



长爪沙鼠自发性糖尿病模型近交系培育 及其生物学特性的研究进展

杜小燕¹, 李长龙¹, 王冬平², 陈振文^{1*}

(1. 首都医科大学基础医学院, 北京 100069; 2. 军事医学研究院实验动物中心, 北京 100071)

【摘要】 长爪沙鼠是具有糖尿病潜质的实验动物,但普通群体中糖尿病发病率很低,远远不能满足研究需求。我们在前期进行长爪沙鼠近交系培育过程中偶然发现其中一个分支具有高血糖的特性,因此对其进行了定向培育。经过20代全同胞近亲繁殖,获得一个自发性II型糖尿病模型近交系,该品系动物具有空腹血糖升高、糖耐量受损、胰岛素抵抗、多器官病变和多个糖尿病相关基因表达异常等糖尿病典型特征,其糖尿病特征模型比率达到60%左右。我们利用该模型进一步开展发病机制研究,发现肥胖型糖尿病和非肥胖型糖尿病具有脂肪组织分布和细胞大小水平等多方面的差异。这些研究结果证明糖尿病长爪沙鼠近交系是理想的II型糖尿病模型,将为糖尿病发生机制、脂肪组织在糖尿病发生中的作用、糖尿病敏感药物筛选等诸多糖尿病相关的研究提供新材料和新思路。

【关键词】 长爪沙鼠; II型糖尿病; 肥胖; 瘦素; 脂联素

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2018) 04-0507-05

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2018.04.016

Research progress in the establishment of a spontaneous diabetic inbred gerbil and its biological characteristics

DU Xiaoyan¹, LI Changlong¹, WANG Dongping², CHEN Zhenwen^{1*}

(1. School of Basic Medical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China. 2. Institute of Jingfeng Medical Laboratory Animals, Beijing 100071)

Corresponding author: CHEN Zhenwen. Email: czwen@ccmu.edu.cn

【Abstract】 The Mongolian gerbil is a potential laboratory animal model in diabetes research. However, the frequency of diabetes in common gerbil population is too low to meet the requirement for scientific research. During the process of inbreeding Mongolian gerbils, we found that a sub-line of inbred gerbils is with a higher incidence of blood glucose. After selectively inbred by sister-brother mating for 20 generations, a spontaneous diabetic model of inbred gerbil was established with an incidence of about 60%. The model also displayed typical characteristics of high fasting serum glucose, glucose intolerance, insulin resistance, multiple-tissue injury, and dysfunction of several diabetes-related genes. We further studied the pathogenetic mechanism of diabetes by this model and found that the non-obesity diabetes and obesity diabetes gerbils are totally different in the distribution and adipocyte size. These data indicate that our diabetic inbred gerbil is an ideal model of type 2 diabetes. It could be a new material and provide the new inspirations for the relevant diabetes researches such as diabetic pathogenesis mechanism, the function of adipose tissue in diabetes, and screening of sensitive drugs for treating diabetes.

【Key words】 Mongolian gerbil; type 2 diabetes mellitus; obesity; leptin; adiponectin

【基金项目】 国家科技支撑计划(No. 2015BAI09B01); 国家自然科学基金(No. 31572341, No. 31572348, No. 31772545)。

Funded by Key Projects in the National Science & Technology Pillar Program (No. 2015BAI09B01), National Natural Science Foundation of China (No. 31572341, No. 31572348, No. 31772545).

【作者简介】 杜小燕,女,博士,副教授,主要从事实验动物遗传发育研究。Email: duduyan@ccmu.edu.cn

【通信作者】 陈振文,男,博士,教授,主要从事实验动物资源开发及遗传发育研究。Email: czwen@ccmu.edu.cn

Conflict of interest statement: We declare that we have no conflict of interest statement.

糖尿病是一个全球性健康问题,同样也威胁着中国人的健康,中国患糖尿病人数居全球首位,且患病率达成年人口的 11.6%^[1-2]。II 型糖尿病是最常见的糖尿病类型之一,占糖尿病总人数的 90% 以上^[3],其发病特征为胰岛素抵抗^[4]。研究糖尿病机制和治疗靶点离不开动物模型。现有的糖尿病动物模型主要包括自发型、实验诱导型以及基因修饰型小鼠、大鼠以及小型猪等多种类型^[5-6]。自发性糖尿病动物模型由于其自身的环境和遗传因素共同作用使之成为最理想且最具应用价值的一类模型,但是这类模型由于种类少,受所有权或价格等一系列因素的限制而不易获得。

长爪沙鼠是源自我国的实验动物,后传到日本和欧美等国家,因其脑底动脉 Willis 环、前列腺、眼、耳等具有独特的解剖结构及其对微生物易感性、多种肿瘤易发等生理和行为学特征,已广泛地应用于脑神经、寄生虫病、微生物、生殖、内分泌、营养、代谢及药理、肿瘤等诸多领域研究,被称为“多功能”实验动物^[7]。长爪沙鼠作为一个潜在的糖尿病动物模型,早在 1972 年 Boquist 报道^[8]发现长爪沙鼠群体中具有高血糖和肥胖特征动物个体,但是符合高血糖特性的动物比例较低(7.14%)。我们课题组在进行长爪沙鼠近交系培育过程中,在近交培育至 F₇ 代时偶然发现其中一个分支具有高血糖的特性,发生比例(21.33%)显著高于 Boquist 的报道,经过 3 代定向筛选后其发病率随培育代数逐步提高,证明该动物糖尿病的发生具有遗传性。在此基础上,我们团队通过长达 8 年的定向培育,成功培育到 F₂₀ 代,形成了一个自发性糖尿病长爪沙鼠模型品系,于 2017 年 12 月通过了专家鉴定为新的实验动物品系。本文将近年来围绕糖尿病长爪沙鼠群体的生物学特性和发病机制的一系列研究结果进行概述。

1 定向培育长爪沙鼠糖尿病模型近交系

采用快速血糖仪检测成年长爪沙鼠空腹血糖(FPG)和口服葡萄糖耐量(PG2h),将 Boquist 报道的标准(FPG > 4.8 mmol/L 和 PG2h > 6.6 mmol/L)略有提高,以 FPG > 5.2 mmol/L 和 PG2h > 6.8 mmol/L 两个指标筛选同窝动物进行近亲繁殖,共检测了 2200 多只动物,随着这种定向筛选,FPG >

5.2 mmol/L 动物从最初 F₇ 的 41.33% 上升到 F₂₀ 的 100%;PG2h > 6.8 mmol/L 动物从 F₇ 的 38.67% 上升到 F₂₀ 的 60%,两者都符合糖尿病标准的动物从 F₇ 的 21.33% 上升到 F₂₀ 的 60%,实现了定向培育自发糖尿病模型近交系的目标。通过对其繁殖性能的分析发现,其出生重(4.05 ± 1.64)g,离乳重(32.49 ± 5.99)g,略高于脑缺血近交系长爪沙鼠,但是胎间隔和胎仔数略低^[9],目前保有种子动物 80 余对。

2 长爪沙鼠糖尿病模型近交系生物学特性

2.1 不同年龄糖尿病长爪沙鼠空腹血糖(FPG)和胆固醇水平

为研究该近交系动物生理生化指标特点及其与年龄的相关性,我们检测了 12 月龄、15 月龄、18 月龄、21 月龄和 24 月龄及以上月龄的沙鼠血清中 FPG 和胆固醇水平,发现随着年龄的增长,1 岁以上空腹血糖水平逐步升高(4.94, 6.15, 6.90, 5.21, 6.27 mmol/L),但胆固醇在不同年龄段无明显改变(3.77, 3.71, 4.84, 4.00, 3.67 mmol/L)。说明年龄对血糖的影响更大。

2.2 长爪沙鼠糖尿病近交系血液生化指标、脂肪因子和采食量水平

采用自动生化分析仪检测了血糖、三酰甘油、高密度脂蛋白和胆固醇,用 ELISA 检测了 insulin、adiponectin 和 leptin,计算胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment for insulin resistance, HOMA-IR)。结果显示,高血糖动物 3 月龄时与正常血糖动物相比葡萄糖耐量显著受损,insulin(13.61 ± 8.03 vs 232.58 ± 95.09) μU/mL、HOMA-IR(4.37 ± 2.98 vs 70.17 ± 31.32)、leptin(288.29 ± 146.25 vs 22080.41 ± 7346.33) pg/mL、空腹血糖(4.54 ± 0.94 vs 9.02 ± 2.40) mmol/L、三酰甘油(0.52 ± 0.33 vs 4.47 ± 4.06) mmol/L 和胆固醇(2.52 ± 0.33 vs 5.87 ± 2.44) mmol/L 在糖尿病动物中显著升高,而血清 adiponectin(23.75 ± 4.64 vs 10.65 ± 3.93) μg/mL 水平下降。对该近交系动物进行胰岛素耐量检测的结果显示,糖尿病组动物胰岛素敏感性显著降低,进一步证实了该模型近交系为 II 型糖尿病模型。但对同年龄段糖尿病动物和对照组动物每天摄食量检测后发现,二者采食量差

异无显著性 (5.40 ± 1.40 vs 4.86 ± 1.86) g。这些结果说明该近交系表现出明显的瘦素抵抗,瘦素血清水平的升高与体脂和肥胖直接关联,对体重调节、能量消耗、食欲和进食等有重要作用,对保持肥胖特征和体重非常关键^[10-11]。脂联素的检测结果进一步说明其降低常与胰岛素抵抗、肥胖和 II 型糖尿病相关^[12]。但根据采食量检测结果推断长爪沙鼠糖尿病动物的发病不是由增加食物摄取导致的。

3 糖尿病长爪沙鼠胰腺、肝、肾和肌肉组织病理学变化

II 型糖尿病患者常伴有并发症的发生,比如肝、肾、神经系统和眼部并发症^[12-13]。我们对糖尿病长爪沙鼠进行了病理形态学检测,HE 染色结果显示,在糖尿病长爪沙鼠胰腺、肝和肾中均出现不同程度的病变。肝发生明显脂肪变性和局灶性坏死。肾在低倍镜下可见肾被膜完整,肾小管结构清晰,小管内偶见粉染蛋白样物质,可见个别肾小球发生固缩。高倍镜下,固缩的肾小球体积变小,着色加深,毛细血管结构不清晰;部分肾小管上细胞肿胀,细胞界限不清晰,有的脱落到管腔中,部分细胞核固缩、碎裂、溶解至消失;间质疏松、水肿,局部血管充血、出血。胰腺出现局部坏死现象。对肝组织的电镜观察结果显示,糖尿病动物肝组织细胞内脂滴显著增多,有明显的肝脂肪变性,且可见内质网扩张和脱颗粒化以及线粒体肿胀。这些结果说明糖尿病沙鼠的肝、肾和胰腺均发生一定程度的组织损伤病变,并可能继发于慢性糖尿病。

4 长爪沙鼠糖尿病发生的分子机制初探

4.1 糖尿病相关候选基因的克隆与同源性分析

为了研究该长爪沙鼠糖尿病发生的遗传学基础,我们进行了糖尿病相关候选基因的研究。用 3'/5' RACE 法克隆了长爪沙鼠 Glut4、Leptin、Adiponectin、Akt 和 CAPN10 基因的全长 cDNA 序列,其全长 cDNA 序列分别为 1486 bp、634 bp、1169 bp、2363 bp 和 2467 bp,并在 GenBank 中注册,分别为 Glut4 (KT377191)、Akt (KT377189)、Leptin (KT377190)、Adiponectin (KT377188)、CAPN10 (KT377192)。我们对 5 个候选基因序列与小鼠、大鼠和人进行同源性分析并绘制了进化树,发现 Glut4 (88.6%、91.4% 和 91.2%)、Leptin (80.4%、87.5% 和 87.1%)、Adiponectin (81.2%、90.1% 和 87.5%)、

Akt 和 CAPN10 (83.9%、90.1% 和 87.5%) 的 cDNA 序列与小鼠、大鼠和人具有高度同源性,其中 Akt 表现出最高同源性(在人、小鼠和大鼠中分别为 91.0%、90.9% 和 96.1%); Leptin (78.7%、85.8% 和 84.6%)、Adiponectin (84.1%、93.1% 和 88.6%)、Akt (98.1%、99.4% 和 99.6) 和 CAPN10 (81.1%、93.4% 和 92.8%) 的蛋白序列与小鼠、大鼠和人也表现出了高度的相似性,而 Glut4 的同源性较低(在人、小鼠和大鼠中分别为 24.5%、24.0% 和 23.8%)。

4.2 长爪沙鼠胰腺、肌肉、肝和肾等组织中候选基因的表达水平

为深入了解该模型动物糖尿病发生机制,我们用免疫组化方法对克隆的 5 个候选基因在肾、胰腺、肝、脂肪和肌肉中的表达水平进行了测试。结果显示,在糖尿病动物肾和胰腺组织中 Adiponectin 的表达均明显降低; Glut4 在肾组织中表达下降; Akt 在肾中表达下降。为进一步判定发生胰岛素抵抗的器官或组织,分析该模型动物糖尿病相关基因的表达差异和遗传特征,分析其可能的调控途径和它们之间的关联,我们又运用 Realtime-PCR 和 Western blot 方法对这 5 个基因在胰腺、肌肉、肝、肾和脂肪 5 种组织中的 mRNA 水平和蛋白水平进行了分析。Western blot 结果显示,糖尿病动物在肌肉组织中 Leptin 表达升高,而 Adiponectin 表达下降; Realtime-PCR 结果显示,肌肉组织中 adiponectin 表达下降, CAPN10 表达有下降趋势。

有研究报道称脂联素是一种增加葡萄糖吸收的脂肪因子,肌肉组织是其靶器官^[14],可通过 AMP 依赖性蛋白激酶途径刺激葡萄糖吸收和脂肪酸氧化,从而导致血清胆固醇升高^[15]。科学家研究发现瘦素也可以通过 AMPK 途径调节脂肪酸氧化^[16]。脂联素也可以在血中胰岛素水平降低状态下通过保存脂肪组织质量调节瘦素水平^[17]。在肝中,adiponectin 通过脂联素受体 1 (adipoR1) 激活 AMPK 和 PPAR α 从而降低肝脂肪生成和增加 β 氧化^[18]。在肾中,adiponectin 与受体结合激活 AMPK,从而保护肾不受高脂饲料诱导的影响^[19]。我们的结果也显示,两种基因在肾或肌肉中的表达与对照不同,表明瘦素和脂联素参与了长爪沙鼠 II 型糖尿病的发生。另外我们还检测了 CAPN10 基因,其在骨骼肌中 mRNA 表达呈下降趋势,这与报道 CAPN10 参与葡萄糖代谢并在骨骼肌中表达呈下降趋势一

致^[20-21],说明长爪沙鼠糖尿病的发生和 CAPN10 有关,也进一步证明骨骼肌可能是长爪沙鼠糖尿病发病的一个主要靶器官。

5 发现了肥胖型和非肥胖型糖尿病长爪沙鼠模型群体

临床数据显示,糖尿病患者具有肥胖和非肥胖两种类型^[22],同样健康个体也有肥胖和非肥胖之分^[23]。我们在糖尿病近交系的培育中幸运地发现糖尿病长爪沙鼠也具有类似特征,根据体重范围将成年体重 60 ~ 75 g 之间的动物定义为非肥胖动物,≥94 g 的成年动物定义为肥胖动物;选取 1 ~ 1.5 岁的动物进行 MRI、葡萄糖耐量、胰岛素耐量和胰岛素释放的检测,根据体重和血糖将沙鼠分为 non-obesity non-diabetes (NOND)、obesity non-diabetes (OND)、non-obesity diabetes (NOD) 和 obesity diabetes (OD) 共 4 组,各组体重结果显示,OND 和 OD 组体重显著高于 NOND 和 NOD 组(超出 55.6%),MRI 检测 NOND、OND、NOD 和 OD 各组脂肪分布的结果说明,OND 和 OD 组相对脂肪面积远高于 NOND 和 NOD 组。对 4 组动物进行葡萄糖耐量、胰岛素耐量和胰岛素释放量的检测,结果发现 OND 组葡萄糖耐量正常、胰岛素耐量受损和胰岛素释放正常;NOD 组葡萄糖耐量受损、胰岛素耐量正常而胰岛素释放增加;OD 组葡萄糖耐量受损、胰岛素耐量受损且胰岛素释放增加,这些结果和我们对临床病人分组检测的结果非常相似,也和临床报道一致,即消瘦型糖尿病不存在向心性肥胖所以不存在胰岛素抵抗,同样在消瘦型糖尿病中脂肪分布也发生改变^[24],肥胖糖尿病个体有更严重的异位和内脏脂肪堆积,且胰岛素抵抗较严重^[25]。

6 长爪沙鼠 NOND、OND、NOD 和 OD 型动物各部位脂肪组织分布和细胞体积变化

利用动物模型的优势,我们收集了皮下脂肪、性腺周围脂肪、肾周围脂肪、肠系膜脂肪和胰腺脂肪进行称重,计算不同部位脂肪占体重或总脂肪的百分比,进行统计分析。结果发现整体为肥胖动物即 OND 和 OD 组总脂肪和不同部位脂肪重量增加,而 NOD 组皮下和肾周围脂肪与 NOND 组相比显著增加;各部位脂肪占体重的百分比与各部位脂肪重量结果趋势相一致;但是各部位脂肪量和总脂肪量比值则发生了改变,皮下脂肪/总脂肪量比在 2 个肥

胖组(OND 和 OD 组)显著低于 2 个正常体重组,肾周脂肪占总脂肪量比在 3 个疾病组均稍高于正常对照组,而性腺周围脂肪在 OND 和 OD 组占总脂肪的百分比下降。这说明皮下脂肪在肥胖时对总脂肪量的贡献率显著降低,而肾周脂肪与疾病的出现有关。

用 HE 染色方法对 NOND、OND、NOD 和 OD 4 组动物皮下、性腺和肾周脂肪细胞大小进行检测。Image J 分析结果显示,肥胖个体即 OND 和 OD 组皮下、性腺周围和肾周围脂肪细胞大小均增加,且与 NOND 和 NOD 相比具有显著差异。皮下和肾周围脂肪细胞大小在 NOD 组中与 NOND 相比具有增大趋势(HE 结果)但无统计学差异。有报道认为成年时期机体脂肪细胞数量是固定的,即使是在肥胖状态下,脂肪细胞的总量在儿童和青少年期被确定,因此儿童期根据机体的需要可能是总数量改变的唯一机会^[26]。这些结果说明,肥胖组无论是否糖尿病,其各部位脂肪量增加和脂肪扩张的原因主要是各部位脂肪细胞增大导致的。也进一步验证了肥胖组动物总的和不同部位脂肪重量增加,NOD 组皮下和肾周围脂肪与 NOND 组相比增加。

7 结语

笔者团队培育出的自发性长爪沙鼠糖尿病模型近交系,已确定其为 II 型糖尿病。它不但丰富了我国实验动物资源,同时为糖尿病这一全球重大疾病的研究提供了宝贵的动物模型资源。尤其是肥胖和非肥胖糖尿病长爪沙鼠的发现和亚型分类,为研究人类肥胖、非肥胖糖尿病和肥胖糖尿病的机制与药物开发提供良好模型材料,必将推动糖尿病发病机制研究、药物研发和评价以及临床不同亚型糖尿病精准治疗研究的进程。

参 考 文 献(References)

- [1] Narayan KM, Gregg EW, Fagot-Campagna A, et al. Diabetes--a common, growing, serious, costly, and potentially preventable public health problem [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2000, 50 (Suppl 2): S77-S84.
- [2] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. *JAMA*, 2013, 310(9): 948-959.
- [3] Horton ES. Can newer therapies delay the progression of type 2 diabetes mellitus? [J]. *Endocrine Practice*, 2008, 14(5): 625-638.
- [4] Gustafson B, Hedjazifar S, Gogg S, et al. Insulin resistance and impaired adipogenesis [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26 (4): 193-200.

- [5] Cefalu WT. Animal models of type 2 diabetes: clinical presentation and pathophysiological relevance to the human condition [J]. *ILAR J*, 2006, 47(3): 186 – 198.
- [6] Bellinger DA, Merricks EP, Nichols TC. Swine models of type 2 diabetes mellitus: insulin resistance, glucose tolerance, and cardiovascular complications [J]. *ILAR J*, 2006, 47(3): 243 – 258.
- [7] Lee CH, Yoo KY, Choi JH, et al. Cyclin D1 immunoreactivity changes in CA1 pyramidal neurons and dentate granule cells in the gerbil hippocampus after transient forebrain ischemia [J]. *Neurol Res*, 2011, 33(1): 93 – 100.
- [8] Boquist L. Obesity and pancreatic islet hyperplasia in the Mongolian gerbil [J]. *Diabetologia*, 1972, 8(4): 274 – 282.
- [9] Du XY, Wang DP, Li Y, et al. Newly breeding an inbred strain of ischemia-prone Mongolian gerbils and its reproduction and genetic characteristics [J]. *Exp Ani*, 2018, 67(1): 83 – 90.
- [10] Miura T, Suzuki W, Ishihara E, et al. Impairment of insulin-stimulated GLUT4 translocation in skeletal muscle and adipose tissue in the Tsumura Suzuki obese diabetic mouse: a new genetic animal model of type 2 diabetes [J]. *Eur J Endocrinol*, 2001, 145(6): 785 – 790.
- [11] Myers MJ, Leibel RL, Seeley RJ, et al. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2010, 21(11): 643 – 651.
- [12] Hajer GR, van Haefen TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(24): 2959 – 2971.
- [13] Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, et al. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes [J]. *Nature*, 2014, 510(7503): 84 – 91.
- [14] Ashcroft FM, Gribble FM. ATP-sensitive K⁺ channels and insulin secretion: their role in health and disease [J]. *Diabetologia*, 1999, 42(8): 903 – 919.
- [15] Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase [J]. *Nat Med*, 2002, 8(11): 1288 – 1295.
- [16] Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase [J]. *Nature*, 2002, 415(6869): 339 – 343.
- [17] Ye R, Wang M, Wang QA, et al. Adiponectin-mediated antilipotoxic effects in regenerating pancreatic islets [J]. *Endocrinology*, 2015, 156(6): 2019 – 2028.
- [18] Awazawa M, Ueki K, Inabe K, et al. Adiponectin suppresses hepatic SREBP1c expression in an AdipoR1/LKB1/AMPK dependent pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 382(1): 51 – 56.
- [19] Tanabe H, Fujii Y, Okada-Iwabu M, et al. Crystal structures of the human adiponectin receptors [J]. *Nature*, 2015, 520(7547): 312 – 316.
- [20] Baier LJ, Permana PA, Yang X, et al. A calpain – 10 gene polymorphism is associated with reduced muscle mRNA levels and insulin resistance [J]. *J Clin Invest*, 2000, 106(7): R69 – R73.
- [21] Yang X, Pratley RE, Baier LJ, et al. Reduced skeletal muscle calpain – 10 transcript level is due to a cumulative decrease in major isoforms [J]. *Mol Genet Metab*, 2001, 73(1): 111 – 113.
- [22] Coleman NJ, Miernik J, Philipson L, et al. Lean versus obese diabetes mellitus patients in the United States minority population [J]. *J Diabetes Complicat*, 2014, 28(4): 500 – 505.
- [23] Sims EA. Are there persons who are obese, but metabolically healthy? [J] *Metabolism*, 2001, 50(12): 1499 – 1504.
- [24] George AM, Jacob AG, Fogelfeld L. Lean diabetes mellitus: An emerging entity in the era of obesity [J]. *World J Diabetes*, 2015, 6(4): 613 – 620.
- [25] Levelt E, Pavlides M, Banerjee R, et al. Ectopic and visceral fat deposition in lean and obese patients with type 2 diabetes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(1): 53 – 63.
- [26] Kusminski CM, Bickel PE, Scherer PE. Targeting adipose tissue in the treatment of obesity-associated diabetes [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15(9): 639 – 660.

[收稿日期] 2018 – 06 – 07