论著

DOI:10.16016/j.1000-5404.201409087

藤茶提取物改善2型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的作用

吴 瑛,吴 彬,万 婧,张 勇,朱俊东,周 永,糜漫天 (400038 重庆,第三军医大学军事预防医学院营养与食品卫生学教研室,重庆市营养与食品安全重点实验室,重庆市医学营养研究中心)

[摘要] **目的** 观察藤茶提取物对2型糖尿病(T2DM)大鼠胰岛素抵抗的改善作用及可能的分子机制。**方法** 雄性SD大鼠高脂喂养联合小剂量链脲佐菌素腹腔注射(STZ, 30 mg/kg)建立T2DM大鼠模型。建模成功后将T2DM大鼠系统抽样随机分为糖尿病模型对照组(DIA)、二甲双胍干预组(MET,125 mg/kg)、二氢杨梅素干预组(DHM,100 mg/kg)、藤茶提取物低剂量干预组(R50,50 mg/kg)、中剂量干预组(R100,100 mg/kg)及高剂量干预组(R200,200 mg/kg)6组。每组大鼠分别灌胃给药干预4周后,放射免疫分析法测定大鼠血清中胰岛素、胰岛素C肽;Western blot法检测肝脏组织中p-Akt、FGF21、p-AMPK蛋白表达;qRT-PCR法检测肝脏组织中FGF21 mRNA的表达。**结果** 与DIA组相比,二甲双胍、DHM和藤茶提取物干预组大鼠血糖、血清胰岛素水平、HOMA-IR指数显著降低($P<0.05$),而胰岛素C肽水平显著升高($P<0.05$);同时肝脏组织中p-Akt、FGF21、p-AMPK蛋白及FGF21 mRNA的表达升高($P<0.05$)。**结论** 藤茶提取物可通过上调p-Akt、FGF21、p-AMPK的表达从而改善2型糖尿病大鼠的胰岛素抵抗。

[关键词] 2型糖尿病;胰岛素抵抗;藤茶;二氢杨梅素
[中图法分类号] R-332; R285.5; R587.105 [文献标志码] A

Rattan tea extracts improve insulin resistance in type 2 diabetes rats

Wu Ying, Wu Bin, Wan Jing, Zhang Yong, Zhu Jundong, Zhou Yong, Mi Mantian (Center for Nutrition and Food Safety Research, Chongqing Key Laboratory of Nutrition and Food Safety, Chongqing Center of Medical Nutrition, College of Military Preventive Medicine, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the effects of Rattan tea on insulin resistance in rats of type 2 diabetes (T2DM) and investigate the possible underlying molecular mechanism. **Methods** Male SD rats (SPF) fed with high-fat diet and injected with small dose of streptozotocin (STZ) were used to establish type 2 diabetic rat model. Then, T2DM rats were randomly divided into diabetic model group (DIA), metformin 125 mg/kg group (MET), dihydromyricetin 100 mg/kg group (DHM), Rattan tea extracts 50 mg/kg group (R50), Rattan tea extracts 100 mg/kg group (R100) and Rattan tea extracts 200 mg/kg group (R200). After 4 weeks' intervention, the serum levels of insulin and insulin C-peptide, and the protein expression of p-Akt, FGF21 and p-AMPK were detected by Western blotting, as well as the mRNA expression of FGF21 in liver tissues were measured by real-time RT-PCR. **Results** Compared with DIA group, the levels of blood glucose, insulin and HOMA-IR were decreased significantly, meanwhile, the serum level of insulin C-peptide was increased significantly, the protein expression of p-Akt, FGF21, p-AMPK and FGF21 was up-regulated in liver tissues, as well as mRNA expression of FGF21 ($P<0.05$). **Conclusion** Rattan tea improves insulin resistance in diabetic rats *via* up-regulating the expression of p-Akt, FGF21 and p-AMPK.

[**Key words**] type 2 diabetes; insulin resistance; Rattan tea; dihydromyricetin

Corresponding author: Zhou Yong, Tel: 86-23-68752535, E-mail: zhouyong@tmmu.edu.cn; Mi Mantian, Tel: 86-23-68752305, E-mail: mi-mt2009@hotmail.com

[通信作者] 周 永,电话:(023)68752535,E-mail: zhouyong@tmmu.edu.cn
糜漫天,电话:(023)68752305,E-mail: mi-mt2009@hotmail.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20141205.1532.108.html(2014-12-05)

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)已成为严重影响人类健康的全球性公共卫生问题之一[1]。胰岛素抵抗和分泌不足被认为是T2DM发生、发展的重要原因,已成为现阶段T2DM防治的主要靶点。肝脏是胰岛素调节机体糖代谢的重要靶器官。由于合成药物存在诸多不良的副作用,因而寻找天然存在的无副作用的糖尿病防治新药物具有重要意义。

藤茶系葡萄科蛇葡萄属的野生藤本植物,学名为显齿蛇葡萄(Ampelopsis grossedentata),是一种多年生的藤本植物,广泛分布于中国长江以南,民间已有数百年的饮用历史[2-3]。现代药理研究发现,藤茶的主要活性成分为二氢杨梅素(dihydromyricetin, DHM)又名蛇葡萄素(ampelopsin),其占藤茶干重的20%~30%,具有较好的抗氧化、解酒保肝、抗肿瘤等方面作用[4-8]。2013年,Zou等[9]研究发现DHM能够通过激活骨骼肌细胞中AMP依赖的蛋白激酶(AMPK)而改善线粒体功能,进而提高机体在高海拔地区适应能力。AMPK作为细胞能量状态的传感器,在细胞能量代谢中发挥重要作用,其可促进血糖吸收、降低血糖和血脂水平增加胰岛素敏感性和改善胰岛素抵抗,已经成为糖尿病药物治疗的靶分子之一。研究已证实,二甲双胍和噻唑烷二酮类糖尿病药物都是通过AMPK途径发挥作用[10]。新近研究发现,成纤维细胞生长因子-21(fibroblast growth factor, FGF21)和Akt在调节AMPK活性、改善胰岛素抵抗中有重要作用[11-12],而DHM可激活Akt信号通路[13]。因而,我们推测藤茶提取物可能通过影响Akt、FGF21和AMPK的表达,从而影响胰岛素抵抗。

由于肝脏是胰岛素调节机体糖代谢的重要效应器官,同时FGF21主要在肝脏中表达,因此我们以肝脏组织为研究对象,用高脂饮食联合小剂量链脲霉素(streptozotocin, STZ)腹腔注射诱导T2DM大鼠模型,观察藤茶提取物对T2DM大鼠胰岛素抵抗的影响,并初步探讨了Akt、FGF21和AMPK分子在其中的可能作用。此研究结果将为DHM或饮用藤茶防治糖尿病提供重要的实验证据,同时对于以天然存在的植物化合物为先导的糖尿病防治新药物的研发具有重要的现实意义。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF级雄性SD大鼠100只,体质量150~180 g(由第三军医大学实验动物中心提供)。大鼠在SPF动物中心饲养,室温(23±1)℃,相对湿度50%~60%,明暗周期12 h,自由饮水和进食。基础饲料由第三军医大学实验动物中心提供(能量比例:碳水化合物53%、蛋白质22%、脂肪25%);高脂饲料由89%基础饲料、10%猪油、1%胆固醇、混合加工而成(能量比例:碳水化合物39%、蛋白质19%、脂肪42%)。

1.2 主要试剂

链脲霉素(STZ,Sigma);柠檬酸、柠檬酸钠(国产分析纯试剂),临用前用0.1 mol/L柠檬酸—柠檬酸钠缓冲液配制成1% STZ溶液。DHM(成都曼斯特公司,纯度>98%),盐酸二甲双胍(中美上海施贵宝),藤茶(张家界旺盛商贸有限公司),胆固醇(上海兰季科技科有限公司),p-Akt抗体(BioVision),FGF21抗体(Abcam),p-AMPK抗体(sc-35542, Santa),葡萄糖(GLU欧姆龙血糖仪),血清胰岛素、胰岛素C肽放射免疫测定试剂盒(中国原子能同位素研究所)。

1.3 藤茶提取物的制备

藤茶经西南医院药剂科煎煮浓缩处理,HPLC测定浓缩液中DHM的含量。称取0.012 g二氢杨梅素标准品,加入25 mL 50%的甲醇溶液,摇匀配置成浓度为0.48 mg/mL的标准储备液。

1.4 T2DM大鼠模型的建立

参照Danda等[14-15]的方法建立2型糖尿病大鼠模型[12-13],即取健康SD雄性大鼠86只,自由饮水进食,适应性饲养1周后,系统抽样随机分为正常对照组(CON)6只,80只用于建立DM模型大鼠。正常对照组给予基础饲料,其余各组大鼠均用高脂饲料喂养。持续喂养4周后,禁食12 h,造模组腹腔注射STZ 30 mg/kg,正常组则注射等体积柠檬酸缓冲液。实验期间观察动物体质量、饮食、饮水、尿量变化。72 h后尾静脉采血检测大鼠血糖,血糖稳定在16.7 mmol/L以上视为造模成功。再根据血糖值将糖尿病模型大鼠按系统抽样随机法分为7组:糖尿病模型对照组(DIA)、二甲双胍干预组(MET,125 mg/kg)、二氢杨梅素干预组(DHM,100 mg/kg)、藤茶提取物低剂量干预组(R50,50 mg/kg)、藤茶提取物中剂量干预组(R100,100 mg/kg)及藤茶提取物高剂量干预组(R200,200 mg/kg),模型对照组用等体积的生理盐水灌胃。各组连续灌胃1次/d给药4周。每周测定体质量、血糖1次,观察大鼠进食、进水情况及状态。

1.5 空腹胰岛素、胰岛素C肽检测,计算HOMA-IR指数

给药4周后,实验大鼠于处死前空腹12 h,禁食不禁水,测完空腹血糖和体质量后乙醚麻醉大鼠,静脉采血,放射免疫分析法测定空腹胰岛素、胰岛素C肽,计算HOMA-IR指数=空腹血糖(mmol/L)×空腹胰岛素(mU/L)/22.5。

1.6 Western blot测定蛋白表达

各取大鼠肝脏组织约100 mg,组织裂解液提取蛋白,BCA法进行蛋白含量检测。然后取各样品60 μg蛋白在SDS-聚丙烯酰胺凝胶(PAGE)电泳进行蛋白质

分离,并转移至PVDF膜硝酸纤维素膜。根据预染标准蛋白相对分子质量的位置,将目的蛋白相对分子质量范围的膜切下,以5%脱脂牛奶封闭2 h后与稀释的FGF21(1∶1 000)、p-AMPK(1∶1 000)、p-Akt(1∶1 000)等一抗4 ℃孵育过夜。洗膜后与辣根过氧化物酶标记的二抗(1∶10 000)孵育2 h,再次洗膜后,采用融合FX5分子成像仪(Vilber Lourmat,法国)和Fusion-CAPT软件检测。以β-actin作为内参。

1.7 qRT-PCR

TRIzol试剂提取各组大鼠肝脏组织中总RNA,测定RNA浓度,反转录生成cDNA,PCR反应扩增目的基因。引物设计FGF21:上游5′-ACACCGCAGTC-CAGAAAGTC-3′,下游5′-GGCCTCAGACTGGTACA-CAT-3′,产物大小199 bp,计算经内参β-actin标化后的靶mRNA相对含量。

1.8 统计学分析

采用SPSS 13.0统计软件进行分析,计量资料以$\bar{x} \pm s$表示,采用方差分析。

2 结果

2.1 藤茶提取物中DHM含量

测得标准曲线为Y=8 960X−1 880,R2=0.999 8,线性关系良好。经HPLC测得藤茶提取液中DHM的浓度为367 mg/mL。

2.2 成模及生存情况

80只大鼠造模后,成模72只,另2只死亡,6只未成模大鼠被剔除。72只成模大鼠被系统抽样随机分为DIA、MET、DHM、R50、R100、R200组,每组12只。造模后,与正常大鼠比较,T2DM组大鼠逐步出现进食量增多,饮水、排尿增多,体质量下降,毛色枯黄,精神萎靡,形体消瘦等情况。干预4周后,各干预组大鼠正常存活,DIA组因血糖过高,死亡1只。

2.3 藤茶提取物对大鼠血糖、空腹胰岛素、IR指数和胰岛素C肽水平的影响

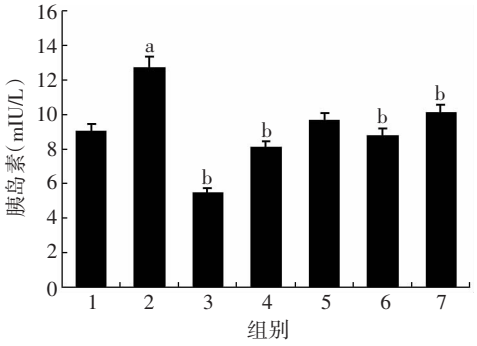
与CON组比较,DIA组大鼠血糖明显增高($P<0.05$);与DIA组比较,MET、DHM、R100及R200各药物干预组大鼠血糖水平明显降低($P<0.05$,表1)。

表1 干预前后各组大鼠随机血糖变化(mmol/L,$\bar{x} \pm s$)

组别	干预前	干预2周后	干预3周后	干预4周后
CON组	6.31±0.27	6.48±0.38	6.34±0.38	6.26±0.46
DIA组	31.43±1.49[a]	30.98±3.46[a]	31.78±2.10[a]	31.48±1.45[a]
MET组	31.26±2.77	25.12±3.87[c]	23.11±4.50[c]	21.83±3.07[c]
DHM组	30.74±3.64	26.04±0.80[b]	24.72±4.89[c]	22.36±2.22[c]
R50组	31.32±2.23	28.96±4.97	28.84±4.92	27.48±2.65
R100组	32.18±2.50	29.35±1.11	25.82±4.33[b]	23.28±3.30[c]
R200组	30.54±3.56	27.32±3.27	26.84±4.47	26.54±2.84[b]

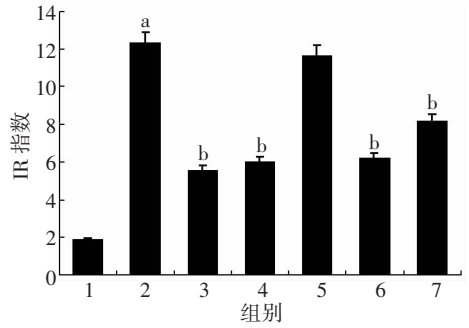
a:$P<0.01$,与CON组比较;b:$P<0.05$,c:$P<0.01$,与DIA组比较

与CON组比较,DIA组血清胰岛素水平、HOMA-IR指数明显升高($P<0.05$);与DIA组比较,MET、DHM、R100及R200各组血清胰岛素水平和HOMA-IR指数明显降低($P<0.05$,图1、2)。



1:CON组;2:DIA组;3:MET组;4:DHM组;5:R50组;6:R100组;7:R200组 a:$P<0.05$,与CON组比较;b:$P<0.05$,与DIA组比较

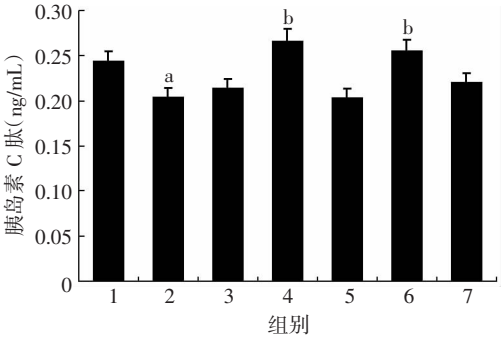
图1 各组大鼠血清胰岛素水平比较



1:CON组;2:DIA组;3:MET组;4:DHM组;5:R50组;6:R100组;7:R200组 a:$P<0.05$,与CON组比较;b:$P<0.05$,与DIA组比较

图2 各组大鼠HOMA-IR指数比较

与CON组比较,DIA组大鼠胰岛素C肽均明显降低($P<0.05$);与DIA组比较,DHM、R100各组大鼠血清胰岛素C肽含量显著升高($P<0.05$,图3)。

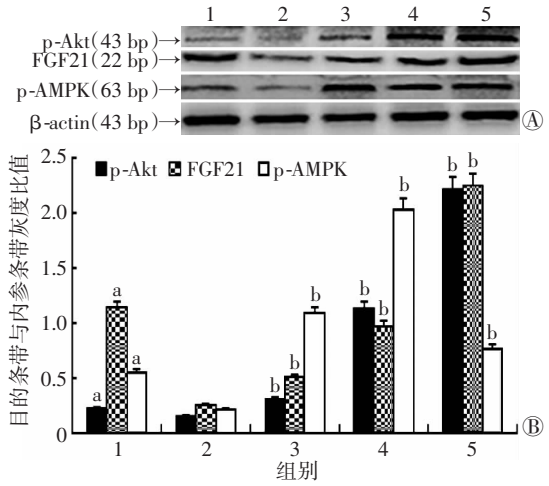


1:CON组;2:DIA组;3:MET组;4:DHM组;5:R50组;6:R100组;7:R200组 a:$P<0.05$,与CON组比较;b:$P<0.05$,与DIA组比较

图3 各组大鼠胰岛素C肽水平比较

2.4 藤茶提取物对大鼠肝脏组织中 p-Akt、FGF21、p-AMPK 蛋白表达的影响

与 CON 组比较，DIA 组大鼠肝脏组织中 p-Akt、FGF21、p-AMPK 蛋白的表达均显著下降（$P<0.05$）；MET、R100 和 DHM 组大鼠肝脏组织中 p-Akt、FGF21、p-AMPK 蛋白的表达均较 DIA 组均显著升高（$P<0.05$，图 4）。

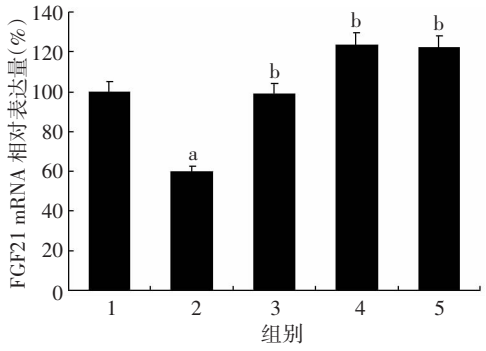


A：Western blot 检测结果；B：半定量分析结果；1：CON 组；2：DIA 组；3：MET 组；4：DHM 组；5：R100 组　a：$P<0.05$，与同期 CON 组比较；b：$P<0.05$，与同期 DIA 组比较

图 4　Western blot 检测各组大鼠肝脏组织中蛋白的表达

2.5 藤茶提取物对大鼠肝脏组织中 FGF21 mRNA 表达的影响

与 CON 组比较，DIA 组大鼠肝脏织中的 FGF21 mRNA 表达显著降低（$P<0.01$）；相较于 DIA 组，MET、DHM 和 R100 各组大鼠肝脏组织的 FGF21 mRNA 表达均显著升高（$P<0.05$，图 5）。



1：CON 组；2：DIA 组；3：MET 组；4：DHM 组；5：R100 组

a：$P<0.05$，与 CON 组比较；b：$P<0.05$，与 DIA 组比较

图 5　qRT-PCR 检测各组大鼠肝脏组织中 FGF21 mRNA 的表达

3　讨论

T2DM 发病的两大基本环节是胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）和胰岛素相对分泌不足，其中 IR 贯穿于 T2DM 发生、发展的整个过程，同时也是导致糖尿病各种并发症的“动力”根源。IR 是由多种原因共同作用导致的一种胰岛素效应缺陷状态，改善 IR 已经成为糖尿病防治的主要靶点之一。然而，现阶段临床使用的药物，由于存在不良的副作用而极大的限制了其应用。天然存在的植物化合物具有多种健康生物学效应，是药物研发很好的潜在供体。本实验通过高脂饮食和小剂量 STZ 成功建立 T2DM 大鼠模型，发现 DHM 和藤茶提取物可明显降低 T2DM 大鼠的血糖及血清胰岛素水平，并能够明显降低糖尿病大鼠 IR 指数，改善其 IR 状态。此外进一步研究发现 DHM 和藤茶提取物可明显提高 T2DM 大鼠血清胰岛素 C 肽水平。对比 MET 组，DHM 和藤茶提取物组得到的以上效应类似于 MET。以上结果说明藤茶提取物可提高 T2DM 大鼠外周组织对葡萄糖的利用，增加胰岛素受体敏感性，改善 T2DM 大鼠 IR 状态；同时，藤茶能提高 T2DM 大鼠血清胰岛素 C 肽水平说明其可修复受损的胰岛 β 细胞，促进胰岛素释放。

在藤茶提取物高、中、低剂量组中，藤茶中、高剂量组均显示了良好的降糖效果。依照最小、最优剂量原则，我们选择中剂量组为藤茶提取物的最佳剂量并进行下一步的具体机制研究。

成纤维细胞生长因子-21（fibroblast growth factor，FGF21）是 FGF 家族中最新发现的与糖脂代谢密切相关的内分泌因子，主要在肝脏中表达并进入血液循环发挥生理作用。相关研究表明 FGF21 是重要的维持糖代谢稳态的细胞因子，具有类似胰岛素的作用，其能抑制胰高血糖素的分泌，促进脂肪组织对葡萄糖的吸收，改善糖耐量受损，增加胰岛素的敏感性，已成为糖尿病治疗药物筛选的新靶点[16-18]。本研究检测了 FGF21 的蛋白和 mRNA 表达，结果显示 DHM 和藤茶提取物可上调 FGF21 的表达，作用类似于 MET，推测 DHM 和藤茶提取物可能通过上调 FGF21 的表达、改善外周组织的胰岛素抵抗状态。既往研究证实骨骼肌中 Akt 信号的激活可导致循环和组织内 FGF21 水平增加[19]，说明 Akt 信号通路在 FGF21 调节过程中发挥重要作用。2012 年，Kou 等[13]研究发现 DHM 可通过激活 Akt 和 ERK1/2 信号通路呈剂量依赖性上调血红素氧合酶 1 的表达，进而抑制 H_2O_2 诱导 PC12 细胞凋亡。因而，我们推测 DHM 和藤茶提取物可能通过激活 Akt 信号通路上调 FGF21 表达进而改善 IR 状态。结果证实，DHM 和藤茶提取物可显著上调 T2DM 大鼠

肝脏组织中 p-Akt 和 FGF21 的表达。提示，AKT/FGF21 信号通路，在 DHM 和藤茶提取物改善 IR 有重要作用。

AMPK 是生物能量代谢调节的关键分子，其作为细胞能量状态的传感器，在细胞能量代谢中发挥重要作用。研究证实 AMPK 可通过促进血糖吸收、降低血糖和血脂水平而增加胰岛素敏感性和改善胰岛素抵抗性。动物实验证明，FGF21 可通过增加 AMPK 活性而改善糖耐量[12]。2013 年，Woo 等[20]研究发现 FGF21 可通过激活 ERK 1/2 通路激活 AMPK，改善 β-胰岛细胞的功能和生存能力，进而抵御糖脂毒性。我们进一步研究发现，藤茶提取物可显著上调 p-AMPK 蛋白表达，提示藤茶改善 IR 的作用可能与其调控 FGF21 的表达，进而激活 AMPK 信号通路有关。然而，关于 DHM 和藤茶提取物在糖代谢方面的具体作用机制，还有待进一步的深入研究。

在本研究中，我们观察了 DHM 和藤茶提取物对 T2DM 大鼠胰岛素抵抗状态的影响，并初步探讨了其相关分子机制。研究发现 DHM 和藤茶提取物可能通过上调 p-Akt，促进 FGF21 的表达，进而激活 AMPK，实现其对 IR 的改善作用。该结果对于进一步揭示 DHM 的抗 T2DM 机制有重要意义，对于探索 T2DM 防治的新策略具有潜在应用价值。

参考文献：

[1] Xu Y, Wang L, He J, *et al*. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948 – 959.

[2] 王文采. 葡萄科的新发现[J]. 植物分类学报, 1979, 17(3): 73 – 96.

[3] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志[M]. 第48卷·第2分册. 葡萄科. 北京：科学出版社, 1998: 53.

[4] Liao W, Ning Z, Ma L, *et al*. Recrystallization of dihydromyricetin from Ampelopsis grossedentata and its anti-oxidant activity evaluation[J]. Rejuvenation Res, 2014, 17(5): 422 – 429.

[5] Shen Y, Lindemeyer A K, Gonzalez C, *et al*. Dihydromyricetin as a novel anti-alcohol intoxication medication[J]. J Neurosci, 2012, 32(1): 390 – 401.

[6] Zhang Q, Liu J, Liu B, *et al*. Dihydromyricetin promotes hepatocellular carcinoma regression *via* a p53 activation-dependent mechanism[J]. Sci Rep, 2014, 4: 4628.

[7] Xia J, Guo S, Fang T, *et al*. Dihydromyricetin induces autophagy in HepG2 cells involved in inhibition of mTOR and regulating its upstream pathways[J]. Food Chem Toxicol, 2014, 66: 7 – 13.

[8] Wu S, Liu B, Zhang Q, *et al*. Dihydromyricetin reduced Bcl-2 expression *via* p53 in human hepatoma HepG2 cells[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e76886.

[9] Zou D, Chen K, Liu P, *et al*. Dihydromyricetin improves physical performance under simulated high altitude[J]. Med Sci Sports Exerc, 2014, 46(11): 2077 – 2084.

[10] Sanz P. AMP-activated protein kinase: structure and regulation[J]. Curr Protein Pept Sci, 2008, 9(5): 478 – 492.

[11] Guo S. Insulin signaling, resistance, and the metabolic syndrome: insights from mouse models into disease mechanisms[J]. J Endocrinol, 2014, 220(2): T1 – T23.

[12] Chau M D, Gao J, Yang Q, *et al*. Fibroblast growth factor 21 regulates energy metabolism by activating the AMPK-SIRT1-PGC-1alpha pathway[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(28): 12553 – 12558.

[13] Kou X, Shen K, An Y, *et al*. Ampelopsin inhibits H_2O_2-induced apoptosis by ERK and Akt signaling pathways and up-regulation of heme oxygenase-1[J]. Phytother Res, 2012, 26(7): 988 – 994.

[14] Zhang M, Lv X Y, Li J, *et al*. The characterization of high-fat diet and multiple low-dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model[J]. Exp Diabetes Res, 2008, 2008: 704045.

[15] Danda R S, Habiba N M, Rincon-Choles H, *et al*. Kidney involvement in a nongenetic rat model of type 2 diabetes[J]. Kidney Int, 2005, 68(6): 2562 – 2571.

[16] Antonellis P J, Kharitonenkov A, Adams A C. Physiology and Endocrinology Symposium: FGF21: Insights into mechanism of action from preclinical studies[J]. J Anim Sci, 2014, 92(2): 407 – 413.

[17] Zhang J, Li Y. Fibroblast growth factor 21, the endocrine FGF pathway and novel treatments for metabolic syndrome[J]. Drug Discov Today, 2014, 19(5): 579 – 589.

[18] 孙栋，张光永，刘少壮，等. 胃袖状切除术对2型糖尿病大鼠糖脂代谢的调控作用[J]. 中华消化外科杂志, 2014, 13(7): 551 – 556.

[19] Izumiya Y, Bina H A, Ouchi N, *et al*. FGF21 is an Akt-regulated myokine[J]. FEBS Lett, 2008, 582(27): 3805 – 3810.

[20] Woo Y C, Xu A, Wang Y, *et al*. Fibroblast growth factor 21 as an emerging metabolic regulator: clinical perspectives[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2013, 78(4): 489 – 496.

（**收稿**：2014-09-13；**修回**：2014-10-16）

（编辑　吴培红）