

2型糖尿病患者血浆脂联素和抵抗素水平的测定及意义

卢慧玲¹, 王宏伟¹, 张木勋², 林汉华¹

(华中科技大学同济医学院附属同济医院 1.儿科, 2.内分泌科, 湖北省武汉市 430032)

[关键词] 内科学; 血浆脂联素和抵抗素的测定; 酶联免疫吸附法; 2型糖尿病; 脂联素; 抵抗素

[摘要] 为探讨2型糖尿病患者血浆脂联素和抵抗素水平的变化及意义。将60例2型糖尿病患者分为非肥胖糖尿病组30例(体质指数 $<25\text{ kg/m}^2$)和肥胖糖尿病组30例(体质指数 $>25\text{ kg/m}^2$);并选择28例健康者作对照。用酶联免疫吸附检测法测定空腹血浆脂联素和抵抗素浓度;并测定各组的空腹血糖、胰岛素和血脂的水平;根据HOMA稳态模型提出的公式,计算胰岛素抵抗指数和胰岛素敏感指数,分析各指标间的相关性。结果发现,①糖尿病各组血浆脂联素的水平明显低于对照组,且肥胖糖尿病组低于非肥胖组,差异有显著性($P<0.01$)。②糖尿病各组血浆抵抗素的水平明显高于对照组,而且肥胖糖尿病组明显高于非肥胖组,差异有显著性($P<0.01$)。③相关分析发现,血浆脂联素浓度与体质指数、空腹血糖、胰岛素抵抗指数和甘油三酯呈显著负相关(分别为 $r=-0.55, P<0.01$; $r=-0.51, P<0.01$; $r=-0.52, P<0.01$; $r=-0.39, P<0.05$),而与胰岛素敏感指数呈显著正相关($r=0.45, P<0.01$);抵抗素则与体质指数、空腹血糖、胰岛素抵抗指数和甘油三酯呈显著正相关($r=0.40, P<0.01$; $r=0.52, P<0.01$; $r=0.46, P<0.01$; $r=0.27, P<0.05$);与胰岛素敏感指数呈显著负相关($r=-0.32, P<0.01$)。此结果提示,脂联素和抵抗素都参与了胰岛素抵抗的发生过程,可能与2型糖尿病的糖脂代谢紊乱有关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Change of Plasma Adiponectin and Resistin And Their Roles in Type 2 Diabetes

LU Hui-Ling, WANG Hong-Wei, ZHANG Mu-Xun, and LING Han-Hua

(The Department of Pediatric, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430030, China)

[KEY WORDS] Adiponectin; Resistin; ELISA technique; Insulin Resistance; Type 2 Diabetes Mellitus

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the levels of plasma adiponectin and resistin in type 2 diabetes and to explore their roles in this disease. **Methods** According to the body mass index (BMI), 60 type 2 diabetes patients were divided into two groups, one group was non-obese diabetes patients with BMI $<25\text{ kg/m}^2$ (30 cases) and the other group was obese diabetes patients with BMI $>25\text{ kg/m}^2$ (30 cases). There were 28 healthy persons in the control group. ELISA technique were employed to determine the plasma adiponectin and resistin concentration; at the same time the fasting blood glucose, insulin and blood lipid were detected; insulin resistance index and insulin sensitive index were calculated by the HOMA. **Results** ①The levels of plasma adiponectin were decreased significantly in diabetes group compared with that in control group ($P<0.01$); moreover, the adiponectin concentration in obese diabetes group were significantly decreased compared with that in non-obese diabetes group ($P<0.01$). ②The levels of plasma resistin were increased significantly in diabetes group compared with that in control group ($P<0.05, P<0.01$); furthermore, the levels of resistin in obese diabetes group were increased significantly compared with that in non-obese diabetes group ($P<0.01$). ③Plasma adiponectin correlated negatively with BMI, blood glucose, insulin resistance index and triglyceride (respectively $r=-0.55, P<0.01$; $r=-0.51, P<0.01$; $r=-0.52, P<0.01$; $r=-0.39, P<0.05$). It was positively correlated with insulin sensitive index ($r=0.45, P<0.01$). Oppositely plasma resistin correlated positively with BMI, blood glucose, triglyceride and insulin resistance index (respectively $r=0.40, P<0.01$; $r=0.52, P<0.01$; $r=0.46, P<0.01$; $r=0.27, P<0.05$), but it was negatively correlated with insulin sensitive index ($r=-0.32, P<0.01$). **Conclusion** Plasma adiponectin and resistin take apart in the development of insulin resistance and they may be associated with the disorder of glucose and lipid in type 2 diabetes.

脂联素和抵抗素是近年来发现的新型的脂肪激素^[1],均由脂肪细胞特异性分泌。目前研究表明,脂

联素和抵抗素具有多种生物学作用,与肥胖、糖尿病、胰岛素抵抗及心血管疾病密切相关。

[收稿日期] 2003-09-15

[修回日期] 2004-02-12

[基金项目] 国家自然科学基金(30170442)资助

[作者简介] 卢慧玲,博士研究生,研究方向为2型糖尿病和胰岛素抵抗;联系电话 027-83663315。王宏伟,医学博士,教授,博士研究生导师,研究方向为小儿心血管病和风湿病。林汉华,教授,博士研究生导师,研究方向为儿童遗传代谢和内分泌疾病。

1 对象与方法

1.1 研究对象

在我院内分泌门诊初诊的患者中,按照符合 1999 年 WHO 制定的糖尿病诊断标准,选择观察 60 例糖尿病患者,男 30 例,女 30 例,年龄 37~74 岁,平均 50 ± 8 岁。依据亚太地区 2000 年肥胖标准,将糖尿病分为体质指数(body mass index, BMI)小于 25 的非肥胖糖尿病组 30 例和体质指数大于 25 的肥胖糖尿病组 30 例。对照组 28 例,均为门诊健康查体者,男性 14 例,女性 14 例,年龄 35~68 岁,平均 47 ± 11 岁。

1.2 标本的采集与处理

采集空腹静脉血 4 mL, EDTA 抗凝, 3.5 kr/min 离心 10 min, 分离血浆, 低温冰箱 -80°C 保存备测。

1.3 脂联素和抵抗素的测定

用酶联免疫吸附测定法测定受试者血浆脂联素的浓度(试剂盒购于美国 B-Brige 公司), 严格按照说明书操作; 用同样方法测定受试者血浆抵抗素的浓度(试剂盒购于美国 BioVendor Laboratory Medicine 公司产品), 各步骤严格按照说明书操作。

1.4 血糖、胰岛素和血脂的检测

血浆葡萄糖浓度采用葡萄糖氧化酶法测定(美国 Beckman 公司); 血脂在 Olypas II 型全自动生物化学分析仪上用比色法检测; 血浆胰岛素浓度采用磁性分离酶联免疫测定法(意大利 Biochem Immuno systems)检测。

1.5 评价胰岛素抵抗状态

按李光伟改良 HOMA 模型胰岛素敏感指数法^[2], 计算胰岛素抵抗和胰岛素敏感的指标。胰岛素敏感指数(insulin sensitive index, ISI) = $1/(\text{空腹血糖} \times \text{空腹胰岛素})$; 胰岛素抵抗指数(insulin resistance index, IRI) = $\text{空腹血糖} \times \text{空腹胰岛素} / 22.5$ 。

1.6 统计学处理

用 SPSS 10.0 软件进行统计分析, 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用方差分析, 并进行两两比较; 参数间进行相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义的界值。

2 结果

2.1 一般资料和生物化学特征比较

三组个体的年龄、性别无显著性差异。肥胖糖尿病组的 BMI 明显高于对照组和非肥胖糖尿病组 ($P < 0.05$)。非肥胖和肥胖糖尿病组空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、总胆固醇(total cholesterol,

TC)和甘油三酯(triglyceride, TG)均高于对照组, 差异有显著性(分别为 $P < 0.01$, $P < 0.05$, $P < 0.01$); 而糖尿病组之间比较, 差异无显著性。被试各组的空腹胰岛素(fasting insulin, FI)水平无明显差异(表 1, Table 1)。

表 1. 糖尿病患者的血糖、血脂及血浆脂联素和抵抗素水平的比较

Table 1. Comparison of plasma glucose, insulin, lipid and resistin in non-obese and obese diabetes patients

指 标	对照组	非肥胖糖尿病组	肥胖糖尿病组
例数(n)	28	30	30
性别(男/女)	14/14	14/16	16/14
年龄(岁)	47 ± 11	48 ± 8	52 ± 9
BMI (kg/m^2)	24.0 ± 4.0	23.1 ± 1.6	$27.3 \pm 1.7^{\text{a}}$
FPG (mmol/L)	4.97 ± 0.56	$9.9 \pm 2.03^{\text{b}}$	$10.0 \pm 2.1^{\text{b}}$
FI (mu/L)	6.25 ± 4.22	9.52 ± 7.81	8.72 ± 4.64
IRI	0.50 ± 0.35	$0.98 \pm 0.59^{\text{b}}$	$1.22 \pm 0.53^{\text{b}}$
ISI	-3.61 ± 0.35	$-4.09 \pm 0.59^{\text{b}}$	$-4.33 \pm 0.54^{\text{b}}$
TC (mmol/L)	4.79 ± 1.07	$5.79 \pm 1.42^{\text{a}}$	$5.61 \pm 1.79^{\text{a}}$
TG (mmol/L)	1.48 ± 1.74	$2.45 \pm 1.46^{\text{b}}$	$3.05 \pm 1.92^{\text{b}}$
脂联素 (mg/L)	10.5 ± 1.5	$8.58 \pm 0.86^{\text{b}}$	$6.22 \pm 1.34^{\text{d}}$
抵抗素 (mg/L)	14.2 ± 5.2	$18.6 \pm 4.6^{\text{a}}$	$24.1 \pm 9.1^{\text{b}}$

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与对照组相比; c: $P < 0.05$, d: $P < 0.01$, 与非肥胖糖尿病组相比。

2.2 血浆脂联素和抵抗素的变化

糖尿病各组血浆脂联素的水平明显低于对照组, 且肥胖糖尿病组脂联素的水平低于非肥胖组, 差异均有显著性($P < 0.01$)。非肥胖糖尿病组和肥胖糖尿病组空腹血浆抵抗素水平均明显高于对照组, 差异有显著性(分别为 $P < 0.05$, $P < 0.01$)。肥胖糖尿病组的抵抗素水平明显高于非肥胖糖尿病组, 差异有显著性($P < 0.01$)(表 1, Table 1)。

2.3 各组胰岛素敏感性的比较

非肥胖和肥胖糖尿病组胰岛素抵抗指数(IRI)均明显高于对照组, 差异有显著性(均为 $P < 0.01$), 肥胖糖尿病组胰岛素抵抗指数较非肥胖组有一定程度的升高, 但差异无显著性; 非肥胖和肥胖糖尿病组肥胖糖尿病组胰岛素敏感指数(ISI)均有明显的下降, 与对照组相比差异有显著性($P < 0.01$), 但糖尿病组之间比较差异无显著(表 1, Table 1)。

2.4 血浆脂联素和抵抗素与其它指标的相关分析

血浆脂联素与体质指数、空腹血糖、胰岛素抵抗

指数和甘油三酯呈显著负相关(分别为 $r = -0.55$, $P < 0.01$; $r = -0.51$, $P < 0.01$; $r = -0.52$, $P < 0.01$; $r = -0.39$, $P < 0.05$),与胰岛素敏感指数呈显著正相关($r = 0.45$, $P < 0.01$),与胰岛素和总胆固醇无相关性;血浆抵抗素与体质指数、空腹血糖、胰岛素抵抗指数和甘油三酯呈显著正相关(分别为 $r = 0.40$, $P < 0.01$; $r = 0.52$, $P < 0.01$; $r = 0.46$, $P < 0.01$; $r = 0.27$, $P < 0.05$),与 ISI 呈显著负相关($r = -0.32$, $P < 0.01$),与胰岛素、总胆固醇无相关性(表 2, Table 2)。

表 2. 空腹血浆脂联素和抵抗素浓度与各指标间的相关分析
Table 2. Correlation analysis of fasting plasma adiponectin, resistin with the other index

指 标	脂联素		抵抗素	
	r	P 值	r	P 值
体质指数	-0.55	0.000	0.40	0.000
空腹血糖	-0.51	0.000	0.52	0.000
空腹胰岛素	0.15	0.16	0.10	0.39
胰岛素抵抗指数	-0.52	0.000	0.46	0.000
胰岛素敏感指数	0.45	0.000	-0.32	0.000
总胆固醇	-0.15	0.000	0.07	0.53
甘油三酯	-0.39	0.017	0.27	0.012

3 讨论

目前的观点认为糖尿病是一种糖脂代谢疾病,胰岛素抵抗是其发病的中心环节^[3-5]。糖尿病、肥胖、胰岛素抵抗以及心血管疾病的关系密切,这些疾病常常同时存在,又互相影响,但联系这些疾病的内在机制尚未阐明^[6]。近年来发现的新型脂源性激素脂联素和抵抗素,具有影响胰岛素敏感性,调节葡萄糖转运等多种生物学效应,成为目前研究的热点。

国外学者的研究已证实,脂联素具有抗炎、抗动脉粥样硬化的作用,给予外源性的脂联素,可提高机体对胰岛素的敏感性^[7]。肥胖患者脂联素水平下降,而当体重减轻后,脂联素的水平又升高^[8]。本研究发现糖尿病组血浆脂联素水平下降,并与血糖以及胰岛素抵抗程度呈负相关;另外,脂联素水平亦与体质指数呈负相关,这样就解释了肥胖糖尿病组与非肥胖糖尿病组,虽然胰岛素抵抗无明显差异,但由

于体重的原因,导致肥胖糖尿病组的脂联素进一步下降。故推测,脂联素可能是一种有益的因子,维持其正常水平对机体有重要意义,而脂联素水平的下降,可能是肥胖、2 型糖尿病和胰岛素抵抗的发生的原因之一。

已知抵抗素具有抑制脂肪细胞葡萄糖转运,减弱胰岛素敏感性的生物学作用^[9]。本研究结果发现,抵抗素与脂联素的变化相反,糖尿病组水平明显升高,肥胖糖尿病组又显著高于非肥胖组,抵抗素的水平与血糖、胰岛素抵抗程度以及体质指数呈明显正相关。推测,抵抗素也与糖尿病、肥胖的发病有关,并促进了胰岛素抵抗的形成。

脂肪细胞特异性分泌因子多种多样,功能各异又相互重叠,它们通过自分泌、旁分泌和内分泌方式,不仅可以调节葡萄糖转运和脂质代谢、改变机体的血凝状态、影响血管的功能,还参与一些炎症反应,并与胰岛素抵抗的发生密切相关,脂肪组织可能是连接糖尿病、肥胖、胰岛素抵抗及心血管疾病之间的纽带^[10]。深入研究脂联素和抵抗素的生理作用及其作用机制,将进一步阐明糖尿病及胰岛素抵抗的发病机理,并为开发治疗胰岛素抵抗的新药提供新的思路,对糖尿病及其相关疾病的防治具有重要意义。

【参考文献】

- [1] Flier JS. The miss link with obesity? *Nature*, 2001, 409: 292-293
- [2] 李光伟, 潘孝仁, Bennett PH. 血浆葡萄糖、胰岛素比值是可靠的胰岛素敏感性指数吗? *中华心血管病杂志*, 1996, 24 (1): 57-59
- [3] Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, obesity, and insulin resistance: the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med*, 2001, 345 (18): 1345-346
- [4] 范萍, 刘秉文, 方定志, 张荣爵, 刘宇, 傅明德. 内源性高甘油三酯血症存在胰岛素抵抗. *中国动脉硬化杂志*, 1996, 4 (2): 104-107
- [5] 方定志, 刘秉文, 范萍, 张荣爵, 刘宇, 王洪敏, 等. 40 岁以上中老年人糖耐量异常者血清脂质及载脂蛋白含量分析. *中国动脉硬化杂志*, 1998, 6 (3): 220-223
- [6] 王季猛, 王建平, 汪学军. II 型糖尿病家系中一级亲属的脂质代谢紊乱与胰岛素抵抗. *中国动脉硬化杂志*, 2001, 9 (2): 152-154
- [7] Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86 (5): 1930-935
- [8] Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, et al. Weight reduction increased plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86 (8): 3815-819
- [9] Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 2001, 409: 307-331
- [10] 付国香, 徐玉林. 脂毒性肥胖型 2 型糖尿病. *中国动脉硬化杂志*, 2002, 10 (4): 362-364

(此文编辑 胡必利)