

2 型糖尿病外周动脉疾病患者血浆 adipsin 的水平变化

王晓蕾, 时艺珊, 柏松

(沈阳医学院沈洲医院内分泌科, 辽宁省沈阳市 110002)

[关键词] 2 型糖尿病; 外周动脉疾病; adipsin

[摘要] **目的** 了解 adipsin 在 2 型糖尿病患者及 2 型糖尿病外周动脉疾病患者血浆中的水平, 探讨 adipsin 对 2 型糖尿病及外周动脉疾病发生发展的作用。**方法** 选择 2 型糖尿病患者 50 名、2 型糖尿病外周动脉疾病患者 50 名、正常对照者 50 名。检测血浆 adipsin 水平, 同时测量踝臂指数, 检测血压、血糖、血清胰岛素、血脂及计算体质指数、胰岛素抵抗指数等。**结果** 2 型糖尿病外周动脉疾病组血浆 adipsin 水平较 2 型糖尿病组及正常对照组升高, 2 型糖尿病组血浆 adipsin 水平较正常对照组升高。adipsin 水平与踝臂指数呈负相关。**结论** adipsin 水平的升高可能参与 2 型糖尿病外周动脉疾病的发生发展。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Changes of Plasma Adipsin Levels in Type 2 Diabetes Millitus with Peripheral Artery Disease Patients

WANG Xiao-Lei, SHI Yi-Shan, and BAI Song

(Department of Endocrinology, Shenzhou Hospital of Shenyang Medical College, Shenyang, Liaoning 110002, China)

[KEY WORDS] Type 2 Diabetes Millitus; Peripheral Arterial Disease; Adipsin

[ABSTRACT] **Aim** To understand the level of plasma adipsin in type 2 diabetes millitus and type 2 diabetes millitus with peripheral arterial disease patients and to discuss the effect of adipsin in the occurrence and development of type 2 diabetes millitus and peripheral arterial disease. **Methods** 50 cases of type 2 diabetes millitus, 50 cases of type 2 diabetes with peripheral arterial disease and 50 cases of normal controls were selected. Detected plasma serum and measured the ankle-brachial index. Detected blood pressure, blood glucose, serum insulin and blood fat. Calculated body mass index and insulin resistant index et al. **Results** The level of plasma adipsin in type 2 diabetes millitus with peripheral arterial disease group was higher than that of type 2 diabetes millitus group and normal control group. The level of plasma adipsin in type 2 diabetes millitus group was higher than that of normal control group. There was negative correlation between adipsin and ankle-brachial index. **Conclusions** The increase of circulating adipsin may be involved in the metabolism of type 2 diabetes mellitus and peripheral arterial disease.

目前,糖尿病和糖尿病前期在中国普通成年人群中高度流行,严重危害身体健康。外周动脉疾病(PAD)是由于肢体远端动脉硬化加重而引起动脉狭窄,是全身动脉硬化的表现之一^[1,2],在 2 型糖尿病(T2DM)患者中发病率明显升高,部分研究报道可高达 30%^[3],且 PAD 是心脑血管动脉硬化的标

志之一^[1],对 PAD 发病机制的研究引起学者广泛关注。adipsin 是广泛存在于体内的一种脂肪因子,在脂肪组织合成的生物学过程中发挥着重要的作用^[4]。本试验通过研究 T2DM 合并 PAD 患者血浆 adipsin 的表达情况,探讨其在 T2DM 及 PAD 发病机制中的作用。

[收稿日期] 2011-11-15

[基金项目] 沈阳市卫生局科研课题项目(200809)

[作者简介] 王晓蕾,硕士研究生,副主任医师,副教授,研究方向为糖尿病及其并发症的发病机制及治疗、血脂代谢, E-mail 为 syxiaolei@yahoo.com.cn。时艺珊,硕士,主任医师,研究方向为糖尿病及其并发症的发病机制及治疗、甲状腺疾病诊治。柏松,硕士,主任医师,研究方向为糖尿病的发病机制及治疗。

1 对象和方法

1.1 研究对象

三组均为 2009 年 1 月至 2010 年 12 月我院体检科、内分泌科、血管外科门诊及住院患者。T2DM 组 50 名,其中男 27 名,女 23 名,年龄 40~60 岁,平均 51.64±1.56 岁,符合 WHO 1999 年糖尿病诊断标准(症状及空腹血糖≥7.0 mmol/L 或任意时血糖≥11.1 mmol/L 或 OGTT 2h 血糖≥11.1 mmol/L)且分型明确,病程 3~7 年。T2DM 合并 PAD 组 50 名,其中男 26 名,女 24 名,年龄 40~60 岁,平均 55.66±2.52 岁,符合 WHO 1999 年糖尿病诊断标准且分型明确,病程 5~15 年,踝臂指数(ABI)<0.9。正常对照组为健康体检者 50 名,其中男 25 名,女 25 名,年龄 40~60 岁,平均 54.73±1.95 岁。

1.2 设备及试剂

标准汞式血压计;日立 7170 全自动生化仪(日本日立公司);adipsin 固相夹心法酶联免疫吸附实验(ELISA)试剂盒(CA 公司,美国);标准的多普勒超声设备(日本东芝)。

1.3 资料收集

记录年龄、性别、病程、下肢病变症状;空腹测量身高、体重,计算体质指数(BMI);下肢体检足背动脉搏动情况;采用标准汞式血压计测量收缩压(SBP)和舒张压(DBP),测量 2 次取平均值。

1.4 生物化学指标检测

全自动生化分析仪测定总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL C)、甘油三酯(TG),采用酶学法;全自动生化分析仪测定空腹血糖(FPG)及餐后 2 h 血糖(PPG),采用葡萄糖氧化酶法;空腹血清胰岛素(INS)测定采用电化学发光法,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)^[5]。

1.5 ABI 测定

受试者先休息 5 min,运用标准的多普勒超声设备于双侧肱动脉处测双侧上臂压,取两者中的高值,再置袖带于踝部,于胫后动脉和足背动脉处测踝压,取高值,计算 ABI。取两下肢的 ABI 较低值诊断 PAD。ABI<0.9,可诊断 PAD^[6,7]。

1.6 血浆 adipsin 水平检测

禁食 12 h,EDTA 抗凝管采血,采血后 2 h 内离心(1000×g,4℃,15 min),分离血浆。样品保存于-80℃冰箱内。实验步骤按试剂盒说明书操作。

1.7 统计学方法

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,以 P

<0.05 为差异有统计学意义。单因素相关分析应用 Pearson 相关分析,多元逐步回归分析 ABI 的相关因素。

2 结 果

2.1 生物化学指标比较

与正常对照组相比,T2DM 组 FPG、PPG、TC、LDLC、TG、INS 及 HOMA-IR 水平升高,HDL C 水平降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与正常对照组相比,T2DM 合并 PAD 组 TC、LDLC、FPG、SBP、DBP、TG、INS 及 HOMA-IR 水平升高,HDL C 水平降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与 T2DM 组相比,T2DM 合并 PAD 组 TC、LDLC、FPG、PPG、SBP、DBP、TG、INS 及 HOMA-IR 水平升高,HDL C 水平降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$;表 1)。

表 1. 三组观察指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Comparison of observed index in the three groups

项 目	正常对照组	T2DM 组	T2DM 合并 PAD 组
BMI(kg/m ²)	20.45±1.22	21.37±0.93	22.49±2.83
SBP(mmHg)	118.25±6.39	120.90±2.82	136.89±3.81 ^{ac}
DBP(mmHg)	70.32±0.34	81.33±1.98	84.22±4.59 ^{ac}
TC(mmol/L)	4.84±0.46	5.37±0.27 ^a	5.71±0.06 ^{bd}
LDLC(mmol/L)	1.74±0.04	2.56±0.08 ^a	3.42±0.05 ^{bd}
HDL C(mmol/L)	1.67±0.04	1.50±0.11 ^a	0.97±0.02 ^{ac}
TG(mmol/L)	1.24±0.22	2.64±0.18 ^a	2.95±0.07 ^{ac}
FPG(mmol/L)	5.12±0.94	7.86±0.31 ^b	9.08±0.14 ^{bd}
PPG(mmol/L)	6.01±0.07	10.64±0.13 ^b	12.79±0.37 ^{bd}
INS(mU/L)	9.23±0.18	22.26±2.17 ^a	24.56±3.45 ^{ac}
HOMA-IR	2.04±0.03	8.93±0.18 ^a	13.64±1.30 ^{ac}

a 为 $P<0.05$,b 为 $P<0.01$,与正常对照组相比;c 为 $P<0.05$,d 为 $P<0.01$,与 T2DM 组相比。

2.2 血浆 adipsin 水平比较

与正常对照组相比,T2DM 组 ABI 水平下降,血浆 adipsin 水平升高($P<0.05$)。与 T2DM 组和正常对照组相比,T2DM 合并 PAD 组 ABI 水平下降,血浆 adipsin 水平升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$;表 2)。

表 2. 三组 ABI 及 adipsin 水平比较

Table 2. Comparison of ABI and plasma adipsin levels in the three groups

分 组	ABI	adipsin(mg/L)
正常对照组	1.26±0.05	1.35±0.02
T2DM 组	1.07±0.02 ^a	1.48±0.04 ^a
T2DM 合并组 PAD 组	0.76±0.03 ^{bc}	1.55±0.02 ^{bc}

a 为 $P<0.05$,b 为 $P<0.01$,与正常对照组相比;c 为 $P<0.01$,与 T2DM 组相比。

2.3 Pearson 直线相关分析

血浆 adipsin 水平与 TC、LDLC、TG、FPG、PPG、INS 及 HOMA-IR 水平呈正相关,与 HDLC 及 ABI 水平呈负相关(表 3)。

表 3. 血浆 adipsin 与观察指标的相关性分析
Table 3. The correlation analysis of adipsin and observed index

项 目	r 值	P 值
BMI	0.304	0.051
SBP	0.257	0.067
DBP	0.228	0.06
TC	0.731	<0.001
LDLC	0.658	<0.001
HDLC	-0.374	0.033
TG	0.434	0.027
FPG	0.712	<0.001
PPG	0.627	<0.001
INS	0.33	0.046
HOMA - IR	0.301	0.041
ABI	-0.791	<0.001

2.4 多元逐步回归分析

以血浆 adipsin 水平作为应变量,以 TC、LDLC、HDLC、TG、FPG、PPG、INS、HOMA-IR 及 ABI 为自变量,行多元逐步回归分析,结果显示 TC、LDLC、TG、PPG 及 ABI 进入回归方程(表 4)。

表 4. 血清 adipsin 水平与相关指标的多元逐步回归分析
Table 4. Multiple stepwise regression analysis of adipsin and correlation index

	偏回归 系数	回归系数 标准误	标准化偏 回归系数	t 值	P 值
常数	13.731	2.452		6.623	0.000
TC	1.475	0.209	0.148	5.017	0.000
LDLC	1.757	0.267	0.067	2.835	0.000
PPG	2.718	0.204	0.0175	3.963	0.001
ABI	0.516	0.004	0.055	2.759	0.000

3 讨 论

T2DM 大血管病变主要包括冠心病、脑血管病

及 PAD 等,其中 PAD 的发生率逐渐增高^[3],关于其发病机制的研究目前受到学术界的广泛重视。

adipsin 是一种丝氨酸蛋白激酶,在 3T3-F442A 脂肪细胞中发现,主要由脂肪组织合成并释放入血^[8]。人类 adipsin 与补体 D 因子为同一物质,表明 adipsin 和补体旁路途径在脂肪组织的生理功能和能量代谢中扮演着重要的角色^[9]。研究发现 adipsin 是促酰化蛋白(ASP)合成的必需因子之一,脂肪分化中后期 adipsin 表达水平增强,对脂肪细胞分泌 ASP 具有重要意义,adipisn-ASP 系统上调脂肪组织对血浆游离脂肪酸的吸收率,显著促进脂肪细胞 TG 合成和抑制脂肪分解^[9]。所以 adipisn-ASP 作为参与机体能量代谢平衡调节的脂肪因子,成为脂质代谢的研究热点之一。本研究中,与正常对照组相比,T2DM 组 TC、LDLC、TG 水平及血浆 adipsin 水平升高,HDLC 水平降低;与 T2DM 组和正常对照组相比,T2DM 合并 PAD 组 TC、LDLC、TG 水平及血浆 adipsin 水平升高,HDLC 水平降低。说明 adipsin 在调节血脂代谢过程中确实发挥着重要的作用,具体过程有待于进一步研究探讨。

T2DM 患者 PAD 发病机制尚未完全明了,国内外学者进行了广泛研究,认为其由多种因素导致^[10]。研究发现,血脂代谢紊乱是 T2DM 患者血管并发症的预报因素,血脂在大血管动脉硬化的发生发展过程中具有重要作用,甚至可能是 PAD 的主要原因^[11,12]。临床表现为患者间歇性跛行,行走距离逐渐缩短,生活质量逐渐下降。而 adipsin 已明确是调节血脂代谢的重要因子,同时还发现在肺动脉高压模型肺组织中 adipsin 表达明显增强^[13]。本研究中,T2DM 组血浆 adipsin 水平与正常对照组相比明显升高,T2DM 合并 PAD 组血浆 adipsin 水平与 T2DM 组及正常对照组相比也明显升高。相关性分析表明 adipsin 与 TC 及 LDLC 水平呈正相关,与 ABI 水平呈负相关。故推测 adipsin 可能为影响 T2DM 患者 PAD 发生发展的重要因素,其主要机制可能通过影响血脂代谢发挥作用,包括促进 ASP 分化,诱导细胞膜对脂肪酸的转运,激活 TG 合成限速酶等等^[9],应成为下一步的研究方向。

根据以上研究,我们推测 adipsin 在 T2DM 患者 PAD 发病机制中可能扮演着重要的角色。血浆 adipsin 水平的检测可能将成为 T2DM 合并 PAD 患者早期预测及病情评价的一项指标,在疾病早期预防、早期治疗中发挥作用,为临床医生诊治工作提供新的思路。

[参考文献]

[1] Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease[J]. N Engl J, 1992, 326: 381-386.

[2] Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, et al. Edinburgh artery study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population[J]. Int J Epidemiol, 1991, 20: 384-392.

[3] Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care[J]. JAMA, 2001, 286: 1 317-324.

[4] Fukuhara A, Otsuki M, Shimomura I. Adiponectin, leptin, adipsin [J]. Nihon Rinsho, 2011, 69 (Suppl 1): 221-224.

[5] Zadeh-Vakili A, Ramezani Tehrani F, Hosseini F. Waist circumference and insulin resistance: a community based cross sectional study on reproductive aged Iranian women[J]. Diabetol Metab Syndr, 2011, 3 (1): 18.

[6] Tsai AW, Folsom AR, Rosamond WD, et al. Ankle-brachial index and 7-year ischemic stroke incidence: the ARIC study[J]. Stroke, 2001, 32: 1 721-724.

[7] 赵季红, 孙婧, 杨宁, 等. 踝臂指数评价2型糖尿病合并下肢外周动脉病患者疗效中的临床价值[J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17 (9): 771-773.

[8] Pascual M, Catana E, White T. Inhibition of complement

alternative pathway in mice with Fab antibody to recombinant adipsin/factor D[J]. Eur J Immunol, 1993, 23 (6): 1 389-392.

[9] Cianflone K, Maslowska M, Sniderman AD. Acylation stimulating protein (ASP), an adipocyte autocrine: new directions[J]. Semin Cell Dev Biol, 1999, 10: 31.

[10] Fowkes FG, Housley E, Cawood EH, et al. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population [J]. Int J Epidemiol, 1991, 20: 384-392.

[11] Allison MA, Criqui MH, McClelland RL, et al. The effect of novel cardiovascular risk factors on the ethnic-specific odds for peripheral arterial disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 148: 1 190-197.

[12] Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey[J]. Circulation, 2004, 110: 738-743.

[13] Zhu L, Wigle D, Hinek A, et al. The endogenous vascular elastase that governs development and progression of monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats is a novel enzyme related to the serine proteinase adipsin[J]. J Clin Invest, 1994, 94: 1 163-171.

(此文编辑 文玉珊)

(上接第 245 页)

[参考文献]

[1] 高红, 卢露. 冠心舒通胶囊对冠状动脉结扎大鼠急性心肌缺血影响的实验研究[J]. 中西医结合心脑血管杂志, 2008, 6(6): 665-667.

[2] 孙志坚, 奥·乌力吉. 冠心舒通胶囊治疗冠心病心绞痛临床疗效观察[J]. 内蒙古民族大学学报, 2006, 21 (4): 422-424.

[3] Boersma E, Mercado N, Poldemans D, et al. Acute myocardial infarction[J]. Lancet, 2003, 361(93): 847-858.

[4] 方芳, 方云祥. 缺血耐受的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, 15(2): 158-160.

[5] 朱双罗, 彭峥嵘, 戴幸平, 等. 高压氧对脑外伤患者血清过氧化物歧化酶, 丙二醛的影响. [J]. 中国现代医学杂志, 2004, 14(24): 106-107, 111.

[6] Ye N, Liu S, Lin Y, et al. Protective effects of intraperitoneal injection of TAT-SOD against focal cerebral ischemia/

reperfusion injury in rats[J]. Life Sci, 2011, 89(23-24): 868-874.

[7] Goligorsky MS, Brodsky SV, Noiri E. Nitric oxide in acute renal failure: NOS vs. NOS[J]. Kidney Int, 2002, 61: 855-861.

[8] Chatterjee PK, Patel NS, Sivarajah A, et al. GW274150, a potent and highly selective inhibitor of iNOS, reduces experimental renal ischemia/reperfusion injury [J]. Kidney Int, 2003, 63(3): 853-865.

[9] Qi WN, Chaiyakit P, Cai Y, et al. NF-kappa-B p65 involves in reperfusion injury and iNOS gene regulation in skeletal muscle[J]. Microsurgery, 2004, 24: 316-323.

[10] Harbrecht BG, Wu B, Watkins SC, et al. Inhibition of nitric oxide synthase during hemorrhagic shock increases hepatic injury[J]. Shock, 1995, 4: 332-337.

(此文编辑 李小玲)