

· 专题笔谈 ·

残粒脂蛋白胆固醇与冠心病

杜晓 张诗岚 刘玲

长久以来,甘油三酯(TG)和冠心病的关系一直处于争议之中。早期的争议源于 TG 和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)之间存在的负相关性。校正 HDL-C 水平可能影响 TG 评估冠心病风险的预测价值。新的争议来自究竟应在空腹还是在非空腹状态检测 TG,哪种状态下的 TG 水平对冠心病发病风险的预测价值更大。血浆中升高的 TG 水平标志着乳糜微粒(CM)和(或)极低密度脂蛋白(VLDL)颗粒的增多,后者因富含 TG 而被称为富含甘油三酯脂蛋白(triglyceride-rich lipoprotein,TRL)。TRL 的分解产物即残粒脂蛋白颗粒(remnant lipoprotein particles,RLP)因颗粒体积更小、相对富含胆固醇酯而被认为具有更强的致动脉粥样硬化作用,真正增加心血管风险的究竟是残粒脂蛋白中的胆固醇成分还是 TG 成分呢?

一、TG 与冠心病

1. 空腹 TG 与冠心病:第 1 个验证了 TG 与冠心病关系的里程碑式的临床研究是 Framingham 研究,发现即使血清总胆固醇(TC)浓度正常,合并有低 HDL-C 的高 TG 水平的居民罹患冠心病的危险性明显增加。PROCAM 研究跟踪 5 万名健康参与者以调查冠状动脉疾病和卒中的危险因素,结果显示随着血清 TG 在一定范围内升高,心血管事件的发生率会相应上升,提出了 TG 水平是独立于 HDL-C 的冠心病危险因素^[1]。随后的临床试验与荟萃分析也证实,校正 HDL-C 后,空腹 TG 浓度仍与冠心病的风险高度相关^[2-3]。但并非所有的流行病学证据与以上研究结果一致。由于很难将与 TG 密切相关的因素(如低 HDL-C 水平、胰岛素抵抗等)和升高的 TG 水平对冠心病的影响完全区分开来,校正 HDL-C 水平后,空腹 TG 往往不再是冠心病的独立危险因素^[4]。因此,空腹 TG 和冠心病之间的关系一直存

在争议。

2. 非空腹 TG 与冠心病:随着近年来基因研究证据的不断加强,多项临床试验发现升高的 HDL-C 水平并未使冠心病风险相应降低,人们又将降低冠心病风险的关注点重新放在了控制 TG 水平上。其实早在 1979 年,Zilversmit 就提出了“餐后阶段是致动脉粥样硬化的关键时期”的假说,升高的 TG 和 RLP 是主要的致动脉粥样硬化因素。餐后状态下,与 TG 有关的代谢过程可能激发一系列例如炎症、氧化应激、血管收缩等与动脉粥样硬化和血栓形成有关的反应^[5]。近年来,人们逐渐开始关注非空腹 TG(日常饮食后)与冠心病的关系。日常饮食餐后 2~6 h 的 TG 浓度仅上升 0.2~0.4 mmol/L,这种微小的变化幅度在临床上意义似乎并不大^[6]。Mora 等^[7]对比了健康女性空腹和非空腹不同时间点的血脂变化,发现除 TG 以外,其余脂蛋白浓度在空腹和非空腹状态下均仅有微小变化。而且与空腹状态相比,非空腹检测的 TG 浓度可更好地、真实地反映血液中平均血脂水平,从而更好地预测冠心病风险。此外,Langsted 等^[6]研究也显示,非空腹血脂、脂蛋白、载脂蛋白浓度(包括 LDL-C)均可预示心血管风险。检测非空腹血脂浓度不仅方便快捷,不再拘泥于空腹状态才能检测血脂水平的时限限制,而且还能增加患者对血脂治疗和监测的依从性。

Women's Health 研究对 26 509 名健康女性进行了 11.4 年的长期随访,在排除年龄、血压、吸烟、激素治疗的影响后,发现空腹和非空腹的高 TG 水平都与心血管事件密切相关^[8]。但在分别校正 TC、HDL-C 后,升高的空腹 TG 水平对冠心病风险的预测价值消失,风险比分别为 1.09、1.21。相反,在校正 HDL-C 水平之后,非空腹 TG 水平最高组与最低组相比,其冠心病的风险比为 1.98。这提示空腹 TG 水平与心血管事件的关联非常小,而非空腹 TG 对冠心病风险则有更好的预测作用。该研究还发现受试者餐后 2~4 h 的 TG 水平与心血管事件之间有很强的联系,并且这一联系随着空腹时间的延长而逐渐减弱。这也进一步证实了动脉粥样硬化是一种

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.08.004

基金项目:国家自然科学基金(81470577,81270956)

作者单位:410000 长沙,中南大学湘雅二医院心内科

通信作者:刘玲,Email:feliuling@medmail.com.cn

“餐后现象”的假说,与 Nordestgaard 等^[9] 研究结果相似。挪威的研究也发现空腹 TG 每升高 1 mmol/L,女性的全因死亡率、冠心病、缺血性心脏病、卒中的风险均升高且较男性明显^[10]。因此,非空腹 TG 浓度升高是心肌梗死、缺血性心脏病、缺血性卒中、全因死亡的独立危险因素且存在一定的性别差异。故检测非空腹 TG 水平对冠心病早期防治有重要临床意义。

二、RLP 胆固醇(RLP-C)与冠心病

TRL 包括新生的 CM、VLDL 及其代谢产物 RLP。新生 TRL 在循环中存在的时间极短。肠道与肝脏合成的 CM、VLDL 被分泌入血后,在胆固醇酯转移蛋白的作用下与 HDL、LDL 相互交换成分,送出 TG 并获得胆固醇酯、载脂蛋白 E。同时,迅速被毛细血管内皮细胞表面的脂蛋白脂酶水解,释放出 TG 和游离脂肪酸。继而形成较新生 TRL 而言,富含胆固醇酯、载脂蛋白 E,但 TG 含量减少、体积小而致密的 RLP。作为 VLDL 的水解产物,中间密度脂蛋白(intermediate density lipoprotein, IDL)实质上也是一种 RLP。RLP-C 是指所有 RLP 颗粒所包含的胆固醇,即空腹状态下为水解后的 VLDL 和 IDL 中包含的胆固醇,餐后状态还包括 CM 残粒中的胆固醇^[9]。餐后高 TG 水平可引起胆固醇酯转运蛋白活性增强,使 HDL、LDL 与 TRL 及其残粒之间的胆固醇酯-TG 交换增多,最终导致 RLP、小而低密度的 LDL 颗粒的增多以及 HDL-C 水平降低,即出现致动脉粥样硬化血脂谱。那么餐后高 TG 水平引起心血管事件的发生率增高究竟是因为 TG 本身的作用还是富含胆固醇的 RLP 的致动脉粥样硬化作用呢?

1. 脂蛋白颗粒大小影响其致动脉粥样硬化作用:部分家族性高乳糜微粒血症患者和血浆中过高的 TG 水平可能并不具有致动脉粥样硬化作用。因为当 TG 浓度过高超过一定阈值时,即 TG > 50 mmol/L 时,血中增多的 TRL 因脂蛋白颗粒太大不能进入血管内膜,无法导致动脉粥样硬化。而轻-中度的高 TG 血症患者(2~10 mmol/L)的 TRL 颗粒大小合适,可进入血管内膜在动脉管壁集聚从而引起动脉粥样硬化^[11]。这也很好地解释了为什么过高的 TG 水平易导致胰腺炎的发生而不引起冠心病的发生。而高 TG 血症患者的血浆 TG 水平中度升高时,其 VLDL 残粒及 CM 残粒也明显升高,因此容易早期发生动脉粥样硬化,这说明小颗粒的 TRL 及其水解产物 RLP 才具有致动脉粥样硬化作用。

2. RLP 中的胆固醇是 TRL 致动脉粥样硬化的

关键:众所周知,动脉粥样硬化斑块中沉积的是胆固醇成分,而且 TG 与冠心病的关系在校正非 HDL-C (即非 HDL-C = LDL-C + RLP-C)后消失^[12],这均提示增加的心血管疾病风险是 RLP 中的胆固醇成分而非 TG 本身^[13-14]。研究发现,日常饮食后 1~7 h 后血中 TG 与 RLP-C 的浓度出现平行增高,二者之间存在正相关^[9]。因为 TG 能被大多数细胞分解代谢,而胆固醇不能被分解,且 RLP 和 LDL 一样能够携带大量胆固醇酯,故目前认为血清 TG 水平仅间接地反映循环中 TRL 及其代谢产物 RLP 的数量而并非其致动脉粥样硬化的成分。RLP 中的胆固醇成分才是致动脉粥样硬化的真正原因。大量流行病学证据显示,升高的 RLP-C 水平不仅与冠心病风险紧密关联,而且与冠心病的高危因素如高血压也密切相关^[15-16]。2014 年的 1 项病例对照研究发现:非糖尿病的肥胖青少年患者的 VLDL、IDL、RLP-C 水平和颈动脉内膜增厚的程度均明显高于正常对照组,这提示升高的 RLP-C 水平可能在生命早期就是冠心病的危险因素^[17]。

升高的 RLP-C 水平与降低的 HDL-C 水平密切相关,这使得观察性研究很难判定 RLP-C 水平是否为冠心病的一个独立危险因素。鉴于基因的多效性,在流行病学的病因推断研究中常用孟德尔随机化方法排除混杂因素,明确反向因果关联对结果的影响。已有多项孟德尔随机化研究成功避开了基因多效性的问题,证实了升高的 RLP-C 水平是冠心病和心肌梗死的危险因素,同时也验证了降低 TG 水平即可相应地降低 RLP-C 水平,从而降低缺血性心脏病的死亡率^[13,18]。Varbo 等^[13] 分析 15 个特异性影响非空腹 RLP-C、非空腹 RLP-C/HDL-C 的比值、HDL-C、LDL-C 等血脂指标的基因突变,观察患者终生暴露不同基因突变后其冠心病的发病率,从而判定不同血脂指标对冠心病发病率的预测作用。结果发现非空腹 RLP-C 水平每升高 1 mmol/L,心血管疾病风险就会增加 2.8 倍。与生俱来的基因异常所致非空腹 RLP-C 水平、非空腹 RLP-C/HDL-C 比值、LDL-C 水平升高都增加了缺血性心脏病的风险,而且比观察性的血脂异常引起的风险更大,提示终生暴露于基因异常所致的非空腹 RLP-C 水平升高将带来更大的缺血性心脏病风险。但基因异常所致与生俱来的 HDL-C 水平降低对缺血性心脏病的风险没有影响。这说明升高的非空腹 RLP-C 水平是独立于低 HDL-C 水平的一项缺血性心脏病的危险因素。

3. RLP 致动脉粥样硬化可能的机制:动脉粥样硬化是一个慢性炎症过程。RLP 诱导的轻度炎症反应可能是动脉粥样硬化发生过程中的早期改变。在一个孟德尔随机化研究中,升高的 RLP-C 水平除了增加冠心病风险之外,还与轻度的炎症反应密切相关,而 LDL-C 水平与炎症标志物水平没有显著相关^[19]。这提示致动脉粥样硬化的炎症机制可能是由 RLP 而不是 LDL 引起。RLP 不仅可以诱导不同细胞来源的炎症因子的分泌,还可影响内皮型一氧化氮合酶的表达和激活,抑制内皮细胞释放一氧化氮,损害内皮细胞功能,从而促发动脉粥样硬化。

RLP 致动脉粥样硬化的机制与 LDL 极为相似。TRL 在水解过程中释放的单酰甘油与游离脂肪酸可导致血管的轻度炎症反应,招募血中的单核细胞黏附并进入内皮下,转化为巨噬细胞。同时,血管炎症使内皮通透性增加,直径更小的 RLP 颗粒携带着较丰富的胆固醇酯能够进入到动脉血管壁内,促进形成泡沫细胞。当血脂异常或餐后状态时,RLP 会显著增多,肝脏对其清除延迟从而增加 RLP 聚集在动脉内膜下的可能性^[20]。

RLP 被认为较 LDL 具有更强的致动脉粥样硬化作用。与 LDL 相比,RLP 体积较大因而更容易与动脉管壁的蛋白多糖紧密结合,可优先于 LDL 被巨噬细胞捕获。与 LDL 不同的是,RLP 不需被氧化可直接被巨噬细胞吞噬,从而形成泡沫细胞^[21]。

三、展望新型降脂治疗方法

他汀治疗除了降低 LDL-C 水平之外,也能相应降低 TG 及非 HDL-C 水平。现有的临床药学研究绝大多数都剔除了高 TG 患者(TG > 4.5 mmol/L),且缺乏单一降低 TG 而不影响其他脂质的药物,故不能准确显示降低 TG 或 RLP-C 水平所带来的心血管获益。目前仍缺少大规模临床试验观察高 TG 患者的 TG 水平降低后对心血管风险的影响。虽然目前已有临床试验表明对冠心病或糖尿病患者联合使用他汀和依折麦布,既能降低 LDL-C 浓度,也能降低 RLP-C 的水平,但二者联用是否可降低高 RLP-C 患者心血管事件的风险仍在研究之中^[22]。基因学研究的结果提示通过靶向调节对 TG 代谢起重要作用的脂蛋白例如 APOC3 等新型的降脂药物可能具有潜在的降低 RLP-C 水平的作用。

1. APOC3 抑制剂: APOC3 基因位于第 11 号染色体 A I/C III/A IV 基因簇内,编码 APOC3。LPL 是 TG 在血浆中降解的关键酶, APOC3 通过抑制 LPL 的活性来影响肝脏对 RLP-C 的摄取。对于 APOC3

基因功能缺失杂合性患者,非空腹 TG 下降 44% 可使冠心病的风险下降 41%^[23]。Crosby 等^[24]也发现携带 APOC3 基因突变的研究对象其血浆中的 TG 浓度比非携带者低 39%,其罹患冠心病的风险下降了 40%。一期临床研究也证实 APOC3 抑制剂确实有降低 TG 作用^[25]。反义寡核苷酸是一类能够在基因水平调控的分子药物,通过人工合成的序列特异地与靶基因 DNA 或 mRNA 结合从而抑制该基因表达。APOC3 反义寡核苷酸 (ISIS 304801) 治疗 3 例 TG 浓度在 15.9 ~ 23.0 mmol/L 的家族性高 CM 患者,其血浆 APOC3 水平降低 71% ~ 90%, TG 水平降低 56% ~ 86%^[26]。

2. PCSK9 抑制剂: PCSK9 是一种分泌性丝氨酸蛋白酶,可以与 LDL 受体结合并减少肝细胞表面 LDL 受体数量。因为 RLP 也可以和 LDL 受体结合,故 PCSK9 抑制剂通过增加肝细胞表面 LDL 受体的数量,加速肝脏对 LDL、RLP 的清除过程,也被认为具有潜在的降低 RLP-C 的能力。

3. ω -3 脂肪酸: 目前主要用于 TG > 5 mmol/L 的患者预防胰腺炎的发生。最近 1 项荟萃分析显示,在冠心病的二级预防中 ω -3 脂肪酸能降低猝死、心肌梗死的风险,但不能降低全因死亡率或卒中事件^[27]。EVOLVE 研究指出, TG 在 5.6 ~ 22.0 mmol/L 的患者使用最大剂量(4 g)的 ω -3 脂肪酸之后,其 TG 浓度下降了 31%,而对照组使用橄榄油后其 TG 浓度只下降了 4%^[28]。但对于 TG 或 RLP-C 中等程度升高的患者,是否可将 ω -3 脂肪酸作为冠心病一级的预防仍然缺乏大量的临床实验。

还有一些仍在研究中的降低 RLP-C 水平的方法: (1) 摄入富含多酚的食物或补充多酚^[29]。(2) 血管扩张和抗血栓形成的药西洛他唑可能具有降脂的作用^[30]。

日益增多的证据表明非空腹 TG 和 RLP-C 的升高是冠心病和全因死亡的危险因素。非空腹 TG 水平的升高标志着血液中致动脉粥样硬化性 RLP 数量增多,而 RLP 则具有更强的致动脉粥样硬化作用。因此冠心病的防治不仅要以 LDL-C 为主要目标,同时也需注意对非空腹 RLP-C 水平的控制。但仍需大型随机临床干预试验证明降低 RLP-C 浓度是否可相应地降低冠心病风险。同时以非空腹 RLP-C 为控制目标的药物临床试验也值得期待。

参 考 文 献

- [1] Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein

- cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Münster study[J]. *Am J Cardiol*, 1992, 70(7): 733-737.
- [2] Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies[J]. *J Cardiovasc Risk*, 1996, 3(2): 213-219.
- [3] Bainton D, Miller NE, Bolton CH, et al. Plasma triglyceride and high density lipoprotein cholesterol as predictors of ischaemic heart disease in British men. The Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies[J]. *Br Heart J*, 1992, 68(1): 60-66.
- [4] Pocock SJ, Shaper AG, Phillips AN. Concentrations of high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides and total cholesterol in ischaemic heart disease[J]. *BMJ*, 1989, 298(6679): 998-1002.
- [5] O'Keefe JH, Bell DS. Postprandial hyperglycemia/hyperlipidemia (postprandial dysmetabolism) is a cardiovascular risk factor[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 100(5): 899-904. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.03.107.
- [6] Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction[J]. *Circulation*, 2008, 118(20): 2047-2056. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.804146.
- [7] Mora S, Rifai N, Buring JE, et al. Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events[J]. *Circulation*, 2008, 118(10): 993-1001. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.777334.
- [8] Bansal S, Buring JE, Rifai N, et al. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women[J]. *JAMA*, 2007, 298(3): 309-316. DOI: 10.1001/jama.298.3.309.
- [9] Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women[J]. *JAMA*, 2007, 298(3): 299-308. DOI: 10.1001/jama.298.3.299.
- [10] Lindman AS, Veierød MB, Tverdal A, et al. Nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular death in men and women from the Norwegian Counties Study[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(11): 789-798. DOI: 10.1007/s10654-010-9501-1.
- [11] Nordestgaard BG, Zilversmit DB. Large lipoproteins are excluded from the arterial wall in diabetic cholesterol-fed rabbits[J]. *J Lipid Res*, 1988, 29(11): 1491-1500.
- [12] Di AE, Sarwar N, Perry P, et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease[J]. *JAMA*, 2009, 302(18): 1993-2000. DOI: 10.1001/jama.2009.1619.
- [13] Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(4): 427-436. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.1026.
- [14] Varbo A, Benn M, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a cause of ischemic heart disease: evidence, definition, measurement, atherogenicity, high risk patients, and present and future treatment[J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 141(3): 358-367. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.11.008.
- [15] Kasahara A, Adachi H, Hirai Y, et al. High level of plasma remnant-like particle cholesterol may predispose to development of hypertension in normotensive subjects[J]. *Am J Hypertens*, 2013, 26(6): 793-798. DOI: 10.1093/ajh/hpt011.
- [16] 蒋兴亮, 周京国, 唐中, 等. 冠心病患者血清残粒脂蛋白胆固醇变化及其临床意义的研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2005, 33(7): 660. DOI: 10.3760/j.issn: 0253-3758.2005.07.021.
- [17] Slyper AH, Rosenberg H, Kabra A, et al. Early atherogenesis and visceral fat in obese adolescents[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2014, 38(7): 954-958. DOI: 10.1038/ijo.2014.11.
- [18] Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, West AS, et al. Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(24): 1826-1833. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs431.
- [19] Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation[J]. *Circulation*, 2013, 128(12): 1298-1309. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003008.
- [20] Marcoux C, Hopkins PN, Wang T, et al. Remnant-like particle cholesterol and triglyceride levels of hypertriglyceridemic patients in the fed and fasted state[J]. *J Lipid Res*, 2000, 41(9): 1428-1436.
- [21] Takahashi S, Sakai J, Fujino T, et al. The very low-density lipoprotein (VLDL) receptor: characterization and functions as a peripheral lipoprotein receptor[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2004, 11(4): 200-208.
- [22] Mangili OC, Moron GAC, Mangili LC, et al. Favorable effects of ezetimibe alone or in association with simvastatin on the removal from plasma of chylomicrons in coronary heart disease subjects[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(1): 319-325. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.008.
- [23] Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, et al. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(1): 32-41. DOI: 10.1056/NEJMoa1308027.
- [24] Crosby J, Peloso GM, Auer PL, et al. Loss-of-function mutations in APOC3, triglycerides, and coronary disease[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(1): 22-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1307095.
- [25] Graham MJ, Lee RG, Bell TA, et al. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans[J]. *Circ Res*, 2013, 112(11): 1479-1490. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300367.
- [26] Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, et al. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(23): 2200-2206. DOI: 10.1056/NEJMoa1400284.
- [27] Casula M, Soranna D, Catapano AL, et al. Long-term effect of high dose omega-3 fatty acid supplementation for secondary prevention of cardiovascular outcomes: a meta-analysis of randomized, placebo controlled trials[J]. *Atheroscler Suppl*, 2013, 14(2): 243-251. DOI: 10.1016/S1567-5688(13)70005-9.
- [28] Kastelein JJ, Maki KC, Susekov A, et al. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the epanova for lowering very high triglycerides (EVOLVE) trial[J]. *J Clin Lipidol*, 2014, 8(1): 94-106. DOI: 10.1016/j.jacl.2013.10.003.
- [29] Xiao C, Dash S, Morgantini C, et al. New and emerging regulators of intestinal lipoprotein secretion[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(2): 608-615. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.047.
- [30] Kim HJ, Moon JH, Kim HM, et al. The hypolipidemic effect of cilestazol can be mediated by regulation of hepatic low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRPI) expression[J]. *Metabolism*, 2014, 63(1): 112-119. DOI: 10.1016/j.metabol.2013.09.006.

(收稿日期: 2015-12-07)

(本文编辑: 干岭)