

葡萄糖代谢异常导致 SIVmac239 感染北平顶猴 急性期体重变化

张瀚丹^{1,2#}, 宋天章^{2#}, 杨柳萌², 郑永唐^{2*}

(1. 大理大学药学与化学学院, 云南大理 671000; 2. 中国科学院昆明动物研究所、云南省活性多肽研究与利用重点实验室/中国科学院动物模型与人类疾病重点实验室, 国家昆明高等级生物安全灵长类动物实验中心, 昆明 650223)

【摘要】 目的 探讨艾滋病急性期炎症因子、脂类代谢及葡萄糖代谢对体重的影响。方法 检测 SIVmac239 感染北平顶猴急性期炎症因子(TNF- α 、IL-6)、脂类代谢(胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇)及葡萄糖代谢参数(胰岛素、胰岛素抵抗指数), 比较体重增加组和体重减少组 SIV 感染北平顶猴之间的差异, 运用 Pearson 相关分析探讨胰岛素抵抗与血浆病毒载量的相关性。结果 在 SIVmac239 感染北平顶猴急性期, 炎症因子和血脂四项在体重增加组与体重减少组之间无明显差异; 体重增加组胰岛素水平明显下降, 体重减少组胰岛素水平明显升高, 并出现胰岛素抵抗表现; Pearson 分析显示, 感染后第 5 周及第 11 周胰岛素抵抗指数变化与血浆病毒载量呈正相关。结论 SIVmac239 感染急性期, 葡萄糖代谢异常可能是导致北平顶猴体重变化的主要原因。

【关键词】 艾滋病; SIVmac239; 北平顶猴; 体重; 胰岛素抵抗

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2018) 06-0693-07

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2018.06.004

Weight changes in acute-phase SIVmac239-infected northern pig-tailed macaques is associated with abnormal glucose metabolism

ZHANG Handan^{1,2#}, SONG Tianzhang^{2#}, YANG Liუმeng², ZHENG Yongtang^{2*}

(1. College of Pharmacy and Chemistry, Dali University, Dali 671000, China. 2. Key Laboratory of Bioactive Peptides of Yunnan Province/Key Laboratory of Animal Models and Human Disease Mechanisms of Chinese Academy of Science, National Kunming High Level Biosafety Research Center for Non-human Primate, Kunming Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650223)

Corresponding author: ZHENG Yongtang. E-mail: zhengyt@mail.kiz.ac.cn

【Abstract】 **Objective** To investigate the effects of inflammatory factors, lipid metabolism, and glucose metabolism on weight in the northern pig-tailed macaques in acute stage of SIVmac239 infection. **Methods** The levels of inflammatory factor (TNF- α , IL-6), lipid metabolism (cholesterol, triglyceride, high-density-lipoprotein cholesterol, and low-density-lipoprotein cholesterol), and glucose metabolism parameters (insulin, insulin resistance index) were analyzed and compared between the weight increase group and the weight decrease group in the northern pig-tailed macaque in acute

【基金项目】 国家自然科学基金(81471620; 81671627; 81571606; 81771770; 81172876), 国家科技重大专项课题(2017ZX10202102-001; 2017ZX10304402-002; 2018ZX10301406-003; 2018ZX10301101-002)资助项目。

Funded by National Natural Science Foundation of China (81471620; 81671627; 81571606; 81771770; 81172876), and National Key Research Program of China (2017ZX10202102-001; 2017ZX10304402-002; 2018ZX10301406-003; 2018ZX10301101-002).

【作者简介】 张瀚丹(1994—), 女, 硕士研究生。研究方向: 艾滋病脂类代谢研究。Email: 591132263@qq.com;

宋天章(1989—), 男, 博士研究生。研究方向: 艾滋病动物模型。Email: songtianzhang@163.com

#共同第一作者

【通信作者】 郑永唐(1962—)男, 研究员, 博士生导师。Email: zhengyt@mail.kiz.ac.cn

stage of SIVmac239 infection. Pearson's correlation analysis was used to investigate the correlation of plasma viral load and insulin resistance. **Results** There was no difference of plasma lipid level and inflammatory factors between the weight increase group and the weight decrease group in the acute stage of SIVmac239 infection. After SIV infection, the insulin levels decreased in the weight increase group. In the weight decrease group, insulin levels were significantly elevated and insulin resistance appeared. Pearson's analysis showed that changes of insulin resistance index at the 5th week and 11th week after infection were positively correlated with plasma viral load. **Conclusion** In the acute stage of SIVmac239 infection, abnormal glucose metabolism is the main cause of body weight change in northern pig-tailed macaques.

[Keywords] AIDS; SIVmac239; northern pig-tailed macaque; weight; insulin resistance

Conflict of interest statement: We declare that we have no conflict of interest statement.

人类免疫缺陷综合征 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS), 简称艾滋病, 是由人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染引起的一种严重致死性传染病。目前, 全球年均 HIV 新发感染者可达 210 万人, 且每年约有 110 万人死于艾滋病引起的各种相关性疾病。根据艾滋病患者的临床表现, 可将整个病程分为 3 个时期: (1) 急性感染期: 通常出现在 HIV 初次感染后 2~4 周, 患者常无特异性临床表现, 可表现为持续发热、腹泻、皮疹等症状; (2) 无症状期: 无明显临床表现, 部分患者出现腹股沟等部位淋巴结肿大等症状, 高效抗逆转录病毒治疗 (highly active antiretroviral therapy, HAART) 可使患者长期停留于无症状期, 从而有效延长艾滋病患者寿命; (3) 艾滋病期: 患者表现出典型的艾滋病相关消瘦综合征, 并且出现多种机会性感染及肿瘤, 最终死亡。艾滋病患者体重下降是艾滋病疾病进展的重要表现, 是艾滋病期的典型特征, 与艾滋病患者的预后及死亡率变化密切相关。赵晓梅等^[1]对 HIV 感染者的流行病学研究中显示, HIV 感染者的体重既有减低, 也有升高。急性感染期 HIV 感染引起的体重变化及相关机制依然不明确且鲜见研究报道。

持续炎症反应、脂类代谢异常及葡萄糖代谢异常是诱发体重变化的 3 大主要原因。首先, 以 TNF- α 、IL-6 为主的多种促炎细胞因子的持续存在, 通过多种机制影响体重变化。TNF- α 可以通过旁分泌或自分泌的方式作用于脂肪细胞, 抑制脂肪细胞分化为成熟脂肪细胞, 继而促进脂肪细胞凋亡及分解^[2], 减少机体脂肪蓄积。Hotamisligil 等^[3]研究发现: 肥胖患者多伴有 IL-6 等多种促炎细胞因子诱导的全身持续性低度炎症反应; Mohamed 等^[4]研究表明, 脂肪组织分泌大量的 IL-6, 其含量与肥胖程度呈正相关。脂代谢异常是诱导体重变化的另一重要因素。脂代谢异常常见于肥胖患者, 主要表现为血

液中总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-CH) 和甘油三酯 (TG) 升高, 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-CH) 降低^[5]。高蛋白、高脂肪、高能量的“三高”饮食的过量摄入, 会引起高胆固醇血症、高甘油三酯血症以及低密度脂蛋白胆固醇升高, 加速体重增加^[6]。随着肥胖程度的增加, 血脂异常率也逐步递增^[7], 大量的内脏脂肪堆积产生脂解作用, 使游离脂肪酸释放增多或脂蛋白脂肪酶的活性改变, 导致 TG、TC 及 LDL-CH 合成增加^[8]。因此, TG 等的升高可作为体重增加的预测因素。第三, 以糖尿病患者为代表的糖代谢异常表现对体重变化的诱导也具有重要影响。胰岛素抵抗现象导致血糖无法被有效利用, 从而引起体重下降。同时, 为了维持血糖的稳定, II 型糖尿病患者可代偿性的分泌大量胰岛素, 过多的胰岛素从血浆转运到中枢神经系统, 作为调节肥胖的负反馈信号, 减少食物摄取并使体重减轻^[9]。

本实验室首先建立了艾滋病北平顶猴实验动物模型^[10], 在 SIVmac239 感染后可有效地模拟人 HIV 感染相关的临床表现, 模型感染急性期病毒载量及 CD4 + T 细胞数量变化与 HIV 感染者急性期变化基本一致。因此, 本实验选用 SIVmac239 感染的北平顶猴为研究对象, 探讨急性期体重变化的原因及可能机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

雄性北平顶猴购于中国科学院昆明动物研究所灵长类研究中心【SCXK (滇) K2017-0003】。实验动物饲养于中国科学院昆明动物研究所灵长类研究中心【SYXK (滇) K2017-0008】。单兽笼饲养, 保证标准光照周期 (12 h 光明, 12 h 黑暗), 给予标准饲料及苹果等瓜果类喂养。根据北平顶猴感染

后 17 周内体重变化,分别挑选出 3 只体重变化最明显的北平顶猴作为体重增加组与体重减少组。本研究中所涉及的一切实验规程均获得中国科学院昆明动物研究所伦理委员会的批准(批准号:2015SYDW-2015021)。

1.1.2 实验仪器

ELX-800 酶标仪(BioTek,美国);37℃恒温箱(上海齐欣,中国);Cobas 8000 全自动生化免疫分析仪(Roche,瑞士);定量 PCR 仪(ABI ViiA™ 7 Real-Time PCR System, 美国);超低温冰箱(Haire, 中国)。

1.1.3 实验试剂

盐酸氯胺酮注射液(江苏中牧);氯化钠注射液(昆明南疆);猴 IL-6、TNF- α 、胰岛素 ELISA 检测试剂盒(江苏雨桐, F4483B、F4490B、F6249A);Diethylpyrocarbonate(AMRESCO, E174);High Pure Viral RNA Kit(Roche, 11858882001);RNA-direct™ Realtime PCR Master Mix(toyobo, QRT101)。

1.2 方法

1.2.1 SIVmac239 病毒接种

0.2 mL/kg 盐酸氯胺酮注射液肌肉注射麻醉,待动物彻底麻醉后,0.9% 氯化钠注射液将病毒稀释为 2000 TCID₅₀/mL,下肢胫后静脉接种 2 mL。

1.2.2 动物血浆分离及体重称量

北平顶猴夜间禁食,12 h 后于次日清晨采血。0.2 mL/kg 盐酸氯胺酮注射液肌肉注射麻醉,待动物彻底麻醉后,进行体重称量,下肢胫后静脉抽取静脉血至含 EDTAK2 的真空管,1500 r/min 离心 15 min,吸取上层血浆,分装后于 -80℃ 冻存。抽血后 2 h 内完成血浆分离及样品冻存。

1.2.3 ELISA 方法检测 IL-6、TNF- α 、胰岛素

分别采用猴 IL-6、TNF- α 、胰岛素 ELISA 检测试剂盒测定血浆中 IL-6、TNF- α 、胰岛素含量。按照试剂盒说明书操作,酶标仪于波长 450 nm 处检测样品的吸光度值,根据标准曲线计算样品的 IL-6、TNF- α 及胰岛素浓度。

1.2.4 血脂四项、血糖检测及胰岛素抵抗

采用 Cobas 8000 全自动生化免疫分析仪检测血浆总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇和血糖。稳态模型评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)是目前使用最广泛的用于评价胰岛素敏感性、胰岛素抵抗水平的指标,用于评价感染前后北平顶猴胰岛素抵抗水平。HOMA-IR = 空腹血糖(mmol/L) × 空腹胰岛素(mU/L)/22.5。

1.2.5 Real-time PCR 检测血浆中病毒载量

按 High Pure Viral RNA Kit 中的实验步骤提取血浆中总 RNA:向 1.5 mL RNase free Eppendorf 管中加入 400 μ L binding buffer,2 μ L poly(A) carrier RNA,再加入 200 μ L 血浆,震荡混匀,室温下保持 10 min;转移到过滤柱内,9342 r/min 离心 20 s;弃去收集管及其中的液体,换上新收集管,加入 500 μ L inhibitor removal buffer, 9342 r/min 离心 1 min;弃去收集管及其中的液体,换上新收集管,加入 450 μ L 洗涤缓冲液,9342 r/min 离心 1 min,重复 1 次;弃去收集管,将过滤柱放到新收集管,11 908 r/min 离心 10 s;弃去收集管,换上 1.5 mL RNase free Eppendorf 管,开口在生物安全柜放置 10 min;加入 50 μ L Elution Buffer,9342 r/min 离心 1 min,得到 RNA。利用 RNA-direct™ Realtime PCR Master Mix 进行 Real-time PCR。SIV 引物参照本实验室以往研究^[11],引物序列为:5'-TCGGTCTTAGCTCCATT AGTGCC-3' (上游), 5'-GCTTCCTCAGTGTG TTTCACCTTTC-3' (下游) 和 5'-CTTCTGCGTG AATGCACCAGATGACGC-3' (探针),由宝生物工程(大连)有限公司合成。利用美国 ABI 公司 ViiA™ 7 实时荧光定量 PCR 仪完成检测,反应条件为:90℃, 30 s;61℃, 21 min;95℃, 30 s;95℃, 15 s, 60℃, 1 min,进行 45 个循环。

1.3 统计学方法

所得数据采用 GraphPad Prism 6.02 软件处理,组间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 时认为差异具有统计学意义,运用 *Pearson* 分析进行线性相关分析。

2 结果

2.1 北平顶猴体重变化及分组

纳入实验的北平顶猴基本信息如表 1。12 只北平顶猴均为雄性,年龄 8~10 岁,感染前进行 3 个月的适应性饲养,期间无明显体重变化。部分实验动物偶尔出现腹泻症状,但是对于实验动物体重,进食等并无影响。根据实验动物个体感染前体重,进行感染后体重变化比率的分析。如图 1 所示,感染第 17 周体重变化大于 4% 的个体分别纳入体重增加组(weight increase group)和体重减少组(weight decrease group)。体重增加组北平顶猴编号为:08267、08327、09219;体重减少组北平顶猴编号为:08275、09221、09239。

表 1 雄性北平顶猴信息

Table 1 Information on the male northern pig-tailed macaques

编号 Number	性别 Sex	年龄(岁) Age	体重变化(%) Weight change		
			5周(5Week)	12周(12Week)	17周(17Week)
08235	♂	10	2.23	2.03	2.03
08261	♂	10	1.32	2.64	2.37
08263	♂	10	-0.84	-0.10	-2.62
08267	♂	10	0.92	4.16	6.65
08273	♂	10	1.32	3.30	2.31
08275	♂	10	-1.13	-2.06	-14.33
08327	♂	10	3.14	4.83	11.00
09219	♂	9	0.86	2.15	4.30
09221	♂	9	-7.15	-7.54	-4.70
09233	♂	9	2.94	2.20	2.12
09239	♂	9	1.26	-2.21	-7.17
10211	♂	8	-1.96	0.00	-1.27

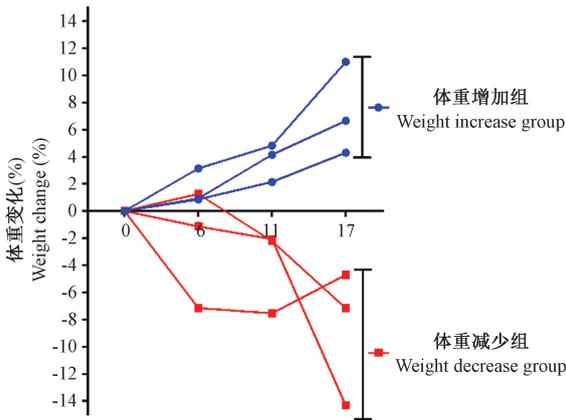
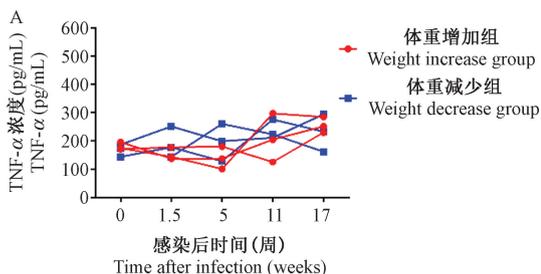


图 1 体重增加组及体重减少组北平顶猴 SIVmac239 感染急性期体重变化

Figure 1 Weight changes in the weight increase group and the weight decrease group in the northern pig-tailed macaques in acute stage of SIVmac239 infection

2.2 血浆 IL-6 和 TNF- α 变化

血浆 IL-6 和 TNF- α 是评价急性全身性炎症反应的重要指标,也是引起脂肪代谢变化而引起体重变化的关键因子。如图 2 所示, SIVmac239 感染前后,两组实验动物 IL-6 及 TNF- α 水平基本保持一致。血浆 TNF- α 感染后似乎有上升趋势,但并无统



计学差异。此外,体重增加组与体重减少组相比,血浆 IL-6 及 TNF- α 水平在各时间点均无统计学差异。

2.3 血浆 TC、TG、HDL-CH 和 LDL-CH 变化

血脂四项是评价机体脂类代谢的重要指标。如图 3 所示, SIVmac239 感染急性期,体重增加组与体重减少组实验动物血浆 TC、TG、HDL-CH 和 LDL-CH 均未出现明显变化。两组相比,血浆 TC、TG、HDL-CH、LDL-CH 也无明显差异。但是,感染前体重减少组 LDL-CH 水平明显低于体重增加组,具体原因尚不明确。

2.4 葡萄糖代谢变化

与感染前相比, SIVmac239 感染后,体重增加组及体重减少组均出现明显的血浆胰岛素水平变化。体重减少组感染后第 1.5、5 及 11 周血浆胰岛素水平明显升高,第 17 周血浆胰岛素水平恢复正常(图 4A)。与之相比,体重增加组感染后血浆胰岛素水平明显下降。通过 HOMA-IR 指数分析显示(图 4B),体重减少组在感染后第 1.5、5 及 11 周胰岛素抵抗指数明显增加,感染后体重增加组胰岛素抵抗指数无明显增加。

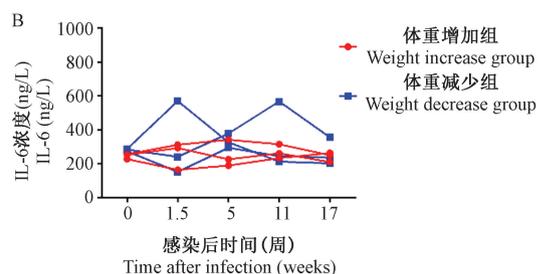
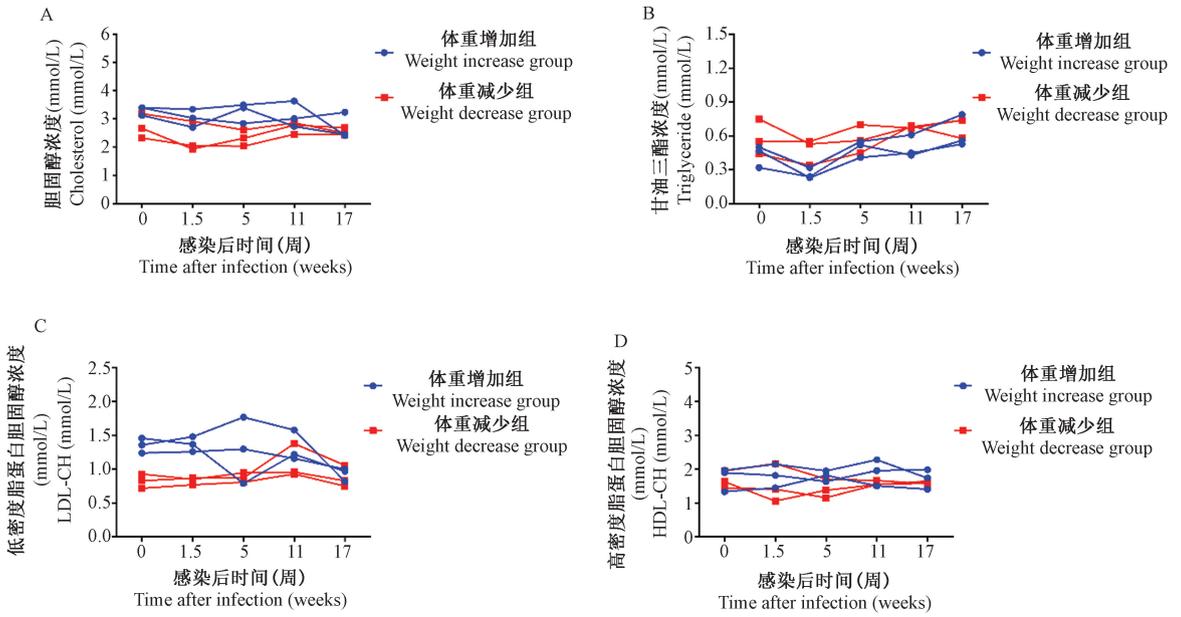
图 2 SIVmac239 感染北平顶猴急性期血浆 TNF- α (A) 和 IL-6 (B) 变化

Figure 2 Changes of plasma TNF- α (A) and IL-6 (B) in the northern pig-tailed macaques in acute stage of SIVmac239 infection

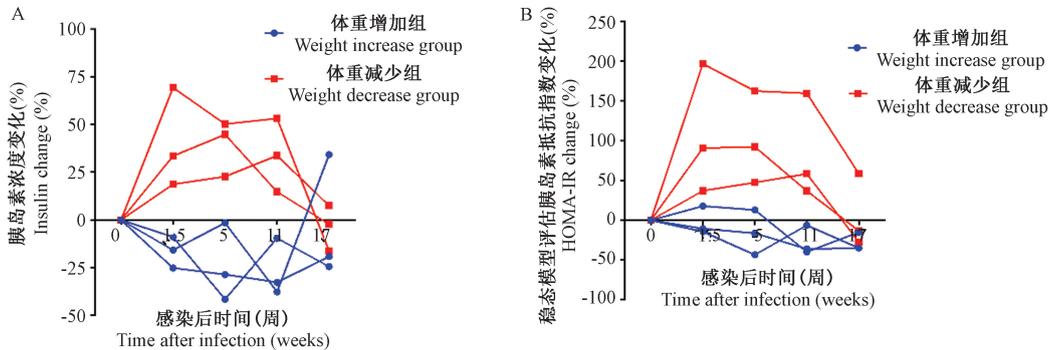


注:A. 胆固醇;B. 三酰甘油;C. 低密度脂蛋白胆固醇;D. 高密度脂蛋白胆固醇。

图3 SIVmac239 感染北平顶猴急性期的血浆血脂变化

Note. A. cholesterol; B. triglyceride; C. low-density-lipoprotein cholesterol; D. high-density-lipoprotein cholesterol.

Figure 3 Changes of plasma lipid level in the northern pig-tailed macaques in acute stage of SIVmac239 infection



注:A. 胰岛素浓度变化;B. 胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)变化。

图4 SIVmac239 感染北平顶猴急性期的葡萄糖代谢变化

Note. A. Changes of insulin concentration; B. Changes of insulin resistance index (HOMA-IR).

Figure 4 Changes of glucose metabolism in the northern pig-tailed macaques in acute stage of SIVmac239 infection

2.5 北平顶猴血浆病毒载量

对北平顶猴血浆病毒载量进行长期监测发现(图5):感染后病毒载量持续升高,并于第2~3周达到峰值,两组之间无明显差异。随后体重增加组血浆病毒载量持续下降,并于感染后第11周,血浆病毒载量小于 10^3 copies/mL。与之相比,体重减少组感染后第3~5周,血浆病毒载量出现明显下降;第5周后,血浆病毒载量较为稳定,感染后第11周,体重减少组病毒载量大于 5×10^3 copies/mL。

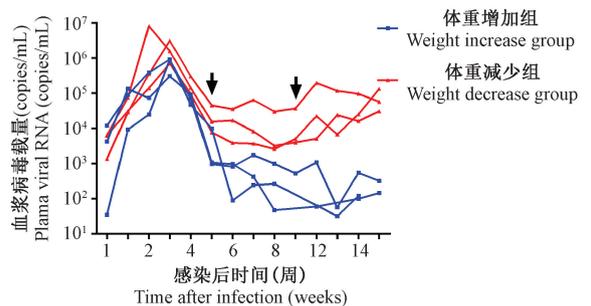


图5 SIVmac239 感染北平顶猴急性期的病毒载量

Figure 5 Plasma viral load in the northern pig-tailed macaques in acute stage of SIVmac239 infection

2.6 病毒载量与胰岛素抵抗相关性分析

通过对 SIVmac239 感染后第 5 周和第 11 周的北平顶猴血浆胰岛素抵抗水平与血浆病毒载量的相关性分析发现:北平顶猴感染第 5 周、第 11 周时,

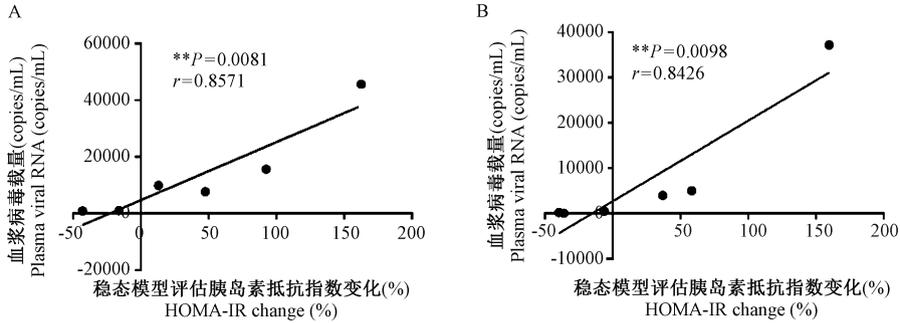


图 6 SIVmac239 感染北平顶猴后第 5 周 (A) 和第 11 周 (B) 病毒载量与胰岛素抵抗相关性分析

Figure 6 Correlations between plasma viral load and insulin resistance at the 5th week (A)

and 11th week (B) after SIVmac239 infection in the northern pig-tailed macaques

3 讨论

本研究显示, SIVmac239 感染急性期, 北平顶猴个体之间体重变化差异明显, 体重明显增加及减少的实验动物个体均存在。体重减少组与体重增加组血浆 TNF- α 、IL-6 以及血脂四项无明显变化。有趣的是, 两组实验动物均出现明显的葡萄糖代谢异常表现。体重增加组感染后胰岛素水平下降; 而体重减少组表现出明显的血浆胰岛素水平升高, 并伴有显著的胰岛素抵抗现象。

Taylor 等^[12] 研究发现进入艾滋病期的 HIV 感染者, 其体重下降与 IL-6 水平升高明显相关。Wig 等^[13] 发现 AIDS 患者的血浆 TNF- α 浓度与艾滋病长期消瘦有重要联系。HIV 感染急性期, CD4 + T 细胞大量消耗及肠道黏膜损伤导致的微生物易位共同引起全身性的反应, 诱导 IL-6 和 TNF- α 等炎症因子的产生^[14]。然而, 在本研究中, 北平顶猴 SIVmac239 感染急性期, 体重增加组与体重减少组血浆 IL-6 和 TNF- α 水平无明显差异, 表明它们不是导致 SIV 感染急性期北平顶猴体重变化的原因。此外, Willig 等^[15] 发现 AIDS 患者体重受血脂异常的影响。HIV 感染慢性期, 患者出现 TC、LDL-CH 和 HDL-CH 的降低并伴有 TG 的升高^[16]。长期 HAART 治疗也会引起脂类代谢异常及再分布的现象。本研究中, SIVmac239 急性感染期北平顶猴血浆 TC、TG、HDL-CH 及 LDL-CH 与感染前相比均无明显差异。因此, SIVmac239 感染急性期, 北平顶猴脂类代谢并不对其体重变化造成影响。

胰岛素是由胰岛 β 细胞分泌的一种多肽类激

其胰岛素抵抗水平与病毒载量呈正相关 (r 值分别为 0.8571、0.8426; P 值分别为 0.0081、0.0098), 胰岛素抵抗现象随着血浆病毒载量的增加而增强 (图 6)。

素, 是诱导血糖下降的唯一激素, 与体重控制之间存在着直接联系。SIVmac239 感染急性期, 体重增加组与体重减少组北平顶猴胰岛素出现不同的变化趋势。体重增加组的胰岛素明显减少, 这与 Noumegni 等^[17] 发现 AIDS 患者胰岛素水平降低导致体重增加相一致, 但具体原因尚不明确。此外, Guillen 等^[18] 在对秘鲁感染 HIV 的成年人研究中发现, AIDS 患者的 HOMA-IR 指数与体重指数之间存在相关性。本研究也同样发现, 体重减少组血浆胰岛素水平明显升高, HOMA-IR 指数明显增加, 出现胰岛素抵抗表现。因此, 葡萄糖代谢异常是 SIVmac239 感染北平顶猴急性期导致体重变化的主要因素。

胰岛素的信号转导主要通过磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI-3K) 途径。活化的过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR- γ) 能够促进 PI-3K 亚单位 p85 的表达, 并在转录水平增加 c-Cb1 相关蛋白 (CAP), 从而促进信号转导, 改善胰岛素抵抗^[19]。然而, HIV 复制过程中辅助蛋白 Vpr 可通过抑制 PPAR- γ 活性而影响胰岛素信号转导, 从而导致胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能异常^[20], 致使 AIDS 患者胰岛素抵抗发生率大于非 AIDS 患者^[21]。同时, 兰丽娟等^[22] 发现, HIV 病毒载量是 HOMA-IR 的独立影响因素, 高病毒载量对 AIDS 患者的胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能产生负面影响。在本研究中, 北平顶猴 SIVmac239 感染后 5 周, 两组北平顶猴的血浆病毒载量开始出现不同的变化, 到第 11 周时, 两组间的血浆病毒载量相差最大。我们通过对第 5 周和第 11 周的 HOMA-

IR 指数变化与病毒载量的相关性分析发现,病毒载量与胰岛素抵抗具有相关性。SIVmac239 感染急性期,体重减少组实验动物病毒载量明显高于体重增加组,高病毒载量的存在严重影响胰岛 β 细胞的功能,进而出现明显的胰岛素抵抗及体重下降表现。

本研究发现,SIV 急性感染期,葡萄糖代谢异常是导致体重明显下降的主要原因。峰值后持续存在的高病毒载量损伤胰岛 β 细胞,导致胰岛素抵抗,进而诱导体重下降。相比之下,急性期胰岛素水平下降可能是体重增加的主要原因,但机制尚不明确。因此,HIV 感染急性期对于葡萄糖代谢相关指标的监测有助于及时判断胰岛功能的损伤,有利于疾病进展程度的预测及相应治疗策略的实施。

参 考 文 献(References)

- [1] 赵晓梅. 490 例 HIV 感染者的流行病学及症候学分析 [J]. 中国中医基础医学杂志, 1995, 1(4): 38-39.
Zhao XM. Epidemiological and symptomatic analysis of 490 HIV-infected persons [J]. Chin J Basic Med Trad Chin Med, 1995, 1(4): 38-39.
- [2] Albalat A, Liarte C, MacKenzie S, et al. Control of adipose tissue lipid metabolism by tumor necrosis factor- α in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. J Endocrinol, 2005, 184(3): 527-534.
- [3] Mori H, Hanada R, Hanada T, et al. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3): A potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes [J]. Biol Chem, 2003, 278(16): 13740-13746.
- [4] Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1997, 82: 4196-4200.
- [5] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版) [J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10): 937-953.
Zhun JR, Gao RL, Zhao SP, et al. Guidelines for the prevention and treatment of dyslipidemia in Chinese adult (2016 revise edition) [J]. Chin Circ J, 2016, 31(10): 937-950.
- [6] 易德青. 血脂异常的危险因素及脂代谢关联基因相关性研究 [D]. 汕头大学, 2011.
Yi DQ. The study of the risk factors for dyslipidemia and the relevance between dyslipidemia and genes associated with lipid metabolism [D]. Shantou Univ, 2011.
- [7] Moran CP, Shanahan F. Gut microbiota and obesity: Gut microbiota and obesity: role in aetiology and potential therapeutic target [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2014, 28(4): 585-597.
- [8] Odum EP, Asekomeh EG, Ntuen NA, et al. Cardio metabolic risk factors in obese subjects [J]. IOSR-JDMS, 2014, 13(4): 63-67.
- [9] Hennige AM, Sartorius T, Lutz SZ, et al. Insulin-mediated cortical activity in the slow frequency range is diminished in obese mice and promotes physical inactivity [J]. Diabetologia, 2009, 52(11): 2416-2424.
- [10] Pang W, Zhang GH, Jiang J, et al. HIV-1 can infect northern pig-tailed macaques (*Macaca leonina*) and form viral reservoirs in vivo [J]. Sci Bull, 2017, 62(19): 1315-1324.
- [11] Xia HJ, Zhang GH, Ma JP, et al. Dendritic cell subsets dynamics and cytokine production in SIVmac239-infected Chinese rhesus macaques [J]. Retrovirology, 2010, 7: 102.
- [12] Taylor BS, SoArmah K, Tate JP, et al. HIV and obesity comorbidity increases interleukin 6 but not soluble CD14 or D-dimer [J]. J Acquir Immune Defic Syndr, 2017, 75(5): 500-508.
- [13] Wig N, Anupama P, Singh S, et al. Tumor necrosis factor-levels in patients with HIV with wasting in South Asia [J]. AIDS Patient Care STDS, 2005, 19(4): 212-215.
- [14] Bernard MA, Zhao H, Yue SC, et al. Novel HIV-1 miRNAs stimulate TNF- α release in human macrophages via TLR8 signaling pathway [J]. PLoS One, 2014, 9(9): e106006.
- [15] Willig AL, Westfall AO, Overton ET, et al. Obesity is associated with Race/Sex disparities in diabetes and hypertension prevalence, but not cardiovascular disease, among HIV-infected adults [J]. AIDS Res Hum Retroviruses, 2015, 31(9): 898-904.
- [16] de Almeida ER, Reiche EM, Kallaur AP, et al. The roles of genetic polymorphisms and human immunodeficiency virus infection in lipid metabolism [J]. Biomed Res Int, 2013, 2013: 836790.
- [17] Guillen MA, Mejia FA, Villena J, et al. Insul in resistance by homeostasis model assessment in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy: cross-sectional study [J]. Diabetol Metab Syndr, 2015, 7: 49.
- [18] Tschritter O, Preissl H, Hennige AM, et al. High cerebral insulin sensitivity is associated with loss of body fat during lifestyle [J]. Diabetologia, 2012, 55(1): 175-182.
- [19] 陆静尔. 过氧化物酶体增殖物激活受体与胰岛素抵抗的研究进展 [J]. 国外医学·老年医学分册, 2006, 27(5): 222-224.
Lu JE. Research progress in peroxisome proliferator-activated receptor and insulin resistance [J]. Foreign Med Sci (Geriatrics), 2006, 27(5): 222-224.
- [20] Agarwal N, Iyer D, Patel SG, et al. HIV-1 Vpr induces adipose dysfunction in vivo through reciprocal effects on PPAR/GR co-regulation [J]. Sci Transl Med, 2013, 5(213): 213ra164.
- [21] Stanley TL, Grinspoon SK. Body composition and metabolic changes in HIV-infected patients [J]. J Infect Dis, 2012, 205(Suppl 3): S383-S390.
- [22] 兰丽娟, 刘大风, 何盛华, 等. 未接受抗病毒治疗的男性 HIV/AIDS 病人胰岛 β 细胞功能分析 [J]. 中国艾滋病性病, 2016, 22(2): 73-76.
Lan LJ, Liu DF, He SH, et al. Analysis on pancreatic islet β cell function and influencing factors of male HIV positive before receiving antiviral therapy [J]. Chin J AIDS STD, 2016, 22(2): 73-76.