

Adropin在非酒精性脂肪性肝病中的研究进展

刘群¹, 陈莎莎², 刘守胜³, 杜水仙², 辛永宁^{1,2,4}, 宣世英^{1,2,4} (1.青岛大学医学院附属青岛市市立医院, 山东 青岛 266011; 2.青岛市市立医院 感染科, 山东 青岛 266011; 3.青岛市市立医院 中心实验室, 山东 青岛 266011; 4.青岛市市立医院 消化内二科, 山东 青岛 266011)

摘要: 非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是指除外酒精或其他明确损害因素所致的以肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征的临床病理综合征, 其发生发展与胰岛素抵抗、肥胖和脂质沉积等密切相关。Adropin是近年来新发现的一种蛋白质, 因具有调节脂质代谢和维持胰岛素敏感性的重要作用已引起国内外的重视。本文就adropin的功能及近年来adropin与NAFLD的研究现状进行综述, 为增强NAFLD及其并发症的防治效果提供新思路。

关键词: 脂肪肝, 非酒精性; Adropin; 胰岛素抵抗; 肥胖; 脂质代谢

Research progress on adropin in non-alcoholic fatty liver disease

LIU Qun¹, CHEN Sha-sha², LIU Shou-sheng⁴, DU Shui-xian², XIN Yong-ning^{1,2,3}, XUAN Shi-ying^{1,2,3} (1.Qingdao Municipal Hospital, School of Medicine, Qingdao University, Qingdao 266011, Shandong Province, China; 2.Department of Infectious Diseases, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China; 3.Central Laboratories, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China; 4.Department of Gastroenterology II, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China)

Abstract: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a clinical syndrome characterized by excessive lipid deposition of hepatic cells, which is not caused by alcohol or other specific injury factors. Insulin resistance, obesity, and lipid deposition are closely related to the occurrence and development of NAFLD. Adropin, a newly discovered protein in recent years, plays an important role in regulating lipid metabolism and maintaining insulin sensitivity. In this review, we summarized the function of adropin and the research progress of adropin in NAFLD, which may provide a new insight into the enhanced diagnosis and treatment of NAFLD and its complications.

Key words: Fatty liver disease, non-alcoholic; Adropin; Insulin resistance; Obesity; Lipid metabolism

非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 定义为组织学分析存在 5% 以上肝细胞脂肪变性^[1], 或通过磁共振质子波谱或定量脂肪/水选择性磁共振成像评估质子密度脂肪组分超过 5.6%^[2], 以肝脏脂肪过量聚集和伴随胰岛素抵抗为特征。NAFLD 在发达国家的发病率高达 20% ~ 40%, 已成为发达国家慢性肝病的重要病因, 在美国已经成为肝移植的第 2 大病因^[3]。我国 NAFLD 发病率也逐年上升, 随之也引起越来越多的重视^[4]。NAFLD 包括两种预后不同的病理诊断, 即非酒精性脂肪肝

(non-alcoholic fatty liver, NAFL) 和非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH), 后者病变更为严重, 可进一步进展为肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌^[5]。虽然单纯性脂肪肝是非酒精性脂肪性肝炎的前身, 但二者在临床中并不易鉴别, NASH 的诊断需要组织学依据^[6], 且随着 NASH 进展到肝硬化或者肝癌, NASH 的一些组织学特征也会消失, 因此肝组织活检在 NAFLD 疾病谱中占有重要地位。有学者认为 NAFLD 的发生发展与肥胖、胰岛素抵抗、高血压、血脂紊乱等均有关^[7], 是代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 在肝脏的体现^[8]。Adropin 是近年来新发现的一种具有调节脂质代谢和维持胰岛素敏感性作用的蛋白质, 可能成

为防治 NAFLD 及延缓其进展的新靶点^[9,10]。本文就 adropin 的功能及近年来 adropin 与 NAFLD 的研究现状进行综述。

1 NAFLD 的发病机制

NAFLD 的发病机制尚未明确,目前较为公认的机制是“二次打击学说”^[11]。NAFLD 患者体内胰岛素抵抗程度和血中游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)水平升高,肝细胞摄取 FFA 上升,合成甘油三酯增多,大量脂肪沉积在肝细胞内,引起肝脏脂肪变性,最终形成 NAFLD,此为第一次打击。第二次打击是在单纯性脂肪变性的基础上,氧化应激、细胞因子、线粒体、细胞色素 P50 系统及代谢紊乱等参与脂质过氧化,是 NAFLD 发展为 NASH、肝硬化甚至肝癌的关键。

2010 年 Tilg 等^[12]提出的“多重平行打击”学说提示:一些多糖的分解代谢产物为短链脂肪酸,如丙酸和乙酸,其均为 G 蛋白偶联受体配体,即 GPR41 和 GPR43,短链脂肪酸的缺乏促进全身炎症的进展;高瘦素血症使肝内脂质氧化,可保护肝脏免受脂毒性物质的侵害;肠源性信号可通过影响机体能量代谢进而对肝脏的脂肪变性和炎症产生影响;多种营养素如反式脂肪酸、果糖和芳香烃受体配体,可能直接导致肝脏脂肪变性和坏死。“多重平行打击”学说可更全面地反映当前对 NAFLD 的认识,也可以解释为什么 NAFLD 易发生于部分非肥胖人群。

NAFLD 也是一种遗传性疾病,近年来对其遗传易感性的研究取得了较大进展,孪生子、家族史及流行病学研究均有力地证明了 NAFLD 具有家族遗传性和种族差异性。目前研究较多且与 NAFLD 关系最大的是 PNPLA3 基因与 TM6SF2 基因的多态性,二者均被证实与极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)的转运相关,因此其功能障碍与肝脏脂肪变性相关^[13,14]。CHEN 等^[15]采用 PCR 和蛋白质印迹法测定固醇调节元件结合转录因子 1c(sterol regulatory element-binding protein-1c, SREBP-1c)和脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FASN)的 mRNA 和蛋白质表达水平,结果表明 PNPLA3 基因与 TM6SF2 基因间具有交互作用,PNPLA3 I148M 变异和 TM6SF2 E167K 变异可能通过增加 SREBP-1c 和 FASN 的表达来增加肝脏脂质含量。

NAFLD 与代谢综合征密切相关^[16,17]。代谢综合征是人体蛋白质、脂肪和碳水化合物等物质发生代谢紊乱的病理状态,也是糖尿病和心脑血管疾病

的危险因素,其临床特征至少包括以下几种中的 3 种:腹型肥胖;高密度脂蛋白降低;甘油三酯升高;脂蛋白升高;胆固醇升高;血压升高;高血糖症。近年来发现 NAFLD 与冠心病和糖尿病有许多共同的危险因素,包括肥胖、脂质代谢紊乱和胰岛素抵抗等^[18,19],因此 NAFLD 患者也有较高的死于心血管疾病的风险^[20]。综上,NAFLD 是一种与代谢、遗传及环境相关的疾病,上述任何一种机制均不能完全解释 NAFLD 的发生发展,其具体机制仍有待进一步探讨。

2 Adropin 的生物学特性

Adropin 是 2008 年 Kumar 等^[21]在研究小鼠肥胖和营养物质平衡时发现的一类由能量平衡基因 Enho 编码的分泌性蛋白,由 76 个氨基酸残基组成,具有调节脂质代谢和维持胰岛素敏感性的作用。Adropin 的命名来自于拉丁语“aduro”(放火)和“pinquis”(脂肪),是“促进脂肪燃烧”的意思。Enho 的表达及 adropin 的分泌参与外周脂质代谢和机体能量代谢。人、鼠和猪的 adropin 氨基酸残基序列相同^[22],主要表达于肝、脑、心、肾和胰腺等组织中,可通过调节葡萄糖介导的胰岛素释放而调节碳水化合物、脂质和蛋白质的代谢^[23]。有研究者^[24]克隆了猪 Enho 基因,并利用 PCR 技术对约 763 bp 的片段进行了测序,序列分析表明开放阅读框(open reading frame, ORF) 231 bp 的猪 enho cDNA 编码一个由 76 个氨基酸残基组成的多肽,并证明猪 adropin 可分泌蛋白与核定位信号,从而调节某些基因的表达以及某些信号转导通路中的适配器分子。Adropin 半衰期尚未明确,推测其为数分钟至半小时。血浆 adropin 浓度主要采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测,体重指数在正常范围内的人群血浆 adropin 水平为 1~10 ng/ml,女性血浆 adropin 平均浓度(约 3.0 ng/ml)略低于男性(约 4.1 ng/ml)^[25]。

3 Adropin 的功能

3.1 Adropin 与胰岛素抵抗 多肽类物质在维持能量平衡和胰岛素敏感性中具有重要作用。Kumar 等^[21]研究发现,高脂饮食饲养的小鼠体内 adropin 的表达升高,而饥饿的小鼠体内 adropin 表达降低。在由链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的糖尿病小鼠模型中,糖尿病组小鼠肝、胰、肾、心、大脑及小脑等组织 adropin 的表达量均升高,继而转运至血液中,由此推测血浆中高水平的 adropin 是机体对糖耐量受损和胰岛素抵抗的保护性反应^[26]。2012 年 Ganesh 等^[27]研究表明,在食物摄入和能量

消耗均正常的状态下, adropin 基因敲除小鼠脂肪组织增加 50%, 同时内源性葡萄糖产生增加, 提示存在胰岛素抵抗。伴有胰岛素抵抗的糖尿病个体比肥胖个体体内 adropin 水平降低更显著^[28]。饮食诱导的肥胖小鼠体内葡萄糖利用减少, 脂肪酸是肌肉的主要能量来源^[29]。这种能源选择变化的可能机制是过多的脂肪酸氧化抑制了丙酮酸葡萄糖氧化 Randle 循环机制^[30-33]。越来越多的证据表明, 限制肌肉组织中脂肪酸的氧化沉积在维持血糖稳定中起关键作用^[32-34]。Adropin 参与葡萄糖和脂肪酸氧化的生理调节, 因此推测 adropin 可改善代谢失调的能量选择和肥胖状态的葡萄糖不耐受。中枢神经系统合成的 adropin 或许有自分泌或者旁分泌的功能, 以调节血糖稳态, 这也进一步表明 adropin 参与葡萄糖代谢且在胰岛素抵抗中具有重要作用^[21]。

全身 adropin 治疗可显著减轻饮食诱导的肥胖小鼠的胰岛素抵抗和糖耐量异常^[27,35]。动物实验表明, 每日接受生物活性肽 adropin 腹腔内注射 (450 nmol/kg) 的肥胖小鼠, 其胰岛素抵抗显著改善, 糖耐量提高, 促进了碳水化合物在能量选择中的优先利用。具体机制可能如下: adropin 可增加细胞膜葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter type 4, GLUT4) 的表达, 激活葡萄糖氧化的限速酶——丙酮酸脱氢酶 (pituitary dependent hyperadrenocorticism, PDH), 并下调对 PDH 有抑制作用的丙酮酸脱氢酶激酶 4 (pyruvate dehydrogenase kinase-4, PDK-4), 从而提高机体对胰岛素的敏感性^[35]。因此, adropin 有可能成为改善胰岛素抵抗的新药物靶点。

3.2 Adropin 与肥胖 肥胖患者伴有体内 adropin 水平降低^[36,37]。Sayin 等^[38]研究表明, 肥胖且伴有 NAFLD 的患者其血浆 adropin 水平 [(2.9 ± 0.5) g/ml] 显著低于单纯肥胖患者 [(3.5 ± 1.2) ng/ml] 和健康对照组 [(9.2 ± 1.2) ng/ml]; 研究还指出, adropin 水平下降是肥胖人群患 NAFLD 的独立危险因素。人体试验表明, Roux-en-Y 减重术后, 血浆 adropin 水平上升, 且在术后第 3 个月达到峰值, 提示血浆 adropin 水平升高后与肥胖相关的代谢综合征也有所改善^[25]。对于肥胖人群, 血清 adropin 水平的测定有助于预测脂肪肝^[39]。研究表明, 肥胖患者进行 8 周有氧运动后, 血浆 adropin 水平显著升高, 这与运动诱发的动脉僵硬度、一氧化氮产物和腹部内脏脂肪量变化有关^[36,40]。Adropin 基因表达上升可能与脂肪合成减少相关, 且 adropin 浓度上升后可在一定程度上减少肝内脂肪随年龄增长的沉积^[41]。Chao

等^[42]研究表明, 广泛存在于葡萄酒中的杨梅酮具有减轻体重的作用, 并且这种效应可能与上调 adropin 和 β -内啡肽水平有关。

3.3 Adropin 与脂质代谢 2012 年 Ganesh 等^[27]研究表明, 外周血 adropin 水平与饮食摄入的脂肪呈正比, 高脂肪低碳水化合物饲养的小鼠 adropin 水平升高, 相反, 低脂肪高碳水化合物饲养的小鼠 adropin 水平降低, 这说明 adropin 参与体内脂质代谢。Adropin 参与脂代谢的可能机制包括: ① adropin 可下调肝脏脂肪生成基因的表达并促进脂肪组织中过氧化物酶增殖物激活型受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 的生成, 而后者是脂肪生成的主要调节器^[21,43], 从而进一步调节肝内血脂含量; ② adropin 可下调肝 X 受体 α 及固醇调节元件结合蛋白 2 的表达^[44], 前者为胆固醇代谢中的关键蛋白, 后者受前者的调控可导致脂肪酸合成的增加。在饮食诱导的肥胖型大鼠中, Enho 基因过度表达或经过 Adropin 治疗后可减轻肝脏脂肪变或胰岛素抵抗^[43]。对饮食诱导的高脂血症小鼠进行腹腔内注射 adropin (2.1 μ g/kg, 每日 1 次, 持续 10 天), 可以降低血清甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 及 γ -谷氨酰转肽酶 (gamma glutamyl transferase, γ -GGT) 水平, 并且可增加血清高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 水平^[45]。高脂血症可上调促炎症因子 (TNF- α 和 IL-6 等) 并进一步导致肝组织损伤, adropin 治疗可调节肝组织中诱导型一氧化氮合酶 (inducible carbon nitride synthase, iNOS) 的表达, 并进一步降低促炎症细胞因子 mRNA 的表达。因此, adropin 可能成为改善高脂血症并降低肝组织损伤的候选药物之一^[45]。

3.4 Adropin 与内皮细胞 Lovren 等^[46]通过建立体外细胞培养模型和体内小鼠损伤模型证实 adropin 具有内皮细胞保护功能, 具体机制如下: adropin 可增加 NO 释放, 通过 PI3K-Akt 和 ERK1/2 信号转导通路激活一氧化氮合酶, 继而激活血管内皮生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR2), 且经 adropin 处理的内皮细胞渗透性减弱, 增殖和迁移能力增强。Miyao 等^[47]通过 NAFLD/NASH 小鼠模型证实, 在 NAFLD 的

早期阶段,肝窦内皮细胞损伤与NAFLD肝内血管阻力升高有关,并可激活Kupffer细胞和造血干细胞,反过来又导致慢性肝功能损伤的延续和发展;研究还发现用adropin预处理可减轻缺氧诱导的大鼠内皮屏障功能损害^[48],因此adropin可能成为增强血管内皮功能屏障的潜在靶点。如血浆adropin浓度被证实可用来反映内皮细胞的功能,将有助于NAFLD的早期诊断、预防和治疗。

4 Adropin与NAFLD

在一项纳入了64例肥胖儿童患者(30例患有NAFLD,34例未患NAFLD)和36例健康对照儿童的试验中^[38],采用ELISA法测定血清adropin水平,结果显示,患有NAFLD的肥胖儿童血清adropin水平显著低于未患NAFLD的肥胖儿童($P=0.023$)和健康对照组($P=0.000$)。Logistic回归分析显示,adropin水平降低是肥胖儿童患NAFLD的独立危险因素($OR=3.07$; $95\%CI: 1.14 \sim 8.2$; $P=0.026$)。

5 展望

Adropin是维持代谢平衡,特别是维持胰岛素敏感性和防止脂质代谢异常必不可少的物质,由于其杰出的调节脂质代谢能力,可能成为治疗NAFLD的重要靶点^[38]。胰岛素抵抗和高脂血症可刺激脂肪合成而进一步加重脂肪肝的进展,而adropin可调节脂肪代谢并增加胰岛素敏感性,因此可假设如果外周循环中有足量的adropin则有可能延缓脂肪肝的进展。然而,目前对adropin的了解尚不深入,需进一步的研究和探索,以便为NAFLD及其并发症的临床诊断和治疗提供新思路。

参考文献

- [1] Cobbina E, Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) - pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters[J]. *Drug Metab Rev*,2017,49(2):197-211.
- [2] Middleton MS, Heba ER, Hooker CA, et al. Agreement between magnetic resonance imaging proton density fat fraction measurements and pathologist-assigned steatosis grades of liver biopsies from adults with nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Gastroenterology*, 2017,153(3):753-761.
- [3] Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States[J]. *Gastroenterology*, 2015,148(3):547-555.
- [4] Yu L, Yuan M, Wang L. The effect of omega-3 unsaturated fatty acids on non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of RCTs[J]. *Pak J Med Sci*,2017,33(4):1022-1028.
- [5] Federico A, Dallio M, Masarone M, et al. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and its connection with cardiovascular disease: role of endothelial dysfunction[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2016,20(22):4731-4741.
- [6] Simeone JC, Bae JP, Hoogwerf BJ, et al. Clinical course of nonalcoholic fatty liver disease: an assessment of severity, progression, and outcomes[J]. *Clin Epidemiol*,2017,9:679-688.
- [7] Dallio M, Masarone M, Errico S, et al. Role of bisphenol A as environmental factor in the promotion of non-alcoholic fatty liver disease: in vitro and clinical study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2018,47(6):1-12.
- [8] Yu J, Shen J, Sun TT, et al. Obesity, insulin resistance, NASH and hepatocellular carcinoma[J]. *Semin Cancer Biol*,2013,23(6 Pt B):483-491.
- [9] Mierzwicka A, Bolanowski M. New peptides players in metabolic disorders[J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*,2016,70(0):881-886.
- [10] Meex RCR, Watt MJ. Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance[J]. *Nat Rev Endocrinol*,2017,13(9):509-520.
- [11] Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"?[J]. *Gastroenterology*,1998,114(4):842-845.
- [12] Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis[J]. *Hepatology*, 2010,52(5):1836-1846.
- [13] Wong VW, Chitturi S, Wong GL, et al. Pathogenesis and novel treatment options for non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*,2016,1(1):56-67.
- [14] 李昌飞,杜水仙,谷九莲,等.跨膜6超家族成员2 E167K基因多态性与肝脏疾病的相关性[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*,2017,9(3):13-17.
- [15] Chen L, Du S, Lu L, et al. The additive effects of the TM6SF2 E167K and PNPLA3 I148M polymorphisms on lipid metabolism[J]. *Oncotarget*,2017,8(43):74209-74216.
- [16] Kim D, Touroso A, Kim WR. Nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome[J]. *Clin Liver Dis*,2018,22(1):133-140.
- [17] Kotronen A, Yki-Järvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*,2008,28(1):27-38.
- [18] Petta S, Gastaldelli A, Rebelos E, et al. Pathophysiology of Non Alcoholic Fatty Liver Disease[J]. *Int J Mol Sci*,2016,17(12):1-26.
- [19] Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease[J]. *Nutrients*,2013,5(5):1544-1560.
- [20] Wong VW, Wong GL, Yeung JC, et al. Long-term clinical outcomes after fatty liver screening in patients undergoing coronary angiogram: A prospective cohort study[J]. *Hepatology*,2016,63(3):754-763.
- [21] Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism[J]. *Cell Metab*,2008,8(6):468-481.
- [22] Goetze JP, Albrechtsen J. Adropin: a new regulatory peptide in cardiovascular endocrinology[J]. *Regul Pept*,2014,190-191:41-42.
- [23] Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin[J]. *Peptides*,2014,56:94-110.
- [24] Wang SP, Gao YL, Liu G, et al. Molecular cloning, characterization and expression of the energy homeostasis-associated gene in piglet[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*,2015,16(6):524-532.
- [25] Butler AA, Tam CS, Stanhope KL, et al. Low circulating adropin concentrations with obesity and aging correlate with risk factors

- for metabolic disease and increase after gastric bypass surgery in humans[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2012,97(10):3783-3791.
- [26] Aydın S, Kuloglu T, Aydın S, et al. Expression of adropin in rat brain, cerebellum, kidneys, heart, liver, and pancreas in streptozotocin-induced diabetes[J]. *Mol Cell Biochem*,2013,380(1-2):73-81.
- [27] Ganesh Kumar K, Zhang J, Gao S, et al. Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance[J]. *Obesity (Silver Spring)*,2012,20(7):1394-1402.
- [28] Zapata RC, Meachem MD, Cardoso NC, et al. Differential circulating concentrations of adipokines, glucagon and adropin in a clinical population of lean, overweight and diabetic cats[J]. *BMC Vet Res*,2017,13(1):85.
- [29] Otero YF, Stafford JM, McGuinness OP. Pathway-selective insulin resistance and metabolic disease: the importance of nutrient flux[J]. *J Biol Chem*,2014,289(30):20462-20469.
- [30] Randle PJ, Garland PB, Hales CN, et al. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus[J]. *Lancet*,1963,1(7285):785-789.
- [31] Hue L, Taegtmeyer H. The Randle cycle revisited: a new head for an old hat[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*,2009,297(3):578-591.
- [32] Koves TR, Ussher JR, Noland RC, et al. Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance[J]. *Cell Metab*,2008,7(1):45-56.
- [33] Muoio DM, Newgard CB. Fatty acid oxidation and insulin action: when less is more[J]. *Diabetes*,2008,57(6):1455-1456.
- [34] Keung W, Ussher JR, Jaswal JS, et al. Inhibition of carnitine palmitoyltransferase-1 activity alleviates insulin resistance in diet-induced obese mice[J]. *Diabetes*,2013,62(3):711-720.
- [35] Gao S, McMillan RP, Zhu Q, et al. Therapeutic effects of adropin on glucose tolerance and substrate utilization in diet-induced obese mice with insulin resistance[J]. *Mol Metab*,2015,4(4):310-324.
- [36] Fujie S, Hasegawa N, Kurihara T, et al. Association between aerobic exercise training effects of serum adropin level, arterial stiffness, and adiposity in obese elderly adults[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*,2017,42(1):8-14.
- [37] Niepolski L, Grzegorzewska AE. Salusins and adropin: New peptides potentially involved in lipid metabolism and atherosclerosis[J]. *Adv Med Sci*,2016,61(2):282-287.
- [38] Sayin O, Tokgoz Y, Arslan N. Investigation of adropin and leptin levels in pediatric obesity-related nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*,2014,27(5-6):479-484.
- [39] Kocaoglu C, Buyukinan M, Erdem SS, et al. Are obesity and metabolic syndrome associated with plasma adropin levels in children?[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*,2015,28(11-12):1293-1297.
- [40] Zhang H, Jiang L, Yang YJ, et al. Aerobic exercise improves endothelial function and serum adropin levels in obese adolescents independent of body weight loss[J]. *Sci Rep*,2017,7(1):17717.
- [41] Kuhla A, Hahn S, Butschkau A, et al. Lifelong caloric restriction reprograms hepatic fat metabolism in mice[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*,2014,69(8):915-922.
- [42] Chao HC, Tsai PF, Lee SC, et al. Effects of Myricetin-Containing Ethanol Solution on High-Fat Diet Induced Obese Rats[J]. *J Food Sci*,2017,82(8):1947-1952.
- [43] Celik E, Yilmaz E, Celik O, et al. Maternal and fetal adropin levels in gestational diabetes mellitus[J]. *J Perinat Med*,2013,41(4):375-380.
- [44] Lian W, Gu X, Qin Y, et al. Elevated Plasma Levels of Adropin in Heart Failure Patients[J]. *Internal Medicine*,2011,50(15):1523-1527.
- [45] Akcilar R, Emel Kocak F, Simsek H, et al. The effect of adropin on lipid and glucose metabolism in rats with hyperlipidemia[J]. *Iran J Basic Med Sci*,2016,19(3):245-251.
- [46] Lovren F, Pan Y, Quan A, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function[J]. *Circulation*,2010,122(11 Suppl):185-192.
- [47] Miyao M, Kotani H, Ishida T, et al. Pivotal role of liver sinusoidal endothelial cells in NAFLD/NASH progression[J]. *Lab Invest*,2015,95(10):1130-1144.
- [48] Yang C, DeMars KM, Hawkins KE, et al. Adropin reduces paracellular permeability of rat brain endothelial cells exposed to ischemia-like conditions[J]. *Peptides*,2016,81:29-37.

收稿日期: 2018-01-15

刘群, 陈莎莎, 刘守胜, 等. Adropin在非酒精性脂肪性肝病中的研究进展[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2018,10(2):6-10.