



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.04.010

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.04.010

· 论著 ·

不同时段血清尿苷水平与代谢综合征的相关性

叶雅红 邓春霞 高凌

[摘要] **目的** 利用高效液相色谱质谱联用法(LC-MS/MS)检测不同时段血清尿苷水平并探讨其与代谢综合征(MS)的关系。**方法** 选取2021年1月~12月在武汉大学人民医院内分泌科住院的MS患者107例(MS组)及同期体检时发现甲状腺结节者68例(非MS组),收集两组受试者一般临床资料及实验室检查指标并分组进行比较。采用多元逐步回归分析评估MS的相关影响因素。采用Spearman相关分析评估血清尿苷水平与MS相关指标的相关性。**结果** MS组男性患者比例、腰围、BMI、肌酐(Cr)、尿酸(UA)、空腹C肽(CpS-0h)、餐后2h C肽(CpS-2h)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及甘油三酯(TG)均高于非MS组,估算的肾小球滤过率(eGFR)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)均低于非MS组($P < 0.05$)。MS组空腹血清尿苷水平与非MS组比较差异无统计学意义($P = 0.245$),餐后血清尿苷水平显著低于非MS组($P = 0.002$)。多元逐步回归分析结果显示,BMI、TG、Cr为MS发生的相关因素($P < 0.01$)。Spearman相关分析结果显示,餐后血清尿苷与HOMA-IR呈负相关($r = -0.23, P = 0.004$)。**结论** 餐后血清尿苷不是MS的生物标志物,其可能通过间接影响其他代谢性指标而与MS相关。

[关键词] 空腹尿苷; 餐后尿苷; 代谢综合征; 高效液相色谱质谱联用法

[中图分类号] R589 **[文献标识码]** A

Relationship between serum uridine level in different periods and metabolic syndrome Ye Yahong, Deng Chunxia, Gao Ling. Department of Endocrinology, Renmin Hospital of Wuhan University, 430060 Wuhan, China

[Abstract] **Objective** Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS) was used to detect serum uridine level in different periods and to explore its relationship with metabolic syndrome (MS). **Methods** A total of 107 patients with MS who were hospitalized in the Department of Endocrinology, Renmin Hospital of Wuhan University from January to December 2021 were selected as MS group, and 68 patients with thyroid nodules in the physical examination during the same period were selected as non-MS group. The general clinical data and laboratory examination indexes of the two groups were collected and compared. Multiple stepwise regression analysis was used to evaluate the related factors of MS. Spearman correlation analysis was used to evaluate the correlation between serum uridine levels and MS related index. **Results** The proportion of male subjects, waist circumference, BMI, UA, Cr, Fasting C-Peptide (CpS-0h), Postprandial C-Peptide (CpS-2h), Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) and TG in MS group were higher than those in non-MS group, and Estimate Glomerular Filtration Rate (eGFR) and HDL-C were lower than those in non-MS group ($P < 0.05$). There was no significant difference in fasting serum uridine level between MS group and non-MS group ($P = 0.245$). The level of postprandial uridine in MS group was lower than that in non-MS group ($P = 0.002$). Multiple stepwise regression analysis showed that BMI, TG and Cr were the related factors of MS ($P < 0.01$). Spearman correlation analysis showed that postprandial uridine was negatively correlated with HOMA-IR ($r = -0.23, P = 0.004$). **Conclusion** Postprandial uridine is not a biomarker of MS, and may be associated with MS through indirect effects on other metabolic indicators.

[Key words] Fasting uridine; Postprandial uridine; Metabolic syndrome; Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81170767、81571376);中华医学会糖尿病研究基金资助项目(13060906481);中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(2042020kf1079);中华国际医学交流基金会中国糖尿病英才研究项目(2018HX0003)

作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院内分泌科

通讯作者:高凌, E-mail: ling.gao@whu.edu.cn

注:第一作者现在泉州市妇幼保健院·儿童医院工作

代谢综合征 (MS) 是一种以糖、脂肪、蛋白质等营养物质代谢异常而聚集发病的临床症候群, 主要表现为肥胖、高血压、糖代谢紊乱、脂代谢异常等, 严重威胁人类健康^[1-2]。因此, 早期高效地评估 MS 至关重要^[3]。邓迎峰团队^[4]的研究表明, 尿苷是一种尿嘧啶核苷, 对 RNA 和 DNA 生物合成、糖原沉积、蛋白质和脂质糖基化、维持体温和昼夜节律等都具有重要作用, 相关研究还显示尿苷与许多代谢性疾病密切相关^[5-7]。在禁食条件下, 脂肪细胞是合成尿苷的主要组织, 合成过程伴随着高水平的脂肪分解^[8]。在食物中短期补充尿苷可改善小鼠的胰岛素敏感性, 但长期服用会导致脂肪肝并促进糖尿病前期的发展^[9]。多种生物学功能需要持续供应循环尿苷, 而破坏血清尿苷稳态对全身代谢具有深远影响。因此, 血清尿苷的稳态与机体代谢密切相关, 可能参与 MS 的发生与发展。本研究旨在通过自主建立高效液相色谱质谱联用法 (LC-MS/MS) 测定血清尿苷并分析不同时间段尿苷水平与 MS 的相关性, 为早期筛查 MS 高危人群、防治 MS 提供新思路。

对象与方法

1. 对象: 回顾性选取 2021 年 1 月 ~ 12 月在武汉大学人民医院内分泌科住院的 MS 患者 107 例 (MS 组), 其中男 78 例、女 29 例, 年龄 57.5 (45.0 ~ 64.0) 岁。纳入标准: 均符合《中国 2 型糖尿病防治指南》(2020 年版)^[10] 中 MS 相关诊断标准: 具备以下 3 项及以上: (1) 中心型肥胖: 腰围男性 ≥ 90 cm, 女性 ≥ 85 cm。(2) 高血糖: 空腹血糖 (FPG) ≥ 6.1 mmol/L 或餐后 2 h 血糖 (PBG) ≥ 7.8 mmol/L 和 (或) 已确诊为糖尿病并治疗者。(3) 高血压: 血压 $\geq 130/85$ mmHg 和 (或) 已确认为高血压并治疗者。(4) 空腹高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) < 1.04 mmol/L。(5) 空腹甘油三酯 (TG) ≥ 1.70 mmol/L。排除标准: (1) 合并糖尿病急性并发症; (2) 严重感染、急性心脑血管事件、外伤、处于大中型手术等应激状态; (3) 心、肺、肝、肾功能严重不全; (4) 1 型糖尿病、妊娠糖尿病; (5) 恶性肿瘤及其他消耗性疾病。另选取同期于我院体检时发现甲状腺结节者 68 例作为非 MS 组, 其中男 32 例、女 36 例, 年龄 55.0 (47.0 ~ 65.0) 岁。本研究已通过武汉大学人民医院伦理委员会审核批准, 并免除患者的知情同意。

2. 方法

(1) 一般临床资料及实验室检查指标收集: 一般临床资料包括性别、年龄、身高、体重、腰围、血压、BMI。实验室检查指标包括糖化血红蛋白 (HbA1c)、空腹 C 肽 (CpS-0h)、餐后 2 h C 肽 (CpS-2h)、FPG、PBG、肌酐 (Cr)、尿酸 (UA)、总胆固醇 (TC)、TG、HDL-C、低密度脂蛋白

胆固醇 (LDL-C)、尿微量白蛋白肌酐比值 (ACR)、估算的肾小球滤过率 (eGFR)。根据 FPG 和 CpS-0h 计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 和胰岛功能指数 (HOMA-IS)^[11], $HOMA-IR = 1.5 + FPG (\text{mmol/L}) \times CpS-0h (\text{pmol/L}) / 2800$, $HOMA-IS = 0.27 \times CpS-0h (\text{pmol/L}) / [FPG (\text{mmol/L}) - 3.5]$ 。

(2) 血清尿苷的测定: 采用 AB SCIEX EXION LC 和 AB SCIEX QTRAP 6500 + 质谱仪, 自主建立 LC-MS/MS 方法测定不同时段 (空腹及餐后) 尿苷水平。质谱分析采用正电喷雾电离模式 (ESI) 进行, 三重四极杆在多反应监测 (MRM) 模式下运行。数据采集和处理采用 Analyst 1.6.3 软件 (Applied Biosystems SCIEX, CA, USA) 进行。色谱分离在 Waters ACQUITY UPLC BEH HILIC1.7 μm (2.1 \times 100 mm) 色谱柱上进行, 流速为 0.5 ml/min, 色谱柱温度 40 $^{\circ}\text{C}$, 进样量为 10 μl 。采用纯水加 0.2% 甲酸溶液作为流动相 A, 乙腈加 0.2% 甲酸溶液作为流动相 B。利用梯度洗脱。样品制备如下: 将 20 μl 血清样品转移到 1.5 ml 聚丙烯管中, 加入含内标溶液 (质量浓度为 20.00 ng/ml) 的乙腈 200 μl , 涡旋混合 5 min 后, 超声 30 s, 然后在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下 13 000 r/min 离心 5 min, 取上清液 200 μl 进样进行分析。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 非正态分布的计量资料以 *M* (P_{25}, P_{75}) 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验; 计数资料以例和百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用多元逐步回归分析评估 MS 的相关影响因素。采用 Spearman 相关分析评估尿苷水平与 MS 相关指标的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组受试者一般临床资料及实验室检查指标比较: MS 组男性患者比例、腰围、BMI、UA、Cr、CpS-0h、HOMA-IR 及 TG 均高于非 MS 组, eGFR 及 HDL-C 均低于非 MS 组 ($P < 0.05$)。两组受试者其余指标比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2. 两组受试者不同时段血清尿苷水平比较: 空腹时 MS 组血清尿苷水平与非 MS 组比较差异无统计学意义 [$(7.07 \pm 2.03) \mu\text{mol/L}$ 比 $(6.69 \pm 1.81) \mu\text{mol/L}$, $P = 0.245$], 餐后 MS 组血清尿苷水平显著低于非 MS 组 [$3.06 (1.48, 6.30) \mu\text{mol/L}$ 比 $1.38 (0.89, 5.04) \mu\text{mol/L}$, $P = 0.002$]。

3. MS 相关危险因素分析: 将 MS 组和非 MS 组比较中差异有统计学意义的因素 (性别、腰围、BMI、餐后尿苷、CpS-0h、HOMA-IR、UA、TG、Cr、eGFR、HDL-C) 作

表 1 两组受试者一般临床资料及实验室检查指标比较 [M(P₂₅, P₇₅)]

组别	例数	男性 [例, (%)]	年龄 (岁)	收缩压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	舒张压 (mmHg)	腰围 (cm)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	UA ($\mu\text{mol/L}$)
非 MS 组	68	32(47.06)	55.0(47.0,65.0)	132.12 \pm 21.17	78.00(67.00,83.00)	85.0(76.5,92.2)	22.86 \pm 2.61	289.00(244.00,355.00)
MS 组	107	78(77.90)	57.5(45.0,64.0)	136.50 \pm 20.47	80.00(70.75,88.25)	98.0(85.5,105.0)	26.03 \pm 3.41	360.00(306.75,423.75)
$\chi^2/z/t$ 值		13.670	-0.328	-1.423	-1.919	-4.259	-6.856	-3.970
P 值		0.002	0.743	0.157	0.055	<0.001	<0.001	<0.001

组别	例数	ACR (mg/g)	Cr ($\mu\text{mol/L}$)	eGFR [ml \cdot min ⁻¹ \cdot (1.73m ²) ⁻¹]	HbA1c (%)	FPG (mmol/L)	PBG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	CpS-0h (pmol/L)
非 MS 组	68	9.95 (5.09,19.67)	53.00 (43.00,59.00)	107.24 (97.58,120.53)	9.20 (7.10,10.90)	8.96 (6.57,11.66)	14.41 \pm 5.47	264.0 (188.1,419.1)
MS 组	107	10.69 (5.12,36.98)	63.50 (51.75,79.00)	102.49 (91.41,113.13)	8.65 (7.28,10.83)	8.12 (6.31,11.62)	15.19 \pm 6.16	386.1 (214.5,587.4)
$\chi^2/z/t$ 值		-0.289	-4.111	-2.313	-0.809	-1.451	-1.019	-2.857
P 值		0.772	<0.001	0.021	0.419	0.147	0.310	0.004

组别	例数	CpS-2h (pmol/L)	HOMA-IR	HOMA-IS	TC (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
非 MS 组	68	346.5(264.0,429.0)	2.44(2.05,3.02)	12.81(7.85,29.81)	4.19 \pm 1.03	1.05(0.80,1.30)	1.16(1.01,1.34)	2.72 \pm 0.97
MS 组	107	600.6(405.9,808.5)	2.76(2.18,3.36)	16.87(10.24,43.22)	4.48 \pm 1.38	1.82(1.23,2.45)	0.90(0.79,0.99)	2.76 \pm 1.13
$\chi^2/z/t$ 值		-1.106	-2.640	-0.338	-1.343	-7.270	-6.783	-0.186
P 值		0.269	0.008	0.735	0.181	<0.001	<0.001	0.852

为自变量,将是否发生 MS 作为因变量(1 = 发生,0 = 未发生)进行多元逐步回归分析,经过模型自动识别,最终余下 BMI、TG、Cr 共 3 项在模型中, R² 为 0.334 (调整 R² = 0.317),结果显示 BMI、TG、Cr 为 MS 发生的相关因素 (P < 0.01)。模型通过 F 检验 (F = 19.566, P < 0.001),说明结果有效。见表 2。

表 2 MS 相关危险因素多元逐步回归分析结果

	B 值	S. E.	标准化系数	t 值	P 值	方差膨胀系数
常数	-0.920	0.270	-	-3.403	0.001	-
BMI	0.044	0.011	0.310	3.940	<0.001	1.085
TG	0.091	0.021	0.343	4.410	<0.001	1.063
Cr	0.005	0.002	0.226	2.960	0.004	1.023

4. 餐后血清尿苷与 MS 相关指标的相关性分析:

Spearman 相关分析结果显示,餐后血清尿苷与 HOMA-IR 呈负相关 (r = -0.23, P = 0.004)。

讨 论

本研究将自主建立的 LC-MS/MS 法检测尿苷应用于临床,具有一定的创新性。LC-MS/MS 法实现了血清尿苷的超灵敏和可靠定量^[12]。LC-MS/MS 法使用稳定同位素内标定量,消除前处理及分析过程中的各种影响因素,且定量下限为 0.12 $\mu\text{mol/L}$,敏感度远远高于既往文献报道的方法^[13]。本方法仅用 20 μl 血清进行样品处理,极大节省了生物样品,使尿苷的检测更为简单易行。

本研究发现低水平的餐后血清尿苷与 MS 相关,多元逐步回归分析结果未证实餐后尿苷低是 MS 的独

立危险因素。MS 是一组与腹型肥胖和胰岛素抵抗相关的疾病综合征,其可增加 2 型糖尿病和心血管疾病的发生率^[14-15]。在本研究中,餐后尿苷与 HOMA-IR 有关,低餐后尿苷组的 MS 发生率高于高餐后尿苷组。因此,尽管餐后血清尿苷并非 MS 的危险因素,餐后血清尿苷可能影响胰岛素抵抗、脂代谢、血管稳态等因素间接参与 MS 的发生发展。

首先,尿苷、MS 均与胰岛素抵抗相关。MS 的发展有几种假设机制,其中被广泛接受的是胰岛素抵抗假说^[16]。本研究结果提示餐后尿苷与胰岛素抵抗呈负相关。尿苷可通过其中间生物活性分子尿苷二磷酸 N-乙酰氨基葡萄糖 (UDP-GlcNAc) 参与胰岛素抵抗。骨骼肌中 UDP-GlcNAc 水平的变化可调节包括葡萄糖转运体 4 (GLUT4) 及 GLUT4 相关蛋白在内的关键蛋白来影响胰岛素抵抗^[17]。尿苷还可通过 O-乙酰氨基葡萄糖 (O-GlcNAc) 修饰 IRS-1 影响胰岛素分泌,并通过影响 IRS-2 影响胰岛素分泌相关蛋白,导致胰岛素抵抗^[18]。研究表明,在普通饮食条件下,在食物里添加尿苷并长期喂食小鼠可使小鼠血糖升高,产生胰岛素抵抗,但高脂饮食条件下,补充额外的尿苷却可减轻胰岛素抵抗,降低小鼠血糖^[19]。上述研究结果提示尿苷可调控胰岛素稳态,且该调控受饮食中热量水平的影响。鉴于机体瘦素水平随高脂饮食而升高,增加的瘦素可能是外源尿苷对胰岛素抵抗产生双向作用的原因之一^[20-21]。因此,尿苷与瘦素的协同关系可能是未来研究 MS 的新方向之一。

其次,尿苷与脂质代谢密切相关,本研究发现餐后尿苷与 HDL-C 呈正相关。脂肪组织被认为是 MS 病

理生理学的核心。血清尿苷的合成过程伴随着高水平的脂肪分解^[22]。在胰岛素抵抗情况下,脂肪分解速率将增加,导致脂肪酸产生增加,而脂肪酸形成增加使胰岛素抵抗增强^[23]。另一方面,脂质代谢中胆汁酸代谢对细胞功能至关重要,且与 MS 的发展密切相关^[24]。尿苷及胆汁酸在肝脏代谢中表现出明显的进食、禁食周期^[4,25]。有研究表明,动态口服尿苷对胆固醇、胆汁酸代谢相关基因的节律性波动有影响^[24,26]。因此,尿苷也可通过调节脂代谢参与 MS 发病。

最后,尿苷可影响血管斑块形成,导致高血压的发生发展。尿苷可通过形成 UDP-GlcNAc 参与蛋白质 O-GlcNAc 修饰,如肌浆网 ATP 钙蛋白、蛋白激酶 C、内皮型一氧化氮合酶和磷脂酰肌醇-3-激酶,这些蛋白质在血管稳态中发挥了重要作用^[27]。eNOS 位点经过 O-GlcNAc 修饰后活性被抑制,该过程与基质金属蛋白酶表达增加、金属蛋白酶组织抑制剂表达降低有关^[28],这种基质金属蛋白酶之间的失衡与血管粥样硬化有关。此外,O-GlcNAc 修饰还可影响凝血酶敏感蛋白-1 的表达,促进细胞增殖和动脉粥样硬化斑块的形成^[29]。

本研究具有一定的局限性:(1)由于研究为横断面设计,且未证实尿苷是 MS 的危险因素,不能解释尿苷和 MS 具体的相关关系,后期可通过选取多中心、更广泛人群进行相关的前瞻性研究。(2)我们的研究未纳入生活方式因素(如营养、运动、吸烟和饮酒等),在未来的研究中将考虑纳入其他变量,以进一步探讨尿苷与 MS 间的相互关系,为 MS 的筛查、管理以及发病机制的研究提供新选择。

参 考 文 献

- 仲颖,毕艳,王静,等.中青年肥胖患者下肢肌肉率与代谢综合征的相关性分析[J].临床内科杂志,2021,38(1):40-43.
- 胡宾,成万钧,贾硕,等.代谢综合征对行冠状动脉血运重建高龄患者全因死亡率的影响[J].中国医药,2022,17(6):801-804.
- 段伯焕,杨青岳,张梦雅,等.老年糖尿病患者肝脏脂肪含量与代谢综合征发生的相关性[J].疑难病杂志,2021,20(6):565-568.
- Deng Y, Wang ZV, Gordillo R, et al. An adipo-biliary-uridine axis that regulates energy homeostasis [J]. Science, 2017, 355 (6330): eaaf5375.
- Urasaki Y, Pizzorno G, Le TT. Uridine affects liver protein glycosylation, insulin signaling, and heme biosynthesis [J]. PLoS One, 2014, 9 (6): e99728.
- Gasser T, Moyer JD, Handschumacher RE. Novel single-pass exchange of circulating uridine in rat liver [J]. Science, 1981, 213 (4509): 777-778.
- 叶雅红,邓春霞,高凌.尿苷对物质代谢影响的研究进展[J].中国医药,2022,17(7):1104-1106.
- Deng Y, Wang ZV, Gordillo R, et al. Adipocyte Xbp1s overexpression drives uridine production and reduces obesity [J]. Mol Metab, 2018, 11:1-17.
- Urasaki Y, Pizzorno G, Le TT. Chronic Uridine Administration Induces Fatty Liver and Pre-Diabetic Conditions in Mice [J]. PLoS One, 2016, 11 (1): e0146994.
- 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J].中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409.
- 李霞,周智广,亓海英,等.用空腹C肽代替胰岛素改良Homa公式评价胰岛素抵抗和胰岛β细胞功能[J].中南大学学报(医学版),2004,29(4):419-423.
- Xia JF, Hu P, Liang QL, et al. Correlations of creatine and six related pyrimidine metabolites and diabetic nephropathy in Chinese type 2 diabetic patients [J]. Clin Biochem, 2010, 43 (12): 957-962.
- Yin F, Ling YH, Martin J, et al. Quantitation of uridine and L-dihydrorotic acid in human plasma by LC-MS/MS using a surrogate matrix approach [J]. J Pharm Biomed Anal, 2021, 192:113669.
- Kao TW, Huang CC. Recent Progress in Metabolic Syndrome Research and Therapeutics [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (13): 6862.
- Li WZ, Song FJ, Wang XJ, et al. Prevalence of metabolic syndrome among middle-aged and elderly adults in China: current status and temporal trends [J]. Ann Med, 2018, 50 (4): 345-353.
- Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training [J]. Compr Physiol, 2013, 3 (1): 1-58.
- Sechi G, Sechi E, Fois C, et al. Advances in clinical determinants and neurological manifestations of B vitamin deficiency in adults [J]. Nutr Rev, 2016, 74 (5): 281-300.
- Buse MG, Robinson KA, Marshall BA, et al. Enhanced O-GlcNAc protein modification is associated with insulin resistance in GLUT1-overexpressing muscles [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2002, 283 (2): E241-E250.
- Matsumoto T, Goulopoulos S, Taguchi K, et al. Constrictor prostanoids and uridine adenosine tetraphosphate: vascular mediators and therapeutic targets in hypertension and diabetes [J]. Br J Pharmacol, 2015, 172 (16): 3980-4001.
- Kim JE, Kim JS, Jo MJ, et al. The Roles and Associated Mechanisms of Adipokines in Development of Metabolic Syndrome [J]. Molecules, 2022, 27 (2): 334.
- Triantafyllou GA, Paschou SA, Mantzoros CS. Leptin and Hormones: Energy Homeostasis [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2016, 45 (3): 633-645.
- Liu Y, Zhang Y, Yin J, et al. Uridine dynamic administration affects circadian variations in lipid metabolisms in the liver of high-fat-diet-fed mice [J]. Chronobiol Int, 2019, 36 (9): 1258-1267.
- Choi SM, Tucker DF, Gross DN, et al. Insulin regulates adipocyte lipolysis via an Akt-independent signaling pathway [J]. Mol Cell Biol, 2010, 30 (21): 5009-5020.
- Dabke K, Hendrick G, Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome [J]. J Clin Invest, 2019, 129 (10): 4050-4057.
- Ferrell JM, Chiang JY. Circadian rhythms in liver metabolism and disease [J]. Acta Pharm Sin B, 2015, 5 (2): 113-122.
- Zhang K, Liu YL, Zhang YM, et al. Dynamic oral administration of uridine affects the diurnal rhythm of bile acid and cholesterol metabolism-related genes in mice [J]. Biological Rhythm Research, 2019, 50 (4): 543-552.
- Nie H, Yi W. O-GlcNAcylation, a sweet link to the pathology of diseases [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2019, 20 (5): 437-448.
- Issad T, Masson E, Pagesy P. O-GlcNAc modification, insulin signaling and diabetic complications [J]. Diabetes Metab, 2010, 36 (6 Pt 1): 423-435.
- Raman P, Krukovets I, Marinic TE, et al. Glycosylation mediates up-regulation of a potent antiangiogenic and proatherogenic protein, thrombospondin-1, by glucose in vascular smooth muscle cells [J]. J Biol Chem, 2007, 282 (8): 5704-5714.

(收稿日期:2022-07-03)

(本文编辑:高婷)