

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.02.008

非酒精性脂肪肝病合并胰岛素抵抗患者血清 chemerin 和 hs-CRP 水平的研究^{*}

易玉芳,陈春莲[△]

(桂林医学院附属医院老年内科,桂林 541001)

[摘要] **目的** 测定非酒精性脂肪肝病(NAFLD)患者血清中视黄酸受体反应蛋白 2(chemerin)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的表达水平,以及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),探讨 chemerin 在 NAFLD 发病中的机制。**方法** 将 NAFLD 患者分为两组,NAFLD 组(30 例)和 NAFLD+IR 组(30 例);并选择健康体检者 30 例作为健康对照组。用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清 chemerin,免疫比浊法检测血清 hs-CRP,同时测定空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS),并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。**结果** 与健康对照组相比较,NAFLD 组患者的血清 chemerin 和 hs-CRP 水平明显升高($P<0.05$)。与健康对照组和 NAFLD 组比较,NAFLD+IR 组患者的血清 chemerin 和 hs-CRP 水平也明显升高($P<0.05$)。血清 chemerin 水平与 hs-CRP、HOMA-IR 呈显著正相关。**结论** NAFLD 患者的血清 chemerin 水平与 hs-CRP、HOMA-IR 相关。

[关键词] C 反应蛋白质;脂肪类;肝疾病;非酒精性脂肪肝病;胰岛素抵抗;视黄酸受体反应蛋白 2;超敏 C 反应蛋白
[中图分类号] R575.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2017)02-0172-03

Study of serum chemerin and hs-CRP in patients with nonalcoholic fatty liver disease complicating insulin resistance^{*}

Yi Yufang, Chen Chunlian[△]

(Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541001, China)

[Abstract] **Objective** To detect the serum levels of chemerin and high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP) in the patients with nonalcoholic fatty liver disease(NAFLD) and homeostasis model assessment of insulin resistance(HOMA-IR), and to investigate the mechanism of chemerin in NAFLD. **Methods** The patients with NAFLD were divided into the NAFLD group(30 cases) and the NAFLD+IR group(30 cases); other 30 individuals undergoing the healthy physical examination were selected as the healthy control group. The serum levels of chemerin and hs-CRP were measured by ELISA and immunoturbidimetry, respectively. Meanwhile, the fasting plasma glucose(FPG) and fasting insulin(FINS) were detected, and HOMA-IR was calculated. **Results** The levels of serum chemerin and hs-CRP in the NAFLD group were increased obviously compared with the healthy control group($P<0.05$). The levels of serum chemerin and hs-CRP in the NAFLD+IR group were significantly increased compared with the NAFLD group and healthy control group($P<0.05$). The serum chemerin level was positively correlated with the hs-CRP level and HOMA-IR. **Conclusion** The serum chemerin level is correlated with hs-CRP and HOMA-IR in NAFLD patients.

[Key words] C-reactive protein; fats; liver diseases; nonalcoholic fatty liver disease; insulin resistance; chemerin; high-sensitive C-reactive protein

非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种代谢应激性肝脏损伤,包括非酒精性单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎及其相关肝硬化和肝细胞癌^[1]。随着肥胖和 2 型糖尿病发病率的上升,在我国成年人中 NAFLD 的发病率约 15%,是亟待解决的慢性肝病问题^[2]。关于 NAFLD 的具体发病机制尚未完全明确,但目前普遍认为与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、炎症反应、脂类代谢紊乱、氧化应激等密切相关^[3]。视黄酸受体反应蛋白 2(chemerin)作为一种新近发现的脂肪细胞因子,与肥胖和代谢综合征的发生有关^[4]。有研究显示 NAFLD 患者的血清 chemerin 水平显著升高,经二甲双胍治疗 NAFLD 后,血清 chemerin 水平下降,说明 chemerin 参与 NAFLD 的发病过程,且与 IR 有关^[5],但炎症反应是否也同时存在于其发病机制中却尚未明确。因此,本研究通过检测 NAFLD 患者在伴或不伴随 IR 的情况下,其血清中 chemerin 和炎症标志物超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)的表达水平是否存在差异,以探讨 chemerin 在 NAFLD 发病机制中

的作用是否同时与 IR、炎症反应相关。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 6 月至 2014 年 6 月在本科门诊或住院的 NAFLD 患者 60 例,诊断标准均符合中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学会 2010 年修订的 NAFLD 诊疗指南^[1]。根据患者是否合并有 IR,将其分为两组:NAFLD 组($n=30$),男 13 例,女 17 例,年龄(61.1 ± 3.4)岁;NAFLD+IR 组($n=30$),男 14 例,女 16 例,年龄(62.3 ± 2.1)岁。另选取同期体检中心的体检健康者(健康对照组)30 例,其中男 14 例,女 16 例,年龄(60.7 ± 3.8)岁。3 组间年龄和性别比例的差异均无统计学意义($P>0.05$)。排除病毒性肝炎、酒精或药物等所致的脂肪肝,患者无恶性肿瘤、严重肝肾功能障碍、心脑血管病、糖尿病、自身免疫性疾病、感染性疾病等病史。所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集和检测方法 抽取受试者清晨空腹静脉血 2

^{*} **基金项目:**广西教育厅科研基金资助项目(2013LX075,2013LX077);广西卫生厅科研基金资助项目(Z2013489);广西桂林市卫生局科学研究与技术开发计划资助项目(20120121-1-14)。 **作者简介:**易玉芳(1976—),主治医师,本科,主要从事老年病方面研究。 [△] **通信作者,** E-mail:202884540@qq.com。

表 1 各组临床检测指标比较($\bar{x} \pm s, n=30$)

组别	BMI(kg/m ²)	FPG(mmol/L)	FINS(mU/L)	HbA1c(%)	ALT(U/L)	AST(U/L)
健康对照组	21.69±2.00	5.17±0.71	7.55±1.18	5.10±0.69	14.37±3.58	19.90±3.45
NAFLD组	25.61±1.03 ^a	5.20±0.54	7.51±1.38	5.20±0.54	34.86±13.08 ^a	37.21±11.06 ^a
NAFLD+IR组	27.73±1.83 ^{ab}	5.06±0.68	15.52±3.29 ^{ab}	5.07±0.68	41.41±11.59 ^a	47.12±19.46 ^a

续表 1 各组临床检测指标比较($\bar{x} \pm s, n=30$)

组别	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	hs-CRP(mg/L)	HOMA-IR	chemerin(pg/mL)
健康对照组	1.18±0.38	4.01±0.79	1.59±0.29	2.35±0.40	1.71±0.51	1.72±0.29	23.21±1.75
NAFLD组	1.81±0.42 ^a	5.09±0.63 ^a	0.97±0.22 ^a	3.61±0.64 ^a	8.54±1.08 ^a	1.73±0.34	35.60±5.79 ^a
NAFLD+IR组	2.44±0.50 ^{ab}	6.02±0.76 ^{ab}	0.67±0.14 ^{ab}	4.39±0.63 ^{ab}	12.32±1.04 ^{ab}	3.49±0.88 ^{ab}	44.33±8.76 ^{ab}

^a: $P<0.05$, 与对照组比较; ^b: $P<0.05$, 与 NAFLD 组比较。

份,离心分离出血清。其中 1 份血清保存于-70℃冰箱冻存备用,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 chemerin 水平,试剂盒购自北京利德曼生物股份有限公司。另 1 份血清则立即送本院检验科,检测空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、糖化血红蛋白(HbA1c)、hs-CRP、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)等指标。采用葡萄糖氧化酶法检测 FPG,化学发光法检测 FINS,高压液相法检测 HbA1c,免疫比浊法检测 hs-CRP,常规生化法检测 TG、TC、HDL-C、LDL-C、ALT、AST 等指标。

1.2.2 计算公式 BMI=体质量(kg)/身高²(m²)。IR 指数(HOMA-IR)=FINS(mU/L)×FPG(mmol/L)/22.5。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析进行组间比较,采用 t 检验进行两两比较,相关性分析则采用直线 Pearson 相关分析,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床检测指标比较 NAFLD 组与健康对照组相比较,BMI、ALT、AST、TG、TC、HDL-C、LDL-C、hs-CRP 和 chemerin 的差异均有统计学意义($P<0.05$)。NAFLD+IR 组与健康对照组相比较,BMI、FINS、ALT、AST、TG、TC、HDL-C、LDL-C、hs-CRP、HOMA-IR 和 chemerin 差异均有统计学意义($P<0.05$)。NAFLD+IR 组与 NAFLD 组相比较,BMI、FINS、TG、TC、HDL-C、LDL-C、hs-CRP、HOMA-IR 和 chemerin 的差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 相关性分析 血清 chemerin 水平与 hs-CRP、HOMA-IR、BMI、TG、TC、LDL-C、ALT、AST 呈显著正相关,与 HDL-C 呈显著负相关,见表 2。

表 2 chemerin 与其他指标的直线 Pearson 相关分析		
指标	相关系数(r)	P
hs-CRP	0.772	0.001
HOMA-IR	0.648	0.001
BMI	0.724	0.001
TG	0.760	0.001
TC	0.587	0.002

续表 2 chemerin 与其他指标的直线 Pearson 相关分析		
指标	相关系数(r)	P
HDL-C	-0.632	0.001
LDL-C	0.649	0.001
ALT	0.696	0.001
AST	0.449	0.008

3 讨 论

目前普遍认为 IR 是 NAFLD 发病机制的重要环节,在 NAFLD 的病理生理学机制中包括 TG 在肝内的积聚,而将肝外脂肪组织分解出来的游离脂肪酸运送至肝脏的过程中,IR 扮演着重要的促进作用^[6]。本研究结果显示,与健康对照组相比,血清中 chemerin 水平在 NAFLD 组和 NAFLD+IR 组均明显升高,而且 NAFLD+IR 组的 chemerin 水平显著高于 NAFLD 组;NAFLD 患者血清中 chemerin 水平与 HOMA-IR、TG、TC、LDL-C 呈显著正相关,而与 HDL-C 呈显著负相关。以上结果提示 chemerin 可能通过诱导 IR 参与 NAFLD 的发病过程。

Weigert 等^[7]的研究提示,肝细胞作为血中 chemerin 的一个重要来源,其分泌量与肝细胞的炎症反应密切相关。本研究结果亦显示,在 NAFLD 组和 NAFLD+IR 组中的血清 hs-CRP 水平均显著高于健康对照组;NAFLD 患者血清中 chemerin 水平与 hs-CRP 呈明显正相关,因而考虑在 NAFLD 的发病机制中 chemerin 还可能通过炎症反应发挥作用。

在本研究中,将 NAFLD 组和 NAFLD+IR 组的结果进行比较后,发现 NAFLD+IR 组血清中 chemerin、hs-CRP、TG、TC 和 LDL-C 的水平显著升高,而 HDL-C 水平明显下降,提示在合并 IR 的情况下 NAFLD 患者的炎症反应及血脂代谢异常更为明显。由于在 NAFLD 患者的血中炎症介质白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平是明显升高的^[8],而 chemerin 既可通过核因子 κ B(NF- κ B)通路激活炎症反应,提高 IL-6 和 TNF- α 的水平^[9],也可通过 MEK-ERK1/2、P38MAPK、PI3K-Akt 等途径提高 IL-6 的水平^[10]。IL-6 和 TNF- α 既是促使肝细胞分泌 CRP 的主要刺激物^[11],又可通过包括 c-Jun N-terminal kinase 1(JNK1)介导的 IRS-1 中丝氨酸的磷酸化、I κ B kinase(IKK)介导的 NF- κ B 的激活,以及上调细

胞因子信号抑制物 SOCS-3 蛋白在内的多种不同机制,造成 IR^[12]。因此,在 NAFLD 的发生和发展过程中涉及 IR 和炎症反应的交互作用,构成复杂的网络体系。

综上所述,NAFLD 患者的血清 chemerin 水平与 HOMA-IR、hs-CR 呈正相关;NAFLD+IR 组的 chemerin 和 hs-CRP 水平显著高于 NAFLD 组,提示 chemerin 在 NAFLD 发病中的作用可能同时与 IR 及炎症反应相关。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J]. 肝脏, 2006, 11(1): 68-70.
 - [2] Fan JG. Epidemiology of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease in China[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(1): 11-17.
 - [3] Zhang TS, Qin HL, Wang T, et al. Global publication trends and research hotspots of nonalcoholic fatty liver disease: a bibliometric analysis and systematic review[J]. Springerplus, 2015(4): 776.
 - [4] Bozaoglu K, Bolton K, Mcmillan J, et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome[J]. Endocrinology, 2007, 148(10): 4687-4694.
 - [5] Zhuang X, Sun F, Li L, et al. Therapeutic effect of metformin on chemerin in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. Clin Lab, 2015, 61(10): 1409-1414.
 - [6] Bang KB, Cho YK. Comorbidities and metabolic derangement of NAFLD[J]. J lifestyle Med, 2015, 5(1): 7-13.
 - [7] Weigert J, Neumeier M, Wanninger J, et al. Systemic chemerin is related to inflammation rather than obesity in type 2 diabetes[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2010, 72(3): 342-348.
 - [8] Genc H, Dogru T, Kara M, et al. Association of plasma visfatin with hepatic and systemic inflammation in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Ann Hepatol, 2013, 12(4): 548-555.
 - [9] 黄泽峰, 谢鑫. Chemerin 通过核因子 κ B 介导的炎症反应诱导 C2C12 细胞产生胰岛素抵抗[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, 31(6): 725-729.
 - [10] Kaneko K, Miyabe Y, Takayasu A, et al. Chemerin activates fibroblast-like synoviocytes in patients with rheumatoid arthritis [J]. Arthritis Res Ther, 2011, 13(5): R158.
 - [11] Ajmal MR, Yaccha M, Malik MA, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients of cardiovascular diseases and its association with hs-CRP and TNF- α [J]. Indian Heart J, 2015, 66(6): 574-579.
 - [12] Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, et al. Adipokines and insulin resistance [J]. Mol Med, 2008, 14(11/12): 741-751.
- (收稿日期: 2016-07-15 修回日期: 2016-09-12)
-
- (上接第 171 页)
- and acts as a negative prognostic factor for lymph node metastasis and survival in bladder cancer [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1832(10): 1528-1537.
- [6] 郑文雯, 张淑芳. 长链非编码 RNA 在膀胱癌中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(24): 3685-3690.
 - [7] Zhu YP, Bian XJ, Ye DW, et al. Long noncoding RNA expression signatures of bladder cancer revealed by microarray[J]. Oncol Lett, 2014, 7(4): 1197-1202.
 - [8] Luo M, Li Z, Wang W, et al. Long non-coding RNA H19 increases bladder cancer metastasis by associating with EZH2 and inhibiting E-cadherin expression [J]. Cancer Lett, 2013, 333(2): 213-221.
 - [9] Li Z, Li X, Wu S, et al. Long non-coding RNA UCA1 promotes glycolysis by upregulating hexokinase 2 through the mTOR-STAT3/microRNA143 pathway [J]. Cancer Sci, 2014, 105(8): 951-955.
 - [10] Zhu Y, Yu M, Li Z, et al. ncRAN, a newly identified long noncoding RNA, enhances human bladder tumor growth, invasion, and survival [J]. Urology, 2011, 77(2): 510.
 - [11] Dong Y, Liang G, Yuan B, et al. MALAT1 promotes the proliferation and metastasis of osteosarcoma cells by activating the PI3K/Akt pathway [J]. Tumour Biol, 2015, 36(3): 1477-1486.
 - [12] Ying L, Huang Y, Chen H, et al. Downregulated MEG3 activates autophagy and increases cell proliferation in bladder cancer [J]. Mol Biosyst, 2013, 9(3): 407-411.
 - [13] Ji Q, Liu X, Fu X, et al. Resveratrol inhibits invasion and metastasis of colorectal cancer cells via MALAT1 mediated Wnt/ β -catenin signal pathway [J]. PLoS One, 2013, 8(11): e78700.
 - [14] Coccia A, Bastianelli D, Mosca L, et al. Extra virgin olive oil phenols suppress migration and invasion of T24 human bladder cancer cells through modulation of matrix metalloproteinase-2 [J]. Nutr Cancer, 2014, 66(6): 946-954.
 - [15] Yan Y, Liang H, Li T, et al. The MMP-1, MMP-2, and MMP-9 gene polymorphisms and susceptibility to bladder cancer: a meta-analysis [J]. Tumour Biol, 2014, 35(4): 3047-3052.
 - [16] Wang D, Ding L, Wang L, et al. LncRNA MALAT1 enhances oncogenic activities of EZH2 in castration-resistant prostate cancer [J]. Oncotarget, 2015, 6(38): 41045-41055.
 - [17] Martínez-Fernández M, Rubio C, Segovia C, et al. EZH2 in bladder cancer, a promising therapeutic target [J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(11): 27107-27132.
 - [18] Wang HF, Yang H, Hu LB, et al. Effect of siRNA targeting EZH2 on cell viability and apoptosis of bladder cancer T24 cells [J]. Genet Mol Res, 2014, 13(4): 9939-9950.
- (收稿日期: 2016-07-03 修回日期: 2016-08-26)