

脂糖代谢疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001868

2型糖尿病患者血清 Asprosin 水平及其与代谢指标的相关性研究

刘师伟¹, 吴亚茹², 段瑞雪², 张琦³, 李欣³, 张佳新², 郭胜慧², 汪涓涓²

(1. 山西大医院内分泌科, 太原 030032; 2. 山西医科大学研究生学院, 太原 030001;

3. 太原市中心医院内分泌科, 太原 030009)

【摘要】目的:研究 2 型糖尿病患者血清 Asprosin 水平变化及其与代谢指标的相关性。**方法:**收集初诊 2 型糖尿病患者(type 2 diabetes mellitus, T2DM)98 例和正常糖耐量人群(normal glucose tolerance, NGT)93 例。进一步根据中国超重/肥胖医学营养治疗专家共识(2016 年版),以体质指数(body mass index, BMI) ≥ 28 kg/m² 为切点,将上述 2 组组内分别再分为非肥胖(non-obesity, NOB)和肥胖(obesity, OB)两亚组。测量人体指标、检测相关代谢生化指标,采用 ELISA 检测血清 Asprosin 水平,并通过直线相关性分析、多元线性回归分析对 Asprosin 水平及其与其他代谢指标的相关性进行统计分析。**结果:**T2DM 组 Asprosin 水平明显高于 NGT 组[(352.579 $\pm$ 40.742) pg/mL vs. (189.411 $\pm$ 32.635) pg/mL, $P=0.002$]。单因素相关分析显示, T2DM 患者血清 Asprosin 水平与高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)呈负相关($r=-0.447$, $P=0.000$),与空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、胰岛素抵抗指数(homeostasis model of assessment for insulin resistance index, HOMA-IR)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)呈正相关($r=0.187$, $r=0.198$, $r=0.202$, $r=0.159$, 均 $P<0.05$)。多元逐步回归分析发现, FBG($\beta=0.333$, $P=0.000$)、HOMA-IR($\beta=-0.176$, $P=0.047$)为血清 Asprosin 的独立影响因素。**结论:** T2DM 组血清 Asprosin 水平明显高于 NGT 组,且与 FBG、FINS、HOMA-IR、HbA1c 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关,其中 FBG 与 HOMA-IR 是血清 Asprosin 水平的独立危险因素。

【关键词】Asprosin; 2 型糖尿病; 肥胖; 胰岛素抵抗**【中图分类号】**R589.2**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2018-09-04

Relationship between serum asprosin level and metabolic indices in patients with type 2 diabetes mellitus

Liu Shiwei¹, Wu Yaru², Duan Ruixue², Zhang Qi³, Li Xin³, Zhang Jiaxin², Guo Shenghui², Wang Meimei²

(1. Department of Endocrinology, Shanxi DAYI Hospital; 2. Department of Graduate School, Shanxi Medical University; 3. Department of Endocrinology, Taiyuan Central Hospital)

【Abstract】Objective: To study the relationship between serum asprosin level and metabolic indices in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** A total of 98 patients with a preliminary diagnosis of T2DM and 93 subjects with normal glucose tolerance (NGT) were enrolled. According to the China Expert Consensus on Nutritional Therapy for Overweight or Obese Patients (2016), the two groups were further divided into non-obesity (NOB) and obesity (OB) subgroups, with body mass index (BMI) ≥ 28 kg/m² as the cut-off point. Body indices and metabolism-related blood biochemical indices were tested, and serum asprosin level was measured with ELISA. The correlation between asprosin level and other metabolic indices was analyzed by linear correlation and multiple linear

regression. **Results:** The asprosin level in the T2DM group was significantly higher than that in the NGT group [(352.579 $\pm$ 40.742) pg/mL vs. (189.411 $\pm$ 32.635) pg/mL, $P=0.002$]. Univariate correlation analysis showed that the serum asprosin level of T2DM patients was negatively correlated with high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) ($r=-0.447$, $P=0.000$), and positively correlated with fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS), homeostasis model of assessment for insulin resistance index (HOMA-IR), and glycosylated hemoglobin (HbA1c)

作者介绍:刘师伟, Email: lswspring6@aliyun.com,

研究方向: 胰岛素抵抗与代谢综合征。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号: 81471025); 山西省回国留学人员科研资助项目(编号: 2015-109); 山西省科技成果转化引导专项资助项目(编号: 201604D131003); 山西省留学回国人员科技活动择优资助项目(编号: 2017); 白求恩·默克糖尿病研究基金资助项目(编号: G2017044); 山西省自然科学基金资助项目(编号: 201701D121150)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20181019.1726.008.html>

(2018-10-23)

($r=0.187, 0.198, 0.202$, and 0.159 , respectively, all $P<0.05$). Stepwise multiple regression analysis showed that FBG ($\beta=0.333, P=0.000$) and HOMA-IR ($\beta=-0.176, P=0.047$) were independent risk factors for serum asprosin level. **Conclusion:** The serum asprosin level in T2DM patients is significantly higher than that in NGT patients; it is positively correlated with FBG, FINS, HOMA-IR, and HbA1c, and negatively correlated with HDL-C. FBG and HOMA-IR are independent risk factors for serum asprosin level.

【Key words】asprosin; type 2 diabetes mellitus; obesity; insulin resistance

糖尿病是继恶性肿瘤、心脑血管疾病后又一严重威胁人类健康的疾病。2017 年,我国糖尿病患者人数已达 1.14 亿,仍居全球首位,其中 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者占绝大多数^[1]。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是 T2DM 的主要发病机制,大量的基础和临床研究表明 50% 以上 T2DM 患者存在 IR,而且 IR 在 T2DM 发生发展的各个环节都起着重要作用^[2]。IR 是联系肥胖与糖脂代谢紊乱的枢纽。肥胖导致 IR 的机制包括脂肪沉积的异常、炎症因子分泌的增多、脂肪组织激素分泌的异常及线粒体异常^[3-5]。肥胖与 IR 是机体同一生理状态下的内外 2 种表现,即在遗传与环境因素作用下,机体从整体外观上表现为肥胖,而内环境则表现为 IR。肥胖与 IR 伴随发生,在糖尿病的独立危险因素中肥胖占据重要地位^[6],两者互为因果,共同促进疾病发展。

Asprosin 是 2016 年由美国贝勒医学院 Chopra 团队发现的一种新的脂肪因子^[7],是白色脂肪细胞分泌的原纤维蛋白前体(profibrillin)C 末端的裂解片段,其靶器官为肝脏。研究表明,在禁食状态下,Asprosin 可通过激活肝 G 蛋白-环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)-cAMP 依赖性蛋白激酶(cAMP-dependent protein, PKA)信号通路促使肝葡萄糖的释放。单次注射 Asprosin 可导致血糖的立即升高,同时,无论是高脂诱导的肥胖小鼠,还是自发性肥胖小鼠,体内 Asprosin 水平均病理性增加。在腹腔注射 Asprosin 抗体后,可明显降低肥胖小鼠血清胰岛素水平,改善 IR。由此可知,Asprosin 与 IR 具有一定相关性,推测其可能参与了糖尿病的发生发展。目前关于 Asprosin 与糖尿病之间的相关研究极少,本研究拟探讨 Asprosin 在正常糖耐量及 2 型糖尿病患者血清中水平及其与胰岛素抵抗等相关代谢指标的关系,明确 Asprosin 与 2 型糖尿病之间的关系,为将来 2 型糖尿病的治疗提供新的理论

依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

根据 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准,选取本院 2016 年 4 月至 2017 年 6 月在我院就诊的初诊 2 型糖尿病患者 98 人,女性 35 人,男性 63 人纳入研究,年龄 18~68 岁。同时选取年龄、性别匹配的体检正常糖耐量(normal glucose tolerance, NGT)93 人作为对照组,其中女性 36 人,男性 57 人,共 191 人进行本研究。进一步根据中国超重/肥胖医学营养治疗专家共识(2016 年版),以体质指数(body mass index, BMI) $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ 为切点,将上述 2 组组内分别再分为非肥胖(non-obesity, NOB)和肥胖(obesity, OB)两亚组,即正常糖耐量-非肥胖组(NGT-NOB)、正常糖耐量-肥胖组(NGT-OB)、2 型糖尿病-非肥胖组(T2DM-NOB)和 2 型糖尿病-肥胖组(T2DM-OB)。所有受试者均接受口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)。

排除标准:年龄 <18 岁或 >68 岁;1 型糖尿病及其他特殊类型糖尿病;各种糖尿病急性、慢性并发症;其他内分泌代谢疾病,如库欣综合征、原发性甲状腺功能减退症等导致继发性肥胖;急慢性感染,肿瘤,血液系统疾病,风湿系统疾病,肝、肾、心、脑等严重器质性疾病;妊娠、哺乳、严重酗酒或服用避孕药及其他任何对糖、脂代谢造成影响的药物;近 1 个月接受任何外科手术患者;精神疾病既往史及家族史;不愿合作者。

本研究符合作者所在单位人体试验伦理委员会所制定的伦理学标准,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 研究方法

详细记录受试者的性别、年龄、既往史、个人史、用药史及家族史等一般临床资料。

人体测量指标的测定:由专人负责测定体质量(body weight)、身高(height)、腰围(waist circumference, WC)、臀围(hip circumference, HC)、腹围(abdomen circumference, AC)、大腿围(thigh circumference, Thigh)、上臂围(biceps circumference, BC)、血压包括收缩压(systolic blood pressure, SBP)和舒张压(diastolic blood pressure, DBP)。Height、WC、AC、HC、Thigh、BC 测 2 次取平均值,血压测 3 次后取平均值作为最终

血压值。计算 BMI=body weight(kg)/height(m)²;腰臀比(waist-hip ratio, WHR)=WC(cm)/ HC(cm)。

生化指标的测定:所有受试者,要求隔夜禁饮禁食至少 8 h,采血前一天禁高糖高脂饮食、禁酒,当日晨 7:00–8:00 空腹肘部采集 1 mL 静脉血于抗凝管中,待测糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c),另取静脉血 5 mL 分离血清,并分装于 1.5 mL EP 管冻存置–80 °C 冰箱贮存。化学发光法测定空腹胰岛素(fasting insulin, FINS),全自动生化仪测定空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、尿酸(uric acid, UA)。计算稳态模型胰岛素抵抗指数(insulin resistance of homeostasis model assessment, HOMA-IR)=(FINS×FBG)/22.5。

血清 Asprosin 的测定:采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)测定(Phoenix Pharmaceuticals 公司,美国)血清 Asprosin 浓度,并用 Bio-Rad iMark 酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光度,计算样品浓度。

1.3 统计学方法

采用软件 SPSS 20.0 对所有数据进行统计分析。计量数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)或 $M(Q_1, Q_3)$ 表示。数据服从正态分布采用两独立样本 t 检验或单因素方差分析进行组间比较;数据为非正态分布资料采用非参数检验进行组间比较。不同组间定性率或构成比的比较采用卡方检验。Asprosin 与其他指标的相关性采用直线相关分析(满足正态性的采用 Pearson 相关分析,不满足则采用 Spearman 秩相关分析),分析多个因素与 Asprosin 的关系采用多元线性回归分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般临床资料比较

2.1.1 NGT 组和 T2DM 组一般资料及生化指标比较 NGT 组与 T2DM 组相比,组间性别、年龄、WHR、Thigh、DBP、TC、TG、ALT、BUN、Scr、UA 差异无统计学意义($P>0.05$)。T2DM 组 BMI、WC、HC、AC、BC、SBP、HbA1c、FBG、FINS、HOMA-IR、LDL-C、Asprosin 水平明显高于 NGT 组, T2DM 组 HDL-C 明显低于 NGT 组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 NGT 与 T2DM 组一般资料及生化指标比较

参数	NGT	T2DM	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
性别 (M/F, n)	93 (57/36)	98 (63/35)	0.183	0.765
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	49.269 ± 9.595	47.974 ± 8.932	0.965	0.336
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	26.280 ± 2.957	28.826 ± 3.421	3.187	0.001
WC ($\bar{x} \pm s$, cm)	100.559 ± 10.965	103.714 ± 10.463	2.321	0.020
HC ($\bar{x} \pm s$, cm)	109.501 ± 11.295	113.198 ± 9.662	2.450	0.014
WHR ($\bar{x} \pm s$)	0.922 ± 0.054	0.916 ± 0.046	1.049	0.294
AC ($\bar{x} \pm s$, cm)	101.949 ± 10.689	105.370 ± 10.645	2.603	0.009
Thigh ($\bar{x} \pm s$, cm)	57.081 ± 6.989	57.340 ± 5.269	1.902	0.057
BC ($\bar{x} \pm s$, cm)	29.342 ± 2.317	32.365 ± 2.946	7.192	0.000
SBP ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	124.022 ± 15.866	137.408 ± 16.505	5.557	0.000
DBP ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	82.710 ± 11.211	82.755 ± 12.341	0.084	0.933
HbA1c ($\bar{x} \pm s$, %)	5.864 ± 0.522	8.850 ± 2.370	9.089	0.000
FBG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.081 ± 0.438	8.499 ± 2.066	11.306	0.000
FINS [$M(Q_1, Q_3)$, μ U/mL]	8.400 (6.900, 9.450)	20.900 (8.725, 26.175)	6.727	0.000
HOMA-IR ($\bar{x} \pm s$)	1.929 ± 0.490	6.939 ± 1.806	9.980	0.000
TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.457 ± 1.033	4.629 ± 1.003	0.991	0.322
TG [$M(Q_1, Q_3)$, mmol/L]	1.670 (1.025, 2.130)	1.840 (1.096, 3.125)	1.870	0.061
HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.228 ± 0.368	0.978 ± 0.257	-5.992	0.000
LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.440 ± 0.703	2.682 ± 0.714	3.280	0.001
ALT [$M(Q_1, Q_3)$, IU/L]	20.100 (15.300, 32.360)	20.900 (16.650, 44.150)	1.733	0.083
BUN ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.6344 ± 1.025	5.366 ± 7.235	-0.024	0.981
Scr [$M(Q_1, Q_3)$, μ mol/L]	74.700 (65.900, 85.160)	72.400 (61.200, 77.940)	1.035	0.301
UA [$M(Q_1, Q_3)$, μ mol/L]	332.400 (268.460, 385.650)	326.900 (250.200, 383.100)	-0.967	0.334
Asprosin ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	189.411 ± 32.635	352.579 ± 40.742	3.143	0.002

2.1.2 各亚组间比较 各亚组间年龄、性别差异无统计学意义。NGT-OB 组 BMI、WC、HC、AC、BC、FINS、HOMA-IR、TG、Scr、UA 明显高于 NGT-NOB 组 ($P<0.05$)，T2DM-OB 组 BMI、WC、HC、WHR、AC、Thigh、BC、FINS、HOMA-IR、TG、ALT、Scr、UA 明显高于 T2DM-NOB 组 ($P<0.05$)。与 NGT-NOB 组相比，T2DM-NOB 组 WC、BC、SBP、HbA1c、FBG、FINS、HOMA-IR、TG、Scr、Asprosin 明显上升，HDL-C 明显下降 ($P<0.05$)。与 NGT-OB 组相比，T2DM-OB 组 BMI、BC、SBP、HbA1c、FBG、FINS、HOMA-IR、TG、LDL-C、Asprosin 明显上升，HDL-C 明显下降 ($P<0.05$)。见表 2。

2.2 血清 Asprosin 水平与体测、糖脂代谢及胰岛素抵抗各指标的相关性

单因素相关分析显示，T2DM 患者血清 Asprosin 水平与 HDL-C ($r=-0.447$, $P=0.000$) 呈负相关，与 HbA1c ($r=0.159$, $P=0.049$)、FBG ($r=0.187$, $P=0.020$)、FINS ($r_s=0.198$, $P=0.013$)、HOMA-IR ($r=0.202$, $P=0.012$) 呈正相关，见表 3。

2.3 血清 Asprosin 与相关因素的多元逐步线性回归分析

进一步以血清 Asprosin 为因变量，HbA1c、FBG、FINS、HOMA-IR、HDL-C 为自变量进行多元逐步回归分析发现，

FBG ($\beta=0.333$, $P=0.000$)、HOMA-IR ($\beta=-0.176$, $P=0.047$) 为血清 Asprosin 的独立影响因素 (表 4)。

3 讨论

随着社会经济的迅速发展，慢性病的发病率逐年升高，糖尿病已成为继肿瘤、心脑血管疾病后严重威胁人类健康的世界性公共卫生问题。糖尿病及其并发症带来的致死率和致残率逐年增加，因此，糖尿病的相关研究已成为各大学科的研究热点。IR 是 T2DM 的主要发病机制，而肥胖与 IR 及 T2DM 的关系密切。肥胖与 T2DM 彼此促进，相互发展并形成恶性循环。

脂肪组织作为三大能量代谢物质之一，在能量代谢方面发挥重要作用。越来越多的研究证明，脂肪组织还是一个活跃的内分泌器官，可以分泌多种脂肪细胞因子^[8]，如瘦素、脂联素、趋化素等^[9]，参与

表 2 各亚组间一般资料及生化指标的比较

参数	NGT		T2DM	
	NGT-NOB	NGT-OB	T2DM-NOB	T2DM-OB
性别 (M/F, n)	43 (23/20)	50 (34/16)	44 (27/17)	54 (36/18)
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	49.721 $\pm$ 9.555	48.880 $\pm$ 9.709	49.545 $\pm$ 8.579	46.694 $\pm$ 9.087
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	24.600 $\pm$ 1.922	29.584 $\pm$ 1.236 ^a	25.409 $\pm$ 1.298	31.609 $\pm$ 1.574 ^{bc}
WC ($\bar{x} \pm s$, cm)	91.488 $\pm$ 8.39	108.360 $\pm$ 5.310 ^a	94.546 $\pm$ 8.245 ^a	111.185 $\pm$ 4.309 ^c
HC ($\bar{x} \pm s$, cm)	101.014 $\pm$ 8.370	116.800 $\pm$ 7.869 ^a	106.386 $\pm$ 9.650	118.748 $\pm$ 5.023 ^c
WHR ($\bar{x} \pm s$)	0.907 $\pm$ 0.059	0.935 $\pm$ 0.045	0.891 $\pm$ 0.055	0.937 $\pm$ 0.023 ^c
AC ($\bar{x} \pm s$, cm)	93.074 $\pm$ 8.217	109.581 $\pm$ 5.301 ^a	95.973 $\pm$ 8.269	113.027 $\pm$ 4.347 ^c
Thigh ($\bar{x} \pm s$, cm)	56.141 $\pm$ 9.182	57.890 $\pm$ 4.244	54.532 $\pm$ 5.159	59.628 $\pm$ 4.164 ^c
BC ($\bar{x} \pm s$, cm)	28.158 $\pm$ 1.501	30.360 $\pm$ 2.421 ^a	30.259 $\pm$ 2.505 ^a	34.081 $\pm$ 2.026 ^{bc}
SBP ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	121.744 $\pm$ 12.333	124.980 $\pm$ 18.271	135.068 $\pm$ 13.396 ^a	139.315 $\pm$ 18.567 ^b
DBP ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	81.419 $\pm$ 7.613	83.820 $\pm$ 13.549	84.659 $\pm$ 12.934	81.203 $\pm$ 11.727
HbA1c ($\bar{x} \pm s$, %)	5.890 $\pm$ 0.496	5.841 $\pm$ 0.548	8.614 $\pm$ 2.403 ^a	9.050 $\pm$ 2.345 ^b
FBG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.202 $\pm$ 0.476	4.976 $\pm$ 0.375	8.610 $\pm$ 2.234 ^a	8.809 $\pm$ 1.826 ^b
FINS [$M(Q_1, Q_3)$, μ U/mL]	7.300 (6.454, 8.324)	9.200 (8.220, 10.204) ^a	9.800 (7.279, 13.443) ^a	24.700 (21.859, 32.390) ^{bc}
HOMA-IR ($\bar{x} \pm s$)	1.711 $\pm$ 0.349	2.117 $\pm$ 0.518 ^a	4.554 $\pm$ 2.208 ^a	9.867 $\pm$ 4.848 ^{bc}
TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.308 $\pm$ 1.158	4.584 $\pm$ 0.904	4.537 $\pm$ 0.847	4.704 $\pm$ 1.117
TG [$M(Q_1, Q_3)$, mmol/L]	0.980 (0.811, 1.597)	1.860 (1.540, 2.351) ^a	1.900 (1.134, 2.798) ^a	2.316 (1.064, 3.225) ^{bc}
HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.336 $\pm$ 0.442	1.135 $\pm$ 0.259	0.987 $\pm$ 0.234 ^a	0.972 $\pm$ 0.273 ^b
LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.302 $\pm$ 0.517	2.559 $\pm$ 0.817	2.572 $\pm$ 0.885	2.764 $\pm$ 0.547 ^b
ALT [$M(Q_1, Q_3)$, IU/L]	17.900 (15.625, 29.691)	26.700 (13.914, 35.447)	19.600 (13.938, 30.086)	32.900 (18.803, 52.933) ^c
BUN ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.356 $\pm$ 1.001	4.874 $\pm$ 0.993	6.783 $\pm$ 1.258	4.4131 $\pm$ 1.215
Scr [$M(Q_1, Q_3)$, μ mol/L]	64.500 (54.274, 70.296)	81.100 (65.985, 86.768) ^a	73.100 (64.689, 82.661) ^a	77.000 (65.154, 80.807) ^c
UA [$M(Q_1, Q_3)$, μ mol/L]	307.00 (243.752, 352.397)	360.00 (317.934, 397.699) ^a	250.200 (204.296, 381.719)	331.900 (300.668, 392.233) ^c
Asprosin ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	198.833 $\pm$ 31.093	177.093 $\pm$ 23.116	341.721 $\pm$ 59.501 ^a	345.603 $\pm$ 62.109 ^b

注：a，与 NGT-NOB 组比较， $P<0.05$ ；b：与 NGT-OB 组比较， $P<0.05$ ；c：与 T2DM-NOB 组比较， $P<0.05$

表 3 T2DM 患者血清 Asprosin 与各指标间的相关性分析

指标	血清 Asprosin	
	r/r_s 值	P 值
年龄 (岁)	-0.082	0.312
BMI (kg/m ²)	-0.031	0.704
WC (cm)	0.047	0.565
HC (cm)	0.029	0.719
WHR	-0.059	0.465
AC (cm)	0.057	0.482
Thigh (cm)	0.139	0.084
BC (cm)	0.075	0.351
SBP (mmHg)	0.074	0.374
DBP (mmHg)	0.133	0.098
HbA1c (%)	0.159	0.049
FBG (mmol/L)	0.187	0.020
FINS (μU/mL)	0.198	0.013
HOMA-IR	0.202	0.012
TC (mmol/L)	0.075	0.353
TG (mmol/L)	0.055	0.501
HDL-C (mmol/L)	-0.447	0.000
LDL-C (mmol/L)	0.032	0.696
ALT (IU/L)	0.129	0.123
BUN (mmol/L)	0.136	0.103
Ser (μmol/L)	0.029	0.719
UA (μmol/L)	0.075	0.351

表 4 血清 Asprosin 与相关因素的多元逐步线性回归分析

变量	B	SE	β 值	t 值	P 值
常量	89.825	23.569		3.811	0.000
FBG (mmol/L)	3.468	0.954	0.333	3.634	0.000
HOMA-IR	-6.841	3.558	-0.176	-1.923	0.047

维持机体稳态及调节多种代谢^[10-13]。既往研究发现,当脂肪因子分泌增加或者减少时^[14-15],可造成 IR,证实了脂肪因子在肥胖及 T2DM 的发病机制及病程中起到不容小觑的作用。而 Asprosin 是 2016 年由美国贝勒医学院 Chopra 团队发现的一种以肝脏为靶器官的新的脂肪因子,其在禁食状态下,可通过激活肝 G 蛋白-cAMP-PKA 信号通路促使肝葡萄糖的释放^[7]。在 IR 状态下,Asprosin 可病理性增加,注射 Asprosin 抗体可改善 IR。由于 IR 是 T2DM 的主要发病机制,而肥胖也与 IR 关系密切,因此,关于 Asprosin 与 T2DM 及肥胖的相关性值得深入探讨。

Chopra 团队^[7]研究发现与非肥胖人群相比,肥胖人群 Asprosin 升高近 2 倍。此外,在高脂诱导的胰岛素抵抗大鼠及自发性肥胖小鼠中也发现 As-

prosin 水平明显升高。Zhang 等^[16]发现初诊 T2DM 患者 Asprosin 与 BMI、WC、WHR 呈正相关,但上述肥胖相关指标均不是 Asprosin 的独立危险因素。而本研究发现无论在正常糖耐量人群中,还是在糖尿病患者中,与非肥胖人群相比,肥胖人群的 Asprosin 表达水平无明显差异。此外,肥胖相关的指标 BMI、WC、WHR 等与 Asprosin 无明显相关性。这与 Chopra 团队^[7]及 Zhang 等^[16]研究稍有不同。最近 Andersson 等研究发现,在 T2DM 患者血清中的脂联素及趋化素浓度的改变并不依赖于肥胖^[17],可能与组织内脂肪因子的水平与释放到循环中的水平不等有关^[18]。由此推测,同为脂肪因子的 Asprosin,其浓度变化可能也并不仅仅与肥胖相关。

长期的高糖毒性作用可减少外周组织葡萄糖的摄取和利用,降低胰岛素敏感性,继而产生高糖介导的 IR,参与 T2DM 的发生发展^[19-20]。Asprosin 是一种可以促进葡萄糖生成的激素,Zhang 等^[16]的研究表明,与正常对照组相比,新诊断的 T2DM 患者血清 Asprosin 水平明显升高,同时 FBG 为 Asprosin 的独立危险因素。本研究与其研究结果一致,推测血糖导致的 Asprosin 升高可能与高糖引发的脂肪细胞 IR 有关。此外,胡芬和张运峰^[21]研究发现 Asprosin 在糖尿病患者胰岛素抵抗阴性组的表达量明显低于糖尿病患者胰岛素抵抗阳性组。本研究也发现 HOMA-IR 与 Asprosin 呈正相关,HOMA-IR 是 Asprosin 的影响因素之一,进一步证实 Asprosin 与 IR 有一定关系。

T2DM 患者多伴有不同程度的血脂异常,引起或加重 IR,对 T2DM 的发生发展起到重要的作用^[22-23]。本研究发现 T2DM 组 LDL-C 明显高于 NGT 组,HDL-C 低于 NGT 组,且血清 Asprosin 与 HDL-C 呈负相关,与 TG、LDL-C 无明显的相关性。由于肝脏为 Asprosin 的靶器官^[7],因此,推测 Asprosin 与血脂紊乱的发病机制相关,但关于 Asprosin 与血脂紊乱的具体机制尚不明晰,仍需进一步基础研究明确。

综上所述,本研究初步探讨了初诊 T2DM 患者血清 Asprosin 浓度及其与代谢指标的相关性,发现 Asprosin 可能与糖脂代谢紊乱、胰岛素抵抗、T2DM 的发生有密切关系,为临床 2 型糖尿病的治疗提供了新的理论依据。但其在 T2DM 的发展中是否也有重要作用,今后可以选取糖尿病前期及不同病程的 T2DM 患者为研究对象作进一步研究。

参 考 文 献

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. International Diabetes Federation, Brussels, Belgium. 2017; Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
- [2] Mlinar B, Marc J, Janež A, et al. Molecular mechanisms of insulin resistance and associated diseases[J]. Clin Chim Acta, 2007, 375(1-2): 20-35.
- [3] 潘长玉. Joslin 糖尿病学[M]. 14 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 407-437.
- [4] Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity[J]. Front Med, 2013, 7(1): 14-24.
- [5] 赵维纲, 朱惠娟. 肥胖致胰岛素抵抗和高血糖的机制、治疗及评测[J]. 中国医学科学院学报, 2010, 32(1): 7-12.
- [6] 李 强. 肥胖促进 2 型糖尿病发生的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2012, 29(3): 152-154.
- [7] Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, et al. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone[J]. Cell, 2016, 165(3): 566-579.
- [8] Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(6): 2548-2556.
- [9] Matsuzawa Y. Adipokines and metabolic syndrome[J]. Semin Vasc Med, 2005, 5(1): 34-39.
- [10] Ronti T, Lupatelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update[J]. Clin Endocrinol Oxf, 2006, 64(4): 355-365.
- [11] Boden G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2011, 18(2): 139-143.
- [12] Boden G. High- or low-carbohydrate diets: which is better for weight loss, insulin resistance, and fatty livers? [J]. Gastroenterology, 2009, 136(5): 1490-1492.
- [13] Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ[J]. Mol Cell Endocrinol, 2010, 316(2): 129-139.
- [14] Hamdy Q. Lifestyle modification and endothelial function in obese subjects[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2005, 3(2): 231-241.
- [15] Kocacs P, Geyer M, Berndt J, et al. Effects of genetic variation in the human retinol binding protein-4 gene(RBP4) on insulin resistance and fat depot-specific mRNA expression[J]. Diabetes, 2007, 56(12): 3095-3100.
- [16] Zhang L, Chen C, Zhou N, et al. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride[J]. Clin Chim Acta, 2017 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.cca.2017.10.034.
- [17] Andersson DP, Laurencikiene J, Acosta JR, et al. Circulating and adipose levels of adipokines associated with insulin sensitivity in nonobese subjects with type 2 diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(10): 3765-3771.
- [18] Kovács D, Lovász M, Pólska S, et al. Sebocytes differentially express and secrete adipokines[J]. Exp Dermatol, 2016, 25(3): 194-199.
- [19] Durruty P, García de los Ríos M. Glucotoxicity and lipotoxicity: factors in the pathogenesis and evolution of type 2 diabetes[J]. Rev Med Chil, 2001, 129(6): 671-679.
- [20] Yki-Järvinen H. Glucose toxicity—pros and cons. Useful adaptation and common cause of insulin resistance in diabetic patients[J]. Nord Med, 1996, 111(3): 80-83.
- [21] 胡 芬, 张运峰. Fc-Asprosin 融合蛋白表达及糖尿病患者血清 Asprosin 水平检测[J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(8): 3647-3651.
- [22] Hao M, Head WS, Gunawardana SC, et al. Direct effect of cholesterol on insulin secretion: a novel mechanism for pancreatic beta-cell dysfunction[J]. Diabetes, 2007, 56(9): 2328-2338.
- [23] Asalla S, Girada SB, Kuna RS, et al. Restoring mitochondrial function: a small molecule-mediated approach to enhance glucose stimulated insulin secretion in cholesterol accumulated pancreatic beta cells [J]. Sci Rep, 2016, 6: 27513.

(责任编辑: 唐秋姗)