

DOI:10.7499/j.issn.1008-8830.2013.11.026

综述

CIDEA与胰岛素抵抗相关研究进展

谭新睿 综述 肖延凤 审校

(西安交通大学医学院第二附属医院儿科, 陕西 西安 710004)

[摘要] 我国肥胖儿童逐年增多, 其中多数患儿合并有胰岛素抵抗。最近的研究发现细胞死亡诱导DNA断裂因子相似蛋白(CIDEA)参与胰岛素抵抗的发生发展。CIDEA通过调控脂质合成、聚集、分解从而保护胰岛素的靶器官免于脂毒性的作用。本文综述了CIDEA的结构和功能、CIDEA的表达调控机制以及CIDEA导致胰岛素抵抗的最新研究进展。作为新发现的脂滴相关蛋白, CIDEA有可能成为干预胰岛素抵抗的新靶点。

[中国当代儿科杂志, 2013, 15(11): 1033-1037]

[关键词] 胰岛素抵抗; CIDEA; 肥胖

Research advances on CIDEA in insulin resistance

TAN Xin-Rui, XIAO Yan-Feng. Department of Pediatrics, Second Affiliated Hospital, Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China (Xiao Y-F, Email: xiaoyanfeng.xjtu@gmail.com)

Abstract: Childhood obesity has been rising dramatically in recent years and most patients are insulin resistant. Recent studies have indicated that cell death-inducing DFF45-like effector C (CIDEA) is responsible for the development of insulin resistance. CIDEA regulates adipogenesis, lipid storage and lipolysis, thus protecting insulin target tissues from lipotoxicity. This paper reviews current findings on the structure and function of CIDEA, its transcriptional and post-translational regulations, and the underlying mechanism of CIDEA causing insulin resistance. As a novel lipid droplet protein, CIDEA may be a drug target for treatment of insulin resistance and relevant metabolic disorders.

[Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(11): 1033-1037]

Key words: Insulin resistance; CIDEA; Obesity

随着生活水平的提高、饮食结构的改变, 小儿单纯性肥胖的患病率迅速增加, 在我国城市大约1/10儿童超重或肥胖^[1-2]。儿童期肥胖将会导致非酒精性脂肪肝、动脉粥样硬化性疾病的发病率升高、发病年龄提前。我国肥胖儿童代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)的患病率为35.2%, 而体重正常的儿童仅为2.3%^[3]。胰岛素抵抗是这些肥胖相关疾病的共同的病理生理基础^[4-6]。目前肥胖的治疗十分棘手: 生活方式干预是最为安全的治疗方法, 但是患儿往往难以坚持; 药物治疗缺乏大规模的临床研究, 远期副作用尚不清楚; 手术治疗风险高, 目前仅推荐极度肥胖的患儿($BMI \geq 50 \text{ kg/m}^2$ 或 $BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ 合并有严重肥胖相关疾病)考虑这种有创治疗。因此, 及早

发现肥胖患儿的病理生理改变并实行合理干预, 已成为当今研究的热点之一。

细胞死亡诱导DNA断裂因子相似蛋白C(cell death-inducing DFF45-like effector C, CIDEA)是一种新发现的脂滴相关蛋白, 其主要功能是参与脂肪细胞成脂分化。作为CIDE蛋白家族的成员之一, 除促凋亡功能之外, 新近研究发现CIDEA特异性地表达于人白色脂肪组织, 定位于脂滴表面, 参与多个小脂滴聚合成单一的大脂滴^[7]。同时, CIDEA促进甘油三酯合成, 抑制ATGL(adipose triglyceride lipase)、HSL(hormone sensitive lipase)将甘油三酯分解为甘油和游离脂肪酸, 降低循环中游离脂肪酸水平, 进而保护胰岛素的靶器官免受脂毒性作用, 增加胰岛素敏感性^[8-9]。

[收稿日期] 2013-04-24; [修回日期] 2013-05-21

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81172689)。

[作者简介] 谭新睿, 女, 博士研究生。

1 CIDEc的结构和功能

CIDE蛋白氨基端的氨基酸序列,亦被称作CIDE N域,其氨基酸序列和DFF40(DNA fragmentation factor 40)及其抑制蛋白DFF45(DNA fragmentation factor 45)有着很高的同源性;而CIDE蛋白羧基端氨基酸序列,又称为CIDE C域,其氨基酸序列则为CIDE蛋白家族所特有^[10]。最近的研究证明CIDEc(在啮齿动物中称FSP27, fat specific protein 27)在脂肪细胞中促进甘油三酯聚集、增大脂滴体积;而在脂肪细胞中敲低CIDEc将导致脂解明显增加,大脂滴分解成小脂滴^[11-12]。在非脂肪细胞中CIDEc也有类似的功能,在COS细胞系、Hela细胞系中导入外源性含有CIDEc/FSP27片段的质粒,将导致这些细胞甘油三酯含量增加、脂滴增大^[13-14]。

Liu等^[10]研究证明,CIDEc具有诱导细胞凋亡的功能,但是这一功能可能与细胞的代谢环境有关:CIDEc使线粒体释放细胞色素C,释放到细胞浆的细胞色素C激活caspase-9,被激活的caspase-9能激活其他的caspase如caspase-3等,从而诱导细胞凋亡。但是如果在培养基中加入油酸诱导细胞内脂滴形成,将减弱CIDEc诱导的细胞凋亡,这提示CIDEc定位于脂滴的结构域可能和其诱导凋亡的结构域相同,后续的研究证实了这一假设——CIDEc的CIDE C域是促凋亡和促进脂滴聚合的关键部位。在这些研究的基础上,进一步的研究证实CIDEc促进细胞内形成单一的大脂滴的过程包括两个序贯的步骤:第一步是将细胞内的小脂滴聚集,此时尚无甘油三酯合成的增加;然后CIDEc蛋白聚集在两个脂滴相接触的部位,形成脂滴间的孔道,其中较小脂滴中的脂质在脂滴表面张力的作用下流向较大的脂滴,其后则伴随着甘油三酯合成的增加^[9,15]。氨基酸定位研究发现CIDEc的173-220氨基酸序列为诱导脂滴聚集所必须,但是单独导入这一段序列并不增加细胞内甘油三酯的合成,CIDEc的120-140氨基酸序列则是增加甘油三酯合成关键序列,也就是说第120-220位氨基酸是CIDEc发挥完整功能的关键^[16]。

2 CIDEc的表达调控

CIDEc主要表达于人的皮下脂肪组织,其次是内脏脂肪组织,乳腺中也有少量表达;在细胞内除外脂滴表面,此外还有少量CIDEc定位

于内质网^[17]。脂肪细胞的分化过程主要受到两个转录因子的调节:过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPAR γ)和CCAAT增强子结合蛋白 α (CCAAT enhancer binding protein α , C/EBP α)。基于报告基因和染色体免疫共沉淀等试验证明,在CIDEc的启动子区域存在着PPAR γ 的反应原件,因此CIDEc的表达受转录因子PPAR γ 的调节^[18-19]。Puri等^[14]在体外细胞实验利用siRNA使PPAR γ 沉默,结果发现CIDEa、CIDEc表达均随之减少,而使用PPAR γ 的激动剂罗格列酮或吡格列酮处理细胞将导致CIDEa和CIDEc的表达增加,用罗格列酮处理ob/ob小鼠(瘦素基因敲除小鼠)也发现类似的结果。另外,也有类似的试验证明,C/EBP α 能和CIDEc的启动子相互作用,同样参与CIDEc的转录激活^[20]。

此外,CIDEc在脂肪组织中的表达与饮食控制有关。Magusson等^[21]对8名男性和20名女性进行12周的低卡饮食干预,干预后的前两周CIDEc的水平明显下降,之后尽管体重持续下降,但是CIDEc的水平并未继续下降。恢复正常饮食后,CIDEc的表达随之上调至干预前的水平。该研究发现CIDEc的表达和PPAR γ 直接相关,但并未发现BMI和CIDEc有相关性。推测造成这一现象可能的原因是,作为应对能量摄入不足的一种代偿机制,CIDEc的下调会使机体的脂肪动员增加,产生大量的游离脂肪酸(free fatty acid, FFA),FFA作为主要的供能物质,维持机体对能量的需求。但是该试验并未检测血FFA的水平,也未就体重减轻、CIDEc表达下调和胰岛素敏感性的变化做相关分析。然而,和在人群中观察到的现象所不同,对大鼠饮食限制则会上调CIDEc的表达。Karbawaska等^[22]对一批Wistar大鼠进行处理后,发现间歇性禁食较自由摄食等其他处理方法相比,能够明显上调PPAR γ 和FSP27的表达,FSP27的表达与PPAR γ 呈明显正相关,并且伴随着胰岛素水平的升高。

另外研究还发现,CIDEc的表达受到细胞因子和胰岛素的影响。Ranjit等^[23]用白介素 1β 、干扰素 γ 处理脂肪细胞后,发现FSP27的表达明显减少,并出现剂量反应关系。Kim等^[13]在3T3-L1细胞中发现用10 ng/mL的肿瘤坏死因子(TNF α)处理细胞后Northern blot几乎检测不到CIDEc的表达,而胰岛素则与之相反,用100 nM的胰岛素处理后CIDEc的表达上调8倍。Ito等^[24]在人前体脂肪细胞中也发现,胰岛素一方面上调CIDEc的表达,另一

方面却下调CIDEA的表达,并且呈现时间和剂量反应关系。后续的研究则阐明了胰岛素调控CIDEA和CIDEA表达的分子机制:胰岛素与胰岛素受体结合后,胰岛素受体的酪氨酸激酶被激活,酪氨酸激酶使PI-3K(phosphatidylinositol 3 kinase)磷酸化,磷酸化的PI-3K可以激活下游的JNK2(Jun N-terminal kinase 2)和PKB(protein kinase B),其中JNK2参与CIDEA的表达上调,而PKB参与CIDEA的表达下调^[25-26]。

CIDEA表达水平还与蛋白-蛋白间的相互作用及细胞-细胞间的相互作用有关。Xu等^[27]证明和其他的脂滴相关蛋白CIDEA、perilipin(脂周蛋白)一样,CIDEA也通过泛素依赖的蛋白酶体途径降解,CIDEA的半衰期很短,仅15 min^[18,24],其224位、226位和236位的赖氨酸与泛素结合,利用突变技术将这3个部位的赖氨酸替换成丙氨酸,突变后的CIDEA经过泛素依赖的蛋白酶体降解明显减少,CIDEA的稳定性明显增加,说明这3个部位的赖氨酸是CIDEA经泛素降解的关键部位^[17]。Liu等^[10]通过免疫共沉淀和酵母双杂交等试验证明,CIDEA和CIDEA存在着蛋白-蛋白间的相互作用。CIDEA通过泛素-蛋白酶体迅速降解,其半衰期<30 min。之前的实验已证明,由于CIDEA与AMPK(adenosine monophosphate activated protein kinase)存在相互作用导致AMPK的降解增加,半衰期缩短^[28-29]。由此推测CIDEA和CIDEA的相互作用将增加CIDEA的降解,并通过以下实验证明了该假设:将CIDEA和CIDEA一同导入293T细胞,与单独导入CIDEA相比,CIDEA的表达明显减少;通过放线菌酮(一种蛋白合成抑制剂)处理单独转染CIDEA、CIDEA-CIDEA共转染的293T细胞,计算CIDEA的半衰期,发现共转染后CIDEA的半衰期明显缩短,说明CIDEA和CIDEA的相互作用影响了CIDEA的稳定性。另一方面,细胞间的相互作用对CIDEA的表达水平也有所影响。最近,实验观察到成熟的大脂肪细胞可向未成熟的小脂肪细胞释放一种微泡(microvesicles),这种微泡膜内含与成脂分化有关的mRNA和microRNA,能够促进小脂肪细胞内脂质合成,减少脂解和游离脂肪酸的释放。这其中含有CIDEA/FSP27的mRNA,能够上调小脂肪细胞内CIDEA/FSP27的表达。这种微泡分泌能够在棕榈酸、格列美脲的刺激下增强,是一种类似于旁分泌式的细胞间信息传递,将成熟脂肪细胞内的信号分子传递到未成熟的小脂肪细胞^[30]。

3 CIDEA与胰岛素抵抗

由于营养状况和生活方式的改变,儿童青少年肥胖已成为严重的公共卫生问题^[31],代谢综合征、2型糖尿病的发病率随之升高^[32]。在2012年,中华医学会儿科学分会首次提出了适合于我国儿童青少年的代谢综合征诊断标准。由于肥胖所致的胰岛素抵抗是代谢综合征的病理生理基础,因此将中心性肥胖(腰围 $\geq$ 同年龄同性别儿童腰围的90百分位值)列为诊断青少年儿童代谢综合征的必备基本指标^[33]。然而,相同BMI肥胖患者之间胰岛素抵抗的程度不尽相同^[34]。近年随着CIDEA家族等脂滴相关蛋白的研究深入,学者推测这种胰岛素敏感性的差异有可能是因为脂肪细胞内脂滴相关蛋白表达水平的不同^[35]。

在长期高热量摄入的情况下,脂肪细胞分泌的脂肪因子发生变化,促炎因子MCP-1(monocyte chemoattractant protein-1)、TNF等分泌增多^[36],募集大量的单核细胞浸入脂肪组织分化为巨噬细胞,造成脂肪组织的低度炎症反应,这种低度炎症反应会对甘油三酯的代谢产生两个影响:一方面增加脂解,另一方面减少合成^[37]。FFA释放入血,并被肝脏、骨骼肌等胰岛素的靶器官摄入。由于缺乏体育运动、耗能减少,这些器官内多余的脂酸及衍生物不能被氧化分解,就会干扰正常的胰岛素信号传导途径,造成胰岛素抵抗^[38-40]。人群研究发现,在合并胰岛素抵抗的肥胖患者体内FFA水平较胰岛素敏感的肥胖患者升高^[41],通过向人体注射FFA可以诱导出现胰岛素抵抗^[42];而通过阿昔莫司迅速地降低血中的FFA,可以显著地改善胰岛素抵抗^[43]。这些实验均说明肥胖状态下异常升高的FFA是导致胰岛素抵抗的重要介质。

脂滴相关蛋白的主要功能是将甘油三酯储存在脂肪细胞内^[44],脂滴相关蛋白的表达下降或者其功能的失调导致甘油三酯脂解增加。如前所述,CIDEA定位于脂肪细胞内脂滴表面,促进脂滴聚合、增大脂滴,抑制ATGL和HSL脂解甘油三酯^[45],而TNF、IL-1 β 等促炎因子可以下调CIDEA的表达,继而加速脂解,FFA释放入血。由此推测,CIDEA的表达水平可能与胰岛素的敏感性密切相关。

人群研究证实CIDEA的表达在调控胰岛素敏感性中发挥了重要作用。Puri等^[14]将BMI相匹配的肥胖患者以胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)2.3为界值分为胰岛素抵抗组和胰岛素敏感组,比较两组间皮下脂肪CIDEA蛋白的表达,发现在胰岛素敏感肥胖患者的脂肪组织中其CIDEA的

表达较胰岛素抵抗患者高6倍, CIDE C的表达也显著增高。PPAR γ 的激动剂噻唑烷二酮类药物(thiazolidinediones, TZDs)可以上调CIDE C的表达, 因此推测TZDs的胰岛素增敏作用可能与此相关。

在2009年, 一位19岁的西班牙女性患者因严重的胰岛素抵抗合并皮下脂肪缺如(肢体和腹股沟处)就诊, 诊断为常染色体隐性遗传家族性脂肪功能障碍, 脂肪活检显示该患者的皮下脂肪细胞含有多个脂滴而非单一的大脂滴。单核苷酸多态性分析发现在CIDE C第6外显子第556位的鸟嘌呤突变为胸腺嘧啶(556G $\rightarrow$ T, p.Glu186*)造成第186位编码谷氨酸的密码子变成终止密码子, 导致突变蛋白CIDE C域的氨基酸缺失。这一重要部位的无义突变, 导致突变蛋白不能锚定在脂滴表面, 促进脂滴增大的功能也相应缺失, 该患者的皮下的白色脂肪组织含有多个小脂滴, 脂解明显增加, 继而导致血游离脂肪酸和甘油三酯急剧升高(TG 20.2 mmol/L), 曾一度引起继发性胰腺炎。尽管该患者使用了大剂量的胰岛素(每日1.6 U/kg), 但是血糖控制并不理想(糖化血红蛋白11.0%~16.3%)。这名突变个体的发现进一步说明人CIDE C蛋白在机体调控胰岛素敏感性等过程中发挥着重要的作用^[40,46]。

特别值得注意的是, 人前体脂肪细胞的成脂分化主要发生在胎儿后期(32周之后)到新生儿早期^[47-48], 已有实验证实这一阶段CIDE C在皮下脂肪的表达逐渐增加^[49]。那么CIDE C的表达是否与出生前母亲营养状况和激素水平有关? 婴儿期的喂养会对CIDE C的表达造成怎样的影响^[50]? 针对肥胖儿童的生活方式干预能否上调CIDE C的表达继而改善胰岛素敏感性? 此外, CIDE C在动物和人对胰岛素敏感性的相关实验中结论并不一致, 造成这种差异的原因是什么? 这些问题目前尚无明确的回答, 期待将来的研究加以阐明。

4 结语

综上, CIDE C在脂肪代谢的多个环节中发挥了重要作用, 参与前体脂肪细胞分化成熟, CIDE C的表达受到转录水平和翻译后水平相关机制的调控, 上调CIDE C的表达可以使细胞内脂肪储存增多, 降低循环中游离脂肪酸的浓度, 增加机体对胰岛素的敏感性。CIDE C的表达异常或者功能异常与肥胖、糖尿病、脂肪肝等代谢性疾病的发生、发展、转归密切相关。然而CIDE C与胰岛素抵抗仍有许多问题需要解决, 例如是否可以通过生活方式干预或药物上调CIDE C的表达, 继而改善胰

岛素抵抗? 这些问题的回答, 将会给肥胖儿童胰岛素抵抗的早期诊断、早期干预提供有力的证据。

[参考文献]

- [1] Ji CY, Cheng TO. Epidemic increase in overweight and obesity in Chinese children from 1985 to 2005[J]. *Int J Cardiol*, 2009, 132(1): 1-10.
- [2] Yi X, Yin C, Chang M, Xiao Y. Prevalence and risk factors of obesity among school-aged children in Xi'an, China[J]. *Eur J Pediatr*, 2012, 171 (2): 389-394.
- [3] Li Y, Yang X, Zhai F, Kok F, Zhao W, Piao J, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Chinese adolescents[J]. *Brit J Nutr*, 2008, 99(3): 565-570.
- [4] Han JC, Lawlor DA, Kimm S. Childhood obesity[J]. *Lancet*, 2010, 375(9727): 1737-1748.
- [5] Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Sievers ML, Bennett PH, Looker HC. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death[J]. *New Engl J Med*, 2010, 362(6): 485-493.
- [6] Biro FM, Wien M. Childhood obesity and adult morbidities[J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 91(5): 1499S-1505S.
- [7] Nishino N, Tamori Y, Tateya S, Kawaguchi T, Shibakusa T, Mizunoya W, et al. FSP27 contributes to efficient energy storage in murine white adipocytes by promoting the formation of unilocular lipid droplets[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(8): 2808-2821.
- [8] Boren J, Taskinen MR, Olofsson SO, Levin M. Ectopic lipid storage and insulin resistance: a harmful relationship[J]. *J Intern Med*, 2013. DOI: 10.1111/joim.12071.
- [9] Xu L, Zhou L, Li P. CIDE proteins and lipid metabolism[J]. *Arterioscl Throm Vas*, 2012, 32(5): 1094-1098.
- [10] Liu K, Zhou S, Kim JY, Tillison K, Majors D, Rearick D, et al. Functional analysis of FSP27 protein regions for lipid droplet localization, caspase-dependent apoptosis, and dimerization with CIDEA[J]. *Am J Physiol Endoc M*, 2009, 297(6): E1395-E1413.
- [11] Puri V, Czech MP. Lipid droplets: FSP27 knockout enhances their sizzle[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(8): 2693-2696.
- [12] Keller P, Petrie JT, De Rose P, Gerin I, Wright WS, Chiang SH, et al. Fat-specific protein 27 regulates storage of triacylglycerol[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(21): 14355-14365.
- [13] Kim JY, Liu K, Zhou S, Tillison K, Wu Y, Smas CM. Assessment of fat-specific protein 27 in the adipocyte lineage suggests a dual role for FSP27 in adipocyte metabolism and cell death[J]. *Am J Physiol-Endoc M*, 2008, 294(4): E654-E667.
- [14] Puri V, Ranjit S, Konda S, Nicoloso SM, Straubhaar J, Chawla A, et al. Cidea is associated with lipid droplets and insulin sensitivity in humans[J]. *P Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(22): 7833-7838.
- [15] Gong J, Sun Z, Wu L, Xu W, Schieber N, Xu D, et al. Fsp27 promotes lipid droplet growth by lipid exchange and transfer at lipid droplet contact sites[J]. *J Cell Biol*, 2011, 195(6): 953-963.
- [16] Jambunathan S, Yin J, Khan W, Tamori Y, Puri V. FSP27 promotes lipid droplet clustering and then fusion to regulate triglyceride accumulation[J]. *PLoS One*, 2011, 6(12): e28614.
- [17] Nian Z, Sun Z, Yu L, Toh SY, Sang J, Li P. Fat-specific protein 27 undergoes ubiquitin-dependent degradation regulated by triacylglycerol synthesis and lipid droplet formation[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(13): 9604-9615.
- [18] Kim YJ, Cho SY, Yun CH, Moon YS, Lee TR, Kim SH.

- Transcriptional activation of Cidec by PPAR γ 2 in adipocyte[J]. *Arterioscl Throm Vas*, 2008, 377(1): 297-302.
- [19] Rodriguez-Cuenca S, Carobbio S, Velagapudi VR, Barbarroja N, Moreno-Navarrete JM, Tinahones FJ, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ -dependent regulation of lipolytic nodes and metabolic flexibility[J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(8): 1555-1565.
- [20] Vila-Brau A, De Sousa-Coelho AL, Goncalves JF, Haro D, Marrero PF. Fsp27/CIDEA is a CREB target gene induced during early fasting in liver and regulated by FA oxidation rate[J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(3): 592-601.
- [21] Magnusson B, Gummesson A, Glad CA, Goedecke JH, Jernas M, Lystig TC, et al. Cell death-inducing DFF45-like effector C is reduced by caloric restriction and regulates adipocyte lipid metabolism[J]. *Metabolism*, 2008, 57(9): 1307-1313.
- [22] Karbowska J, Kochan Z. Intermittent fasting up-regulates Fsp27/Cidec gene expression in white adipose tissue[J]. *Nutrition*, 2011, 28(3): 294-299.
- [23] Ranjit S, Boutet E, Gandhi P, Prot M, Tamori Y, Chawla A, et al. Regulation of fat specific protein 27 by isoproterenol and TNF- α to control lipolysis in murine adipocytes[J]. *J Lipid Res*, 2011, 52(2): 221-236.
- [24] Ito M, Nagasawa M, Hara T, Ide T, Murakami K. Differential roles of CIDEA and CIDEA in insulin-induced anti-apoptosis and lipid droplet formation in human adipocytes[J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(7): 1676-1684.
- [25] Ito M, Nagasawa M, Omae N, Ide T, Akasaka Y, Murakami K. Differential regulation of CIDEA and CIDEA expression by insulin via Akt1/2-and JNK2-dependent pathways in human adipocytes[J]. *J Lipid Res*, 2011, 52(8): 1450-1460.
- [26] Ito M, Nagasawa M, Omae N, Tsunoda M, Ishiyama J, Ide T, et al. A novel JNK2/SREBP-1c pathway involved in insulin-induced fatty acid synthesis in human adipocytes[J]. *J Lipid Res*, 2013. DOI: 10.1194/jlr.M031591.
- [27] Xu G, Sztalryd C, Lu X, Tansey JT, Gan J, Dorward H, et al. Post-translational regulation of adipose differentiation-related protein by the ubiquitin/proteasome pathway[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(52): 42841-42847.
- [28] Chan SC, Lin SC, Li P. Regulation of Cidea protein stability by the ubiquitin-mediated proteasomal degradation pathway[J]. *Biochem J*, 2007, 408(Pt 2): 259-266.
- [29] Qi J, Gong J, Zhao J, Zhao J, Lam P, Ye J, et al. Downregulation of AMP-activated protein kinase by Cidea-mediated ubiquitination and degradation in brown adipose tissue[J]. *EMBO J*, 2008, 27(11): 1537-1548.
- [30] Muller G, Schneider M, Biemer-Daub G, Wied S. Microvesicles released from rat adipocytes and harboring glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins transfer RNA stimulating lipid synthesis[J]. *Cell Signal*, 2011, 23(7): 1207-1223.
- [31] 季成叶, 胡佩瑾, 何忠虎. 中国儿童青少年生长长期趋势及其公共卫生意义[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2007, 39(2): 126-131.
- [32] 金艳艳, 梁黎, 傅君芬, 王秀敏. 儿童2型糖尿病及糖尿病前期患病率研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2011, 13(2): 138-140.
- [33] 梁黎, 傅君芬, 杜军保. 中国儿童青少年代谢综合征定义的探索及意义[J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(6): 401-404.
- [34] Kloting N, Fasshauer M, Dietrich A, Kovacs P, Schon MR, Kern M, et al. Insulin-sensitive obesity[J]. *Am J Physiol Endoc M*, 2010, 299 (3): E506-E515.
- [35] Kozusko K, Patel S, Savage D. Human congenital perilipin deficiency and insulin resistance[J]. *Endocr Dev*, 2013. DOI: 10.1159/000342511.
- [36] Sartipy P, Loskutoff DJ. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance[J]. *P Natl Acad Sci USA*, 2003, 100 (12): 7265-7270.
- [37] Kanda H, Tateya S, Tamori Y, Kotani K, Hiasa K, Kitazawa R, et al. MCP-1 contributes to macrophage infiltration into adipose tissue, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116 (6): 1494-1505.
- [38] Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes[J]. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2008, 9 (5): 367-377.
- [39] Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11 (2): 85-97.
- [40] Fiorenza CG, Chou SH, Mantzoros CS. Lipodystrophy: pathophysiology and advances in treatment[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2010, 7 (3): 137-150.
- [41] Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance[J]. *Physiol Rev*, 2007, 87 (2): 507-520.
- [42] Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM[J]. *Diabetes*, 1997, 46 (1): 3-10.
- [43] Santomauro A, Boden G, Silva M, Rocha DM, Santos RF, Ursich M, et al. Overnight lowering of free fatty acids with Acipimox improves insulin resistance and glucose tolerance in obese diabetic and nondiabetic subjects[J]. *Diabetes*, 1999, 48 (9): 1836-1841.
- [44] Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism[J]. *Nature*, 2001, 414 (6865): 799-806.
- [45] Sun Z, Gong J, Wu H, Xu W, Wu L, Xu D, et al. Perilipin1 promotes unilocular lipid droplet formation through the activation of Fsp27 in adipocytes[J]. *Nat Commun*, 2013. DOI:10.1038/ncomms2581.
- [46] Rubio-Cabezas O, Puri V, Murano I, Saudek V, Semple RK, Dash S, et al. Partial lipodystrophy and insulin resistant diabetes in a patient with a homozygous nonsense mutation in CIDEA[J]. *Embo Mol Med*, 2009, 1 (5): 280-287.
- [47] Pervanidou P, Charmandari E, Chrousos GP. Endocrine aspects of childhood obesity[J]. *Curr Pediatr Rep*, 2013. DOI: 10.1007/s40124-013-0011-y.
- [48] Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus[J]. *Pediatrics*, 2005, 115 (3): e290-e296.
- [49] Li F, Gu Y, Dong W, Li H, Zhang L, Li N, et al. Cell death - inducing DFF45-like effector, a lipid droplet-associated protein, might be involved in the differentiation of human adipocytes[J]. *Febs J*, 2010, 277 (20): 4173-4183.
- [50] 龚清海, 张晓宏. 早期营养对肥胖的程序性影响研究进展[J]. *中国当代儿科杂志*, 2009, 11(2): 155-158.

(本文编辑: 邓芳明)