

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者 CTRP12 水平变化及相关因素研究

华琼¹,雷海²,林勇^{3*}

(¹东南大学医学院附属江阴医院呼吸科,江苏 江阴 214400;²南京浦口医院呼吸科,江苏 南京 210009;³东南大学医学院附属南京胸科医院呼吸科,江苏 南京 210009)

[摘要] **目的:**探讨肿瘤坏死因子相关蛋白 12(C1q tumor necrosis factor related protein 12,CTRP12)在不同严重程度的阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome,OSAHS)患者中的变化。**方法:**选取来自东南大学附属中大医院、江阴市人民医院、南京胸科医院睡眠呼吸监测中心进行多导睡眠图监测的受试者 120 例,分为 OSAHS 组及非 OSAHS 组。OSAHS 组根据呼吸暂停低通气指数(apnea-hypopnea index,AHI)分为轻、中、重度组,各组再根据体重指数(body mass index,BMI)分为肥胖组、超重组、正常体重组,观察 OSAHS 患者体内 CTRP12 水平的变化及与 AHI、最低血氧饱和度(lowest arterial O₂ saturation,LSaO₂)、BMI、血脂、血糖等之间的关系,了解 CTRP12 在 OSAHS 中所起的作用。**结果:**在 BMI 和 OSAHS 均匹配的各患者中,睡前、醒后 CTRP12 的水平差异均无统计学意义;在 BMI 相匹配的各患者中,重度 OSAHS 者睡前、醒后 CTRP12 的水平均明显低于非 OSAHS 及轻、中 OSAHS 者,正常体重组、中度 OSAHS 者 CTRP12 水平明显低于非 OSAHS 者;在 OSAHS 相匹配的各患者中,肥胖患者睡前、醒后 CTRP12 的水平均明显低于正常体重组;OSAHS 患者血浆 CTRP12 水平与 AHI、BMI、颈围、血氧饱和度低于 90%的时间占睡眠总时间的百分比(percentage of time when oxygen saturation lower than 90%,SLT90%)、甘油三酯、空腹血糖、LSaO₂、平均血氧饱和度(mean arterial O₂ saturation,MSaO₂)相关,且随 AHI、BMI、颈围、SLT90%、甘油三酯、空腹血糖的增加而降低,随 LSaO₂、MSaO₂ 的增高而增高。**结论:**OSAHS 患者体重、病情越重,CTRP12 水平越低;OSAHS 患者 CTRP12 水平与 AHI、BMI、颈围、SLT90%、甘油三酯、空腹血糖呈负相关,与 LSaO₂ 和 MSaO₂ 呈正相关。

[关键词] 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征;CTRP12;相关因素

[中图分类号] R563

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)03-345-05

doi:10.7655/NYDXBNS20160318

Study on the changes of CTRP12 level and related factors in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome

Hua Qiong¹,Lei Hai²,Lin Yong^{3*}

(¹Department of Respiration,Jiangyin Hospital Affiliated to Southeast University School of Medicine,Jiangyin 214400;² Department of Respiration,Nanjing Pukou Hospital,Nanjing 210009;³Department of Respiration,Nanjing Chest Hospital Affiliated to Southeast University School of Medicine,Nanjing 210009,China)

[Abstract] **Objective:**To investigate the changes of C1q tumor necrosis factor related protein 12(CTRP12) in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS)with different severity. **Methods:**A total of 120 cases were selected from Southeast University Affiliated Hospital,Jiangyin City People's Hospital,Chest Hospital Sleep Respiration Monitoring Center by polysomnography (PSG) monitoring,and divided into the OSAHS group and the non OSAHS group. The OSAHS group was divided into the light,medium and severe groups according to apnea hypopnea index (AHI),and each group was divided into the obesity,overweight and normal weight groups according to body mass index(BMI). CTRP12 level,AHI,the lowest oxygen saturation,BMI,blood lipid,blood sugar index in OSAHS patients were detected to understand the role of CTRP12 in OSAHS. **Results:** In BMI and OSAHS-matched patients of each group,the levels of CTRP12 before sleep and after wake up had no statistical difference;in BMI-

[基金项目] 江苏省自然科学基金资助项目(BK2009);南京市医学科技发展基金(YKK13214)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:Linyong63@vip.163.com

matched groups, CTRP12 levels before sleep and after wake up of severe OSAHS patients were significantly lower than those of non OSAHS, light OSAHS, and medium OSAHS patients. CTRP12 levels in light and medium OSAHS patients with normal weight were significantly lower than those in non OSAHS patients; in OSAHS-matched groups, CTRP12 levels of obese patients before sleep and after wake up were significantly lower than those of patients with normal weight; plasma CTRP12 level of OSAHS patients was related to AHI, BMI, neck circumference, percentage of time when oxygen saturation lower than 90% (SLT90%), triglyceride, fasting blood glucose, lowest arterial O₂ saturation (LSaO₂), and mean arterial O₂ saturation (MSaO₂). The CTRP12 level was decreased when AHI, BMI, neck circumference, SLT90%, triglyceride, fasting blood glucose increased, and was increased when LSaO₂ and MSaO₂ increased.

Conclusion: The level of CTRP12 was decreased when OSAHS patients with more severe disease and heavier body weight; OSAHS patients plasma CTRP12 level was negatively correlated with AHI, BMI, neck circumference, SLT90%, triglyceride, fasting blood glucose and positively related with LSaO₂ and MSaO₂.

[Key words] obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; CTRP12; related factors

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(03):345-349]

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 (obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS) 是由睡眠时上气道阻塞引起的以反复发作的睡眠呼吸暂停为特征的疾病, 与肥胖密切相关^[1], 两者互为因果、相互促进, OSAHS 患者的严重程度与其肥胖程度也密切相关, 但机制并不明确。既往研究发现, OSAHS 与患者体内脂肪因子如 Ghrelin^[2-3]、抵抗素^[4]、Apelin^[5]、脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白^[6]等关系密切, 其通过炎症反应、氧化应激、胰岛素抵抗等作用促进了 OSAHS 的发生和发展。肿瘤坏死因子相关蛋白 12 (C1q tumor necrosis factor related protein 12, CTRP12) 作为新发现的脂肪因子, 在机体糖脂代谢、胰岛素抵抗、炎症反应及动脉粥样硬化的调节中发挥重要作用^[7-8], 鉴于 OSAHS 和 CTRP12 均与肥胖密切相关, 我们推测 CTRP12 因子可能也参与了 OSAHS 的发生及发展过程。本研究拟通过测量不同体重指数 (body mass index, BMI)、不同严重程度的 OSAHS 患者体内 CTRP12 水平变化以及其与呼吸暂停低通气指数 (apnea-hypopnea index, AHI)、BMI、颈围、血氧饱和度低于 90% 的时间占睡眠总时间的百分比 (percentage of time when oxygen saturation lower than 90%, SLT90%)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、最低氧饱和度 (lowest arterial O₂ saturation, LSaO₂)、平均血氧饱和度 (mean arterial O₂ saturation, MSaO₂) 的相关性, 了解 CTRP12 在 OSAHS 中所起的作用。

1 对象和方法

1.1 对象

选取 2014 年 7 月—2015 年 7 月来自东南大学附属中大医院、江阴市人民医院、南京胸科医院睡眠

监测中心就诊的患者 120 例, 其中男 68 例, 女 52 例, 平均年龄 51.3 岁 (28~76 岁), 两组间年龄及性别比较差异均无统计学意义。

入选标准: OSAHS 诊断标准为临床上有典型的夜间睡眠时打鼾及呼吸不规律、白天过度嗜睡, 经多导睡眠图 (polysomnography, PSG) 监测提示每夜 7 h 睡眠中呼吸暂停 (口和鼻气流停止至少 10 s 以上) 及低通气 (呼吸气流降低至正常气流强度的 50% 并伴有 4% 氧饱和度下降) 发作 >30 次, 或 AHI ≥ 5 次/h。OSAHS 分级标准参考 2011 年中华医学会呼吸病学分会诊断标准。肥胖标准参考我国 2002 年卫生部疾病控制司公布的《中国成人超重和肥胖症预防控制指南》^[9]。

排除标准: 中枢性睡眠呼吸暂停, 临床证实的鼻塞, 严重的慢性阻塞性肺疾病, 合并哮喘、糖尿病、肝硬化、甲状腺功能不全、风湿性关节炎、慢性肾衰、恶性肿瘤、精神病、心血管疾病, 近期应用皮质类固醇、性激素、β 受体阻滞剂等药物。

根据 AHI (每夜 7 h 睡眠过程中呼吸暂停及低通气反复发作 30 次以上, 或 AHI 超过 5 次/h^[10]) 诊断标准将患者分为 OSAHS 组 (90 例) 及非 OSAHS 组 (30 例), 各组根据 BMI 分为肥胖组、超重组及正常体重组。具体为: 肥胖 OSAHS 组患者 30 例 (AHI ≥ 5 次/h, BMI ≥ 28 kg/m²); 超重 OSAHS 组患者 30 例 (AHI ≥ 5 次/h, 24 kg/m² ≤ BMI < 28 kg/m²); 正常体重 OSAHS 组患者 30 例 (AHI ≥ 5 次/h, BMI < 24 kg/m²); 非 OSAHS 组根据 BMI 分为: 单纯肥胖组患者 10 例 (AHI < 5 次/h, BMI ≥ 28 kg/m²); 单纯超重组患者 10 例 (AHI < 5 次/h, 24 kg/m² ≤ BMI < 28 kg/m²) 及正常体重组 10 例 (AHI < 5 次/h, BMI < 24 kg/m²)。其中 OSAHS 各亚组根据 AHI 进一步分为轻度 OSAHS 组 (5 次/h ≤ AHI ≤ 20 次/h)、中度 OSAHS

组(20次/h<AHI≤40次/h)、重度OSAHS组(AHI>40次/h)。

1.2 方法

所有受试者均行一整夜(8~12h)PSG监测,测定AHI、LSaO₂、MSaO₂、SLT90%;所有入选受试者均于睡前22:00、次晨醒后07:15到07:30之间采集静脉血,酶联免疫法测定血浆CTRP12水平,常规生化检测方法测定FBG、TG、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol LDL-C)。

1.3 统计学方法

采用SPSS17.0统计软件对获取数据进行统计学处理,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)的形式,两组间的比较采用t检验,多组间的比较采用方差分析, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 按AHI及BMI分组后各组CTRP12变化情况

在BMI和AHI均匹配的各組患者中,睡前、醒后CTRP12的水平差异均无统计学意义($P > 0.05$);体重匹配时肥胖患者重度OSAHS组CTRP12睡前水平明显低于非、轻度及中度OSAHS组($t_{a1} =$

$7.65, P_{a1} = 0.02; t_{a2} = 6.84, P_{a2} = 0.02; t_{a3} = 5.68, P_{a3} = 0.01$);体重匹配时超重患者重度OSAHS组CTRP12睡前水平明显低于非、轻度及中度OSAHS组($t_{a4} = 5.44, P_{a4} = 0.03; t_{a5} = 6.08, P_{a5} = 0.02; t_{a6} = 6.47, P_{a6} = 0.01$);体重匹配时正常体重患者重度OSAHS组CTRP12睡前水平明显低于非、轻度及中度OSAHS组($t_{a7} = 8.46, P_{a7} = 0.00; t_{a8} = 6.21, P_{a8} = 0.01; t_{a9} = 5.39, P_{a9} = 0.03$);体重匹配时正常体重患者中度和轻度OSAHS组CTRP12睡前水平明显低于非OSAHS组($t_{a10} = 5.13, P_{a10} = 0.02; t_{a11} = 5.09, P_{a11} = 0.01$);OSAHS匹配时各分组(非OSAHS、轻度OSAHS、中度OSAHS、重度OSAHS)中肥胖组、超重组及正常体重组CTRP12睡前水平均存在统计学差异($t_{b1} = 5.18, P_{b1} = 0.02; t_{b2} = 5.07, P_{b2} = 0.03; t_{b3} = 4.98, P_{b3} = 0.02; t_{b4} = 4.88, P_{b4} = 0.04$);肥胖组中度OSAHS组、重度OSAHS组及超重组重度OSAHS组睡前、醒后CTRP12水平差异有统计学意义($t_{c1} = 5.05, P_{c1} = 0.01; t_{c2} = 5.13, P_{c2} = 0.02; t_{c3} = 4.91, P_{c3} = 0.01$)。

2.2 不同体重OSAHS患者CTRP12水平与各参数的关系

不同体重OSAHS患者CTRP12平均水平在BMI、AHI、LSaO₂、MSaO₂、SLT90%、颈围、TG、FBG不同分组中的差异均有统计学意义($P < 0.05$,表2)。

表1 各组血浆CTRP12水平

Table1 Plasma CTRP12 level in each group

组别	睡前 CTRP12				F值	P值	醒后 CTRP12				F值	P值
	非 OSAHS组	轻度 OSAHS组	中度 OSAHS组	重度 OSAHS组			非 OSAHS组	轻度 OSAHS组	中度 OSAHS组	重度 OSAHS组		
肥胖组	4.01±1.68	3.78±1.55	3.38±1.74	2.24±1.52 ^{**△}	7.24	0.01	3.92±1.53	3.82±1.49	3.76±1.71 [▲]	2.56±1.48 [▲]	8.16	0.01
超重组	5.11±1.57	5.20±1.73	5.34±1.65	2.70±1.60 ^{**△}	5.31	0.03	5.01±1.63	5.14±1.68	5.28±1.72	3.09±1.58 [▲]	4.81	0.03
正常体重组	6.25±2.04	4.71±1.67 [*]	4.68±.46 [*]	3.61±1.60 ^{**△}	3.68	0.04	6.18±1.82	4.81±1.70	4.72±1.44	3.53±1.72	3.16	0.04

与非OSAHS组比较,* $P < 0.05$;与轻度OSAHS组比较,** $P < 0.05$;与中度OSAHS组比较,△ $P < 0.05$;与睡前比较,▲ $P < 0.05$ 。

3 讨论

C1q肿瘤坏死因子相关蛋白(C1q tumor necrosis factor related protein,CTRP)家族与脂联素结构类似,是一种新的分泌蛋白家族。CTRP家族通过调控多种组织细胞参与体内的物质代谢及炎症反应,在动脉粥样硬化的发生、发展中起重要的生物学作用^[11]。既往研究表明CTRP12作为一种新型胰岛素增敏的脂肪因子,高表达于脂肪组织,可以抑制肥胖、减轻胰岛素抵抗^[7-8]。OSAHS的发生、发展与年龄、体重、性别、肥胖及胰岛素抵抗等多种因素密切相关。我们既往研究发现,OSAHS与患者体内脂肪

因子关系密切,其通过炎症反应、氧化应激、胰岛素抵抗等作用促进了OSAHS的发生和发展。Enomoto等^[12]研究发现在肥胖小鼠脂肪组织和血浆中CTRP12浓度明显下降,全身性给予CTRP12能够改善饮食诱导的肥胖小鼠的葡萄糖代谢及胰岛素抵抗,同时减少脂肪组织中巨噬细胞的聚集及促炎基因的表达,表明CTRP12能够作为抗炎脂肪因子改善机体糖代谢,为胰岛素抵抗的治疗提供新方向,为OSAHS的治疗也提供了更多可能。CTRP12与OSAHS的关系如何,本研究结果显示,肥胖组中度OSAHS组、重度OSAHS组及超重组重度OSAHS组醒后CTRP12水平较睡前明显升高;虽然在其他亚

表 2 不同体重 OSAHS 患者 CTRP12 水平与各参数的关系

Table 2 Comparative analysis of plasma CTRP12 concentration and the parameters in OSAHS patients with different weight (ng/mL)

因素	正常体重组	超重组	肥胖组	F 值	P 值
性别				0.34	0.97
男	5.66 ± 1.41	5.04 ± 1.52	3.79 ± 1.38		
女	5.74 ± 2.28	5.10 ± 1.50	3.85 ± 2.45		
年龄				0.84	0.71
≤50 岁	5.54 ± 1.51	5.05 ± 1.63	3.72 ± 1.44		
>50 岁	5.60 ± 2.37	5.09 ± 1.77	3.81 ± 2.36		
BMI				3.56	0.04
≤28 kg/m ²	5.92 ± 1.70	5.35 ± 1.68	3.90 ± 2.09		
>28 kg/m ²	5.36 ± 1.62	4.74 ± 1.60	3.36 ± 1.71		
AHI				4.95	0.04
≤5 次/h	5.87 ± 1.80	5.28 ± 1.73	3.87 ± 2.10		
>5 次/h	5.41 ± 1.58	4.80 ± 1.60	3.41 ± 1.68		
LSaO ₂				4.09	0.04
≤80%	5.30 ± 1.73	4.76 ± 1.68	3.27 ± 1.87		
>80%	5.89 ± 1.62	5.20 ± 1.59	3.78 ± 2.24		
MSaO ₂				4.52	0.04
≤90%	5.35 ± 1.68	4.75 ± 1.80	3.56 ± 1.87		
>90%	5.80 ± 1.97	5.18 ± 1.84	3.81 ± 2.06		
SLT90%				4.75	0.04
≤75%	5.86 ± 1.61	5.11 ± 1.65	3.92 ± 1.68		
>75%	5.27 ± 1.80	4.76 ± 1.75	3.89 ± 1.86		
颈围				5.03	0.04
≤36 cm	5.90 ± 1.58	5.12 ± 1.61	3.85 ± 1.64		
>36 cm	5.27 ± 1.70	5.18 ± 1.66	3.27 ± 1.54		
腰臀比				6.12	0.03
≤0.90	5.63 ± 2.04	5.07 ± 1.76	3.75 ± 1.84		
>0.90	5.50 ± 1.75	5.12 ± 1.72	3.69 ± 2.25		
TG				6.23	0.03
≤1.5 mmol/L	5.87 ± 1.77	5.20 ± 1.70	4.00 ± 1.95		
>1.5 mmol/L	5.25 ± 1.80	4.71 ± 1.74	3.48 ± 1.81		
TC				0.51	0.77
≤4.5 mmol/L	5.69 ± 1.93	5.11 ± 1.78	3.81 ± 2.11		
>4.5 mmol/L	5.58 ± 1.90	5.02 ± 1.82	3.66 ± 1.97		
HDL-C				1.93	0.41
≤1.2 mmol/L	5.61 ± 1.92	4.97 ± 1.78	3.72 ± 1.96		
>1.2 mmol/L	5.56 ± 1.69	5.11 ± 1.72	3.62 ± 1.88		
LDL-C				0.46	0.65
≤3.0 mmol/L	5.70 ± 1.77	5.10 ± 1.70	3.82 ± 1.88		
>3.0 mmol/L	5.53 ± 1.83	5.03 ± 1.81	3.66 ± 1.73		
FBG				4.15	0.04
≤5.5mmol/L	5.79 ± 1.77	5.21 ± 1.69	3.83 ± 1.96		
>5.5 mmol/L	5.20 ± 1.71	4.68 ± 1.64	3.28 ± 1.82		

组内,睡前、醒后 CTRP12 水平无明显差异,但仍可见重度 OSAHS 组血浆睡前、醒后 CTRP12 水平均明显低于非 OSAHS 组、轻度 OSAHS 组及中度 OSAHS 组,这表明 CTRP12 水平与肥胖程度及 OSAHS 严重程度有相关性,且说明 CTRP12 在体内的分布具有

一定节律性,醒后的血浆 CTRP12 水平高于睡前。体外试验结果表明^[4],反复低氧/复氧是 OSAHS 的重要特征,可以诱导炎症因子的产生。短暂的反复缺氧/复氧即可促使脂肪组织分泌 CTRP12,发挥其保护作用。

本研究结果表明肥胖 OSAHS 者血浆 CTRP12 水平明显低于正常体重、超重 OSAHS 者, 血浆 CTRP12 水平与 AHI 负相关; 在 OSAHS 组中, 血浆 CTRP12 水平随 BMI 的增高、颈围的增粗而降低, 说明 CTRP12 水平与肥胖程度呈负相关, BMI 越大, 血浆 CTRP12 水平越低。此外, OSAHS 患者血浆 CTRP12 水平与 SLT90%、TG、FBG 呈负相关, 与 L_{SaO₂} 和 M_{SaO₂} 呈正相关, 这与国外实验研究结果一致^[12-13]。这些均提示 CTRP12 参与肥胖调节, 是肥胖及胰岛素抵抗的新型生物标记之一。目前为止, 还没有直接文献报道 OSAHS 患者体内 CTRP12 水平的变化, 根据其在肥胖人群中的研究结果, 我们可以推断 CTRP12 对于 OSAHS 可能具有重要的调节作用。推测血浆 CTRP12 水平在 OSAHS 患者体内降低的原因可能为: ①OSAHS 患者存在长期夜间低氧, 抑制 CTRP12 的启动子, Bell-Anderson 等^[15]研究证实 KLF-3(Krüppel-like factor 3)参与脂肪细胞分化, 在 KLF-3 缺失的组织中 CTRP12 基因表达量明显上调; ②OSAHS 患者神经内分泌系统功能紊乱, 激素水平增高, 并存在胰岛素抵抗, 抑制 CTRP12mRNA 表达^[16]; ③OSAHS 患者存在局部和全身的炎症反应, 抑制 CTRP12 的表达。

综上所述, CTRP12 可通过影响脂肪代谢和胰岛素抵抗等影响 OSAHS 的发生和进展, CTRP12 水平可作为评估 OSAHS 严重程度的重要指标之一。由于条件有限, 本研究也有其不足之处, 仅观察了 CTRP12 水平与 OSAHS 严重程度、体重等的关系, 以后将进一步探索 CTRP12 调节脂肪代谢及胰岛素抵抗的可能机制, 及通过 CTRP12 对 OSAHS 患者进行治疗的可能性。

[参考文献]

[1] Chin K. Sleep apnea syndrome and obesity hypoventilation syndrome[J]. *Nihon Rinsho*, 2009, 67(2): 350-355
[2] Ulukavak Ciftci T, Kokturk O, Bukan N, et al. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Respiration*, 2005, 72(4): 395-401
[3] 王静, 林勇, 徐春华. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血浆 ghrelin 水平的变化及其意义[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2007, 26(4): 313-315
[4] 蔡伟, 林勇. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征

(OSAHS)患者的血清抵抗素水平[J]. *中国实用内科杂志*, 2008, 28(51): 177-180
[5] Henley DE, Buchanan F, Gibson R, et al. Plasma apelin levels in obstructive sleep apnea and the effect of continuous positive airway pressure therapy[J]. *J Endocrinol*, 2009, 203(1): 181-188
[6] 徐婷, 张蔷, 孙思庆, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血浆脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白的变化及意义[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2011, 10(4): 368-371
[7] Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, et al. The metabolic syndrome[J]. *Lancet*, 2010, 375(9710): 181-183
[8] 瞿华, 刘强, 胡振平, 等. 脂肪因子分泌型卷曲相关蛋白 5 与肥胖及 2 型糖尿病的关系[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(8): 678-681
[9] 中华人民共和国卫生部疾病控制司. 中国成人超重和肥胖症预防控制指南(试行)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 3-4
[10] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011 年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(1): 9-12
[11] Wong GW, Wang J, Hug C, et al. A family of Acrp30/adiponectin structural and functional paralogs[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(28): 10302-10307
[12] Enomoto T, Ohashi K, Shibata R, et al. Adipolin/C1qdc2/CTRP12 protein functions as an adipokine that improves glucose metabolism[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(40): 34552-34558
[13] Tan BK, Chen J, Hu J, et al. Circulatory changes of the novel adipokine adipolin/CTRP12 in response to metformin treatment and an oral glucose challenge in humans[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 81(6): 841-846
[14] Bahammam A. Obstructive sleep apnea: from simple upper airway obstruction to systemic inflammation[J]. *Ann Saudi Med*, 2011, 31(1): 1-2
[15] Bell-Anderson KS, Funnell AP, Williams H, et al. Loss of krüppel-like factor 3(KLF3/BKLF) leads to upregulation of the insulin-sensitizing factor adipolin(FAM132A/CTRP12/C1qdc2)[J]. *Diabetes*, 2013, 62(8): 2728-2737
[16] Wei Z, Peterson JM, Lei X, et al. C1q/TNF-related protein-12 (CTRP12), a novel adipokine that improves insulin sensitivity and glycemic control in mouse models of obesity and diabetes[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(13): 10301-10315

[收稿日期] 2015-11-19