

综 述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002663

胎球蛋白 B 对糖脂代谢影响的研究进展

张 瑞, 刘东方

(重庆医科大学附属第二医院内分泌代谢科, 重庆 400010)

【摘 要】胎球蛋白 B 作为半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 在人类代谢疾病、炎症、肿瘤、生殖方面都扮演重要角色。糖脂代谢的紊乱与人体糖尿病、非酒精性脂肪肝等代谢疾病都密切相关。近年有大量关于胎球蛋白 B 与糖脂代谢的研究。本文旨在对目前的研究进展作一综述, 以便更好地理解胎球蛋白 B 在糖脂代谢中的角色, 为代谢疾病的预防、诊断及治疗提供一定思路。

【关键词】胎球蛋白 B; 糖脂代谢; 代谢综合征; 胰岛素抵抗

【中图分类号】R589

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-03-14

Research progress on the effect of fetuin B on glucolipid metabolism

Zhang Rui, Liu Dongfang

(Department of Endocrinology and Metabolism, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Fetuin B, as a member of the cysteine protease inhibitors, was found to be a critical role in human metabolic disorders, inflammation, tumor and fertilization. The dysregulated of glucolipid metabolism is essentially associated with diabetes, non-alcoholic fatty liver disease and other metabolic disorders. Recent studies have shown that a relationship between fetuin B and glucolipid metabolism, the aim of this review is to summarize the development of the studies, better elucidate the physiological role of fetuin B, as well as provide the new conceptions on prevention, diagnosis, and therapy of metabolic disorders.

【Key words】fetuin B; glucolipid metabolism; metabolic syndrome; insulin resistance

随着生活方式的改变, 糖脂代谢紊乱极为常见, 代谢性疾病如肥胖、2 型糖尿病及非酒精性脂肪肝在全世界都有越来越高的发病率。其不仅带来社会经济问题, 也增加了国家卫生系统负担^[1]。国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)预计, 到 2030 年将会有超过 5.5 亿的糖尿病患者(主要以 2 型糖尿病为主)^[2]。2 型糖尿病是一种慢性代谢性疾病, 与胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞的破坏相关。其常常同时合并肥胖及非酒精性脂肪肝。非酒精性脂肪肝是一种无过量饮酒史, 以肝细胞脂肪变性和脂质贮积为特征的临床病理综合征。在发展中国家, 非酒精性脂肪肝的发病率在成人中超过 30%^[3]。通过大量的研究发现, 肝细胞分泌的酸性糖蛋白——胎球蛋白 A (fetuinA) 在以上代谢疾病的发生发展中起着重要作用。同一蛋白质家族来源的胎球蛋白 B (fetuin B)

发现时间因晚于胎球蛋白 A, 于近几年开始才在对糖脂代谢方面的作用上受到研究者们越来越多的关注。故此篇综述的主要目的在于总结目前国内外学者对于胎球蛋白 B 在糖脂代谢方面作用的新发现及对于糖尿病、非酒精性脂肪肝等代谢疾病上的临床意义。

1 胎球蛋白的认识

胎球蛋白属于半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族成员, 其成员包括胎球蛋白 A 及胎球蛋白 B。胎球蛋白 A 由 Lebreton JP 等^[4]于 1944 年从人血清中分离得到。其在人体的类似物为 $\alpha 2$ -Hermans-Schmid 糖蛋白, 简称 AHSG。胎球蛋白 B 则于 2000 年才在人体肝脏、胎盘、睾丸等组织中发现有表达, 其与胎球蛋白 A 具有 22% 的同源性, 两者均主要由肝脏合成分泌入血。此外, 两者的基因均位于鼠 16 号染色体, 人 3 号染色体, 位置相邻, 该基因位点也是糖尿病等代谢综合征的遗传易感基因位点^[5-8]。1999 年研究者们通过敲除小鼠的胎球蛋白 A 的靶向基因, 明确了胎球蛋白 A 的部分生理作用, 胎球蛋白 A 除具有抗炎症、抑制肿瘤生长及血管生成, 可调节机体钙化的作用外, 还是胰岛素受体的天然抑制因子^[9-10]。而胎球蛋白 B 的生理作用与胎球蛋白 A 有交叉但并不完全相

作者简介:张 瑞, Email: 634777395@qq.com,

研究方向: 内分泌代谢性疾病的临床及基础研究。

通信作者:刘东方, Email: 542451453@qq.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号: 81370467); 重庆市卫生健康委资助项目(编号: 2016ZDXM011); 重庆市科委民生资助项目(编号: cstc2017shmsA130069)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20201014.1240.010.html>
(2020-10-14)

同,如在女性生殖方面,胎球蛋白 B 还可抑制皮质颗粒蛋白酶对透明带糖蛋白的水解,从而保证卵母细胞的可受精状态^[11-12]。但在人体糖脂代谢方面,其是否与胎球蛋白 A 具有相同角色仍处于争议中。

2 胎球蛋白 B 与糖代谢

人体内存在精细的调节血糖来源和去路动态平衡的机制,当机体血糖升高时,会通过神经系统、内分泌系统的调节,促进组织对血糖的摄取与利用、减少组织内糖原的分解及抑制非糖物质的糖异生过程。胰岛素由胰岛 β 细胞产生,是体内唯一的降血糖激素,对糖代谢的调控非常重要。胰岛 β 细胞会在血糖升高时增加对胰岛素的释放,从而维持血糖稳定。而胰岛素这种降糖的作用主要表现在促进肝脏对糖原的合成,以及增加脂肪组织与肌肉组织通过葡萄糖转运体 4 (glucose transporters 4, GLUT4) 对葡萄糖的吸收^[13]。当机体对胰岛素的反应性与敏感性降低、代偿性导致胰岛素分泌增高时则呈现为胰岛素抵抗的状态。而胰岛素抵抗的出现常会导致糖代谢紊乱,加速糖尿病的发生。

在研究胎球蛋白 B 与糖代谢的关系之前,已有大量试验进行了对胎球蛋白 A 与糖代谢之间关系的探讨。研究发现胎球蛋白 A 是肝细胞分泌的一种糖蛋白,与胰岛素抵抗病理相关。在胰岛素发挥作用的过程中,肌肉细胞及脂肪细胞胰岛素受体的酪氨酸磷酸化/去磷酸化循环会激活胰岛素信号通路,胰岛素信号通路刺激葡萄糖转运蛋白的转运,从而促进细胞对葡萄糖的摄取^[14]。而胎球蛋白 A 会通过与其胰岛素受体的 β 亚基结合,抑制胰岛素受体自身发生磷酸化,以及胰岛素受体的酪氨酸激酶活性,从而抑制胰岛素信号通路,导致胰岛素抵抗发生^[15]。因此有研究者猜想,胎球蛋白 B 是否与胎球蛋白 A 具有相同效应,从而影响糖代谢的调节。Meex RC 等^[16]在实验中发现,在人群中胎球蛋白 B 与空腹胰岛素水平及胰岛素抵抗指数呈正向相关。在体外试验中,胎球蛋白 B 不仅会降低胰岛素刺激下的肌细胞时间及浓度依赖性的葡萄糖摄取功能,还会通过影响胰岛素对糖异生基因 G6pc (编码葡萄糖-6-磷酸酶) 和 Pck1 (编码丙酮酸羧激酶) 的抑制能力,以及减少胰岛素诱导的蛋白激酶磷酸化,破坏原代肝细胞内胰岛素作用。但在这一过程中,它并不像胎球蛋白 A 会激活 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 引发促炎信号。此外,在小鼠的糖耐量试验中,通过向小鼠的腹腔中注射重组胎球蛋白 B,观察到胎球蛋白 B 会导致小鼠的糖耐量异常,但实验组与对照组间胰岛素水平无差异,且胎球蛋白 B 的负荷并不会影响肝细胞与肌肉细胞内胰岛素及腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 的信号通路。在接下来的高胰岛素正常葡萄糖钳夹试验中,研究者们证实了胎球蛋白 B 对肝脏及外周组织的胰岛素敏感性并无影响,但在试验过程中也发现,予以胎球蛋白 B 负荷的小鼠其血乳酸水平有所下降^[16]。这种血乳酸水平的降低意味着机体内葡萄糖摄取及分解的作用减弱,在无胰岛素敏感性改变的前提下,

则与葡萄糖效应的抑制密切相关。这种葡萄糖效应指的是一种独立于胰岛素的降糖作用。它主要通过抑制糖原磷酸化酶的活性,控制肝糖原的分解,减少内源性葡萄糖的产生。当血浆葡萄糖浓度升高 1 倍时,葡萄糖效应可抑制约 50% 的内源性葡萄糖生成,与机体胰岛素水平升高为基础值 4 倍时所产生的效应相当,在肥胖且合并胰岛素抵抗的患者中,这种作用可达 80%^[17-18]。因此 Meex RC 等^[16]认为,胎球蛋白 B 与胎球蛋白 A 对血糖影响的途径是不同的,其对血糖代谢的影响与降低了机体独立于胰岛素的葡萄糖效应相关。但在最新的一项试验中,研究者们建立 2 型糖尿病小鼠模型,以探讨胎球蛋白 B 是否会通过抑制胰岛素信号转导加重心肌缺血再灌注损伤。在试验过程中,研究者在敲低小鼠胎球蛋白 B 基因后观察到,小鼠心脏胎球蛋白 B 水平的降低会改善心肌组织胰岛素的信号转导,包括胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1)、丝氨酸位点磷酸化的增强,以及膜表面 GLUT4 数量的增加。反之,当心脏胎球蛋白 B 水平增高时,则会破坏胰岛素的信号转导。之后利用免疫沉淀法发现,在正常小鼠心肌组织中存在胎球蛋白 B 与胰岛素受体 β 亚基的内源性反应,且在 2 型糖尿病小鼠心肌组织中这种反应得到增强^[19]。以上 2 项试验结果的差异可能在于进行试验的小鼠模型不同,前者选取的是正常小鼠,而后者为已诱导形成的 2 型糖尿病小鼠。

在基于人群的临床试验中发现,2 型糖尿病患者的胎球蛋白 B 水平明显升高^[20]。国内 Qu H 等^[21]通过比较我国新诊断 2 型糖尿病患者、糖尿病前期患者及健康对照人群血液中胎球蛋白 B 的水平,进一步证实与糖尿病前期患者及健康对照人群相比,新诊断糖尿病患者的胎球蛋白 B 水平明显升高,且血液中胎球蛋白 B 浓度与胰岛素抵抗指数呈正相关,以及与胰岛细胞 β 功能尤其是血糖刺激下第一时相胰岛素的分泌呈明确的负性相关。但 Adamska A 等^[22]在针对多囊卵巢综合征女性群体的初步研究中发现,在患有多囊卵巢综合征的患者中血清胎球蛋白 B 水平不仅与基线血清胰岛素水平、胰岛素抵抗指数呈正相关,还与胰岛素功能指数呈正性关系。推测这一相反结果与试验纳入人群胰岛功能受损的程度不同有关。在妊娠糖尿病方面,Kralisch S 等^[23]通过纳入 74 名妊娠期糖尿病患者及 74 名孕期相匹配的健康女性作为对照,采集血液学标本进行研究,发现妊娠期糖尿病女性的胎球蛋白 B 水平较健康孕期女性升高,且血糖值及胰岛素抵抗指数可作为血液中胎球蛋白 B 水平的正性独立预测指标。值得注意的是该研究还包括一个对于患者产后 4 年多的指标随访,进一步发现无论是妊娠期糖尿病女性还是健康妊娠女性,其胎球蛋白 B 的水平在产后都会明显下降,其部分原因在于除肝脏组织外,胎盘组织也会产生胎球蛋白 B,但与对照组相比,具有妊娠期糖尿病史的女性产后胎球蛋白 B 的水平仍较健康妊娠女性高。

胎球蛋白 B 作为肝脏脂肪变性时所分泌的肝脏因子,具有诱发葡萄糖代谢紊乱的作用。但目前针对胎球蛋白 B 水平在糖尿病患者中上调的病理生理学意义及其在糖代谢中发

挥作用的机制及涉及的信号通路并不清楚,人体内是否存在与胎球蛋白 B 结合的受体,胎球蛋白 B 的作用是否与炎症相关,并是否可能由此对胰岛 β 细胞产生损害作用,以及其与胰岛素抵抗发生的因果关系,还需进一步探讨。

3 胎球蛋白 B 与脂代谢

脂代谢紊乱常常与糖代谢紊乱相联系,因而非酒精性脂肪肝与 2 型糖尿病同样联系紧密,脂肪肝人群与普通人群相比其发生糖尿病的风险增加 5~9 倍^[24]。而超过 2/3 的糖尿病患者也常合并脂肪肝^[25]。目前非酒精性脂肪肝的发生机制未完全明确。但糖尿病及非酒精性脂肪肝的发生发展都存在共同的病理现象,即胰岛素抵抗,也存在共同的肝脏因子水平升高,即胎球蛋白 B,且这两者之间存在一定联系。如 Li Z 等^[20]通过一项横断面研究得出,非酒精性脂肪肝的发生会引起胎球蛋白 B 水平的升高,从而导致空腹胰岛素水平增高,最终诱导胰岛素抵抗及糖尿病发生。除此外,目前争论较多的是非酒精性脂肪肝与胰岛素抵抗之间的因果关系,一方面研究者发现肝脏中甘油三酯的蓄积是一个有效的破坏胰岛素信号的标志,由游离脂肪酸衍生出的脂质及相应因子可以抑制胰岛素受体底物-1 的酪氨酸磷酸化和下游信号传导^[26]。但另一方面也有证据说明,胰岛素抵抗对非酒精性脂肪肝的发生同样起着重要作用^[27]。如 Day CP 和 James OF^[28]提出的二次打击学说,提出第一次打击是继发于全身胰岛素抵抗的肝脂肪变性,第二次打击即是由肝细胞内过量的甘油三酯积聚相关的氧化应激引起的。

在 Meex RC 等^[16]的研究中,证实了在肝细胞脂肪变性的情况下会分泌更多的胎球蛋白 B。在人群试验中也发现,具有高水平胎球蛋白 B 的人群有更高的非酒精性脂肪肝发病率,及肝内甘油三酯含量^[29]。EI-Ashmawy HM 等^[30]在研究中选取了 270 名患有 2 型糖尿病患者,并根据其超声下非酒精性脂肪肝的严重程度分为 0~3 级,通过对比各级患者胎球蛋白 B 的水平,得出严重程度在 2~3 级的脂肪肝患者与正常患者相比,胎球蛋白 B 有明显升高。并且胎球蛋白 B 水平仅与甘油三酯水平呈正性关系。在多囊卵巢综合征患者中,通过试验发现血清胎球蛋白 B 的水平与脂肪肝指数、脂肪蓄积指数以及内脏脂肪指数都具有相关性,并可能在早期预测 PCOS 女性发生非酒精性脂肪肝的风险^[21]。Peter A 等^[31]发现当人体肝脏内甘油三酯聚集时,胎球蛋白 A 及胎球蛋白 B 的 mRNA 表达水平会上调。但这 2 种胎球蛋白的 mRNA 表达却无多少相关性。

除此外,有研究者将小鼠随机分为正常饮食组及高脂饮食组,经过 8 周喂养,再根据小鼠体质量增加情况,将高脂饮食组分为易肥胖组及肥胖抵抗组,于各双数周分别抽取小鼠血样进行检测。结果显示在整个喂养周期中,胎球蛋白 B 在肥胖抵抗组的水平始终高于易肥胖组。为进一步探讨胎球蛋白 B 对脂代谢的生理意义,研究者敲低了人肝脏细胞系 FETUB 基因,利用实时荧光定量 PCR 技术检测脂肪酸代谢酶类基因

表达的变化水平,发现编码脂肪酸合成酶的基因转录水平增加,而编码脂肪酸分解酶的基因转录水平降低。且利用油红染色和甘油三酯含量检测技术,在敲低的肝细胞中进一步证实了细胞内脂滴的形成和甘油三酯含量均较对照组有明显增加^[32]。除此外,还有发现法尼醇受体 (farnesoid X receptor, FXR) 的激活会导致编码胎球蛋白 B 的基因表达上调。法尼醇受体是一种配体激活物的转录因子,能调节胆汁酸、脂质及葡萄糖的代谢,影响肝脏甘油三酯的积聚和肝脏脂肪变性^[33-34]。研究者在予以人类原代肝细胞法尼醇受体激动剂后,包括天然的鹅去氧胆酸 (CDCA) 及人工合成的 GW4064,检测到细胞内胎球蛋白 B 的 mRNA 水平明显升高。且进一步发现功能性法尼醇受体的应答元件位于人类胎球蛋白 B 的 P2 启动子^[35]。

可以说胎球蛋白 B 与非酒精性脂肪肝密切相关,且与肝内甘油三酯水平呈正性关系。但胎球蛋白 B 在脂代谢中的作用机制现无明确答案,推测肝脏脂质代谢紊乱会引起胎球蛋白 B 的分泌增加,此时胎球蛋白 B 可能作为一种保护因素,同法尼醇受体一样,抑制脂肪酸的合成,降低甘油三酯的积聚,协同调节脂代谢的紊乱。但长期的胎球蛋白 B 水平升高也许会导致胰岛素抵抗,对糖脂代谢产生不利影响。

4 总 结

综上所述,胎球蛋白 B 在糖脂代谢中占据重要角色。虽然目前并未明确胎球蛋白 B 对糖脂代谢进行调节的具体作用机制,也未发现胎球蛋白 B 在人体内是否存在其他受体或与其与代谢相关信号通路的直接关系。但目前所知的是肝脂肪变性会刺激胎球蛋白 B 的分泌,导致其水平升高,进一步对胰岛素抵抗产生影响,从而可能诱发糖尿病发生。除通过胰岛素抵抗将糖脂代谢联系起来以外,胎球蛋白 B 还可能通过抑制机体独立于胰岛素的葡萄糖效应,对血糖调节产生影响,以及通过改变脂肪酸合成酶或分解酶的活性,调节脂代谢紊乱。因此,胎球蛋白 B 作为糖脂代谢调控的一员,还有许多需要探讨的地方。通过对其作用机制、信号通路的研究,也许能为代谢综合征的诊治提供新思路。

参 考 文 献

- [1] Rabi DM, Edwards AL, Southern DA, et al. Association of socio-economic status with diabetes prevalence and utilization of diabetes care services[J]. BMC Health Serv Res, 2006, 6: 124.
- [2] Whiting DR, Guariguata L, Weil C, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 94(3): 311-321.
- [3] Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study[J]. Gastroenterology, 2011, 140(1): 124-131.

- [4] Lebreton JP, Joisel F, Raoult JP, et al. Serum concentration of human alpha 2 HS glycoprotein during the inflammatory process; evidence that alpha 2 HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant[J]. *J Clin Invest*, 1979, 64(4): 1118–1129.
- [5] Olivier E, Soury E, Ruminy P, et al. Fetuin-B, a second member of the fetuin family in mammals[J]. *Biochem J*, 2000, 350 Pt 2: 589–597.
- [6] Haasemann M, Nawratil P, Muller-Esterl W. Rat tyrosine kinase inhibitor shows sequence similarity to human alpha 2-HS glycoprotein and bovine fetuin[J]. *Biochem J*, 1991, 274(Pt 3): 899–902.
- [7] Momin AA, Bankar MP, Bhoite GM. Association of single nucleotide polymorphisms of adiponectin gene with type 2 diabetes mellitus, and their influence on cardiovascular risk markers[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2016, 32(1): 53–60.
- [8] Hsu SJ, Nagase H, Balmain A. Identification of fetuin-B as a member of a cystatin-like gene family on mouse chromosome 16 with tumor suppressor activity[J]. *Genome*, 2004, 47(5): 931–946.
- [9] Jahnen-Dechent W, Schinck T, Trindl A, et al. Cloning and targeted deletion of the mouse fetuin gene[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(50): 31496–31503.
- [10] Lee C, Erik BR, Christian S, et al. Type 3 cystatins; fetuins, kininogen and histidine-rich glycoprotein[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2009, 14: 2911–2922.
- [11] Denecke B, Graber S, Schafer C, et al. Tissue distribution and activity testing suggest a similar but not identical function of fetuin-B and fetuin-A[J]. *Biochem J*, 2003, 376(Pt 1): 135–145.
- [12] Cuppari A, Korschgen H, Fahrenkamp D, et al. Structure of mammalian plasma fetuin-B and its mechanism of selective metalloproteinase inhibition[J]. *IUCrJ*, 2019, 6(Pt 2): 317–330.
- [13] Wilcox G. Insulin and insulin resistance[J]. *Clin Biochem Rev*, 2005, 26(2): 19–39.
- [14] Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action; molecular targets of insulin resistance[J]. *J Clin Invest*, 2000, 106(2): 165–169.
- [15] Mathews ST, Chellam N, Srinivas PR, et al. Alpha2-HSG, a specific inhibitor of insulin receptor autophosphorylation, interacts with the insulin receptor[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2000, 164(1–2): 87–98.
- [16] Meex RC, Hoy AJ, Morris A, et al. Fetuin B is a secreted hepatocyte factor linking steatosis to impaired glucose metabolism[J]. *Cell Metab*, 2015, 22(6): 1078–1089.
- [17] Tonelli J, Kishore P, Lee DE, et al. The regulation of glucose effectiveness; how glucose modulates its own production[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2005, 8(4): 450–456.
- [18] Best JD, Kahn SE, Ader M, et al. Role of glucose effectiveness in the determination of glucose tolerance[J]. *Diabetes Care*, 1996, 19(9): 1018–1030.
- [19] Xing W, Tan Y, Li K, et al. Upregulated hepatokine fetuin B aggravates myocardial ischemia/reperfusion injury through inhibiting insulin signaling in diabetic mice[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020[Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2020.03.002.
- [20] Li Z, Lin M, Liu C, et al. Fetuin-B links nonalcoholic fatty liver disease to type 2 diabetes via inducing insulin resistance; association and path analyses[J]. *Cytokine*, 2018, 108: 145–150.
- [21] Qu H, Qiu Y, Wang Y, et al. Plasma fetuin-B concentrations are associated with insulin resistance and first-phase glucose-stimulated insulin secretion in individuals with different degrees of glucose tolerance[J]. *Diabetes Metab*, 2018, 44(6): 488–492.
- [22] Adamska A, Polak AM, Krentowska A, et al. Increased serum fetuin-B concentration is associated with HOMA- β and indices of liver steatosis in women with polycystic ovary syndrome; a pilot study[J]. *Endocr Connect*, 2019, 8(8): 1159–1167.
- [23] Kralisch S, Hoffmann A, Lossner U, et al. Regulation of the novel adipokines/hepatokines fetuin A and fetuin B in gestational diabetes mellitus[J]. *Metabolism*, 2017, 68: 88–94.
- [24] Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10(6): 330–344.
- [25] Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(8): 2119–2121.
- [26] Nagle CA, Klett EL, Coleman RA. Hepatic triacylglycerol accumulation and insulin resistance[J]. *J Lipid Res*, 2009, 50 S: 74–79.
- [27] Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance; a metabolic pathway to chronic liver disease[J]. *Hepatology*, 2005, 42(5): 987–1000.
- [28] Day CP, James OF. Steatohepatitis; a tale of two “hits”?[J]. *Gastroenterology*, 1998, 114(4): 842–845.
- [29] Dongmei W, Yijie L, Suhuan L, et al. Serum fetuin-B is positively associated with intrahepatic triglyceride content and increases the risk of insulin resistance in obese Chinese adults; a cross-sectional study[J]. *J Diabetes*, 2018, 10(7): 581–588.
- [30] El-Ashmawy HM, Ahmed AM. Serum fetuin-B level is an independent marker for nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 31(7): 859–864.
- [31] Peter A, Kovarova M, Staiger H, et al. The hepatokines fetuin-A and fetuin-B are upregulated in the state of hepatic steatosis and may differently impact on glucose homeostasis in humans[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2018, 314(3): E266–273.
- [32] Choi JW, Liu H, Mukherjee R, et al. Downregulation of fetuin-B and zinc-alpha2-glycoprotein is linked to impaired fatty acid metabolism in liver cells[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2012, 30(2): 295–306.
- [33] Aguilar-Olivos NE, Carrillo-Cordova D, Oria-Hernandez J, et al. The nuclear receptor FXR, but not LXR, up-regulates bile acid transporter expression in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Ann Hepatol*, 2015, 14(4): 487–493.
- [34] Bjursell M, Wedin M, Admyre T, et al. Ageing Fxr deficient mice develop increased energy expenditure, improved glucose control and liver damage resembling NASH[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64721.
- [35] Takeshi M, Robert W, Sandrine C, et al. The farnesoid X receptor induces fetuin-B gene expression in human hepatocytes[J]. *Biochem J*, 2007, 407(3): 461–469.

(责任编辑:唐秋姗)