

血浆内脏脂肪素与非酒精性脂肪性肝病患者 胰岛素抵抗的关系

蔡怀阳¹,李运泽¹,邹劲涛²,涂强³

(柳州市人民医院消化内科¹,核医学科²,体检部³,广西 柳州 545006)

摘要:目的 探讨血浆内脏脂肪素与非酒精性脂肪性肝病(NAFD)患者胰岛素抵抗的关系。方法 选取2013年7月~2014年12月于柳州市人民医院非酒精性脂肪性肝病患者110例,根据严重程度分为轻度NAFLD组(40例)、中度NAFLD组(40例)和重度NAFLD组(30例),另外选取同期体检正常者作为对照组(60例)。比较各组身高、体质量、臀围、腰围、甘油三酯、总胆固醇、血糖、肝功能、胰岛素水平、血浆内脏脂肪素水平及胰岛素抵抗(HOMA-IR)情况。结果 各组体质量、体质量指数、腰臀比、内脏脂肪素及HOMA-IR比较,差异有统计学意义($P<0.05$);轻度NAFLD组、中度NAFLD组、重度NAFLD组内脏脂肪素依次升高,差异有统计学意义($P<0.05$);轻度NAFLD组、中度NAFLD组、重度NAFLD组HOMA-IR比较,差异有统计学意义($P<0.05$);相关性分析显示,血浆内脏脂肪素水平与HOMA-IR呈正相关;轻度NAFLD组、中度NAFLD组、重度NAFLD组中,内脏脂肪素与HOMA-IR的相关性依次增强($r=0.253, 0.508, 0.650$)。结论 非酒精性脂肪性肝病患者血浆内脏脂肪素水平及HOMA-IR高于健康人群,其与胰岛素抵抗存在一定的关系。

关键词:非酒精性脂肪性肝病;内脏脂肪素;胰岛素抵抗

中图分类号:R575.5

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2021.09.034

文章编号:1006-1959(2021)09-0128-03

The Relationship Between Plasma Visceral Fat and Insulin Resistance in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease

CAI Huai-yang¹, LI Yun-ze¹, ZOU Jin-tao², TU Qiang³

(Department of Gastroenterology¹, Department of Nuclear Medicine², Department of Physical Examination³,

Liuzhou People's Hospital, Liuzhou 545006, Guangxi, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between plasma and insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Methods A total of 110 patients with non-alcoholic fatty liver disease in Liuzhou People's Hospital from July 2013 to December 2014 were selected. According to the severity, they were divided into mild NAFLD group (40 cases), moderate NAFLD group (40 cases) and severe NAFLD group (30 cases). In addition, people with normal physical examination during the same period were selected as the control group (60 cases). Compare the height, body weight, hip circumference, waist circumference, triglycerides, total cholesterol, blood sugar, liver function, insulin level, plasma visceral fat level and insulin resistance (HOMA-IR) in each group. Results There were statistically significant differences in body mass, body mass index, waist-to-hip ratio, visceral fat and HOMA-IR in each group ($P<0.05$); Visceral fats in the mild NAFLD group, moderate NAFLD group, and severe NAFLD group increased sequentially, the difference was statistically significant ($P<0.05$); Comparison of HOMA-IR between mild NAFLD group, moderate NAFLD group, and severe NAFLD group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); Correlation analysis showed that plasma visceral levels were positively correlated with HOMA-IR; in the mild NAFLD group, moderate NAFLD group, and severe NAFLD group, the correlation between visceral fat and HOMA-IR increased in turn ($r=0.253, 0.508, 0.650$). Conclusion The levels of plasma visceral fat and HOMA-IR in patients with non-alcoholic fatty liver disease are higher than those in healthy people, and there is a certain relationship between them and insulin resistance.

Key words: Non-alcoholic fatty liver disease; Visceral fat; Insulin resistance

内脏脂肪素(visfatin)是2005年Fukuhara等用差异PCR方法发现的一种新的由内脏脂肪组织表达的脂肪细胞因子,并将其命名为Visfatin,序列分析显示Visfatin即为前B细胞克隆增强因子(PBEF)。内脏脂肪素是一种由脂肪组织分泌的蛋白质细胞因子,其分子质量为 52×10^3 ,基因编码区由491个氨基酸组成。临床试验及动物实验均发现内脏脂肪素主要在内脏脂肪中高度表达,与皮下脂肪组织关系不大,故将其命名为内脏脂肪素。荧光免疫原位杂交法显示内脏脂肪素还主要在骨髓、肝脏、肌肉、淋巴组织及胎膜中表达。研究表明,内脏脂肪素与肥胖、2型糖尿病、动脉粥样硬化、缺血性脑血管病等均有密切关系^[1,2]。近年来研究发现,内脏脂

肪素具有类胰岛素样作用,还能促进脂肪的合成和聚集,可能与肥胖、胰岛素抵抗和脂代谢密切相关。已有的研究表明非酒精性脂肪性肝病与肥胖及代谢综合征有密切关系。近年研究发现胰岛素抵抗在非酒精性脂肪性肝病发病机制中起关键作用^[1,2]。目前尚未有关于血浆内脏脂肪素与非酒精性脂肪性肝病患者胰岛素抵抗的关系的研究报道。本研究旨在探讨血浆内脏脂肪素水平与非酒精性脂肪性肝病患者胰岛素抵抗的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 经柳州市人民医院伦理委员会批准,选取2013年7月~2014年12月于柳州市人民医院非酒精性脂肪性肝病患者110例,根据严重程度分为轻度NAFLD组(40例)、中度NAFLD组(40例)和重度NAFLD组(30例),另外选取同期体检正常者作为对照组(60例)。非酒精性脂肪性肝病的诊断

作者简介:蔡怀阳(1981.9-),男,安徽蒙城县人,硕士,副主任医师,主要从事慢性肝病的诊疗研究

通讯作者:李运泽(1962.8-),男,广西贺州人,硕士,主任医师,主要从事慢性肝病的诊疗研究

标准采用中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组制定的非酒精性脂肪性肝病诊断标准^[3]。

1.2 方法

1.2.1 生理指标的测定 所有受检者均空腹、免冠、脱鞋,仅穿单衣测量其身高、体质量、腰围、臀围。腰围:取腋中线肋弓下缘至髂前上棘连线的中点水平面周径;臀围:取两侧股骨粗隆水平面周径;体质量指数(BMI)=体质量(kg)/身高(m²)。腰臀比(WHR)=腰围/臀围。

1.2.2 生化指标的测定 抽取禁食 12 h 后的次日清晨空腹时肘静脉血,分离血清 2 ml,用酶联免疫法(日立 7170-S 全自动生化分析仪)测定甘油三酯、总胆固醇、血糖、肝功能等指标。分离血清 4 ml,采用 BL-9600 化学发光分析仪(天津贝尔公司)测定血清空腹胰岛素水平。稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=空腹血糖(FBG)×空腹胰岛素(FINS)/22.5。

1.2.3 血浆内脏脂肪素的标本采集及测定 采生化指标血样同时留取肘静脉血 2 ml,EDTA 抗凝,室温静置 30 min 后,离心机 3000 r/min 离心 15 min,分离血浆 0.5 ml,-80℃保存待检。试剂盒购自武汉博士公司,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血浆内脏脂肪素水平。按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 观察指标 比较对照组与 NAFLD 组的身高、体质量、臀围、腰围、甘油三酯、总胆固醇、血糖、肝功能、胰岛素水平、血浆内脏脂肪素水平及 HOMA-IR。并对 NAFLD 组患者血浆内脏脂肪素水平与 HOMA-IR 的相关性进行 Pearson 相关分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件包进行统计,计数资料以(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,各组之间比较均进行方差齐性检验,两组间显著性比较用 t 检验。相关性用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组临床及实验室指标比较 对照组与各 NAFLD 组的性别构成、年龄、身高、总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、白蛋白、胆固醇、甘油三酯比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);各组体质量、体质量指数、腰臀比、内脏脂肪素、HOMA-IR 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);内脏脂肪素在轻度 NAFLD 组、中度 NAFLD 组、重度 NAFLD 组中依次升高,轻度 NAFLD 组与中度 NAFLD 组、重度 NAFLD 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);HOMA-IR 在轻度 NAFLD 组、中度 NAFLD 组、重度 NAFLD 组中两两比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 各组临床及实验室指标比较($n, \bar{x} \pm s$)

项目	对照组($n=60$)	轻度 NAFLD 组($n=40$)	中度 NAFLD 组($n=40$)	重度 NAFLD 组($n=30$)
男/女	35/25	24/16	30/10	22/8
年龄(岁)	47.58±13.24	49.37±11.29	49.81±14.04	43.95±13.76
身高(cm)	165.71±5.54	165.83±6.62	167.67±5.71	167.18±6.52
体质量(kg)	62.34±8.56	72.64±12.28 ^a	80.38±8.45 ^{ab}	81.78±12.49 ^{ab}
BMI(kg/m ²)	23.35±2.91	26.34±3.16 ^a	28.50±2.44 ^{ab}	28.62±3.27 ^{ab}
WHR	0.84±0.05	0.89±0.07 ^a	0.92±0.60 ^a	0.91±0.05 ^a
HOMA-IR	1.06±0.59	1.78±0.73 ^a	2.49±0.82 ^{ab}	2.64±1.37 ^{ab}
甘油三酯(mmol/L)	1.68±1.37	2.22±1.36	3.32±2.15 ^{ab}	2.22±1.19
胆固醇(mmol/L)	4.95±0.85	5.27±0.94	5.37±1.37	5.16±0.94
内脏脂肪素(μ g/L)	17.33±3.22	41.51±20.05 ^a	57.71±23.20 ^{ab}	58.96±23.27 ^{ab}

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与轻度 NAFLD 组比较,^b $P < 0.05$

2.2 NAFLD 组患者血浆内脏脂肪素水平与 HOMA-IR 的相关性 Pearson 相关分析显示,内脏脂肪素与 HOMA-IR 呈正相关,在轻度 NAFLD 组、中度 NAFLD 组、重度 NAFLD 组,内脏脂肪素与 HOMA-IR 的相关性随脂肪肝的加重而增强,见表 2。

表 2 NAFLD 组患者血浆内脏脂肪素水平与 HOMA-IR 的相关性

组别	r	t	P
轻度 NAFLD 组	0.253	2.594	0.011
中度 NAFLD 组	0.508	5.804	0.000
重度 NAFLD 组	0.650	8.024	0.000

3 讨论

非酒精性脂肪性肝病是代谢综合征的一种,在临床上十分重要,它的特征是肝细胞变性以及脂肪沉积。该病是一种良性病变,然而也需要进行积极的治疗,否则可能演化成非酒精性脂肪性肝炎,甚至相关肝硬化和肝细胞癌变也有可能^[4,5]。最近的队列研究显示,年内连续肝活检发现进展为非酒精性脂肪性肝炎的风险高达 44%^[6]。随着肥胖的增加,肥胖相关性疾病,如代谢综合征和 2 型糖尿病脂肪肝等发病率也逐年上升,成年人非酒精性脂肪性肝病的患病率高达 25%^[7]。

胰岛素抵抗不仅是糖尿病的特征,同时也普遍

存在于人类多种疾病和病理状态中,如存在于发病率日益增加的代谢综合征中。迄今,人们对于代谢综合征的病因及病理生理机制尚不明确,比较趋向性的观点是由于某些原因导致腹内脂肪增多,形成腹型肥胖(中心性肥胖),因此它也被认为是核心环节,而胰岛素抵抗在代谢综合征中的地位被认为继发于中心性肥胖所产生的一种病理生理变化。胰岛素抵抗也被认为是糖尿病和心血管病发病的重要机制之一。胰岛素抵抗状态常与肥胖特别是腹部脂肪组织增加并存,两者可互为因果。

非酒精性脂肪性肝病的发生与内分泌系统关系密切,特别与代谢综合征的发生互为因果^[8]。已有的研究表明内脏 *Visfatin mRNA* 表达水平增加可使血清内脏脂肪素水平增高,从而降低血糖和胰岛素水平。内脏脂肪素不仅增加胰岛素的敏感性,而且具有类胰岛素作用,甚至诱导脂肪和肌肉组织中的葡萄糖摄取并抑制肝脏组织中葡萄糖生成,这表明内脏脂肪素可能在防止胰岛素抵抗的发生起重要作用。而当用口服葡萄糖耐量试验(OGTT)进行糖代谢筛查时,约70%的非酒精性脂肪性肝炎患者出现空腹血糖受损,葡萄糖耐量异常或2型糖尿病^[9]。研究发现,2型糖尿病患者空腹血浆内脏脂肪素水平明显升高,与胰岛素抵抗有一定的相关性,提示可能存在内在联系。近年大量研究表明,非酒精性脂肪性肝病与代谢综合征的各个组分密切伴随,甚至有学者将其作为代谢综合征的组分之一。有研究表明非酒精性脂肪性肝病患者存在明显胰岛素抵抗,腹型肥胖与非酒精性脂肪性肝病发生、发展关系密切。

有研究提示脂肪肝患者存在的慢性低度炎症反应,炎症反应程度与肥胖和以高胰岛素血症为主的胰岛素抵抗有密切关系^[10]。Day和James的“二次打击”学说,认为胰岛素抵抗是参与非酒精性脂肪性肝炎发病机制的核心环节。胰岛素抵抗可减弱和(或)破坏胰岛素调节脂肪代谢的作用,促进脂质溶解,提高循环中游离脂肪酸浓度,加快肝脏游离脂肪酸的摄取和肝细胞内甘油三酯的合成,减少甘油三酯从肝细胞内排出,促进非酒精性脂肪性肝炎的形成。研究发现胰岛素增敏剂使非酒精性脂肪性肝炎患者的生化指标及组织学特征获得改善,进一步证明了胰岛素抵抗在非酒精性脂肪性肝炎发病中的作用。另研究表明非酒精性脂肪肝大鼠肝组织存在胰岛素抵抗^[11]。本研究结果显示,相对于对照人群,非酒精性脂肪性肝病患者存在胰岛素抵抗,同时空腹血糖及空腹胰岛素水平也升高。血浆内脏脂肪素在非酒精性脂肪性肝病患者中表达增加,且随着脂肪肝的加重,血浆内脏脂肪素水平逐渐升高。本研究结果表明,非酒精性脂肪性肝病患者空腹血浆内脏脂肪素水平与胰岛素抵抗呈正相关,且随着脂肪肝程度

的加重,其相关性更强烈。这提示内脏脂肪素与胰岛素抵抗密切相关,且有可能参与糖脂代谢。根据已有的研究推测内脏脂肪素可能通过旁分泌途径作用于内脏脂肪组织,促进内脏脂肪堆积,加重胰岛素抵抗。在2型糖尿病患者中增多的内脏脂肪素既加重内脏脂肪的堆积,又能促进导致胰岛素抵抗的炎症因子如 *TNF- α* 、*IL-6* 和 *IL-1 β* 等的表达和分泌。因此,内脏脂肪素最终表现出加重胰岛素抵抗。推测在非酒精性脂肪性肝病患者中存在同样的作用机制。

综上所述,血浆内脏脂肪素水平与非酒精性脂肪性肝病的发生、发展有关;非酒精性脂肪性肝病与代谢综合征关系密切,胰岛素抵抗是代谢综合征的中心环节,内脏脂肪素与胰岛素抵抗呈正相关,但两者用于评价非酒精性脂肪性肝病的价值尚需进一步的研究。

参考文献:

- [1]Perla FM,Prelati M,Lavorato M,et al.The role of lipid and lipoprotein metabolism in non-alcoholic fatty liver disease[J].*Children(Basel)*,2017,4(6):E46.
- [2]Kitade H,Chen G,Ni Y,et al.Nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance:new insights and potential new treatments[J].*Nutrients*,2017,9(4):E387.
- [3]医学会肝脏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].*中华肝病杂志*,2010,18(3):163-166
- [4]Li YH,Zhu HJ.Study OU effect of oral Chinese medicine compared with polyene phosphatidylcholine group treatment for non-alcoholic fatty liver disease[J].*Practical Pharmacy and Clinical Remedies*,2014,17(8):1016-1018.
- [5]Hu YY.Advantages and prospects of traditional Chinese medicine in treating nonalcoholic fatty liver disease[J].*World Chinese Medicine*,2015,10(2):149.
- [6]McPherson S,Hardy T,Henderson E,et al.Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosis-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management[J].*J Hepatol*,2015,62(5):1148-1155.
- [7]NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC).Trends in adult body mass index in 200 countries from 1975 to 2014:a pooled analysis of 1698 population based measurement studies with 192 million participants[J].*Lancet*,2016,387(10026):1377-1396.
- [8]Dongiovanni P,Valenti L.A nutrigenomic approach to non-alcoholic fatty liver disease[J].*Int J Mol Sci*,2017,18(7):pii:E1534.
- [9]Petit JM,Vergès B.GLP-1 receptor agonists in NAFLD[J].*Diabetes Metab*,2017,43(Suppl1):S2S28-S2S33.
- [10]范小芬,邓银泉,吴国琳.非酒精性脂肪性肝病患者血清 *TNF- α* 、*IL-6* 水平与胰岛素抵抗相关性研究[J].*现代中西医结合杂志*,2015,24(33):3683-3684.
- [11]申甜,徐碧林,盛霞,等非酒精性脂肪肝大鼠肝组织 *FGF21mRNA* 表达与脂质沉积、胰岛素抵抗的关系[J].*山东医药*,2016,56(8):9-12.

收稿日期:2020-09-21;修回日期:2020-10-09

编辑/成森