

血浆内脏脂肪素与非酒精性脂肪性肝病患者内脏脂肪厚度的关系

蔡怀阳, 李运泽, 李莉, 涂强

■ 背景资料

近年来许多研究发现, 内脏脂肪素可能与肥胖、胰岛素抵抗和脂代谢密切相关。经超声测量的内脏脂肪厚度不仅能评价内脏型肥胖, 还可以评价心血管病和代谢疾病的危险性。

蔡怀阳, 李运泽, 柳州市人民医院消化内科 广西壮族自治区柳州市 545006
李莉, 柳州市人民医院感染科 广西壮族自治区柳州市 545006
涂强, 柳州市人民医院体检部 广西壮族自治区柳州市 545006
蔡怀阳, 主治医师, 主要从事肝脏疾病的研究。
广西柳州市科学技术局健康安全技术开发与应用研究基金资助项目, No. 2008031423
作者贡献分布: 蔡怀阳与李运泽对本文所作贡献均等; 此课题由李运泽设计; 研究过程由李运泽、蔡怀阳、李莉及涂强共同完成; 数据分析由蔡怀阳与李运泽完成; 本文论文写作由蔡怀阳与李运泽完成。
通讯作者: 李运泽, 教授, 545006, 广西壮族自治区柳州市文昌路8号, 柳州市人民医院消化内科. lyze@163.com
电话: 0772-2662775
收稿日期: 2014-02-16 修回日期: 2014-03-09
接受日期: 2014-03-13 在线出版日期: 2014-04-18

Relationship between plasma visfatin and visceral fat thickness measured by ultrasonography in nonalcoholic fatty liver disease

Huai-Yang Cai, Yun-Ze Li, Li Li, Qiang Tu

Huai-Yang Cai, Yun-Ze Li, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Liuzhou, Liuzhou 545006, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Li Li, Department of Infectious Diseases, the People's Hospital of Liuzhou, Liuzhou 545006, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Qiang Tu, Department of Physical Examination, the People's Hospital of Liuzhou, Liuzhou 545006, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: The Research Fund for Health Safety and Technological Development & Application of Liuzhou Administration of Science & Technology, No. 2008031423

Correspondence to: Yun-Ze Li, Professor, Department of Gastroenterology, the People's Hospital of Liuzhou, 8 Wenchang Road, Liuzhou 545006, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. lyze@163.com

Received: 2014-02-16 Revised: 2014-03-09

Accepted: 2014-03-13 Published online: 2014-04-18

Abstract

AIM: To investigate the relationship between plasma visfatin and visceral fat thickness measured by ultrasonography in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

METHODS: One hundred and seventy subjects were enrolled in the study, including 110 patients with NAFLD and 60 healthy controls. Blood pressure (BP), height, weight, waist circumference (WC), hip circumference, body mass index (BMI), waist-hip ratio (WHR), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), fasting blood glucose, liver function, fasting insulin and plasma visfatin were measured in each subject and the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) was calculated according to the typical HOMA model. Visceral fat thickness was measured by ultrasonography.

RESULTS: Visceral fat thickness, BMI, WHR, HOMA-IR and plasma visfatin were significantly higher in NAFLD patients than in normal controls ($P < 0.05$ for all). Multiple linear regression analysis showed there was a significantly positive correlation between visceral fat thickness and plasma visfatin ($P < 0.05$). As NAFLD aggravated, the correlations became more significant ($r = 0.363, 0.687, 0.722$ respectively, $P < 0.05$ for all).

CONCLUSION: Plasma visfatin and visceral fat thickness are significantly higher in NAFLD patients than in normal controls. There is a significant correlation between visceral fat thickness and plasma visfatin.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Visceral fat thickness; Plasma visfatin

Cai HY, Li YZ, Li L, Tu Q. Relationship between plasma visfatin and visceral fat thickness measured by ultrasonography in nonalcoholic fatty liver disease. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(11): 1564-1568 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1564.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i11.1564>

摘要

目的: 探讨血浆内脏脂肪素与非酒精性脂

■ 同行评议者
迟宝荣, 教授, 吉林大学第一医院
消化内科



肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者内脏脂肪厚度的关系。

方法: 选择进行健康体检的人员共170例; 分成两组: 即NAFLD组110例(分轻度40例、中度40例和重度30例), 健康对照组60例, 入选者空腹检查血压、身高、体质量、臀围、腰围、甘油三脂、总胆固醇、血糖、肝功能、血浆胰岛素水平和血浆内脏脂肪素测定, 计算体质量指数(body mass index, BMI)、腰臀比(waist-hip ratio, WHR), 并用稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment, HOMA-IR), 超声测量内脏脂肪厚度。

结果: 健康对照组与NAFLD组的内脏脂肪厚度、BMI、WHR、HOMA-IR、内脏脂肪素等指标差异存在统计学意义($P<0.05$), 多元线性回归分析显示, 内脏脂肪素与内脏脂肪厚度呈正相关($P<0.05$). 其相关性随脂肪肝的加重而增强(r 值依次为0.363, 0.687, 0.722, $P<0.05$).

结论: NAFLD患者血浆内脏脂肪素水平及超声测定的内脏脂肪厚度明显高于健康人群; 提示血浆内脏脂肪素水平与内脏脂肪厚度呈强烈相关性。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 内脏脂肪素; 内脏脂肪厚度

核心提示: 本文通过比较内脏脂肪素与内脏脂肪厚度的关系, 提示内脏脂肪素与内脏脂肪厚度呈强烈相关性, 随脂肪肝的加重而增强, 而内脏脂肪素与皮下脂肪厚度的相关性则无明显变化。

蔡怀阳, 李运泽, 李莉, 涂强. 血浆内脏脂肪素与非酒精性脂肪性肝病患者内脏脂肪厚度的关系. 世界华人消化杂志 2014; 22(11): 1564-1568 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1564.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i11.1564>

0 引言

内脏脂肪素是新近发现的一种由内脏脂肪细胞分泌的脂肪细胞因子。近年来许多研究发现, 内脏脂肪素具有类胰岛素样作用, 还能促进脂肪的合成和聚集, 可能与肥胖、胰岛素抵抗和脂代谢密切相关。国外的研究报道超声能够用来定量测定内脏脂肪和皮下脂肪, 用来评价内脏型肥胖, 而且和CT呈最好的相关性, 可以替代CT^[1,2]。经超声测量的内脏脂肪厚度可能与血浆内脏脂肪素水平以及非酒精性脂肪性肝病(non-

alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发生有相关关系。但国内在这方面的研究较少, 目前尚未见有相关文献报道。本研究旨在探讨血浆内脏脂肪素水平与NAFLD患者内脏脂肪厚度的相关关系。

■研究前沿
内脏脂肪厚度可能与血浆内脏脂肪素水平以及非酒精性脂肪性肝病的发生有相关关系。但国内在这方面研究较少, 目前尚未见有相关文献报道。

1 材料和方法

1.1 材料 NAFLD的诊断标准采用2010年中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组制定的NAFLD诊断标准^[3]。选择柳州市人民医院体检部进行健康体检的人员共170例; 剔除过量饮酒(乙醇摄入量男性210 g/wk, 女性140 g/wk)、慢性病毒性肝炎、肝硬化、妊娠和哺乳妇女、自身免疫性和遗传学性肝病及入选时已有多元代谢紊乱和心脑血管疾病的人群。分成两组: 即NAFLD组110例(分轻度40例、中度40例和重度30例), 正常对照组60例。

1.2 方法

1.2.1 生理指标的测定: 采用台式水银血压计, 受检者坐位测量肱动脉压, 连续测量3次, 取平均值为个体血压值。受检者空腹、免冠、脱鞋, 仅穿单衣测量其身高、体质量、腰围、臀围。腰围: 取腋中线肋弓下缘至髂前上棘连线的中点水平面周径。臀围: 取两侧股骨粗隆水平面周径。体质量指数(body mass index, BMI)=体质量(kg)/身高²(m²)。腰臀比(waist-hip ratio, WHR)=腰围/臀围。

1.2.2 生化指标的测定: 抽取禁食12 h后的次日清晨空腹肘静脉血, 分离血清2 mL, 用酶联免疫法(日立7170-S全自动生化分析仪)测定甘油三脂、总胆固醇、血糖、肝功能等。分离血清4 mL, 采用BL-9600化学发光分析仪(天津贝尔公司)测定血清空腹胰岛素水平。稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment, HOMA-IR)=空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)×空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)/22.5。

1.2.3 血浆内脏脂肪素的标本采集及测定: 采生化指标血样同时留取肘静脉血2 mL, EDTA抗凝, 室温静置30 min后, 离心机3000 r/min离心15 min, 分离血浆0.5 mL, -80 °C保存待检。试剂盒购自武汉博士公司, 采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血浆内脏脂肪素水平。

1.2.4 内脏脂肪厚度的测定: 先作B超检查, 所有受检者由同一人操作, 探头位于脐上1.0 cm, 探头频率7.5 MHz, 测量皮下脂肪厚度; 探头频率3.5 MHz测量内脏脂肪厚度, 内脏脂肪厚度为腹

■相关报道

目前有较多关于内脏脂肪素、内脏脂肪厚度与肥胖、代谢综合征等关系的文献报道,但关于内脏脂肪素与超声测定的内脏脂肪厚度的关系尚未有文献发表。

表1 对照组与各NAFLD组相关资料

相关资料	健康对照组	轻度脂肪肝组	中度脂肪肝组	重度脂肪肝组
男女	35/25	24/16	30/10	22/8
年龄(岁)	47±13	49±11	49±14	43±13
身高(cm)	165.7±5.5	165.8±6.6	167.6±5.7	167.1±6.5
体质量(kg)	62.34±8.56	72.64±12.28 ^b	80.38±8.45 ^{bc}	81.78±12.49 ^{bc}
BMI(kg/m ²)	23.3±2.9	26.3±3.1 ^b	28.5±2.4 ^{bc}	28.6±3.2 ^{bc}
WHR	0.84±0.05	0.89±0.07 ^b	0.92±0.6 ^b	0.91±0.05 ^b
收缩压(mmHg)	129±13	135±12 ^a	139±10 ^b	141±12 ^b
舒张压(mmHg)	78±12	84±8 ^a	85±8 ^b	85±5 ^b
HOMA-IR	1.06±0.59	1.78±0.73 ^b	2.49±0.82 ^{bc}	2.64±1.37 ^{bc}
甘油三酯(mmol/L)	1.68±1.37	2.22±1.36	3.32±2.15 ^{bc}	2.22±1.19
胆固醇(mmol/L)	4.95±0.85	5.27±0.94	5.37±1.37	5.16±0.94
总胆红素(μmol/L)	13.70±3.36	13.91±3.25	16.16±7.41	16.19±4.21
直接胆红素(μmol/L)	4.31±1.38	4.14±1.50	4.24±1.95	4.73±1.15
间接胆红素(μmol/L)	9.39±2.22	9.78±2.21	11.92±5.77	11.50±3.48
白蛋白(g/L)	47.99±3.43	48.54±3.16	48.44±3.18	49.55±2.55
谷丙转氨酶(U/L)	21.6±10.7	25.2±10.7	39.2±19.3 ^{bc}	40.5±18.6 ^{bc}
谷草转氨酶(U/L)	23.3±8.3	22.3±5.6	28.3±8.6 ^{ac}	32.4±12.5 ^{bc}
内脏脂肪素(μg/L)	17.33±3.22	41.51±20.05 ^b	57.71±23.20 ^{bc}	58.96±23.27 ^{bc}
皮下脂肪厚度(mm)	21.3±6.2	29.7±6.3	29.0±5.6 ^b	29.3±5.8 ^b
内脏脂肪厚度(mm)	46.4±8.8	66.6±10.0 ^b	74.5±11.1 ^{bc}	83.5±12.7 ^{bc}

^aP<0.05, ^bP<0.01 vs 健康对照组; ^aP<0.05 vs 轻度脂肪肝组; ^bP<0.05 vs 中度脂肪肝组. BMI: 体质量指数; WHR: 腰臀比; HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数.

直肌内缘到大动脉前壁的距离.

统计学处理 采用SPSS13.0统计软件包进行统计, 计数资料以率(%)表示, 采用 χ^2 检验; 所有计量资料以mean±SD表示, 各组之间比较均进行方差齐性检验, 两组间显著性比较用t检验. 多因素相关性用逐步法多元线性回归分析. $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 临床及实验室指标的比较 健康对照组与NAFLD组的性别构成、年龄、身高、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、白蛋白、胆固醇、甘油三酯比较差异均无统计学意义($P>0.05$). 而体质量、BMI、WHR、内脏脂肪素、收缩压、舒张压、HOMA-IR、内脏脂肪厚度、皮下脂肪厚度等指标差异存在统计学意义($P<0.05$ 或0.01). 内脏脂肪素在轻度、中度、重度NAFLD中依次升高, 轻度NAFLD组与中重度NAFLD组差异有统计学意义($P<0.05$). 内脏脂肪厚度在轻度、中度、重度NAFLD各组中两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$)(表1).

2.2 相关分析 以内脏脂肪素为因变量, 内脏脂肪

厚度、皮下脂肪厚度等为自变量进行逐步法多元线性回归分析, 结果显示内脏脂肪素与内脏脂肪厚度、皮下脂肪厚度呈正相关(表2). 在轻度、中度、重度脂肪肝组, 内脏脂肪素与内脏脂肪厚度的相关性随脂肪肝的加重而增强(r 值依次为0.363、0.687、0.722), 而内脏脂肪素与皮下脂肪厚度的相关性则无明显变化(r 值依次为0.414、0.426、0.451).

3 讨论

2005-01日本大阪大学的Fukuhara等^[4]在内脏脂肪组织中发现一种高度表达的mRNA, 序列分析显示与前B细胞克隆增强因子结构一致, 临床试验及动物实验均发现其主要在内脏脂肪中高度表达与皮下脂肪组织关系不大, 故将其命名为内脏脂肪素. 荧光免疫原位杂交法显示其还主要在骨髓、肝脏、肌肉、淋巴组织及胎膜中表达^[5]. 研究表明, 内脏脂肪素与肥胖、2型糖尿病、动脉粥样硬化、缺血性脑血管病等均有密切关系^[6-9].

本研究结果显示, 血浆内脏脂肪素在NAFLD患者中表达增加, 且随着脂肪肝的加重,

■创新盘点
内脏脂肪素与内脏脂肪厚度的关系尚不清楚, 本文通过测定健康对照组与非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)组的内脏脂肪素与内脏脂肪厚度, 探讨血浆内脏脂肪素与NAFLD患者内脏脂肪厚度的关系.

表 2 血浆内脏脂肪素多元线性回归分析

变量	回归系数	标准误	标准化偏回归系数	t值	P值
轻度脂肪肝组					
皮下脂肪厚度	0.971	0.216	0.414	4.504	0.000
内脏脂肪厚度	0.468	0.121	0.363	3.862	0.000
中度脂肪肝组					
皮下脂肪厚度	1.493	0.321	0.426	4.656	0.000
内脏脂肪厚度	1.007	0.107	0.687	9.371	0.000
重度脂肪肝组					
皮下脂肪厚度	1.509	0.319	0.451	4.739	0.000
内脏脂肪厚度	0.851	0.087	0.722	9.796	0.000

血浆内脏脂肪素水平逐渐升高。有研究表明, 在大鼠NAFLD模型中, 随着高脂饲料饲养大鼠NAFLD的逐渐形成, 在肝组织中内脏脂肪素表达逐渐升高, 内脏脂肪素的表达变化与肝脂肪变程度相一致^[10]。关于内脏脂肪素在NAFLD病理变化中的影响的研究结果显示肝组织活检的几种病理学改变可以用胰岛素浓度、胰岛素抵抗、脂肪量说明。而且, 内脏脂肪素血浆浓度可预测NAFLD患者肝门炎症的存在^[11]。

经超声测量的内脏脂肪厚度是一项简便、可靠和实用的评价内脏性肥胖的指标。经超声测量的内脏脂肪厚度不仅能评价内脏型肥胖, 还可以评价心血管病和代谢疾病的危险性^[12]。相关研究表明腹部内脏脂肪厚度与冠状动脉粥样硬化及代谢综合征密切相关^[13,14]。本研究结果显示, NAFLD患者与健康对照组比较, 超声测量的内脏脂肪厚度有统计学差异, 而且内脏脂肪厚度在轻度、中度、重度NAFLD各组中两两比较差异均有统计学意义。相关分析表明在NAFLD组, 内脏脂肪厚度与BMI、腰臀比、胰岛素抵抗指数呈正相关。这说明超声测量内脏脂肪厚度与NAFLD可能存在相关性, 并且有可能在一定程度上可以反映NAFLD的严重程度。

目前的研究表明, 血浆内脏脂肪素、内脏脂肪厚度与NAFLD关系密切, 可在一定程度上诊断NAFLD, 并反映NAFLD的严重程度。但内脏脂肪素与内脏脂肪厚度的关系尚不明确, 相关研究甚少。Fukuhara等^[4]对101例男性和女性受试者进行研究发现, 血浆内脏脂肪素浓度与内脏脂肪量成强烈的正相关($r = 0.68, P < 0.001$), 而仅与皮下脂肪量有微弱的关系($r = 0.22, P > 0.05$)。在6-12 wk内迅速肥胖的2型模型鼠的研究中发现, 在逐渐肥胖的过程中, 血浆内脏脂肪素显著

升高, 内脏脂肪组织中内脏脂肪素mRNA表达水平也相应升高, 而皮下脂肪组织和肝脏中内脏脂肪素mRNA表达水平较低。另有研究结果发现, 血浆内脏脂肪素浓度与内脏脂肪mRNA表达成正相关, 而与皮下脂肪表达成负相关^[15]。本研究结果表明, 内脏脂肪素与超声测定的内脏脂肪厚度及皮下脂肪厚度均呈正相关, 内脏脂肪素与内脏脂肪厚度相关性较皮下脂肪厚度更强烈。在轻度、中度、重度脂肪肝组中, 内脏脂肪素与内脏脂肪厚度的相关性随脂肪肝的加重而增强, 而内脏脂肪素与皮下脂肪厚度的相关性则无明显变化。

总之, 血浆内脏脂肪素水平与NAFLD的发生、发展有关; 超声测定内脏脂肪厚度是评价NAFLD有效指标, 本研究发现内脏脂肪素与内脏脂肪厚度呈强烈相关性, 但其用于临床评价NAFLD尚需更多的研究证实。

4 参考文献

- Iacobellis G, Ribaudo MC, Assael F, Vecchi E, Tiberti C, Zappaterreno A, Di Mario U, Leonetti F. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5163-5168 [PMID: 14602744 DOI: 10.1210/jc.2003-030698]
- Stolk RP, Meijer R, Mali WP, Grobbee DE, van der Graaf Y. Ultrasound measurements of intraabdominal fat estimate the metabolic syndrome better than do measurements of waist circumference. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 857-860 [PMID: 12663283]
- 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南. 中华肝病杂志 2010; 18: 163-166
- Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, Matsuki Y, Murakami M, Ichisaka T, Murakami H, Watanabe E, Takagi T, Akiyoshi M, Ohtsubo T, Kihara S, Yamashita S, Makishima M, Funahashi T, Yamanaka S, Hiramatsu R, Matsuzawa Y, Shimomura I. Visfatin:

■同行评价

国内外有关内脏脂肪厚度、内脏脂肪素与肥胖、代谢综合征、动脉粥样硬化、2型糖尿病等的相关研究，而作者研究的是NAFLD，有一定的意义。

- a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307: 426-430 [PMID: 15604363 DOI: 10.1126/science.1097243]
- 5 Ognjanovic S, Bryant-Greenwood GD. Pre-B-cell colony-enhancing factor, a novel cytokine of human fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1051-1058 [PMID: 12389004 DOI: 10.1067/mob.2002.126295]
- 6 Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N, Bodles AM, Phanavanh B, Lee MJ, Starks T, Kern LM, Spencer HJ, McGehee RE, Fried SK, Kern PA. Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipids, and inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 666-672 [PMID: 17090638 DOI: 10.1210/jc.2006-1303]
- 7 Dogru T, Sonmez A, Tasci I, Bozoglu E, Yilmaz MI, Genc H, Erdem G, Gok M, Bingol N, Kilic S, Ozguratas T, Bingol S. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76: 24-29 [PMID: 16956691 DOI: 10.1016/j.diabres.2006.07.031]
- 8 Adya R, Tan BK, Chen J, Randeva HS. Nuclear factor-kappaB induction by visfatin in human vascular endothelial cells: its role in MMP-2/9 production and activation. *Diabetes Care* 2008; 31: 758-760 [PMID: 18184904 DOI: 10.2337/dc07-1544]
- 9 齐艳, 李东艳. 急性脑梗塞患者血清内脏脂肪素水平及其相关性. 兰州大学学报(医学版) 2010; 36: 54-57
- 10 杨丽, 陈东风. 内脏脂肪素在大鼠非酒精性脂肪性肝病模型中的变化及作用. 重庆医学 2008; 37: 1948-1955
- 11 Aller R, de Luis DA, Izaola O, Sagrado MG, Conde R, Velasco MC, Alvarez T, Pacheco D, González JM. Influence of visfatin on histopathological changes of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1772-1777 [PMID: 19005759 DOI: 10.1007/s10620-008-0539-9]
- 12 Kim SK, Kim HJ, Hur KY, Choi SH, Ahn CW, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Huh KB, Cha BS. Visceral fat thickness measured by ultrasonography can estimate not only visceral obesity but also risks of cardiovascular and metabolic diseases. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 593-599 [PMID: 15051602]
- 13 杨成宇. 超声检测内脏脂肪厚度与老年人动脉粥样硬化的相关关系. 临床和实验医学杂志 2011; 10: 412-414
- 14 李浙成, 胡智星, 童跃峰, 梅起化, 徐永远, 黄金莲, 吴青, 应显星, 胡江飚. 超声测量的内脏脂肪厚度和代谢综合征的关系. 中华高血压杂志 2006; 14: 874-878
- 15 Berndt J, Klöting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schön MR, Stumvoll M, Blüher M. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005; 54: 2911-2916 [PMID: 16186392 DOI: 10.2337/diabetes.54.10.2911]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静

