

人血清睫状神经营养因子水平与 2 型糖尿病的关系

朱晓巍¹, 徐 湘¹, 徐清田², 成兴波²

(¹南京医科大学附属无锡人民医院内分泌科, 江苏 无锡 214023; ²苏州大学附属第一医院内分泌科, 江苏 苏州 215007)

[摘要] 目的: 观察 2 型糖尿病及并发症与血清睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)水平的关系。方法: 将 2 型糖尿病患者分为无并发症 37 例(DM 组)、视网膜病变 34 例(DR 组)和周围神经病变 30 例(DPN 组), 并以同时段体检中心正常健康人群 20 例为对照。采集一般资料以及生化资料, ELISA 测定 CNTF 水平。结果: ①各组性别、年龄、身高、体重、体重指数及腰围均无显著差异; DR 组、DPN 组糖尿病病程、空腹血糖、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)及低密度胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平均显著高于 DM 组($P < 0.05$); DR 组肾小球滤过率估值为(86.03 ± 20.80)mL/min, 显著低于 DM 组、DPN 组; 糖尿病各组 CNTF 水平均显著低于正常对照组($F=49.612, P < 0.001$); ②由 Pearson 相关分析可知, 糖尿病合并并发症与血清 CNTF 水平呈负相关 ($r=-0.741, P < 0.001$); ③Logistic 回归分析结果显示, CNTF、HbA1c、LDL-C 水平是 DR、DPN 的独立危险因素。结论: 2 型糖尿病患者血清 CNTF 水平显著低于正常人, 合并并发症(视网膜、周围神经)时可进一步降低 CNTF 水平, 且 CNTF 是糖尿病患者发生视网膜、周围神经病变的独立危险因素之一。

[关键词] 2 型糖尿病; 睫状神经营养因子; 糖尿病视网膜病变; 糖尿病周围神经病变

[中图分类号] R587.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)11-1362-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20161117

The relationship between human serum ciliary neurotrophic factor and type 2 diabetes mellitus

Zhu Xiaowei¹, Xu Xiang¹, Xu Qingtian², Cheng Xingbo²

(¹Department of Endocrinology, Wuxi people's Hospital Affiliated to NJMU, Wuxi 214023; ²Department of Endocrinology, the First Hospital Affiliated to Suzhou University, Suzhou 215007, China)

[Abstract] **Objective:** This research aimed to explore the relationship between human serum ciliary neurotrophic factor and type 2 diabetes mellitus. **Methods:** A total of 101 patients of type 2 diabetes mellitus were separated into three groups, including DM group ($n=37$), DR group ($n=34$), and DPN group ($n=30$). Twenty cases of the health examination were enrolled the control group. General information was gathered including age, gender, diabetic course, height, weight and waistline. Biochemistry, C-peptide and glycosylated hemoglobin were detected by clinical laboratory and serum CNTF level was detected by ELISA. **Results:** ①There were no significant differences in gender, age, height, weight, body mass index and waistline between groups. Diabetic course, fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin (HbA1c), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in the group of DR and DPN were higher than those in the DM group. The level of estimated glomerular filtration rate in the DR group was (86.03 ± 20.80) mL/min, which was remarkable lower compared to the DM and DPN group. Compared with the normal group, serum CNTF in three groups with diabetes mellitus was distinctly reduced ($F=49.612, P < 0.001$). ②Diabetes mellitus complicated with retinopathy and peripheral neuropathy was negatively correlated with serum CNTF by Pearson correlation analysis ($r=-0.741, P < 0.001$). ③The result of Logistic regression analysis showed that CNTF, HbA1C and LDL-C were independent risk factors for the development of DR and DPN. **Conclusion:** The level of serum CNTF was significant lower in diabetic patients, and it was negatively correlated with diabetic complications. CNTF is one of the independent risk factors for diabetic retinopathy and peripheral neuropathy.

[Key words] type 2 diabetes mellitus; ciliary neurotrophic factor; diabetic retinopathy; diabetic peripheral neuropathy

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(11): 1362-1367]

睫状神经营养因子 (ciliary neurotrophic factor, CNTF) 是 gp130 受体细胞因子家族中的一员, 主要分布于中枢神经系统胶质细胞和周围神经系统 Schwann 细胞, 最早相关研究主要集中于视网膜退行性疾病、运动神经元病变等。上世纪 90 年代中期, CNTF 用于治疗运动神经元病变患者时, 意外发现其具有显著的减重作用。随后研究领域逐步扩展至能量代谢方面, 近期研究发现在啮齿类动物中 CNTF 具有抗肥胖特性^[1-5]。最初研究认为, CNTF 具有类瘦素作用, 在下丘脑摄食中枢, CNTF 通过与受体结合后激活细胞内 JAK-STAT3 信号转导通路, 以调节摄食、能量消耗相关肽的表达, 发挥与瘦素类似的作用, 影响食物摄入、体重变化^[6]。但进一步研究发现, CNTF 在外周组织中存在相应受体, 对外周肌肉、脂肪、肝脏等均有一定作用, 从而能改善胰岛素敏感性。但目前 CNTF 在临床 2 型糖尿病以及并发症中的作用并未明确。

基础研究发现, 瘦素、CNTF 不仅减轻 ob/ob 小鼠体重, 还能纠正高胰岛素血症、高脂血症, 这种作用在其他肥胖模型的啮齿类动物中也能观察到^[2,5]。但上述研究不能证实代谢指标的改善完全获益于 CNTF 所致的摄食减少、体重减轻。Sleeman 等^[3]研究发现, CNTF 除减少摄食、减轻体重之外, 还能降低血糖、血清胰岛素、游离脂肪酸、甘油三酯(triglyceride, TG)、胆固醇水平, 其改善程度显著高于饮食限制小鼠, 提示 CNTF 对能量代谢的影响并非中枢性单一途径, 其外周效应对改善 2 型糖尿病小鼠体内各项代谢指标的作用不容忽视。此外, 国内高漫云等^[7]研究发现, 2 型糖尿病患者血清 CNTF 水平显著低于正常对照组。另外动物研究认为, CNTF 对于 2 型糖尿病并发症(视网膜病变、神经病变)有一定疗效, 但尚缺乏临床资料。本研究旨在观察 2 型糖尿病以及合并并发症状态下, 血清 CNTF 表达情况, 探讨两者之间的联系, 为糖尿病及其并发症的防治提供新思路。

1 对象和方法

1.1 对象

选取 2015 年 3 月—2015 年 8 月收住无锡市人民医院内分泌科的 2 型糖尿病患者 101 例, 纳入实验组, 其中 2 型糖尿病无并发症者 37 例(DM 组), 合并糖尿病视网膜病变 34 例(DR 组), 合并糖尿病周围神经病变者 30 例(DPN 组), 另随机选取年龄、性别校正的同期本院体检中心体检并行糖耐量试验证实的正常人 20 例, 纳入对照组。为减少肥胖因

素对研究结果的影响, 所有研究对象体重指数(body mass index, BMI) $<28 \text{ kg/m}^2$, 均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准

糖尿病患者符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准: ①典型糖尿病症状(多饮、多尿、多食、体重下降); ②随机血糖检测 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$; ③空腹血糖检测 $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$; ④葡萄糖负荷后 2 h 血糖检测 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ 。无症状者, 需改日重复检查。空腹状态指至少 8 h 没有进食, 随机血糖指不考虑上次用餐时间, 1 d 中任意时间的血糖, 末梢血糖不作为诊断依据。本研究入选 2 型糖尿病患者均为住院期间明确诊断者。

纳入标准: ①年龄 ≥ 18 岁; ②符合上述糖尿病诊断标准, 同时胰岛功能检查等临床资料明确诊断为 2 型糖尿病患者; ③不符合排除标准者。

排除标准: 年龄 <18 周岁; 孕妇; 患有恶性肿瘤; 既往有脑梗死病史、椎间盘突出、运动神经元病变、面神经病变、视网膜退行性病变等; 急性心脑血管疾病; 严重肝肾功能不全; 合并感染者。

计算公式: ①BMI=体重(kg)/身高²(m²); ②使用 CKD-EPI 公式估算肾小球滤过率估值(eGFR)。 $a \times (\text{serum creatinine}/b)^c \times (0.993)^{\text{age}}$

a 值根据性别与人种分别采用如下数值。黑人: 女性=166, 男性=163; 白人及其他人种: 女性=144, 男性=141。b 值根据性别不同分别采用如下数值: 女性=0.7; 男性=0.9。c 值根据年龄与血清肌酐值的大小分别采用如下数值: 女性, 血清肌酐 $\leq 0.7 \text{ mg/dL}=-0.329$, 血清肌酐 $> 0.7 \text{ mg/dL}=-1.209$; 男性, 血清肌酐 $\leq 0.7 \text{ mg/dL}=-0.411$, 血清肌酐 $> 0.7 \text{ mg/dL}=-1.209$ 。

1.2.2 临床指标

入组糖尿病住院患者知情同意后, 收集其一般资料, 包括年龄、性别、糖尿病病程、身高、体重、腰围等指标; 第 2 天清晨空腹采集静脉血, 检验科完成生化、空腹 C 肽、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)检测, 并留取血清 -70°C 保存。ELISA 方法测定人血清 CNTF 水平。

1.3 统计学方法

应用 SPSS17.0 软件统计, 各计量资料数据均采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 各样本均数用单因素方差分析, 多组间比较采用 Dunnett *t* 检验方法, 计数资料采用卡方检验, CNTF 与临床其他指标进行 Pearson 相关分析。Logistic 回归用于多因素分析, 计

算 OR 值及其 95%CI。P ≤ 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组临床资料与血清 CNTF 水平比较

4 组性别、年龄、身高、体重、BMI、腰围均无显著差异。DR 组、DPN 组糖尿病病程显著长于 DM 组 (P 值分别为 0.006、0.004); 空腹血糖、HbA1c 水平也显著高于 DM 组 (P 值均 < 0.001)。TG、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 等代谢指标在糖尿病各组中无明显差异, 但 DR 组、DPN 组低密度胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平显著高于 DM 组 (P 值分别为 0.006、< 0.001)。DR 组 eGFR 显著低于 DM 组和 DPN 组 (F=7.678, P=0.001)。

糖尿病各组血清 CNTF 水平均显著低于正常对照组, 差具有统计学意义 (F=56.532, P < 0.001)。DR 组、DPN 组 CNTF 水平低于 DM 组 (P 均 < 0.001, 表 1)。

2.2 CNTF 与糖尿病各参数、并发症的相关性分析

Pearson 相关分析结果显示, 糖尿病并发视网膜病变、周围神经病变与血清 CNTF 水平呈负相关 (r=-0.741, P < 0.001)。此外, 糖尿病病程、空腹血糖

水平、HbA1c、LDL-C 均与血清 CNTF 水平呈负相关 (表 2)。

2.3 Logistic 多元逐步回归分析

以糖尿病患者有无并发症为因变量, 病程、空腹血糖、HbA1c、LDL-C、血清肌酐、CNTF 为自变量, 行 Logistic 回归分析, 结果显示, 血清 CNTF、HbA1c、LDL-C 水平是糖尿病患者发生视网膜病变、周围神经病变的独立危险因素 (表 3)。

3 讨论

目前研究认为, CNTF 具有减少能量摄入、减轻体重、改善胰岛素敏感性等作用, 具有潜在的糖尿病治疗价值。本研究结果显示, 糖尿病患者, 无论有无并发症, 血清 CNTF 水平均显著低于正常对照组, 其水平与糖尿病视网膜病变、糖尿病周围神经病变、血脂水平、糖尿病病程等相关, 但这一研究结果不能证实 CNTF 是糖尿病的继发表现, 亦或是引起糖尿病的病因之一。作者认为可能与本研究样本量小及国内外种族差异有关。本研究结果显示, 随着糖尿病病程的延长, 出现糖尿病微血管并发症, 如糖尿病视网膜病变、周围神经病变, 血清 CNTF 水平进一步下降。脂肪代谢、血糖控制情况、

表 1 各组临床资料与血清 CNTF 水平比较结果

Table 1 Comparative results of clinical data and CNTF in each group

指标	糖尿病组			对照组 (n=20)	F/χ ² 值	P 值
	DM 组 (n=37)	DR 组 (n=34)	DPN 组 (n=30)			
性别(男/女)	16/21	16/17	15/15	10/10	0.407	0.939
年龄(岁)	55.08 ± 9.49	55.76 ± 11.89	57.90 ± 8.73	52.35 ± 6.76	1.349	0.262
身高(m)	1.66 ± 0.07	1.67 ± 0.07	1.65 ± 0.09	1.68 ± 0.07	0.310	0.818
体重(kg)	67.92 ± 7.01	67.09 ± 8.49	67.00 ± 13.24	68.30 ± 6.07	0.128	0.944
BMI(kg/m ²)	24.61 ± 1.99	24.23 ± 2.77	24.83 ± 2.49	24.34 ± 2.05	0.396	0.756
腰围(cm)	80.49 ± 6.21	81.41 ± 6.46	83.40 ± 6.02	84.2 ± 6.01	2.1777	0.094
糖尿病病程(年)	3.51 ± 2.40	7.37 ± 4.32*	7.73 ± 8.27*	-	6.660	0.002
空腹血糖(mmol/L)	8.06 ± 1.31	10.65 ± 1.75**	9.98 ± 1.21**	-	30.654	<0.001
HbA1c(%)	7.19 ± 0.58	8.74 ± 0.83**	8.49 ± 0.87**	-	42.282	<0.001
空腹 C 肽(ng/mL)	2.28 ± 1.00	2.14 ± 1.25	2.45 ± 0.67	-	0.745	0.477
TG(mmol/L)	1.69 ± 0.99	1.88 ± 0.93	2.15 ± 0.73	-	2.110	0.127
TC(mmol/L)	4.24 ± 1.12	4.10 ± 0.95	4.50 ± 1.13	-	1.172	0.314
LDL-C(mmol/L)	2.18 ± 0.93	2.72 ± 0.67**	2.89 ± 0.58**	-	8.459	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.42 ± 0.57	1.37 ± 0.66	1.25 ± 0.60	-	0.585	0.559
24 小时尿蛋白定量(g)	0.11 ± 0.17	0.13 ± 0.13	0.07 ± 0.04	-	2.109	0.127
血清白蛋白(g/L)	39.37 ± 1.73	39.08 ± 1.61	38.98 ± 3.04	-	0.290	0.749
尿素(mmol/L)	3.75 ± 1.34	4.67 ± 1.82*	3.84 ± 1.24	-	3.811	0.026
血清肌酐(μmol/L)	62.13 ± 15.25	80.79 ± 17.16**	58.53 ± 8.57	-	22.984	<0.001
eGFR(mL/min)	100.14 ± 20.11	86.03 ± 20.80*	103.90 ± 17.20	-	7.678	0.001
CNTF(pg/mL)	62.36 ± 5.76 ^{###}	48.83 ± 10.56* ^{###}	45.41 ± 11.90* ^{###}	77.42 ± 9.85	56.532	<0.001

与 DM 组比较, *P < 0.05, **P < 0.01; 与对照组比较, #P < 0.05, ###P < 0.01。

表 2 CNTF 与各参数 Pearson 相关性分析结果

Table 2 Perason correlation analysis between CNTF and the parameters

因素	r 值	P 值
糖尿病并发症(DR、DPN)	-0.741	<0.001
性别	0.011	0.904
年龄	-0.143	0.117
BMI	-0.094	0.303
糖尿病病程	-0.400	<0.001
空腹血糖	-0.312	0.001
HbA1c	-0.350	<0.001
空腹 C 肽	-0.054	0.590
TG	0.047	0.644
TC	0.029	0.777
LDL-C	-0.207	0.038
HDL-C	-0.056	0.580
24 h 尿蛋白定量	-0.020	0.845
血清肌酐	-0.123	0.221
eGFR	0.040	0.694

表 3 Logistic 回归分析结果

Table 3 Result of Logistic regression analysis

变量	B	OR(95%CI)	P 值
CNTF	-0.151	0.860(0.771~0.959)	0.007
HbA1c	3.253	25.868(3.768~177.573)	0.001
LDL-C	1.859	6.415(1.770~23.248)	0.005

糖尿病病程均可影响其表达水平。而既往动物研究发现,给予外源性 CNTF 治疗,小鼠各项代谢指标,包括血糖、血清胰岛素、游离脂肪酸、TG、TC 水平,均得到显著降低^[9]。而 CNTF 作为减重药物的临床应用已初步展开,经修饰过的人 CNTF——Axokine 的 3 期临床试验表明,有 30% 的受试者体重下降,下降幅度显著大于对照组,但有 70% 的受试对象在治疗 3 个月后产生相应抗体,由于担心使用该药物产生内源性抗 CNTF 抗体,目前已停止进一步临床研究^[8]。新型有效的 CNTF 相关衍生物有待进一步开发。

3.1 CNTF 与胰岛素抵抗

游离脂肪酸摄取增加, TG 形成增多,引起肝脏、肌肉组织细胞内脂肪沉积,炎症细胞脂肪渗透,以及线粒体功能障碍引起脂肪分解功能受损,这一过程称之为脂肪变性,其产物包括神经酰胺在内的多种有害物质的释放破坏胰岛功能,最终导致胰岛素抵抗。改善上述病理生理机制均可改善胰岛素抵抗。基础研究发现 CNTF 在中枢、外周具有调节能量代谢的作用,从而改善胰岛素抵抗。

在下丘脑摄食中枢, CNTF 与受体结合后激活细

胞内 JAK-STAT3 信号转导通路,调节摄食、能量消耗相关肽的表达,从而影响食物摄入、体重变化^[6]。全身或中枢给予 CNTF,均可激活下丘脑弓状核相关受体,抑制促进食欲相关肽类表达,如神经肽 Y、Agouti 相关蛋白等^[2],从而发挥减重作用。但有别于瘦素, CNTF 基因突变或缺乏并不能引起代谢紊乱,导致小鼠或人肥胖^[2],由此推论,血清 CNTF 水平下降可能继发于糖尿病患者的代谢紊乱。

CNTF 对小鼠代谢指标的改善程度显著高于饮食限制小鼠,提示 CNTF 改善胰岛素敏感性的作用,不仅仅依赖于摄食中枢的影响^[3]。外周肝脏、肌肉、脂肪等组织中均存在 CNTF 受体。近年来基础研究表明, CNTF 通过改善外周组织胰岛素敏感性在 2 型糖尿病动物模型中具有显著的降糖效果。高脂喂养的肥胖小鼠给予 CNTF 治疗后脂肪组织中线粒体数量显著增加,同时增加核呼吸因子 NRF-1、PPAR γ 共激活剂-1 α 表达,进一步调节线粒体生物合成功能^[9]。活化的 NRF-1 进一步上调核转录蛋白 a 的表达,提高线粒体内膜上解耦联蛋白 UCP 表达,导致质子漏增加,以热量形式消耗能量;同时线粒体氧化磷酸化解耦联加速,提高线粒体能量代谢速度,从而有利于减重^[10]。另一方面, CNTF 具有明显降低白色脂肪组织脂肪生成的能力,减弱脂质酯化作用,增强脂质氧化,从而减小脂肪体积、降低 TG,减少肌肉组织中的脂肪含量^[4,10],并能改善瘦素抵抗、通过上调卵泡抑素和 P21 活化激酶 1 的基因表达改善骨骼肌胰岛素敏感性^[11]。CNTF 可改善肝脏脂肪变性所致的肝酶升高,并通过降低脂质合成限速酶硬脂酰基辅酶 A 脱氢酶-1 的表达,以降低肝脏脂肪变性,增强肝脏对胰岛素的应答,同时增加肉毒碱棕榈酰转移酶-1 表达,促进脂质氧化^[3]。此外,动物实验发现 CNTF 还具有保护胰岛 β 细胞,阻断 IL-1 β 诱导的 β 细胞凋亡的作用^[12]。

综上, CNTF 对胰岛素敏感性的改善作用不仅与抑制食欲、减轻体重有关,而且更与其提高基础代谢率和能量消耗,减少脂肪储备,改善肝脏功能,增加肝脏、肌肉对胰岛素的敏感性等相关。但由于缺乏有效的 CNTF 药物,目前暂无人体研究的相关数据。

3.2 CNTF 与糖尿病并发症

本研究发现,糖尿病合并视网膜病变、周围神经病变者血清 CNTF 水平低于无并发症糖尿病患者,是糖尿病眼底、周围神经并发症发生的独立危险因素之一。

CNTF 表达于外周 Schwann 细胞,具有促进感

觉、运动神经元轴突再生、存活的作用。早期研究发现,链脲佐菌素(streptozocin,STZ)诱导的糖尿病大鼠坐骨神经中 CNTF 生物活性降低^[13],周围感觉神经存在 AMPK 活化、PGC-1 α 表达缺陷,而全身给予 CNTF 治疗可作用于这一靶点^[14-15],防止糖尿病引起的神经传导速度受损、痛敏形成,并能促进神经再生^[16]。糖尿病小鼠角膜神经末梢密度下降,其中作为 CNTF 主要来源的浸润性树突细胞数量明显减少,外源性给予 CNTF 有助于角膜神经再生能力的恢复^[17]。糖尿病啮齿类动物感觉神经元神经突增生显著低于对照鼠,认为与线粒体生物学功能受损有关,给予 CNTF 治疗一方面通过激活 NF- κ B 增强线粒体功能,改善背根神经节最大耗氧量、剩余呼吸容量,从而增强糖尿病周围神经病变轴突再生能力^[18-19];另一方面,通过 JAK/STAT 通路,逆转线粒体生物能学缺陷^[20]。上述两条信号通路并行,共同发挥 CNTF 治疗糖尿病周围神经病变的作用。但 Andreassen 等^[21]通过糖尿病患者肌肉活检,测定远端/近端 CNTF 比值显著高于对照人群,但与神经损伤评分、肌肉力量等情况无显著相关性,据此推测 CNTF 并未参与糖尿病周围神经病变的发生与进展,然而该项研究并未区别糖尿病类型,远期研究可进一步分析 1 型糖尿病患者血清 CNTF 的表达情况,以及与糖尿病周围神经病变的关系。

梁紫岩等^[22]研究发现 CNTF 治疗对糖尿病大鼠视网膜神经节细胞及感光细胞有一定保护作用。分子机制研究发现 CNTF 激活的 JAK/STAT 通路受 SOCS 蛋白负反馈调节,后者在视网膜中为双刃剑,一方面代谢因素、炎症、缺氧等引起短暂 SOCS3 活化,为一种保护性的适应性反应;另一方面,视网膜中长期高水平的 SOCS3 可通过抑制神经营养因子的“存活”信号,包括 CNTF 在内,从而导致视网膜细胞凋亡,引发视网膜病变^[23]。本研究结果显示 CNTF 是糖尿病视网膜病变发生的独立危险因素之一,但 CNTF 在糖尿病视网膜病变中的分子机制尚未完全明确,有待进一步研究。

此外,CNTF 还具有改善糖尿病鼠胆囊收缩功能^[24]、认知功能^[25]、与其他细胞因子协同保护 β 细胞功能^[26]等作用,但 CNTF 在糖尿病肾病中的作用本研究未有阐述,需进一步研究探讨。

血清 CNTF 在 2 型糖尿病代谢异常,尤其胰岛素抵抗方面具有显著改善作用,本研究发现,2 型糖尿病患者血清 CNTF 水平显著低于正常人,合并并发症(视网膜、周围神经)时可进一步降低 CNTF 水

平,且 CNTF 是糖尿病患者发生视网膜、周围神经病变的独立危险因素之一。CNTF 在能量代谢、胰岛素抵抗等方面具有显著优势,尽管现阶段临床应用尚存在局限性,相信未来进一步深入研究有望为 CNTF 的临床应用提供广阔前景。

[参考文献]

- [1] Blüher S, Moschos S, Bullen Jr J, et al. Ciliary neurotrophic factor Ax15 alters energy homeostasis, decreases body weight, and improves metabolic control in diet-induced obese and UCP1-DTA mice [J]. *Diabetes*, 2004, 53(11): 2787-2796
- [2] Lambert PD, Anderson KD, Sleeman MW, et al. Ciliary neurotrophic factor activates leptin-like pathways and reduces body fat, without cachexia or rebound weight gain, even in leptin-resistant obesity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(8): 4652-4657
- [3] Sleeman MW, Garcia K, Liu R, et al. Ciliary neurotrophic factor improves diabetic parameters and hepatic steatosis and increases basal metabolic rate in db/db mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(24): 14297-14302
- [4] Watt MJ, Dzamko N, Thomas WG, et al. CNTF reverses obesity-induced insulin resistance by activating skeletal muscle AMPK [J]. *Nat Med*, 2006, 12(5): 541-548
- [5] Cron L, Allen T, Febbraio MA. The role of gp130 receptor cytokines in the regulation of metabolic homeostasis [J]. *J Exp Biol*, 2016, 219(Pt 2): 259-265
- [6] Allen TL, Matthews VB, Febbraio MA. Overcoming insulin resistance with ciliary neurotrophic factor [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2011, (203): 179-199
- [7] 高漫云, 范庆涛, 成兴波, 等. 2 型糖尿病患者血清睫状神经营养因子水平的变化及其临床意义 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2013, 21(12): 1069-1070
- [8] Ettinger MP, Littlejohn TW, Schwartz SL, et al. Recombinant variant of ciliary neurotrophic factor for weight loss in obese adults: a randomized, dose-ranging study [J]. *JAMA*, 2003, 289(14): 1826-1832
- [9] Crowe S, Turpin SM, Ke F, et al. Metabolic remodeling in adipocytes promotes ciliary neurotrophic factor-mediated fat loss in obesity [J]. *Endocrinology*, 2008, 149(5): 2546-2556
- [10] Liu QS, Wang QJ, Du GH, et al. Recombinant human ciliary neurotrophic factor reduces weight partly by regulating nuclear respiratory factor 1 and mitochondrial transcription factor A [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 563(1-3): 77-82
- [11] Tsompanidis A, Vafiadaki E, Blüher S, et al. Ciliary neurotrophic factor upregulates follistatin and Pak1, causes overexpression of muscle differentiation related genes and

- downregulation of established atrophy mediators in skeletal muscle[J]. *Metabolism*,2016,65(6):915-925
- [12] Rezende LF,Santos GJ,Carneiro EM,et al. Ciliary neurotrophic factor protects mice against streptozotocin-induced type 1 diabetes through SOCS3:the role of STAT1/STAT3 ratio in β -cell death[J]. *J Biol Chem*,2012,287(50):41628-41639
- [13] Calcutt NA,Muir D,Powell HC,et al. Reduced ciliary neurotrophic factor-like activity in nerves from diabetic or galactose-fed rats[J]. *Brain Res*,1992,575(2):320-324
- [14] Chowdhury SK,Dobrowsky RT,Fernyhough P. Nutrient excess and altered mitochondrial proteome and function contribute to neurodegeneration in diabetes[J]. *Mitochondrion*,2001,11(6):845-854
- [15] Roy Chowdhury SK,Smith DR,Saleh A,et al. Impaired AMP-activated protein kinase signaling in dorsal root ganglia neurons is linked to mitochondrial dysfunction and peripheral neuropathy in diabetes[J]. *Brain*,2012,135(Pt 6):1751-1766
- [16] Calcutt NA,Freshwater JD,Mizisin AP. Prevention of sensory disorders in diabetic Sprague-Dawley rats by aldose reductase inhibition or treatment with ciliary neurotrophic factor[J]. *Diabetologia*,2004,47(4):718-724
- [17] Saleh A,Roy Chowdhury SK,Smith DR,et al. Ciliary neurotrophic factor activates NF- κ B to enhance mitochondrial bioenergetics and prevent neuropathy in sensory neurons of streptozotocin-induced diabetic rodents[J]. *Neuropharmacology*,2013,65(1):65-73
- [18] Gao N,Yan C,Lee P,et al. Dendritic cell dysfunction and diabetic sensory neuropathy in the cornea[J]. *J Clin Invest*,2016,126(5):1998-2011
- [19] Mauro C,Leow SC,Anso E,et al. NF-kappaB controls energy homeostasis and metabolic adaptation by upregulating mitochondrial respiration[J]. *Nat Cell Biol*,2011,13(10):1272-1279
- [20] Chowdhury SR,Saleh A,Akude E,et al. Ciliary neurotrophic factor reverses aberrant mitochondrial bioenergetics through the JAK/STAT pathway in cultured sensory neurons derived from streptozotocin-induced diabetic rodents[J]. *Cell Mol Neurobiol*,2014,34(5):643-649
- [21] Andreassen CS,Jakobsen J,Flyvbjerg A,et al. Expression of neurotrophic factors in diabetic muscle—relation to neuropathy and muscle strength[J]. *Brain*,2009,132(Pt 10):2724-2733
- [22] 梁紫岩,张卯年.睫状神经营养因子对糖尿病早期大鼠视网膜神经组织的保护作用[J]. *国际眼科杂志*,2012,12(1):2045-2049
- [23] Liu X,Mameza MG,Lee YS,et al. Suppressors of cytokine-signaling proteins induce insulin resistance in the retina and promote survival of retinal cells[J]. *Diabetes*,2008,57(6):1651-1658
- [24] Graewin SJ,Kiely JM,Svatek CL,et al. Ciliary neurotrophic factor restores gallbladder contractility in leptin-resistant obese diabetic mice[J]. *J Surg Res*,2006,130(1):146-151
- [25] 黄 薇,杨 巧,刘 霞,等.睫状神经营养因子对糖尿病大鼠海马胆碱乙酰转移酶表达及认知功能的影响[J]. *中国老年学杂志*,2015,4(35):2157-2159
- [26] Lemper M,De Groef S,Stangé G,et al. A combination of cytokines EGF and CNTF protects the functional beta cell mass in mice with short-term hyperglycaemia[J]. *Diabetologia*,2016,59(9):1948-1958
- [收稿日期] 2016-04-17

(上接第 1355 页)

- lar resistance on fractional flow reserve after successful percutaneous coronary intervention[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*,2015,85(4):585-592
- [7] 周谟仁. 流体力学泵与风机[M]. 北京:中国建筑工业出版社,1979:1-342
- [8] López-Palop R,Carrillo P,Cordero A,et al. Effect of lesion length on functional significance of intermediate long coronary lesions[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*,2013,81(4):E186-E194
- [9] Turker P,Duyuler S,Uygur B,et al. impact of metabolic syndrome on fractional flow reserve[J]. *Int J Cardiol*,2013,163(1):S9-S10
- [10] Pijls NJ,William FF,Tonino PL,et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease 2-year follow-up of the FAME (fractional flow reserve versus angiography for multivessel evaluation)study[J]. *J Am Coll Cardiol*,2010,56(3):177-184
- [11] López-Palop R,Carrillo P,Fruos A,et al. Usefulness of the fractional flow reserve derived by intracoronary pressure wire for evaluating angiographically intermediate lesions in acute coronary syndrome[J]. *Rev Esp Cardiol*,2010,63(6):686-694
- [12] Ruiz-Salmeron RJ,Sanmartin M,Mantilla R,et al. Could fractional flow reserve guide therapeutic strategy in acute coronary syndrome?[J]. *Rev Esp Cardiol*,2003,56(3):315-317
- [收稿日期] 2016-05-11