维生素K2对高脂饮食小鼠胰岛素抵抗的影响及机制研究

罗 艺[1,2,3]，汪 菲[2]，霍文静[4]，刘姗姗[2]，韩冰清[2]，曾 强[2]
[1]解放军医学院，北京 100853；[2]解放军总医院第二医学中心健康医学科，国家老年疾病临床医学研究中心，北京 100048；[3]解放军总医院京中医疗区综合内科，北京 100120；[4]解放军第305医院内科，北京 100017

摘要：背景 胰岛素抵抗是2型糖尿病发病的关键因素，维生素K2可提高胰岛素敏感性，但其作用机制仍不清楚。**目的** 探讨维生素K2对高脂饮食小鼠胰岛素抵抗发生的影响及其作用机制。**方法** 将老龄小鼠分为3组，正常饮食组(普通饲料喂养，橄榄油灌胃)、高脂饮食组(高脂饲料喂养，橄榄油灌胃)和高脂维生素K2干预饮食组(高脂饲料喂养，120 mg/kg维生素K2溶于等量的橄榄油灌胃)。每周测量各组小鼠体质量。实验结束时，检测空腹血糖与胰岛素含量并计算胰岛素抵抗指数，葡萄糖耐量实验与腹腔注射胰岛素耐量实验评价小鼠糖处理能力，HE染色观察肝与脂肪组织病理形态，Western blot检测肝与脂肪组织腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase，AMPK)活性。**结果** 与高脂饮食组相比，维生素K2可降低高脂饮食小鼠体质量、空腹血糖水平与血胰岛素浓度，从而降低胰岛素抵抗指数，提高耐糖能力和胰岛素敏感性，从而提高糖处理能力($P<0.05$)；改善肝和脂肪组织病理形态并激活AMPK($P<0.05$)。**结论** 维生素K2可缓解高脂饮食小鼠胰岛素抵抗，并且这种作用与激活肝和脂肪组织AMPK有关。

关键词：维生素K2；肥胖；2型糖尿病；胰岛素抵抗；AMP活化蛋白激酶；小鼠
中图分类号：R589.2 **文献标志码：**A **文章编号：**2095-5227(2025)07-0699-05
DOI：10.12435/j.issn.2095-5227.25040201
引用本文：罗艺，汪菲，霍文静，等.维生素K2对高脂饮食小鼠胰岛素抵抗的影响及机制研究［J］.解放军医学院学报，2025，46（7）：699-703.

Effects of vitamin K2 on insulin resistance of mice fed on high fat diet and related mechanisms

LUO Yi[1,2,3], WANG Fei[2], HUO Wenjing[4], LIU Shanshan[2], HAN Bingqing[2], ZENG Qiang[2]
[1]Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; [2]Healthcare Department, the Second Medical Center of PLA General Hospital/National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Beijing 100048, China; [3]Department of General Medicine, Central Medical Branch of PLA General Hospital, Beijing 100120, China; [4]Department of Internal Medicine, the 305 Hospital of PLA, Beijing 100017, China
Corresponding author: ZENG Qiang. Email: zq301@126.com

Abstract: Background Insulin resistance is a key factor in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Vitamin K2 can improve insulin sensitivity, but its underlying mechanism remains unclear. **Objective** To investigate the effects of vitamin K2 on insulin resistance of mice fed on a high fat diet and related mechanisms. **Methods** Aged mice were divided into normal diet group (a standard diet and olive oil oral gavage), HFD group (high fat diet, with olive oil oral gavage), and HFD-VK group (high fat diet, with 120 mg/kg [wt/wt] vitamin K2 dissolved in equivalent olive oil oral gavage). Body weight was recorded every week. Fasting blood glucose and insulin were detected to evaluate HOMA-IR. Intraperitoneal glucose tolerance tests (IPGTT) and intraperitoneal insulin tolerance test (IPITT) were used to examine the glucose disposal ability, HE staining was used to examine morphology of liver and white adipose tissue, Western blotting was used to investigate the protein levels of p-AMPK in liver and white adipose tissue. **Results** Compared with the HFD group, vitamin K2 administration significantly reduced body weight, decreased glucose and insulin in blood and thus exhibited an improvement in HOMA-IR; it increased glucose tolerance and insulin sensitivity and so improved glucose disposal ability ($P<0.05$); and it could also improve morphology and activate AMPK in the liver and white adipose tissue ($P<0.05$). **Conclusion** Vitamin K2 attenuates insulin resistance of mice fed on a high fat diet, which is related in activating AMPK in the liver and adipose tissue.

Keywords: vitamin K2; obesity; type 2 diabetes; insulin resistance; AMPK; mice
Cited as: Luo Y, Wang F, Huo WJ, et al. Effects of vitamin K2 on insulin resistance of mice fed on a high fat diet and related mechanisms[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2025, 46(7): 699-703.

收稿日期：2025-04-02
基金项目：国家自然科学基金项目(NSFC81872920；NSFC82271770)；国家老年疾病临床医学研究中心项目(NCRCG-PLAGH-2024002)
第一作者：罗艺，学士，副主任医师。Email: lnnqi@163.com
通信作者：曾强，教授，博士生导师。Email: zq301@126.com

胰岛素抵抗是肥胖和2型糖尿病共同的代谢特征[1]，发生胰岛素抵抗时，胰岛素作用的靶器官(肝、脂肪组织等)对胰岛素的敏感性降低。病程早期，机体为克服胰岛素抵抗，代偿性分泌过多的胰岛素，引起高胰岛素血症；病程末期，胰岛素分泌失代偿，最终导致2型糖尿病发生[2]。因此，缓解胰岛素抵抗是防治2型糖尿病发展的中心环节。维生素K是一种脂溶性的微量营养素，包括维生素K1和维生素K2两种形式，机体内维生素K主要以维生素K2的形式发挥生物学效应[3]。近年来维生素K2在慢病防控中的作用日益凸显，如维生素K2缓解糖尿病相关的骨质疏松与认知障碍、改善血透患者的血管硬化程度、抑制肝肿瘤细胞增殖、通过促进脂解延长线虫寿命等[4-8]。且有研究表明，维生素K2可改善紊乱的糖代谢与胰岛素敏感性[9-10]，但其作用机制尚不清楚。本研究以肥胖的老龄小鼠为研究对象，探讨维生素K2对胰岛素抵抗的影响及其作用机制，为防治胰岛素抵抗提供理论基础。

1　材料与方法

1.1　试剂与仪器

维生素K2(四烯甲萘醌软胶囊，15 mg/粒；日本富士胶囊株式会社芝川工厂)；15月龄雄性C57BL/6J小鼠、小鼠维持饲料及高脂饲料(北京华阜康生物科技有限公司)；50%葡萄糖注射液(20 mL：10 g；湖北科伦药业有限公司)；便携式血糖仪及专用血糖试纸(美国One Touch公司)；胰岛素ELISA试剂盒(美国Millipore公司)；4%多聚甲醛溶液(中国医学化学试剂厂)；苏木素(美国Sigma公司)；伊红染液(北京中杉金桥生物技术有限公司)；抗腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase，AMPK)抗体(货号：#5832，稀释比例：1∶1 000；美国CST公司)，抗磷酸化(p)-AMPK抗体(货号：#2535，稀释比例：1∶1 000；美国CST公司)，β-actin抗体(货号：BM0627，稀释比例1∶200；武汉博士德生物公司)；电泳仪、电转仪(美国Bio-Rad公司)。

1.2　动物模型建立及分组

30只15月龄雄性C57BL/6J小鼠在中部战区总医院实验动物科适应性饲养2周后，随机分为3组，正常饮食组(normal chow，NC；普通饲料喂养；10只；每天100 μL橄榄油灌胃)、高脂饮食组(high fat diet，HFD；60%高脂饲料；10只；每天100 μL橄榄油灌胃)和高脂饮食VK干预组[high fat diet-vitamin K2，HFD-VK；60%高脂饲料；10只；每天按剂量120 mg/kg(wt/wt)维生素K2[11]溶于100 μL橄榄油灌胃]。12周后，所有小鼠禁食过夜并实施安乐死后采集样本。经腹主动脉采集血液样本，ELISA法检测血液中胰岛素水平。实验经过解放军总医院伦理委员会批准(编号：S2019-261-02)。胰岛素抵抗指数[12](homeostasis model assessment-insulin resistance，HOMA-IR)＝空腹血糖(fasting blood glucose，FBG)×胰岛素水平/22.5。

1.3　经腹腔葡萄糖耐量实验

各组随机选取小鼠8只进行经腹腔葡萄糖耐量实验(intraperitoneal glucose tolerance tests，IPGTT)。IPGTT实验前1 d，各组小鼠禁食但不禁水过夜(禁食约15 h)。实验时用眼科剪剪去少许鼠尾末端，由鼠尾根部向其末端轻轻挤压，待血液聚集成1滴后用血糖仪测定血糖值(第1滴血弃用)，该测定值定义为0 min的血糖值。各组小鼠称重，让小鼠适应30 min后按2 g/kg的给药剂量腹腔注射25%葡萄糖溶液。分别于注射后15 min、30 min、60 min、90 min、120 min，75%乙醇棉消毒尾静脉，剪尾采血并测量血糖值。

1.4　腹腔注射胰岛素耐量实验

各组随机选取小鼠8只进行腹腔注射胰岛素耐量实验(intraperitoneal insulin tolerance test，IPITT)。IPITT实验当天，各组小鼠禁食5 h(不禁水)后开始实验。用眼科剪剪去少许鼠尾末端，由鼠尾根部向其末端轻轻挤压，待血液聚集成1滴后用血糖仪测定血糖值(第1滴血弃用)，该测定值定义为0 min的血糖值。各组小鼠称重，按0.75 U/kg的给药剂量腹腔注射短效胰岛素，分别于注射后15 min、30 min、60 min、90 min、120 min，75%乙醇棉消毒尾静脉，剪尾采血并测量血糖值。

1.5　HE染色

肝组织和腹股沟白色脂肪组织于4%多聚甲醛溶液中固定2周，经过脱水、透明、浸蜡、包埋，制作成石蜡切片后进行HE染色并拍照。

1.6　Western blot检测AMPK蛋白的表达

分别取NC组、HFD组和HFD-VK组小鼠冻存的肝组织(30 mg)和脂肪组织(50 mg)，分别加入500 μL含PMSF的RIPA裂解液裂，匀浆并充分裂解后离心(4℃，12 000 g，15 min)。取上清液，测定总蛋白浓度后以Western blot常规方法[2]测定各组小鼠肝组织和脂肪组织中的目的蛋白水平(以

β-actin为内参)。

1.7　统计学处理

采用SPSS 22.0进行统计学分析，计量资料以$\bar{x}\pm s$表示。对正态分布的计量资料采用单因素方差分析，如果方差齐，采用LSD法进行进一步比较；如果方差不齐，采用Tamhane’s T2法进行进一步比较。方差齐性检验采用Levene’s检验，检验水准α=0.1。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　维生素K2干预显著降低高脂饮食小鼠的体质量

在实验期间，NC组小鼠的体质量基本保持不变，高脂饮食小鼠的体质量持续增加，而维生素K2干预显著降低高脂饮食小鼠的体质量[(39.5±0.9)g *vs* (44.0±1.0) g，$P<0.001$]。见图1。

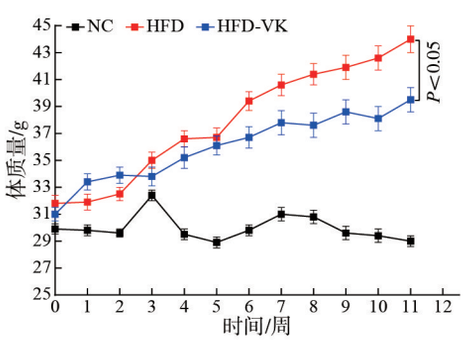


图1　维生素K2对高脂饮食小鼠体质量的影响

Fig. 1　Effects of vitamin K2 administration on body weight of mice fed on a high fat diet

2.2　维生素K2干预对高脂饮食小鼠胰岛素抵抗指数的影响

与NC组相比较，高脂饮食小鼠的胰岛素抵抗指数显著升高，差异有统计学意义($P<0.001$)。而维生素K2干预显著降低小鼠的胰岛素抵抗指数，与HFD组比较，差异有统计学意义($P<0.001$)。见表1。

表1　维生素K2干预对高脂饮食小鼠胰岛素抵抗指数的影响

Tab. 1　Effects of vitamin K2 administration on HOMA-IR

指标	对照组	HFD	HFD-VK	F值	P值
FBG/(mmol/L)	3.94±0.57	7.63±0.86	7.07±0.52	52.751	<0.001
胰岛素/(mU/L)	11.59±1.15	18.88±0.79	12.62±1.69	58.303	<0.001
HOMA-IR	2.03±0.34	6.42±0.90[a]	3.98±0.67[ab]	62.674	<0.001

[a]$P<0.05$, *vs* NC组；[b]$P<0.05$, *vs* HFD组。FBG：空腹血糖；HOMA-IR：胰岛素抵抗指数。

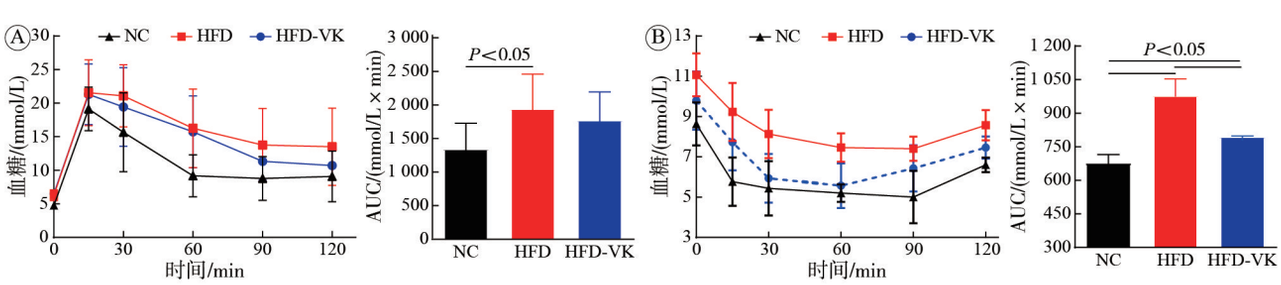
2.3　维生素K2干预显著提高高脂饮食小鼠的糖处理能力

与NC组小鼠比较，高脂饮食小鼠的IPGTT曲线下面积显著增大[(1 948.7±511.9) mmol/L×min *vs* (1 349.8±380.0) mmol/L×min]，说明高脂饮食小鼠的耐糖能力显著降低(P=0.013)，而维生素K2干预将高脂饮食小鼠的耐糖能力提高到与NC组小鼠相同的水平(P=0.065)，见图2A。与NC组小鼠比较，高脂饮食小鼠IPITT曲线下面积显著增大[(993.3±29.2) mmol/L×min *vs* (667.5±48.5) mmol/L×min]，说明高脂饮食小鼠的胰岛素敏感性显著下降($P<0.001$)，而维生素K2干预显著提高高脂饮食小鼠的胰岛素敏感性($P<0.001$)，见图2B。综上所述，维生素K2干预可提高高脂饮食小鼠的糖处理能力。

2.4　维生素K2干预降低肝内脂质沉积并激活AMPK

与NC组比较，高脂饮食小鼠肝细胞内出现大量大型脂质沉积，肝细胞的完整性也被破坏；而维生素K2干预减少肝内脂质沉积，肝细胞也相对较为完整。与NC组比较，高脂饮食小鼠肝细胞内AMPK的磷酸化水平显著降低(0.39±0.04 *vs* 1.00±0.04，P=0.027)，而维生素K2干预显著提高肝细胞内AMPK的磷酸化水平。见图3。

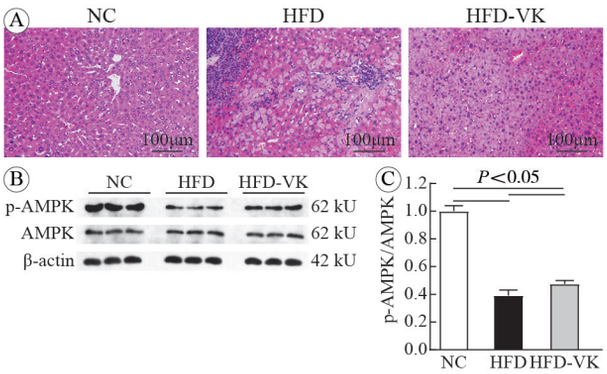
2.5　维生素K2干预降低白色脂肪细胞体积并激活



A：各组小鼠经腹腔注射葡萄糖耐量实验血糖水平及曲线下面积；B：各组小鼠经腹腔注射胰岛素耐量实验血糖水平及曲线下面积。

图2　维生素K2干预对高脂饮食小鼠糖处理能力的影响

Fig. 2　Effects of vitamin K2 administration on glucose disposal ability of mice fed on a high fat diet



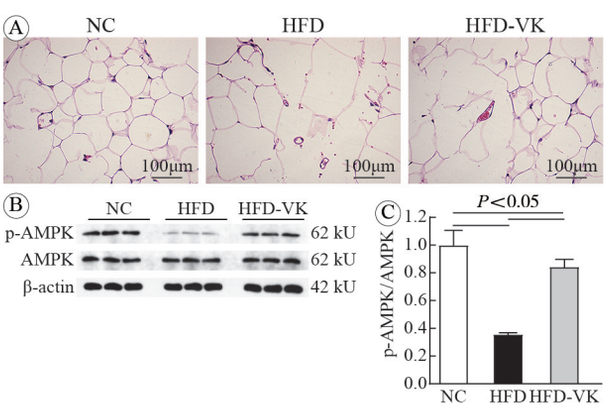
A：肝HE染色，100×；B：肝磷酸化(p)-AMPK、AMPK蛋白质印迹条带；C：蛋白质印迹条带半定量分析。

图3　维生素K2干预改善高脂饮食小鼠肝代谢平衡

Fig. 3　Vitamin K2 administration improves hepatic metabolic homeostasis

AMPK

与NC组比较，高脂饮食小鼠白色脂肪细胞体积显著变大；而维生素K2干预可在某种程度上减小白色脂肪细胞体积。与NC组比较，高脂饮食小鼠脂肪细胞内AMPK的磷酸化水平显著降低(0.35±0.01 *vs* 1.00±0.10，$P<0.001$)，而维生素K2干预显著提高脂肪细胞内AMPK的磷酸化水平。见图4。



A：白色脂肪组织HE染色，200×；B：白色脂肪组织磷酸化(p)-AMPK、AMPK蛋白质印迹条带；C：蛋白质印迹条带半定量分析。

图4　维生素K2干预改善高脂饮食小鼠白色脂肪组织代谢平衡

Fig. 4　Vitamin K2 administration improves white adipose tissue metabolic homeostasis

3　讨论

缓解胰岛素抵抗对防治2型糖尿病发展非常重要，既往研究发现维生素K2可改善紊乱的糖代谢与胰岛素敏感性[9-10]，但具体机制不明。本研究采用高脂饮食诱导小鼠肥胖及胰岛素抵抗，发现维生素K2降低高脂饮食小鼠的体质量，改善胰岛素抵抗指数和耐糖能力，增加胰岛素敏感性。在作用机制上，与激活肝组织和脂肪组织内AMPK有关。

胰岛素抵抗分为肝胰岛素抵抗和外周胰岛素抵抗，不同药物的作用靶点不一致，二甲双胍改善胰岛素抵抗的主要作用靶点是肝，对外周胰岛素抵抗作用较弱；而噻唑烷二酮类药物既减轻肝胰岛素抵抗，又改善外周胰岛素抵抗[13]。本研究中维生素K2提高肝和脂肪组织AMPK磷酸化水平，提示维生素K2对肝胰岛素抵抗与外周胰岛素抵抗均有影响。由于老龄小鼠相较于年轻小鼠更容易诱导发生胰岛素抵抗[14]，故本研究动物模型采用15月龄老龄小鼠。高脂饮食喂养后，老龄小鼠的体质量持续增加，胰岛素抵抗指数亦显著升高，耐糖能力和胰岛素敏感性下降。综合各项指标表明，高脂饮食老龄小鼠发生了胰岛素抵抗。维生素K2干预显著降低小鼠的体质量和胰岛素抵抗指数，增强糖代谢能力并缓解胰岛素抵抗。然而与本实验结果不同，有研究在自发性肥胖伴糖尿病大鼠模型中发现MK-7(一种维生素K2类型)并不引起血糖浓度变化[15]。临床研究中也发现，MK-7干预并不影响绝经后妇女胰岛素敏感性[16]，这可能与实验药物类型、干预时间和动物模型的选择等因素有关。

本研究发现维生素K2干预可激活胰岛素主要靶器官肝和脂肪内的AMPK活性。然而有研究发现，维生素K2通过促进骨骼肌Sirt1依赖的线粒体功能缓解胰岛素抵抗[17]，而此作用与骨骼肌组织内AMPK活性无关[18]。AMPK，即AMP依赖的蛋白激酶，是体内能量调节的关键分子，也是缓解胰岛素抵抗和防治糖尿病发生、发展的关键作用靶点[19]。不同物种的AMPK均以异源三聚体复合物形式存在，包括1个α催化亚基、1个β调节亚基和1个γ调节亚基。其中α亚基N端存在1个保守的苏氨酸位点Thr-172，本实验采用的正是能与该位点特异性结合的单克隆抗体。体内任何阻碍ATP合成，进而导致AMP/ATP比例升高的代谢压力均能激活AMPK，活化状态下的AMPK促进物质氧化分解供能。Sirt1和AMPK的相互关系非常复杂，有时Sirt1从上游激活AMPK[19-20]，有时与之相反，AMPK从上游激活Sirt1[21-22]，这与机体的组织细胞类型和能量状态有关[23]。AMPK在胰岛素发挥效应的另一主要靶器官骨骼肌中的作用值得进一步探讨。

本研究存在一定局限性：(1)未特异性敲低肝与脂肪组织AMPK活性，进而反向论证AMPK在

维生素K2改善高脂饮食小鼠胰岛素抵抗中的作用；(2)未探讨激活的AMPK缓解胰岛素抵抗的具体途径。AMPK在维生素K2改善胰岛素抵抗中的作用值得进一步研究。

综上所述，本研究发现维生素K2干预可缓解肥胖小鼠胰岛素抵抗，并且这种作用与激活AMPK有关，为改善胰岛素抵抗提供潜在的新干预策略。

作者贡献 罗艺：论文撰写，动物及细胞实验，审读和修订，监督指导；汪菲：论文撰写，动物及细胞实验；曾强：审读和修订，监督指导；霍文静、刘姗姗、韩冰清：动物及细胞实验。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

数据共享声明 本论文相关数据可依据合理理由从作者处获取，Email：lnnqi@163.com。

参考文献

1 高杰清，程愈，尹雅琪，等. 小剂量地西他滨通过调节巨噬细胞极化改善肥胖相关胰岛素抵抗的研究［J］. 解放军医学院学报，2024，45（4）：391-396.
2 Zhu B，Sun L，Tong JY，et al. Neuregulin 4 attenuates pancreatic β-cell apoptosis induced by lipotoxicity via activating mTOR-mediated autophagy ［J］. Islets，2024，16（1）：2429854.
3 Zhao PZ，Yang WD，Xiao HY，et al. Vitamin K2 protects mice against non-alcoholic fatty liver disease induced by high-fat diet［J］. Sci Rep，2024，14（1）：3075.
4 Ding F，Zhang WD，Liu T，et al. MK-4 ameliorates diabetic osteoporosis in angiogenesis-dependent bone formation by promoting mitophagy in endothelial cells［J］. Drug Des Devel Ther，2025，19：2173-2188.
5 Chatterjee K，Pal A，Padhy DS，et al. Vitamin K2 ameliorates diabetes-associated cognitive decline by reducing oxidative stress and neuroinflammation［J］. J Neuroimmune Pharmacol，2024，19（1）：56.
6 Naiyarakseree N，Phannajit J，Naiyarakseree W，et al. Effect of menaquinone-7 supplementation on arterial stiffness in chronic hemodialysis patients：a multicenter randomized controlled trial［J］. Nutrients，2023，15（11）：2422.
7 Lu X，Ma PP，Kong LY，et al. Vitamin K2 inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation by binding to 17β-hydroxysteroid dehydrogenase 4［J］. Front Oncol，2021，11：757603.
8 Qu Z，Zhang L，Huang W，et al. Vitamin K2 enhances fat degradation to improve the survival of C. elegans［J］. Front Nutr，2022，9：858481.
9 Zhang YT，Liu L，Wei CB，et al. Vitamin K2 supplementation improves impaired glycemic homeostasis and insulin sensitivity for type 2 diabetes through gut microbiome and fecal metabolites［J］. BMC Med，2023，21（1）：174.
10 Choi HJ，Yu J，Choi H，et al. Vitamin K2 supplementation improves insulin sensitivity via osteocalcin metabolism：a placebo-controlled trial［J］. Diabetes Care，2011，34（9）：e147.
11 宋婷，李佳，张茜，等. 基于肠道菌群维生素K2调控肝脏胰岛素抵抗作用机制［J］. 中国微生态学杂志，2024，36（10）：1117-1122.
12 苏芳，付之光，方文灿，等. 髓源性生长因子对2型糖尿病小鼠胰岛素抵抗及肝脏炎性反应的影响［J］. 武警医学，2024，35（3）：201-204.
13 Mastrototaro L，Roden M. Insulin resistance and insulin sensitizing agents［J］. Metabolism，2021，125：154892.
14 Zhu B，Mei W，Jiao T，et al. Neuregulin 4 alleviates hepatic steatosis via activating AMPK/mTOR-mediated autophagy in aged mice fed a high fat diet［J］. Eur J Pharmacol，2020，884：173350.
15 Mrosewski I，Mantel V，Urbank M，et al. Menaquinone-7 and its therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus based on a Zucker diabetic fatty rat model［J］. Heliyon，2024，10（23）：e40826.
16 Rønn SH，Harsløf T，Pedersen SB，et al. Vitamin K2（menaquinone-7） increases plasma adiponectin but does not affect insulin sensitivity in postmenopausal women：a randomized controlled trial［J］. Eur J Clin Nutr，2021，75（11）：1661-1667.
17 Su XN，Zhou J，Wang WC，et al. VK2 regulates slow-twitch muscle fibers expression and mitochondrial function via SIRT1/SIRT3 signaling［J］. Nutrition，2022，93：111412.
18 Su XN，Wang WC，Fang CW，et al. Vitamin K2 alleviates insulin resistance in skeletal muscle by improving mitochondrial function Via SIRT1 signaling［J］. Antioxid Redox Signal，2021，34（2）：99-117.
19 Entezari M，Hashemi D，Taheriazam A，et al. AMPK signaling in diabetes mellitus，insulin resistance and diabetic complications：a pre-clinical and clinical investigation［J］. Biomed Pharmacother，2022，146：112563.
20 Yang XP，Liu QH，Li YP，et al. The diabetes medication canagliflozin promotes mitochondrial remodelling of adipocyte via the AMPK-Sirt1-Pgc-1α signalling pathway［J］. Adipocyte，2020，9（1）：484-494.
21 Price NL，Gomes AP，Ling AJY，et al. SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function［J］. Cell Metab，2012，15（5）：675-690.
22 Park SJ，Ahmad F，Philp A，et al. Resveratrol ameliorates aging-related metabolic phenotypes by inhibiting cAMP phosphodiesterases［J］. Cell，2012，148（3）：421-433.
23 Boden G，Cheung P，Stein TP，et al. FFA cause hepatic insulin resistance by inhibiting insulin suppression of glycogenolysis［J］. Am J Physiol Endocrinol Metab，2002，283（1）：E12-E19.

（责任编辑：迟素敏，孙菲）