进葡萄糖摄取和利用,降低 IR,维持代谢稳态,并可能通过调节心血管系统的免疫平衡保护心血管,进一步探究其作用机制,可为 MS 的治疗提供新的切入点。

5 视黄醇结合蛋白 4(RBP4)

视黄醇结合蛋白 4(retinol binding protein 4,RBP4)是一种较受关注的新型脂肪因子,主要由肝脏和脂肪组织分泌。研究表明,RBP4 与肥胖、IR、T2DM 及心血管动脉粥样硬化的发病密切相关,肥胖、糖耐量受损及 T2DM 患者血清中 RBP4 水平升高[37]。胰岛素受体底物(insulin receptors substrate,IRS)是胰岛素信号传导过程中极为关键的媒介,包括 IRS-1 及 IRS-2,IRS 减少或磷酸化异常均与 IR 相关。有研究表明,RBP4 可通过 IRS1- Ras 蛋白 - 丝裂原活化蛋白激酶信号传导通路,抑制 IRS-1 酪氨酸磷酸化,降低磷脂酰肌醇 3 激酶的活性,从而影响葡萄糖转运蛋白 4 介导的葡萄糖转运,并抑制胰岛素的刺激作用,进而参与了 T2DM 的 IR[38]。另外,RBP4 表达升高可激活还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶和核转录因子-κB,诱导内皮细胞发生炎症反应,增加氧化应激反应和炎性因子,从而升高 IR 等代谢相关疾病的发病风险[39]。

相关研究证实,糖耐量减低者、T2DM 患者、非肥胖非 T2DM 但有糖尿病家族史者的血浆 RBP4 水平与 IR 呈正相关,与 HDL 呈负相关;在肥胖伴 NAFLD 患者中,血清 RBP4 水平与腰臀比和内脏脂肪面积相关,推测 RBP4 为中心性肥胖的独立危险因子,可通过各种复杂途径参与腹型肥胖患者 NAFLD 的发生与发展[40]。研究显示,高脂饲养的肥胖大鼠行减重手术后其 RBP4 血清水平下降,血清 RBP4 水平与 MS 的严重程度呈正相关[41]。此外,血清 RBP4 水平升高是心血管疾病发生的重要危险因素之一,可促进心肌细胞炎症损伤,并参与心力衰竭的发展[42],早期检测和控制血清 RBP4 水平有助于冠心病的预防及诊疗[43]。

总之,RBP4 可通过干扰胰岛素信号通路,诱导炎症反应,参与 IR、腹型肥胖、NAFLD、冠状动脉粥样硬化的发生发展,虽然其致病的分子机制尚未被阐明,但动态监测 RBP4 水平有利于 MS 及相关疾病的预防和诊治。

综上所述,人 Nesfatin-1、Sfrp5、FGF21、五聚素 3、RBP4 等脂肪因子与代谢状态、MS 各组分密切相关,但由于脂肪因子本身具有多样性、调控网络复杂的特点,且其作用于不同靶细胞时具有异质性,因此脂肪因子与 MS 各组分的相互作用机制较为复杂,今后需进一步研究探索。

参 考 文 献

[1] Mendrick DL,Diehl AM,Topor LS,et al. Metabolic syndrome and associated diseases:from the bench to the clinic[J]. Toxicol Sci,2018,162(1):36 - 42.

[2] Ranasinghe P,Mathangasinghe Y,Jayawardena R,et al. Prevalence and trends of metabolic syndrome among adults in the asia-pacific region: a systematic review[J]. BMC Public Health,2017,17(1):101.

[3] Chung HS,Choi KM. Adipokines and myokines: a pivotal role in metabolic and cardiovascular disorders[J]. Curr Med Chem,2018,25(20):2 401 - 2 415.

[4] Wang Y, Li Z, Zhang X, et al. Nesfatin-1 promotes brown adipocyte phenotype[J]. Sci Rep, 2016, 6: 34 747.

[5] Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus [J]. Nature, 2006, 443(7 112): 709 – 712.

[6] Yin Y, Li Z, Gao L, et al. AMPK-dependent modulation of hepatic lipid metabolism by nesfatin-1[J]. Mol Cell Endocrinol, 2015, 417: 20 – 26.

[7] Yosten GL, Samson WK. Nesfatin-1 exerts cardiovascular actions in brain: possible interaction with the central melanocortin system[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2009, 297(2): R330 – R336.

[8] Dong J, Xu H, Xu H, et al. Nesfatin-1 stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase in STZ-induced type 2 diabetic mice[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e83397.

[9] Maejima Y, Horita S, Kobayashi D, et al. Nesfatin-1 inhibits voltage gated K^+ channels in pancreatic beta cells [J]. Peptides, 2017, 95: 10 – 15.

[10] Chen K, Zhuo T, Wang J, et al. Saxagliptin upregulates nesfatin-1 secretion and ameliorates insulin resistance and metabolic profiles in type 2 diabetes mellitus[J]. Metab Syndr Relat Disord, 2018, 16(7): 336 – 341.

[11] Sahin FK, Sahin SB, Ural UM, et al. Nesfatin-1 and vitamin D levels may be associated with systolic and diastolic blood pressure values and hearth rate in polycystic ovary syndrome[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2015, 15(3): 57 – 63.

[12] Jaikanth C, Gurumurthy P, Indhumathi T, et al. Emergence of SFRP5 as a pleiotropic adipocytokine and its association with Wnt signaling pathways [J]. Minerva Endocrinol, 2017, 42(3): 280 – 289.

[13] Carstensen M, Wiza C, Röhrig K, et al. Effect of Sfrp5 on cytokine release and insulin action in primary human adipocytes and skeletal muscle cells [J]. PLoS One, 2014, 9(1): e85906.

[14] Carstensen-Kirberg M, Kannenberg JM, Huth C, et al. Inverse associations between serum levels of secreted frizzled-related protein-5 (SFRP5) and multiple cardiometabolic risk factors: KORA F4 study [J]. Cardiovasc Diabetol, 2017, 16(1): 109.

[15] Xu Q, Wang H, Li Y, et al. Plasma Sfrp5 levels correlate with determinants of the metabolic syndrome in Chinese adults[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2017, 33(6): e2896.

[16] Sun S, Zhai H, Zhu M, et al. Insulin resistance is associated with Sfrp5 in obstructive sleep apnea[J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2019, 85(6): 739 – 745.

[17] Guan B, Li W, Li F, et al. Sfrp5 mediates glucose-induced proliferation in rat pancreatic β-cells [J]. J Endocrinol, 2016, 229(2): 73 – 83.

[18] Liu LB, Chen XD, Zhou XY, et al. The Wnt antagonist and secreted frizzled-related protein 5: implications on lipid metabolism, inflammation, and type 2 diabetes mellitus [J]. Biosci Rep, 2018, 38(4): BSR20180011.

[19] Cho YK, Kang YM, Lee SE, et al. Effect of SFRP5 (secreted frizzled-related protein 5) on the WNT5A (wingless-type family member 5a)-induced endothelial dysfunction and its relevance with arterial stiffness in human subjects[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38(6): 1 358 – 1 367.

[20] Fisher FM, Maratos-Flier E. Understanding the physiology of FGF21[J]. Annu Rev Physiol, 2016, 78: 223 – 241.

[21] Lin X, Liu YB, Hu H. Metabolic role of fibroblast growth factor 21 in liver, adipose and nervous system tissues[J]. Biomed Rep, 2017, 6(5): 495 – 502.

[22] Montagner A, Polizzi A, Fouché E, et al. Liver PPARα is crucial for whole-body fatty acid homeostasis and is protective against NAFLD[J]. Gut, 2016, 65(7): 1 202 – 1 214.

[23] Kim SH, Kim KH, Kim HK, et al. Fibroblast growth factor 21 participates in adaptation to endoplasmic reticulum stress and attenuates obesity-induced hepatic metabolic stress[J]. Diabetologia, 2015, 58(4): 809 – 818.

[24] Sawicki KT, Chang HC, Shapiro JS, et al. Hepatic tristetraprolin promotes insulin resistance through RNA destabilization of FGF21[J]. JCI Insight, 2018, 3(13): e95948.

[25] Li H, Wu G, Fang Q, et al. Fibroblast growth factor 21 increases insulin sensitivity through specific expansion of subcutaneous fat[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 272.

[26] Shenoy VK, Beaver KM, Fisher FM, et al. Elevated serum fibroblast growth factor 21 in humans with acute pancreatitis[J]. PLoS One, 2016, 11(11): e0164351.

[27] Jin L, Lin Z, Xu A. Fibroblast growth factor 21 protects against atherosclerosis via fine-tuning the multiorgan crosstalk[J]. Diabetes Metab J, 2016, 40(1): 22 – 31.

[28] Kokkinos J, Tang S, Rye KA, et al. The role of fibroblast growth factor 21 in atherosclerosis [J]. Atherosclerosis, 2017, 257: 259 – 265.

[29] Bottazzi B, Garlanda C, Cotena A, et al. The long pentraxin PTX3 as a prototypic humoral pattern recognition receptor: interplay with cellular innate immunity[J]. Immunol Rev, 2009, 227(1): 9 – 18.

[30] Selvin E, Coresh J, Golden SH, et al. Glycemic control, atherosclerosis, and risk factors for cardiovascular disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities study[J]. Diabetes Care, 2005, 28(8): 1 965 – 1 973.

[31] Basile A, Sica A, d'Aniello E, et al. Characterization of the promoter for the human long pentraxin PTX3. Role of NF-κB in tumor necrosis factor-α and interleukin-1β regulation [J]. J Biol Chem, 1997, 272(13): 8 172 – 8 178.

(下转第 3057 页)

Menopause,2013,20(9):888 – 902.
[33] Lin X,Du J,Du Y,et al. Effects of dehydroepiandrosterone supplementation on mice with diminished ovarian reserve [J]. Gynecol Endocrinol,2018,34(4):357 – 359.
[34] Mahmoud YI,Mahmoud AA,Abo-Zeid FS,et al. Effects of dehydroepiandrosterone on the ovarian reserve and pregnancy outcomes in perimenopausal rats(DHEA and fertility in perimenopausal rats)[J]. Life Sci,2018,199:131 – 138.

(收稿日期:2019 – 07 – 15 修回日期:2019 – 10 – 10)

(上接第 3052 页)

[32] Slusher AL,Huang CJ. Association of pentraxin 3 with insulin resistance and glucose response following maximal aerobic exercise in obese and normal-mass individuals[J]. Can J Physiol Pharmacol,2016,94(7):734 – 738.
[33] Witasp A,Carrero JJ,Michaëlsson K,et al. Inflammatory biomarker pentraxin 3 (PTX3) in relation to obesity,body fat depots and weight loss[J]. Obesity (Silver Spring),2014,22(5):1 373 – 1 379.
[34] Gurel H,Genc H,Celebi G,et al. Plasma pentraxin-3 is associated with endothelial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2016,20(20):4 305 – 4 312.
[35] Miyaki A,Choi Y,Maeda S. Pentraxin 3 production in the adipose tissue and the skeletal muscle in diabetic-obese mice[J]. Am J Med Sci,2014,347(3):228 – 233.
[36] Lee R,Ahn HR,Shin MH,et al. Association of plasma pentraxin-3 level with lipid levels and cardiovascular risk factors in people with no history of lipid-lowering medication: the Dong-gu study[J]. J Atheroscler Thromb,2019,26(8):738 – 745.
[37] Baran A,Swiderska M,Flisiak I. The effect of topical treatment and psoriasis severity on serum retinol-binding protein-4 levels[J]. J Dermatolog Treat,2016,27(2):114 – 119.
[38] Huang CN,Wang CJ,Lee YJ,et al. Active subfractions of Abelmoschus esculentus substantially prevent free fatty acid-induced β cell apoptosis via inhibiting dipeptidyl peptidase-4[J]. PLoS One,2017,12(7):e0180285.
[39] Farjo KM,Farjo RA,Halsey S,et al. Retinol-binding protein 4 induces inflammation in human endothelial cells by an NADPH oxidase- and nuclear factor kappa B-dependent and retinol-independent mechanism[J]. Mol Cell Biol,2012,32(24):5 103 – 5 115.
[40] Chang X,Yan H,Bian H,et al. Serum retinol binding protein 4 is associated with visceral fat in human with nonalcoholic fatty liver disease without known diabetes:a cross-sectional study[J]. Lipids Health Dis,2015,14:28.
[41] Stygar D,Pigłowski W,Chełmecka E,et al. Changes in liver gene expression and plasma concentration of Rbp4,fetuin-A,and Fgf21 in Sprague-Dawley rats subjected to different dietary interventions and bariatric surgery[J]. Biomed Res Int,2018,2018:1 – 11.
[42] Majerczyk M,Choręza P,Mizia-Stec K,et al. Plasma level of retinol-binding protein 4,N-terminal proBNP and renal function in older patients hospitalized for heart failure[J]. Cardiorenal Med,2018,8(3):237 – 248.
[43] Dong H,Li X,Tang Y. Serum retinol-binding protein-4 level is a high risk factor for coronary heart disease in Chinese[J]. Clin Lab,2015,61(11):1 675 – 1 678.

(收稿日期:2019 – 08 – 26 修回日期:2019 – 11 – 25)

● 关于论文写作中的作者署名

《中华人民共和国著作权法》公布以来,已得到社会各界的广泛重视,作为医学科技期刊必须不折不扣地执行这部法律。但本刊在编辑、校对过程中,经常遇到作者要求更换姓名或调换排序的情况。编辑部认为作者署名是非常严肃的事情,为此将本刊对作者署名的有关要求重申如下。

1. 署名的意义:(1)标明论文的责任人,文责自负。(2)医学论文是医学科技成果的总结和记录,是作者辛勤劳动的成果和创造智慧的结晶,也是作者对医学事业做出的贡献,并以此获得社会的尊重和承认的客观指标,是应得的荣誉,也是论文版权归作者的一个声明。(3)作者署名便于编辑、读者与作者联系,沟通信息,互相探讨,共同提高。作者姓名在文题下按序排列,排序应在投稿时确定,在编排过程中不应再做更改。

2. 作者应具备下列条件:(1)参与选题和设计,或参与资料的分析和解释者。(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容者。(3)能对编辑部的修改意见进行核对和修改,在学术界进行答辩,并最终同意该文发表者。以上 3 条均需具备。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。其他对该研究有贡献者应列入致谢部分。在每篇文章的作者中需要确定 1 位能对该文全面负责的通信作者。通信作者应在投稿时确定,如在来稿中未特殊标明,则视第一作者为通信作者。第一作者与通信作者不是同一人时,在论文首页脚注通信作者姓名、单位及邮政编码。通信作者只列 1 位,由投稿者决定。