

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.24.013

2 型糖尿病伴非酒精性脂肪肝患者血清 nesfatin-1 水平的变化*

卢东晖,张帆,连晓芬

(北京大学深圳医院内分泌科,广东深圳 518036)

[摘要] **目的** 观察 2 型糖尿病(T2DM)伴或不伴非酒精性脂肪肝(NAFLD)患者血清 nesfatin-1 水平的变化。**方法** 检测 T2DM 组(211 例,其中 T2DM 不伴 NAFLD 组 98 例,T2DM 伴 NAFLD 组 113 例)和对照组(NGT)组(75 例)的空腹血清 nesfatin-1 水平,同时测定身高、体质量、血糖(GLU)、血脂谱、胰岛素水平(INS)、糖化血红蛋白(HbA1c)、谷丙转氨酶水平(ALT),计算 BMI、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。**结果** T2DM 组血清 nesfatin-1 水平均明显高于 NGT 组($P < 0.05$),T2DM 组中 T2DM 伴 NAFLD 亚组血清 nesfatin-1 水平高于 T2DM 不伴 NAFLD 组($P < 0.05$)。T2DM 组 nesfatin-1 与病程中度相关($r = -0.477, P < 0.05$)T2DM 组中脂肪肝的发生与 BMI、TG、nesfatin-1 有关($P < 0.05$)。**结论** nesfatin-1 可能参与 T2DM 及 NAFLD 的发生。

[关键词] 糖尿病,2 型;人体质量指数;非酒精性脂肪肝;nesfatin-1

[中图分类号] R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2015)24-3350-02

Changes of serum nesfatin-1 levels in type 2 diabetes patients with nonalcoholic fatty liver*

Lu Donghui, Zhang Fan, Lian Xiaofen

(Department of Endocrinology, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen, Guangdong 518036, China)

[Abstract] **Objective** To investigate serum nesfatin-1 levels in type 2 diabetes (T2DM) patients with or without nonalcoholic fatty liver(NAFLD). **Methods** The height, weight, serum GLU, lipid profiles, INS, HbA1c, ALT, nesfatin-1 levels were measured in 211 T2DM patients[98 without NAFLD(TD2M without NAFLD group) and 113 with NAFLD(TD2M with NAFLD group)] and 75 normal subjects(NGT group). BMI, HOMA-IR were also calculated. **Results** The serum nesfatin-1 level was significantly higher in T2DM group than those in NGT group($P < 0.05$), and T2DM with NAFLD group had higher nesfatin-1 level than T2DM without NAFLD group ($P < 0.05$). There was a close relation between nesfatin-1 of T2DM group and course of disease ($r = -0.447, P < 0.05$). NAFLD existed a significant correlation with BMI, TG and nesfatin-1($P < 0.05$). **Conclusion** nesfatin-1 may partially contribute to the pathogenesis of T2DM and NAFLD.

[Key words] diabetes mellitus, type 2; body mass index; nonalcoholic fatty live; nesfatin-1

nesfatin-1 是 2006 年日本学者在下丘脑和脑中发现的一种脂肪细胞因子,动物研究发现其有抑制摄食、减轻体质量、降低血糖(GLU)作用,推测其对机体摄食和能量代谢可能具有重要的调节作用^[1]。目前关于 nesfatin-1 在 2 型糖尿病(T2DM)伴非酒精性脂肪肝(NAFLD)人群中的研究甚少,几项在 T2DM 患者中的研究得到结论不一。本研究观察 T2DM 伴 NAFLD 患者中血 nesfatin-1 水平的变化,旨在为阐明 nesfatin-1 在 T2DM 及 NAFLD 发生中的作用提供一定实验依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 1 月至 2013 年 10 月本院内分泌科住院 T2DM 患者 211 例(T2DM 组),其中男 136 例,女 75 例,病程 1~20 年,按照 B 超是否存在 NAFLD 分成 T2DM 不伴 NAFLD 组(98 例),T2DM 伴 NAFLD 组(113 例)。另选体检中心体检的健康志愿者 75 例作为对照组(NGT 组),其中男 42 例,女 33 例。纳入标准:T2DM 组符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断分型标准,即空腹血糖(FPG)≥7.0 mmol/L,75 g 葡萄糖负荷后 2 h 血糖(2 h PG)≥11.1 mmol/L。排除标准:各种急性和慢性感染;合并酮症酸中毒或高渗性昏迷;合并心力衰竭和严重心律失常;合并脑血管意外;合并严重肝、肾功能不良;合并精神疾病、结缔组织病、肿瘤。患者均无饮酒史或饮酒量折合酒精男性小于 40 g/周,女性小于 20 g/周;无病毒性肝炎、药物性肝炎、自身免疫性肝炎。

1.2 方法 (1)人体参数测定:测定 T2DM 组和 NGT 组身高、体质量、血压,计算 BMI。(2)生化指标检测:所有受试者于禁食至少 8 h 后于次日晨采静脉血。测肝肾功能、GLU、血脂(日立 7070 全自动生化分析仪),糖化血红蛋白(HbA1c,日本 TOSOH 公司 HLC-723G7 全自动糖化血红蛋白分析仪),血清胰岛素(INS,安徽科技大学中佳公司 GC-1200 全自动化学发光 γ -免疫分析仪)。nesfatin-1 测定采用酶联免疫吸附实验(ELISA,德国 RayBiotech 公司试剂盒),批内变异系数(CV) < 10%,批间 CV < 15%。胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = 空腹血胰岛素(mIU/L) × FPG(mmol/L) / 22.5。(3)脂肪肝检测:由专业超声医生对所有受试对象进行腹部彩超检查(日本岛津公司 SDU-1200 彩色超声诊断仪),NAFLD 的诊断符合中华医学会肝脏病学分会标准(2010 年 1 月修订)^[2]。

1.3 统计学处理 所有统计学处理采用 SPSS16.0 软件处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布及方差齐性的资料两组间比较用独立样本 t 检验,多组间的比较用方差分析(F 检验),多组间的两两比较用 LSD- t 检验;非正态分布资料的两两比较采用两独立样本的 Wilcoxon 秩和检验,多组间的比较采用多个独立样本的秩和检验,多组间的两两比较用 Nemenyi 法检验。指标间的关系判定用 Pearson 相关分析及 Logistic 回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NGT 组与 T2DM 两亚组间生化指标及血清 nesfatin-1

的比较 T2DM 两亚组分别与 NGT 组比较可见 BMI、GLU、HbA1c、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、谷丙转氨酶(ALT)、INS、HOMA-IR 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。T2DM 伴 NAFLD 组 BMI、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、ALT、INS、HOMA-IR 高于 T2DM 不伴 NAFLD 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。T2DM 两亚组血清 nesfatin-1 水平均明显高于 NGT 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);T2DM 组中伴 NAFLD 组血清 nesfatin-1 水平高于 T2DM 不伴 NAFLD 组($P < 0.05$)。T2DM 两亚组间病程差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 3 组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	NGT 组	T2DM 不伴	T2DM 伴
	($n=75$)	NAFLD 组($n=98$)	NAFLD 组($n=113$)
性别(男/女)	42/33	60/38	76/37
年龄(岁)	52.59±10.71	53.67±13.45	52.66±12.30
病程(年)	—	6.99±3.45	6.27±3.32
BMI(kg/m ²)	24.42±2.25	22.48±2.78 ^a	26.62±3.68 ^{ab}
GLU(mmol/L)	5.09±0.66	8.54±3.26 ^a	8.35±2.41 ^a
HbA1c(%)	5.43±0.39	8.86±2.60 ^a	8.45±1.96 ^a
TG(mmol/L)	1.73±0.49	2.02±0.87	3.02±2.47 ^{ab}
TC(mmol/L)	4.65±0.56	4.89±1.40	4.97±1.38
HDL-C(mmol/L)	1.04±0.13	1.16±0.27 ^a	1.04±0.28 ^b
LDL-C(mmol/L)	2.75±0.76	3.41±1.07 ^a	3.66±2.17 ^a
ALT(mmol/L)	26.83±12.71	22.04±10.72 ^a	31.90±17.45 ^{ab}
INS(mIU/L)	9.76±2.34	11.41±4.30 ^a	14.19±6.40 ^{ab}
HOMA-IR	2.24±0.69	4.48±2.87 ^a	5.18±2.65 ^{ab}
nesfatin-1(ng/mL)	4.79±1.28	6.88±2.97 ^a	9.74±5.77 ^{ab}

^a: $P < 0.05$,与 NGT 组比较;^b: $P < 0.05$,与 T2DM 不伴 NAFLD 组比较;—:无数据。

2.2 T2DM 组 nefastin-1 与病程的相关性分析 T2DM 两亚组间 nefastin-1 及病程均为正态分布,行 Pearson 相关分析得出 $r = -0.477$, $P < 0.05$,有中度相关,即随着病程的进展 nefastin-1 的值可能会降低。

2.3 T2DM 组脂肪肝回归分析 T2DM 组中以脂肪肝为因变量,BMI、TG、HDL-C、ALT、INS、HOMA-IR、nesfatin-1 为自变量行 Logistic 回归分析发现 BMI、TG、nesfatin-1 与脂肪肝关系密切,见表 2。

表 2 脂肪肝影响因素的回归分析

项目	回归系数	标准误	标准化回归系数	χ^2	P
常量	-15.458	2.240	—	47.620	—
BMI	0.491	0.080	1.633	37.437	0.000
nesfatin1	0.236	0.072	1.267	10.766	0.001
TG	0.814	0.222	2.257	13.461	0.000

—:无数据。

3 讨 论

摄食和能量消耗与肥胖、代谢综合征、T2DM 的发生和发展密切相关。机体摄食和能量消耗主要由下丘脑调控,nesfatin-1 是 2006 年日本学者在下丘脑和脑中的一种脂肪细胞因子,是由核组蛋白 2(NUCB2)氨基端水解产生的含 82 个氨基酸组成的多肽。动物研究发现大鼠脑室内注射 nesfatin-1 后摄食呈剂量依赖性减少,体质量下降^[3],脑室注射 nesfatin-1 抗体后大鼠食欲增加^[4]。给予大鼠腹腔注射大剂量 nesfatin-1 同样能够抑制摄食,减轻体质量。静脉注射 nesfatin-1 可持续降低高血糖 db/db 小鼠的血糖达 6 h^[5],从而推测

nesfatin-1 可能与胰岛素抵抗(IR)和机体糖脂代谢关系密切。但 nesfatin-1 具体作用机制尚未完全阐明。有研究发现中枢 nesfatin-1 通过激活 InsR/IRS-1/AMPK/Akt/mTOR/TORc2 信号通路改善肥胖大鼠肝胰岛素敏感性^[6],Atsuchi 等^[7]发现中枢注射 nesfatin-1 通过抑制大鼠胃肠动力从而起到抑制摄食减轻体质量作用。目前关于 nesfatin-1 在 T2DM 伴 NAFLD 人群发病中的作用及相关影响因素的研究甚少,外周血中检测到的 nesfatin-1 是否参与了机体能量代谢,国内外几项小样本研究得到结论不一。Basar 等^[8]发现 NAFLD 患者血 nesfatin-1 较正常对照组低,许丽萍等^[9]研究发现 T2DM 患者 nesfatin-1 水平与正常对照组无差异。Li 等^[10]研究报道 T2DM 患者血 nesfatin-1 水平低于正常人。本研究与近期一些小样本研究结果相符,T2DM 患者血 nesfatin-1 明显高于正常人,nesfatin-1 与 T2DM 发生可能有关,且与胰岛素抵抗关系密切^[11-14]。甚至有学者报导 nesfatin-1 在妊娠糖尿病的发病中亦起到一定作用^[15]。

NAFLD 是一种与 IR、遗传易感密切相关的代谢性肝损伤,其与肥胖、高血压、高血糖、血脂紊乱有关,同时 NAFLD 反过来又加重 IR,加重糖尿病患者 GLU 的恶化。本研究发现 T2DM 组中伴 NAFLD 组血清 nesfatin-1 水平高于 T2DM 不伴 NAFLD 组,经 Logistic 回归分析发现 nesfatin-1 是脂肪肝的独立影响因素,进一步说明 nesfatin-1 在 T2DM 伴 NAFLD 的发生中有一定作用。本研究还需进一步深入观察改善 GLU 控制及脂肪肝状况后 nesfatin-1 水平的变化。Foo 等^[16]发现 nesfatin-1 和胰岛素共同表达于胰腺 β 细胞,当受到高血糖刺激后,正常鼠胰岛 β 细胞分泌 nesfatin-1 也增高,提示 nesfatin-1 可能伴随胰岛素释放入血。高胰岛素水平反过来又刺激下丘脑室旁核 nesfatin-1 神经元,导致血 nesfatin-1 水平进一步增加^[17]。细胞学观察到 nesfatin-1 通过促进胰岛细胞 L 型通道钙内流促进胰岛素分泌从而改善糖代谢^[18]。

本研究亦发现,nesfatin-1 与糖尿病病程呈负相关,可能在起病早期 nesfatin-1 对高血糖刺激有代偿升高,nesfatin-1 可能是机体在 T2DM 初期的一种代偿性保护作用分子,通过与胰岛素、胰高血糖素等激素的相互作用,抑制摄食,减轻体质量等方式调控机体糖脂代谢紊乱。但 nesfatin-1 是否具有胰岛素样生物学作用,nesfatin-1 是否像胰岛 β 细胞分泌胰岛素功能随着病程延长逐渐衰退,补充 nesfatin-1 是否对改善 IR,控制 GLU 有益还有待进一步研究验证。有研究发现 T1DM 及 T2DM 小鼠胰岛细胞表达 nesfatin-1 有差异^[19],是否不同类型糖尿病患者 nesfatin-1 表达存在差异也需进一步研究证实。

参考文献

- [1] Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus[J]. Nature, 2006, 443(7112): 709-712.
- [2] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪肝病诊疗指南(2010 年修订版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2010, 18: 163-166
- [3] Stengel A, Tache Y. Nesfatin-1-Role as possible new potent regulator of food intake[J]. Regul Pept, 2010, 163(1/3): 18-23.
- [4] Shimizu H, Oh-I S, Hashimoto K, et al. Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice; the leptin-independent mechanism[J]. Endocrinology, 2009, 150(2): 662-671.

穴^[11],三阴交穴为肝、脾、肾三经之交会穴,有健脾益胃、养肝补肾的功效,主要治疗泌尿系统、内分泌系统的各种疾病,是治疗腹痛、腹胀、遗尿、闭尿的主穴,因此选用此 4 个穴观察。TEAS 可以避免针刺带来的晕针、断针,又可以避免在 TENS 治疗中,因负压吸引作用和热效应可能导致的局部皮损。TEAS 具有无毒、无创、操作简单、患者易接受等优势^[12],用以辅助术后 PCIA,既可以增强镇痛效果,又可以预防恶心呕吐及尿潴留等阿片类药物潜在的不良反。

3.3 本研究的临床观察结果显示:TEAS 作为非药物治疗的辅助治疗方法,辅助术后 PCIA 在降低交感肾上腺应激反应方面明显优于单纯的 PCIA,在各个时段都能较好地降低皮质醇和血糖水平。在缓和应激反应的同时,有效地降低疼痛程度及不良反应的发生率,不会引起过度镇静,使患者舒适程度提高,从而对疼痛所造成的生理功能的改变及免疫功能的抑制有一定程度的改善,使患者的预后大为改观。TEAS 操作简便、舒适、易于控制、对患者无伤害,与 PCIA 有着良好的互补性,为骨科老年手术患者提供了一个安全有效的多模式镇痛方法,有着较好的应用前景,值得在临床上广泛推广。

参考文献

- [1] 秦翔,吴新民.经皮穴位电刺激在术后患者自控镇痛中的应用[J].中华麻醉学杂志,2003,23(10):791-792.
- [2] 刘新伟,郭艳巍.芬太尼与地佐辛对老年骨科患者术后镇痛效果的对比[J].中国老年学杂志,2011,31(22):4465-4466.
- [3] 肖辉,余守章,刘春容.体表电刺激对麻醉与镇痛患者应

激反应的影响[J].中华中医学杂志,2003,27(4):181-182,184.

- [4] 李兴华,周绪琴,唐杰.骨科老年患者术后不同镇痛方式的效果观察[J].当代护士:专科版,2011(2):47-49.
- [5] Miller RD.米勒麻醉学[M].7版.北京:北京大学医学出版社,2011:2785-2797.
- [6] 李洁.经皮电神经刺激疗法联合超短波及康复训练治疗特发性面神经麻痹的疗效观察[J].中华物理医学与康复杂志,2012,34(1):77-78.
- [7] 吴惠琰,王岩,屈慧敏,等.经皮电神经刺激疗法治疗盆腔淤血综合征引起慢性盆腔疼痛的效果评价[J].中国实用神经疾病杂志,2013,16(11):83-84.
- [8] 陈妮,马文,沈卫东.不同电针频率对肺切除患者血清 IL-1、IL-6 的影响[J].中国针灸,2012,32(6):523-526.
- [9] 罗永红,李雪莲,初晓丽,等.足三里注射曲马多联合安定静推用于分娩镇痛的疗效观察[J].中国医药科学,2012,2(12):11-12,25.
- [10] 肖刚,代引海,邱春丽,等.针刺对腹腔镜胆囊切除术后镇痛的疗效观察[J].陕西中医,2012,33(5):592-594.
- [11] 杨路宗,陆黎,朱洪生,等.针刺麻醉应用于经皮椎体后凸成形术疗效观察[J].上海针灸杂志,2011,30(12):850-852.
- [12] 黄芳,陈雄,穆敬平,等.TENS 联合电针治疗肌筋膜炎的疗效观察[J].成都中医药大学学报,2014,37(2):64-66.

(收稿日期:2015-02-08 修回日期:2015-08-10)

(上接第 3351 页)

- [5] Su Y, Zhang J, Tang Y, et al. The novel function of nesfatin-1: anti-hyperglycemia[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 391(1): 1039-1042.
- [6] 张颖,张志红,杨刚毅,等.大鼠中枢 nesfatin-1 信号改善肝胰岛素抵抗的机制研究[J].中华内分泌代谢杂志,2013,29(2):157-161.
- [7] Atsuchi K, Asakawa A, Ushikai M, et al. Centrally administered nesfatin-1 inhibits feeding behaviour and gastro-ododenal motility in mice[J]. Neuroreport, 2010, 21(15): 1008-1011.
- [8] Basar ö, Akbal E, Kö K, et al. A novel appetite peptide, nesfatin-1 in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2012, 72(6): 479-483.
- [9] 许丽萍,成兴波,鲁燕.血清 Nesfatin-1 水平与肥胖和 2 型糖尿病的相关性研究[J].中国糖尿病杂志,2012,20(5): 329-331.
- [10] Li QC, Wang HY, Chen X, et al. Fasting plasma levels of nesfatin-1 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the nutrient-related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans[J]. Regul Pept, 2010, 159(1/3): 72-77.
- [11] 苏静,叶菲,李志勇,等.糖调节受损和 2 型糖尿病患者血浆 nesfatin-1 水平的变化[J].中华内分泌代谢杂志,2012,28(1):26-28.
- [12] 刘云涛,简磊,李建伟,等.糖代谢及胰岛素抵抗改善对 2 型糖尿病患者血清 nesfatin-1 水平的影响[J].重庆医学,2014,43(13):1624-1626.

- [13] Zhang Z, Li L, Yang M, et al. Increased plasma levels of nesfatin-1 in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2012, 120(2): 91-95.
- [14] 谭丽艳,徐海波,谭丽萍,等.新诊断 2 型糖尿病患者血清 nesfatin-1 及 apelin 与胰岛素抵抗的关系研究[J].中国全科医学,2013,16(5):493-495.
- [15] 丁璐,胡红琳,代芳,等.妊娠糖尿病患者血清 Nesfatin-1 与胰岛素抵抗及胰岛细胞功能的相关性研究[J].中华内分泌代谢杂志,2014,30(3):210-213.
- [16] Foo KS, Brauner H, Ostenson CG, et al. Nucleobindin-2/nesfatin in the endocrine pancreas: distribution and relationship to glycaemic state[J]. J Endocrinol, 2010, 204(3): 255-263.
- [17] Gantulga D, Maejima Y, Nakata M, et al. Glucose and insulin induce Ca²⁺ signaling in nesfatin-1 neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 420(4): 811-815.
- [18] Nakata M, Manaka K, Yamamoto S, et al. Nesfatin-1 enhances glucose-induced insulin secretion by promoting Ca²⁺ influx through L-type channels in mouse islet beta-cells[J]. Endocr J, 2011, 58(4): 305-313.
- [19] Gonzalez R, Reingold BK, Gao X, et al. Nesfatin-1 exerts a direct, glucose-dependent insulinotropic action on mouse islet β and MIN6 cells[J]. J Endocrinol, 2011, 208(3): R9-16.

(收稿日期:2015-02-02 修回日期:2015-08-05)