

• 综 述 •

肾周脂肪组织与心血管疾病的研究进展

周 月, 李 萌 综述, 左 莹[△] 审校

(川北医学院附属医院内分泌代谢科, 四川 南充 637000)

[摘要] 肾周脂肪组织(PRAT)是一种特殊的内脏脂肪沉积,位于肾纤维膜和肾筋膜之间。与其他结缔组织相比,PRAT在血管、淋巴管及神经分布方面表现出独特的解剖结构。过多PRAT沉积会增加高血压、动脉粥样硬化及心脏病的风险。因此,该文就PRAT起源、解剖结构及其与心血管疾病的研究进展进行综述,期为心血管疾病的治疗和预防提供依据。

[关键词] 肾周脂肪组织; 心血管疾病; 肥胖; 高血压; 胰岛素抵抗; 动脉粥样硬化; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.04.028 **中图法分类号:**R58

文章编号:1009-5519(2023)04-0668-05 **文献标识码:**A

Research progress of perirenal adipose tissue and cardiovascular diseasesZHOU Yue, LI Meng, ZUO Ying[△]

(Department of Endocrinology and Metabolism, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

[Abstract] Perirenal adipose tissue(PRAT) is a special visceral fat deposit, which is located between renal fibrous membrane and renal fascia. Compared with other connective tissues, PRAT exhibits a unique anatomical structure in the distribution of blood vessels, lymphatic vessels and nerves. Excessive PRAT deposition will increase the risk of hypertension, atherosclerosis and heart disease. Therefore, this paper reviewed the research progress on the origin, anatomical structure of PRAT and its relationship with cardiovascular diseases, in order to provide evidence for the treatment and prevention of cardiovascular diseases.

[Key words] Perirenal adipose tissue; Cardiovascular diseases; Obesity; Hypertension; Insulin resistance; Atherosclerosis; Review

肥胖与高血压、糖尿病、血脂异常、慢性炎症性疾病等多种疾病的发展相关^[1]。一项关于全球疾病的流行病学调查结果表明,每年有400多万人死于超重或肥胖,其中死亡人数最多的是与肥胖有关的心血管疾病(CVD)^[2]。研究表明,与肥胖本身相比,体脂分布与肥胖相关疾病的发生和发展更为密切^[3]。脂肪组织作为主要的能量储存和内分泌器官,可以通过分泌各种脂肪因子或细胞因子参与多种生理过程,维持局部和全身的动态平衡。脂肪组织分为内脏脂肪组织(VAT)和皮下脂肪组织(SAT),与SAT相比,VAT与胰岛素抵抗、高血压、动脉粥样硬化、代谢综合征等疾病更为密切^[4]。肾周脂肪组织(PRAT)是围绕肾脏的VAT的组成部分,在血管和神经支配方面具有独特的解剖结构,PRAT过度沉积与CVD的发展相关,PRAT也是一种代谢活跃的脂肪组织,可产生脂肪因子和细胞因子,通过旁分泌或内分泌途径调节心血管系统^[5]。本文就PRAT与CVD的联系及其

参与CVD的调节机制进行综述。

1 PRAT 起源

对人类不同脂肪库中基因表达的分析表明,SAT和VAT的基因表达模式存在差异,在VAT中表达较高的基因大多与胰岛素抵抗、脂肪形成和肥胖性疾病有关,而PRAT不同于VAT,其基因表达与SAT类似^[6]。SAT与PRAT最初由前脂肪细胞组成,该细胞与棕色脂肪细胞的特征相似,包括棕色脂肪细胞标志物[PRDM16、解偶联蛋白-1(UCP1)]的表达、丰富的线粒体数量、基因表达模式及耗氧率^[7]。在胎儿发育过程中,前脂肪细胞在PRAT中分化更快,可发育为棕色脂肪组织,而在SAT中则发育为白色脂肪组织,神经纤维在分化过程中延伸至棕色脂肪组织中;出生后,PRAT主要由棕色脂肪组织组成,随着年龄的增长,棕色脂肪组织逐渐向白色脂肪组织转变,成人PRAT主要由白色脂肪组织构成,仅存留小部分棕色脂肪组织^[4-5]。最近研究表明,成年PRAT由表

[△] 通信作者, E-mail: yingzuo76@gmail.com。

达 UCP1 的单房性和多房性脂肪细胞组成,表达 UCP1 的单房性脂肪细胞均匀分布在 PRAT 内,而表达 UCP1 的多房性脂肪细胞位于肾上腺周围,主要在交感神经末梢数量较多的区域,这 2 种类型的脂肪细胞与前脂肪细胞、间充质干细胞和几种炎性细胞有关^[8]。

2 PRAT 解剖及分布特点

对于特定的组织或器官,其解剖结构和位置是其参与病理生理的基础。PRAT 是围绕在肾脏周围的脂肪垫,位于腹膜后间隙,肾纤维膜和肾筋膜之间^[5]。肾筋膜是包裹肾脏和肾上腺的多层结构,以肾筋膜为界,可将 PRAT 与其他邻近的腹膜后组织(包括肾旁和肾窦脂肪组织)分隔开,当 PRAT 过度生长并局限在肾筋膜内时,可使筋膜内部压力升高,对肾脏造成压迫^[9]。肾周脂肪有完整的血液供应、淋巴引流和神经支配系统。肾周脂肪的动脉供应来自肾上腺动脉、左结肠动脉、肾动脉、腰动脉和卵巢/睾丸动脉的分支,形成一个复杂的毛细血管网,为 PRAT 提供氧气和营养;PRAT 周围分布大量的淋巴管,肾周淋巴管与肾包膜下淋巴管相通,所有淋巴管最终流入腹主动脉旁淋巴结;PRAT 不仅血供丰富,还有丰富的神经支配^[4,9]。综上,这些解剖学特征为 PRAT 调节心血管系统提供了结构基础。

3 PRAT 与 CVD 关系的研究

3.1 PRAT 与 CVD 的联系

脂肪组织在身体特定部位的堆积与高血压、血脂异常、胰岛素抵抗、动脉粥样硬化等心血管危险因素有关。BONJOCH 等^[10]在人类免疫缺陷病毒(HIV)患者中发现,动脉粥样硬化与腹膜前脂肪组织相关,而代谢综合征与 SAT 相关,腹部脂肪层厚度可能是 CVD 的危险因素。近年来研究表明,与 SAT 相比,VAT 与 CVD 更为密切,特别是 PRAT 的增加,与血糖、血压、血脂及胰岛素抵抗相关^[3-5]。还有研究发现,PRAT 对代谢综合征具有较强的预测价值^[11]。因此,本文将从以下几个方面总结 PRAT 与 CVD 的关系。

3.1.1 PRAT 与动脉粥样硬化的关系

颈动脉内膜-中膜厚度(CIMT)是亚临床动脉粥样硬化公认的一个指标。心血管风险的增加与 CIMT 及亚临床动脉粥样硬化血管损伤有关。研究表明,HIV 感染的内脏肥胖患者 PRAT 厚度和 CIMT 明显高于非内脏肥胖患者,以 CIMT 为因变量进行回归分析,结果显示 PRAT 厚度是 CIMT 的独立因素^[12]。BASSOLS 等^[13]研究了 702 名儿童 PRAT 和其他腹部脂肪(包括腹膜前、腹腔内和 SAT)与 CIMT 的关系,结果表明,在整个研究对象中,CIMT 与所有脂肪堆积相关,进行多因素分析后,PRAT 是 CIMT 的独立预测因

子。另一项研究得出了类似的结论,在不同体重指数的儿童中,PRAT、心外膜脂肪可作为 CIMT 的独立预测因子^[14]。在无 CVD 临床证据的成年人中,PRAT 与冠状动脉病变严重程度和心肌肥厚程度有显著相关性^[15]。KOO 等^[16]研究了 PRAT 厚度与合并动脉粥样硬化的 6 种动脉血管之间的关系,结果表明 PRAT 厚度与肾动脉和腹主动脉的血管钙化独立相关。因此,评估 PRAT 厚度对 CVD 风险评估是有用的。此外,PRAT 分泌的细胞因子如 γ 干扰素(IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素(IL)等,与动脉粥样硬化的进展有关。细胞因子通过诱导内皮细胞激活,引起内皮功能障碍并伴黏附分子和趋化因子的上调,促进免疫细胞向动脉粥样硬化部位迁移,最终使动脉粥样硬化斑块失稳、各种细胞凋亡和基质降解,加速斑块断裂和血栓的形成^[17]。

3.1.2 PRAT 与血压的关系

前瞻性队列研究表明,与总脂肪或 SAT 相比,NAT 的增加与高血压发病密切相关^[18]。LI 等^[19]研究发现,PRAT 与自发性高血压大鼠维持高血压有关,该研究证明了 PRAT 传入神经是一种通过抑制降钙素基因相关肽维持高血压的降压节点,在该研究中还发现,PRAT 消融可降低 L₁~L₂ 背根神经节神经元功能和促进神经元重构,使自发性高血压大鼠的血压降低,但不影响对照组的正常血压。另一研究表明,高血压与 PRAT 中 UCP1 的表达有关,UCP1 在 PRAT 中的表达明显高于背部皮下脂肪,但其影响血压的机制尚不清楚,可能与调节脂肪局部温度进而影响肾血管的温度有关^[20]。DE PERGOLA 等^[21]研究了 42 例超重或肥胖患者血压与 PRAT 厚度的关系,结果表明 PRAT 厚度与 24 h 平均舒张压呈正相关。RICCI 等^[22]研究发现,高血压肥胖患者的 PRAT 明显高于非高血压肥胖患者,89 例高血压肥胖患者接受袖状胃切除后 PRAT 厚度显著降低,还观察到术后这些患者需要的降压药物显著减少,提示 PRAT 减少可能与高血压病情改善有关。

3.1.3 PRAT 与胰岛素抵抗的关系

胰岛素抵抗是多种疾病的共同危险因素,尤其是糖尿病、肥胖、代谢综合征等。PRAT 与 CVD 的联系可能与胰岛素抵抗、高胰岛素血症相关。在研究棕色脂肪组织与人类糖代谢关系时发现,棕色脂肪组织(+)组接受冷暴露后,静息能量消耗、胰岛素敏感性、全身葡萄糖处理能力显著增加^[23]。LIU 等^[24]发现,在糖尿病前期患者中,相比 SAT 而言,VAT 与胰岛素抵抗的相关性更高。在成年大鼠的研究中发现,PRAT 的神经肽 Y 基因 mRNA 的表达情况与胰岛素抵抗有关^[25]。最近一项在肥胖患者中的研究表明,PRAT 与高胰岛素血症

和胰岛素抵抗独立相关,与其他人体测量学指标及代谢参数无关,这表明 PRAT 是胰岛素抵抗的一个强标志物^[26]。PRAT 可分泌多种脂肪因子和细胞因子,如 TNF- α 、脂肪酸结合蛋白 4、IL-6 等,作用于胰岛素信号转导通路,降低胰岛素敏感性,增加胰岛素抵抗^[27]。

3.2 PRAT 参与 CVD 的可能机制 PRAT 与高血压、动脉粥样硬化及胰岛素抵抗等心血管风险密切相关。PRAT 介导心血管系统的调节是一个复杂的过程,与 PRAT 解剖、生理和定位特征密切相关。目前关于 PRAT 调节心血管系统的机制尚不完全清楚,可能通过以下途径:(1) PRAT 通过脂肪传入反射(AAR)直接调节心血管系统的活动,这可能是由于来自 WAT 的传入活动增加,使肾交感神经传出增加和血压升高^[28]。在大鼠的 PRAT 中注射瘦素可引起 AAR,而不影响全身交感神经活动,表明 PRAT 可以直接调节心血管功能^[29]。(2) PRAT 过度沉积对血管、淋巴及神经造成物理压迫,导致静水压升高和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活,这与 CVD 的发生发展有关^[30]。PRAT 压迫肾脏,导致肾血流量减少、氯化钠的重吸收增加,以及向致密斑输送的氯化钠减少,致密斑可感受氯化钠含量的变化,反过来可引起由致密斑反馈介导的入球小动脉扩张、肾血流量增加及刺激入球小动脉的肾小球旁细胞分泌肾素。当肾血浆流量减少时,可直接激活 RAAS,促进肾素的释放及醛固酮的合成,这些可能是引起 CVD 的因素。(3) PRAT 过量堆积造成组织缺氧可促进脂肪分解,游离脂肪酸(FFA)生成增加,FFA 可作为局部炎症的触发器,对靶器官造成损害。FFA 过量释放,四氢生物蝶呤的氧化增强,使超氧化物产生增加及一氧化氮合成减少,前者增加可直接损伤血管内皮功能,后者减少则可能导致血管内皮生长因子的代偿机制障碍,最终导致 CVD^[31]。过多的 FFA 输送到肝脏,还可导致胰岛素抵抗,进一步加重心血管系统的损伤^[27]。(4) PRAT 可通过体液调节心血管系统功能。PRAT 在脂肪因子和细胞因子的合成中高度活跃,其分泌的这些因子可以调节心血管系统的功能^[32]。高瘦素血症会加重肥胖小鼠的心房纤维化、心房颤动、高血压及葡萄糖耐量受损^[33]。LI 等^[34]研究发现,瘦素对肥胖相关性高血压大鼠血管内皮有影响,当 RAAS 过度激活时,瘦素合成增加,促进肾小球内皮细胞的增殖,而当瘦素通路或 RAAS 被阻断时,这种作用被逆转。因此,除了发挥全身作用外,PRAT 来源的瘦素可直接作用于内皮细胞,调节 RAAS,从而影响血压。循环中低水平的脂联素与 2 型糖尿病、动脉粥样硬化、心脏损伤有关。过氧化物酶体增殖物激活受体的激活可增加 PRAT 的脂联素分泌,对肾小

管上皮细胞起到保护作用,其主要是通过抑制钠-葡萄糖同向转运体-2(SGLT2)的功能,从而影响尿钠排泄和葡萄糖转运^[35]。由此可见,脂联素通过调节肾小管中的 SGLT2,在尿钠排泄和葡萄糖稳态方面发挥独特作用。脂联素缺乏的小鼠表现出心肌缺血损伤加重,而补充脂联素可以保护心脏免受缺血/再灌注损伤^[32]。PRAT 分泌的细胞因子与动脉粥样硬化的进展有关。与该疾病相关的细胞因子主要分为 2 类,一类为促动脉粥样硬化因子,如 IFN- γ 、TNF- α ,前者可直接激活靶细胞促进炎症反应,也可通过促进巨噬细胞清除率受体- α 的表达,增加氧化低密度脂蛋白的累积,后者通过上调黏附分子和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的表达,促进动脉粥样硬化的发展;另一类为抗动脉粥样硬化因子,如 IL-5、IL-6,可通过调节 B 细胞产生氧化低密度脂蛋白抗体、激活 IL-1 受体拮抗剂的表达等,抑制促炎症分子的产生^[17]。因此,这 2 类因子的平衡是决定动脉粥样硬化斑块稳定性的主要因素。研究表明,肥胖小鼠 PRAT 产生的纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)通过招募大量的免疫细胞促进炎症发展,与胰岛素抵抗、代谢综合征和糖尿病肾病发展有关,当 PAI-1 基因缺失或抑制时,PRAT 炎症减少,代谢紊乱及肾功能得到改善^[36]。

4 小 结

PRAT 与肾脏相邻,位于肾纤维膜和肾筋膜之间,有独立于交感神经的 AAR 存在,其还具有完整的血液供应、淋巴引流和神经支配系统,这些特征为 PRAT 调节心血管系统提供了结构基础。PRAT 也是一种代谢活跃的脂肪组织,可产生多种脂肪因子和细胞因子,在维持代谢及心血管稳态方面发挥重要作用。随着人们对 PRAT 过度积累在 CVD 中潜在有害影响的深入认识,抗 PRAT 炎症可能是 CVD 治疗的一个潜在靶点。研究 PRAT 中棕色脂肪细胞谱系分化的分子机制是近年来的热点,但具体机制尚不明确,还需大量的研究去探索及验证,以明确 PRAT 在 CVD 预防和治疗中的作用。

参考文献

- [1] KATSIKI N, ANAGNOSTIS P, KOTSA K, et al. Obesity, metabolic syndrome and the risk of microvascular complications in patients with diabetes mellitus[J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(18):2051-2059.
- [2] DAI H, ALSALHE T A, CHALGHAF N, et al. The global burden of disease attributable to high body mass index in 195 countries and territories, 1990—2017: An analysis of the global

- burden of disease study[J]. *PLoS Med*, 2020, 17(7):e1003198.
- [3] HALL J E, MOUTON A J, DA S A, et al. Obesity, kidney dysfunction, and inflammation: Interactions in hypertension[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(8):1859-1876.
- [4] HUANG N, MAO E W, HOU N N, et al. Novel insight into perirenal adipose tissue: A neglected adipose depot linking cardiovascular and chronic kidney disease[J]. *World J Diabetes*, 2020, 11(4):115-125.
- [5] LIU B X, SUN W, KONG X Q. Perirenal fat: A unique fat pad and potential target for cardiovascular disease[J]. *Angiology*, 2019, 70(7):584-593.
- [6] SCHLEINITZ D, KRAUSE K, WOHLAND T, et al. Identification of distinct transcriptome signatures of human adipose tissue from fifteen depots[J]. *Eur J Hum Genet*, 2020, 28(12):1714-1725.
- [7] WU N N, ZHANG C H, LEE H J, et al. Brown adipogenic potential of brown adipocytes and peri-renal adipocytes from human embryo[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:39193.
- [8] EFREMOVA A, SENZACQUA M, VENEMA W, et al. A large proportion of mediastinal and perirenal visceral fat of Siberian adult people is formed by UCP1 immunoreactive multilocular and paucilocular adipocytes[J]. *J Physiol Biochem*, 2020, 76(2):185-192.
- [9] GRIGORAS A, BALAN R A, CARUNTU I D, et al. Perirenal adipose tissue-current knowledge and future opportunities[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(6):1291.
- [10] BONJOCH A, DE CABO F, PUIG J, et al. Ultrasound-based assessment of preperitoneal fat as a surrogate marker of cardiovascular risk: Comparative study between people living with HIV and controls[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2022, 38(3):222-227.
- [11] GUO X L, TU M, CHEN Y, et al. Perirenal fat thickness: A surrogate marker for metabolic syndrome in chinese newly diagnosed type 2 diabetes[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:850334.
- [12] GRIMA P, GUIDO M, ZIZZA A, et al. Sonographically measured perirenal fat thickness: An early predictor of atherosclerosis in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy? [J]. *J Clin Ultrasound*, 2010, 38(4):190-195.
- [13] BASSOLS J, MARTINEZ-CALCERRADA J M, PRATS-PUIG A, et al. Perirenal fat is related to carotid intima-media thickness in children [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2018, 42(4):641-647.
- [14] LOPEZ-BERMEJO A, PRATS-PUIG A, OSINIRI I, et al. Perirenal and epicardial fat and their association with carotid intima-media thickness in children[J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2019, 24(4):220-225.
- [15] BENJAMIN E J, BLAHA M J, CHIUVE S E, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: A report from the american heart association [J]. *Circulation*, 2017, 135(10):e146-e603.
- [16] KOO B K, DENENBERG J O, WRIGHT C M, et al. Associations of perirenal fat thickness with renal and systemic calcified atherosclerosis [J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2020, 35(1):122-131.
- [17] FATKHULLINA A R, PESHKOVA I O, KOLTSOVA E K. The role of cytokines in the development of atherosclerosis [J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2016, 81(11):1358-1370.
- [18] CHANDRA A, NEELAND I J, BERRY J D, et al. The relationship of body mass and fat distribution with incident hypertension: Observations from the dallas heart study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(10):997-1002.
- [19] LI P, LIU B, WU X, et al. Perirenal adipose afferent nerves sustain pathological high blood pressure in rats [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):3130.
- [20] LI X, LIU J, WANG G, et al. Determination of UCP1 expression in subcutaneous and perirenal adipose tissues of patients with hypertension [J]. *Endocrine*, 2015, 50(2):413-423.
- [21] DE PERGOLA G, CAMPOBASSO N, NARD ECCHIA A, et al. Para-and perirenal ultrasonographic fat thickness is associated with 24-hours mean diastolic blood pressure levels in overweight and obese subjects [J]. *BMC Cardio-*

vasc Disord, 2015, 15: 108.

- [22] RICCI M A, SCAVIZZI M, MINISTRINI S, et al. Morbid obesity and hypertension: The role of perirenal fat [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018, 20(10): 1430-1437.
- [23] CHONDRONIKOLA M, VOLPI E, BORSH EIM E, et al. Brown adipose tissue improves whole-body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans [J]. *Diabetes*, 2014, 63(12): 4089-4099.
- [24] LIU L, FENG J, ZHANG G, et al. Visceral adipose tissue is more strongly associated with insulin resistance than subcutaneous adipose tissue in Chinese subjects with pre-diabetes [J]. *Curr Med Res Opin*, 2018, 34(1): 123-129.
- [25] WANG S, LI F, WANG N, et al. [Relationship between perirenal adipose tissue neuropeptide Y and insulin resistance in nutritional transition model [J]. *Wei Sheng Yan Jiu*, 2020, 49(4): 580-584.
- [26] MANNO C, CAMPOBASSO N, NARDECCHIA A, et al. Relationship of para-and perirenal fat and epicardial fat with metabolic parameters in overweight and obese subjects [J]. *Eat Weight Disord*, 2019, 24(1): 67-72.
- [27] ORMAZABAL V, NAIR S, ELFEKY O, et al. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 122.
- [28] XIONG X Q, CHEN W W, ZHU G Q. Adipose afferent reflex; Sympathetic activation and obesity hypertension [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2014, 210(3): 468-478.
- [29] HAMMOUD S H, ALZAIM I, AL-DHAHERI Y, et al. Perirenal adipose tissue inflammation: Novel insights linking metabolic dysfunction to renal diseases [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 707126.
- [30] SCHUTTEN M T, HOUBEN A J, DE LEE UW P W, et al. The link between adipose tissue renin-angiotensin-aldosterone system signaling and obesity-associated hypertension [J]. *Physiology (Bethesda)*, 2017, 32(3): 197-209.
- [31] SUN X, YU Y, HAN L. High FFA levels related to microalbuminuria and uncoupling of VEGF-NO axis in obese rats [J]. *Int Urol Nephrol*, 2013, 45(4): 1197-1207.
- [32] ALZAIM I, HAMMOUD S H, AL-KOUSSA H, et al. Adipose tissue immunomodulation: A novel therapeutic approach in cardiovascular and metabolic diseases [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 602088.
- [33] PRETZ D, LE FOLL C, RIZWAN M Z, et al. Hyperleptinemia as a contributing factor for the impairment of glucose intolerance in obesity [J]. *FASEB J*, 2021, 35(2): e21216.
- [34] LI H, LI M, LIU P, et al. Telmisartan ameliorates nephropathy in metabolic syndrome by reducing leptin release from perirenal adipose tissue [J]. *Hypertension*, 2016, 68(2): 478-490.
- [35] LA RUSSA D, MARRONE A, MANDALA M, et al. Antioxidant/anti-inflammatory effects of caloric restriction in an aged and obese rat model: The role of adiponectin [J]. *Biomedicines*, 2020, 8(12): 532.
- [36] LIU Y, WANG L, LUO M, et al. Inhibition of PAI-1 attenuates perirenal fat inflammation and the associated nephropathy in high-fat diet-induced obese mice [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2019, 316(2): E260-E267.

(收稿日期: 2022-08-31 修回日期: 2022-12-05)