

百家争鸣

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.000715

锌 $\alpha 2$ 糖蛋白与胰岛素抵抗相关疾病关系的研究进展尹经霞¹, 廖涌², 李伶¹, 杨刚毅³

(1. 重庆医科大学检验医学院临床生化教研室、教育部临床检验诊断学重点实验室, 重庆 400016;

2. 武警重庆总队医院内分泌科, 重庆 400061; 3. 重庆医科大学附属第二医院内分泌科, 重庆 400010)

【摘要】随着现代生活方式及饮食习惯的改变, 疾病谱的重心逐渐转变为慢性非感染性疾病。心血管疾病、糖脂代谢紊乱、肥胖、代谢综合征、多囊卵巢综合征等疾病均与胰岛素抵抗有关。胰岛素抵抗是慢性非感染性疾病的重要组成部分, 患病人群众多, 严重影响其生活质量。锌 $\alpha 2$ 糖蛋白(Zinc- $\alpha 2$ -Glycoprotein, ZAG)是新近发现的一种具有调节体质量和改善胰岛素敏感性的脂肪因子, 因其与胰岛素抵抗相关疾病关系密切逐渐受到人们的重视。近年来大量临床实验研究 ZAG 与胰岛素抵抗的关系, 本文拟这些研究进展做一综述。

【关键词】锌 $\alpha 2$ 糖蛋白; 胰岛素抵抗; 高血压; 糖尿病; 肥胖

【中图分类号】R587.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2015-04-11

Relationship between zinc- $\alpha 2$ -glycoprotein and insulin resistance-related diseasesYin Jingxia¹, Liao Yong², Li Ling¹, Yang Gangyi³

(1. Teaching and Research Section of Clinical Biochemistry, Key Laboratory of Clinical Laboratory Diagnostics

Founded by Ministry of Education, Chongqing Medical University; 2. Department of Endocrinology,

Armed Police Hospital of Chongqing; 3. Department of Endocrinology,

the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】With the development of modern lifestyle and alteration of eating habits, the core of disease spectrum has gradually turned into chronic non-infectious diseases. Cardiovascular disease, lipid metabolism disorders, obesity, metabolic syndrome, polycystic ovary syndrome are associated with insulin resistance in recent studies. Insulin resistance is an important part of chronic non-infectious diseases, which will seriously influence the quality of life. Zinc- $\alpha 2$ -glycoprotein(ZAG) is a newly discovered adipocytokine. Because of its important role of weight controlling and insulin sensitivity improving, lots of clinical studies have been performed to prove the association between ZAG and insulin resistance diseases in recent years.

【Key words】Zinc- $\alpha 2$ -glycoprotein; insulin resistance; hypertension; diabetes; obesity

随着疾病谱的改变, 超重、肥胖以及胰岛素抵抗相关疾病逐渐进入人们视野, 给临床医学诊断、治疗带来极大困扰。人们开始寻找调节体质量平衡及胰岛素抵抗的因素, 希望能找到改善和控制肥胖、胰岛素抵抗相关疾病的方法。随着研究的深入, 人们逐渐认识到脂肪因子网络在体质量平衡及胰岛素抵抗发生的调控中扮演着重要角色。脂联素、瘦素、抵抗

素等脂肪因子曾一度成为人们的希望, 但在调控体质量平衡及改善胰岛素抵抗的研究中并没有突破性进展。关于肿瘤患者的研究中人们发现, 锌 $\alpha 2$ 糖蛋白(Zinc- $\alpha 2$ -Glycoprotein, ZAG)在肿瘤的体质量下降及恶病质发生中具有重要作用。ZAG被认为是一种肿瘤的循环标志物, 肿瘤患者血浆 ZAG 水平异常增高, 它能增强脂解作用导致体质量下降和恶病质。近年来研究表明 ZAG 与体质量平衡的控制中作用突出, 是一种与代谢密切相关的脂肪因子。ZAG 在胰岛素抵抗相关疾病关系密切, 越来越多的研究开始关注其与肥胖、胰岛素抵抗相关疾病的关系, 以期能找到改善和控制肥胖、胰岛素抵抗伴发疾病的新希望。现就其研究现状做一简要综述。

作者简介:尹经霞, Email: yinjingxia01@sina.com,

研究方向: 内分泌与代谢病。

通信作者:李伶, Email: lingli31@hotmail.com.cn。

基金项目:教育部博士点基金资助项目(编号: 20105503110002、20125503110003)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150709.2122.024.html>
(2015-07-09)

1 ZAG 的分布及分泌调节

ZAG 是 1961 年从人类血清中提纯获得的一种可溶性糖蛋白^[1-2], 分子量约 41~43 kD, 是一种能促进脂肪分解的脂解因子, 在许多肿瘤组织特别是恶病质状态中高表达^[3-4]。应用免疫组织化学的方法发现 ZAG 主要在一些具有分泌功能的上皮细胞胞质中表达, 常见的有肝脏、胃肠道以及汗腺、唾液腺、乳腺、前列腺和支气管等组织的上皮细胞, 并分泌进入多种体液中^[5]。循环血中的 ZAG 主要由肝脏分泌产生, 脂肪细胞也能合成 ZAG^[6]。研究认为成熟的白色脂肪组织和棕色脂肪组织能够产生和分泌 ZAG, 主要通过自分泌的方式促进局部脂肪组织脂解作用, 减少恶病质患者的脂肪含量^[3]。Yeung 等^[7]发现中国南方人群中男性 ZAG 水平较女性高。但 Zhu 等^[8]的研究发现 ZAG 在不同性别人群间无差异。Yang 等^[9]的一项以正常糖耐量(normal glucose tolerance, NGT)、糖耐量受损(impaired glucose tolerance, IGT)、2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)为研究对象的横断面研究中发现男性患者循环血中 ZAG 水平较女性低。这些结论的差异可能与研究样本的大小及研究人群的差异有关, 需要更大样本的人群调查来明确循环血中 ZAG 浓度是否与性别有关。ZAG 表达的调控受肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferators-activated receptor- γ , PPAR- γ)核受体的调节, 白细胞趋化因子及 TNF- α 能够抑制人类脂肪组织中 ZAG 的表达和分泌^[10]。ZAG 促进脂解作用是通过肾上腺素 $\beta 3$ 受体激活实现的^[10]。Leal 等^[11]发现血浆 ZAG 水平在长期血液透析患者当中增加了近 2 倍, 提示肾脏的排泄功能在维持 ZAG 浓度方面可能也具有重要作用。

2 ZAG 的结构与功能

ZAG 在多种生物学过程中均能发挥作用, 是组织相容性复合物 I 型家族中的一员。但它的功能目前尚未完全清楚。ZAG 包含了 276 个氨基酸残基, 其一级结构与 MHC-I 的 α 链序列高度同源, 属于免疫球蛋白基因超家族的一员。利用计算机将 ZAG 的氨基酸序列与现有的蛋白质序列库对比分析发现, ZAG 可能是一种经过裁剪修饰的可分泌型主要组织相容性复合分子, 能在免疫应答中起反应^[4]。但 ZAG 基因敲除的小鼠没有确切的免疫功能缺陷发生, 提示 ZAG 可能不参与免疫防御反应^[12]。虽然 ZAG 含有 CD1 分子和 Fc 片段, 但目前没有证据提示 T 细胞的抗原提呈功能需要与 ZAG 结合才能实现或者受到 ZAG 的制约, ZAG 的生理学功能已经偏离经典的 MHC 类分子的功能^[13]。

ZAG 分子含有 3 个结构域($\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$), 其中 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 形成的抗原结合槽能与脂肪酸等配体结合从而发挥脂肪动员

作用^[14]。ZAG 分子中靠近 $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 螺旋槽有一个强大的锌结合域, ZAG 结合锌的能力强弱对其结合脂肪酸、肾上腺素等配体有重要影响^[15]。该螺旋槽中一些氨基酸突变将限制 ZAG 与配体的结合能力, 从而影响 ZAG 对脂肪动员的调节。

ZAG 与脂解作用增强有关。白色脂肪组织除具有储能功能外, 它也是一个内分泌器官, 其分泌的脂肪因子包括瘦素、脂联素、抵抗素、载脂蛋白 E、TNF- α 以及白介素-6 等^[16]。这些细胞因子可通过复杂的调节网络以自分泌或者旁分泌等作用方式调节局部脂肪组织的新陈代谢, 或者通过内分泌方式调节远隔部位组织器官的能量代谢平衡及其他生理过程。Chen 等^[3]在转染了肿瘤的大鼠白色脂肪细胞及 3T3-L1 细胞中检测到 ZAG 基因表达增加, 可能与肿瘤恶病质发病机理有关。肥胖大鼠在进行有氧运动时脂肪组织中 ZAG mRNA 表达上调^[17], 经过运动干预 6 周后肥胖大鼠较对照组内脏脂肪含量显著下降^[18], 且肥胖大鼠胰岛素抵抗指标空腹血糖、空腹胰岛素、三酰甘油等水平显著降低, ZAG mRNA 含量与空腹血糖、空腹胰岛素呈负相关^[18], 提示 ZAG 含量的增加能提高胰岛素敏感性。Selva 等^[19]在 20 个接受减肥手术的肥胖受试者为研究对象的临床研究中发现, 其皮下脂肪组织、内脏脂肪组织及肝脏组织中 ZAG mRNA 表达水平及 ZAG 的蛋白表达水平均较非肥胖者下降, 提示肥胖可能与 ZAG 表达减少导致的脂肪代谢活动减弱有关。

ZAG 在评价肿瘤患者代谢状态及肿瘤的生物行为方面也有作用。研究表明 ZAG 在肝癌中的表达更具有临床诊断意义, 评价肝癌患者脂代谢状态方面比血脂水平更灵敏^[20]。恶病质的肿瘤患者血浆 ZAG 水平是健康人群的 20 倍^[21]。Hale 等^[22]研究发现, 前列腺癌患者中 ZAG 低表达多提示肿瘤分化不良, 并且 ZAG 低表达的患者表现出较强的癌症转移潜能^[22], 因此推测 ZAG 具有抑制肿瘤增殖的能力。ZAG 可能具有抑癌作用, 其具体机制未明^[23]。

3 ZAG 与胰岛素抵抗相关疾病的研究

3.1 ZAG 与心血管疾病

心血管疾病与胰岛素抵抗的关系密切。高胰岛素血症伴胰岛素抵抗可能是高血糖、高血压、高血脂、肥胖以及冠状动脉粥样硬化性心脏病发生发展的共同病理生理基础。研究表明, 高胰岛素血症者发生肥胖、糖脂代谢紊乱的风险明显增加^[17]。高血压是代谢综合症的一部分, 脂联素、瘦素、抵抗素以及血管收缩因子和血管舒张因子均与其发生发展有关。高血压伴有糖耐量异常或糖尿病的患者, 胰岛素抵抗较明显。Zhang 等^[24]的研究表明, 胰岛素抵抗同样存在于糖耐量正常的高血压患者当中。

血浆 ZAG 水平在血压增高人群中的变化存在争议。Zhu 等^[8]的研究发现, 高血压患者血清 ZAG 的浓度中位数较对照者降低 21.6%, 且与肥胖相关的指标腰臀比呈正相关。然

而 Stepan 等^[25]发现,在以血压增高、蛋白尿、内皮功能障碍为特征的先兆子痫的母亲体内发现血浆 ZAG 水平增加。对于这一相反的研究结论,可能的解释为先兆子痫与胰岛素抵抗相关的原发性高血压发病机制存在差异,尚需进一步研究以明确 ZAG 与血压改变之间的关系。此外, Tedeschi 等^[26]报道,在心功能不全的患者中 ZAG 水平增高,可能与心衰病人脂解作用增强有关。

3.2 ZAG 与糖脂代谢紊乱

目前普遍认为胰岛素抵抗及持续的慢性炎症是糖脂代谢紊乱发病的基础,可导致肥胖、高血压、冠心病、脑卒中等心脑血管并发症的发生率增加。较多的实验研究支持 ZAG 水平下降与胰岛素抵抗呈正相关。

ZAG 可通过激活细胞膜上的 $\beta 3$ 肾上腺素受体促进脂解作用^[10,27]。动物实验表明注射 ZAG 的小鼠体内血清三酰甘油的水平升高^[28]。Yang 等^[9]对不同糖耐量及糖尿病病人做横断面研究,并没有发现 ZAG 较高的受试者三酰甘油水平更高。在比较不同糖耐量及糖尿病人群循环血 ZAG 水平时,发现糖耐量受损组、T2DM 组的循环血中 ZAG 浓度较正常糖耐量 (normal glucose tolerance, NGT) 组明显降低。T2DM 患者的脂肪组织中 ZAG mRNA 的表达和蛋白水平均明显低于正常对照,且肌肉组织中 ZAG 蛋白水平较脂肪组织低。

然而,解婧等^[29]发现,T2DM 患者空腹血清 ZAG 水平明显升高,她们认为胰岛素抵抗、高瘦素血症、瘦素抵抗及肥胖等原因可能导致了类似高胰岛素血症的高 ZAG 血症或 ZAG 抵抗^[34]。Naf 等^[30]在妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 患者的研究中发现,母亲体内的空腹血糖、空腹胰岛素以及胰岛素抵抗指数水平升高,而 ZAG 水平与对照组无差异,并且 ZAG 的浓度在接受饮食或胰岛素治疗干预后,变化无明显差异。GDM 子代的脐带血胰岛素水平较 NGT 子代胰岛素水平高,但脐带血 ZAG 水平无差异。

尽管有大量的基础研究支持 ZAG 与胰岛素敏感性有关,但以上临床研究表明,ZAG 水平变化在不同人群的代谢紊乱中存在争议,其与胰岛素抵抗相关性仍受到质疑。以上临床研究设计纳入的人群、影响血糖血脂变化的因素等,可能会为判断 ZAG 与胰岛素抵抗直接关系带来干扰。明确糖脂代谢与 ZAG 的关系有赖于更加精密的实验设计。

3.3 ZAG 与肥胖、代谢综合征

代谢综合征是一组以腹型肥胖、高血压、糖脂代谢紊乱为特征性改变的疾病形式,其与胰岛素抵抗关系密切。ZAG 在体质量减轻、脂肪分解方面有重要作用,推测其与代谢综合征关系密切,但目前研究仍存争议。

Balaz 等^[31]的研究表明,正常体质量人群皮下脂肪组织与内脏脂肪组织 ZAG 表达存在差异,前者约为后者的 3.3 倍,而在肥胖人群中这种差异消失。肥胖机体脂肪组织中 ZAG 水平改变并不与循环血中 ZAG 的改变相平行。机体整体以及皮下脂肪的胰岛素敏感性、脂肪组织的线粒体密度等均与皮下脂肪 ZAG 浓度呈正相关,而使脂肪组织 ZAG 基因沉默

后这种相关性消失,皮下脂肪产生的 ZAG 可能通过自分泌方式作用于局部脂肪组织,促进其脂解动员,从而减轻体质量及改善胰岛素敏感性^[31]。超重和肥胖的患者循环血中 ZAG 浓度较正常体质量者降低^[9]。Gong 等^[32]的研究证实,在肥胖人群及大鼠中,血清 ZAG 水平均较正常人群或大鼠降低。Selva 等^[19]的研究也支持这一结论。这些研究结果认为循环血 ZAG 对体质量和胰岛素敏感性同样具有调节作用。有争议的是, Stejskal 等^[33]在一项 136 名非肥胖的健康受试者及 92 名代谢综合征患者的研究中发现,ZAG 的浓度在两组间没有差异。这可能与采用的新的 ZAG 检测方法有关。

3.4 ZAG 与多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS)

Yang 等^[9]对 15 例胰岛素敏感性较高的正常女性和 15 例胰岛素敏感性受损的 PCOS 女性的横断面研究中发现,胰岛素敏感性受损的 PCOS 患者循环血中 ZAG 浓度降低,提示 ZAG 浓度下降可能与胰岛素敏感性受损有关。同时,通过口服葡萄糖耐量试验发现正常人循环血中 ZAG 浓度随葡萄糖、胰岛素浓度的增加而降低^[9],血浆 ZAG 的浓度极有可能受血浆葡萄糖、胰岛素水平变化的影响。因此,与糖尿病、代谢综合征相比,在血浆葡萄糖、胰岛素水平相对正常的 PCOS 人群中研究 ZAG 与胰岛素抵抗的关系可能更加准确。但上述研究由于样本量较小,结论可能受到质疑。目前关于 ZAG 与 PCOS 关系的研究极少,亟需更大样本量的临床研究来明确胰岛素抵抗的发生发展与 ZAG 浓度变化的关系。

4 展望

目前关于 ZAG 与胰岛素抵抗相关疾病的研究较多,但研究结果尚存争议,ZAG 在胰岛素抵抗相关疾病中的变化及其作用机制尚不明确。可以肯定的是,ZAG 在这类疾病当中扮演着重要角色,有望成为这类疾病治疗的新靶点,研究前景良好。希望有更多设计精巧的实验研究进一步澄清目前研究中的困惑与争议。

参 考 文 献

- [1] Burgi W, Schmid K. Preparation and properties of Zn- $\alpha 2$ -glycoprotein of normal human plasma[J]. Journal of Biological Chemistry, 1961, 236(4): 1066-1074.
- [2] 龚凤英, 邓洁英. 锌 $\alpha 2$ 糖蛋白——一种新型的脂肪代谢调节因子[J]. 国际内科学杂志, 2007, 34(5): 297-300.
- [3] Chen B, Bao Y, Jenkins J, et al. Zinc- $\alpha 2$ -glycoprotein, a lipid mobilizing factor, is expressed in adipocytes and is up-regulated in mice with cancer cachexia[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(8): 2500-2505.
- [4] Araki T, Gejyo F, Takagaki K, et al. Complete amino acid sequence of human plasma Zn- $\alpha 2$ -glycoprotein and its homology to histocompati-

- bility antigens[J].Proc Natl Acad Sci U S A,1988 ,85(3):679-683.
- [5] Tada T,Ohkubo I,Niwa M,et al.Immunohistochemical localization of Zn- α 2-glycoprotein in normal human tissues[J].Journal of Histochemistry and Cytochemistry,1991,39 (9):1221-1226.
- [6] Hassan MI,Waheed A,Yadav S,et al.Zinc α 2-glycoprotein: a multidisciplinary protein[J].Molecular Cancer Research,2008,6(6): 892-906.
- [7] Yeung DC,Lam KS,Wang Y,et al.Serum zinc- α 2-glycoprotein correlates with adiposity,triglycerides,and the key components of the metabolic syndrome in Chinese subjects[J].Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,2009,94(7):2531-2536.
- [8] Zhu HJ,Wang XQ,Pan H,et al.Serum levels of the Adipokine Zinc- α 2-glycoprotein are decreased in patients with hypertension[J].ISRN Endocrinology,2014;374090.
- [9] Yang M,Liu R,Li S,et al.Zinc- α 2-glycoprotein is associated with insulin resistance in humans and is regulated by hyperglycemia,hyperinsulinemia,or liraglutide administration:cross-sectional and interventional studies in normal subjects,insulin-resistant subjects,and subjects with newly diagnosed diabetes[J].Diabetes Care,2013,36(5):1074-1082.
- [10] Bao Y,Bing C,Hunter L,et al.Zinc- α 2-glycoprotein,a lipid mobilizing factor,is expressed and secreted by human(SGBS) adipocytes[J].FEBS Lett,2005,579(1):41-47.
- [11] Leal VO,Lobo JC,Stockler-Pinto MB,et al.Is zinc- α 2-glycoprotein a cardiovascular protective factor for patients undergoing hemodialysis[J].Clin Chim Acta,2012,413(5-6):616-619.
- [12] Rolli V,Radosavljevic M,Astier V,et al.Lipolysis is altered in-MHC class I zinc- α (2)-glycoprotein deficient mice[J].FEBS Lett,2007,581(3):394-400.
- [13] Adams EJ,Luoma AM.The adaptable major histocompatibility complex(MHC) fold:structure and function of nonclassical and MHC class I-like molecules[J].Annu Rev Immunol,2013(31):529-561.
- [14] Sánchez LM,Chirino AJ,Bjorkman PJ.Crystal structure of human ZAG,a fat-depleting factor related to MHC molecules[J].Science,1999,283(5409):1914-1919.
- [15] Kumar AA,Hati D,Thaker TM,et al.Strong and weak zinc binding sites in human zinc- α 2-glycoprotein[J].FEBS Lett,2013,587(24): 3949-3954.
- [16] Guerre-Millo M.Adipose tissue hormones[J].J Endocrinol Invest,2002,25(10):855-861.
- [17] Sun JH,See LC,Hsu WC,et al.Hyperinsulinemia and insulin resistance related metabolic syndrome[J].Chang Gung Medical Journal,2001,24(1):11-18.
- [18] 郑晟琳,杜百忍,袁海平,等.运动对肥胖大鼠脂肪组织锌 α 糖蛋白基因表达的影响及其与胰岛素敏感指数相关性探讨[J].现代预防医学,2014(16):3001-3004.
- [19] Selva DM,Lecube A,Hernández C,et al.Lower zinc- α 2-glycoprotein production by adipose tissue and liver in obese patients unrelated to insulin resistance[J].Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,2009,94(11):4499-4507.
- [20] 孟倩,赵旭宏,赵瑾,等.消化道不同恶性肿瘤患者血清锌 α -2-糖蛋白水平检测及临床意义[J].首都医学院学报,2012,33(5):665-668.
- [21] Hale LP,Price DT,Sanchez LM,et al.Zinc α -2-glycoprotein is expressed by malignant prostatic epithelium and may serve as a potential serum marker for prostate cancer[J].Clinical Cancer Research,2001,7(4):846-853.
- [22] Descazeaud A,de la Taille A,Allory Y,et al.Characterization of ZAG protein expression in prostate cancer using a semi-automated microscope system[J].The Prostate,2006,66(10):1037-1043.
- [23] 田小强,王徐溢,常立功,等.锌- α 2-糖蛋白对结直肠癌细胞株 LoVo 生物学行为的影响[J].东南大学学报(医学版),2013,32(1): 14-18.
- [24] Zhang JH,Zhang C.Insulin resistance and hypertension[J].J Hua-zhong Univ Sci Technolog Med Sci,2002,22(4):337-8342.
- [25] Stepan H,Philipp A,Roth I,et al.Serum levels of the adipokine zinc- α 2-glycoprotein are increased in preeclampsia[J].J Endocrinol Invest,2012,35(6):562-565.
- [26] Tedeschi S,Pilotti E,Parenti E,et al.Serum adipokine zinc α 2-glycoprotein and lipolysis in cachectic and noncachectic heart failure patients:relationship with neurohormonal and inflammatory biomarkers[J].Metabolism,2012,61(1):37-42.
- [27] Russell ST,Hirai K,Tisdale MJ.Role of beta3-adrenergic receptors in the action of a tumour lipid mobilizing factor[J].Br J Cancer,2002,86(3):424-428.
- [28] Russell ST,Tisdale MJ.Effect of a tumour-derived lipid-mobilising factor on glucose and lipid metabolism in vivo[J].Br J Cancer,2002,87(5):580-584.
- [29] 解婧,蒋志华,成兴波.2 型糖尿病患者血清锌 α 2 糖蛋白水平的变化及其相关因素分析[J].中国糖尿病杂志,2012,20(2):102-104.
- [30] Näf S,Escote X,Yañez RE,et al.Zinc- α 2-glycoprotein is unrelated to gestational diabetes;anthropometric and metabolic determinants in pregnant women and their offspring[J].PLoS One,2012,7(12):e47601.
- [31] Balaz M,Vician M,Janakova Z,et al.Subcutaneous adipose tissue zinc- α 2-glycoprotein is associated with adipose tissue and whole-body insulin sensitivity[J].Obesity(Silver Spring),2014,22(8):1821-1829.
- [32] Gong FY,Zhang SJ,Deng JY,et al.Zinc- α 2-glycoprotein is involved in regulation of body weight through inhibition of lipogenic enzymes in adipose tissue[J].Int J Obes(Lond),2009,33(9):1023-1030.
- [33] Stejskal D,Karpísek M,Reutová H,et al.Determination of serum zinc- α 2-glycoprotein in patients with metabolic syndrome by a new ELISA[J].Clinical Biochemistry,2008,41(4-5):313-316.

(责任编辑:唐秋姗)