

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.03.022

# 甲巯咪唑治疗 Graves 病甲状腺功能亢进症患者 前后血清 ZAG 水平的变化\*

邓晶荣<sup>1</sup>, 郝 坡<sup>1△</sup>, 孟凡萍<sup>2</sup>

(1. 重庆三峡医药高等专科学校医学技术系 404020; 2. 重庆三峡中心医院检验科 404000)

**[摘要]** **目的** 通过检测初发 Graves 病(GD)患者及甲巯咪唑(MMI)治疗前后血清锌- $\alpha$ 2-糖蛋白(ZAG)水平的变化,探讨 ZAG 在 GD 中的作用及意义。**方法** 采用 ELISA 法检测健康人群、初诊 GD 患者及 MMI 治疗 12 周后 ZAG 浓度,利用电化学发光法检测血清甲状腺激素、甲状腺相关自身抗体水平,采用酶法检测血脂水平;并进一步分析初发 GD 患者血清 ZAG 与甲状腺功能、甲状腺相关自身抗体及血脂水平的关系。**结果** 初发 GD 患者血清 ZAG、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、总三碘甲状腺原氨酸(TT3)、总甲状腺素(TT4)、抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、抗甲状腺髓过氧化物酶抗体(TPO)和促甲状腺素受体抗体(TRAb)水平显著高于年龄、性别相匹配的健康人群,而促甲状腺激素(TSH)明显低于正常对照组( $P < 0.05$ );初发 GD 经过 MMI 治疗 12 周后,血清 ZAG、FT3、FT4、TT3、TT4、TRAb 均明显降低;而 TSH 水平显著升高( $P < 0.05$ )。相关性研究显示:GD 患者空腹血清 ZAG 水平与 FT3、FT4、TT3 及 TT4 呈正相关( $P < 0.05$ );而与 TSH、TG、TC、FFA 呈负相关( $P < 0.05$ )。以 GD 患者空腹血清 ZAG 浓度为应变变量,多元线性逐步回归分析表明,TSH、TG 及 TC 分别是血浆 ZAG 水平的独立相关因素。**结论** 血清 ZAG 水平与 GD 发生、发展密切相关,并可能在 GD 患者血脂代谢中发挥着重要的作用。

**[关键词]** 格雷夫斯病;免疫球蛋白类,甲状腺刺激;血脂异常;甲状腺功能;锌- $\alpha$ 2-糖蛋白**[中图分类号]** R446.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)03-0359-03

## Change of serum zinc- $\alpha$ 2-glycoprotein level before and after methimazol treatment in hyperthyroidism patients with Graves disease\*

DENG Jingrong<sup>1</sup>, HAO Po<sup>1△</sup>, MENG Fanping<sup>2</sup>

(1. Faculty of Medical Technology, Chongqing Three Gorges Medical College, Chongqing 404020, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404000, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the roles and possible significance of zinc- $\alpha$ 2-glycoprotein(ZAG) in Graves disease(GD) by detecting the change of serum ZAG level before and after methimazol(MMI) treatment in the patients with initial onset of Graves disease. **Methods** The enzyme linked immunosorbent assay(ELISA) was adopted to detect serum ZAG level in healthy population, patients with newly diagnosed GD and GD patients treated by 12-week MMI treatment. The serum thyroid hormones and thyroid related autoantibodies were determined by adopting the electrochemiluminescence immunoassay. The blood lipid levels were examined by enzymatic colorimetry. Furthermore the relationship between serum ZAG level with thyroid function, thyroid related autoantibodies and blood lipid in the patients with initial onset of GD was analyzed. **Results** The levels of ZAG, FT3, FT4, TT3, TT4, TGAb, TPO and TRAb in the patients with newly diagnosed GD were much higher than those in the age- and gender-matched normal healthy population, while the TSH level was significantly lower than that in the normal control group( $P < 0.05$ ); after 12-week MMI treatment in the patients with initial onset of GD, the levels of serum ZAG, FT3, FT4, TT3, TT4 and TRAb were markedly decreased, whereas the TSH level was significantly enhanced( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). The correlation study showed that fasting serum ZAG level in the GD patients was positively correlated with FT3, FT4, TT3 and TT4( $P < 0.05$ ); and negatively correlated with TSH, FFA, TC and TG( $P < 0.05$ ). With fasting serum ZAG in the GD patients as the dependent variable, the multiple linear regression analysis showed that TSH, TC and TG were the independent related factors of plasma ZAG level. **Conclusion** The serum ZAG level is closely correlated with the occurrence and development of GD, and might play an important role in the blood lipids metabolism of GD patients.

**[Key words]** Graves disease; immunoglobulins, thyroid-stimulating; dyslipidemias; thyroid functions; zinc- $\alpha$ 2-glycoprotein

Graves 病(Graves' disease, GD)是一种常见的器官特异性自身免疫性甲状腺疾病。GD 是原发性甲状腺功能亢进症中最常见及最主要的一种,约占所有甲状腺功能亢进症的 85%,其发病率约 1%~2%,近年来呈逐年增高趋势<sup>[1]</sup>。甲状腺的健康问题已成为医学界关注的重点,但关于其具体发病机制尚

未明确。目前抗甲状腺药物是甲状腺功能亢进症的主要治疗方式之一。

锌- $\alpha$ 2-糖蛋白(Zinc- $\alpha$ 2-glycoprotein, ZAG)是一种相对分子质量为  $41 \times 10^3$  的可溶性糖蛋白,可由肝、脂肪组织等分泌<sup>[2]</sup>。ZAG 作为新发现的细胞因子,具有提高胰岛素敏感性、

\* 基金项目:重庆市卫生局科研项目(2011-2-414);重庆市万州区科技委员会项目(201203060)。 作者简介:邓晶荣(1983—),讲师、主管检验师,硕士,主要从事内分泌系统疾病发病机制研究。 △ 通信作者, E-mail: hpo1979@126.com。

改善胰岛素抵抗、促进机体脂质分解、增强机体能量消耗及降低体质量等作用<sup>[3-5]</sup>。众所周知,高代谢症候群、基础代谢率增加及体质量降低是 GD 的主要临床特征,且 GD 患者治疗前后往往伴随着血清中众多细胞因子的变化<sup>[1,6]</sup>。然而,关于 ZAG 在 GD 病理生理发展过程中的作用尚无相关报道。因此,本研究对初发 GD 患者血清 ZAG 浓度及 GD 病甲状腺功能亢进症患者抗甲状腺药物治疗前后血清 ZAG 水平的变化进行测定,并进一步分析 ZAG 与甲状腺功能、血脂的关联关系,为 GD 的发病机制及其临床治疗提供一定的实验基础。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取重庆三峡中心医院内分泌科 2014 年 12 月至 2015 年 11 月新发未治疗的 GD 甲状腺功能亢进症(浸润性突眼除外)患者 54 例为新发 GD 人群(nGD 组),其中男 21 例,女 33 例,平均年龄(41±13)岁,诊断依据为《中国甲状腺疾病诊治指南》的 Graves 诊断标准。所有患者于治疗前及甲硫咪唑(methimazol, MMI)治疗(口服他巴唑 20~40 mg/d,根据患者症状临床体征和甲状腺功能逐渐减量)12 周后分别检测血清甲状腺功能激素[促甲状腺素(TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、总三碘甲状腺原氨酸(TT3)、总甲状腺素(TT4)]、甲状腺素相关自身抗体[包括抗甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、抗甲状腺髓过氧化物酶抗体(TPO)和促甲状腺素受体抗体(TRAb)]。同时设年龄和性别相匹配的健康体检者 62 例为健康人群(NC 组),其中男 28 例,女 34 例,平均年龄(42±9)岁,均无甲状腺疾病史,无甲状腺肿大,甲状腺功能正常且上述自身抗体阴性的门诊患者作为对照组。所有患者均无病毒性肝炎、1 型糖尿病、传染性疾病及其他自身免疫病史。排除严重心肺肝脾肾疾病、肿瘤、中枢神经系统疾病、血管性疾病及对 MMI 不能耐受者。所有受检对象均知情同意。

**1.2 方法** 所有受检者均空腹 8~12 h 后,于第 2 天清晨取肘正中静脉血,4℃低温 4 000 r/min 离心分离血清后分为 3 份,其中 1 份即时测定甲状腺功能和甲状腺相关自身抗体;1 份用于测定三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、游离脂肪酸(FFA)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C);1 份保存于-80℃冰箱以待批量检测 ZAG 浓度。其中 TSH、FT3、FT4、TT3、TT4、TGAb、TPO 和 TRAb 均采用电化学发光法检测(Roche Cobas 601,瑞士),血脂均采用酶法检测(HighTachi 7020,日本),血清 ZAG 水平利用 ELISA 法原理,严格按照试剂盒说明书进行操作(武汉优而生科技股份有限公司,中国)。其中 ELISA 试剂盒抗体为特异的兔抗人 ZAG 单克隆抗体,与脂联素、血浆胰岛素、抵抗素等肽类激素无交叉反应。最低检测限为 1.9 ng/mL;线性范围为 4.69~300.00 ng/mL;批内变异系数(CV)<10%,批间 CV<12%。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析,计量资料用  $\bar{x}\pm s$  表示,比较采用 *t* 检验,指标间的关系判定采用 Pearson 相关分析及多元线性逐步回归分析,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组甲状腺功能、甲状腺相关自身抗体、血脂水平及血清 ZAG 水平的比较** 与 NC 组相比较,nGD 组 FFA、TC、TG、HDL-C、LDL-C、TSH 均明显降低( $P<0.05$ ),而 FT3、FT4、

TT3、TT4、TGAb、TPO、TRAb 及 ZAG 明显高于 NC 组( $P<0.05$ ),两组间年龄比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

**2.2 nGD 组患者经 MMI 治疗前后甲状腺功能、甲状腺相关自身抗体、血脂水平及血清 ZAG 水平的比较** nGD 组患者经 MMI 治疗 12 周后 TC、TG、HDL-C、LDL-C、TSH 均明显升高( $P<0.05$ ),与治疗前相比较,FT3、FT4、TT3、TT4、TRAb 及 ZAG 均显著降低( $P<0.05$ ),而治疗前后两组间 TGAb、TPO 及 FFA 差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

表 1 各组人群实验室指标( $\bar{x}\pm s$ )

项目	NC 组( $n=62$ )	nGD 组( $n=54$ )
年龄(岁)	42±9	41±13
TSH( $\mu$ IU/ml)	2.14±1.12	0.03±0.06 <sup>a</sup>
FT3(pmole/L)	4.27±1.28	26.57±12.58 <sup>a</sup>
FT4(pmole/L)	14.46±4.17	67.46±29.58 <sup>a</sup>
TT3(nmol/L)	2.09±0.97	6.84±1.59 <sup>a</sup>
TT4(nmol/L)	82.45±25.33	243.57±45.91 <sup>a</sup>
TGAb(IU/ml)	75.63±26.98	236.93±57.67 <sup>a</sup>
TPO(IU/ml)	16.93±10.08	104.83±28.63 <sup>a</sup>
TRAb(IU/L)	1.15±0.72	10.09±2.93 <sup>a</sup>
TG(mmol/L)	1.58±1.23	0.96±0.49 <sup>a</sup>
TC(mmol/L)	4.58±1.12	3.27±0.66 <sup>a</sup>
FFA( $\mu$ mol/L)	0.87±0.23	0.65±0.19 <sup>a</sup>
HDL-C(mmol/L)	1.46±0.44	1.24±0.38 <sup>a</sup>
LDL-C(mmol/L)	2.52±0.71	1.87±0.68 <sup>a</sup>
ZAG(mg/L)	26.17±12.93	61.23±14.91 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与 NC 组比较

表 2 初发 GD 人群 MMI 治疗前后实验室指标( $\bar{x}\pm s$ )

项目	MMI 治疗前	MMI 治疗后
TSH( $\mu$ IU/ml)	0.03±0.06	2.81±1.09 <sup>a</sup>
FT3(pmole/L)	26.57±12.58	3.98±1.12 <sup>a</sup>
FT4(pmole/L)	67.46±29.58	12.71±5.03 <sup>a</sup>
TT3(nmol/L)	6.84±1.59	2.21±1.14 <sup>a</sup>
TT4(nmol/L)	243.57±45.91	74.23±16.26 <sup>a</sup>
TGAb(IU/ml)	236.93±57.67	245.17±42.59
TPO(IU/ml)	104.83±28.63	98.65±30.44
TRAb(IU/L)	10.09±2.93	2.75±1.13 <sup>a</sup>
TG(mmol/L)	0.96±0.49	1.27±0.98 <sup>a</sup>
TC(mmol/L)	3.27±0.66	4.19±1.25 <sup>a</sup>
FFA( $\mu$ mol/L)	0.65±0.19	0.66±0.28
HDL-C(mmol/L)	1.24±0.38	1.41±0.37 <sup>a</sup>
LDL-C(mmol/L)	1.87±0.68	2.03±0.67 <sup>a</sup>
ZAG(mg/L)	61.23±14.91	43.63±11.29 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与治疗前比较

**2.3 相关性分析** 线性相关分析表明:nGD 组患者空腹血清 ZAG 水平与 FT3、FT4、TT3 及 TT4 呈正相关( $r=0.613$ 、 $0.796$ 、 $0.646$ 、 $0.570$ , $P<0.01$ );而与 TSH、TG、TC、FFA 呈负

相关( $r = -0.789, -0.816, -0.547, -0.428, P < 0.01$ )。以空腹血清 ZAG 浓度为应变量,以年龄、TC、TG、FFA、HDL-C、LDL-C、TSH、FT3、FT4、TT3、TT4 及 TRAb 等为自变量进行多元线性逐步回归分析,结果表明,TSH、TG 及 TC 分别是血浆 ZAG 水平的独立相关因素(回归方程为  $ZAG = 61.864 - 4.28 \times TSH - 0.897 \times TG - 2.012 \times TC$ ),见表 3。

表 3 nGD 组患者血清 ZAG 与甲状腺功能、甲状腺相关自身抗体及血脂水平的相关性

项目	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>b</i>	<i>P</i>
年龄(岁)	0.027	0.891		
TSH( $\mu$ IU/mL)	-0.789	<0.01	-0.826	<0.01
FT3(pmol/L)	0.613	<0.01		
FT4(pmol/L)	0.796	<0.01		
TT3(nmol/L)	0.646	<0.01		
TT4(nmol/L)	0.570	<0.01		
TGAb(IU/ml)	0.171	0.437		
TPO(IU/ml)	0.128	0.721		
TRAb(IU/L)	0.246	0.657		
TG(mmol/L)	-0.816	<0.01	-0.836	<0.01
TC(mmol/L)	-0.547	<0.01	-0.493	<0.01
FFA( $\mu$ mol/L)	-0.428	<0.01		
HDL-C(mmol/L)	-0.186	0.698		
LDL-C(mmol/L)	-0.073	0.841		

### 3 讨 论

ZAG 是 1961 年从人类血清中提纯获得的一种可溶的分泌性糖蛋白,主要表达于有分泌功能的上皮细胞胞质,如肝脏、胃肠道及汗腺、唾液腺、乳腺、前列腺和支气管等组织的上皮细胞<sup>[2,7]</sup>。ZAG 已被证实是一种促进脂肪分解的脂解因子,具有促进脂肪分解、减轻体脂作用,在许多肿瘤组织特别是恶病质状态下高度表达<sup>[3-5,8]</sup>。近来,国内外研究表明 ZAG 在体内外众多病理生理过程及维持机体内环境稳态中发挥着重要的作用,如调节免疫、抑制肿瘤细胞增殖与转移、促进骨骼肌合成、提高胰岛素敏感性、抑制机体炎症等<sup>[9-11]</sup>。基础代谢率增高、血脂降低及体质量减低作为 GD 患者最突出的临床表现。然而,作为促脂肪分解因子,ZAG 血清水平与 GD 的相关性尚无报道。因此,为初步阐释 ZAG 在 GD 中所发挥的作用,本研究首次通过对新发 GD 患者(nGD)及经 MMI 治疗前后新发 GD 患者血清 ZAG 浓度变化进行检测,并进一步分析 ZAG 与甲状腺功能、血脂水平及甲状腺相关自身抗体的相关关系。结果表明:初发 GD 患者人群血清 ZAG 水平显著高于健康对照组,这提示 ZAG 在 GD 的发生、发展过程中具有一定的作用。

GD 患者高代谢症候群主要与甲状腺功能亢进、体内甲状腺激素水平升高密切相关。MMI 作为 GD 患者的主要抗甲状腺治疗药物,通过抑制甲状腺内过氧化物酶活性,从而阻碍甲状腺素和三碘甲状腺原氨酸的合成,并且在外周抑制 T4 向 T3 的转化<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,新发 GD 患者经过 MMI 治疗 12 周后,随着体内甲状腺功能的改善,血清 ZAG 浓度明显降低。其次,相关分析结果显示,nGD 患者空腹血清 ZAG 水

平与 FT3、FT4、TT3 及 TT4 呈正相关,而与 TSH 水平负相关。这进一步说明了循环中 ZAG 与甲状腺功能密切相关。

甲状腺激素通过调节血脂合成、转运和氧化分解等维持血脂稳态。甲状腺激素水平过高时体内脂肪储备减少,引起血浆中的 TG、磷脂和 TC 浓度降低,而甲状腺激素含量不足时常引起血脂不同程度的升高<sup>[13-14]</sup>。与此结论一致的是,本研究结果显示 GD 患者血脂水平较健康人群明显降低。

近来研究显示,肥胖患者及肥胖小鼠循环 ZAG 浓度较正常体质量者降低,可能和体质量的调节相关<sup>[15]</sup>。注射外源性 ZAG 蛋白能够促进肥胖小鼠及人源性脂肪细胞 TG 分解,而抑制脂肪组织 ZAG 表达能够促进 TG 蓄积<sup>[16-17]</sup>。研究表明,ZAG 可显著改善肥胖小鼠的糖脂代谢,可能与其抑制肝脏组织长链脂酰 CoA 合成酶 1(ACSL1)和葡萄糖 6-磷酸脱氢酶(G6P)表达、促进过氧化物酶体增殖物活化受体协同刺激因子 1 $\alpha$ (PGC-1 $\alpha$ )和人糖原合成酶 2(GYS2)表达有关<sup>[18]</sup>。虽然目前关于 ZAG 促进脂肪分解的机制尚不十分明确,但能够确定的是 ZAG 在机体脂代谢稳态中发挥着关键作用。本研究相关分析结果显示,GD 患者空腹血清 ZAG 水平与 TG、TC、FFA 呈负相关,且多元线性逐步回归表明 TG 及 TC 分别是影响血浆 ZAG 水平的独立相关因素,这说明 GD 患者脂代谢紊乱可能与 ZAG 水平升高有关。然而,在 GD 患者中,甲状腺功能亢进是直接还是间接通过调节 ZAG 表达影响脂代谢尚不清楚,有待于后续研究深层次阐释。此外,本研究结果显示 GD 患者血清 ZAG 水平与甲状腺自身抗体 TGAb、TPO 及 TRAb 水平无相关性,说明血清 ZAG 可能与甲状腺自身免疫无关。然而,由于本研究受样本量及研究人群特定地域的限制,对于他们之间的具体关系需要深入研究。

总之,本研究结果初步揭示了 ZAG 与 GD 患者甲状腺功能及脂代谢密切相关,且 MMI 影响 ZAG 分泌水平。但因样本量较小、随访时间短、研究人群分布范围狭窄等,对于 ZAG 在 GD 中的表达变化、病理生理发展过程中所发挥的调节作用及其具体机制仍需进一步研究。

### 参考文献

- [1] BURCH H B, COOPER D S. Management of graves disease: a review[J]. JAMA, 2015, 314(23): 2544-2554.
- [2] BURGI W, SCHMID K. Preparation and properties of Zn-alpha 2-glycoprotein of normal human plasma[J]. J Biol Chem, 1961, 236(3): 1066-1074.
- [3] BING C, BAO Y, JENKINS J, et al. Zinc-alpha2-glycoprotein, a lipid mobilizing factor, is expressed in adipocytes and is up-regulated in mice with cancer cachexia[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(8): 2500-2505.
- [4] BALAZ M, VICIAN M, JANAKOVA Z, et al. Subcutaneous adipose tissue zinc-alpha2-glycoprotein is associated with adipose tissue and whole-body insulin sensitivity[J]. Obesity (Silver Spring), 2014, 22(8): 1821-1829.
- [5] RUSSELL S T, TISDALE M J. Antidiabetic properties of zinc-alpha2-glycoprotein in ob/ob mice[J]. Endocrinology, 2010, 151(3): 948-957.
- [6] ANTONELLI A, FERRARI S M, CORRADO A, et al. Autoimmune thyroid disorders[J]. Autoimmun(下转第 364 页)

TUSILA 是否会增加腹壁切口疝是值得临床关注的问题。本研究结果显示,经脐单孔组和常规组的切口疝发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),表明切口长度并不影响切口疝发生率。对切口感染和切口疝进行 Spearman 相关分析显示二者显著相关( $r=0.82$ ),提示切口感染是导致切口疝的高危因素。

综上所述,与 CLA 相比,TUSILA 并不增加切口并发症发生率, $BMI \geq 24 \text{ kg/m}^2$ 、合并 2 型糖尿病和引流管留置是 TUSILA 切口感染的主要相关因素,而切口感染是导致切口疝的高危因素。

#### 参考文献

- [1] ZHOU H Y, JIN K Z, ZHANG J, et al. Single incision versus conventional multiport laparoscopic appendectomy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Dig Surg*, 2014, 31(4): 384-391.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准[J]. *中华医学杂志*, 2001, 81(5): 314-320.
- [3] 杜记涛, 王剑明, 邹声泉. 经脐单孔腹腔镜技术的临床进展[J]. *中国医师进修杂志*, 2010, 33(29): 74-76.
- [4] FRUTOS M D, ABRISQUETA J, LUJAN J, et al. Randomized prospective study to compare laparoscopic appendectomy versus umbilical single-incision appendectomy [J]. *Ann Surg*, 2013, 257(3): 413-418.
- [5] TRASULLI S, CIROCCHI R, DESIDERIO J, et al. Systematic reviews and meta-analysis of randomized clinical trials comparing single-incision versus conventional laparoscopic cholecystectomy [J]. *Br J Surg*, 2013, 100(2):

191-208.

- [6] SINGH M, MEHTA K S, YASIR M, et al. Single-incision laparoscopic cholecystectomy using conventional laparoscopic instruments and comparison with three-port cholecystectomy [J]. *Indian J Surg*, 2015, 77(2): 1-5.
- [7] PELOSI M A. Laparoscopic appendectomy using a single umbilical puncture (minilaparoscopy) [J]. *J Reprod Med*, 1992, 37(7): 588-594.
- [8] KIM J H, KIM H Y, PARK S K, et al. Single-incision laparoscopic appendectomy versus conventional laparoscopic appendectomy experiences from 1 208 cases of single-incision laparoscopic appendectomy [J]. *Ann Surg*, 2015, 262(6): 1054-1058.
- [9] KYE B H, LEE J, KIM W, et al. Comparative study between single-incision and three-port laparoscopic appendectomy: a prospective randomized trial [J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2013, 23(5): 431-436.
- [10] 任广辉, 李俊生. 腹腔镜术后 Trocar 部位疝发生的原因与预防 [J/CD]. *中华疝和腹壁外科杂志(电子版)*, 2012, 6(2): 666-669.
- [11] HITOSHI T, YUKINARI O, MINAKO K, et al. Trocar site hernia [J]. *Arch Surg*, 2004, 139(11): 1248-1256.
- [12] SWANK H A, MULDER I M, LA CHAPPELLE C F, et al. Systematic review of trocar-site hernia [J]. *Br J Surg*, 2012, 99(3): 315-323.

(收稿日期: 2017-07-05 修回日期: 2017-09-12)

(上接第 361 页)

*Rev*, 2015, 14(2): 174-180.

- [7] TADA T, OHKUBO I, NIWA M, et al. Immunohistochemical localization of Zn-alpha 2-glycoprotein in normal human tissues [J]. *J Histochem Cytochem*, 1991, 39(9): 1221-1226.
- [8] RYDÉN M, AGUSTSSON T, ANDERSSON J, et al. Adipose zinc- $\alpha$ 2-glycoprotein is a catabolic marker in cancer and noncancerous states [J]. *J Intern Med*, 2012, 271(4): 414-420.
- [9] QU F, YING X Q, GUO W, et al. The role of Zn-alpha2 glycoprotein in sperm motility is mediated by changes in cyclic AMP [J]. *Reproduction*, 2007, 134(4): 569-576.
- [10] DELORT L, PERRIER S, DUBOIS V, et al. Zinc- $\alpha$ 2-glycoprotein: a proliferative factor for breast cancer? In vitro study and molecular mechanisms [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(5): 2025-2029.
- [11] HASSAN M I, WAHEED A, YADAV S, et al. Zinc alpha 2-glycoprotein: a multidisciplinary protein [J]. *Mol Cancer Res*, 2008, 6(6): 892-906.
- [12] GARCÍA-MAYOR R V, LARRAÑAGA A. Treatment of Graves' hyperthyroidism with thionamides-derived drugs: review [J]. *Med Chem*, 2010, 6(4): 239-246.

- [13] DUNTAS L H. Thyroid disease and lipids [J]. *Thyroid*, 2002, 12(4): 287-293.

- [14] KAROUTSOU E, POLYMERIS A. Pathogenesis of Graves' disease focusing on Graves' ophthalmopathy [J]. *Endocr Regul*, 2011, 45(4): 209-220.
- [15] GONG F Y, ZHANG S J, DENG J Y, et al. Zinc-alpha2-glycoprotein is involved in regulation of body weight through inhibition of lipogenic enzymes in adipose tissue [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2009, 33(9): 1023-1030.
- [16] WARGENT E T, O'DOWD J F, ZAIBI M S, et al. Contrasts between the effects of zinc- $\alpha$ 2-glycoprotein, a putative  $\beta$ 3/2-adrenoceptor agonist and the  $\beta$ 3/2-adrenoceptor agonist BRL35135 in C57Bl/6 (ob/ob) mice [J]. *J Endocrinol*, 2013, 216(2): 157-168.
- [17] RUSSELL S T, TISDALE M J. Role of  $\beta$ -adrenergic receptors in the anti-obesity and anti-diabetic effects of zinc- $\alpha$ 2-glycoprotein (ZAG) [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1821(4): 590-599.
- [18] 刘美娟, 戴宇飞, 朱惠娟, 等. 采用基因表达谱芯片技术研究锌  $\alpha$ 2 糖蛋白对肥胖小鼠肝脏基因表达的影响 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(6): 361-366.

(收稿日期: 2017-07-01 修回日期: 2017-09-08)