

全世界各个国家和地区对维生素 A、锌与肺炎的研究不断深入,探讨维生素 A 和锌在肺炎预防、治疗中的作用,对于是否可以将维生素 A 和锌用于治疗肺炎以及应用维生素 A 治疗肺炎的具体剂量还需要更大样本量的数据和理论支持。

参考文献

- 1 D'Ambrosio Diana N, Clugston RD, Blaner WS. Vitamin A metabolism: an update[J]. *Nutrients*, 2011, 3(1): 63-103
- 2 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)(上)[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(10): 745-752
- 3 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(2013 修订)(下)[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(11): 856-862
- 4 陈永英,郭四红. 学龄前儿童血清红细胞生成素水平与维生素 A 和锌的相关性研究[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(13): 2946-2948
- 5 Catharine RA. Vitamin A supplementation transiently increases retinol concentrations in extrahepatic organs of neonatal rats raised under vitamin A - marginal conditions[J]. *J Nut*, 2016, 146(10): 1953-1960
- 6 郭琇婷,徐芝兰,刘洁薇,等. 维生素 A 及其生理功能的研究现状[J]. *微量元素与健康研究*, 2018, 35(6): 66-68
- 7 Brown CC, Noelle RJ. Seeing through the dark: new insights into the immune regulatory functions of vitamin A[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(5): 1287-1295
- 8 Fan X, Liu S, Liu G, *et al.* Vitamin A deficiency impairs mucin expression and suppresses the mucosal immune function of the respiratory tract in chicks[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0139131
- 9 唐迎元,谭爱斌,史文元. 反复呼吸道感染、哮喘患儿血清维生素 A 水平的研究[J]. *实用临床医学*, 2015, 27(1): 72-74
- 10 李贺晓,甄庆丰. 维生素 A 对毛细支气管炎患儿免疫状态及预后的影响[J]. *儿科药学杂志*, 2018, 24(10): 26-28
- 11 戴宇卿,丁丽,陈越平,等. 维生素 A 与新生儿肺炎、败血症及呼吸窘迫综合征的临床相关研究[J]. *当代医学*, 2018, 23(7): 25-27
- 12 董西慧,朴梅花,韩彤妍,等. 早产儿维生素 A 水平及其相关因素[J]. *中华围产医学杂志*, 2017, 20(12): 874-881
- 13 Turfkruyer M, Rekima A, Macchiaverni P, *et al.* Oral tolerance is inefficient in neonatal mice due to a physiological vitamin A deficiency[J]. *Mucosal Immunol*, 2016, 9(2): 479-491
- 14 谭海明,郝瑞卿. 反复呼吸道感染患儿血清维生素 A、E 含量测定及分析[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(1): 101-102
- 15 孟凡星. 反复呼吸道感染患儿血清维生素 A 和维生素 E 水平变化及其临床意义[J]. *中国现代药物应用*, 2018, 12(18): 51-53
- 16 Wong CP, Rinaldi NA, Ho E. Zinc deficiency enhanced inflammatory response by increasing immune cell activation and inducing IL6 promoter demethylation[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2015, 59(5): 991-999
- 17 Sapkota M, Knoell DL. Essential role of zinc and zinc transporters in myeloid cell function and host defense against infection[J]. *J Immunol Research*, 2018, 162(2): 1-8
- 18 尤珮,雷后兴,王双虎,等. 社区获得性肺炎患儿血清维生素 A 水平变化及意义[J]. *临床儿科杂志*, 2018, 36(3): 188-191

(收稿日期: 2020-04-18)

(修回日期: 2020-04-26)

利拉鲁肽对糖尿病肥胖大鼠内脏脂肪的调节作用

肖 珊 杨 烨 刘玥彤 马 瑞 朱 筠

摘 要 **目的** 探索利拉鲁肽对糖尿病肥胖大鼠内脏脂肪组织中脂肪量及肥胖相关(FTO)基因、腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)及蛋白激酶 B(AKT)表达的影响及其可能机制。**方法** 将 20 只清洁级雄性 SD 大鼠制作为糖尿病模型,随机分成利拉鲁肽组和对照组(每组各 10 只),分别给予利拉鲁肽[0.6mg/(kg·d)]治疗或 0.9% 氯化钠溶液对照处理,12 周后称体质量,采集标本。测定大鼠内脏脂肪组织的重量,检测大鼠血糖、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的水平。以实时荧光定量 RT-PCR、Western blot 法检测大鼠内脏脂肪组织 FTO、AMPK 及 AKT 的表达水平。采用 *t* 检验分析比较各组数据。**结果** 与对照组比较,利拉鲁肽组大鼠体质量、内脏脂肪的重量、血糖、TG、TC、LDL-C 的水平明显降低($P < 0.05$),HDL-C 的水平明显升高($P < 0.05$)。与对照组比较,利拉鲁肽组大鼠 FTO、AKT mRNA 及蛋白的

基金项目:新疆维吾尔自治区卫生和计划生育委员会青年医学科技人才专项基金资助项目(WJWY-201815)

作者单位:830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院内分泌科(肖珊、刘玥彤、马瑞);830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第二附属医院干部一科(杨烨);518101 深圳市宝安区人民医院内分泌科(肖珊、朱筠)

通讯作者:朱筠,电子信箱:zhujun6677@163.com

水平明显降低 ($P < 0.05$), AMPK mRNA 及蛋白的水平明显升高 ($P < 0.05$)。结论 利拉鲁肽可能通过激活糖尿病肥胖大鼠内脏脂肪 AMPK 途径及抑制 AKT 途径, 下调 FTO 的表达水平, 参与改善 2 型糖尿病腹型肥胖的过程。

关键词 利拉鲁肽 糖尿病 FTO AMPK AKT

中图分类号 R587.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.09.021

Regulatory Effect of Liraglutide on Visceral Fat in Diabetic Obese Rats. Xiao Shan, Yang Ye, Liu Yuetong, et al. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang 830054, China

Abstract Objective To explore the effect of liraglutide on the expression of fat mass and obesity-associated (FTO), AMP-activated protein kinase (AMPK) and protein kinase B (AKT) in visceral adipose tissue of diabetic obese rats and its possible mechanism.

Methods Twenty male SD rats of SPF grade were randomly divided into two groups (10 rats in each group). They were treated with liraglutide [$0.6 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$] or saline respectively. After 12 weeks, the rats were weighed and the samples were collected. The weight of visceral adipose tissue and the levels of blood glucose, TG, TC, HDL-C and LDL-C were measured. The expression of FTO, AMPK and Akt in visceral adipose tissue was detected by RT-PCR and Western blot. *T*-test was used to analyze and compare the data of each group. **Results** The results showed that compared with the control group, the body weight, visceral fat weight, blood glucose, TG, TC, LDL-C levels of rats in the liraglutide group were significantly lower ($P < 0.05$), while the HDL-C levels were significantly higher ($P < 0.05$). Compared with the control group, the levels of FTO, Akt mRNA and protein decreased significantly in the liraglutide group ($P < 0.05$), and the levels of AMPK mRNA and protein increased significantly ($P < 0.05$). **Conclusion** Liraglutide may be involved in the improvement of abdominal obesity in type 2 diabetes by activating AMPK pathway and inhibiting Akt pathway in visceral fat and down regulating the expression of FTO.

Key words Liraglutide; Diabetic mellitus; FTO; AMPK; AKT

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是目前常见的慢性疾病, 随着生活方式的改变及人口老龄化的加速, 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 和肥胖的发生率呈快速上升的趋势, 并且已经成为全球性的公共卫生问题。其中, 超重和腹型肥胖是 T2DM 的主要危险因素, 可加重 T2DM 患者的胰岛素抵抗, 影响血糖控制的效果^[1]。脂肪量及肥胖相关 (fat mass and obesity-associated, FTO) 基因是由 Frayling 等^[2]和 Suleyici-Duman 等^[3]研究发现, 在脂肪组织内可丰富表达的肥胖相关性基因。据报道, FTO 基因的翻译蛋白可能会作为转录辅助因子调控脂肪细胞的生长和发育, 调节脂肪细胞的成脂功能, 影响肥胖的发生过程^[4]。

多项研究表明, FTO 的多态性基因与肥胖及 T2DM 密切相关^[5]。有研究发现, 腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 是调控脂质代谢的关键因子, 在骨骼肌细胞中可通过抑制 FTO 的表达减少脂质的积累^[6]。磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI₃K/AKT) 信号通路则是 2 型糖尿病发生、发展的经典通路, PI₃K/AKT 途径相关信号蛋白的活化在调节体内脂质的代谢及胰岛素抵抗中发挥重要作用。

利拉鲁肽是胰高血糖素样肽-1 受体激动剂

(glucagon like peptide-1 receptor agonists, GLP-1 RAs), 可通过胰高血糖素样肽-1 (glucagon like peptide-1, GLP-1) 受体的介导发挥类似 GLP-1 的调节作用, 以葡萄糖浓度依赖的方式促进胰岛素的分泌, 抑制胰高血糖素的释放, 维持血糖的稳定状态^[7]。此外, GLP-1 RAs 还可通过延缓胃排空、增加饱腹感、抑制食欲来减少能量的摄取, 对能量的平衡和体质量的控制产生直接的影响作用^[8]。研究显示, 长期联合应用利拉鲁肽治疗 T2DM 可显著降低超重及腹型肥胖 T2DM 患者的体质量, 改善高脂血症, 减少心血管疾病的发生风险^[9]。

研究发现, 在 db/db 小鼠中, 利拉鲁肽可以通过激活 AMPK、抑制 AKT 来降低体质量, 减少内脏脂肪的产生^[10]。因此, 本研究利用高脂高糖饲料及链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 诱导的 2 型糖尿病肥胖大鼠模型, 观察代谢状态及内脏脂肪组织中 FTO、AMPK、AKT 的表达水平的变化, 探索利拉鲁肽对糖尿病肥胖大鼠内脏脂肪组织中 FTO、AMPK 及 AKT 表达的影响及其调节糖尿病肥胖大鼠内脏脂肪的可能机制。

材料与方法

1. 主要材料: 清洁级 (SPF 级) 雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠由新疆医科大学动物中心实验室提供, 所需的高脂高糖饲料由北京博泰宏达生物技术有限

公司提供。STZ 购自美国 Sigma 公司,利拉鲁肽注射液购自丹麦诺和诺德公司,FTO、AMPK 及 AKT 引物购自华大基因有限公司, RNA 提取试剂盒、cDNA 反转录试剂盒及实时荧光定量 RT-PCR 试剂盒均购自德国 Qiagen 公司,FTO、AMPK 及 AKT 抗体购自美国 Abcam 公司。

2. 糖尿病模型的制备及分组:20 只 SPF 级雄性 SD 大鼠,体质量约 180~220g,普通饲料适应性喂养 1 周后,给予高脂高糖饲料喂养 8 周,待体质量增长至 400~450g 时腹腔注射 STZ 30mg/kg,继续予高脂高糖饲料喂养,3 天后尾静脉取血,测随机血糖 ≥ 16.7 mmol/L,提示糖尿病模型建造成功。将 20 只糖尿病模型大鼠随机分成利拉鲁肽组和对照组,每组各 10 只,分别给予利拉鲁肽[0.6mg/(kg·d)]或 0.9% 氯化钠溶液每天 2 次皮下注射,并持续给予高脂高糖饲料喂养及血糖监测。本研究经新疆医科大学实验动物使用和管理(IACUC)批准,严格按照动物实验申请书进行实验操作,严格遵守实验动物科学研究部的各项规章制度和条例以及《动物保护法》及相关法规

的规定。

3. 标本的收集与处理:在利拉鲁肽或 0.9% 氯化钠溶液干预 12 周后,禁食过夜,称体质量,以 3% 戊巴比妥钠 40mg/kg 腹腔注射麻醉大鼠,腹主动脉采血。采血结束后,分离内脏脂肪组织标本,称重后将脂肪组织放入 EP 管,迅速放入液氮中,随后移至 -80℃ 超低温冰箱中冻存备用。

4. 血清生化指标的检测:将新鲜的血液离心后,取上层血清置于冰上待测。根据相关试剂盒说明进行操作,利用酶标分析仪测定吸光度值,并计算血清葡萄糖、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白及低密度脂蛋白的含量。

5. 实时荧光定量 RT-PCR:取各组大鼠内脏脂肪组织,根据试剂盒提取总 RNA,反转录为相应的 cDNA,进行实时荧光定量 RT-PCR,引物序列见表 1。FTO、AMPK 及 AKT mRNA 的表达水平测定的 PCR 反应总体系 20μl,PCR 扩增条件:95℃ 变性 10min,60℃ 退火 1min,95℃ 延伸 15s,40 个循环,每个样本设 3 复孔,以 β -actin 作为参照。

表 1 引物序列

基因	上游引物(5'→3')	下游引物(5'→3')
FTO	GACCGTCCTGCGATGATGAAGTG	CCTGTCCACCAAGTTCTCGTCATG
AMPK	ATGATGAGGTGGTGGAGCAGAGG	GTTCTCGGCTGTGCTGGAATCG
AKT	CTGCCCTTGCCAAGCCACAC	ACTCCTCTGAGACCTGCCAAGATG
β -actin	CAACCTTCTTGACGCTCCTC	CGGTGTCCCTTCTGAGTGTT

6. Western blot 法检测:取适量液氮冻存的内脏脂肪组织,加入含磷酸酶抑制剂和蛋白酶的裂解液,超声破碎后 4℃ 超速离心 15min,收集上清液,BCA 蛋白检测试剂盒测定蛋白浓度,取变性蛋白 20 微克/孔,10% 的十二烷基硫酸钠(SDS)-聚丙烯酰胺凝胶电泳后按湿转法将产物转印到聚偏氟丙烯(PVDF)膜上,使用含 5% 牛血清蛋白室温条件下封闭 2h,加入一抗(FTO 1:1000; AMPK 1:2000; AKT 1:1000; β -actin 1:2000)在 4℃ 条件下孵育过夜,TBST 洗膜 3 次后加入 HRP 标记的二抗(1:10000)在室温条件下孵育 2h,洗膜 3 次,高敏化学发光法(ECL)处理,利用凝胶定量分析系统检测蛋白含量,以所得条带的吸光度与 β -actin 内参照吸光度的比值代表其表达量。

7. 统计学方法:采用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表

示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组体质量及内脏脂肪的比较:与对照组比较,利拉鲁肽组大鼠体质量、内脏脂肪的重量明显降低($P < 0.05$,表 2)。

表 2 两组体质量及内脏脂肪重量($\bar{x} \pm s, g$)

组别	<i>n</i>	体质量	内脏脂肪重量
对照组	10	596.67 $\pm$ 36.46	18.14 $\pm$ 1.94
利拉鲁肽组	10	475.86 $\pm$ 67.21 *	10.58 $\pm$ 1.76 *

与对照组比较, * $P < 0.05$

2. 两组血糖及血脂水平的比较:与对照组比较,利拉鲁肽组大鼠血糖、血清 TG、TC、LDL-C 水平明显降低,HDL-C 水平明显升高($P < 0.05$,表 3)。

3. 两组内脏脂肪中 FTO、AMPK 及 AKT 的表达

表3 两组血糖及血脂水平($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	n	血糖	TG	TC	HDL - C	LDL - C
对照组	10	11.16 ± 1.29	2.62 ± 0.29	5.25 ± 0.89	0.63 ± 0.15	3.90 ± 0.59
利拉鲁肽组	10	8.56 ± 0.95 *	1.68 ± 0.17 *	3.44 ± 0.44 *	1.06 ± 0.20 *	2.52 ± 0.22 *

与对照组比较, * $P < 0.05$

水平比较:与对照组比较,利拉鲁肽组大鼠内脏脂肪 FTO、AKT mRNA 及蛋白的水平明显降低($P < 0.05$),AMPK mRNA 及蛋白的水平明显升高($P < 0.05$,表4、表5,图1)。

表4 两组内脏脂肪中 FTO、AMPK 及 AKT mRNA 表达($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FTO mRNA	AMPK mRNA	AKT mRNA
对照组	10	2.74 ± 0.68	0.86 ± 0.28	1.16 ± 0.18
利拉鲁肽组	10	1.44 ± 0.56 *	1.88 ± 0.26 *	0.70 ± 0.11 *

与对照组比较, * $P < 0.05$

表5 两组内脏脂肪中 FTO、AMPK 及 AKT 蛋白表达($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FTO 蛋白	AMPK 蛋白	AKT 蛋白
对照组	10	1.10 ± 0.23	0.54 ± 0.14	1.26 ± 0.26
利拉鲁肽组	10	0.76 ± 0.19 *	0.99 ± 0.13 *	0.73 ± 0.12 *

与对照组比较, * $P < 0.05$

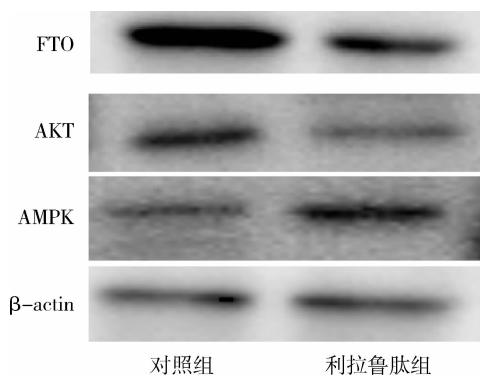


图1 两组 FTO、AMPK 及 AKT 蛋白的表达

讨 论

多项研究显示,FTO rs8050136 位点的 A 等位基因既与胰岛素抵抗及炎症因子显著相关,又与 BMI、腰围及臀围等肥胖标志物的升高存在密切联系^[11,12]。同样,FTO rs9939609 位点的多态性也与高血脂、肥胖及靶组织受体介导的胰岛素代谢改变显著相关。研究发现,SIRT - AMPK 信号通路的激活可降低脂肪酸合酶及其转录因子的表达,增加脂肪酸的氧化速率,调节脂质的分解及能量代谢的过程^[13-15]。在高脂诱导的 C57BL/6 小鼠发生肥胖的过程中,活

化的 AMPK 可明显降低小鼠肝脏脂肪堆积,同时还可通过抑制糖异生途径达到抗糖尿病的作用。研究显示,胰岛素敏感的 PI₃K/AKT 信号转导,可影响体内葡萄糖的平衡及脂质的稳态^[16]。PI₃K/AKT 信号通路还参与聚焦低能量冲击波进行脂肪干细胞培养的过程^[17]。肝脏脂质聚积时,抑制 PI₃K/AKT 信号通路,可促进肝细胞自噬,减轻 db/db 小鼠的肝脂肪变^[18]。研究表明,FTO 基因在癌细胞中的表达水平明显升高,可能通过 PI₃K/AKT 途径调控细胞代谢,参与细胞的生长,而 AMPK 的活化则可抑制 FTO 基因的表达^[19]。

本研究探索拉鲁肽对糖尿病肥胖大鼠内脏脂肪 FTO、AMPK 及 AKT 表达水平的影响及其可能机制。有研究证实,利拉鲁肽在改善血糖的同时可降低载脂蛋白Ⅲ的表达,调节高血糖患者甘油三酯的水平,减少动脉粥样硬化残余脂蛋白颗粒^[20]。肥胖患者中,利拉鲁肽可通过恢复其内皮功能,降低心血管事件的发生风险^[21,22]。研究发现,利拉鲁肽是通过激活 PKA - AMPK 信号通路来改善高脂诱导的肥胖小鼠的代谢状态及血管功能障碍,提高抗氧化的能力,发挥保护心血管系统的作用^[23]。研究显示,抑制 AKT 的活性可减少脂质的合成。在 MDA - MB - 231 细胞中 AMPK 则可通过激活 PP2A 来刺激 AKT/PKB 的去磷酸化,影响 AKT 的活性。糖尿病肥胖小鼠在经利拉鲁肽治疗后,其肾周、附睾及大网膜脂肪构成的内脏脂肪组织 AMPK 的激活及 AKT 的抑制可导致内脏脂肪重量的降低,减轻糖尿病肥胖小鼠的体重^[10]。

本研究结果显示,糖尿病肥胖大鼠经利拉鲁肽治疗后,与对照组比较,体质量及内脏脂肪的重量明显降低($P < 0.05$),血糖、TG、TC、LDL - C 水平也明显降低($P < 0.05$),而 HDL - C 水平则明显升高($P < 0.05$);利拉鲁肽组大鼠内脏脂肪 FTO、AKT mRNA 及蛋白的水平明显降低($P < 0.05$),AMPK mRNA 及蛋白的水平明显升高($P < 0.05$),这提示利拉鲁肽可能通过激活糖尿病肥胖大鼠内脏脂肪 AMPK 途径及抑制 AKT 途径,下调 FTO 的表达水平,改善 2 型糖尿

病的腹型肥胖。但利拉鲁肽通过 FTO、AMPK 及 AKT 途径改善 2 型糖尿病内脏脂肪蓄积的具体调节机制尚未明确,仍是需要研究的方向。

综上所述,利拉鲁肽改善糖尿病腹型肥胖的过程可能通过激活内脏脂肪中的 AMPK 途径及抑制 AKT 途径,下调 FTO 的表达水平来实现,为 2 型糖尿病及腹型肥胖的防治提供新的理论依据。

参考文献

- Oh TJ. The Role of Anti-obesity medication in prevention of diabetes and its complications[J]. J Obesity Metab Syndrome, 2019, 28(3): 158-166
- Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity[J]. Science, 2007, 316(5826): 889-894
- Susleyici-Duman B, Zengin K, Kayhan FE, et al. FTO mRNA expression in extremely obese and type 2 diabetic human omental and subcutaneous adipose tissue [J]. Obes Surg, 2011, 21(11): 1766-1773
- Wu Q, Saunders RA, Szkudlarek-Mikho M, et al. The obesity-associated Fto gene is a transcriptional coactivator[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 401(3): 390-395
- Raza ST, Abbas S, Siddiqi Z, et al. Association between ACE (rs4646994), FABP2 (rs1799883), MTHFR (rs1801133), FTO (rs9939609) genes polymorphism and type 2 diabetes with dyslipidemia[J]. Int J Mol Cell Med, 2017, 6(2): 121
- Wu W, Feng J, Jiang D, et al. AMPK regulates lipid accumulation in skeletal muscle cells through FTO-dependent demethylation of N(6)-methyladenosine[J]. Sci Rep, 2017, 7: 41606
- Nauck MA, Vardarli I, Deacon CF, et al. Secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in type 2 diabetes: what is up, what is down? [J]. Diabetologia, 2011, 54(1): 10-18
- Van Bloemendaal L, Ijzerman RG, Ten Kulve JS, et al. GLP-1 receptor activation modulates appetite- and reward-related brain areas in humans[J]. Diabetes, 2014, 63(12): 4186-4196
- Mirabelli M, Chiefari E, Caroleo P, et al. Long-term effectiveness of liraglutide for weight management and glycemic control in type 2 diabetes[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(1): 207
- Shao YM, Yuan GH, Zhang JQ, et al. Liraglutide reduces lipogenic signals in visceral adipose of db/db mice with AMPK activation and Akt suppression[J]. Drug Des Devel Ther, 2015, 9: 1177-1184
- Khoshi A, Bajestani MK, Shakeri H, et al. Association of Omentin rs2274907 and FTO rs9939609 gene polymorphisms with insulin resistance in Iranian individuals with newly diagnosed type 2 diabetes [J]. Lipids Health Dis, 2019, 18(1): 142

- Bego T, Causevic A, Dujic T, et al. Association of FTO gene variant (RS8050136) with type 2 diabetes and markers of obesity, glycaemic, glycaemic control and inflammation[J]. J Med Biochem, 2019, 38(2): 153-163
- Huang WC, Peng HL, Hu S, et al. Spilanthal from traditionally used spilanthos acmella enhances AMPK and ameliorates obesity in mice fed high-fat diet[J]. Nutrients, 2019, 11(5): 991
- Liou CJ, Lee YK, Ting NC, et al. Protective Effects of licochalcone A ameliorates obesity and non-alcoholic fatty liver disease via promotion of the Sirt-1/AMPK pathway in mice fed a high-fat diet[J]. Cells, 2019, 8(5): 447
- Rena T, Maa A, Zhuo B, et al. Oleoylethanolamide increases glycolysis and inhibits hepatic gluconeogenesis via the LKB1/AMPK pathway in type 2 diabetic model[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2020, 373(1): 81-91
- Dinda B, Dinda M, Roy A, et al. Dietary plant flavonoids in prevention of obesity and diabetes[J]. Adv Protein Chem Struct Biol, 2020, 120: 159-235
- Xu L, Zhao Y, Wang M, et al. Defocused low-energy shock wave activates adipose tissue-derived stem cells in vitro via multiple signaling pathways[J]. Cytotherapy, 2016, 18(12): 1503-1514
- 钟娟, 青姚, 吴曙粤, 等. 厄贝沙坦通过诱导自噬减轻 db/db 小鼠肝脏脂肪变[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(3): 521-527
- Doaei S, Gholamalizadeh M, Akbari ME, et al. Dietary carbohydrate promotes cell survival in cancer via the up-regulation of fat mass and obesity-associated gene expression Level[J]. Malays J Med Sci, 2019, 26(2): 8-17
- Matikainen N, Söderlund S, Björnson BSc, et al. Liraglutide treatment improves postprandial lipid metabolism and cardiometabolic risk factors in humans with adequately controlled type 2 diabetes: a single-centre randomized controlled study [J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(1): 84-94
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2016, 375: 311-322
- Rizzo M, Nikolic D, Patti AM, et al. GLP-1 receptor agonists and reduction of cardiometabolic risk: potential underlying mechanisms [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018, 1864: 2814-2821
- Hana F, Houb N, Liub Y, et al. Liraglutide improves vascular dysfunction by regulating a cAMP independent PKA-AMPK pathway in perivascular adipose tissue in obese mice[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 120: 109537

(收稿日期: 2020-03-30)

(修回日期: 2020-04-10)