

文章编号: 1000-8020(2013)02-0173-06

· 论 著 ·

## 肥胖亚型和非肥胖亚型 2 型糖尿病患者 血浆蛋白质组学分析

王俊 于微 徐健 冯里茹 杨慧 刘小立<sup>1</sup>

深圳市慢性病防治中心, 深圳 518020



**摘要:**目的 利用 OFFGEL 电泳-差异蛋白质组学方法,比较肥胖亚型和非肥胖亚型糖尿病患者的差异蛋白,进一步阐释并比较肥胖亚型和非肥胖亚型糖尿病的形成机制。方法 分别选择 18~44 岁男性肥胖亚型、非肥胖亚型 2 型糖尿病患者及健康对照样本各 10 例;血浆样品经高特异性免疫亲和法去除白蛋白和 IgG 后,进行溶液酶切,对多肽混合样品进行 OFFGEL 电泳;利用 Nano HPLC-Chip-MS/MS 系统对按等电点分离的多肽样品进行进一步分离和质谱鉴定,比较 3 组样本中的差异蛋白质,并进行功能注释和机制探讨。结果 肥胖亚型、非肥胖亚型糖尿病患者组和对照组分别鉴定 391、415、371 种蛋白质,组间差异蛋白质比较和蛋白质注释结果表明脂联素在肥胖亚型糖尿病患者血浆中低表达,基质交感分子 1 在肥胖亚型糖尿病患者血浆中高表达;丝氨酸蛋白激酶 ATM、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 WNK1 等 6 种蛋白激酶在非肥胖亚型糖尿病患者血浆中表现出高表达。结论 脂联素、基质交感因子 1 和一系列蛋白激酶在肥胖亚型、非肥胖亚型糖尿病的发病机制上可能存在差异。

**关键词:** 2 型糖尿病 肥胖亚型 非肥胖亚型 血浆蛋白质组学

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

## Plasma proteomic research on obesity subtype and non-obesity subtype of T2DM

WANG Jun, YU Wei, XU Jian, FENG Liru, YANG Hui, LIU Xiaoli

Shenzhen Center for Chronic Disease Control, Shenzhen 518020, China

**Abstract: Objective** With the increasingly serious epidemic situation of diabetes, plasma proteomic method and OFFGEL electrophoresis have been applied for screening different proteins between obese and non-obese T2DM patients, which may be used to further explain the mechanism of T2DM. **Methods** Twenty male T2DM volunteers (Obesity Subtype: 10; Non-obesity Subtype: 10) with the age of 18-44 years have been selected. The control group has been matched considering the factors of age, gender, etc. Albumin and IgG were removed from the plasma samples with highly specific immune-affinity method. Then the peptide-mixed samples were separated by *pI* with OFFGEL electrophoresis after solution digestion. Further separation and identification were performed by Nano HPLC-Chip-MS/MS system. Comparing the three groups, the differences were obtained and annotated on functions and its mechanism. **Results** 391, 415 and 371 proteins have been identified in the experimental groups and control group, respectively. The different proteins in groups and their annotations showed that adiponectin

基金项目: 国家自然科学基金项目(No. 81172668, 81202207)

作者简介: 王俊,男,博士,讲师,研究方向:蛋白质组学, E-mail: junwangwh96@gmail.com

<sup>1</sup> 通讯作者: 刘小立,男,硕士,研究员,研究方向:营养与食品卫生, E-mail: liuxl36@126.com

was down-regulated in obesity subtype of T2DM group, while STIM1 (stromal interaction molecule 1) was up-regulated. There were six protein kinases high expression in non-obesity DM patients, such as Serine-protein kinase ATM, Serine/threonine-protein kinase WNK1. **Conclusion** Adiponectin, STIM1 and protein kinases may act in different roles on the pathogenesis of obesity subtype and non-obesity subtype of T2DM

**Key words:** T2DM, obesity subtype, non-obesity subtype, proteomics

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是由于体内胰岛素分泌缺陷和/或胰岛素作用缺陷引起的以慢性高血糖为特征的代谢性疾病。目前,中国仍是全球糖尿病患者人数最多的国家,最新的大中城市糖尿病患病率调查结果(2009年)显示,我国城市人口中成年人糖尿病患病率已达9.7%<sup>[1]</sup>,患病人数已达9240万。每年用于糖尿病及其并发症的治疗费用高达千亿,已成为严重影响患者生活质量和国家经济发展的重大公共卫生问题<sup>[2]</sup>。

糖尿病的危险因素主要有糖耐量受损(IGT)、家族史和肥胖,其中肥胖是2型糖尿病的一个最重要的诱发因素,BMI>35的人群患2型糖尿病的危险是BMI<22人群的93.2倍<sup>[3]</sup>,体重增加5.0~7.9kg患2型糖尿病的危险度为1.9<sup>[4]</sup>,增加20~35kg者相对危险度为11.3,增加30kg以上者相对危险度达17.3<sup>[5]</sup>。在超重和肥胖人群中糖尿病的发病率越来越高<sup>[6]</sup>。鉴于肥胖人群中糖尿病的高发率以及现今肥胖的高流行趋势,寻找肥胖对糖尿病的诱发机制至关重要,其机制的明确将为肥胖亚型糖尿病的预防和控制提供有效的基础和手段。本研究采用一种新兴的OFFGEL多肽电泳方法<sup>[7]</sup>,通过血浆差异蛋白质组学对肥胖者糖尿病的发生机制进行分析,比较中国汉族男性肥胖亚型糖尿病患者和非肥胖亚型糖尿病患者间的特异性蛋白质,分析肥胖因素在2型糖尿病发病过程中的作用及肥胖与非肥胖亚型糖尿病发病机制的差异,为肥胖人群中2型糖尿病的早期预防、预后评估、靶向治疗和发病机制的理解奠定基础。

## 1 材料与方 法

### 1.1 仪器与试剂

仪器:高速冷冻离心机(Centrifuge 5415R, eppendorf);超纯水系统(Milli-Q Element A10, Millipore);3kD超滤管(Ultracel-3K Membrane, Millipore);亲和色谱柱(MARS, Multiple Affinity Removal System Column 4.6×50mm, Agilent);脱胶电泳仪(OFFGEL 3100, Agilent);二维纳流液相色谱-芯片-四级杆飞行时间质谱系统(Nano

HPLC-Chip-MS/MS, Agilent)。

试剂:胰蛋白酶购自Promega公司(Madison, WI, USA),乙腈(HCN, Purity(GC)≥99.9%)、甲酸(Assay, ≥98.0%)购自Merck公司(Darmstadt, Germany),二硫苏糖醇(DTT)、碘代乙酰胺(IAA)、盐酸胍购自sigma公司(WGK, Germany),十二烷基硫酸钠(SDS)、Tris、甘氨酸、聚丙烯酰胺购自Bio-Rad公司(Hercules, CA, USA)。

### 1.2 样本选取

样本来源于2009-2011年中国居民营养与健康状况监测项目(深圳地区)样本库,根据调查问卷、体检及生化指标,以2002年卫生部颁布实施的《中国成年人超重和肥胖症预防控制指南》中BMI=28作为成年人肥胖的界限<sup>[6]</sup>,分别选取肥胖亚型糖尿病患者、非肥胖亚型糖尿病患者和健康对照样本各10例,均为男性。

肥胖亚型糖尿病患者样本纳入标准:18~44岁,临床诊断为2型糖尿病,空腹血糖>8.0mmol/L,患病前至今均符合BMI≥28,无其他器质性疾病;非肥胖亚型糖尿病患者样本纳入标准:18~44岁,临床诊断为2型糖尿病,空腹血糖>8.0mmol/L,患病前至今均符合18.5≤BMI<24,无其他器质性疾病;对照样本纳入标准:18~44岁,18.5≤BMI<24,无器质性疾病,血压、血糖、血脂、血红蛋白正常。试验前,向所有受试者介绍了实验目的,并与其签署知情同意书。

### 1.3 方 法

**1.3.1 血浆样品制备** 采集空腹8小时以上的静脉全血2ml于EDTA抗凝管中,4℃3000×g离心10min收集血浆。采用免疫亲和色谱法去除血浆样品中白蛋白和IgG,回收低丰度蛋白溶液;使用3kD超滤管,于4℃12000×g离心30min,对样品进行超滤浓缩、除盐,-80℃保存待用。

**1.3.2 OFFGEL电泳** 取300μg待测的低丰度蛋白,加入胰蛋白酶(50:1),37℃酶切12h,回收酶切产物。将酶切产物(多肽混合液)在OFFGEL电泳仪中进行分离,选择24cm的pH3~10的高分辨IPG胶条及相应的试剂盒和分隔框,设置初始电压为500V,限制最大电流50μA,经除盐步骤

后将电压线性升至 4000V,累积功率达到 50kVh 时结束电泳。然后分别回收 24 个分隔框中的多肽混合液,-20℃保存。

**1.3.3 HPLC-Chip-MS/MS 分析** 采用 HPLC-Chip-MS/MS 系统对 OFFGEL 电泳中按等电点分离的多肽混合液进行富集、分离和检测。待测多肽混合样品由微量自动进样器上样至芯片处进行捕集和分离。梯度洗脱程序如下:流动相 A 为含 0.1% 甲酸的超纯水,流动相 B 为含 0.1% 甲酸的乙腈,流速为 4 $\mu$ l/min,起始流动相为 3% B,30min 内由 3% B 线性升至 45% B,维持 5min 后返回至起始流动相。分离后的样品经过电喷雾(ESI)离子化后,进入 Q-TOF 进行检测。质谱检测参数如下: Drying gas: 8L/min; Gas Temp: 350℃; VCap: 1800V; MS scan range: 400 ~ 1700Da; MS/MS scan range: 50 ~ 1700Da; Acquisition Rate: 2 spectra/s; 碰撞能: 3.6V/100Da。

**1.3.4 质谱数据检索** 利用 Spectrum Mill MS

Proteomics Workbench (Rev. A. 03.03.084 SR4, Agilent) 对各样品的一级和二级质谱图进行检索。参数设置: 数据库: SwissPort, Homo sapiens; 母离子质量范围: 300 ~ 4000Da; 蛋白质修饰: 固定修饰 Carbamidomethylation、可变修饰 Oxidized methionine; 消化酶: 胰蛋白酶; 母离子质量精度:  $\pm$  50ppm; 子离子质量精度:  $\pm$  100ppm; 蛋白质有效性验证: 得分 > 11.0 分; 肽段有效性验证: 得分 > 6 分,覆盖率(% SPI) > 60.0。合并每个样本经 OFFGEL 分离的 24 个分隔框中多肽回收液的质谱图检索结果,统计每个样本可鉴定的蛋白质数目,并比较肥胖组与对照组间鉴定蛋白质的差异。

## 2 结果

### 2.1 调查对象基本特征

10 例健康对照样本、10 例肥胖亚型糖尿病患者样本和 10 例非肥胖亚型糖尿病患者样本基本信息见表 1。

表 1 调查对象基本信息

Table 1 General parameters of the volunteers

组别	年龄 (岁)	身高 (cm)	体重 (kg)	BMI	血糖 (mmol/L)
健康对照组	31.90 $\pm$ 8.90	166.38 $\pm$ 7.43	56.55 $\pm$ 5.96	20.42 $\pm$ 1.64	4.56 $\pm$ 0.57
肥胖亚型糖尿病组	28.67 $\pm$ 1.15	165.13 $\pm$ 10.06	83.18 $\pm$ 8.45	31.39 $\pm$ 2.12	14.45 $\pm$ 0.15
非肥胖亚型糖尿病组	33.68 $\pm$ 5.66	162.70 $\pm$ 5.89	60.73 $\pm$ 8.08	22.24 $\pm$ 1.60	14.03 $\pm$ 1.21

### 2.2 蛋白质鉴定结果及特征分布

3 组样本经脱胶电泳和 MS/MS 检测后,数据检索鉴定蛋白质,非肥胖亚型糖尿病患者组内 10 个样本均检测到的蛋白质有 415 种,肥胖亚型糖尿病患者组内 10 个样本均检测到的蛋白质有 391 种,健康对照组内 10 个样本均检测到的蛋白质有 371 种。将对照组蛋白质的分子量分布、等电点的分布情况分别做了比较,其中约有 64% 的蛋白质分子量大于 50 000Da,62% 的蛋白质等电点集中在 pH5 ~ 7 之间。

### 2.3 组间差异蛋白质的比较

将 3 组样本鉴定出的蛋白质进行组间差异性比较,并对显著性差异蛋白质进行生物学功能基于 Gene Ontology(GO)软件分类注释和通路分析,筛选出具有特殊意义的蛋白质。筛选出的蛋白质的多肽平均质谱强度见表 2。

## 3 讨论

### 3.1 脂联素

本研究结果显示,脂联素仅在正常对照和非肥胖亚型糖尿病患者血浆样本中检测到,表

明肥胖亚型糖尿病患者血浆中脂联素的含量较低。

以往国内外关于肥胖人群血浆脂联素水平的研究发现,肥胖人群较正常对照人群的血浆脂联素水平下降<sup>[8-9]</sup>,并发现脂联素对肥胖的发生有重要作用<sup>[10-11]</sup>。当机体脂联素水平下降时,葡萄糖利用、脂肪酸降解和血浆游离脂肪酸的清除程度降低,过多的葡萄糖和游离脂肪酸导致脂肪的异常堆积而引起超重和肥胖。同时有研究指出,脂联素在 2 型糖尿病的发生和胰岛素的敏感性方面也有重要作用。一项对日本人的大样本研究发现,血清脂联素水平较低者患 2 型糖尿病的几率是血清脂联素水平较高患者的 9.3 倍<sup>[12]</sup>。HOTTA 等<sup>[13]</sup>利用恒河猴证实了在 2 型糖尿病的发生过程中,胰岛素敏感性降低与血浆脂联素水平的下降呈正相关。而本研究发现,肥胖亚型 2 型糖尿病患者血浆脂联素水平较低,表明超重和肥胖人群中 2 型糖尿病的高发率可能与脂联素水平的降低有关,超重和肥胖者的低脂联素含量使其机体对胰岛素的敏感性下降,从而引发胰岛素抵抗和糖尿病。

表 2 组间比较筛选出的蛋白质的多肽平均质谱强度

Table 2 Mean peptide spectral intensity of proteins which were screened out

组别	脂联素	基质交感分子 1	C 反应蛋白	丝氨酸蛋白激酶	有丝分裂关卡丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶
非肥胖亚型糖尿病组	37 700	—	48 000	68 700	24 100
肥胖亚型糖尿病组	—	54 5000	52 200	—	—
健康对照组	42 100	—	—	92 600	—

组别	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶	酪氨酸蛋白激酶	泛酸激酶 4	蛋白酪氨酸激酶
非肥胖亚型糖尿病组	32 900	1 680 000	29 500	1 110 000
肥胖亚型糖尿病组	— <sup>(1)</sup>	—	—	—
健康对照组	—	—	—	—

注: (1) “—”为未检出

### 3.2 基质交感分子 1

本研究仅在肥胖亚型糖尿病患者组样本血浆中检测到基质交感分子 1 (stromal interaction molecule 1, STIM1), 表明肥胖亚型糖尿病患者血浆中有较高水平的 STIM1。STIM1 是钙库操控钙通道 (store-operated channels, SOC) 的感受器, 在感受钙库中钙离子的耗竭时易位到细胞膜, 激活细胞膜上的 TRPC 或 Orai 通道开放, 通过调控钙库操控性钙内流, 补充细胞内钙离子浓度<sup>[14-15]</sup>。

钙是人体内含量最多的矿物质, 陈聪等<sup>[16]</sup>发现糖尿病患者血元素钙和血清总钙水平低于正常对照组, 并推测糖尿病患者由于糖代谢紊乱使葡萄糖和尿糖增多, 导致肾小管吸收钙减少, 体内钙大量丢失, 导致钙水平降低。美国护士健康前瞻性研究发现, 钙摄入量与 2 型糖尿病的发病率呈负相关<sup>[17]</sup>。另外有研究发现, 在糖尿病患者体内钙离子水平表现出细胞内高钙而体钙缺乏<sup>[18]</sup>。细胞内离子形式的钙在脂肪细胞的脂质代谢中起着重要作用, 肥胖患者脂肪细胞中具有高  $Ca^{2+}$  水平<sup>[19]</sup>, 高浓度  $Ca^{2+}$  通过作用于腺苷酸环化酶使环磷腺苷降低, 从而抑制脂质分解, 引起肥胖<sup>[20]</sup>。在肥胖亚型糖尿病患者血浆高表达的 STIM1 主要作用为促进钙离子内流, 提高细胞钙离子水平, 如今后研究中证实 STIM1 的大量表达可通过提高细胞内钙水平进而引起机体肥胖, 那么对肥胖者糖尿病高发机制以及细胞内高  $Ca^{2+}$  是否参与肥胖和肥胖亚型糖尿病的形成机制的阐释将具有重要的意义。

### 3.3 C 反应蛋白和蛋白激酶

C 反应蛋白是机体重要的防御分子, 在急性慢性炎症反应时由肝脏产生并分泌, 是主要的炎症标志物之一, 具有识别外源分子, 激活补体效应, 增强吞噬细胞的吞噬作用以及降低炎症反应的作用。本研究在肥胖和非肥胖亚型糖尿病组患者中

均检测到 C 反应蛋白, 表明糖尿病患者体内 C 反应蛋白水平显著高于健康对照组, 与以往研究结果相符。

关于 C 反应蛋白的研究有几十年的历史, 以往研究发现, 在糖尿病患者中 C 反应蛋白含量明显升高, 而在正常人或空腹血糖异常者含量正常<sup>[21-22]</sup>。如今, C 反应蛋白已经成为预测 2 型糖尿病的重要因子, 其含量每增加一个标准差, 发展为 2 型糖尿病的风险就增加 1.5 倍<sup>[23]</sup>。本研究也进一步证实了糖尿病患者具有高水平的 C 反应蛋白。

另外由表 2 发现, 在非肥胖亚型糖尿病患者血浆中检测到丝氨酸蛋白激酶 (ATM)、有丝分裂关卡丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (WNK1)、酪氨酸蛋白激酶 (CSK)、泛酸激酶 4、蛋白酪氨酸激酶 (JAK3) 等 6 种蛋白激酶, 而相应的在肥胖亚型糖尿病患者和正常对照者血浆中, 仅在正常对照组中检测到一种丝氨酸蛋白激酶。可见, 非肥胖亚型糖尿病患者血浆中大量表达了多种蛋白激酶, 这些蛋白激酶在机体中分别在细胞增殖分化, 信号转导, 免疫应答等方面发挥作用。非肥胖亚型糖尿病的发病机制可能与机体多种蛋白激酶的过量表达有关, 并且这种机制并不存在于肥胖亚型糖尿病患者中。目前与糖尿病相关的蛋白激酶的研究多为 AMP 激活的蛋白激酶 (AMPK) 和蛋白激酶 C, 主要表现在 AMPK 激活后的抑制肝糖原产生、促进肌肉摄取葡萄糖的类胰岛素作用和 PKC 的脂质依赖性<sup>[24-25]</sup>。除此之外, 有文章指出 ATM 的缺乏与胰岛素抵抗水平升高相关<sup>[26]</sup>, 可作为一种糖尿病治疗的新兴靶标。而本文研究结果显示, 肥胖型糖尿病患者的 ATM 水平较非肥胖型糖尿病患者和健康对照组低, 那么 ATM 作为糖尿病治疗的靶标是否存在肥胖亚型和非肥胖亚型的差异呢? 因此, 本研究结

果需要在今后扩大样本人群验证的基础上,对其作用途径、与糖尿病的相关性进一步系统研究。

本研究采用一种新兴的 OFFGEL 多肽电泳技术对男性青年非肥胖亚型糖尿病患者样本和肥胖亚型糖尿病患者样本进行了血浆差异蛋白质组学分析,发现了可能与糖尿病相关的几种特殊蛋白质:脂联素在肥胖亚型糖尿病患者血浆中低表达,STIM1 在肥胖亚型糖尿病患者血浆中高表达,它们可能分别通过影响胰岛素敏感性和机体钙离子的动态平衡而引起糖尿病的发生,且不同于非肥胖亚型糖尿病的发病机制;ATM、有丝分裂关卡丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶、WNK1、CSK、泛酸激酶 4、JAK3 等 6 种蛋白激酶仅在非肥胖亚型糖尿病患者血浆中表现出高表达,大量的蛋白激酶的表达是否作用于非肥胖亚型糖尿病的发生尚有待进一步研究;在非肥胖亚型和肥胖亚型糖尿病患者血浆中均发现了高表达的 C 反应蛋白,这与以往研究结果一致,进一步证实了 C 反应蛋白与糖尿病的相关性。对上述几种蛋白质进行生物学功能基于 Gene Ontology(GO) 软件分类注释和通路分析(见图 1)。

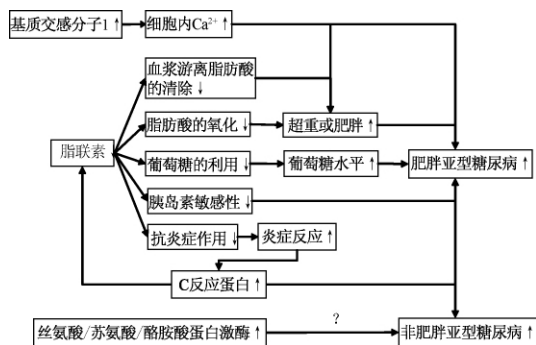


图 1 脂联素、基质交感分子 1、C 反应蛋白和蛋白激酶在糖尿病形成中可能的作用通路

Figure 1 Possible pathways of adiponectin ,stromal interaction molecule 1 ,C-reactive protein and protein kinase in the formation of T2DM

参考文献

- 1 YANG W Y , LU J M , WENG J P , et al. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. *N End J Med* , 2010 , 362( 12) : 1090-1101.
- 2 HOSSAIN P , KAWAR B , EL NAHAS M. Obesity and diabetes in the developing world—a growing challenge [J]. *N Engl J Med* , 2007 , 356( 3) : 213-215.
- 3 陈仆. 肥胖、糖尿病和代谢综合征越来越流行(上) [J]. *世界核心医学期刊文摘·心脏病学分册* , 2005 , 1( 6) : 12-15.
- 4 COLDITZ G A , WILLTTT W C , ROTNIZKY A , et al. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus

- in women [J]. *Ann Intern Med* , 1995 , 122 ( 7) : 481-486.
- 5 COLDITZ G A , WILLETT W C , STAMPFER M J , et al. Weight as a risk factor for clinical diabetes in women [J]. *Am J Epidemiol* , 1990 , 132( 3) : 501-513.
- 6 刘景超 ,郭志荣 ,胡晓抒,等. 江苏省社区人群生活方式与超重肥胖对糖尿病发病的影响 [J]. *中华预防医学杂志* 2012 , 46( 4) : 311-315.
- 7 HORTH P , MILLER C A , PTECKEL T , et al. Efficient fractionation and improved protein identification by peptide OFFGEL electrophoresis [J]. *Mol Cell Proteomics* , 2006 , 5( 10) : 1968-1974.
- 8 ARITA Y , KIHARA S , OUCHI N , et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein , adiponectin , in obesity [J]. *Biochem Biophys Res Commun* , 1999 , 257 ( 1) : 79-83.
- 9 唐金凤 ,杨颖 ,汪启迪,等. 血清脂联素水平与肥胖度的关系 [J]. *中华内分泌代谢杂志* , 2003 , 19( 3) : 166-168.
- 10 YAMAUCHI T , KAMON J , WAKI H , et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipatrophy and obesity [J]. *Nat Med* , 2001 , 7( 8) : 941-946.
- 11 MAEDA N , SHLMOMURA I , KISHIDA K , et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30 [J]. *Nat Med* , 2002 , 8( 7) : 731-737.
- 12 DAIMON M , OIZUMI T , SAITOH T , et al. Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese population: the Funagata study [J]. *Diabetes Care* , 2003 , 26( 7) : 2015-2020.
- 13 HOTTA K , FUNAHASHI T , BODKIN N L , et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys [J]. *Diabetes* , 2001 , 50 ( 5) : 1126-1133.
- 14 PAREKLL A B , PILTNEY J J. Store-operated calcium channels [J]. *Physiol Rev* , 2005 , 85( 2) : 757-810.
- 15 LIOU J , KIM M L , HEO W D , et al. STIM is a Ca<sup>2+</sup> sensor essential for Ca<sup>2+</sup>-store-depletion-triggered Ca<sup>2+</sup> influx [J]. *Curr Biol* , 2005 , 15( 13) : 1235-1241.
- 16 陈聪 ,陈忠 ,陈康荣. 糖尿病患者血元素钙与总钙的检测 [J]. *河北医药* , 2009 , 15( 8) : 973-974.
- 17 COLDITZ G A , MANSON J E , STAMPFER M J , et al. Diet and risk of clinical diabetes in women [J]. *Am J Clin Nutr* , 1992 , 55( 5) : 1018-1023.
- 18 杨川. 糖尿病人细胞内高钙及其对血管病变的影响 [J]. *国外医学内分泌学分册* , 1996 , 16 ( 3) : 145-147.
- 19 SEGAL S , LLOYD S , SHEMAN N , et al. Postprandial

changes in cytosolic free calcium and glucose uptake in adipocytes in obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus [J]. *Horm Res*, 1990, 34 ( 1): 39-44.

20 王玢,郭锡熔,陈荣华. 钙-肥胖的重要调节者[J]. *医学综述*, 2005, 11( 4): 300-302.

21 FORD E. Body mass index, diabetes and c-reactive protein among US adults [J]. *Diabetes Care*, 1999, 22 ( 12): 1971-1977.

22 高桂琴,李敬会,黄明炜,等. 超敏 C 反应蛋白、血小板活化与 2 型糖尿病血管并发症的临床探讨[J]. *中国微循环*, 2004, 8( 5): 351-356.

23 李卫平,黎文,杨桃. 2 型糖尿病及糖尿病肾病患者 C 反应蛋白水平观测 [J]. *中国基层医药*, 2005, 12 ( 6): 649-650.

24 HARDIE D G. AMPK: a key regulator of energy balance in the single cell and the whole organism [J]. *Int J Obes*, 2008, 32: S7-S12.

25 ZHANG B B, ZHOU G, LI C. AMPK: an emerging drug target for diabetes and the metabolic syndrome [J]. *Cell Metab*, 2009, 9( 5): 407-416.

26 YANG D Q, HALABY M J, LI Y. Cytoplasmic ATM protein kinase: an emerging therapeutic target for diabetes, cancer and neuronal degeneration [J]. *Drug Discov Today*, 2011, 16( 7-8): 332-338.

收稿日期: 2012-09-12

\* \* \* \* \*

## 达能营养中心青年科学工作者论坛

### ——《卫生研究》与达能营养中心联合举办

达能营养中心与《卫生研究》杂志编辑部合作在该杂志创办“达能营养中心青年科学工作者论坛”。自《卫生研究》1999 年第 3 期到 2013 年第 2 期,已有 84 期,共有 252 篇文章被选用。创办这一论坛的目的是为了鼓励在营养学研究领域里辛勤工作的青年工作者,展示他们的研究成果,促进营养科学信息的交流,从而为促进中国营养健康事业的发展、提高人民的膳食质量和健康水平做贡献。

“达能营养中心(中国)”是中国疾病预防控制中心与法国 DANONE INSTITUTE 于 1998 年 1 月 9 日在北京成立的。她是法国达能集团与所在国在全球建立的第 12 个代表机构。达能营养中心是一个独立运作的非营利机构,她的宗旨是为在中国从事饮食及营养的科技人员与卫生界及教育界的专业人员提供一个交流的场所。她将把有关膳食的科学知识传播给中国公众,鼓励开展对膳食与健康之间关系的研究,并为改善中国人口整体膳食质量做出贡献。

达能营养中心的三项主要任务是:

- 鼓励及支持有关膳食与健康之间关系的研究;
- 作为卫生界、教育界的专业人员就有关饮食和营养领域进行信息交流的中心;
- 提高中国居民对膳食与健康的了解和均衡营养的意识,为改善中国人民的膳食质量做贡献。

创办“达能营养中心青年科学工作者论坛”即是达能营养中心要完成的重要任务之一。该论坛从《卫生研究》杂志收到的投稿中每期组织专家审查评比,选择年龄主要在 45 岁以下、从事营养研究和其他学术工作的科学工作者的优秀论文 3 篇。达能营养中心将为获奖的青年科学工作者提供稿酬奖励,并在 INTERNET 达能营养中心网站上展示该报告或摘要,以使其报告得到广泛的交流。

我们希望广大的青年科学工作者踊跃投稿,把“达能营养中心青年科学工作者论坛”办成一个高水平的营养科学信息交流园地。为促进中国营养健康事业的发展,提高人民的膳食质量和健康水平做出我们的贡献。

达能营养中心 《卫生研究》编辑部