

# 血清丝氨酸蛋白酶抑制剂与肥胖及 2 型糖尿病的相关性

李海英, 秦继宝, 安仲武, 王 波 (江苏省连云港市第一人民医院东方医院 222042)

**【摘要】 目的** 探讨 2 型糖尿病患者血清中脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂(vaspin)、瘦素、脂联素的变化及其与 2 型糖尿病和肥胖的关系。**方法** 对 80 例 2 型糖尿病患者, 69 例空腹糖耐量受损患者, 73 例健康对照者采集病史。进行体格检查并留取血清测定其血糖、vaspin、瘦素、脂联素水平。**结果** 2 型糖尿病组 vaspin、瘦素水平显著高于对照组和空腹糖耐量受损组( $P < 0.05$ ), 脂联素水平显著低于对照组和空腹糖耐量受损组( $P < 0.05$ )。空腹糖耐量受损组 vaspin、瘦素水平显著高于对照组( $P < 0.05$ ), 脂联素水平显著低于对照组( $P < 0.05$ )。两组中肥胖亚组的 vaspin、瘦素水平均显著高于非肥胖亚组( $P < 0.05$ ), 脂联素水平均显著低于非肥胖亚组( $P < 0.05$ )。2 型糖尿病组 vaspin 与瘦素水平呈显著正相关( $r$  分别 0.362,  $P < 0.05$ ), 与脂联素呈负相关( $r = -0.397$ ,  $P < 0.05$ )。**结论** Vaspin 水平与肥胖、2 型糖尿病密切相关, 在 2 型糖尿病的发生、发展中具有重要的作用。

**【关键词】** 2 型糖尿病; 丝氨酸蛋白酶抑制剂; 瘦素; 脂联素; 肥胖

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.15.006 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)15-1805-02

The relationship between serum serine protease inhibitor and obese type 2 diabetes LI Hai-ying, QIN Ji-bao, AN Zhong-wu, WANG Bo (East Hospital, The First People's Hospital of Lianyungang City, Jiangsu 222042, China)

**【Abstract】 Objective** To observe the change of serum serine protease inhibitor (vaspin), leptin and adiponectin in patients with type 2 diabetes, and the relationship of type 2 diabetes with obese. **Methods** 80 patients with type 2 diabetes, 69 cases of obese patients with impaired fasting glucose tolerance, and 73 healthy controls were collected. And the levels of vaspin, leptin and adiponectin were tested. **Results** The vaspin, leptin levels of type 2 diabetes group were significantly higher than those of the control group and fasting impaired glucose tolerance group ( $P < 0.05$ ), but the adiponectin level of type 2 diabetes group was significantly lower than that of the control group and impaired fasting glucose tolerance group ( $P < 0.05$ ). The vaspin, leptin levels of impaired fasting glucose tolerance group were significantly higher than those of the control one ( $P < 0.05$ ), and the adiponectin levels were significantly lower than those of the control one ( $P < 0.05$ ). The vaspin, leptin levels in two groups of obese subgroups were significantly higher than those of the non-obese subgroups ( $P < 0.05$ ), but the adiponectin levels were significantly lower than those of non-obese subgroups ( $P < 0.05$ ). The vaspin in type 2 diabetes group had a positive correlation to the leptin ( $r = 0.362$ ,  $P < 0.05$ ), but negative correlation to adiponectin ( $r = -0.397$ ,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Vaspin has a close relationship with the obese type 2 diabetes, which may partly contribute to the occurrence, development of obese type 2 diabetes.

**【Key words】** type 2 diabetes; serine protease inhibitor; leptin; adiponectin; obese

肥胖是 2 型糖尿病的重要危险因素, 与胰岛素抵抗、高胰岛素血症密切相关。有关资料显示脂肪细胞分泌的多种因子均参与了 2 型糖尿病的发生、发展过程<sup>[1]</sup>。本文通过对 2 型糖尿病患者血清中脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂(vaspin)、瘦素、脂联素水平变化的分析, 旨在探讨 vaspin、瘦素、脂联素与肥胖及 2 型糖尿病关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

**1.1.1 研究对象** 本院 2009 年 1 月至 2010 年 2 月门诊及住院患者共 149 例, 其中 2 型糖尿病患者 80 例, 男 48 例, 女 32 例, 平均年龄( $43.8 \pm 5.2$ )岁。根据体质量指数(BMI)分为肥胖亚组( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ )45 例, 非肥胖亚组( $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ )35 例, 2 型糖尿病的诊断符合 1999 年 WHO 标准。空腹糖耐量受损组 69 例, 男 42 例, 女 27 例, 平均年龄( $43.1 \pm 6.0$ )岁。根据 BMI 分为肥胖亚组( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ )39 例, 非肥胖亚组( $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ )30 例。健康对照组 73 例, 男 44 例, 女 29 例, 平均年龄( $43.9 \pm 5.5$ )岁, 排除糖尿病、肝、肾、心血管系统疾病, 家族中均无肿瘤或遗传病史, 心、肝、肺、肾功能检查均正常。

### 1.2 方法

**1.2.1 标本收集** 受试者均清晨空腹静脉采血 5 mL,  $37^\circ\text{C}$  放置 30 min,  $3\,000 \text{ r/min}$  离心 15 min 分离血清,  $-20^\circ\text{C}$  保存, 备用。

**1.2.2 试剂** 采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定 vaspin、瘦素、脂联素。vaspin 试剂由美国 R&D 公司提供, 瘦素试剂由美国 DSL 公司提供, 脂联素试剂由美国 IND 公司提供。试剂盒各项检测指标均符合要求, 按说明书专人操作。

**1.2.3 仪器** 为北京普朗新技术有限公司生 NDM-9602G 酶标分析仪。

**1.2.4 临床指标测定** 测量受试者的身高、体质量, 计算  $BMI = \text{体质量}(\text{kg}) / \text{身高}(\text{m})^2$ 。

**1.4 统计学方法** 应用 SPSS16.0 软件处理, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用  $t$  检验, vaspin 与其他指标之间的关系采用直线相关分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 各组间 vaspin、瘦素、脂联素结果分析** 2 型糖尿病组 vaspin、瘦素水平高于健康对照组和空腹糖耐量受损组( $P <$

0.05),脂联素水平低于健康对照组和空腹糖耐量受损组( $P<0.05$ )。空腹糖耐量受损组 vaspin、瘦素水平高于健康对照组( $P<0.05$ ),脂联素水平低于健康对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

2.2 vaspin、瘦素、脂联素与肥胖的结果分析 2 型糖尿病组及空腹糖耐量受损组中肥胖亚组的 vaspin、瘦素水平均高于非

肥胖亚组( $P<0.05$ ),脂联素水平均低于非肥胖亚组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

2.3 2 型糖尿病组 vaspin 与瘦素、脂联素、血糖的相关性分析 相关分析显示在 2 型糖尿病组 vaspin 水平与瘦素呈正相关( $r$  值为 0.362,  $P<0.05$ ),与脂联素呈负相关( $r=-0.397$ ,  $P<0.05$ )。

表 1 各组 vaspin、瘦素、脂联素检测结果( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别           | <i>n</i> | vaspin(ng/mL)            | 瘦素(ng/mL)                | 脂联素(ng/mL)              |
|--------------|----------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|
| 2 型糖尿病组      | 80       | 28.56±5.09 <sup>ab</sup> | 15.33±5.96 <sup>ab</sup> | 6.76±3.45 <sup>ab</sup> |
| 2 型糖尿病组肥胖亚组  | 45       | 34.21±4.21 <sup>c</sup>  | 17.34±5.47 <sup>c</sup>  | 5.63±3.21 <sup>c</sup>  |
| 2 型糖尿病组非肥胖亚组 | 35       | 19.63±3.42               | 13.76±4.65               | 9.87±4.33               |
| 空腹糖耐量受损组     | 69       | 20.49±4.64 <sup>a</sup>  | 9.41±4.68 <sup>a</sup>   | 9.98±4.85 <sup>a</sup>  |
| 空腹糖耐量受损肥胖亚组  | 39       | 27.41±4.17 <sup>d</sup>  | 10.43±3.76 <sup>d</sup>  | 6.45±3.56 <sup>d</sup>  |
| 空腹糖耐量受损非肥胖亚组 | 30       | 12.99±3.95               | 8.12±3.56                | 10.43±4.76              |
| 健康对照组        | 73       | 5.82±1.13                | 5.21±3.87                | 17.13±5.67              |

注:与健康对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与空腹糖耐量受损组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ,与 2 型糖尿病组非肥胖亚组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ ;与空腹糖耐量受损非肥胖亚组比较,<sup>d</sup> $P<0.05$ 。

3 讨 论

肥胖是 2 型糖尿病的独立危险因素。脂肪组织不仅是机体储存能量的器官,更是体内最大的内分泌器官<sup>[2]</sup>。脂肪组织分泌的激素如脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子-α、脂联素、瘦素等可作用于胰岛素敏感器官,对糖脂代谢及胰岛素抵抗(IR)产生影响。在肥胖型糖尿病中,当过多的脂肪积聚达到饱和时,多余的脂肪会影响其他非脂肪组织产生脂解,进而产生大量的游离脂肪酸(FFA)。FFA 对这些器官具有毒性作用,促进 IR,最终导致代谢综合征的发生<sup>[3]</sup>。

vaspin 是日本学者 Hida 等<sup>[4]</sup>对 2 型糖尿病大鼠内脏脂肪组织基因,分别进行上下调节和差异筛选,分离到的一种新的脂肪细胞因子,经分析,该因子属于丝氨酸蛋白酶抑制剂 serpin 家族,故而将其命名为内脏脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂。人体内脏脂肪组织中的 vaspin 与体质量指数、体脂含量呈显著正相关,与肥胖及 IR 密切相关<sup>[5]</sup>。Youn 等<sup>[6]</sup>研究也表明 vaspin 与肥胖关系密切,vaspin 可能代表了一种与肥胖、胰岛素敏感性减退相关的新的生物标记物。然而肥胖对 vaspin 表达的潜在诱导机制,以及 vaspin 对肥胖的调节及对脂肪细胞代谢影响等分子机制尚不明确。研究显示,胰岛素治疗可显著降低患者血清 vaspin 水平<sup>[7]</sup>。Gulcelik 等<sup>[8]</sup>研究显示 2 型糖尿病患者循环 vaspin 水平升高,且胰岛素增敏剂能降低 vaspin 水平。

瘦素是由肥胖基因(ob 基因)编码,脂肪组织所分泌的肽类激素,ob 基因位于人染色体 7q32 上,由 3 个外显子和 2 个内含子组成。瘦素与糖尿病的关系非常密切,它可以直接与胰岛 β 细胞的受体结合,对胰岛素分泌具有双向调节作用,即存在一种“脂肪-胰岛素轴”,瘦素在脂肪组织和胰岛素之间起负反馈的信号传导作用。有人通过研究说明无论是在生理或病理情况下,瘦素都有促进胰岛素功能的作用<sup>[9]</sup>。在张诺和郝莹<sup>[10]</sup>的研究中,糖尿病患者血清瘦素水平明显高于健康对照组,说明糖尿病患者均伴有不同程度的高瘦素血症。本文的研究表明,在 2 型糖尿病和空腹糖耐量受损者血清中 vaspin 和瘦素水平较健康对照组显著升高( $P<0.05$ ),分析原因可能与

血糖升高或 IR 有关。vaspin 水平与瘦素呈正相关( $r=0.362$ ,  $P<0.05$ ),其机制尚需进一步研究。在 2 型糖尿病和空腹糖耐量受损患者中,肥胖亚组的 vaspin 和瘦素水平较非肥胖亚组升高( $P<0.05$ ),说明肥胖也是 vaspin 和瘦素升高的主要因素之一。2 型糖尿病组血清中 vaspin 和瘦素水平较空腹糖耐量受损者升高( $P<0.05$ ),表明 vaspin 和瘦素升高程度与血糖升高水平相关,其关系另行讨论。

脂联素是 1995 年在小鼠体内发现的,它是脂肪细胞特异分泌的细胞因子,有增强胰岛素敏感性的效应。脂联素是至今发现的惟一与肥胖呈负相关的脂肪细胞因子,肥胖患者减重后血浆中脂联素水平回升,IR 改善<sup>[11]</sup>。脂联素主要通过增加胰岛素促进骨骼及胰岛素受体酪氨酸磷酸化改善全身 IR;还可通过激活 5'-腺苷酸活化蛋白激酶直接刺激肝和骨骼肌的葡萄糖利用及脂肪酸氧化,增加胰岛素敏感性。大量研究发现,肥胖和 2 型糖尿病患者的脂联素水平降低<sup>[12]</sup>。本文的研究同样表明,2 型糖尿病和空腹糖耐量受损患者血清中,脂联素水平较健康对照组显著降低( $P<0.05$ )。在 2 型糖尿病和空腹糖耐量受损患者中,肥胖亚组的脂联素水平较非肥胖亚组降低( $P<0.05$ )。本文数据表明 vaspin 与脂联素呈负相关( $r=-0.397$ ,  $P<0.05$ ),其机制有待进一步研究。

总之,深入研究 vaspin、瘦素和脂联素水平在 2 型糖尿病患者血清中的动态变化,可为肥胖型 2 型糖尿病的治疗提供临床指导。

参考文献

[1] 陈名道. 脂肪细胞产物与肥胖和代谢综合征[J]. 中华内分泌代谢杂志,2003,19(3):161-163.  
[2] Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, et al. Adipose tissue: the new endocrine organ a review article[J]. Dig Dis Sci, 2009,54(6):1847-1856.  
[3] Slawik M, Vidal-Puig AJ. Lipotoxicity, overnutrition and energy metabolism in aging [J]. Ageing Res Rev, 2006,5 (2):144-164.  
[4] Hida K, Wada J, Eguchi J, et al. Visceral(下转第 1809 页)

续表 4 不同年龄组各项指标的异常情况[n(%)]

| 指标           | 20~29 岁 | 30~39 岁 | 40~49 岁  | 50~60 岁  | ≥60 岁    | $\chi^2$ | P     |
|--------------|---------|---------|----------|----------|----------|----------|-------|
| 红细胞压积(%)     | 7(30.4) | 7(12.1) | 23(19.0) | 33(16.8) | 20(19.6) | 4.233    | 0.375 |
| 红细胞沉降率(mm/h) | 1(4.3)  | 1(1.7)  | 7(5.8)   | 32(16.3) | 21(20.6) | 21.411   | 0.000 |

3 讨 论

**3.1** 分析结果显示,人群中的血液流变学指标异常率为 67.8%,其中 50 岁以上人群的异常率最高,其次到 30~47 岁年龄段,可见全血黏度的异常正逐渐年轻化,同时也危害到中年人甚至年青人的健康。男性大多数指标的异常率都比女性明显高,有的甚至为女性异常率的 3 倍多,可能多与男性不良饮食习惯、饮酒吸烟率高、社会压力大等多种因素有关<sup>[2]</sup>。为了早期预防高黏血症,提倡科学的饮食和健康的生活方式非常重要。

**3.2** 本研究结果经统计学分析,血液流变学各指标都存在性别差异( $P<0.05$ ),包括血浆黏度也存在性别差异,女性的血浆黏度略高于男性,这与现在的参考范围、现有文献认为全血浆黏度外男女各组间的血液流变学各指标差异显著<sup>[3]</sup>的结论有所不同,应进一步进行研究。在全血黏度和压积中,30~39 岁组分别与 50~59 岁组、≥60 岁组比较差异有统计学意义;≥60 岁组与 20~29 岁组、30~39 岁组、40~49 岁组比较,其红细胞沉降率方程 K 值、红细胞沉降率、红细胞变形指数这些指标差异有统计学意义,这表明小于 30 岁组、30~49 岁组、50 岁以上组这三个年龄段的血液流变学指标存在一定的差异,所以分别统计不同性别、不同年龄组的数据,建立本地区的参考值,更能确切反映血液流变学指标的变化。由此可见建立阳江地区的血液流变学参考值,能提高异常指标的检出率,更能正确反映阳江地区人员的健康情况。但是,血液流变学主要参数的正常值是根据地区、人群、性别、年龄等因素来确定的统计学量值,不是固定的物理量。由于人的个体差异、地区差异、各实验

室检测仪器的差异等原因,各地区正常值应按男女年龄等合理分组<sup>[4-5]</sup>。根据国内临床血液流变学发展的现状来看,我国血液流变学的发展面临诸多问题,如仪器的标准化、方法的规范化等,要做到真正的合理分组还存在一定的难度,需要进一步的调查研究<sup>[6-7]</sup>。

参考文献

[1] 张美芳,王燕.血液流变学在疾病诊断预防中的应用价值[J].检验医学与临床,2009,6(21):1870-1871,1883.

[2] 王忠华,冠心病患者的血流变学结果分析[J].中国血液流变学杂志,2007,17(2):245-246.

[3] 罗乐宣,罗国辉,杨冀衡,等.深圳市 2 502 名健康人血液流变学正常参考值的调查研究[J].中国血液流变学杂志,2004,14(2):243-246.

[4] 胡金麟,殷宗建,丛玉隆,等.全血粘度测量的质量控制[J].中华医学检验杂志,1998,21(5):300-301.

[5] 胡金麟.再论全血粘度测量的质量控制[J].中华医学检验杂志,1999,22(3):190-192.

[6] 彭丽晨,张明义.南京市健康人群血液流变学参考值调查分析[J].中国血液流变学杂志,2007,17(2):306-307.

[7] 张红,赵花,马琳,等.血液流变学的质量控制探讨[J].中国误诊学杂志,2007,14(2):306-307.

(收稿日期:2011-04-19)

(上接第 1806 页)

adipose tissue-derived serine rotease inhibitor; a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(30):10610-10615.

[5] Klöting N, Berndt J, Kralish S, et al. Vaspin gene expression in human adipose tissue: association with abesity and type 2 diabetes [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 339(1):430-436.

[6] Youn BS, Klöting N, Kratzsch J, et al. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2008, 57(2):372-377.

[7] Seeger J, Ziegelmeier M, Bachmann A, et al. Serum levels of the adipokine vaspin in to relation metabolic and renal parameters[J]. Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(2):247-251.

[8] Gulcelik NE, Karakaya J, Gedik A, et al. Serum vaspin levels in type 2diabetic women in relation to microvascu-

lar complications[J]. Eur J Endocrinol, 2009, 160(1):65-70.

[9] 李文琪,薛丽香.瘦素及瘦素抗体在糖尿病发病中的作用[J].中国糖尿病杂志,2007,15(1):63.

[10] 张诺,郝莹.2 型糖尿病和肥胖患者瘦素与胰岛素敏感性的关系[J].中国误诊学杂志,2008,8(13):35-36.

[11] Tschritter O, Fritsche A, Thamer C, et al. Plasma adiponectin concentrations predict insulin sensitivity of both glucose and lipid metabolism [J]. Diabetes, 2003, 52(2):239-243.

[12] Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyporinsulinemis [J]. Clin Endocrinol Metob, 2001, 86(6):1930-1935.

(收稿日期:2011-06-21)