

辛伐他汀对胰岛素抵抗大鼠脂肪组织脂联素和核因子 κ B 抑制因子激酶 mRNA 表达的影响

都 健¹, 崔丽娟², 王 娟¹, 王慧敏¹

(1. 中国医科大学附属第一医院内分泌科, 辽宁省沈阳市 110001; 2. 本溪钢铁公司总医院内分泌科)

[关键词] 内科学; 胰岛素抵抗; 脂肪组织; 脂联素; 核因子 κ B 抑制因子激酶; 辛伐他汀

[摘要] 目的 探讨辛伐他汀对胰岛素抵抗大鼠脂肪组织脂联素和核因子 κ B 抑制因子激酶 mRNA 表达的影响。方法 采用高脂饲料喂养复制胰岛素抵抗大鼠模型, 并用正常血糖—高血浆胰岛素钳夹技术评估。胰岛素抵抗大鼠给予辛伐他汀 10 mg/(kg·d) 治疗。应用逆转录聚合酶链反应检测大鼠脂肪组织中脂联素和核因子 κ B 抑制因子激酶 mRNA 的表达。结果 高脂饲料喂养组大鼠葡萄糖输注率明显低于基础饲料喂养组 [0.76 ± 0.28 mg/(kg·min) 比 4.26 ± 0.70 mg/(kg·min), $P < 0.01$]。辛伐他汀治疗组和高脂未治疗组大鼠脂肪组织中脂联素 mRNA 的表达差异无显著性 (0.25 ± 0.12 比 0.29 ± 0.11 , $P > 0.05$), 但均明显低于基础饲料喂养组 (1.18 ± 0.12 , $P < 0.05$)。辛伐他汀治疗组大鼠脂肪组织中核因子 κ B 抑制因子激酶 mRNA 的表达明显低于高脂未治疗组 (0.15 ± 0.03 比 1.21 ± 0.03 , $P < 0.05$), 与基础饲料喂养组差异无显著性 (0.15 ± 0.03 , $P > 0.05$)。除外辛伐他汀干预作用后大鼠脂肪组织脂联素与核因子 κ B 抑制因子激酶 mRNA 的表达负相关 ($r = -0.97$, $P = 0.000$)。结论 辛伐他汀不能增加高脂诱导的胰岛素抵抗大鼠脂肪组织脂联素 mRNA 的表达, 但能使升高的核因子 κ B 抑制因子激酶 mRNA 表达水平得以恢复, 这可能得益于辛伐他汀调脂作用外的抗炎作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effect of Simvastatin on Adiponectin and Nuclear Factor-Kappa B Inhibitor Kinase mRNA Expression in Adipose Tissue of Insulin Resistant Rats

DU Jian, CUI Li Juan, WANG Juan, and WANG Hui Min

(Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, China)

[KEY WORDS] Insulin Resistance; Adipose Tissue; Adiponectin; Nuclear Factor-Kappa B Inhibitor Kinase; Simvastatin

[ABSTRACT] **Aim** To study the effect of simvastatin on adiponectin (APN) and nuclear factor-kappa B inhibitor kinase (IKK) mRNA expression in adipose tissue of insulin resistant rats. **Methods** Insulin resistant rat model was induced by high fat diet feeding. Twenty-five male Wistar rats were randomly divided into two groups fed with either basic chow ($n = 10$) or high fat diet ($n = 15$) for 10 weeks, then assessed by euglycemic-hyperinsulinemia clamp technique. And rats in high fat group were randomly divided into simvastatin intervention group ($n = 5$) and non-simvastatin intervention group ($n = 5$). Rats in simvastatin intervention group were fed with simvastatin 10 mg/(kg·d) in gavage. After 5 weeks intervention treatment, APN and IKK mRNA expressions were tested with RT-PCR. **Results** The glucose infusion rate (GIR) in high fat group decreased significantly compared with basic chow group [0.76 ± 0.28 mg/(kg·min) vs 4.26 ± 0.70 mg/(kg·min), $P < 0.01$]. There were no obvious difference on APN mRNA expression of adipose tissue between simvastatin intervention group and non-simvastatin intervention group (0.25 ± 0.12 vs 0.29 ± 0.11 , $P > 0.05$); but they decreased significantly compared with basic chow group respectively (1.18 ± 0.12 , $P < 0.05$). IKK mRNA expression of adipose tissue in simvastatin intervention group decreased significantly compared with non-simvastatin intervention group (0.15 ± 0.03 vs 1.21 ± 0.03 , $P < 0.05$), with no obvious difference from basic chow group (0.15 ± 0.03 , $P > 0.05$). **Conclusion** Simvastatin could not increase APN mRNA expression in adipose tissue of insulin resistant rats induced by high fat diet feeding. But simvastatin may restore IKK mRNA expression in adipose tissue of insulin resistant rats induced by high fat diet feeding, which maybe benefit from the anti-inflammatory effect beyond the lipid lowering effect.

[收稿日期] 2008-04-08 [修回日期] 2008-06-28

[基金项目] 辽宁省自然科学基金(20042094); 辽宁省教育厅高等学校科学技术研究项目(2004D192)

[作者简介] 都健, 博士, 教授, 主要研究方向为胰岛素抵抗和糖尿病大血管并发症的发病机制, E-mail 为 dujian.com@medmail.com.cn。崔丽娟, 硕士, 副主任医师, 研究方向为胰岛素抵抗的发病机制。王娟, 硕士, 主治医师, 研究方向为胰岛素抵抗的发病机制。

脂联素(adiponectin, APN)是近年来倍受关注的脂肪组织特异分泌的细胞因子, 具有增加胰岛素敏感性、抗动脉粥样硬化和抗炎症等多重作用。胰岛素抵抗时存在低脂联素血症, 同时存在低度的炎症状态, 炎症通路的激活可能是胰岛素抵抗时低脂联

素血症的原因^[1]。他汀类调脂药具有抗炎作用,本研究将探讨辛伐他汀(simvastatin)对胰岛素抵抗大鼠脂肪组织脂联素和核因子 κ B抑制因子激酶(nuclear factor- κ B inhibitor kinase, IKK)mRNA表达的影响,为临床应用他汀类药改善胰岛素抵抗和炎症相关性疾病提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 饲料配制

基础饲料由中国医科大学附属第二医院实验动物中心提供(质量比为粗蛋白 22.60%、粗纤维 3.33%、糖类 48.88%、粗脂肪 3.37%、粗灰分 6.88%、钙 1.19%、磷 0.80%和水分 12.95%,热量比为蛋白质 28.58%、脂肪 9.59%和碳水化合物 61.83%)。高脂饲料配方^[2]:基础饲料 100 g 加猪油 75 g,热量比为蛋白质 9.12%、脂肪 71.16%和碳水化合物 19.72%,每 3~4 天配制一次存放于 4℃冰箱。

1.2 动物及分组

4 周龄清洁级 Wistar 雄性大鼠 25 只,体重 50~70 g,由中国医科大学附属第二医院实验动物中心提供,适应性喂养 3 d 后按随机数字表将大鼠随机分为基础饲料喂养组($n=10$)和高脂饲料喂养组($n=15$)[体重为 65.30 ± 7.68 g 比 64.40 ± 8.98 g, $P>0.01$]。每笼 5 只,大鼠均自由摄食和饮水,每周记录体重。喂养 10 周后分别将两组大鼠编号,每组随机抽取 5 只行正常血糖—高血浆胰岛素钳夹试验,评估胰岛素抵抗模型。高脂饲料喂养组剩余的 10 只大鼠随机分为高脂未治疗组($n=5$)和辛伐他汀治疗组($n=5$)。基础饲料喂养组剩余的 5 只大鼠继续基础饲料喂养,高脂未治疗组和辛伐他汀治疗组继续高脂饲料喂养;同时辛伐他汀治疗组予辛伐他汀纯粉(默沙东公司惠赠) 10 mg/(kg·d)加适量生理盐水溶解后灌胃,基础饲料喂养组和高脂未治疗组予生理盐水灌胃,继续喂养 5 周。

1.3 正常血糖—高血浆胰岛素钳夹试验

具体方法参照文献[3]。实验前禁食 14 h,称重后 10%水合氯醛 0.3 mg/kg 腹腔内麻醉。分离左颈总动脉和右股静脉,黄色套管针插管于左颈总动脉,再接肝素生理盐水注射器;同时黄色套管针插管于右股静脉,连接三通管后再接 2 支生理盐水注射器。静置 30 min,颈动脉取血 1 mL 测基础血糖(美国强生公司 One Touch Ultra 血糖仪)、基础胰岛素和血清脂联素,三通管与生理盐水注射器连接的两条通路分别接 50 mL 人胰岛素注射器(40 U/L)和 10%葡萄

糖注射器,再分别接电子微量输液泵(JMS SP-500 型)。首先输注胰岛素(诺和诺德中国制药有限公司生产),输注率 1.67 mU/(kg·min),每 5 min 颈动脉取血 1 滴测血糖,血糖大于基础值 ± 0.5 mmol/L 时开始输注葡萄糖,输注率 4~6 mg/(kg·min)。每 5 min 测血糖一次,调葡萄糖输注率(glucose infusion rate, GIR)使血糖保持在基础值 ± 0.5 mmol/L,连续 3 次血糖都在上述范围内时钳夹形成,再次颈动脉取血 2 mL 测钳夹状态下的胰岛素水平及血脂指标。共计 2 h,每 10 min 推注射器一次冲管。颈动脉血样立即低温 4 000 r/min 离心 5 min,分离血清置-20℃冰箱冻存。

1.4 留取血清和组织标本

干预 5 周后,大鼠禁食 14 h,于次日 9 时经 10%水合氯醛(0.3 mg/kg)腹腔麻醉后心脏穿刺取血,测定全血葡萄糖(美国强生公司 One Touch Ultra 血糖仪),血样立即低温 4 000 r/min 离心 5 min,分离血清置-20℃冰箱冻存。大鼠血清胰岛素和脂联素测定均采用 ELISA 法,试剂盒购自上海朗卡贸易有限公司。血清甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)测定采用全自动生物化学分析仪酶法,血清游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)测定采用比色法,试剂购自南京建成生物工程研究所。取肾周脂肪组织于液氮中速冻后移于-70℃冰箱冻存备测脂联素与 IKK mRNA 的表达。取双侧附睾周围脂肪组织称重,计为内脏脂肪组织。

1.5 逆转录聚合酶链反应检测脂联素与核因子 κ B抑制因子激酶 mRNA 的表达

总 RNA 抽提按照 RNAout 试剂盒(TaKaRa 大连宝生物有限公司出品)说明操作,UV-1201 型紫外分光光度计测定 RNA 浓度和纯度。总 RNA 的 A260/A280 约为 1.68~1.91。取 1 μ g 总 RNA 按照 RT-PCR 试剂盒(TaKaRa 大连宝生物有限公司出品)说明合成 cDNA,依次加入 2×Buffer 5 μ L、25 mmol/L MgSO₄ 2 μ L、10 mmol/L dNTP 0.5 μ L、2.2×10⁷ U/L AMV 0.5 μ L、50 μ mol/L Oligo-dT 0.5 μ L、4×10⁷ U/L RNase 抑制剂 0.25 μ L、ddH₂O 0.25 μ L,反应条件为 65℃变性 1 min→30℃退火 5 min→15~30 min 内匀速升温至 65℃→65℃延伸 30 min,98℃5 min,5℃5 min。分别取 cDNA 3 μ L 按试剂盒说明加入特异性引物(北京王博远志生物技术有限公司合成)进行扩增。脂联素和 β -actin 的引物设计参照文献[4],IKK β

引物查阅分子生物学网站序列号为 NM-053355 (1528-1928)。脂联素引物为上游 5'-AAG GAC AAG GCC GTT CTC T-3', 下游 5'-TAT GGG TAG TTG CAG TCA GTT GG-3'; β -actin 引物为上游 5'-CAC CCT GTG CTG CTC ACC GAG GCC-3', 下游 5'-CCA CAC AGA TGA CTT GCG CTC AGG-3'; IKK β 引物为上游 5'-GGA GTT TGG CAT CAC ATC G-3', 下游 5'-GCC TCA CCA CCT CCT CTA CT-3'。PCR 条件: 脂联素 95℃预变性 5 min, 95℃变性 20 s \rightarrow 62℃退火 20 s \rightarrow 72℃延伸 30 s, 共 30 个循环, 72℃再延伸 10 min; β -actin 94℃预变性 3 min, 94℃变性 30 s \rightarrow 55℃退火 1 min \rightarrow 72℃延伸 1.5 min, 共 35 个循环, 72℃再延伸 7 min; IKK β 94℃预变性 3 min, 94℃变性 40 s \rightarrow 55℃退火 1 min \rightarrow 72℃延伸 1 min, 共 35 个循环, 72℃再延伸 7 min。RT-PCR 产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳, 存入 1D Kodak 凝胶成像系统定量扫描条带灰度并摄像, 以目的条带和 β -actin 条带的灰度比值来反映 mRNA 的表达水平。RT-PCR 重复实验两次。

1.6 统计学处理

所有资料用 SPSS 12.0 软件进行统计学分析。胰岛素敏感性指数 (insulin sensitivity index, ISI) 为空腹血糖与空腹胰岛素乘积的倒数, 呈偏态分布, 取自然对数进行分析。其它计量资料经正态性检验, 符合正态分布, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异比较采用独立样本 t 检验、单因素方差分析和多重比较, 直线相关分析表示变量间的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 喂养 10 周后大鼠的一般情况及正常血糖—高血糖胰岛素钳夹试验

喂养 10 周后高脂组大鼠附睾周围脂肪重量 (epididymis adipose mass, EAM) 及其占体重 (body weight, BW) 的百分比、基础胰岛素 (basic serum insulin, BINS)、血清 TG 和 FFA 水平显著高于基础饲料喂养组 ($P < 0.01$), 血清脂联素水平显著低于基础饲料喂养组 ($P < 0.01$, 表 1)。高脂组大鼠 60~120 min 的平均葡萄糖输注率 (GIR₆₀₋₁₂₀) 显著低于基础饲料喂养组 ($P < 0.01$), 整个钳夹过程中通过不断调整 GIR 可保持大鼠血糖稳定。基础饲料喂养组和高脂组剩余的大鼠经内眦静脉采血, 证实高脂组大鼠均出现了明显腹型肥胖、高胰岛素血症和胰岛素抵抗。

表 1. 喂养 10 周时大鼠一般情况和钳夹试验结果 ($n = 5$)

参 数	基础饲料喂养组	高脂组
体重(g)	236.6 \pm 27.7	230.8 \pm 25.7
EAM(g)	1.91 \pm 0.77	3.06 \pm 0.71 ^a
EAM/BW	0.70% \pm 0.21%	1.13% \pm 0.18% ^a
基础血糖 (mmol/L)	7.56 \pm 0.68	7.70 \pm 0.47
BINS (mU/L)	0.98 \pm 0.30	1.89 \pm 0.15 ^a
GIR ₆₀₋₁₂₀ [mg/(kg·min)]	4.26 \pm 0.70	0.76 \pm 0.28 ^a
稳态胰岛素 (mU/L)	21.11 \pm 1.89	20.42 \pm 2.34
FFA (μ mol/L)	0.12 \pm 0.01	0.25 \pm 0.01 ^a
TG (mmol/L)	0.05 \pm 0.01	0.11 \pm 0.01 ^a
TC (mmol/L)	0.89 \pm 0.07	1.11 \pm 0.26
HDLc (mmol/L)	0.37 \pm 0.12	0.35 \pm 0.11
LDLC (mmol/L)	0.31 \pm 0.11	0.38 \pm 0.10
脂联素 (μ g/L)	14.03 \pm 0.46	11.32 \pm 0.52 ^a

a 为 $P < 0.01$, 与基础饲料喂养组比较。

2.2 辛伐他汀干预后大鼠一般情况

与基础饲料喂养组大鼠相比, 辛伐他汀治疗组空腹胰岛素、FFA 和 TC 水平明显增加 ($P < 0.05$); 并且辛伐他汀治疗组大鼠 EAM/BW、FFA 和 TG 水平较高脂未治疗组显著下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与基础饲料喂养组大鼠相比, 辛伐他汀治疗组和高脂未治疗组血清脂联素水平明显降低 ($P < 0.05$); 但辛伐他汀治疗组和高脂未治疗组之间差异无显著性。与基础饲料喂养组相比, 辛伐他汀治疗组和高脂未治疗组大鼠 ISI 明显降低 ($P < 0.05$); 辛伐他汀治疗组与高脂未治疗组间 ISI 差异无显著性 ($P > 0.05$, 表 2)。实验过程中大鼠无意外死亡。

表 2. 辛伐他汀干预后的各组大鼠的一般情况

一般情况	基础饲料 喂养组 ($n = 5$)	高脂未 治疗组 ($n = 5$)	辛伐他汀 治疗组 ($n = 5$)
体重 (g)	266.8 \pm 41.7	260.4 \pm 31.9	264.8 \pm 30.7
EAM (g)	1.74 \pm 0.55	2.66 \pm 0.32 ^a	2.15 \pm 0.57
EAM/BW	0.64% \pm 0.12%	1.02% \pm 0.04% ^a	0.80% \pm 0.13% ^b
空腹血糖 (mmol/L)	6.06 \pm 0.53	5.86 \pm 0.34	6.50 \pm 0.37
空腹胰岛素 (mU/L)	1.57 \pm 0.05	2.61 \pm 0.58 ^a	2.61 \pm 0.44 ^a
ISI	-2.25 \pm 0.12	-2.71 \pm 0.22 ^a	-2.82 \pm 0.16 ^a
FFA (μ mol/L)	0.16 \pm 0.02	0.30 \pm 0.02 ^a	0.20 \pm 0.01 ^{ab}
TG (mmol/L)	0.08 \pm 0.01	0.23 \pm 0.05 ^a	0.15 \pm 0.02 ^{ab}
TC (mmol/L)	1.11 \pm 0.23	1.22 \pm 0.13	1.24 \pm 0.47
HDLc (mmol/L)	0.49 \pm 0.20	0.55 \pm 0.18	0.73 \pm 0.30
LDLC (mmol/L)	0.45 \pm 0.08	0.39 \pm 0.06	0.55 \pm 0.23
脂联素 (μ g/L)	12.77 \pm 0.22	9.76 \pm 0.34 ^a	9.80 \pm 0.55 ^a

a 为 $P < 0.05$, 与基础饲料喂养组比较; b 为 $P < 0.05$, 与高脂未治疗组比较。

2.3 辛伐他汀干预后大鼠脂肪组织脂联素和核因子 κ B抑制因子激酶 mRNA 的表达

辛伐他汀治疗组和高脂未治疗组大鼠脂肪组织中脂联素 mRNA 的表达差异无显著性(0.25 ± 0.12 比 0.29 ± 0.11 , $P > 0.05$), 但均明显低于基础饲料喂养组(1.18 ± 0.12 , $P < 0.05$)。辛伐他汀治疗组大鼠脂肪组织中 IKK mRNA 的表达明显低于高脂未治疗组(0.15 ± 0.03 比 1.21 ± 0.03 , $P < 0.05$), 但与基础饲料喂养组差异无显著性(0.15 ± 0.03 , $P > 0.05$; 图 1)。

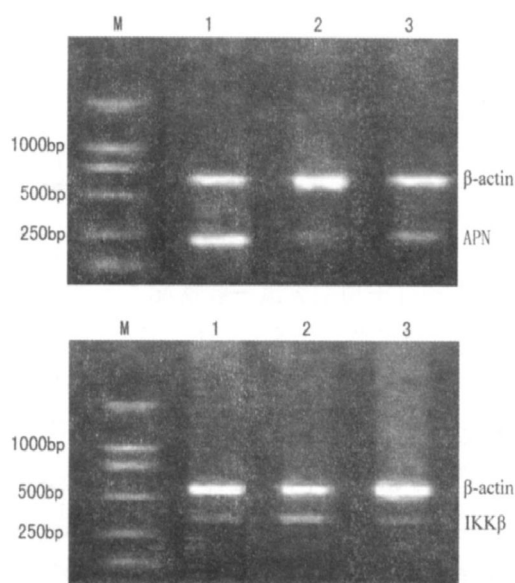


图 1. 大鼠脂肪组织脂联素和核因子 κ B抑制因子激酶 mRNA 的表达 M 为相对分子质量 Marker, 1 为基础饲料喂养组, 2 为高脂未治疗组, 3 为辛伐他汀治疗组。

2.4 指标间相关分析

将钳夹试验的两组大鼠数据合并进行相关分析, GIR_{60-120} 与基础胰岛素负相关($r = -0.94$, $P = 0.000$), 与血清 FFA 负相关($r = -0.99$, $P = 0.000$), 与内脏脂肪重量负相关($r = -0.69$, $P = 0.029$), 与内脏脂肪/体重百分比负相关($r = -0.71$, $P = 0.020$), 与血清脂联素正相关($r = 0.97$, $P = 0.000$)。除外辛伐他汀干预作用后, 将基础饲料喂养组和高脂未治疗组大鼠数据合并进行相关分析, 大鼠脂肪组织脂联素与 IKK mRNA 的表达负相关($r = -0.97$, $P = 0.000$)。

3 讨论

本研究高脂组大鼠 GIR_{60-120} 显著低于基础饲料喂养组, 胰岛素抵抗模型成功复制。两组大鼠的体重差异无显著性, 与以往研究不尽相同^[3]; 但以附睾

脂肪为代表的内脏脂肪占体重的百分比在高脂组大鼠明显升高, 与邓向群等^[5]研究结果相似, 而且 GIR_{60-120} 与内脏脂肪/体重百分比显著负相关。提示摄入高脂膳食虽然体重增加不明显, 但易于造成腹内脂肪堆积, 形成内脏型肥胖, 最终导致胰岛素抵抗。

胰岛素抵抗是一种低度炎症状态^[6], 胰岛素受体/胰岛素受体底物/磷脂酰肌醇 3 激酶信号通路转导障碍, 是炎症引发胰岛素抵抗的分子机制^[7]。核因子 κ B 是普遍存在的转录因子, 关键酶为 IKK。de Alvaro 等^[8]研究肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) 引起骨骼肌胰岛素抵抗时发现存在 IKK 的激活, IKK 能使胰岛素受体和胰岛素受体底物丝氨酸磷酸化, 从而干扰正常的酪氨酸磷酸化。应用 IKK 抑制剂 Sulfasalazine 和 BAY11-7028 可使人类脂肪和骨骼肌细胞释放白细胞介素 6 (interleukin, IL-6) 和 8 及 TNF- α 等前炎性细胞因子减少, 有利于减轻胰岛素抵抗^[9]。

脂联素是脂肪组织特异分泌的细胞因子, 具有增强胰岛素敏感性、抗动脉硬化、抗炎症和抗免疫等多重效应。有研究者提出^[10]脂联素与胰岛素抵抗和糖尿病相关不仅因为它的 AMP 激活蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 效应对 FFA 代谢和葡萄糖摄取的影响, 而且因为它的抗炎特性。本研究中高脂组大鼠脂肪组织中脂联素 mRNA 的表达明显低于基础饲料喂养组, IKK mRNA 的表达明显高于基础饲料喂养组, 大鼠脂肪组织脂联素与 IKK mRNA 的表达负相关, 提示 IKK 可能是胰岛素抵抗时产生低脂联素血症的关键酶之一, 脂联素可能通过降低 IKK 的表达改善胰岛素抵抗。体外细胞培养过程中给予 IKK 抑制剂没有影响人类脂肪和骨骼肌细胞释放脂联素^[9], 但脂联素可抑制脂多糖诱导的核因子 κ B 的激活^[11]。脂联素是否通过与 IKK 的相互作用对胰岛素信号转导产生影响, 从而改善胰岛素的代谢效应尚不清楚, 有待进一步的研究来证实。

已有研究显示辛伐他汀具有抗炎作用, 并且抗炎作用不归因于调脂效应^[12]。本研究中辛伐他汀能使高脂诱导的胰岛素抵抗大鼠脂肪组织升高的 IKK mRNA 表达水平得以恢复, 提示 IKK 可能是辛伐他汀抗炎作用的靶点。本研究中辛伐他汀未能提高胰岛素抵抗大鼠脂肪组织脂联素 mRNA 的表达水平和血清脂联素的水平, 未能显著减轻全身胰岛素抵抗, 这与针对高脂合并高血压患者用辛伐他汀进行治疗的结果一致^[13]。但西苏格兰冠心病预

防研究^[14]中显示,普伐他汀组较基础饲料喂养组糖尿病发病的风险降低了 30%,且独立于调脂作用。研究结果的差异可能与他汀类的结构基团差异以及干预时间长短有关。

总而言之,高脂饲料喂养能够成功复制胰岛素抵抗模型。IKK 可能是联系炎症与胰岛素信号通路的纽带及脂联素发挥生理功能的关键酶。他汀类药物可能通过抑制 IKK 对代谢综合征、动脉粥样硬化和糖尿病等炎症相关性疾病的防治产生深远影响。

[参考文献]

- [1] Nishida M, Moriyama T, Sugita Y, et al. Interleukin 10 associates with adiponectin predominantly in subjects with metabolic syndrome [J]. *Circ J*, 2007, **71** (8): 1 234-238.
- [2] 都 健, 赵玉岩, 谢 辉, 等. 喂养型胰岛素抵抗动物模型的建立与评价[J]. *中国医科大学学报*, 2002, **31** (5): 343-346.
- [3] 都 健, 赵晓娟, 刘国良. 胰岛素抵抗大鼠内皮依赖性血管舒张功能研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2003, **19** (4): 313-316.
- [4] Gohda T, Makita Y, Shike T, et al. Identification of epistatic interaction involved in obesity using the KK/Ta mouse as a type2 diabetes model: is Zrr alpha2 glycoprotein 1 a candidate gene for obesity [J]. *Diabetes*, 2003, **52** (8): 2 175-181.
- [5] 邓向群, 毕会民. 罗格列酮对胰岛素抵抗大鼠骨骼肌蛋白激酶 B 表达的影响[J]. *中国新药与临床杂志*, 2004, **23** (5): 269-273.
- [6] Bhatt BA, Dube JJ, Dedousis N, et al. Diet-induced obesity and acute hyperlipidemia reduce I kappa B alpha levels in rat skeletal muscle in a fiber-type dependent manner [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2006, **290** (1): R233-240.
- [7] Tamura Y, Ogihara T, Uchida T, et al. Amelioration of glucose tolerance by hepatic inhibition of nuclear factor kappa B in db/db mice [J]. *Diabetologia*, 2007, **50** (1): 131-141.
- [8] de Alvaro C, Teruel T, Hernandez R, et al. Tumor necrosis factor alpha produces insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor kappa B kinase in a p38 MAPK-dependent manner [J]. *J Biol Chem*, 2004, **279** (17): 17 070-078.
- [9] Lappas M, Yee K, Pemezel M, et al. Sulfasalazine and BAY11-7028 interfere with the nuclear factor-kappa B and I kappa B kinase pathway to regulate the release of proinflammatory cytokines from human adipose tissue and skeletal muscle in vitro [J]. *Endocrinology*, 2005, **146** (3): 1 491-497.
- [10] Tataranni PA, Ortega E. A burning question: does an adipokine-induced activation of the immune system mediate the effect of overnutrition on type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2005, **54** (4): 917-927.
- [11] Ajuwon KM, Spurlock ME. Adiponectin inhibits LPS-induced NF-kappa B activation and IL-6 production and increases PPAR gamma2 expression in adipocytes [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2005, **288** (5): R1 220-225.
- [12] Sugiyama M, Ohasu M, Takase H. Effects of atorvastatin on inflammation and oxidative stress [J]. *Heart Vessels*, 2005, **20** (4): 133-136.
- [13] Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Additive beneficial effects of losartan combined with simvastatin in the treatment of hypercholesterolemic, hypertensive patients [J]. *Circulation*, 2004, **110** (24): 3 687-692.
- [14] Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study [J]. *Circulation*, 2001, **103** (2): 357-362.

(此文编辑 许雪梅)

读者·作者·编者

关于汉字文稿中名词术语使用英文缩写词的规定

当一个多汉字的名词术语在汉字文稿中反复出现时,作者往往喜欢用一个英文缩写词来代替;这样做,既节省篇幅,又避免繁琐重复,为多数期刊所称颂,我刊亦不例外。然而在编辑工作中发现,由于受作者层次和参考文献种类等因素的影响,在使用名词术语的英文缩写时存在以下问题:

同一个英文名词术语,译成的汉文不同,如 derived 这个词,有的译成源性,有的译为衍化,还有的译成衍生;④缩写不规范,英文字母的大小写不一致,如载脂蛋白(apolipoprotein)缩写为 apo 已不规范,而它却有 Apo 和 apo 两种写法;⑤用法不当,有的用在文题中,有的用作关键词,有的名词术语仅两三个汉字,为图方便,个别作者也用缩写词来代替;而且,第一次出现时,没有汉英对照,只有缩写,这是极不应该的。有鉴于此,为求统一,我刊对汉字文稿中名词术语使用英文缩写词来代替作如下规定,请遵照执行。

1 名词术语在 3 个(含 3 个)汉字内,一律使用汉文;多于 3 个汉字的,才可使用英文缩写词;如胆固醇、脂蛋白、内皮素、高血压、糖尿病、再狭窄等,都只能用汉字;但冠心病、肺心病

等例外。

2 文题、摘要、关键词、正文中的各层次标题、插图和表格标题中的名词术语,不得使用英文缩写词来代替。

3 段首的名词术语需用缩写词时,为了阅读方便,可在缩写词左右加圆括号,左半圆括号之前写出汉字名词术语全称。

4 第一次使用英文缩写词来代替名词术语时,必须按照下列格式来写:汉文全称(英文全称,缩写词)。如极低密度脂蛋白胆固醇(very low density lipoprotein cholesterol, VLDLC)、动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)等。

5 英文缩写词在汉字文稿中不用复数。

6 书写时缩写词字母之间不用连字符;若词末有数字,可在数字与左邻字母之间加连字符(用半字线),如 IL-1。

7 名词术语的英文缩写词不移行。

8 汉字文稿中不宜过多使用英文缩写词,我刊规定文献综述可用 4~6 个,其它文稿限 4 个内。

以上规定请共同遵照执行。

(胡必利起草、修订)