

本文引文格式:孙祯,李希圣,苏淇琛,等.血清抵抗素水平与2型糖尿病大血管病变的相关性[J].右江民族医学院学报,2020,42(4):442-445.

【论著与临床报道】

血清抵抗素水平与2型糖尿病大血管病变的相关性

孙祯¹,李希圣²,苏淇琛³,董学峰¹,吴棋阳⁴

1. 泉州医学高等专科学校,福建 泉州 362000;
2. 福建医科大学附属第二医院内分泌科,福建 泉州 362000;
3. 福建医科大学附属第二医院超声医学科,福建 泉州 362000;
4. 福建医科大学附属第二医院检验科,福建 泉州 362000)

摘要:目的 探讨血清抵抗素(Resistin)水平与2型糖尿病患者大血管病变的相关性。方法 选择55例正常对照者、50例单纯2型糖尿病患者、52例2型糖尿病合并大血管病变患者,测量其基本情况,即血压、体重、身高、腰围、臀围,计算体重指数、腰臀比。测定血脂、空腹血糖、空腹血胰岛素,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),测定血清Resistin水平并对血清Resistin水平与2型糖尿病大血管病变的相关性进行分析。结果 ①2型糖尿病组与2型糖尿病合并大血管病变组Resistin、HOMA-IR均高于正常对照组($P < 0.05$);②2型糖尿病合并大血管病变组Resistin、HOMA-IR高于2型糖尿病组($P < 0.05$)。结论 血清Resistin水平与2型糖尿病大血管病变的发生有关。

关键词:抵抗素;糖尿病,2型;高血压;动脉粥样硬化

中图分类号:R587.1 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2020)04-0442-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2020.04.009

Correlation between serum resistin levels and macroangiopathy in patients with type 2 diabetes

Sun Zhen¹, Li Xisheng², Su Qichen³, Dong Xuefeng¹, Wu Qiyang⁴

1. Quanzhou Medical College, Quanzhou 362000, Fujian, China;
2. Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, Fujian, China;
3. Department of Ultrasound Medicine, The Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, Fujian, China;
4. Department of Clinical Laboratory, The Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, Fujian, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between serum resistin levels and macroangiopathy in patients with type 2 diabetes. **Methods** Fifty-five normal controls, 50 patients with type 2 diabetes alone and 52 patients with type 2 diabetes combined with macroangiopathy were selected. Their basic information, namely blood pressure, weight, height, waist circumference and hip circumference were measured, and their body mass index and waist-hip ratio were calculated. Their blood lipids, fasting blood glucose, fasting blood insulin were also measured. After the insulin resistance index (HOMA-IR) was calculated and the serum resistin level was measured, the correlation between the serum resistin level and macroangiopathy in patients with type 2 diabetes was analyzed. **Results** ① The resistin and HOMA-IR in the type 2 diabetes group and the type 2 diabetes combined with macroangiopathy group were higher than those of the normal control group ($P < 0.05$). ② Resistin and HOMA-IR in the type 2 diabetes combined with macroangiopathy group were significantly higher than those in the type 2 diabetes group ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum resistin levels are associated with the development of macroangiopathy in patients with type 2 diabetes.

Key words: resistin; diabetes, type 2; hypertension; atherosclerosis

基金项目:泉州医学高等专科学校校级科研课题(XJ1421A)

第一作者简介:孙祯(1982-),女,硕士,讲师,主治医师,研究方向:内分泌与代谢病学,E-mail:89324004@qq.com;

通讯作者简介:董学峰(1964-),男,硕士,副教授,主治医师,研究方向:呼吸系统与代谢病学,E-mail:707683823@qq.com

抵抗素(Resistin)是 Steppan CM 等^[1]发现的一种脂肪细胞激素,与胰岛素抵抗、2型糖尿病的发病密切相关,亦被认为会导致血管病变^[2]。而2型糖尿病随着病情的进展,可发生高血压、冠心病、脑卒中、下肢动脉粥样硬化等大血管病变。Resistin在2型糖尿病大血管病变的发生和发展过程中,究竟扮演何种角色?本研究拟通过检测泉州地区人群血清 Resistin 水平、胰岛素水平、胰岛素抵抗指数等指标,观察 Resistin 与2型糖尿病大血管病变的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

(1)对照组:2014年10月—2017年10月于福建医科大学附属第二医院体检中心体检的健康者55例,男30例,女25例;年龄28~65岁,平均(45.33±7.10)岁。(2)单纯2型糖尿病组:2014年10月—2017年10月于福建医科大学附属第二医院门诊就诊,符合世界卫生组织公布的糖尿病诊断标准,即符合以下3条中的1条:①糖尿病症状加任意时间血浆葡萄糖 ≥ 11.1 mmol/L,②空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG) ≥ 7.0 mmol/L,③口服葡萄糖耐量试验(OGTT)2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L。符合2型糖尿病分型标准,并明确排除大血管病变患者50例,男29例,女21例;年龄32~72岁,平均(45.54±8.67)岁。(3)2型糖尿病合并大血管病变组:2014年10月—2017年10月于福建医科大学附属第二医院内分泌科住院,符合糖尿病诊断及分型标准,符合糖尿病合并大血管病变的判定标准者52例,男30例,女22例;年龄36~75岁,平均(47.60±6.27)岁。糖尿病合并大血管病变的判定标准:①高血压:非同日3次测量,收缩压 ≥ 18.62 kPa和(或)舒张压 ≥ 11.97 kPa;②脑血管病:包括脑缺血、脑出血,通过询问病史或脑CT、脑MRI证实;③冠心病:有典型心绞痛症状并排除主动脉瓣病变,或有明确的心肌梗死病史,或经冠脉造影(狭窄 $\geq 70\%$)证实;④下肢动脉粥样硬化:经彩色多普

勒超声检查证实动脉内膜增厚或有粥样斑块;⑤颈动脉内膜中层厚度 ≥ 1.0 mm,动脉内膜增厚、斑块、狭窄。三组间年龄、性别比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 检测方法

受试者脱鞋、免冠,由专人测量其身高(H)、体重(W)、腰围(WC)、臀围(HC)、血压(BP)。体重精确到0.1 kg,身高、腰围、臀围精确到0.1 cm。计算体重指数(BMI)、腰臀比(WHR)。测量血压采用水银血压计。脑CT、脑MRI、心电图、冠脉造影、血管彩超结果均由相关科室专人审阅。

1.2.2 采集标本

所有受试对象均隔夜禁食禁饮8~10 h,次晨抽取静脉血,分离血清,1份血清由专人直接在BECKMAN生化分析仪上测定FPG、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)、载脂蛋白A(ApoA)、载脂蛋白B(ApoB),另1份血清样本测空腹胰岛素(FINS)、Resistin。FINS采用放射免疫法测定,Resistin采用酶联免疫吸附法测定。胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=FPG×FINS/22.5。

1.3 统计学方法

采用SPSS 23.0软件包进行统计学处理。服从正态分布的数据以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD-*t*检验,相关性分析采用多重线性回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组基本情况对比

与对照组比较,单纯2型糖尿病组与2型糖尿病合并大血管病变组的BMI、WC、HC、WHR均明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与单纯2型糖尿病组比较,2型糖尿病合并大血管病变组的BMI、WC、HC、WHR无明显变化($P > 0.05$)。见表1。

表1 3组基本情况比较

组别	<i>n</i>	年龄/岁	BMI/(kg·m ²)	WC/cm	HC/cm	WHR
对照组	55	45.33±7.10	21.58±1.63	76.52±3.88	87.83±4.15	0.87±0.02
单纯2型糖尿病组	50	45.54±8.67	26.81±1.10 ^a	89.32±3.40 ^a	95.87±3.54 ^a	0.93±0.01 ^a
2型糖尿病并大血管病变组	52	47.60±6.27	27.00±0.85 ^a	89.95±2.30 ^a	96.06±3.06 ^a	0.94±0.02 ^a
<i>F</i>		1.506	326.728	287.732	90.423	205.146
<i>P</i>		0.225	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示;②与对照组比较,a: $P < 0.05$ 。

2.2 3组血脂情况对比

与对照组比较,单纯2型糖尿病组与2型糖尿病合并大血管病变组的TG、TC、LDL-c均明显升高($P < 0.05$),HDL-c明显下降($P < 0.05$),ApoA与ApoB无明显变化($P > 0.05$);与

单纯2型糖尿病组比较,2型糖尿病合并大血管病变组的TG、TC、HDL-c、LDL-c、ApoA、ApoB无明显变化($P > 0.05$)。见表2。

表 2 3 组血脂检测结果

组别	<i>n</i>	TG/ (mmol·L ⁻¹)	TC/ (mmol·L ⁻¹)	HDL-c/ (mmol·L ⁻¹)	LDL-c/ (mmol·L ⁻¹)	ApoA/ (g·L ⁻¹)	ApoB/ (g·L ⁻¹)
对照组	55	1.29±0.43	5.08±0.58	1.56±0.21	3.29±0.28	1.52±0.13	0.93±0.10
单纯 2 型糖尿病组	50	1.96±0.34 ^a	5.42±0.41 ^a	1.45±0.09 ^a	3.52±0.38 ^a	1.55±0.12	0.95±0.09
2 型糖尿病合并大血管病变组	52	2.07±0.59 ^a	5.49±0.47 ^a	1.41±0.15 ^a	3.55±0.45 ^a	1.58±0.14	0.97±0.10
<i>F</i>		43.315	10.444	11.931	7.800	3.061	2.619
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.050	0.076

注:①表内计量资料数据以($\bar{x}\pm s$)表示;②与对照组比较,a: $P < 0.05$ 。

2.3 3 组 FPG、FINS、Resistin、HOMA-IR 情况对比与对照组比较,单纯 2 型糖尿病组与 2 型糖尿病合并大血管病变组的 FPG、Resistin、FINS、HOMA-IR 均明显升高($P < 0.05$);与单纯 2 型糖尿病组比较,2

型糖尿病合并大血管病变组的 Resistin 明显升高($P < 0.05$),FPG、FINS、HOMA-IR 无明显变化($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 3 组 FPG、FINS、Resistin、HOMA-IR 结果

组别	<i>n</i>	FPG/(mmol·L ⁻¹)	Resistin/(ng·ml ⁻¹)	FINS/(mIU·L ⁻¹)	HOMA-IR
对照组	55	4.17±0.32	2.25±0.47	5.32±0.70	0.98±0.13
单纯 2 型糖尿病组	50	8.89±1.15 ^a	3.33±0.73 ^a	8.99±1.43 ^a	3.57±0.75 ^a
2 型糖尿病合并大血管病变组	52	9.17±1.51 ^a	4.42±0.67 ^{ab}	9.27±1.35 ^a	3.80±1.01 ^a
<i>F</i>		349.987	158.211	182.091	249.488
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:①表内计量资料数据以($\bar{x}\pm s$)表示;②与对照组比较,a: $P < 0.05$;与单纯 2 型糖尿病组相比,b: $P < 0.05$ 。

2.4 Resistin 与各种影响因素的多元逐步回归分析 为了进一步了解 Resistin 与 BMI、胰岛素抵抗、空腹胰岛素水平、空腹血糖水平等因素的相关性,以 Resistin(Y)为因变量,FPG(X1)、BMI(X2)、Homa-IR(X3)、TG(X4)、TC(X5)、ApoA(X6)、ApoB(X7)、FINS(X8)为自变量,按照入选变量的显著性水准为 0.05,剔除变量的显著性水准为 0.10,采用进入方法进行多重线性回归分析,得出回归方程: $Y = -1.294 + 0.273X_1$,表明:血清 Resistin 水平与 FPG 呈显著正相关。见表 4。

表 4 多重线性回归分析结果

自变量	<i>B</i>	<i>P</i>
常量	-1.294	0.416
BMI	0.075	0.106
TG	-0.043	0.787
TC	0.105	0.456
HDL-c	-0.423	0.303
LDL-c	0.121	0.470
ApoA	0.039	0.939
ApoB	0.292	0.667
FPG	0.273	0.021
FINS	0.089	0.476
HOMA-IR	-0.213	0.503

3 讨论

2 型糖尿病患者往往合并代谢综合征中的一种或多种临床表现,如高血压、高血脂、肥胖症等。伴随血压、血脂、血糖水平的升高,糖尿病并发症发生的风险、速度及危害将显著增加^[3]。Resistin 是一种炎症因子,属于富含半胱氨酸的血清 Resistin 样分子家族,是由脂肪细胞分泌的多肽类激素。Resistin 高水平表达会引起血脂和血糖的代谢异常,从而形成胰岛素抵抗,最终发展成 2 型糖尿病。国内外多项研究均证实,2 型糖尿病患者血清 Resistin 水平明显升高,Resistin 在 2 型糖尿病发生发展的病理过程中起到关键作用^[4-6]。本研究中,2 型糖尿病组和 2 型糖尿病合并大血管病变组的血脂全套指标(除 HDL-c 外,HDL-c 值是下降)、FPG、FINS、Resistin、HOMA-IR 均明显高于对照组,结果与之相符,提示随着 2 型糖尿病的发生发展,血脂水平(除 HDL-c 外,HDL-c 值是下降)、胰岛素抵抗水平、血清 Resistin 水平将升高。随着糖尿病的病程发展,大约在糖尿病史 10~15 年时出现大血管病变,主要病理改变为大中动脉粥样硬化。糖尿病患者动脉粥样硬化非常普遍,例如:冠状动脉粥样硬化的发生率是正常人的 2~4 倍^[7],可以发生病变的大血管主要包括肾动脉、冠状动脉、脑动脉、主动脉、外周动脉如下肢动脉和颈动脉等,可引起肾动脉硬化、冠心病、脑卒中、外周动脉硬化等。糖尿病是心、脑、血管疾患的

独立危险因素。2型糖尿病患者为何会发生大血管病变,目前认为可能与胰岛素抵抗、Resistin的高表达有关。有学者对2型糖尿病大血管并发症的影响因素进行了分析,认为BMI、血脂等因素与2型糖尿病大血管并发症相关^[8]。而胰岛素作为一种促细胞增殖因子,会促进动脉壁的平滑肌细胞增殖以及脂质沉积,增加胰岛素样生长因子的释放,从而形成胰岛素抵抗,促进动脉粥样硬化的发生和发展。Resistin可作用于血管内皮细胞,导致内皮细胞分泌内皮素(ET)等,扰乱其细胞功能;亦可通过激活某种信号途径促进血管平滑肌细胞增殖,提示Resistin也可能参与了血管病变。因此,胰岛素抵抗、Resistin高水平表达可能是糖尿病大血管病变发生的危险因素。对此,国内外不少学者也进行了多项研究。朱彦萍^[9]研究认为,Resistin可能是肥胖和急性脑梗死合并2型糖尿病联系所在。王立坤等^[10]研究认为,血清Resistin水平是2型糖尿病患者颈动脉斑块形成的独立危险因素。陈建平等^[11]研究提示,发生下肢血管病变的2型糖尿病患者,血清Resistin升高,Resistin是糖尿病下肢血管病变的独立危险因素。Marouga A等^[12]研究表明,Resistin是高血糖、冠状动脉硬化发展中的重要联系分子。李伟芳等^[13]研究认为,Resistin是老年2型糖尿病患者发生心血管并发症的独立危险因素,可以为病人心血管病的危险分层提供依据。李玉等^[14]的研究提示,血清Resistin水平与2型糖尿病并高血压患者的血压水平成显著正相关。这些研究均表明Resistin在2型糖尿病大血管病变的发生发展过程中,起了至关重要的作用。本研究把发生了心、脑、外周动脉病变的患者综合起来成为2型糖尿病合并大血管病变组,该组患者的胰岛素抵抗情况与血清Resistin的水平均高于未发生大血管病变的单纯糖尿病患者,与以上学者的研究结果一致,Resistin水平的升高可能提示了大血管病变的发生及发展。Resistin导致2型糖尿病大血管病变的机制可能与胰岛素抵抗的严重程度有关,也可能与其导致的血管内皮功能紊乱有关。总之,并发症已经是严重影响2型糖尿病患者生存质量的重要因素^[15]。因此,继续研究Resistin与2型糖尿病大血管病变的相关性,可以为2型糖尿病大血管并发症的预防和治疗、提高患者生存质量提供新的理论依据。

参考文献:

[1] Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes [J]. *Nature*, 2001, 409(6818): 307-312.

- [2] Calabro P, Samudio I, Willerson JT, et al. Resistin promotes smooth muscle cell proliferation through activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and phosphatidylinositol 3-kinase pathways[J]. *Circulation*, 2004, 110(21):3335-3340.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4): 292-344.
- [4] Ying Wen, Peng Lu, Ling Da, et al. Association between resistin gene -420 C/G polymorphism and the risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis [J]. *Acta Diabetol*, 2013, 50(2):267-272.
- [5] 李彩虹. 维汉两民族抵抗素基因+299G/A多态性与代谢综合征相关性研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学, 2015.
- [6] 段雨函, 李宗清. 2型糖尿病患者血清抵抗素水平与血糖及炎症因子的相关性研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2016, 23(9):1045-1048.
- [7] Fujihara K, Matsubayashi Y, Yamamoto M, et al. Impact of body mass index and metabolic phenotypes on coronary artery disease according to glucose tolerance status[J]. *Diabetes & Metabolism*, 2017, 43(6):543-546.
- [8] 万仁辉, 鲁瑾. 2型糖尿病大血管并发症的影响因素[J]. *第二军医大学学报*, 2020, 41(1):75-80.
- [9] 朱彦萍. 急性脑梗死合并2型糖尿病患者血清抵抗素及其相关因素分析[J]. *实用医技杂志*, 2016, 23(12):1278-1280.
- [10] 王立坤, 武雪亮, 杨占清, 等. 2型糖尿病患者血清抵抗素和瘦素及脂联素水平与颈动脉斑块的相关性研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(4):297-300.
- [11] 陈建平, 浦江, 杨曙梅, 等. 2型糖尿病下肢血管病变患者血清Vaspin、RET水平变化及意义[J]. *山东医药*, 2018, 58(30):48-50.
- [12] Marouga A, Dalamaga M, Kastania AN, et al. Circulating resistin is a significant predictor of mortality independently from cardiovascular comorbidities in elderly, non-diabetic subjects with chronic kidney disease[J]. *Biomarkers*, 2016, 21(1):73-79.
- [13] 李伟芳, 王鹏, 李华, 等. 抵抗素水平和老年2型糖尿病患者心血管病变的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(19):4798-4800.
- [14] 李玉, 段敬柱, 王崇全, 等. 血清抵抗素水平对2型糖尿病合并高血压患者血压的影响[J]. *心血管康复医学杂志*, 2015, 24(5):471-475.
- [15] 蒋明辉, 张桥, 主汝霞, 等. 南宁城乡2型糖尿病患者生存质量及其影响因素分析[J]. *右江民族医学院学报*, 2018, 40(4):359-362.

收稿日期:2020-03-02;修回日期:2020-03-26