维普资讯 http://www.cqvip.com

论 著 文章编号:0253-3626(2007)02-0129-05

代谢综合征人群的胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能

龚莉琳[1],张素华[1],任 伟[1],李 蓉[1],李启富[1],唐晓君[2],汪志红[1],张闻宇[1],白晓苏[1]

(1.重庆医科大学附属第一医院内分泌科;2.重庆医科大学流行病学教研室,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨代谢综合征(MS)人群胰岛素抵抗(IR)的检出率以及伴与不伴 IR 的 MS 人群间临床特征和胰岛 β 细胞功能的差别。方法:采用随机整群分层抽样对重庆地区 20 岁以上人群进行横断面流行病学调查,所有调查对象均测量人体测量学指标,进行 75g 口服葡萄糖耐量试验,测定血糖、血脂、胰岛素等。选取资料完整者共 2323 例列入本次分析。用 Homa-IR 评估胰岛素抵抗,Homa-β 和处置指数(DI)评估胰岛 β 细胞功能。结果:(1)以 IDF 定义所诊断的 MS 患病总人数为 482 人(患病率 20.77%),其中伴 IR 者占 60.17%,不伴 IR 者占 39.83%。(2)与 MS 不伴 IR 者相比,伴 IR 者的体重指数、空腹血糖、餐后 2h 血糖、舒张压、血浆甘油三酯水平均明显增加,差别具显著性($P<0.05$)。(3)与正常对照组(98.60±56.18)比较,DI 值在 MS 不伴 IR 组(57.49±30.62)、MS 伴 IR 组(39.69±29.35)依次降低,3 组间两两比较差别均具显著性意义($P<0.01$)。(4)与正常对照组比较,DI 值在糖耐量正常的 MS 不伴 IR 组(66.49±30.06)、高血糖的 MS 不伴 IR 组(45.14±26.98)依次降低,3 组间两两比较差别均具显著性意义($P<0.01$)。结论:并非所有 MS 患者均伴 IR,不伴 IR 的 MS 患者合并代谢紊乱的成份较少、程度较轻。无论伴或不伴 IR,MS 患者均存在胰岛 β 细胞功能减退。

【关键词】代谢综合征;胰岛素抵抗;胰岛 β 细胞功能

【中国图书分类法分类号】R587.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2006-07-18

Insulin resistance and β-cell function of subjects with Metabolic Syndrome

GONG Lilin, et al

(*Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To calculate prevalence of insulin resistance (IR) among individuals who met the criteria for Metabolic Syndrome (MS) of International Diabetes Federation (IDF) definition and to investigate clinical characteristics and β-cell function in patients of MS with or without IR. *Methods*: Random stratified sampling method was applied to the cross-sectional epidemiology survey on subjects aged 20years and over in Chongqing district. For all subjects, somatometry parameters were tested, 75gram oral glucose tolerance tests were conducted, and some other parameters were also detected, like blood glucose, lipid-profile and insulin. Data of 2323 subjects with complete laboratory data were gathered for analysis. Homeostasis model assessment of insulin resistance (Homa-IR) was used to estimate insulin resistance, and Homa-β and disposition index (DI) to evaluate β-cell function. *Results*: (1) MS was presented in 482 individuals (20.77%), diagnosed according to the definition proposed by IDF in 2005. In those subjects with MS, there were 290 individuals (60.17%) with IR and 192 individuals (39.83%) without IR. (2) The MS without IR group had lower body mass index, fasting and 2h post-load plasma glucose, diastolic blood pressure and triglyceride than the MS with IR group, and the difference was significant ($P<0.05$). (3) Compared with control subjects (98.60±56.18), DI of MS with and without IR groups both significantly decreased (respectively 39.69±29.35 and 57.49±30.62), and the differences between every two of them were significant ($P<0.01$). (4) DI of control subjects, normal glucose tolerance subjects of MS without IR group (66.49±30.06) and hyperglycemic patients of MS without IR group (45.14±26.98) decreased in order, and the differences between every two of them were also significant ($P<0.01$). *Conclusion*: Not all individuals with MS presented IR. The state of metabolic disturbance was less serious in subjects of MS without IR. No matter with or without IR, the patients of MS presented impaired β-cell function.

【Key words】Metabolic syndrome; Insulin resistance; Insulin β-cell function

作者介绍:龚莉琳(1979-),女,博士生,
主要研究方向:糖尿病分子遗传学。

基金项目:重庆市卫生局医学科学基金资助(2000-2027)。

维普资讯 http://www.cqvip.com

代谢综合征(metabolic syndrome,MS)是以糖尿病或糖调节异常、高血压、血脂异常、中心性肥胖等多种代谢性疾病集结出现的一组严重影响人类健康的临床征候群。由于胰岛素抵抗(insulin resistanc,IR)与 MS 各组分的代谢异常密切相关,是 MS 的病理生理改变之一,故不同表现的 MS 都伴有显著的胰岛素抵抗,但伴发频率并不一致。贾伟平[1]的流调结果显示以糖尿病及 MS 伴发 IR 的频率最高,分别为 61.1%及 71.6%。Anthony JG 等[2]通过微小模型技术结合静脉葡萄糖耐量试验(FSIGTT)表明 MS 人群 IR 的伴发频率为 68%。那么伴和不伴 IR 的两种 MS 人群的临床特征有无差异值得探讨。另外,MS 人群是心血管疾病和 2 型糖尿病(type2 diabetes mellitus,T2DM)的高危人群,其发生 T2DM 的风险是正常人的 5 倍[3]。而胰岛 β 细胞功能缺陷是致 T2DM 的重要病理生理基础,只有当 β 细胞功能缺陷不足以维持葡萄糖代谢稳态时才出现临床高血糖表现。因此,评估 MS 人群的胰岛 β 细胞功能对于预测其 DM 的发生、发展及预后是有必要的。本研究利用重庆市主城区整群抽样的流行病学调查资料,对伴和不伴 IR 的 MS 人群的临床特征及胰岛 β 细胞功能进行了分析比较。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2002 年 3~7 月重庆医科大学附属第一医院内分泌科和本校流行病学教研室对重庆市主城区常住人口的糖脂代谢状况进行了横断面调查。采用整群分层抽样,抽样个体主要为教师和工程技术人员,共完成 3717 例自然人群的调查。选取 20 岁以上且体脂参数、血糖、血压、血脂谱和胰岛素资料完备者共 2323 人列入本次分析,其中男性 1357 名,女性 966 名。

1.2 方法

1.2.1 问卷调查:使用统一设计的流行病学调查表,研究方案经院伦理委员会批准。

1.2.2 受试者空腹测量人体测量学指标和血压。所有研究对象行 75g 口服葡萄糖耐量试验,抽取空腹及服糖后 2h 两点血样。血糖测定采用氧化酶法,血脂谱采用酶法,胰岛素采用放免法。

1.2.3 胰岛素抵抗评估:Homa-IR=(空腹血糖×空腹胰岛素)/22.5。胰岛 β 细胞功能评估:Homa-β=20×空腹胰岛素/(空腹血糖-3.5)、葡萄糖处置指数(desposition index,DI)=Homa-β×(1/Homa-IR)[4]。

1.2.4 代谢综合征诊断标准采用 IDF(2005)工作定义[5]:腰围≥90cm(男)、≥80cm(女)且同时具有下列两种以上改变者:①高甘油三酯(TG)血症:TG≥1.7mmol/L(150mg/dl);②高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)降低:HDL-c<1.03mmol/L(40mg/dl)(男)、<1.29mmol/L(50mg/dl)(女);③高血压:血压≥130/85mmHg 或抗高血压药物治疗;④高血糖:空腹血糖(FPG)≥5.6mmol/L 或有糖尿病史并治疗者。

1.2.5 胰岛素抵抗诊断标准:取背景人群(除外糖尿病及糖耐量异常者),用 Homa-IR 的上 1/4 位点作为判断胰岛素抵抗的切割点,将超过上 1/4 位点的个体判断为有胰岛素抵抗。

1.3 研究对象分组

按照 IDF 工作定义及 IR 诊断标准将研究对象分成 3 组:正常对照组(IDF 定义的 5 项标准均不具备且糖耐量正常者)、MS+非 IR 组(不伴 IR 的 MS 患者)、MS+IR 组(伴 IR 的 MS 患者);按照糖耐量试验结果将 MS+非 IR 组分为 2 个亚组:MS+非 IR-NGT 组(不伴 IR 的 MS 人群中糖耐量正常者)和 MS+非 IR-高血糖组(不伴 IR 的 MS 人群中糖耐量异常及糖尿病者)。

1.4 统计学处理

率的比较采用 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布资料(空腹胰岛素、Homa-IR、Homa-β 和 DI 指数)经对数转换后进行分析。多组间比较采用方差及协方差分析。以上统计分析应用 SPSS11.0 软件完成。

2 结 果

2.1 MS 的患病率

MS 患病总人数为 482 人,其中男性 243 人,女性 239 人。MS 总患病率及男女患病率分别为 20.77%、17.92%、24.77%。

2.2 MS 人群伴 IR 情况

以 Homa-IR 的上 1/4 位点 1.98 作为判断 IR 的切割点,在 482 个 MS 患者中,伴 IR 者 290 人,占 60.17%,不伴 IR 者 192 人,占 39.83%。

2.3 伴与不伴 IR 的 MS 人群 MS 组成成份比较

将除中心性肥胖外具有高血压、高 TG 血症、HDL-c 降低、高血糖中 2 项的判断为 2 项组合,具有 3 项的判断为 3 项组合,具有 4 项的判断为 4 项组合。结果见到:MS+IR 组(伴 IR 的 MS 患者),2 项组合占 50.00%,3 项组合占 36.90%,4 项组合占 13.10%;MS+非 IR 组(不伴 IR 的 MS 患者),2 项组

维普资讯 http://www.cqvip.com

合占 69.27%，3 项组合占 27.60%，4 项组合占 3.13%。各项组合的构成比在两组间比较，差异均具统计学意义（$P<0.05$）。

2.4 伴与不伴 IR 的 MS 人群临床特征比较（表 1）

与正常对照比较，MS+非 IR 组和 MS+IR 组的体重指数（BMI）、腰围、收缩压（SBP）、舒张压（DSP）、总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）、空腹血糖（FPG）、餐后 2h 血糖（2hPG）均显著升高，而低密度脂蛋白胆固醇（HDL-c）显著降低，差别具统计学意义（$P<0.05$）。与 MS+非 IR 组比较，MS+IR 组的 BMI、DBP、TG、FPG 和 2hPG 显著增加（$P<0.05$）。空腹胰岛素（FINS）水平，在 MS+非 IR 组较正常对照降低，而在 MS+IR 组明显增高，差别均具显著性（P 值分别等于 0.031 和小于 0.01）。

2.5 MS 人群的 IR 和胰岛 β 细胞功能

2.5.1 伴与不伴 IR 的 MS 人群 IR 和胰岛 β 细胞功能比较（表 2）

与正常对照组比较，HomaIR 值在 MS+非 IR 组无差别，MS+IR 组明显增加（$P<0.01$）；Homa-β 值在 MS+非 IR 组显著降低（$P<0.01$），而在 MS+IR 组无差别；DI 指数在 MS+非 IR 组、MS+IR 组依次降低，差别均具显著性意义（$P<0.01$）。

2.5.2 不同糖耐量的不伴 IR 的 MS 人群 IR 和胰岛 β 细胞功能比较（表 3）

HomaIR 值在正常对照、MS+非 IR-NGT 组（糖耐量正常的不伴 IR 的 MS 人群）、MS+非 IR-高血糖组（有糖耐量异常或糖尿病的不伴 IR 的 MS 人群）3 组间无差别。Homa-β 值和 DI 指数在正常对照、MS+非 IR-NGT 组和 MS+非 IR-高血糖组依次降低，3 组间两两比较差别均具显著性意义（$P<0.01$）。

表 1 伴与不伴 IR 的 MS 人群的临床特征比较（$\bar{x}\pm s$）

组 别	正常对照	MS+非 IR	MS+IR	F 值
例数（男/女）	441（226/215）	192（82/110）	290（161/129）	
年 龄（岁）	50.05±13.31	63.23±8.61**	62.87±10.18**	145.49
BMI（kg/m²）	22.01±2.55	25.93±2.46**	27.44±2.91**##	401.53
腰 围（cm）	75.03±7.00	90.43±6.73**	93.2±6.96**	121.46
SBP（mmHg）	109.24±10.09	138.54±19.49**	141.28±20.90**	115.66
DBP（mmHg）	71.93±6.72	81.94±9.46**	84.37±10.30**#	58.98
TC（mmol/L）	4.92±0.93	5.43±0.96*	5.34±1.03*	4.94
TG（mmol/L）	1.00±0.33	2.23±1.04**	2.49±1.32**##	121.07
HDL-c（mmol/L）	1.65±0.34	1.32±0.43**	1.24±0.28**	40.03
LDL-c（mmol/L）	2.82±0.80	3.16±1.07	2.98±0.91	2.80
FPG（mmol/L）	4.65±0.35	5.32±0.74**	6.37±2.14**##	89.86
2hPG（mmol/L）	5.25±1.00	7.80±2.63**	10.16±5.11**##	110.08
FINS（mIU/L）	6.42±2.68	5.81±1.63*	15.00±13.54**##	280.61

注：协方差分析结果。校正年龄、BMI 后，与正常对照组比：*$P<0.05$，**$P<0.01$；与 MS+ 非 IR 组比：#$P<0.05$，##$P<0.01$。

表 2 伴与不伴 IR 的 MS 人群的 IR 和胰岛 β 细胞功能比较（$\bar{x}\pm s$）

组 别	正常对照	MS+非 IR	MS+IR	F 值
例数（男/女）	441（226/215）	192（82/110）	290（161/129）	
Homa-IR	1.33±0.57	1.35±0.35	4.32±5.49**##	395.87
Homa-β	124.97±73.77	77.01±46.17**	123.55±71.01##	38.99
DI 指数	98.60±56.18	57.49±30.62**	39.69±29.35**##	130.35

注：协方差分析结果。校正年龄、BMI 后，与正常对照组比：*P<0.05，**P<0.01；与 MS+ 非 IR 组比：#P<0.05，##P<0.01。

维普资讯 http://www.cqvip.com

表 3 不伴 IR 的 MS 人群中不同糖耐量者的 IR 和胰岛 β 细胞功能比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	正常对照	MS+非 IR-NGT	MS+非 IR-高血糖	F 值
例数(男/女)	441(226/215)	111(48/63)	81(34/47)	
Homa-IR	1.33±0.57	1.33±0.34	1.38±0.36	0.27
Homa-β	124.97±73.77	88.42±48.95**	61.37±36.95**##	39.02
DI 指数	98.60±56.18	66.49±30.06**	45.14±26.98**##	58.68

注:协方差分析结果。校正年龄、BMI 后,与正常对照组比:* $P<0.05$,** $P<0.01$;与 MS+ 非 IR-NGT 比:# $P<0.05$,## $P<0.01$。

3 讨 论

根据 WHO 定义,IR 判断取背景人群高胰岛素正葡萄糖钳夹试验中葡萄糖利用率(精确胰岛素敏感性指数)在最低的 4 分位数点以下,以后为了实际可行的目的,取背景人群的 Homa-IR 值的上 1/4 位点[6]。在对中国人群的研究中见到 Homa-IR 与精确胰岛素敏感性指数有很好的相关性 ($r=-0.77$, $P<0.001$)[7]。因此在本研究中,取背景人群(≥20 岁,除外 DM 及糖耐量异常者)Homa-IR 值的上 1/4 位点(1.98)作为判断 IR 的切割点,把 Homa-IR≥1.98 的个体判定为有 IR。

本研究显示 MS 人群中,仅有约 2/3 的患者伴 IR,而另外 1/3 者并不伴 IR。肥胖是 IR 的常见原因,异位脂质沉积及前炎症状态可能是其潜在机制[8]。尽管MS+非 IR 组存在超重或肥胖,但其程度(BMI 为 25.93±2.46vs27.44±2.91)远不及 MS+IR 组高,这可能是造成两组人群胰岛素敏感性不同的原因。国内外文献用 WHO 制定的 MS 工作定义(WHO1999 年定义) 所诊断的 MS 人群的 IR 伴发频率在 70%左右[1,2],较本研究的伴发率(60.17%)高。这可能与 WHO 工作定义中心性肥胖的切点值定得过高,所诊断出的 MS 人群超重或肥胖更严重有关。目前 MS 的病因和发病机制不完全清楚,近年研究提示 IR 可能并非 MS 的疾病聚集状态的唯一机制。本研究发现并非所有 MS 患者均存在 IR,也提示除 IR 外可能还有其他机制参与了 MS 的发生。

伴与不伴 IR 的 MS 人群的临床特征比较发现,MS+非 IR 组肥胖(BMI)的程度、血糖(FPG、2hPG)、血压(DBP)、血脂(TG)和空腹胰岛素(FINS)异常的程度均较 MS+IR 组轻;并且 MS+非 IR 组以具有 2 项代谢紊乱的患者为主,约占 2/3 还多,而 MS+IR 组具有 2 项和多项(3 项或 4 项)代谢异常的患者各占 50%。以上结果表明不伴 IR 的 MS 患者合并代谢紊乱的成份较少、程度较轻,病情不及伴 IR 者严重。这可能与 MS 伴 IR 患者存在 IR 和高胰岛素血症有关。IR 和代偿性高胰岛素血症可参与高血压的发生、导致高 TG 血症[9],IR 更是糖尿病两大发病机理之一。因此,MS 伴 IR 人群应成为 MS 及心血管疾病防治工作的重中之重。

Haffner 等在对墨西哥裔美国人的研究中已经证明:Homa-β 在无 IR 时是评价胰岛 β 细胞功能的较好指标,而当存在 IR 时,它就会因不能排除 IR 的干扰而过高的估计其功能[10]。处置指数(DI)是胰岛素敏感性和 β 细胞功能的乘积,是个常数。该参数反映了 β 细胞对 IR 代偿并维持体内葡萄糖稳态的能力[11]。Albareda 等[4]对各种不同组合的 DI 指数进行分析后,证明 DI=Homa-β×(1/Homa-IR)反映的胰岛素敏感性和 β 细胞功能间的双曲线关系好,能很好的排除 IR 的影响而真实的反映胰岛 β 细胞功能。因此在本研究中,Homa-β 显示在 MS+IR 组无 β 细胞功能减退,其功能与正常对照组接近,并非真实情况。而在没有 IR 的情况下(即在不伴 IR 的 MS 人群中对不同糖耐量者进行比较时),DI 指数判断的 β 细胞功能与 Homa-β 一致,表明在本研究中 DI 指数能真实的反映 β 细胞功能。

本研究对 DI 指数的分析结果可见,MS+非 IR 和 MS+IR 组均存在胰岛 β 细胞功能减退,后者 β 细胞功能减退程度更严重(57.49±30.62vs39.69±29.35)。这可能与后者伴 IR 且肥胖更重、血糖水平更高有关。是由于外周组织对胰岛素不敏感,刺激胰岛 β 细胞代偿性的分泌更多的胰岛素,β 细胞长期处于超负荷工作状态,最终失代偿导致了功能减退。MS+非 IR 组不伴 IR 也同样具有胰岛 β 细胞功能减退,这是因为除 IR 外,血糖水平也是影响胰岛 β 细胞功能的重要因素之一。为了进一步了解在排除 IR 和血糖两大因素的影响后,MS 人群是否仍存在胰岛 β 细胞功能减退,本研究将不伴 IR 的 MS 人群分成糖耐量正常(MS+非 IR-NGT 组)和高血糖(MS+非 IR-高血糖组)两组,结果显示正常对照、

维普资讯 http://www.cqvip.com

MS+非 IR-NGT 组和 MS+非 IR-高血糖组的 Homa-IR 水平无差别，而 Homa-β 和 DI 指数依次减低，差别具显著性。提示即使在糖耐量正常的不伴 IR 的 MS 人群仍具有胰岛 β 细胞功能减退。这可能与脂毒性尤其是高游离脂肪酸血症通过多种途径促使 β 细胞分泌功能衰退有关。

综上所述，在 MS 人群中，并非所有患者均伴 IR，不伴 IR 的 MS 患者合并代谢紊乱的成份较少、程度较轻。无论伴或不伴 IR、糖耐量正常与否，MS 患者均存在胰岛 β 细胞功能减退。

参 考 文 献

[1] 陈蕾，贾伟平，陆俊茜，等.上海市成人代谢综合征流行调查[J].中华心血管病杂志，2003；31(12)：909-912.

[2] Hanley AJ，Wagenknecht LE，D'Agostino RB Jr，et al. Identification of subjects with insulin resistance and β-Cell dysfunction using alternative definitions of the metabolic syndrome[J].Diabetes，2003；52(11)：2740-2747.

[3] International Diabetes Federation (2005)：The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome[EB/OL].http://www.idf.org/webcast/pdf/IDF_Back-grounder_3.pdf.

[4] Albareda M，Rodriguez-Espinosa J，Murugo M，et al. Assessment of insulin sensitivity and beta-cell function from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test[J].Diabetologia，2000；43(12)：1507-1511.

[5] International Diabetes Federation (2005)：The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome[EB/OL].http://www.idf.org/webcast/pdf/IDF_Back-grounder_1.pdf.

[6] Ford ES，Giles WH. A comparison of the prevalence of the metabolic syndrome using two proposed definitions[J].Diabetes Care，2003；26(3)：575-581.

[7] 陈 蕾，贾伟平，项坤三，等.应用扩展葡萄糖钳夹技术检测机体胰岛素敏感性[J].中国糖尿病杂志，2001；9(增刊 1)：35-36.

[8] Savage DB，Petersen KF，Shulman GI. Mechanisms of insulin resistance in humans and possible links with inflammationa[J].Hypertension，2005；45(5)：828-833.

[9] DeFronzo RA，Ferrannini E. Insulin resistance：a multifaceted syndrome responsible for NIDDM，obesity，hypertension，dyslipidemia，and atherosclerotic cardiovascular disease [J].Diabetes Care，1991；14(3)：173-194.

[10] Haffner SM，Miettinen H，Stern MP.The homeostasis model in the San Antonio Heart Study[J].Diabetes Care，1997；20(7)：1087-1092.

[11] Bergman RN，Phillips LS，Cobelli C.Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man [J].J Clin Invest，1981；68(12)：1456-1467.

(上接第 128 页)

dase isotypes by prolonged intake of aluminum in rat brain [J].Inorg Biochem，2005；99(10)：2088-2091.

[4] Zatta P，Zambenedetti P，Milanese M.Activation of monoamine oxidase type-B by aluminum in rat brain homogenate[J].Neuroreport，1999；10(17)：3645-3648.

[5] Toyoda M，Satio H，Matsuki N.Nitric oxide but not carbon monoxide is involved in spatial learning of mice[J].Jpn J Pharmacol，1996；71：205-211.

[6] Zhang JT，Zai T.Damage the passive avoidance ability by 12 a gents step down test and dark avoiding test[J].Acta Pharmacol Sin，1986；21(1)：12-19.

[7] Emilsson L，Saetre P，Balciuniene J，et al.Increased monoamine oxidase messenger RNA expression levels in frontal cortex o-fAlzheimer's disease patients[J].N eurosci Lett，2002；326(1)：56-60.

[8] KennedyBP，ZieglerMG，AlfordM，et al.Early and persistent alterations in prefrontal cortex MAO A and B in Alzheimer's disease [J].J N eural Transm，2003；110(7)：789-801.

[9] Jossan SS，Ekblom J，Aquilonius SM，et al.Monoamine oxidase-B in motor cortex and spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis studied by quantitative autoradiography[J].J N eural Transm Suppl，1994；41：243-248.

[10] 何百成，滕永真，杨俊卿，等.铝过负荷致小鼠神经元退变与脑铁代谢失衡的关系[J].中国药理学与毒理学杂志，2006；20(1)：66-70.

[11] Yang JQ，Zhou QX.Protect effect of nimodipine on cerebral in jury induced by carbon monoxide poisoning in mice[J].Industrial health and occupational diseases，2001；27(1)：19-22.

[12] Shih JC，Chen K.MAO-A and-B gene knock-out mice exhibit distinctly different behavior[J].N eurobiology(Bp)，1999；7(2)：235-246.

[13] Youdim MB，Fridkin M，Zheng H.Bifunctional drug derivatives of MAO-B inhibitor rasagiline and iron chelator VK-28 as a more effective approach to treatment of brain ageing and ageing neurodegenerative diseases[J].Mech Ageing De，2005；126(2)：317-326.

[14] Youdim MB，Fridkin M，Zheng H.Novel bifunctional drugs targeting monoamine oxidase inhibition and iron chelation as an approach to neuroprotection in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases[J].J Neural Transm，2004；111(10-11)：1455-1471.