

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.27.005

2 型糖尿病患者血清内脂素和瘦素表达水平及临床意义^{*}

方士强,孔德勇,梅 芬,卢忠心[△]
(武汉中心医院检验科,武汉 430014)

摘 要:**目的** 探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者血清中内脂素、瘦素及其他指标的表达水平、相关关系及临床意义。**方法** 选取性别和年龄匹配的 T2DM 患者 82 例(T2DM 组)和健康者 71 例(健康对照组),测定其血清内脂素、瘦素、胰岛素及血脂、血糖水平。**结果** T2DM 组的内脂素、瘦素、血清胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、稳态胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、2 h FPG、2 h FINS 与健康对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。相关性分析显示,T2DM 组中内脂素与体质指数(BMI)、FINS、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C 均呈正相关($P<0.05$),与 HDL-C 成负相关($P<0.05$);瘦素与 BMI、FINS、HOMA-IR 成正相关($P<0.05$)。**结论** T2DM 患者血清中内脂素及瘦素的表达水平高于健康者,与血脂、血糖及胰岛素密切相关,可能成为 T2DM 新的诊断指标。

关键词:糖尿病 2 型;烟酰胺磷酸核糖基转移酶;瘦素;胰岛素;胰岛素抵抗

中图分类号:R587.1 文献标识码:A 文章编号:1671-8348(2014)27-3565-02

Expression levels of serum visfatin and leptin and their clinical significance in patients with type 2 diabetes mellitus^{*}
Fang Shiqiang ,Kong Deyong ,Mei Fen ,Lu Zhongxin[△]
(Department of Clinical Laboratory,Wuhan Central Hospital,Wuhan,Hubei 430014,China)

Abstract:**Objective** To investigate the expression levels of serum visfatin,leptin and other indexes and their correlation and clinical significance in the patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM). **Methods** Eighty-two age-matched and gender-matched cases of T2DM(T2DM group)and 71 cases of healthy subjects(health control group)were tested serum visfatin,leptin,insulin,lipid and glycemia levels. **Results** The serum visfatin,leptin,triglycerides(TG),total cholesterol(TC),high-density lipoprotein cholesterol(HDL-C) and low density lipoprotein cholesterol(LDC-C),fasting plasma glucose,fasting insulin(FINS),homeostasis model assessment of insulin resistance(OMA-IR),2 h FPG,2 h FINS had statistically significant differences between the T2DM group and the health control group($P<0.05$);the stepwise regression analysis showed that visfatin were positively correlated with BMI,FINS,HOMA-IR,TC,TG,LDL-C ($P<0.05$)and negatively correlated with HDL-C($P<0.05$);leptin were positively correlated with BMI,FINS,HOMA-IR($P<0.05$). **Conclusion** Serum visfatin and leptin in the T2DM patients are hither than those in the healthy subjects and closely related with blood lipid,blood glucose and insulin,which may become the new diagnostic indexes of T2DM.

Key words:diabetes mellitus,type 2;nicotinamide phosphoribosyl ltransferase;leptin;insulin

目前认为,2 型糖尿病(T2DM)的发生是一个多因素参与的复杂的生物学过程。内脂素是 2005 年发现的新的脂肪细胞因子,与免疫细胞的信号转导、凋亡、物质代谢、炎症抑制、获得性免疫激活等生理过程关系密切^[1-2]。瘦素是人肥胖基因的产物,为一种由脂肪细胞分泌的激素,其与多种疾病密切相关。内脂素、瘦素与 T2DM 的关系已成为研究热点,但内脂素与瘦素对血糖的影响目前尚无定论。本研究通过研究 T2DM 患者及健康者中的内脂素及瘦素水平状况,进一步探讨内脂素、瘦素与 T2DM 之间的关系及其影响因素,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 在 2009 年 7 月至 2012 年 3 月本院门诊和住院部接受糖尿病相关检查的患者和健康体检人群中,选择已明确诊断为 T2DM 的患者 82 例(T2DM 组),其中男 54 例,女 28 例,年龄 40~65 岁,平均(52.21±5.13)岁,体质指数(BMI)为(22.756±3.677)kg/m²;健康者 71 例(健康对照组),其中

男 44 例,女 27 例,年龄 40~64 岁,平均(51.60±6.62)岁,BMI 为(21.341±2.297)kg/m²。两组之间年龄、性别、体质指数(BMI)比较差异无统计学意义($P<0.05$),具有可比性。T2DM 诊断标准采用 2010 年美国糖尿病学会糖尿病诊断标准,不伴有高血压、冠心病和其他并发症。健康者的选择标准为经体检、实验室检查及影像检查无糖尿病、高血压、冠心病及其他疾病的健康者。

1.2 方法 一般指标检测:测量身高、体质量,计算 BMI。血清指标检测:(1)血清标本收集,清晨空腹抽静脉血 3 mL,分离血清按实验程序分装置于-20℃冻存待测。血清胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、空腹血糖(FPG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)等生化指标均采用速率法在 Olympus AU5421 型全自动生化分析仪上进行检测,试剂盒为日本第一化学试剂公司提供;胰岛素采用雅培 I2000 化学发光仪器测定。(2)内脂素、瘦素采用 ELISA 法测定,试剂

^{*} 基金项目:武汉市卫计委临床科研课题(WX13C09)。 作者简介:方士强(1985—),硕士,主管技师,主要从事 2 型糖尿病的分子诊断研究。 [△] 通讯作者,Tel:15827518691;E-mail:316311385@qq.com。

盒分别由美国 Biovision 公司及 TPI 公司提供。(3)稳态胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) 程度评估,采用胰岛素敏感性简易参数, $HOMA-IR = FPG \times \text{空腹胰岛素(FINS)} / 22.5$ 。

1.3 统计学处理 采用 SPSS15.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验。内脂素与瘦素与其他指标间的关系采用 Pearson 直线相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组各种参数结果比较 T2DM 组 TC、TG、LDL-C、HDL-C、FPG、FINS、内脂素、瘦素及 HOMA-IR 等与健康对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组各参数结果比较($\bar{x} \pm s$)

指标	健康对照组($n=71$)	T2DM 组($n=82$)	P
TC(mmol/L)	4.251±1.223	5.639±0.613	<0.01
TG(mmol/L)	1.192±0.531	2.984±1.126	<0.05
HDL-C(mmol/L)	1.914±0.529	1.513±0.474	<0.05
LDL-C(mmol/L)	2.732±0.635	3.567±0.647	<0.01
FPG(mmol/L)	4.150±0.510	6.280±0.640	<0.01
2 h FPG(mmol/L)	6.420±1.120	10.970±1.390	<0.01
FINS(mU/L)	11.390±4.110	15.810±4.450	<0.01
2 h FINS(mU/L)	31.640±8.910	54.270±7.960	<0.01
内脂素($\mu\text{g/L}$)	16.970±4.160	27.170±3.960	<0.01
瘦素($\mu\text{g/L}$)	7.260±1.570	12.450±2.340	<0.01
HOMA-IR	3.740±0.310	7.710±0.590	<0.01

2.2 T2DM 组患者内脂素与瘦素与其他各指标的相关性分析 内脂素与 BMI、FINS、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C 均呈正相关($P < 0.05$),与 HDL-C 呈负相关($P < 0.05$);瘦素与 BMI、FINS、HOMA-IR 呈正相关($P < 0.05$),见表 2。

表 2 内脂素、瘦素与各指标的相关性分析

指标	内脂素		瘦素	
	r	P	r	P
年龄	0.198	0.433	0.235	0.563
BMI	0.542	0.002	0.491	0.000
FINS	0.556	0.041	0.517	0.031
HOMA-IR	0.616	0.018	0.418	0.032
TC	0.771	0.000	0.113	0.135
TG	0.413	0.021	0.224	0.767
LDL-C	0.136	0.186	0.178	0.118
HDL-C	-0.324	0.043	-0.146	0.201

3 讨 论

随着社会经济的发展和人们生活方式的改变,我国 T2DM 患者发生率也逐渐增高,而 T2DM 的发生是一个多因素参与的复杂生物学过程,因此本实验选取两组之间年龄、性别和 BMI 差异无统计学意义的样本作为研究对象。

研究表明,不论是糖尿病患者还是健康者,循环中的内脂

素受到 FPG 水平的调节。Kadoglou 等^[3]研究发现,糖尿病患者体内内脂素水平显著高于健康者。Laudes 等^[4]、Esteghamati 等^[5]通过检测人外周血单核细胞发现,肥胖患者若伴发 T2DM,则内脂素的表达水平显著升高。Fukuhara 等^[6]研究认内脂素及胰岛素在体内和体外降低血糖作用方式相似,且内脂素可通过胰岛素受体激活胰岛素信号通路,但是餐前和餐后内脂素水平无明显差异且血浆中浓度较小,所以内脂素降糖也较小。López-Bermejo 等^[7]研究发现,T2DM 患者血浆内脂素浓度与胰岛 B 细胞的凋亡呈负相关。循环中的内脂素是胰岛素分泌的独立相关因子,但在非糖尿病患者体内与胰岛素敏感性无关。Lewandowski 等^[8]研究表明,妊娠期糖尿病患者,糖耐量减退严重者的禁食后内脂素水平提高,血清内脂素水平与禁食后和糖负荷后胰岛素水平呈正相关。这些研究表明,内脂素可能是一种重要的糖尿病药物治疗靶点。

作为一种“内分泌器官”,脂肪组织分泌多种促炎和抗炎因子,如肿瘤坏死因子、瘦素及脂联素等^[9]。瘦素影响中枢调节系统,可直接作用于下丘脑,通过向中枢系统提供机体营养状态和脂肪组织情况的信息,反馈食欲和能量消耗,在体质量的调节中发挥关键作用。大量的研究表明瘦素与肥胖、T2DM、心血管疾病的发生、发展密切相关^[10]。本研究证明,T2DM 患者的瘦素水平明显高于对照组,且与 BMI、FINS 及 HOMA-IR 密切相关。

本研究表明,T2DM 患者的内脂素及瘦素水平明显高于对照组,且两者与 FINS、TG、TC、HDL-C、LDL-C 等水平密切相关,与国外的研究结果一致。这些结果均提示内脂素及瘦素水平有望诊断 T2DM 的重要指标,至于其发生机制及与血脂、FPG、FINS 等指标到底通过何种代谢机制把他们联系在一起,这些还需要进一步基础实验。

由于日常工作中收集到的患者往往都在连续或间断的治疗之中,故本文中有部分 T2DM 患者曾使用过降糖药物,这在一定程度上影响了部分指标的差异性对照,并成为导致内脂素等指标与血糖、胰岛素相关性呈弱相关的可能原因。

综上所述,T2DM 患者血清中的内脂素、瘦素水平检测可能是早期发现 T2DM 高危人群的手段之一。内脂素与瘦素的升高可能是 T2DM 发生、发展的重要因素,或者可能是一种重要的糖尿病药物治疗靶点。

参考文献:

[1] Hug C, Lodish HF. Medicine. Visfatin; a new adipokine [J]. Science, 2005, 307(5708): 366-367.

[2] Imai SI. Nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt): a link between NAD biology, metabolism, and diseases [J]. Curr Pharm Des, 2009, 15(1): 20-28.

[3] Kadoglou NP, Sailer N, Moumtzouoglou A, et al. Novel markers of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2010, 118: 75-80.

[4] Laudes M, Oberhauser F, Schulte DM, et al. Visfatin/PBEF/Nampt and resistin expressions in circulating blood monocytes are differentially related to obesity and type 2 diabetes in humans [J]. Horm Metab Res, 42(4): 268-273.

[5] Esteghamati A, Alamdari A, Zandieh A, et al. Serum visfatin is associated with type 2 diabetes (下转第 3569 页)

次级血管中实施^[6-8]。支架成形术的疗效受支架内膜增生与再狭窄影响,Yoneda 等^[9]研究指出,支架内再狭窄与支架置入后局部或全身的炎性反应被触发有关。hs-CRP 是一种肝脏合成的敏感的急性反应蛋白,正常情况下其含量极低,但会受到疾病的影响而被激活致含量升高。IL-6 与细胞的生长分化有关,具有介导炎症损伤的作用。hs-CRP 和 IL-6 是近年来备受关注的炎性介质,被认为是缺血性脑血管病中最强有力的炎性标记物^[10-11],但是二者动态变化与脑动脉狭窄支架成形术后再狭窄的关系报道较少,本研究就这方面内容进行了探讨。

本研究结果显示,患者术前 hs-CRP 和 IL-6 水平随着脑动脉狭窄程度增加有不同程度的升高,提示脑动脉狭窄的形成与炎性因子有关,hs-CRP 和 IL-6 均参与了动脉粥样硬化过程,在动脉粥样硬化中发挥重要作用。脑动脉狭窄支架成形术后,患者体内 hs-CRP 和 IL-6 水平显著上升,与有关研究一致^[12],表明 hs-CRP 和 IL-6 均参与了术后的炎性反应过程。发生脑动脉再狭窄的患者术后 hs-CRP 和 IL-6 整体水平均较未发生脑动脉再狭窄的患者高,原因可能是支架作为外来刺激物,会导致血小板在其表面聚集,然后分泌大量的各种炎性因子,引起血栓;随之白细胞大量聚集于血管损伤部位,并分泌细胞因子介导炎性反应,致使大量平滑肌细胞向血管损伤部位迁移和增殖,大量的新生内膜增生即导致支架内再狭窄。但是术后 12 h 再狭窄患者与未再狭窄患者血清 hs-CRP 和 IL-6 水平差异不明显,而有无再狭窄患者间比较△hs-CRP 和△IL-6 差异显著,提示支架成形术后近期(术后 12 h)hs-CRP 和 IL-6 水平对远期(术后 6 个月)脑动脉再狭窄预示作用较低。由于动脉内膜再狭窄是一个多环节、多因素参与的复杂过程,因此有待后续更深入的探讨。

综上所述,hs-CRP 和 IL-6 等炎性因子可能在支架置入后动脉再狭窄的过程中发挥重要作用,可以通过检测 hs-CRP 和 IL-6 水平为临床上评估支架成形术后血管再狭窄提供参考依据。

参考文献:

[1] 李敬伟,罗云,徐运,等. 症状性脑动脉狭窄合并颅内动脉瘤的治疗策略和远期随访[J]. 中华医学杂志,2012,92(41):2885-2888.

[2] Yamamoto Y,Otani H,Iwasaka J, et al. Comparison of neointimal morphology of in-stent restenosis with sirolimus-eluting stents versus bare metal stents;virtual histol-

ogy-intravascular ultrasound analysis [J]. Cardiovasc Interv Ther,2011,26(3):186-192.

[3] 倪立新,袁建新,冯玉婧,等. 颈内动脉系统短暂性脑缺血发作患者脑动脉狭窄的分布特征[J]. 中国动脉硬化杂志,2013,21(6):545-548.

[4] Cekici Y,Korkmaz H,Celik A, et al. The effect of the duration of clopidogrel use on hsCRP levels after stenting the target vessel in patients with acute coronary syndrome [J]. Clin Invest Med,2011,34(4):E211.

[5] Versaci F,Reimers B,Prati F, et al. Prediction of cardiovascular events by inflammatory markers in patients undergoing carotid stenting [J]. Mayo Clinic Proceedings, 2012,87(1):50-58.

[6] 陈渊,陈志,钟维章,等. 75 岁以上症状性脑动脉狭窄患者血管内支架治疗的临床观察[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2013,15(4):386-389.

[7] Funada R,Oikawa Y,Yajima J, et al. Prediction of late restenosis after sirolimus-eluting stent implantation using serial quantitative angiographic and intravascular ultrasound analysis[J]. Cardiovasc Interv Ther,2011,26(1):26-32.

[8] 王贤军,宫健,韩红星,等. 症状性大脑中动脉狭窄支架成形术的临床疗效评价[J]. 实用医学杂志,2013,29(9):1482-1484.

[9] Yoneda S,Abe S,Kanaya T, et al. Late-phase inflammatory response as a feature of in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation[J]. Coron Artery Dis,2013,24(5):368-373.

[10] 李媛媛,张丽梅,潘红红,等. 联合检测 Hcy、叶酸、VitB12 和 Hs-CRP 在脑梗死诊断中的意义[J]. 重庆医学,2013,42(13):1516-1517.

[11] 吕渭辉,陈纪言,阮新民,等. 急性冠状动脉综合征介入治疗围手术期 IL-6、IL-8 及 CRP 的变化[J]. 广东医学,2010,31(15):1969-1970.

[12] 黄越冬,段金梅,莫建伟,等. 脑动脉狭窄支架成形术后 hs-CRP、IL-6 水平变化及他汀类药物的干预作用[J]. 中国老年学杂志,2012,32(11):2277-2278.

(收稿日期:2014-03-25 修回日期:2014-05-29)

(上接第 3566 页)

mellitus independent of insulin resistance and obesity[J]. Diabetes Res Clin Pract,2011,91:154-158.

[6] Fukuhara A,Matsuda M,Nishizawa M, et al. Visfatin;a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin[J]. Science,2005,307(5708):426-430.

[7] López-Bermejo A,Chico-Julia B,Fernandez-Balsells M, et al. Serum visfatin increases with progressive beta-cell deterioration[J]. Diabetes,2006,55(10):2871-2875.

[8] Lewandowski KC,Stojanovic N,Press M, et al. Elevated serum levels of visfatin in gestational diabetes;a compara-

tive study across various degrees of glucose tolerance[J]. Diabetologia,2007,50(5):1033-1037.

[9] McGlothlin JR,Gao L,Lavoie T, et al. Molecular cloning and characterization of canine pre-B-cell colony enhancing factor[J]. Biochem Genet,2005,43(34):12741.

[10] Akbarzadeh S,Nabipour I,Jafari SM, et al. Serum visfatin and vaspin levels in normoglycemic first-degree relatives of Iranian patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Diabetes Res Clin Pract,95(1):132-138.

(收稿日期:2014-03-18 修回日期:2014-05-12)