

• 临床研究 •

[文章编号] 1007-3949(2010)18-11-0878-05

2型糖尿病患者血清脂联素/瘦素比值与冠状动脉病变的关系

阴津华¹, 黎明², 康红丽¹, 杨静¹

(1 山西医科大学第一医院, 山西省太原市 030001; 2 中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院, 北京市 100730)

[关键词] 糖尿病; 冠心病; 脂联素; 瘦素; 脂联素/瘦素比值

[摘要] 目的 探讨2型糖尿病患者血清脂联素、瘦素及二者比值与冠状动脉病变的关系。方法 对行冠状动脉造影的180例2型糖尿病患者的大血管病变危险因素进行采集, 分为冠心病组和对照组, 冠心病组又分为单支病变组、双支病变组和多支病变组, 测量脂联素和瘦素的变化, 分析脂联素/瘦素比值与冠状动脉病变的关系。结果 与对照组比较, 冠心病组总胆固醇、纤维蛋白原定量和空腹血C反应蛋白升高, 高密度脂蛋白胆固醇、脂联素和脂联素/瘦素比值(2.78比1.16)降低。相关分析表明, 冠心病组中冠状动脉狭窄程度与年龄、纤维蛋白原定量和C反应蛋白呈正相关, 与脂联素和脂联素/瘦素比值($r = -0.314$)呈负相关。在校正体质指数后, 冠状动脉狭窄程度与脂联素/瘦素比值仍呈负相关($r = -0.541$)。多因素Logistic回归分析显示, 脂联素/瘦素比值降低是冠状动脉病变的危险因素。脂联素/瘦素比值随冠状动脉病变支数增加而变小(2.10比1.37比0.72), 组间差异有统计学意义。分层结果显示, 当冠状动脉病变支数逐渐升高时, 脂联素/瘦素比值与冠状动脉危险因素仍然相关, 而稳态胰岛素评估模型胰岛素抵抗与冠状动脉危险因素不再相关。结论 2型糖尿病患者中, 脂联素/瘦素比值降低与动脉粥样硬化的形成有关。脂联素/瘦素比值可望作为评估动脉粥样硬化程度的血清学标志。脂联素/瘦素比值相对于稳态胰岛素评估模型胰岛素抵抗是一个较好评估胰岛素抵抗致冠状动脉病变的指标。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship of Adiponectin-to-Leptin Ratio with Coronary Lesion in Patients with Type 2 Diabetes

YIN JinHua LIM ing KANG Hong-Li and YANG Jing

(First Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Taiyuan 030001, China)

[KEY WORDS] Diabetes Mellitus; Coronary Heart Disease; Adiponectin; Leptin; Adiponectin/Leptin Ratio

[ABSTRACT] **Aim** To explore the relationship of serum leptin, adiponectin concentrations and adiponectin-to-leptin ratio(A/L) to coronary lesion in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** Serum levels of adiponectin and leptin in 180 patients with type 2 diabetes mellitus were measured by specific monoclonal antibody-based amplified ELISA.

Coronary lesion was measured by using coronary angiography. The patients with type 2 diabetes mellitus were divided into coronary heart disease group (coronary artery stenosis in a major blood vessel was more than 50%, $n = 94$) and control group (coronary artery stenosis in a major blood vessel was less than 25%, $n = 86$). Coronary heart disease group was subdivided into single-vessel disease group ($n = 31$), double-vessel disease group ($n = 31$) and multi-vessel disease group ($n = 32$). Then, the correlation between risk factors for coronary heart disease and A/L or homeostasis assessment for insulin resistance (HOMA-IR) was analyzed. **Results** Age, gender composition ratio, blood pressure, blood sugar and body mass index (BMI) were matched in two groups. Serum levels of total cholesterol, C-reactive protein (CRP) and fibrinogen in coronary heart disease group were significantly higher than those of the control group. Serum levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), adiponectin and A/L in coronary heart disease group were significantly lower than those of the control group. Correlation analysis showed that age, fibrinogen and CRP were positively associated with coronary lesion and that adiponectin and A/L were negatively associated with coronary lesion. After calibration of BMI, there was also a negative correlation between severity of coronary artery stenosis and A/L ($r = -0.541$). This relationship remained in multivariate Logistic regression analysis. A/L became smaller with the increase in the number of coronary lesions branches (2.10 vs 1.37 vs 0.72), with a significant difference in the three groups. The hierarchical results showed that A/L ratio was significantly correlated with BMI, blood pressure, blood sugar, triglycerides, HDL-C, CRP and fibrinogen in coronary heart disease group, and significant correlation of these parameters except HOMA-IR with A/L ratio still existed as degree of coronary lesion was gradually increased. **Conclusion** A/L is in relation to the formation of atherosclerosis and may serve as atherosclerosis index. A/L is also effective as a parameter of insulin resistance to coronary artery disease as compared with adiponectin, leptin, or HOMA-IR alone in patients with type 2 diabetes.

[收稿日期] 2010-09-14 [修回日期] 2010-10-09

[基金项目] 国家科技支撑计划(2006BA101A01); 卫生部专项基金(2001-162)

[作者简介] 阴津华, 博士, 研究方向为肥胖和胰岛素抵抗的病理生理机制, Email为 yinjhk@yahoo.com.cn; 黎明, 副教授, 硕士研究生导师。通讯作者杨静, 教授, 博士研究生导师, 长期从事糖尿病和胰岛素抵抗相关的科研和临床工作。

糖尿病是冠心病的等危症,而肥胖可加速动脉粥样硬化 (atherosclerosis As) 的发生发展。有学者提出,瘦素、脂联素或二者比值 (adiponectin/leptin A/L) 与颈动脉内膜中膜厚度 (carotid intima media thickness CMT) 紧密相关^[1,2], CMT 增加是反映 As 进程的早期标志^[3],提示 A/L 可作为评估 As 进展的血清学标志。鉴于冠状动脉造影是目前诊断冠心病的金标准,国内外尚无糖尿病人群中 A/L 与 As 关系的相关报道,本研究测定了 180 例拟诊冠心病而在本院行冠状动脉造影的 2 型糖尿病患者血清脂联素和瘦素水平,尝试探讨糖尿病人群 A/L 与 As 的关系及其临床意义。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择 2009 年 1 月至 2010 年 6 月在山西医科大学第一医院心内科住院行冠状动脉造影检查的 2 型糖尿病患者 180 例,糖尿病诊断按 1999 年 WHO 和国际糖尿病联盟的标准确诊。其中对照组 (冠状动脉狭窄 < 25%) 86 例 (男 44 例,女 42 例), 平均年龄 52.14 ± 11.79 岁,包括冠状动脉造影完全正常者 21 例 (男 12 例,女 9 例), 临床检查确诊为胃炎、心脏神经症及预激综合征等其他疾病。冠心病组 (证实左主干、左前降支、左回旋支、右冠状动脉中至少有一支内径狭窄 > 50%) 94 例 (男 51 例,女 43 例), 平均年龄 55.33 ± 9.41 岁。冠心病组又根据冠状动脉病变血管数量分为三组: 冠状动脉单支病变组 31 例、双支病变组 31 例及多支病变组 32 例。排除急性代谢紊乱者以及合并严重肝、肾功能不全或者重度心功能衰竭、心肌炎、严重感染、自身免疫性疾病或结缔组织疾病、急性脑梗死、肿瘤性疾病及既往曾接受过 PTCA 或 CABG 治疗者。

1.2 研究方法

入选者禁食 10~12 h 于行冠状动脉造影日清晨由专人测量身高、体重,并计算体质指数 [BMI = 体重 (kg) / 身高 (m)²]。采用标准汞柱式血压计测量坐位血压 3 次,取均值。抽取空腹静脉血测定血糖 (FBG)、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDLC) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDLC), 均在全自动生化仪上 1 h 内完成。同时送检糖化血红蛋白 (HbA1c) (DS5 仪, 低压层析法)、纤维蛋白原定量 (fibrinogen FIB) (全自动血凝仪 ACL9000 凝集法) 和 C 反应蛋白 (CRP) (Olympus 免疫凝集比浊法)。离心分离血清 1 mL - 80℃ 冻

存,同批测定空腹胰岛素 (fasting insulin FN)、血清脂联素和瘦素。瘦素和脂联素测定采用北京协和医院内分泌实验室创建的方法^[4-6]。瘦素生物素-亲和素放大酶联免疫分析方法 (BA-ELISA), 其灵敏度 0.03 μg/L, 曲线工作范围 0.05~5 μg/L, 批内批间变异系数分别小于 7.4% 和 9.3%。脂联素酶免疫分析法 (ELIA), 其灵敏度为 10 μg/L, 可测范围为 10~800 μg/L, 批内和批间变异系数均小于 10%。计算稳态模型评估的胰岛素抵抗指数 [HOMA-IR = FN (mU/L) × FPG (mmol/L) / 22.5]。

1.3 统计学处理

正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的资料用中位数 (M) 和四分位间距 (Q1/4) 表示。组间分析采用方差分析或秩和检验; 相关分析采用非参数 Spearman 相关和偏相关。影响冠状动脉病变的多因素分析采用 Logistic 回归分析。

2 结果

2.1 冠心病组与对照组资料比较

与对照组比,冠心病组年龄、性别构成比、血压、血糖和 BMI 差异无显著性, TC、FIB、CRP 和 HOMA-IR 升高, HDLC、脂联素和 A/L 降低, 而瘦素变化差异无显著性 (表 1)。

表 1 2 型糖尿病患者冠心病组与对照组冠状动脉病变危险因素比较

参 数	对照组 (n = 86)	冠心病组 (n = 94)
男/女 (例)	44/42	51/43
年龄 (岁)	52.14 ± 11.79	55.33 ± 9.41
BMI (kg/m ²)	25.53 ± 2.59	25.14 ± 2.19
收缩压 (mmHg)	158.3 ± 13.1	149.4 ± 12.4
舒张压 (mmHg)	98.3 ± 6.3	93.9 ± 5.8
TC (mmol/L)	4.69 ± 0.74	5.74 ± 1.84 ^a
HDLC (mmol/L)	1.29 ± 0.36	0.82 ± 0.11 ^a
LDLC (mmol/L)	2.98 ± 0.75	3.16 ± 0.87
TG (mmol/L)	2.17 ± 0.05	2.01 ± 1.90
FBG (mmol/L)	7.87 ± 1.72	8.13 ± 1.85
HbA1c	7.10% ± 0.64%	7.04% ± 0.59%
瘦素 (μg/L)	5.01 (2.04~9.17)	5.12 (1.88~10.89)
脂联素 (mg/L)	8.62 (4.75~12.81)	6.81 (3.13~10.59) ^a
A/L	2.78 (0.81~3.64)	1.16 (0.93~1.94) ^a
FN (mU/L)	10.01 ± 7.43	10.35 ± 7.79
FIB (g/L)	3.71 ± 1.37	4.12 ± 1.44 ^a
CRP (mg/L)	14.47 (6.04~40.17)	28.17 (11.12~71.35) ^a
HOMA-IR	3.01 ± 2.35	3.91 ± 2.45 ^a

a 为 P < 0.05 与对照组比较。

2.2 冠心病组冠状动脉狭窄程度与脂联素、瘦素和脂联素/瘦素比值等观察指标的 Spearman 相关分析

冠心病组中, 冠状动脉狭窄程度与年龄、FIB 和 CRP 呈正相关 ($r = 0.388, 0.269, 0.332$), 与脂联素和 A/L 呈负相关 ($r = -0.174, -0.314$ 表 2)。在校正 BMI 后, 冠心病组中冠状动脉狭窄程度仍与脂联素和 A/L 呈负相关 ($r = -0.399, -0.541, P = 0.000$), 表明冠状动脉狭窄程度与 A/L 相关关系密切。

表 2 冠心病组中冠状动脉狭窄程度与各危险因素的 Spearman 相关分析

危险因素	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	0.388	0.001
BMI	0.054	0.523
收缩压	0.112	0.265
舒张压	0.089	0.318
FBG	0.031	0.888
TG	0.102	0.213
TC	0.077	0.404
HDLc	-0.121	0.200
LDLc	0.159	0.127
FIB	0.269	0.031
CRP	0.332	0.001
瘦素	0.081	0.299
脂联素	-0.174	0.033
A/L	-0.314	0.008

2.3 多因素 Logistic 回归分析

以冠状动脉狭窄程度为应变变量 (设冠状动脉狭窄 $< 25\%$ 为 0, 冠状动脉狭窄 $> 50\%$ 为 1), 年龄、BMI 血压、FBG、血脂谱各成分、FIB、CRP、脂联素、瘦素和 A/L 为自变量, 进行成组资料的非条件 Logistic 回归分析, A/L 和经典的 As 危险因素如年龄、血压、血糖、LDLc、FIB 及 CRP 等共同进入回归方程, 提示 2 型糖尿病患者中, A/L 降低是冠状动脉病变的危险因素, 与动脉粥样硬化的形成有关 (表 3)。

2.4 不同冠状动脉病变程度组间资料比较

血压、TC、LDLc、FIB、CRP、HbA1c 越高, 同时 HDLc 越低提示冠状动脉病变范围越广。A/L 随冠状动脉病变支数增加而变小 (2/10 比 1/37 比 0/72), 组间差异有统计学意义, 提示瘦素与脂联素参与冠状动脉病变的发生发展 (表 4)。

2.5 分层分析

以冠状动脉病变支数分层, 分析 A/L 和 HOMA-

IR 与冠状动脉病变危险因素的相关性。结果显示, 在单支病变的患者中, A/L 与 BMI 血压、FBG、LDLc、FIB 和 CRP 明显相关 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 而 HOMA-IR 与 BMI 血糖、LDLc 和 CRP 相关 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 在双支病变的患者中, A/L 与 BMI 血压、LDLc 和 CRP 仍相关 ($P < 0.05$), 而 HOMA-IR 仅与血压相关 ($P < 0.05$); 在多支病变中, A/L 与血压和 LDLc 仍相关 ($P < 0.05$), 而 HOMA-IR 不再与任何冠状动脉病变危险因素相关。

表 3 冠状动脉病变程度与 A/L 等因素的 Logistic 回归分析

参数	<i>B</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>
年龄	0.121	4.72	0.019
舒张压	1.021	5.78	0.013
FBG	0.072	3.41	0.048
LDLc	0.089	4.51	0.028
FIB	0.897	4.98	0.017
CRP	1.179	6.19	0.001
TC	1.004	3.85	0.031
A/L	-1.227	5.98	0.007
截距	-5.767	5.18	0.015

3 讨论

近年大量证据表明糖尿病致死、致残的主要原因因为并发动脉粥样硬化和冠状动脉粥样硬化性心脏病。高血糖、高血压、血脂异常和肥胖等危险因素参与糖尿病患者心血管病变的发生发展, 而各种代谢异常的“共同土壤”为胰岛素抵抗^[7]。脂肪组织是胰岛素作用的靶器官, 它既是储脂器官, 又是一个活跃的内分泌器官。脂肪细胞分泌的多种激素, 通过内分泌、旁分泌和自分泌等途径影响机体物质和能量代谢过程。这些因子的分泌失调和功能异常参与胰岛素抵抗相关疾病的发生发展^[8]。肥胖者大多存在高瘦素血症, 且高瘦素血症是心血管病的独立危险因素^[9], 而低脂联素血症与胰岛素抵抗、血脂紊乱和冠状动脉病变程度密切相关^[10], 被认为是代谢综合征的生物化学标志^[11]。国内外研究发现, 脂联素/瘦素比值可用来衡量正常及 2 型糖尿病患者的胰岛素抵抗情况, 且优于 HOMA-IR^[12-13]; 瘦素/脂联素比值与脉搏波传导速度及血管内膜厚度均密切相关, 且强于瘦素或脂联素各自与它们的相关性^[14-15]; 2007 年, 高珊等^[16]通过对 2 型糖尿病患者

表 4 冠心病患者不同冠状动脉病变程度组间资料比较

参 数	单支病变组 (n= 31)	双支病变组 (n= 31)	多支病变组 (n= 32)
男/女(例)	18/13	14/17	19/13
年龄(岁)	50.45±9.11	60.12±10.18	62.61±10.44
BM I(kg/m ²)	24.13±2.39	25.22±3.01	25.14±2.78
收缩压(mmHg)	142.79±2.39	148.57±3.47 ^a	168.4±4.20 ^b
舒张压(mmHg)	92.79±6.47	92.31±6.37	99.9±7.88 ^b
TC (mmol/L)	4.05±0.44	5.17±0.67 ^a	5.97±0.83 ^b
HDL C (mmol/L)	1.09±0.27	0.97±0.34	0.72±0.16 ^b
LDLC (mmol/L)	2.73±0.64	2.88±0.70	3.26±1.27 ^b
TG (mmol/L)	3.62±2.55	3.70±2.41	3.81±2.68
FBG (mmol/L)	8.23±1.46	7.82±1.52	8.03±1.65
HbA1c	6.97%±0.41%	7.11%±0.66% ^a	7.01%±0.53%
瘦素(μg/L)	4.09(1.69~13.31)	5.33(1.73~11.39) ^a	6.18(1.93~9.89) ^b
脂联素(mg/L)	6.90(2.79~13.02)	6.99(3.13~10.59)	5.63(2.68~11.77) ^b
A /L	2.10(1.99~10.21)	1.37(1.01~7.68) ^a	0.72(0.38~4.67) ^b
FN(mU /L)	12.33±7.42	9.99±6.15 ^a	10.39±7.00
FIB(g/L)	4.01±1.57	4.14±1.86	4.97±2.31 ^b
CRP(mg/L)	26.14(9.84~35.58)	27.73(7.62~41.12)	36.22(10.74~58.25) ^b
HOMA-IR	3.91±3.55	3.77±2.78	3.97±3.03

a为 $P < 0.05$ 与单支病变组比较; b为 $P < 0.05$ 与双支病变组比较。

一级亲属的研究,将脂联素/瘦素比值作为反映胰岛素抵抗的新指标,用于糖尿病的预测和疗效评估,由此提示两者的比值是评价胰岛素抵抗及血管损害的实用指标。鉴于冠状动脉造影在诊断冠心病中的价值,本研究直接对 180名冠心病高危人群 2型糖尿病患者行冠状动脉造影检查,检测血清脂联素和瘦素及其比值水平,尝试探讨二者及其比值在评价冠状动脉病变的价值。

本研究发现冠心病组比对照组的血清脂联素降低, A /L比值明显降低。相关分析和多因素 Logistic 回归分析显示, A /L比值与一些经典的 As危险因素如年龄、血压、HDL C、FIB 以及 CRP 共同参与 As 的形成。随着冠状动脉病变部位的扩大, A /L呈现进行性降低,提示 A /L可作为评估动脉粥样硬化程度的血清学标志。脂联素和瘦素测定方法具有简便快速和重复测定、稳定性好等优点,与冠状动脉造影比较患者的花费差异巨大。本研究的初步研究结果为临床开展大规模流行病学研究奠定基础;为广大尚不能开展冠状动脉造影的基层医院早期诊断评估动脉粥样硬化程度提供了手段。但本研究仅评价了病变范围,如能进一步采用 Gensini^[17]积分方法对冠

状动脉病变程度进行定量评价,同时分析其与脂联素与瘦素比值的相关性则意义更大。同时鉴于本研究样本量尚少,需大规模的前瞻性研究指导临床循证干预。

在分层分析中发现,随着冠状动脉病变支数的增加, A /L与冠状动脉危险因素仍然相关,而 HOMA-IR 不再相关。考虑冠状动脉病变范围弥散的患者胰岛素抵抗重,而 HOMA-IR 作为评估胰岛素抵抗的一种方法,在糖耐量受损及血糖控制差的 2型糖尿病年老患者中难以评估胰岛素抵抗。因此 A /L相对于 HOMA-IR 是一个较好评估胰岛素抵抗致冠状动脉病变的指标。

综上所述,在 2型糖尿病患者中, A /L降低与动脉粥样硬化的发生发展有关。对脂联素(瘦素)的抗(致)高血糖症、抗(致)动脉粥样硬化及抗(致)炎症作用的深入研究和利用,将使 2型糖尿病、动脉粥样硬化性心脏病以及肥胖症等与胰岛素抵抗相关疾病的治疗有新的突破。期望在生活方式和药物干预下,可通过调节脂联素/瘦素比值获得降低血糖、减轻体重及保护心血管的疗效。

(下转第 921 页)

(上接第 881 页)

[参考文献]

- [1] Kotani K, Sakane N, Saiga K, et al. Leptin/adiponectin ratio as an atherosclerotic index in patients with type 2 diabetes: relationship of the index to carotid intima-media thickness [J]. *Diabetologia*, 2005, **48** (12): 2 684-686
- [2] 赵占胜, 高丽华, 田晖, 等. 2型糖尿病内脂素和脂联素水平与颈动脉内膜中膜厚度的相关性 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, **18** (1): 67-70
- [3] Van der Meer M, Bots ML, Hofman A, et al. Predictive value of non-invasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study [J]. *Circulation*, 2004, **109** (9): 1 089-094
- [4] 黎明, 吴从愿, 宋爱玲, 等. 人血清真胰岛素酶联免疫法的建立及初步应用 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 1997, **13** (4): 214-217
- [5] 黎明, 阴津华, 张葵, 等. 高灵敏酶联免疫分析法测定人脂肪细胞瘦素分泌 [J]. *中华医学杂志*, 2008, **88** (46): 3 293-297
- [6] 黎明, 阴津华, 张葵, 等. 人血清脂联素竞争性酶免疫分析方法的建立及初步应用 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2007, **15** (11): 395-397
- [7] Stem MP. Diabetes and cardiovascular disease: the "common soil" hypothesis [J]. *Diabetes*, 1995, **44** (4): 369-374
- [8] Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update [J]. *Clin Endocrinol*, 2006, **64** (4): 355-365
- [9] Wannanthee SG, Tchemova J, Whincup P, et al. Plasma leptin associations with metabolic, inflammatory and haemostatic risk factors for cardiovascular disease [J]. *Atherosclerosis*, 2007, **191** (2): 418-426
- [10] 刘福成, 陈鲁原, 黎励文, 等. 冠心病患者脂联素、血红素加氧酶 1 与冠状动脉病变程度的相关性 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, **18** (6): 475-478
- [11] Whitehead JP, Richards AA, Hickman J, et al. Adiponectin: a key adipokine in the metabolic syndrome [J]. *Diab Obes Metab*, 2006, **8** (3): 264-280
- [12] Inoue M, Machata E, Yano M, et al. Correlation between the adiponectin-leptin ratio and parameters of insulin resistance in patients with type 2 diabetes [J]. *Metabolism*, 2005, **54** (3): 281-286
- [13] Inoue M, Yano M, Yamakado M, et al. Relationship between the adiponectin-leptin ratio and parameters of insulin resistance in subjects without hyperglycemia [J]. *Metabolism*, 2006, **55** (9): 1 248-254
- [14] Satoh N, Mitsuhide N, Takeshi U, et al. Leptin-to-adiponectin ratio as a potential atherogenic index in obese type 2 diabetic patients [J]. *Diab Care*, 2004, **27** (10): 2 488-490
- [15] Norata GD, Raselli S, Grigore L, et al. Leptin/adiponectin ratio is an independent predictor of intima-media thickness of the common carotid artery [J]. *Stroke*, 2007, **38** (10): 2 844-846
- [16] 高珊, 黎明, 陆菊, 等. 2型糖尿病一级亲属血清脂联素、瘦素及其比值与胰岛素抵抗的相关性研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2007, **15** (3): 149-152
- [17] Wang J, Chu FY, Li J, et al. Study on syndrome element characteristics and its correlation with coronary angiography in 324 patients with coronary heart disease [J]. *Chin J Integr Med*, 2008, **14** (4): 274-280

(此文编辑 许雪梅)