

骨化三醇对非酒精性脂肪性肝病患者氧化应激和胰岛素抵抗的影响

徐小勇¹, 石敏², 刘媛媛^{2*}

(1. 南京医科大学附属淮安第一医院检验科, 江苏 淮安 223300; 2. 南京医科大学附属淮安第一医院内分泌科)

摘要:目的 探讨骨化三醇补充对非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 患者氧化应激和胰岛素抵抗的影响。方法 共筛查 91 例 NAFLD 患者, 纳入 68 例。根据患者血清 25 (OH) D₃ 水平将 68 例患者分为 3 组: 维生素 D 缺乏组、维生素 D 不足组和维生素 D 正常组。对维生素 D 缺乏组和不足组的 NAFLD 患者补充骨化三醇 0.25 μg/d, 随访 12 周。最终, 有 57 名受试者完成研究并被纳入分析 (维生素 D 缺乏组、维生素 D 不足组和维生素 D 正常组分别为 14 例、19 例和 24 例)。比较骨化三醇补充前后的各项指标的变化。结果 维生素 D 缺乏组和不足组 NAFLD 患者的超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、丙二醛 (MDA) 水平高于维生素 D 正常组, 超氧化物歧化酶 (SOD) 水平低于维生素 D 正常组 ($P < 0.05$), 校正混杂因素后, 差异仍存在统计学意义 ($P < 0.05$)。此外, 维生素 D 缺乏组和维生素 D 不足组胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 显著高于维生素 D 正常组 ($P < 0.05$)。骨化三醇干预 12 周后, 维生素 D 缺乏和维生素 D 不足 NAFLD 患者的血清 25 (OH) D₃ 水平明显升高 ($P < 0.01$), hs-CRP、MDA 水平明显下降 ($P < 0.05$), SOD 活性明显升高 ($P < 0.05$), 脂肪肝指数 (FLI) 明显降低 ($P < 0.05$), 但骨化三醇干预前后的 HOMA-IR 无明显改变 ($P > 0.05$)。结论 补充骨化三醇可改善维生素 D 缺乏和不足 NAFLD 患者的氧化应激反应, 但对胰岛素抵抗无明显影响。

关键词: 非酒精性脂肪性肝病; 维生素 D 缺乏; 骨化三醇; 氧化应激; 胰岛素抵抗

中图分类号: R575.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-3882(2019)12-0881-05

DOI: 10.3969/j.issn.2096-3882.2019.12.06

Effect of calcitriol on oxidative stress and insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease

XU Xiaoyong¹, SHI Min², LIU Yuanyuan^{2*}

(1. Department of Clinical Laboratory, Huai'an First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Huai'an, Jiangsu 223300, China; 2. Department of Endocrinology, Huai'an First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University)

Abstract: Objective To investigate the effect of calcitriol supplementation on oxidative stress and insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** A total of 91 patients with NAFLD were screened and 68 were included in this study. According to the level of serum 25 (OH) D₃, 68 patients were divided into three groups: vitamin D deficiency group, vitamin D insufficiency group and vitamin D normal group. NAFLD patients in vitamin D deficiency group and vitamin D insufficiency group were given 0.25 μg/d of calcitriol and were followed up for 12 weeks. Finally, 57 patients (there were 14 cases in vitamin D deficiency group, 19 cases in vitamin D insufficiency group and 24 cases in vitamin D normal group) completed the study and were included in the analysis. The changes of the various parameters before and after the supplementation of calcitriol were compared. **Results** The levels of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and methylenedioxyamphetamine (MDA) of NAFLD patients in the vitamin D deficiency group and vitamin D insufficiency group were higher than those in the vitamin D normal group, while the level of superoxide dismutase (SOD) was lower than that in the vitamin D normal group ($P < 0.05$). After correction of confounding factors, the difference was still statistically significant ($P < 0.05$). In addition, the homeostasis model assess-

基金项目: 国家自然科学基金青年基金 (81700723); 淮安市自然科学基金 (HAB201722); 南京医科大学校基金面上项目 (2016NJMU137)

* 通信作者, E-mail: liuyy_suda@163.com

ment of insulin resistance (HOMA - IR) in the vitamin D deficiency group and vitamin D insufficiency group was also significantly higher than that in the vitamin D normal group ($P < 0.05$). After intervention with calcitriol for 12 weeks, the level of serum 25 (OH) D₃ in the vitamin D deficiency and vitamin D insufficiency NAFLD patients increased significantly ($P < 0.01$), the levels of hs - CRP and MDA decreased significantly ($P < 0.05$), the level of SOD increased significantly ($P < 0.01$), and fatty liver index (FLI) decreased significantly ($P < 0.05$), but HOMA - IR did not show significant changes ($P > 0.05$). **Conclusions** Calcitriol supplementation can improve the oxidative stress response of NAFLD patients with vitamin D deficiency and insufficiency, but has no significant effect on insulin resistance.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease; vitamin D deficiency; calcitriol; oxidative stress; insulin resistance

随着经济的发展和生活方式的改变,非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率迅猛上升^[1-2]。既往研究证实氧化应激与胰岛素抵抗是NAFLD形成的主要因素^[3]。近来研究发现,维生素D除了参与骨代谢、维持钙和磷稳态的作用外,还可以与其受体结合后增加超氧化物歧化酶(SOD)的活性,降低活性氧(ROS)水平;通过上调葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)的表达,增加脂肪细胞对葡萄糖的摄取,增加胰岛素敏感性^[4-5]。然而,NAFLD患者中维生素D水平与氧化应激、胰岛素抵抗的相关性尚不清楚。本研究目的是观察NAFLD患者的血清25(OH)D₃水平与氧化应激、胰岛素抵抗的相关性,以及骨化三醇补充对NAFLD患者体内氧化应激与胰岛素抵抗的影响。

1 资料和方法

1.1 研究对象 所有受试者均来自南京医科大学附属淮安第一医院健康体检中心,2015年5月—2017年9月共收集NAFLD患者91例,年龄在23~80岁。所有患者均签署知情同意书,且该研究已通过南京医科大学附属淮安第一医院伦理委员会批准。NAFLD的诊断依据中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学会发布的《非酒精性脂肪性肝病的诊断和管理指南(2010年修订版)》^[6]。排除标准:①基于组织学或者病原学诊断的其他慢性肝病,如慢性病毒性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、自身免疫性肝病、 α 1 - 抗胰蛋白酶缺乏、Wilson病、血色素沉着病和硬化性胆管炎;②近半年内服用肝毒性药物者;③每周饮酒量 ≥ 140 g;④甲状腺功能减退或亢进;⑤肾功能障碍;⑥心血管病史;⑦血清钙水平 ≥ 105 mg/L;⑧目前使用的药物影响25(OH)D₃新陈代谢,包括糖皮质激素、钙剂及维生素D补充剂;⑨骨折;⑩合并肿瘤和严重贫血者;⑪精神障碍;⑫传染性疾病。

1.2 研究设计和分组 共招募91例NAFLD患者,纳入68例。根据血清25(OH)D₃水平,将患者分为

3组:维生素D缺乏组[25(OH)D₃ < 20 μ g/L],维生素D不足组[25(OH)D₃ 20~30 μ g/L],维生素D正常组[25(OH)D₃ > 30 μ g/L],用于观察维生素D含量与氧化应激、胰岛素抵抗的相关性。然后,分别给予维生素D缺乏组和不足组的NAFLD患者补充骨化三醇(活性维生素D)1粒(0.25 μ g, Roche公司),随访12周,用于观察骨化三醇补充对NAFLD患者的影响。在随访期间,共有11例患者退出研究。最终,57例受试者完成了研究并被纳入分析,其中维生素D缺乏组14例,维生素D不足组19例,维生素D正常组24例。

1.3 NAFLD 评估 由一位有经验的超声科医师应用腹部彩超对NAFLD患者进行评估,B型超声波诊断仪型号为GE Voluson 730,超声探头频率为5 MHz,该医师对于本研究的设计不知情。

1.4 检测指标 所有入选者空腹8 h以上,于第2天清晨留取静脉血,采用贝克曼库尔特AU5800全自动生化分析仪测定总胆红素(TBil)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(GLU)等指标;罗氏电化学发光仪器E170检测胰岛素与25(OH)D₃浓度;硫代巴比妥酸法测定血清丙二醛(MDA)活性;黄嘌呤氧化酶法测定超氧化物歧化酶(SOD)活性。ELISA法测定血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)。

1.5 其他指标 ①体重指数(BMI);②稳态模式评估法评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR);③脂肪肝指数(FLI)^[7]。

1.6 统计学处理 所有统计分析均使用SPSS 19.0统计软件包进行。正态、非正态计量数据分别以 $\bar{x} \pm s$ 、 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间差异分析采用单因素方差分析、Kruskal-Wallis检验及独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NAFLD 患者的基线特征 维生素 D 缺乏组与维生素 D 不足组的 LDL - C、胰岛素及 FLI 均高于

维生素 D 正常组 ($P < 0.05$) ; 年龄、性别、BMI、TBil、ALT、AST、GGT、GLU、CHOL 及 TG 在 3 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 不同维生素 D 水平 NAFLD 患者的临床指标比较

临床指标	维生素 D 缺乏组 (n = 14)	维生素 D 不足组 (n = 24)	维生素 D 正常组 (n = 19)
年龄(岁)	56.1(49.1, 63.0)	63.1(57.9, 68.4)	58.00(50.9, 65.0)
性别(男/女,例)	13/6	17/2	18/1
BMI(kg/m ²)	23.52(22.04, 25.00)	22.96(21.81, 24.10)	23.67(22.54, 24.79)
TBil(μmol/L)	12.27(8.19, 14.58)	13.18(12.22, 15.15)	14.02(10.93, 16.52)
ALT(U/L)	20.00(14.00, 33.50)	20.00(17.50, 24.00)	28.00(18.00, 43.00)
AST(U/L)	23.79(19.18, 28.39)	23.05(20.10, 26.00)	23.42(19.90, 26.94)
GGT(U/L)	35.00(26.50, 63.50)	33.00(28.00, 38.00)	34.00(26.00, 44.50)
GLU(mmol/L)	6.24(5.61, 6.87)	7.05(5.58, 8.53)	6.37(5.54, 7.20)
TG(mmol/L)	2.29(1.86, 2.82)	2.03(1.64, 2.42)	2.07(1.48, 2.66)
LDL - C(mmol/L)	3.07(2.63, 3.52)	3.07(2.73, 3.41)	2.52(2.19, 2.85) ^{a,b}
CHOL(mmol/L)	4.92(4.43, 5.41)	4.97(4.56, 5.38)	4.89(4.37, 5.40)
胰岛素(U/L)	25.72 ± 10.18	20.13 ± 5.53 ^a	11.38 ± 6.20 ^{a,b}
25(OH)D ₃ (μg/L)	17.76.(13.50, 19.27)	27.69(26.95, 29.42) ^a	39.65(35.22, 45.62) ^{a,b}
FLI	26.30 ± 5.16	23.94 ± 3.84	20.45 ± 4.65 ^{a,b}

与维生素 D 缺乏组比较:^a $P < 0.05$;与维生素 D 不足组比较:^b $P < 0.05$

2.2 3 组 NAFLD 患者的氧化应激及 HOMA - IR 的比较 维生素 D 缺乏组和不足组 NAFLD 患者的 hs - CRP、MDA 高于维生素 D 正常组, SOD 水平低于维生素 D 正常组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$) ; 调整性别、年龄、BMI 后, 3 组间 hs - CRP、MDA 与 SOD 的差异性仍存在; 进一步对 TBil、ALT、AST、GGT、GLU、CHOL、TG、LDL - C 与胰岛素等指标进行调整后, 3 组间的 hs - CRP、MDA、SOD 差异仍有统计学意义 ($P < 0.05$)。此外, 对 3 组间的 HOMA - IR 进行比较, 差异同样具有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 组间 TNF - α 和 IL - 6 水平差异无统计学

意义 ($P > 0.05$)。结果提示, 在 NAFLD 患者中, 维生素 D 不足和缺乏可增加氧化应激和胰岛素抵抗。见表 2。

2.3 骨化三醇补充对维生素 D 不足和缺乏的 NAFLD 患者氧化应激和胰岛素抵抗的影响 给予维生素 D 不足和缺乏的 NAFLD 患者口服骨化三醇 12 周后, NAFLD 患者的血清 25(OH)D₃ 水平明显升高 ($P < 0.01$), hs - CRP 与 MDA 水平明显降低 ($P < 0.05$), SOD 活性明显升高 ($P < 0.01$), FLI 明显降低 ($P < 0.05$), 但是 HOMA - IR 并无明显改变 ($P > 0.05$)。见表 3。

表2 不同维生素D水平NAFLD患者氧化应激指标、HOMA-IR的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	维生素D缺乏组 (n=14)	维生素D不足组 (n=24)	维生素D正常组 (n=19)
hs-CRP(mg/L)	1.45 ± 0.40	1.19 ± 0.38 ^a	0.72 ± 0.17 ^{a,b}
TNF-α(ng/L)	43.74 ± 10.03	41.55 ± 8.81	41.18 ± 5.67
IL-6(ng/L)	38.83 ± 9.17	37.71 ± 7.67	36.55 ± 6.86
MDA(nmol/L)	4.43(4.28, 4.64)	4.09(3.84, 4.17) ^a	3.56(3.40, 3.73) ^{a,b}
SOD(×10 ³ U/L)	23.70 ± 1.74	24.79 ± 1.47 ^a	26.47 ± 1.70 ^{a,b}
HOMA-IR	4.26(2.96, 5.57)	2.89(1.94, 3.17) ^a	1.89(1.67, 2.13) ^{a,b}

与维生素D缺乏组比较:^a*P*<0.05;与维生素D不足组比较:^b*P*<0.05

表3 骨化三醇治疗前后维生素D不足和缺乏的NAFLD患者氧化应激指标、HOMA-IR及FLI比较(n=38, $\bar{x} \pm s$)

指标	骨化三醇补充	
	起始时	12周后
hs-CRP(mg/L)	1.32 ± 0.41	1.09 ± 0.76*
MDA(nmol/L)	4.26 ± 0.44	3.88 ± 0.32*
SOD(×10 ³ U/L)	24.24 ± 1.59	29.98 ± 1.06**
HOMA-IR	3.78 ± 0.71	3.57 ± 0.63
FLI	25.12 ± 4.01	21.31 ± 3.34*
25(OH)D ₃ (μg/L)	24.21 ± 6.78	31.00 ± 6.02**

与骨化三醇治疗前比较: **P*<0.05, ***P*<0.01

3 讨论

NAFLD与肥胖、2型糖尿病密切相关,已迅速成为危及全球健康问题的疾病之一^[8]。维生素D缺乏人群的NAFLD患病率明显高于维生素D正常人群^[9];维生素D缺乏可加重肥胖大鼠的NAFLD病变程度,而补充1,25(OH)₂D₃可减轻高脂饮食诱导脂肪肝的形成^[10]。在本次研究的57例NAFLD患者中,我们发现维生素D不足及缺乏者共36例(63.1%),与以往研究结果一致^[11]。

在NAFLD中,大量的游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)进入肝脏导致脂肪沉积、肝细胞脂肪变性,而过多的FFA又促进内质网的氧化应激产生大量活性氧,导致脂质过氧化,进一步促进疾病的进展^[12-13]。郭汉城等^[14]研究证实维生素D可通过提

高肾小管上皮细胞内抗氧化系统活性,抑制过氧化物生成,降低线粒体膜电位并调节解耦连蛋白2(UCP2)表达来发挥其抗氧化作用。我们的研究结果显示,维生素D缺乏或不足NAFLD患者的氧化应激显著高于维生素D正常的NAFLD患者(*P*<0.05),在调整患者年龄、性别、BMI及代谢指标后,差异性仍具有统计学意义。在给予维生素D缺乏和不足的NAFLD患者补充骨化三醇12周后,体内氧化应激发生显著的改善。FLI是根据甘油三酯、体重指数、γ-谷氨酰转肽酶和腰围进行换算,用于预测和评估NAFLD的常用指标^[15-16]。在本研究中,骨化三醇补充同样能减少NAFLD患者的FLI值。

以往研究报道,胰岛素抵抗可促进NAFLD的发生发展^[17];而维生素D可通过增加胰岛素受体、增强转录因子活性、调节细胞内钙离子浓度来改善胰岛素抵抗现象^[18]。在本研究中,我们同样发现维生素D缺乏和不足的NAFLD患者中HOMA-IR显著增加(*P*<0.05),表明低维生素D水平可引起胰岛素抵抗的增加。但是在给予骨化三醇补充12周后,我们并没有发现HOMA-IR的减少。可能的解释是,我们此次纳入研究的样本量较少,其次是骨化三醇补充时间较短,以及选用HOMA-IR作为胰岛素抵抗的量化指标,而不是评估胰岛素抵抗的金标准——正葡萄糖胰岛素钳夹技术^[19-20],这些因素都可能对此实验结果有一定的影响。

综上所述,本研究表明NAFLD患者中普遍存在维生素D不足的现象,且患者血清25(OH)D₃水平与NAFLD患者的氧化应激和胰岛素抵抗相关;在给予骨化三醇补充后,可有效抑制氧化应激,降低

FLI,但对胰岛素抵抗无明显影响。表明对维生素 D 缺乏的 NAFLD 患者及时补充骨化三醇可能通过减少氧化应激反应来延缓病情的发展。

参考文献:

- [1] Patel YA, Berg CL, Moylan CA, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: key considerations before and after liver transplantation [J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(5): 1406-146. DOI: 10.1007/s10620-016-4035-3.
- [2] Holmer M, Melum E, Isoniemi H, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is an increasing indication for liver transplantation in the Nordic countries [J]. *Liver Int*, 2018, 38(11): 2082-2090. DOI: 10.1111/liv.13751.
- [3] Koroglu E, Canbakan B, Atay K, et al. Role of oxidative stress and insulin resistance in disease severity of non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2016, 27(4): 361-366. DOI: 10.5152/tjg.2016.16106.
- [4] Kono K, Fujii H, Nakai K, et al. Anti-oxidative effect of vitamin D analog on incipient vascular lesion in non-obese type 2 diabetic rats [J]. *Am J Nephrol*, 2013, 37(2): 167-174. DOI: 10.1159/000346808.
- [5] Nakai K, Fujii H, Kono K, et al. Vitamin D activates the Nrf2-Keap1 antioxidant pathway and ameliorates nephropathy in diabetic rats [J]. *Am J Hypertens*, 2014, 27(4): 586-595. DOI: 10.1093/ajh/hpt160.
- [6] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010年修订版) [J]. *中华肝脏病杂志*, 2010, 18(3): 163-166. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2010.03.002.
- [7] Chen LD, Huang JF, Chen QS. Validation of fatty liver index and hepatic steatosis index for screening of non-alcoholic fatty liver disease in adults with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(22): 2670-2676. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000503.
- [8] Li L, Zhang L, Pan S, et al. No significant association between vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease in a Chinese population [J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(8): 2376-2382. DOI: 10.1007/s10620-013-2658-1.
- [9] Rhee EJ, Kim MK, Park SE, et al. High serum vitamin D levels reduce the risk for nonalcoholic fatty liver disease in healthy men independent of metabolic syndrome [J]. *Endocr J*, 2013, 60(6): 743-752. DOI: 10.1507/endocrj.ej12-0387.
- [10] Roth CL, Elfers CT, Figlewicz DP, et al. Vitamin D deficiency in obese rats exacerbates nonalcoholic fatty liver disease and increases hepatic resistin and Toll-like receptor activation [J]. *Hepatology*, 2012, 55(4): 1103-1111. DOI: 10.1002/hep.24737.
- [11] Alkharfy KM, Al-Daghri NM, Yakout SM, et al. Calcitriol attenuates weight-related systemic inflammation and ultrastructural changes in the liver in a rodent model [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2013, 112(1): 42-49. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2012.00936.x.
- [12] Mehmeti I, Lortz S, Avezov E, et al. ER-resident antioxidative GPx7 and GPx8 enzyme isoforms protect insulin-secreting INS-1E β -cells against lipotoxicity by improving the ER antioxidative capacity [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 11(112): 121-130. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.07.021.
- [13] Swiderska M, Maciejczyk M, Zalewska A, et al. Oxidative stress biomarkers in the serum and plasma of patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Can plasma AGE be a marker of NAFLD? Oxidative stress biomarkers in NAFLD patients [J]. *Free Radic Res*, 2019, 12(5): 1-10. DOI: 10.1080/10715762.2019.1635691.
- [14] 郭汉城, 兰姗, 武俏颖, 等. 1,25-二羟维生素 D₃ 对高糖诱导肾小管上皮细胞解耦联蛋白 2 表达及氧化应激的影响 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(10): 849-852. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2013.10.007.
- [15] Mondal SA, Dutta D, Kumar M, et al. Neck circumference to height ratio is a reliable predictor of liver stiffness and nonalcoholic fatty liver disease in prediabetes [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2018, 22(3): 347-354. DOI: 10.4103/ijem.IJEM_31_18.
- [16] Maestro B, Molero S, Bajo S, et al. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ [J]. *Cell Biochem Funct*, 2002, 20(3): 227-232. DOI: 10.1002/cbf.951.
- [17] Yang HJ, Kim MJ, Kwon DY, et al. Combination of aronia, red ginseng, shiitake mushroom and natto kinase potentiated insulin secretion and reduced insulin resistance with improving gut microbiome dysbiosis in insulin deficient type 2 diabetic rats [J]. *Nutrients*, 2018, 10(7): 948-971. DOI: 10.3390/nu10070948.
- [18] Dunlop TW, Vaisanen S, Frank C, et al. The human peroxisome proliferator-activated receptor gene is a primary target of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and its nuclear receptor [J]. *J Mol Biol*, 2005, 349(2): 248-260. DOI: 10.1016/j.jmb.2005.03.060.
- [19] Da Silva CC, Zambon MP, Vasques ACJ, et al. Homeostatic model assessment of adiponectin (HOMA-Adiponectin) as a surrogate measure of insulin resistance in adolescents: Comparison with the hyperglycaemic clamp and homeostatic model assessment of insulin resistance [J/OL]. *PLoS One*, 2019, 14(3): e0214. DOI: 10.1371/journal.pone.0214081.
- [20] Abboud KY, Reis SK, Martelli ME, et al. Oral glutamine supplementation reduces obesity, pro-inflammatory markers, and improves insulin sensitivity in DIO wistar rats and reduces waist circumference in overweight and obese humans [J]. *Nutrients*, 2019, 11(3): 536-547. DOI: 10.3390/nu11030536.

收稿日期:2019-09-28 修回日期:2019-11-27

本文编辑:吴进