

瘦素对葡萄糖稳态的调节作用

李佳欣 陈思琦 吴鑫宇 王 博 葛鹏玲

摘 要 瘦素是代谢平衡的重要调节因子,能够抑制食物摄入,增加能量消耗。在瘦素或胰岛素缺乏的高血糖模型中,瘦素也可以独立降低血糖水平。尽管瘦素对糖尿病发挥重要的作用和相关性,但其调节血糖水平的作用机制尚不明确。瘦素受体广泛表达于多种细胞类型,本文描述了瘦素可能参与降低血糖的外周效应和中枢效应。此外,总结了瘦素对各种组织的代谢作用,包括抑制胰高血糖素和皮质酮的产生、增加葡萄糖摄取和抑制肝葡萄糖输出,更深入地了解瘦素的糖代谢作用机制,这可能是揭示治疗代谢紊乱的新策略。

关键词 瘦素 糖尿病 葡萄糖代谢

中图分类号 R285.5

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.04.040

世界各地的糖尿病发生率正在上升,据估计,2017年全球有4.51亿18~99岁的糖尿病患者。预计到2045年,这些数字将增加到6.93亿,这将给社会带来沉重的经济负担^[1]。1型糖尿病(T1DM)由产生胰岛素的 β 细胞自身免疫性破坏引起,并通过注射或泵输送胰岛素进行治疗。然而,胰岛素治疗并不完美,因为高血糖发生时期会导致并发症,如视网膜病变、肾病和神经病变等。相反,过量的胰岛素会导致低血糖发作。2型糖尿病(T2DM)更为常见并且与肥胖高度相关,其特征是胰岛素抵抗和最终的 β 细胞损失,并且目前的药物治疗仍然难以控制。近年来,由于瘦素可有效地降低体重和血糖,所以它作为一种治疗糖尿病的潜在药物而备受关注。

人类和啮齿动物的瘦素是一种含有146个氨基酸的非糖基化激素,具有类似于长链螺旋细胞因子家族成员(包括IL-6、IL-11、IL-12、LIF、G-CSF、CNTF和肿瘤抑制素M)的三级结构^[2]。瘦素主要在脂肪细胞中合成,以中心方式调节控制体重。循环瘦素水平直接反映了脂肪组织中储存的能量,并且与小鼠和人体内的脂肪质量呈正比。因此,肥胖个体通常比较瘦的个体产生更高的瘦素。在禁食期间和体脂肪量减少后,瘦素水平降低,导致总能量消耗减少,为重要器官,即大脑、心脏和肝脏的功能提供足够的能

量^[3]。

瘦素受体(LepR)基因交替剪接产生6种亚型,即LepRa~LepRf。除LepRe外,所有亚型均具有相同的胞外和跨膜结构域,但胞内尾长度不同。瘦素受体(LepRb)的长型是唯一能够表达JAK-STAT信号的亚型,是瘦素代谢作用的主要中介物^[4]。JAK2活化使啮齿动物中的多个酪氨酸激酶残基自身磷酸化,这些酪氨酸残基的活化为STAT分子产生结合位点。STAT3的磷酸化导致二聚化和核转位,使得STAT3充当转录因子以影响各种靶基因,包括细胞因子信号转导抑制因子3(SOCS3),其在负反馈调节中起到延长刺激后损害瘦素信号转导作用^[5]。LepRb同种型也分布于中枢神经系统(CNS)和外周系统^[6]。

本文阐释了瘦素通过关键途径降低血糖的能力、对中枢系统和周围组织的介导作用以及对周围组织的直接作用。通过实验进行的研究已经被用来研究瘦素对各种组织的直接作用。此外,饮食和药理学的应用模拟代谢性疾病(包括肥胖和胰岛素缺乏型糖尿病)的操作为了解瘦素在疾病状态中的作用提供依据。然而,由于实验设计或设施的不同,研究之间缺乏再现性,难以将动物模型的结果转化为人体生理学。在阐明瘦素调节葡萄糖稳态机制的研究时,应考虑这些注意事项。

一、瘦素对葡萄糖稳态的调节作用

1. 瘦素对中枢神经系统(CNS)的影响:相对于周围组织,中枢神经系统中瘦素受体的长型(LepRb)表达更高^[5]。脑室内(ICV)注射瘦素,从而恢复ob/ob鼠、高脂肪喂养和胰岛素缺乏的啮齿动物的正常血糖

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81273650);黑龙江省博士后落地科研启动基金资助项目(LBH-Q15136);黑龙江省博士后基金资助项目(LBH-Z18246)

作者单位:150000 哈尔滨,黑龙江中医药大学

通讯作者:葛鹏玲,教授,博士生导师,电子邮箱:penglingge@126.

com

及胰岛素敏感度,证明单靠中枢瘦素信号转导就足以有效降低葡萄糖作用^[7,8]。为了更好地了解瘦素介导的葡萄糖调节所涉及的特定中枢神经系统区域,已经进行了一些研究,涉及瘦素注射到特定大脑区域或特定神经元群体瘦素受体的遗传缺失或恢复。瘦素受体主要在 γ -氨基丁酸(GABA)和谷氨酸能神经元中表达,在包括下丘脑腹内侧核(VMH)在内的下丘脑的几个区域中表达的程度较低。下丘脑弓状核(ARC)、下丘脑外侧区(LHA)和下丘脑背内侧核(DMH)以及下丘脑外区,这些区域的瘦素反应神经元由尚未完全描述的异质群体组成^[9]。

2. 瘦素对交感神经(SNS)和副交感神经系统的影响:中枢神经系统通过交感神经和副交感神经系统调节周围组织。在瘦鼠中,静脉注射或ICV注射瘦素可增加棕色脂肪组织、肌肉、肝脏、肾脏和肾上腺的交感神经活动和肝脏的副交感神经活动^[10]。在注射了瘦素的小鼠中,当开始瘦素治疗后测量时,部分化学交感神经切除术、膈下迷走神经切断术、 β -肾上腺素能受体的拮抗作用和 β -肾上腺素能受体的缺失均未阻断瘦素的降糖作用^[11,12]。相比之下,T2DM瘦鼠的肝迷走神经切断术适度地抑制了瘦素2周的作用,以提高葡萄糖耐受性。总之,这些研究提供了瘦素刺激交感神经和副交感神经系统的证据。瘦素通过SNS降低葡萄糖所需的时间范围尚不清楚,因为急性瘦素作用会增加瘦鼠的葡萄糖摄取,而慢性瘦素作用于T1DM小鼠会降低不依赖于SNS的血糖。因此,需要进一步的研究来阐明时间范围、机制和组织是否通过中枢神经系统参与瘦素的降糖作用。

3. 瘦素对 β 细胞的影响:胰岛素和胰高血糖素分别由 β 细胞和 α 细胞合成,是葡萄糖稳态的关键调节器。除了降低血糖水平外,瘦素治疗还能有效降低ob/ob小鼠的循环胰岛素^[13]。此外,在小鼠、大鼠和人胰岛中,瘦素治疗数分钟后胰岛素分泌降低,在ob/ob小鼠中,单次注射瘦素后24h内,胰岛素前mRNA水平降低,这表明瘦素可抑制胰岛素分泌和 β 细胞产生^[13]。且胰岛素可以作用于脂肪组织,并刺激瘦素的产生和分泌。

4. 瘦素对 α 细胞的影响:瘦素缺乏和STZ糖尿病啮齿动物均存在胰高血糖素血症,瘦素治疗可有效降低两种模型中的循环胰高血糖素水平^[14]。一些体外研究表明瘦素在 α 细胞上的直接作用。使用LepR^{fl/fl}胰高血糖素Cre工具鼠,从约43%的 α 细胞中部分消除LepR并未改变小鼠的葡萄糖或脂质代谢,并

且使用更有效的胰高血糖素驱动的Cre工具鼠发现了类似的结果,表明 α 细胞中的瘦素受体在葡萄糖稳态中不起关键作用^[15]。有研究通过免疫荧光和 α 细胞系TC1-9中LepRb mRNA的表达,报道了LepR与胰高血糖素在小鼠胰腺中的共定位^[16]。然而,在最近的研究中,通过qRT-PCR在分离的小鼠 α 细胞中检测不到LepRb,而单细胞转录组学在人类 α 细胞中检测到的水平非常低^[15]。虽然尚不清楚瘦素是否直接作用于 α 细胞以减少胰高血糖素,但STZ糖尿病和非肥胖糖尿病小鼠中全身或ICV瘦素的施用有效降低血浆胰高血糖素水平^[17]。ICV瘦素还可以降低胰腺中的胰高血糖素含量和前胰高血糖素原mRNA水平,表明瘦素可以通过大脑来抑制胰高血糖素的产生^[18]。

5. 胰岛素对瘦素降低葡萄糖作用的要求:瘦素可显著降低胰岛素缺乏型糖尿病啮齿动物模型的血糖。因此,有研究认为瘦素可以独立于胰岛素治疗糖尿病。可以假设,瘦素通过增加胰岛素水平或促进 β 细胞再生使STZ注射的啮齿类动物的葡萄糖稳态正常化。然而,瘦素对血浆或胰腺胰岛素水平或 β 细胞质量没有明显影响。此外,瘦素治疗后的高血糖在数天内恢复, β 细胞再生无变化。尽管瘦素不会增加胰岛素水平,但它可以有效地增加T1DM模型中的胰岛素敏感度^[19]。鉴于瘦素治疗的STZ糖尿病小鼠表现出显著的胰岛素敏感度改善,甚至超过健康的非糖尿病小鼠,瘦素有可能将胰岛素敏感度提高到一种水平,使内源性残余胰岛素能够起逆转糖尿病的作用。

6. 胰高血糖素抑制对瘦素降低葡萄糖作用的要求:由于胰高血糖素通过促进肝脏葡萄糖的生成而导致高血糖,因此有研究推测瘦素降低胰高血糖素的作用可能与瘦素对葡萄糖的调节作用有关。实际上,单独抑制胰高血糖素可以在ob/ob、db/db和STZ糖尿病小鼠中发挥强效的降糖作用,但是,随着胰岛素缺乏变得更加严重,胰高血糖素阻滞效果更差。此外,胰高血糖素抑制可能不是瘦素代谢作用的关键。此外,在STZ糖尿病大鼠中,瘦素治疗6h后血糖恢复正常,而胰高血糖素水平在瘦素治疗24h后恢复正常,从而暂时分离这两种作用^[20]。因此,尽管胰高血糖素抑制可能有益于糖尿病,但似乎对瘦素的降糖作用没有贡献。

7. 瘦素对下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响:下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴由下丘脑和垂体前叶组成,分别释放促肾上腺皮质激素释放激素和促肾上腺

皮质激素 (ACTH), 以调节人类皮质醇的释放或肾上腺皮质啮齿动物中的皮质酮释放。反过来, 皮质醇或皮质酮会响应压力而增加血糖, 并抑制 ACTH 的进一步释放。在 ob/ob 和胰岛素缺乏小鼠中, 与对照组比较, 循环中的促肾上腺皮质激素和皮质酮升高, 瘦素的使用可降低这些激素的水平^[20]。LepRb mRNA 和蛋白表达已在人类和啮齿动物的下丘脑、垂体前叶和肾上腺皮质中检测到^[21,22]。此外, ICV 瘦素使 STZ 糖尿病小鼠皮质酮水平正常化, 提示 HPA 轴的抑制也可通过中枢神经系统介导。据推测, 瘦素通过降低循环皮质酮水平使血糖正常。有研究发现通过肾上腺切除术降低 STZ - 糖尿病大鼠循环皮质酮水平并不能阻止 STZ 诱导的血糖升高, 另有研究证实肾上腺切除术能有效降低 STZ 糖尿病大鼠的血糖水平。这些研究之间的差异可能是由于 Morton 等提供的糖水影响了去肾上腺切除的大鼠。为了重现这些条件, Perry 等为肾上腺切除的大鼠提供蔗糖水, 导致瘦素在没有皮质酮的情况下无法降低血糖水平。此外, 当皮质酮的下降被阻止时, 瘦素仍然能够降低 STZ 糖尿病大鼠的血糖; 然而, 当 Perry 等使用相同的策略时, 瘦素对葡萄糖降低作用明显阻断。尽管这两项研究都使用 STZ 来耗尽大鼠的胰岛素水平, 当 Perry 等将胰岛素注射到 STZ 糖尿病大鼠体内, 他们发现瘦素的降糖作用被阻止, 这表明两项研究之间瘦素治疗成功的差异可能是由于胰岛素水平降低所致。有趣的是, 在瘦素治疗的完全胰岛素缺乏的 InsKO 小鼠中, 皮质酮在高血糖喂养状态下正常化, 但小鼠通过增加皮质酮对空腹低血糖表现出强烈的反调节反应, 证明血糖降低不是伴有较低的皮质酮水平^[23]。因此, 瘦素通过降低皮质酮水平来降低血糖的能力可能取决于进食状态、胰岛素水平或糖尿病持续时间。

8. 瘦素对骨骼肌的影响: 骨骼肌在维持葡萄糖稳态中发挥重要作用, 因为它是葡萄糖摄取的关键部位。据报道, 骨骼肌中有 LepRb 表达。研究表明, 瘦素可通过肌肉细胞系中的磷酸肌醇 3 - 激酶 (PI₃K) 活性和胰岛素受体底物 (IRS) - 2 磷酸化模拟胰岛素对葡萄糖转运和糖原合成的影响^[24]。此外, 单独使用瘦素或与胰岛素联合处理分离的啮齿动物比目鱼肌导致肌糖原合成和葡萄糖摄取, 葡萄糖氧化和糖原合成增加。因此, 瘦素可能在影响肌肉中的胰岛素敏感度、葡萄糖摄取和利用以及糖原合成中起直接作用。

9. 瘦素对脂肪分解及糖异生底物生成的影响: 最近的研究表明, 脂肪酸和甘油释放的全身脂肪分解可能影响肝脏葡萄糖输出并在瘦素的降糖作用中发挥作用^[20]。然而, 与胰岛素缺乏的糖尿病小鼠比较, 瘦素对脂肪分解的影响在瘦鼠和 ob/ob 小鼠之间显著不同。此外, 注射单剂量瘦素的瘦啮齿动物或 ob/ob 小鼠体内的血浆甘油和脂肪酸都有所增加, 体外的甘油释放也有所增加^[25]。相反, 在胰岛素缺乏型糖尿病鼠中, 瘦素治疗降低了血浆甘油和脂肪酸水平^[20]。脂肪甘油三酯脂肪酶抑制剂的加入阻止了皮质酮的脂解作用, 表明瘦素通过降低皮质酮进而抑制脂肪分解。然而, 这些观察结果是在 STZ 糖尿病发病时进行的, 应该通过慢性高血糖模型的研究来证实。总之, 在胰岛素存在下, 瘦素会增加脂肪分解; 但是, 当胰岛素水平耗尽时, 瘦素抑制脂肪分解。这种脂肪分解的减少降低了甘油和脂肪酸的释放, 从而有助于抑制糖异生。

二、临床治疗

1.1 型糖尿病 (T1DM) 治疗: 目前对 T1DM 的治疗包括每天多次注射胰岛素或泵送胰岛素; 然而, 即使这样治疗, 血糖水平通常也会大幅波动。高血糖期可导致长期的血管并发症, 低血糖可导致昏迷或死亡。瘦素被认为是一种有希望的治疗方法, 因为它在胰岛素缺乏的啮齿动物中具有降血糖作用, 并且瘦素作为胰岛素治疗的辅助药物能够减少非肥胖糖尿病小鼠的血糖波动和降低胰岛素需求^[25]。这些发现促使开始了一项临床试验, 以检查瘦素治疗对 T1DM 患者的影响, 以期降低总胰岛素需求量和改善血糖控制。尽管由于瘦素治疗后, 体重、体脂百分比和胰岛素剂量有所降低, 但糖化血红蛋白、空腹血糖和 24h 血糖、脂肪酸和胰高血糖素均未发生变化, 这表明重组的甲氧基人瘦素在改善血糖方面并不有效^[26]。这项试验已经终止, 目前尚不清楚是否会继续对 T1DM 进行瘦素治疗。

2.2 型糖尿病 (T2DM) 治疗: T2DM 以胰岛素抵抗、高血糖和血脂升高为特征, 与肥胖高度相关。治疗 T2DM 最常用的疗法是二甲双胍, 它可以增加胰岛素敏感度, 但这种干预并不能完全恢复代谢稳态^[27]。临床使用的胰岛素增敏剂如噻唑烷二酮类, 通过脂肪细胞中的过氧化物酶体增殖剂激活受体 (PPAR - γ) 产生降糖作用, 可导致体重增加; 胰岛素抑制剂如磺脲类药物, 通过胰腺 β 细胞的钾通道发挥作用, 但存在低血糖的风险, 也可能导致体重增加; α - 葡萄糖

苷酶抑制剂如阿卡波糖,可防止复杂碳水化合物的消化,但也可引起一些胃肠道不良反应,如水肿和腹胀等;胰升血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物如利拉鲁肽、艾塞那肽可诱导体重减轻,长效 GLP-1 可能会导致常见的不良反应如恶心;格列福嗪,一类通过钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 (SGLT-2) 发挥作用的肾葡萄糖吸收抑制剂,是最新一类抗糖尿病药物,几乎没有低血糖及体重减轻的风险,然而,这类药物可导致尿路感染不良反应。与目前新型的降糖药物比较,瘦素替代治疗可改善脂肪营养不良患者的肌肉和肝胰岛素抵抗,并可抑制动物糖尿病模型中的肝糖异生、脂肪分解和空腹高血糖,是治疗 T2DM 的理想药物。

三、展 望

瘦素对各种组织有不同的作用,它们共同降低瘦鼠、ob/ob 小鼠和胰岛素缺乏型啮齿动物的血糖,瘦素能有效降低瘦鼠和 ob/ob 啮齿动物的循环胰岛素水平,在胰岛素缺乏型啮齿动物中,瘦素能独立于胰岛素发挥作用,降低血糖水平。瘦素治疗可降低胰高血糖素的含量;然而,它似乎不负责降低血糖。瘦肉啮齿动物和 ob/ob 小鼠中,瘦素刺激脂肪分解,从而减少水的储存量。此外,随着糖原合成的减弱,肝葡萄糖生成减少,而糖异生增加。相反,在瘦素治疗的患有胰岛素缺乏性糖尿病的啮齿动物中,脂解可能通过降低皮质酮而受到抑制,从而通过甘油和丙酮酸降低糖异生。瘦素的降糖作用可能部分是由周围组织内的瘦素直接信号介导的;然而,它似乎在很大程度上是通过中枢神经系统介导的。瘦素对许多代谢途径的多效性作用表明,单途径的调节不足以恢复葡萄糖的稳态。

参考文献

- 1 International Diabetes Federation, 2017. IDF diabetes, 8 ed. Brussels, Belgium; International Diabetes Federation <http://www.diabetesatlas.org>
- 2 Mohammadi-Sartang M, Sohrabi Z, Esmailinezhad Z, *et al.* Effect of conjugated linoleic acid on leptin level: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Hormone Metab Res*, 2018, 50(2):106-116
- 3 Mancuso P, Curtis JL, Freeman CM, *et al.* Ablation of the leptin receptor in myeloid cells impairs pulmonary clearance of streptococcus pneumoniae and alveolar macrophage bactericidal function[J]. *Ajpp Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 315(1):L78-L86
- 4 Wang M, Chang YC. Molecular mechanism of action and potential biomarkers of growth inhibition of synergistic combination of afatinib and dasatinib against gefitinib-resistant non-small cell lung cancer cells

- [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(23):16533-16546
- 5 Pedrosa JAB, Buonfiglio DC, Cardinali LI, *et al.* Inactivation of SOCS3 in leptin receptor-expressing cells protects mice from diet-induced insulin resistance but does not prevent obesity[J]. *Mol Metab*, 2014, 3(6):608-618
- 6 Poljaroen J, Tinikul Y, Tinikul R, *et al.* Leptin-like immunoreactivity in the central nervous system, digestive organs, and gonads of the giant freshwater prawn, *Macrobrachium rosenbergii*[J]. *Acta Histochem*, 2017, 119(5):569-581
- 7 Martins FF, Bargut TC, Aguila MB, *et al.* Thermogenesis, fatty acid synthesis with oxidation, and inflammation in the brown adipose tissue of ob/ob (-/-) mice[J]. *Ann Anatomy*, 2017, 210:44-51
- 8 Lee S, Keirse KI, Kirkland R, *et al.* Blueberry supplementation influences the gut microbiota, inflammation, and insulin resistance in high-fat-diet-fed rats[J]. *J Nut*, 2018, 148(2):209-219
- 9 Oswal A, Yeo G. Leptin and the control of body weight: a review of its diverse central targets, signaling mechanisms, and role in the pathogenesis of obesity[J]. *Obesity*, 2012, 18(2):221-229
- 10 Tanida M, Yamamoto N, Morgan DA, *et al.* Leptin receptor signaling in the hypothalamus regulates hepatic autonomic nerve activity via phosphatidylinositol-3-kinase and AMP-activated protein kinase[J]. *J Neurosci*, 2015, 35(2):474-484
- 11 Denroche HC, Kwon MM, Glavas MM, *et al.* The role of autonomic efferents and uncoupling protein 1 in the glucose-lowering effect of leptin therapy[J]. *Mol Metab*, 2016, 5(8):716-724
- 12 Fujikawa T, Berglund ED, Patel VR, *et al.* Leptin engages a hypothalamic neurocircuitry to permit survival in the absence of insulin[J]. *Cell Metab*, 2013, 18(3):431-444
- 13 Lacombe, Véronique A. Expression and regulation of facilitative glucose transporters in equine insulin-sensitive tissue: from physiology to pathology[J]. *ISRN Veterin Sci*, 2014, 2014:1-15
- 14 D'Souza AM, Asadi A, Johnson JD, *et al.* Leptin deficiency in rats results in hyperinsulinemia and impaired glucose homeostasis[J]. *Endocrinology*, 2014, 155(4):1268-1279
- 15 Soedling H, Hodson DJ, Adrianssens AE, *et al.* Limited impact on glucose homeostasis of leptin receptor deletion from insulin- or proglucagon-expressing cells[J]. *Mol Metab*, 2015, 4(9):619-630
- 16 García-Carrizo F, Nozhenko Y, Palou A, *et al.* Leptin effect on acetylation and phosphorylation of Pgc1α in muscle cells associated with ampk and Akt activation in high-glucose medium[J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231(3):641-649
- 17 German JP, Thaler JP, Wisse BE, *et al.* Leptin activates a novel CNS mechanism for insulin-independent normalization of severe diabetic hyperglycemia[J]. *Endocrinology*, 2011, 152(2):394-404
- 18 Denroche HC, Kwon MM, Quong WL, *et al.* Leptin induces fasting hypoglycaemia in a mouse model of diabetes through the depletion of glycerol[J]. *Diabetologia*, 2015, 58(5):1100-1108
- 19 Denroche HC, Levi J, Wideman RD, *et al.* Leptin therapy reverses hyperglycemia in mice with streptozotocin-induced diabetes, independent of hepatic leptin signaling[J]. *Diabetes*, 2011, 60(5):1414-1423

- 20 Perry RJ, Zhang XM, Zhang D, *et al.* Leptin reverses diabetes by suppression of the hypothalamic – pituitary – adrenal axis[J]. *Nat Med*, 2014, 20(7):759 – 763
- 21 Perry RJ, Petersen KF, Shulman GI. Pleotropic effects of leptin to reverse insulin resistance and diabetic ketoacidosis[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(5):933 – 937
- 22 Glasow A, Bornstein SR. Leptin and the adrenal gland[J]. *Eur J Clin Invest*, 2015, 30(s3):39 – 45
- 23 Neumann UH, Denroche HC, Mojibian M, *et al.* Insulin knockout mice have extended survival but volatile blood glucose levels on leptin therapy[J]. *Endocrinology*, 2016, 157(3):1007 – 1012
- 24 Pliszka M, Oleszczak B, Szablewski L. Leptin at gender – specific concentrations does not affect glucose transport, expression of glucose

- transporters and leptin receptors in human lymphocytes[J]. *Endocrine*, 2015, 49(1):97 – 105
- 25 Wang MY, Chen L, Clark GO, *et al.* Leptin therapy in insulin – deficient type I diabetes[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(11):4813 – 4819
- 26 Vasandani C, Clark GO, Adams – Huet B, *et al.* Efficacy and safety of metreleptin therapy in patients with type 1 diabetes: a pilot study[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(5):694 – 697
- 27 Standl E, Schnell O, Mcguire DK. Heart failure considerations of antihyperglycemic medications for type 2 diabetes[J]. *Circulat Res*, 2016, 118(11):1830 – 1843

(收稿日期:2019 – 06 – 01)

(修回日期:2019 – 09 – 14)

(上接第 185 页)

- 7 Pouget E, Dujardin E, Cavalier A, *et al.* Hierarchical architectures by synergy between dynamical template self – assembly and biomineralization[J]. *Nat Mater*, 2007, 6(6):434 – 439
- 8 Kikuchi M, Itoh S, Ichinose S, *et al.* Self – organization mechanism in a bone – like hydroxyapatite/collagen nanocomposite synthesized in vitro and its biological reaction in vivo[J]. *Biomaterials*, 2001, 22(13):1705 – 1711
- 9 吴媛媛, 潘海华, 唐睿康. 胶原矿化与仿生修复[J]. *化学进展*, 2018, 30(10):1503 – 1510
- 10 Niu LN, Zhang W, Pashley DH, *et al.* Biomimetic remineralization of dentin[J]. *Dent Mater*, 2014, 30(1):77 – 96
- 11 Du C, Falini G, Fermani S, *et al.* Supramolecular assembly of amelogenin nanospheres into birefringent microribbons[J]. *Science*, 2005, 307(5714):1450 – 1454
- 12 王天达, 王磊, 冯海兰. 牙本质仿生再矿化的研究进展[J]. *中华口腔医学杂志*, 2016, 51(12):770 – 773
- 13 Coelfen H. Biomineralization: a crystal – clear view[J]. *Nat Mater*, 2010, 9(12):960 – 961
- 14 Kimiyasu S, Toshihiro K, Yuri K. Crystal orientation of hydroxyapatite induced by ordered carboxyl groups[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2001, 240(1):133 – 138
- 15 de Souza ID, Cruz MA, de Faria AN, *et al.* Formation of carbonated hydroxyapatite films on metallic surfaces using dihexadecyl phosphate – LB film as template[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2014, 118:31 – 40
- 16 de Faria AN, Cruz MAE, Ruiz GCM, *et al.* Different compact hybrid Langmuir – Blodgett – film coatings modify biomineralization and the ability of osteoblasts to grow[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2018, 106(7):2524 – 2534
- 17 Von Euw S, Ajili W, Chan – Chang TH, *et al.* Amorphous surface layer versus transient amorphous precursor phase in bone – a case study investigated by solid – state NMR spectroscopy[J]. *Acta Biomater*, 2017, 59:351 – 360
- 18 Wu J, Hirata I, Zhao X, *et al.* Influence of alkyl chain length on calcium phosphate deposition onto titanium surfaces modified with alky-

- lphosphonic acid monolayers[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2013, 101(8):2267 – 2272
- 19 Shen J, Qi Y, Jin B, *et al.* Control of hydroxyapatite coating by self – assembled monolayers on titanium and improvement of osteoblast adhesion[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2017, 105(1):124 – 135
- 20 Boskey AL, Boyan BD, Schwartz Z. Matrix vesicles promote mineralization in a gelatin gel[J]. *Calcif Tissue Int*, 1997, 60(3):309 – 315
- 21 Hunter GK, Hauschka PV, Poole AR, *et al.* Nucleation and inhibition of hydroxyapatite formation by mineralized tissue proteins[J]. *Biochem J*, 1996, 317(Pt1):59 – 64
- 22 Gajjeraman S, Narayanan K, Hao J, *et al.* Matrix macromolecules in hard tissues control the nucleation and hierarchical assembly of hydroxyapatite[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(2):1193 – 1204
- 23 Iijima M, Du C, Abbott C, *et al.* Control of apatite crystal growth by the co – operative effect of a recombinant porcine amelogenin and fluoride[J]. *Eur J Oral Sci*, 2006, 114(Suppl 1):304 – 330
- 24 He L, Hao Y, Zhen L, *et al.* Biomineralization of dentin[J]. *J Struct Biol*, 2019, 207(2):115 – 122
- 25 Zurick KM, Qin C, Bernards MT. Mineralization induction effects of osteopontin, bone sialoprotein, and dentin phosphoprotein on a biomimetic collagen substrate[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2013, 101(6):1571 – 1581
- 26 George A, Hao J. Role of phosphophoryn in dentin mineralization[J]. *Cells Tissues Organs*, 2005, 181(3 – 4):232 – 340
- 27 Alvares K. The role of acidic phosphoproteins in biomineralization[J]. *Connect Tissue Res*, 2014, 55(1):34 – 40
- 28 Suzuki S, Sreenath T, Haruyama N, *et al.* Dentin sialoprotein and dentin phosphoprotein have distinct roles in dentin mineralization[J]. *Matrix Biol*, 2009, 28(4):221 – 229
- 29 Sfeir C, Lee D, Li J, *et al.* Expression of phosphophoryn is sufficient for the induction of matrix mineralization by mammalian cells[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(23):20228 – 20238

(收稿日期:2019 – 10 – 05)

(修回日期:2019 – 10 – 10)