

2 型糖尿病患者短期胰岛素强化治疗前后血清 nesfatin - 1 水平的变化

高辽梅 张 勇 王 东 侯艳丽 刘昱青 纪 锴 季 虹 荣海钦

摘 要 **目的** 观察 2 型糖尿病患者短期胰岛素强化治疗前后血清 nesfatin - 1 水平的变化,分析血清 nesfatin - 1 水平与血糖、血脂及糖尿病相关肥胖的关系。**方法** 60 例(年龄 40 ~ 60 岁、病程 ≤ 5 年)血糖控制不佳($HbA1c \geq 7\%$)的 2 型糖尿病患者按体重指数(BMI)分为糖尿病体重正常组(T2DM - NW 组,30 例, $BMI < 24 kg/m^2$)和糖尿病肥胖组(T2DM - OB 组,30 例, $BMI \geq 28 kg/m^2$),进行为期 2 周的胰岛素强化降糖治疗。比较两组之间及治疗前后空腹血糖(FPG)、餐后 2h 血糖(2hPG)、糖化血红蛋白($HbA1c$)、血脂、稳态模型评估的胰岛 β 细胞功能指数($HOMA - \beta$)和胰岛素抵抗指数($HOMA - IR$)、血清 nesfatin - 1 水平的变化及相互关系。**结果** 胰岛素强化治疗前 T2DM - NW 组血清 nesfatin - 1 水平显著高于 T2DM - OB 组($P < 0.05$);胰岛素强化治疗后,两组 FPG、2hPG、 $HbA1c$ 、TG、TC、LDL - C、 $HOMA - IR$ 、血清 nesfatin - 1 水平较治疗前均显著降低($P < 0.05$),体重、BMI、FIN、 $HOMA - \beta$ 较治疗前均升高($P < 0.05$);Spearman 相关分析显示血清 nesfatin - 1 水平与 FPG、2hPG 呈正相关(r 值分别为 0.295、0.257, P 均 < 0.05),而与体重、BMI、TG、TC 呈显著负相关(r 值分别为 -0.641、-0.770、-0.507、-0.543, P 均 < 0.05);多元线性回归分析显示 BMI 为血清 nesfatin - 1 水平的独立影响因素($P < 0.01$)。**结论** 胰岛素强化治疗能显著降低 2 型糖尿病患者血清 nesfatin - 1 水平,摄食抑制脂肪因子 nesfatin - 1 与血糖、血脂、糖尿病相关性肥胖有密切关联。

关键词 糖尿病 2 型 肥胖 Nesfatin - 1 胰岛素强化治疗

中图分类号 R587

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.05.031

Changes of Serum Nesfatin - 1 Level in Type 2 Diabetic Patients by Short - term Intensive Insulin Treatment Gao Liaomei, Zhang Yong, Wang Dong, et al. School of Medicine and Life Science, University of Jinan Shandong Academy of Medical Sciences, Shandong 250062, China

Abstract **Objective** To explore the changes of the serum nesfatin - 1 level of type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients by short - term intensive insulin treatment, and analyze its relationship with blood glucose, blood lipid, obesity related T2DM. **Methods** According to the BMI, 60 T2DM patients (aged 40 - 60 years old, diagnosed ≤ 5 years) with blood glucose uncontrolled ($HbA1c \geq 7\%$), were divided into two groups: T2DM with normal body weight (T2DM - NW group, $n = 30$, $BMI < 24 kg/m^2$) and T2DM with obesity (T2DM - OB group, $n = 30$, $BMI \geq 28 kg/m^2$). All subjects accepted two - week intensive insulin therapy. The change and relationship of fasting blood glucose (FPG), 2 - hour postprandial blood glucose (2hPG), $HbA1c$, triglyceride (TG), total cholesterol (TC), homa beta cell function index ($HOMA - \beta$), insulin resistance index ($HOMA - IR$) and the serum nesfatin - 1 before and after treatment between two groups were Compared and analyzed. **Results** The results showed that the serum nesfatin - 1 level in T2DM - NW group was significantly higher than that in T2DM - OB group ($P < 0.05$) pre - treatment. After treatment, the FPG, 2hPG, $HbA1c$, TC, TG, LDL - C, $HOMA - IR$ and serum nesfatin - 1 levels of both two groups were decreased dramatically, but body weight, BMI, FIN, $HOMA - \beta$ were increased ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the level of serum nesfatin - 1 was positively correlated with FPG, 2hPG (r value were 0.295, 0.257, $P < 0.05$), while negatively correlated with body weight, BMI, TG, TC (r value were -0.641, -0.770, -0.507, -0.543, $P < 0.05$); Multiple stepwise linear regression analysis showed that BMI was independently associated with serum nesfatin - 1 level ($P < 0.01$). **Conclusion** The serum nesfatin - 1 level can be decreased significantly by short - term intensive insulin treatment. These results suggest that nesfatin - 1 may have closely relationship with blood glucose, blood lipid, obesity related T2DM.

Key words Type 2 diabetes mellitus; Obesity; Nesfatin - 1; Intensive insulin therapy

随着我国城市化进程带来的生活方式改变,糖尿

病发生率急速增长,根据 Yang 等^[1]最新研究调查,我国 20 岁以上的成年人约有 9.7% 为糖尿病患者,有 15.5% 为糖尿病前期患者。我国主要以 2 型糖尿病为主。目前糖尿病已成为危害公众健康的重要杀手之一。因此寻找糖尿病和发病机制和防治方法已成为迫在眉睫的任务。

作者单位:250062 济南大学 - 山东省医学科学院医学与生命科学学院(高辽梅、刘昱青、纪锴);250062 济南,山东省内分泌与代谢病研究所(张勇、王东、侯艳丽、季虹、荣海钦)

通讯作者:荣海钦,电子邮箱:13864128999@139.com

nesfatin-1 是 2006 年日本学者 Oh 等^[2]发现的一种脂肪因子,由于其具有摄食抑制作用被广泛的关注。目前,nesfatin-1 抑制摄食的作用机制尚未完全阐明,但近年来多项研究表明 nesfatin-1 广泛存在于下丘脑和脑中众多参与摄食调节的核团,同时大量存在于外周消化系统,与糖代谢具有明显的相关性,并与多种疾病如肥胖、胰岛素抵抗、睡眠与情绪、心肌梗死、肿瘤、妊娠剧吐等相关^[3-9]。本研究探讨其在糖尿病中与血糖、血脂、糖尿病相关肥胖等相关因素中的关系。

对象与方法

1. 对象:本实验经山东省医学科学院伦理委员会批准,于 2013 年 6~9 月选择来笔者医院住院治疗的符合 1999 年 WHO2 型糖尿病诊断标准的患者 60 例(男性 30 例,女性 30 例),平均年龄 51.4 ± 5.2 岁,病程 3.8 ± 1.1 年。(1)纳入标准:①年龄 40~60 周岁;②病程 ≤ 5 年;③从未使用过胰岛素治疗;④糖化血红蛋白 $\geq 7\%$ 。(2)排除标准:①糖尿病酮症酸中毒;②有心脑血管事件既往史;③肝、肾功能异常者;④其他内分泌疾病者。以上参与者均知情并自愿参加本次临床试验,并签署知情同意书。

2. 方法:(1)根据中国国家卫生和计划生育委员会(原卫生部)体重指数届值标准,按体重指数(BMI)将 60 例 2 型糖尿病患者分为糖尿病体重正常组(T2DM-NW 组,30 例,BMI $< 24\text{kg/m}^2$)和糖尿病肥胖组(T2DM-OB 组,30 例,BMI $\geq 28\text{kg/m}^2$),进行为期 2 周的胰岛素强化治疗,采用每日多次胰岛素注射(MDI):3 餐前用短效胰岛素生物合成人胰岛素(诺和灵 R),睡前用中效胰岛素精蛋白生物合成人胰岛素(诺和灵 N)。同时给予统一 2 型糖尿病营养饮食管理。(2)治疗前:①测定人体参数,受试者由专人负责测定体重、血压、体重指数 BMI=体重(kg)/身高(m^2)等;②生化指标的检测:患者禁食 10h 采集空腹静脉血。静脉血分成两份,一份立即测定血糖、血脂、空腹胰岛素和糖化血红蛋白等,另一份离心分离出血清后及时冻存于 -80°C 冰箱,用于血清 nesfatin-1 水平

测定。受试对象血糖均偏高,安全起见行 100g 馒头餐试验+胰岛素释放试验用于计算稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和胰岛 β 细胞分泌指数(HOMA- β)。治疗标准以 3~5 天达目标血糖(空腹血糖 $5 \sim 8\text{mmol/L}$,餐后 2h 血糖 $8 \sim 10\text{mmol/L}$)为符合继续试验对象,剔除未在 3~5 天达到目标血糖者。考虑糖化血红蛋白能更好地反应患者的平均血糖水平,故从实验的角度出发,同时征得患者同意,治疗后再次测定糖化血红蛋白。2 周治疗结束后再次采集禁食 8~10h 空腹静脉血,分成两份,一份立即测定血糖、血脂和糖化血红蛋白等。另一份离心分离出血清后及时冻存于 -80°C 冰箱,用于血清 nesfatin-1 水平测定。停用胰岛素治疗,隔日再次行 100g 馒头餐试验+胰岛素释放试验。分别计算治疗前后稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=FPG $\times$ FIN/22.5,稳态模型评估的胰岛 β 细胞分泌指数(HOMA- β)=20 $\times$ FIN/(FPG-3.5)。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法测定血清 nesfatin-1 水平,试剂盒购美国 Phoenix Pharmaceuticals 有限公司。

3. 统计学方法:数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前后比较采用配对样本 t 检验,各指标间关系采用直线相关分析及多元线性回归分析。所有统计数据由 SPSS 17.0 软件处理完成,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 治疗前两组间各项临床、实验指标比较:两组例数相同,性别、年龄、病程、FPG、2hPG、HbA1c、FIN、HOMA- β 、HOMA-IR 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),体重、BMI、TG、TC、HDL-C、血清 nesfatin-1 水平两组比较差异有统计学意义,T2DM-OB 组体重、BMI、TC、TG 高于 T2DM-NW 组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),T2DM-NW 组 HDL-C、血清 nesfatin-1 水平高于 T2DM-OB 组,差异具有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。

表 1 治疗前两组间临床与实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n(男/女)	年龄(岁)	病程(年)	体重(kg)	BMI(kg/m^2)	FPG(mmol/L)	2hPG(mmol/L)	HbA1c(%)
T2DM-NW 组	30(14/16)	51.30 ± 5.45	3.62 ± 1.24	62.41 ± 7.77	22.02 ± 1.29	10.61 ± 2.87	18.57 ± 3.92	9.68 ± 1.51
T2DM-OB 组	30(16/14)	51.43 ± 4.99	3.92 ± 1.12	85.80 ± 11.64	29.78 ± 1.69	10.06 ± 2.08	17.49 ± 3.12	9.34 ± 1.00
t	-0.099	0.509	-1.004	-9.144	-19.920	0.859	1.175	1.006
P	0.613	0.922	0.319	0.000	0.000	0.394	0.245	0.319
组别	TG	TC	HDL-C	LDL-C	FIN	HOMA- β	HOMA-IR	nesfatin-1
	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mU/L)			(ng/ml)
T2DM-NW 组	1.23 ± 0.56	4.36 ± 0.45	1.29 ± 0.27	2.85 ± 0.41	4.42 ± 0.85	14.55 ± 6.62	2.04 ± 0.55	2.93 ± 0.58
T2DM-OB 组	2.53 ± 0.83	5.40 ± 0.80	1.09 ± 0.24	3.06 ± 0.71	4.71 ± 1.54	16.43 ± 8.92	2.06 ± 0.74	1.25 ± 0.45
t	-7.047	-6.143	2.868	-1.366	-0.897	-0.928	-0.089	12.380
P	0.000	0.000	0.006	0.177	0.374	0.357	0.929	0.000

BMI. 体重指数;FPG. 空腹血糖;2hPG. 餐后 2h 血糖;HbA1c. 糖化血红蛋白;TG. 甘油三酯;TC. 总胆固醇;HDL-C. 高密度脂蛋白;LDL-C. 低密度脂蛋白;FIN. 空腹胰岛素;HOMA- β . 稳态模型胰岛 β 细胞功能指数;HOMA-IR. 稳态模型胰岛素抵抗指数

2. 治疗前后临床、生化指标、血清 nesfatin - 1 水平比较: 两组治疗后 FPG、2hPG、HbA1c、TC、TG、LDL - C、HOMA - IR、血清 nesfatin - 1 水平较治疗前

均显著降低 ($P < 0.05$), 体重、BMI、FIN、HOMA - β 较治疗前均升高 ($P < 0.05$), T2DM - OB 组 HDL - C 较治疗前升高 ($P < 0.05$, 表 2)。

表 2 治疗前后临床、生化指标、血清 nesfatin - 1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

参数	T2DM - NW 组				T2DM - OB 组			
	治疗前	治疗后	<i>P</i>	<i>t</i>	治疗前	治疗后	<i>P</i>	<i>t</i>
体重 (kg)	62.41 $\pm$ 7.77	63.08 $\pm$ 7.75	0.000	-6.378	85.8 $\pm$ 11.64	86.3 $\pm$ 11.48	0.000	-5.628
BMI (kg/m ²)	22.02 $\pm$ 1.29	22.26 $\pm$ 1.29	0.000	-6.314	29.78 $\pm$ 1.69	29.99 $\pm$ 1.67	0.000	-5.713
FPG (mmol/L)	10.61 $\pm$ 2.87	6.75 $\pm$ 0.71	0.000	7.846	10.06 $\pm$ 2.08	6.40 $\pm$ 0.77	0.000	11.382
2hPG (mmol/L)	18.57 $\pm$ 3.92	9.76 $\pm$ 0.89	0.000	12.241	17.49 $\pm$ 3.12	9.35 $\pm$ 0.90	0.000	13.518
HbA1c (%)	9.68 $\pm$ 1.51	8.13 $\pm$ 1.19	0.000	6.702	9.34 $\pm$ 1.00	8.04 $\pm$ 0.97	0.000	11.268
TG (mmol/L)	1.23 $\pm$ 0.56	0.99 $\pm$ 0.29	0.025	2.363	2.53 $\pm$ 0.83	1.67 $\pm$ 0.49	0.000	5.343
TC (mmol/L)	4.36 $\pm$ 0.45	3.65 $\pm$ 0.52	0.000	6.342	5.40 $\pm$ 0.80	4.43 $\pm$ 0.74	0.000	5.473
HDL - C (mmol/L)	1.29 $\pm$ 0.27	1.26 $\pm$ 0.28	0.475	0.723	1.09 $\pm$ 0.24	1.16 $\pm$ 0.17	0.003	-3.211
LDL - C (mmol/L)	2.85 $\pm$ 0.41	2.34 $\pm$ 0.29	0.000	6.182	3.06 $\pm$ 0.70	2.56 $\pm$ 0.54	0.001	3.662
FIN (mU/L)	4.42 $\pm$ 0.85	5.99 $\pm$ 0.83	0.000	-13.56	4.17 $\pm$ 1.54	6.30 $\pm$ 1.49	0.000	-13.358
HOMA - β	14.55 $\pm$ 6.62	39.2 $\pm$ 13.54	0.000	-13.028	16.43 $\pm$ 8.92	47.4 $\pm$ 20.96	0.000	-11.191
HOMA - IR	2.04 $\pm$ 0.55	1.78 $\pm$ 0.23	0.002	3.324	2.06 $\pm$ 0.74	1.78 $\pm$ 0.43	0.001	3.897
nesfatin - 1 (ng/ml)	2.93 $\pm$ 0.58	1.57 $\pm$ 0.44	0.000	15.134	1.25 $\pm$ 0.45	0.95 $\pm$ 0.36	0.000	6.710

BMI. 体重指数; FPG. 空腹血糖; 2hPG. 餐后 2h 血糖; HbA1c. 糖化血红蛋白; TG. 甘油三酯; TC. 总胆固醇; HDL - C. 高密度脂蛋白; LDL - C. 低密度脂蛋白; FIN. 空腹胰岛素; HOMA - β . 稳态模型胰岛 β 细胞功能指数; HOMA - IR. 稳态模型胰岛素抵抗指数

3. 治疗前血清 nesfatin - 1 水平与其他实验指标的相关性与多元回归分析: 采用 Spearman 相关分析血清 nesfatin - 1 水平与其他实验指标的相关性, 结果显示血清 nesfatin - 1 水平与 FPG、2hPG 呈正相关 (r 值分别为 0.295、0.0257, P 均 < 0.05), 而与体重、BMI、TG、TC 呈显著负相关 (r 值分别为 -0.641、-0.770、-0.507、-0.543, P 均 < 0.05), 与性别、年龄、病程、HbA1c、HDL - C、LDL - C、FIN、HOMA - IR、HOMA - β 均无明显相关性。进一步以血清 nesfatin - 1 水平为因变量进行多元逐步回归分析, 自变量包括性别、年龄、病程、体重、BMI、FPG、2hPG、HbA1c、TG、TC、HDL - C、LDL - C、HOMA - IR、HOMA - β , 结果分析显示只有 BMI 为血清 nesfatin - 1 水平的独立影响因素 ($P < 0.01$)。

讨 论

T2DM 患者合并的血脂异常、肥胖成为加快其心脑血管事件发生发展不容忽视的因素, 因此寻找其发病的主要机制尤为重要。Nesfatin - 1 是 2006 年发现的一种新型摄食抑制因子, 它是由核组蛋白 2 (nucleobindin - 1, NUCB2) 被激素原转化酶 (pro - hormone - convertases, PC) 1/3 剪接后产生, 中间片段 M30 是其发挥抑食作用的关键区域^[10]。其在中枢及外周组织均有广泛表达^[11,12]。目前已有很多动物及临床研究报道 nesfatin - 1 与血糖、胰岛素抵抗、高脂饮食、运动、体重、BMI 等均有密切关系^[13,14]。

本实验希望能通过进一步的研究, 来探讨 nesfatin - 1 在 T2DM 合并血脂异常、肥胖患者中的作用。此次实验共观察 30 例体重正常与 30 例肥胖的 T2DM 患者通过短期胰岛素强化治疗前后血清 nesfatin - 1 水平的变化, 发现胰岛素强化治疗能显著降低 T2DM 患者血清 nesfatin - 1 水平。通过短期胰岛素强化治疗, 解除高糖毒性, 改善胰岛 β 细胞功能, 改善 IR, 血清 nesfatin - 1 水平亦得到显著降低, 提示血清 nesfatin - 1 水平可能与糖代谢、胰岛 β 细胞功能、IR 的改善有关。同时也提示 nesfatin - 1 水平在早期 T2DM 可能存在代偿性地升高。也有文献报道, T2DM 患者血清 nesfatin - 1 水平显著高于健康者, 可能是 T2DM 早期伴随高胰岛素共同释放入血造成的, 并分析 nesfatin - 1 可能是机体在 T2DM 初期的一种代偿性保护作用分子, 通过胰岛素、胰高血糖素等激素的互相作用, 抑制摄食、减轻体质量等方式调控机体糖脂代谢紊乱, 可能参与改善胰岛素抵抗 (IR) 的发生、发展^[15]。

本实验结果还显示血清 nesfatin - 1 水平与 TG、TC、BMI 呈显著负相关, 而与 FPG、2hPG 呈正相关, 且 BMI 为血清 nesfatin - 1 水平的独立影响因素 ($P < 0.01$)。Zhang 等^[16]的研究对 220 例志愿者校正了 BMI 差异之后, 糖耐量异常患者及新诊断的 2 型糖尿病患者血清 nesfatin - 1 水平显著高于正常对照组, 血

清 nesfatin-1 水平与空腹血糖值、HOMA-IR 值呈明显正相关,与本实验结果有相符之处,不同之处本实验还发现 nesfatin-1 与存在 TG、TC 负相关,且 BMI 为血清 nesfatin-1 水平的独立影响因素,进一步说明 nesfatin-1 可能参与糖尿病血糖、血脂代谢障碍以及糖尿病相关肥胖的发生、发展。本实验还发现 T2DM-OB 组血清 nesfatin-1 水平显著低于 T2DM-NW 组 ($P < 0.05$)。有研究报道,nesfatin-1 水平在肥胖的 T2DM 患者中显著降低,进一步说明 nesfatin-1 与肥胖有密切关联,可能参与糖尿病相关肥胖的发生、发展^[17-19]。通过胰岛素强化治疗后两组的血清 nesfatin-1 水平均有下降,而体重均有增加,体重的增加归因于胰岛素的不良反应还是与 nesfatin-1 的水平降低有关,或者二者相互作用所致,值得进一步探讨。

此外,经过分组观察 T2DM 患者短期临床干预后各临床、实验室指标及血清 nesfatin-1 水平的变化的研究,发现血清 nesfatin-1 水平在早期 T2DM 合并肥胖者中明显低于 T2DM 体重正常者。以及通过胰岛素短期强化治疗随着血糖、血脂、胰岛素功能、胰岛素抵抗、体重的变化血清 nesfatin-1 相应水平的变化,进而证实 nesfatin-1 与 T2DM 患者血糖、血脂、糖尿病相关肥胖中的关联性。由于此次实验主要探究血清 nesfatin-1 的水平在 T2DM 患者中其与血糖、血脂及糖尿病相关肥胖的关系,研究对象均为笔者医院住院患者,故没有设立糖耐量正常对照组以及空白对照排除外源性胰岛素对血清 nesfatin-1 的水平的直接影响,也是今后深入研究的方向。

总之,nesfatin-1 是一种分布广泛且功能复杂的脂肪因子。本实验进一步证实摄食抑制脂肪因子 nesfatin-1 与血糖、血脂、糖尿病相关肥胖有密切关联,为糖尿病及糖尿病相关肥胖提供新的防治思路,但其具体机制还有待于进一步研究探讨。

参考文献

- Yang W, Lu J, Weng J, *et al.* China National Diabetes and Metabolic Disorders Study Group. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(12): 1090-1101
- Oh IS, Shimizu H, Satoh T, *et al.* Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus [J]. *Nature*, 2006, 443(7112): 709-712
- Yang X, Xiaoyan P, Mei D, *et al.* Nesfatin-1 inhibits ovarian epithelial carcinoma cell proliferation in vitro [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2013, 440(4): 467-472
- Sami G, Bilgin G, Suleyman A, *et al.* Ghrelin, obestatin, nesfatin-1 and leptin levels in pregnant women with and without hyperemesis gravidarum [J]. *Clinical Biochemistry*, 2013, 46(9): 828-830
- Hofmann T, Stengel A, Ahnis A, *et al.* NUCB2/nesfatin-1 is associated with elevated scores of anxiety in female obese patients [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38(11): 2502-2510
- Emul M, Karamustafalioglu N, Kalelioglu T, *et al.* The nesfatin1 level in male patients with manic episode and alterations of nesfatin1 level after antipsychotic and electroconvulsive treatment [J]. *Journal of Affective Disorders*, 2013, 151(3): 849-853
- Anwar GM, Yamamah G, Ibrahim A, *et al.* Nesfatin-1 in childhood and adolescent obesity and its association with food intake, body composition and insulin resistance [J]. *Regul Pept*, 2014, 188: 21-24
- Yang M, Zhang Z, Wang C, *et al.* Nesfatin-1 action in the brain increases insulin sensitivity through Akt/AMPK/TORC2 pathway in diet-induced Insulin Resistance [J]. *Diabetes*, 2012, 61(18): 1959-1968
- Daia H, Lib X, Hea T, *et al.* Decreased plasma nesfatin-1 levels in patients with acute myocardial infarction [J]. *Peptides*, 2013, 46: 167-171
- Shimizu H, Oh IS, Hashimoto K, *et al.* Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice: the leptin-independent mechanism [J]. *Endocrinology*, 2009, 150(2): 662-671
- Gonzalez, Mohan H, Unniappan S. Nucleobindings: bioactive precursor proteins encoding putative endocrine factors? [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2012, 176(3): 341-346
- García-Galiano D, Pineda R, Ilhan T, *et al.* Cellular distribution, regulated expression, and functional role of the anorexigenic peptide, NUCB2/nesfatin-1, in the testis [J]. *Endocrinology*, 2012, 153(4): 1959-1971
- Su Y, Zhang J, Tang Y, *et al.* The novel function of nesfatin-1: anti-hyperglycemia [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391(1): 1039-1042
- Chaolu H, Asakawa A, Ushikai M, *et al.* Effect of exercise and high-fat diet on plasma adiponeetin and nesfatin levels in mice [J]. *Exp Ther Med*, 2011, 2(2): 369-373
- 谭丽艳, 徐海波, 谭丽萍, 等. 新诊断 2 型糖尿病患者血清 nesfatin-1 及 apelin 与胰岛素抵抗的关系研究 [J]. *中国全科医学*, 2013, 16(5): 493-495
- Zhang Z, Li L, Yang M, *et al.* Increased plasma levels of nesfatin-1 in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2012, 120(2): 91-95
- Anwar GM, Yamamah G, Ibrahim A, *et al.* Nesfatin-1 in childhood and adolescent obesity and its association with food intake, body composition and insulin resistance [J]. *Regul Pept*, 2014, 188: 21-24
- Riva M, Nitert MD, Voss U, *et al.* Nesfatin-1 stimulates glucagon and insulin secretion and beta cell NUCB2 is reduced in human type 2 diabetic subjects [J]. *Cell Tissue Res*, 2011, 346(3): 393-405
- 许丽萍, 成兴波, 鲁燕, 等. 血清 nesfatin-1 水平与肥胖和 2 型糖尿病的相关性研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2012, 20(5): 329-331

(收稿日期: 2014-10-12)

(修回日期: 2014-10-22)