



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.09.006

http://www.lenkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.09.006

· 论著 ·

血清总脂联素水平在正常体重到超重/肥胖、正常糖耐量到血糖调节受损及 2 型糖尿病疾病谱发展中的变化及其预测价值

李娜 李悦 黄新梅 吴跃跃 李晓雅 朱建萍 陶勇军 张小英 刘军

【摘要】 **目的** 探讨血清总脂联素(tAPN)水平在正常体重到超重/肥胖(Ow/Ob)、正常糖耐量(NGT)到血糖调节受损(IGR)及 2 型糖尿病(T2DM)疾病谱发展中的变化及其对 Ow/Ob、IGR/T2DM 的预测价值。**方法** 纳入 Ow/Ob 合并初发 IGR/T2DM 患者 60 例及同期糖耐量正常的健康志愿者 110 例,根据 BMI、空腹血糖(FPG)及餐后 2 小时血糖(2h PG)水平将所有受试者分成为 4 组:正常体重正常糖耐量组(NW-NGT 组,60 例)、超重/肥胖合并正常糖耐量组(Ow/Ob-NGT 组,50 例)、超重/肥胖合并血糖调节受损组(Ow/Ob-IGR 组,20 例)和超重/肥胖合并 T2DM 组(Ow/Ob-T2DM 组,40 例)。比较各组受试者的一般资料[包括性别、年龄、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、BMI]和实验室检查结果[ALT、FPG、2h PG、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血清肌酐(Scr)、空腹胰岛素(FINS)、tAPN、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛 β 细胞功能指数(HOMA-β)]。采用 Spearman 相关分析探讨血清 tAPN 与代谢参数的相关性。采用 logistic 回归分析确定血糖异常的危险因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线,并计算曲线下面积,评估 tAPN 对 Ow/Ob 和 IGR/T2DM 的诊断价值及最佳切点值。**结果** 随着 BMI 和血糖升高,NW-NGT 组、Ow/Ob-NGT 组、Ow/Ob-IGR 组及 Ow/Ob-T2DM 组受试者的 SBP、DBP、ALT、UA、TC、TG、FINS、HOMA-IR 逐渐增加,而 HDL-C、HOMA-β、tAPN 逐渐降低($P < 0.05$)。Spearman 相关分析结果显示,血清 tAPN 水平与 BMI、ALT、TG、FPG、2h PG、FINS、HOMA-IR 均呈负相关,而与 HDL-C 呈正相关($P < 0.05$)。校正年龄、性别、BMI 及 FINS 混杂因素后,logistic 回归分析结果显示,tAPN 是血糖异常的独立保护因素($OR = 0.733, P < 0.01$)。ROC 曲线分析结果提示,tAPN 诊断 Ow/Ob、IGR/T2DM 的最佳切点值分别为 4.24 μg/ml 及 3.13 μg/ml。**结论** 血清 tAPN 与代谢相关危险因素呈明显负相关,可以预测 Ow/Ob 和 IGR/T2DM 的发生。

【关键词】 总脂联素; 超重/肥胖; 2 型糖尿病

Changes of serum total adiponectin levels on the spectrum from normal weight to overweight/obesity and from normal glucose tolerance to impaired glucose regulation to type 2 diabetes mellitus and its predictive values

Li Na*, Li Yue, Huang Xinmei, Wu Yueyue, Li Xiaoya, Zhu Jianping, Tao Yongjun, Zhang Xiaoying, Liu Jun. * Department of General Practice, Wujing Community Health Service Center Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200241, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the changes in serum total adiponectin(tAPN) levels on the spectrum from the normal weight(NW) to overweight/obesity(Ow/Ob), from normal glucose tolerance(NGT) to impaired glucose regulation(IGR) and type 2 diabetes(T2DM), and the predictive values of tAPN for Ow/Ob and IGR/T2DM. **Methods** A total of 60 patients with Ow/Ob complicated with initial IGR/T2DM and 110 healthy volunteers with NGT were included. All subjects were divided into 4 groups according to their BMI, fasting plasma glucose(FPG) and 2 hour plasma glucose(2h PG) after meals: Normal weight and normal glucose tolerance group(NW-NGT group, 60 cases), overweight/obesity

基金项目:上海市科技创新行动计划自然科学基金资助项目(19ZR1440200);上海市医学重点专科建设计划(ZK2019B15);闵行区卫生和计划生育委员会科研课题(2017MW20);上海市第五人民医院院级重点项目(2018WYZD04)

作者单位:200241 上海,上海中医药大学附属吴泾社区卫生服务中心全科(李娜、朱建萍、陶勇军、张小英);复旦大学附属上海市第五人民医院内分泌科(李悦、黄新梅、吴跃跃、李晓雅、刘军)

通讯作者:刘军, E-mail:liujun@5thospital.com

combined with normal glucose tolerance group (Ow/Ob-NGT group, 50 cases), overweight/obese with impaired glucose regulation group, 20 cases), overweight/obese with T2DM group (Ow/Ob-T2DM group, 40 cases). The general data [including gender, age, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), BMI] and laboratory test results [ALT, FPG, 2h PG, triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), serum creatinine (Scr), fasting insulin (FINS), tAPN, homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), homeostasis model assessment of β cell function (HOMA- β)] of each group were compared. Spearman correlation analysis was used to explore the correlation between serum tAPN and metabolic parameters. Logistic regression analysis was used to determine the risk factors for abnormal blood glucose. Draw the receiver operating characteristic (ROC) curve and calculate the area under the curve to evaluate the diagnostic values and the best cut-off point values of tAPN for Ow/Ob and IGR/T2DM. **Results** With the increase of BMI and blood glucose, the levels of SBP, DBP, ALT, UA, TC, TG, FINS and HOMA-IR were gradually increased from Nw-NGT to Ow/Ob-NGT, Ow/Ob-IGR, and Ow/Ob-T2DM groups, while HDL-C, HOMA- β , and tAPN were gradually decreased ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that tAPN levels were negatively correlated with BMI, ALT, TG, FPG, 2h PG, FINS, and HOMA-IR, while positively correlated with HDL-C ($P < 0.05$). Adjusted for confounding factors including age, gender, BMI, and FINS, logistic regression analysis showed that tAPN was an independent protective factor for abnormal blood glucose ($OR = 0.733, P < 0.01$). Based on ROC curve analysis, the best cut-off values of tAPN in the diagnosis of Ow/Ob and IGR/T2DM were $4.24 \mu\text{g/ml}$ and $3.13 \mu\text{g/ml}$, respectively. **Conclusion** Serum tAPN is significantly negatively correlated with metabolic risk factors, which can predict the occurrence of Ow/Ob and IGR/T2DM.

[**Key words**] Total adiponectin; Overweight/obesity; Type 2 diabetes mellitus

随着全球肥胖症和 2 型糖尿病 (T2DM) 的流行, 营养过剩的脂肪毒性作用越来越受关注。明确调节代谢稳态的新型信号分子和途径, 有利于探究防治肥胖症和其病理生理结果的药理学靶标。瘦素、脂联素 (APN) 等脂肪因子在能量代谢稳态中的保护作用是目前的研究热点^[1]。APN 是由脂肪细胞分泌的脂肪细胞因子, 为一种 30 kDa 的特异性蛋白, APN 在体内以三聚体、六聚体和高分子量多聚体等结构形式存在, 高分子量脂联素 (HMW-APN) 为其主要活性形式, 总脂联素 (tAPN) 为各种结构形式 APN 的总称^[2]。尽管相关研究表明, 肥胖、胰岛素抵抗、T2DM 啮齿动物和人类的血清 APN 显著降低, 但 APN 水平的实际变化在血糖调节异常 (IGR) 到 T2DM 的动态发展过程中尚未得到很好的描述。因此, 本研究探讨血清 tAPN 在正常体重 (NW) 到超重/肥胖 (Ow/Ob)、正常糖耐量 (NGT) 到 IGR 及 T2DM 疾病谱发展中的变化及其对 Ow/Ob 和 IGR/T2DM 的预测价值。

对象与方法

1. 对象: 纳入 2018 年 11 月 ~ 2019 年 11 月于复旦大学附属上海市第五人民医院内分泌科门诊和上海中医药大学附属吴泾社区卫生服务中心门诊就诊的 Ow/Ob 合并初发 IGR/T2DM 患者共 60 例, 其中男 26 例, 女 34 例, 年龄 38 ~ 84 岁, 平均年龄 (63 ± 10) 岁。所有患者均符合 2003 年中国成人超重和肥胖症预防控制指南超重/肥胖诊断标准及 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准。纳入同期于复旦大学附属上海市第五人民医院体检中心进行健康体检的糖耐量正常的健康志愿者

110 例, 其中男 67 例, 女 43 例, 年龄 35 ~ 76 岁, 平均年龄 (52 ± 9) 岁。根据 BMI、空腹血糖 (FPG) 及餐后 2 小时血糖 (2h PG) 水平将所有受试者分成为 4 组: 正常体重正常糖耐量组 ($BMI < 24 \text{ kg/m}^2$, $FPG < 6.1 \text{ mmol/L}$ 和 $2h \text{ PG} < 7.8 \text{ mmol/L}$, NW-NGT 组, 60 例)、超重/肥胖合并正常糖耐量组 ($BMI \geq 24.0 \text{ kg/m}^2$ 或 $\geq 28.0 \text{ kg/m}^2$, $FPG < 6.1 \text{ mmol/L}$ 和 $2h \text{ PG} < 7.8 \text{ mmol/L}$, Ow/Ob-NGT 组, 50 例)、超重/肥胖合并血糖调节受损组 ($BMI \geq 24.0 \text{ kg/m}^2$ 或 $\geq 28.0 \text{ kg/m}^2$, $6.1 \text{ mmol/L} \leq FPG < 7.0 \text{ mmol/L}$ 和 (或) $7.8 \text{ mmol/L} \leq 2h \text{ PG} < 11.1 \text{ mmol/L}$, Ow/Ob-IGR 组, 20 例) 和超重/肥胖合并 2 型糖尿病组 ($BMI \geq 24.0 \text{ kg/m}^2$ 或 $\geq 28.0 \text{ kg/m}^2$, $FPG \geq 7.0 \text{ mmol/L}$ 和 $2h \text{ PG} \geq 11.1 \text{ mmol/L}$, Ow/Ob-T2DM 组, 40 例)。均排除贫血、肿瘤、近期感染、手术、严重肝肾疾病、甲状腺功能亢进症、既往有降糖药物服用史及特殊药物服用史等病例。本研究设计符合赫尔辛基宣言, 经上海市第五人民医院伦理委员会审核批准, 所有受试者均知情同意。

2. 方法

(1) 一般资料收集: 收集所有受试者一般资料, 包括既往史、用药史, 测量收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、身高和体重, 计算 BMI。

(2) 实验室检查: 所有受试者禁食 12 h 后, 于次日清晨 8 时行口服 75 g 无水葡萄糖耐量试验 (OGTT), 测定 FPG 和 2h PG。采用 Roche Cobas 8000 全自动生化分析仪测定 ALT、FPG、2h PG、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和血清肌酐 (Scr); 采用罗氏 E602

全自动电化学发光仪测定空腹胰岛素 (FINS) 水平。同时吸取部分血清冰冻于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱,采用酶联免疫吸附测定试验 (ELISA) 统一测定血清 tAPN 水平。采用稳态模型评估胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR), $\text{HOMA-IR} = \text{FPG}(\text{mmol/L}) \times \text{FINS}(\text{mIU/L}) / 22.5$; 胰岛 β 细胞功能指数 ($\text{HOMA-}\beta$) = $20 \times \text{FINS}(\text{mIU/L}) / [\text{FPG}(\text{mmol/L}) - 3.5]$ 。

3. 统计学处理:应用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 Bonferroni 法。非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间比较采用非参数 Kruskal-Wallis 检验。计数资料以例数和百分比表示。采用 Spearman 相关分析探讨血清 tAPN 与代谢参数的相关性。采用 logistic 回归分析确定血糖异常的危险因素。绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线,并计算曲线下面积,评估 tAPN 对 Ow/Ob 和 IGR/T2DM 的诊断价值及最佳切点值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.4 组受试者一般资料和实验室检查结果比较:与 NW-NGT 组比较, Ow/Ob-IGR 和 Ow/Ob-T2DM 组受试者的年龄、BMI、SBP、DBP、ALT、UA、TG、FPG、2h PG、HOMA-IR 明显升高,而 HDL-C、HOMA- β 、tAPN 明显降低 ($P < 0.01$); Ow/Ob-NGT 组受试者仅 BMI、UA、TG 明显高于 NW-NGT 组 ($P < 0.05$),其余指标间比较

差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。与 Ow/Ob-NGT 组比较, Ow/Ob-IGR 组和 Ow/Ob-T2DM 组受试者的年龄、TG、FPG、2h PG、HOMA-IR 明显升高, Scr、HOMA- β 明显降低 ($P < 0.05$); Ow/Ob-T2DM 组受试者的 ALT、TC、FINS 明显高于 Ow/Ob-NGT 组, tAPN 显著低于 Ow/Ob-NGT 组 ($P < 0.01$),而在 Ow/Ob-IGR 组和 Ow/Ob-NGT 组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。Ow/Ob-T2DM 组受试者 FPG、2h PG、HOMA-IR 显著高于 Ow/Ob-IGR 组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2. 血清 tAPN 与代谢参数的相关分析: Spearman 相关分析结果显示,血清 tAPN 水平与 BMI ($r = -0.344$)、ALT ($r = -0.260$)、TG ($r = -0.188$)、FPG ($r = -0.358$)、2h PG ($r = -0.324$)、FINS ($r = -0.393$)、HOMA-IR ($r = -0.450$) 均呈负相关,与 HDL-C ($r = 0.294$) 呈正相关 ($P < 0.05$),而与年龄、SBP、DBP、Scr、eGFR、UA、TC、LDL-C、HOMA- β 均无明显相关性 ($P > 0.05$)。

3. 血清 tAPN 对 Ow/Ob 发生的预测价值:血清 tAPN 水平预测 Ow/Ob 发生的 ROC 曲线下面积为 0.682 (敏感度为 64.1%,特异度为 64.0%),最佳切点值为 4.08 $\mu\text{g/ml}$ ($P < 0.001$),见图 1。

4. 血清 tAPN 预测血糖异常的 logistic 回归分析和 ROC 曲线分析:将 IGR 和 T2DM 患者统一定义为血糖异常,以血糖异常与否为因变量,校正年龄、性别、BMI 及 FINS 混杂因素, logistic 回归分析结果显示, tAPN 是血糖异常的独立保护因素 ($OR = 0.726, P < 0.01$),见表 2。使用 FPG、FINS、HOMA-IR 及 tAPN 等指标来预

表 1 4 组受试者一般临床资料和实验室检查结果比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m^2)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)
NW-NGT 组	60	37/23	51 \pm 9	21.93 (20.70, 23.18)	119 (112, 127)	75 (69, 79)
Ow/Ob-NGT 组	50	30/20	52 \pm 9	25.81 (24.79, 27.35) ^a	125 (114, 142)	78 (73, 84)
Ow/Ob-IGR 组	20	8/12	63 \pm 11 ^{ab}	26.17 (24.51, 27.65) ^a	130 (120, 150) ^a	80 (77, 90) ^a
Ow/Ob-T2DM 组	40	18/22	63 \pm 10 ^{ab}	25.96 (24.94, 29.26) ^a	130 (123, 133) ^a	80 (78, 86) ^a
组别	例数	ALT (U/L)	Scr ($\mu\text{mol/L}$)	eGFR [$\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$]	UA ($\mu\text{mol/L}, \bar{x} \pm s$)	TC (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
NW-NGT 组	60	16.0 (13.0, 22.0)	75 (63, 83)	101.22 (86.61, 117.31)	291.18 \pm 57.01	4.45 \pm 0.70
Ow/Ob-NGT 组	50	20.0 (13.0, 27.3)	79 (67, 88)	92.16 (84.51, 110.18)	320.78 \pm 64.98 ^a	4.42 \pm 0.69
Ow/Ob-IGR 组	20	26.5 (18.3, 34.0) ^a	63 (52, 81) ^b	94.04 (77.41, 111.92)	364.22 \pm 93.54 ^{ab}	4.80 \pm 0.92
Ow/Ob-T2DM 组	40	29.0 (21.0, 43.0) ^{ab}	70 (57, 78) ^b	95.63 (82.54, 100.74)	366.59 \pm 82.08 ^{ab}	4.92 \pm 0.92 ^{ab}
组别	例数	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	FPG (mmol/L)	2h PG (mmol/L)
NW-NGT 组	60	1.06 (0.84, 1.33)	1.49 (1.36, 1.70)	2.79 \pm 0.70	4.94 (4.64, 5.32)	6.55 (6.13, 7.00)
Ow/Ob-NGT 组	50	1.35 (0.97, 1.72) ^a	1.46 (1.08, 1.82)	3.07 \pm 0.68	5.11 (4.91, 5.33)	6.70 (6.10, 7.00)
Ow/Ob-IGR 组	20	1.90 (1.22, 2.65) ^{ab}	1.14 (1.08, 1.36) ^a	2.82 \pm 0.69	6.34 (5.72, 6.58) ^{ab}	8.82 (8.34, 9.73) ^{ab}
Ow/Ob-T2DM 组	40	1.76 (1.23, 2.32) ^{ab}	1.21 (0.95, 1.42) ^a	3.09 \pm 0.88	7.37 (6.75, 8.09) ^{abc}	12.76 (10.90, 14.21) ^{abc}
组别	例数	FINS (mIU/ml)	HOMA-IR	HOMA- β	tAPN ($\mu\text{g/ml}$)	
NW-NGT 组	60	9.00 (7.00, 11.00)	1.88 (1.40, 2.27)	119.06 (90.86, 151.37)	4.99 (3.10, 7.74)	
Ow/Ob-NGT 组	50	9.00 (7.00, 12.00)	2.00 (1.54, 2.65)	109.01 (89.42, 141.53)	4.17 (2.25, 6.27)	
Ow/Ob-IGR 组	20	10.59 (7.84, 16.21)	3.11 (2.02, 4.39) ^{ab}	71.99 (63.35, 116.46) ^{ab}	2.41 (1.55, 4.92) ^a	
Ow/Ob-T2DM 组	40	13.06 (10.24, 17.99) ^{ab}	4.34 (3.00, 6.18) ^{abc}	76.91 (46.75, 115.67) ^{ab}	2.14 (1.45, 3.92) ^{ab}	

注:与 NW-NGT 组比较, ^a $P < 0.05$;与 Ow/Ob-NGT 组比较, ^b $P < 0.05$;与 Ow/Ob-IGR 组比较, ^c $P < 0.05$

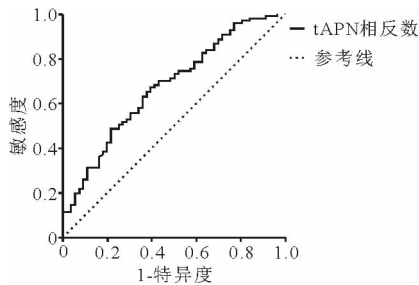


图1 血清 tAPN 对 Ow/Ob 发生预测价值的 ROC 曲线

测血糖异常的发生,ROC 曲线下面积分别为 0.979(敏感度 92.7%,特异度 95.6%)、0.722(敏感度 61.8%,特异度 78.4%)、0.873(敏感度 78.2%,特异度 87.6%)及 0.708(敏感度 64.3%,特异度 72.2%),最佳切点值分别为 5.69 mmol/L、11.07 mIU/ml、2.70 及 3.13 $\mu\text{g/ml}$ ($P < 0.001$),见图 2。

表2 血糖异常危险因素的 logistic 回归分析

因素	B 值	S. E.	OR 值	95% CI	P 值
常数	-12.899	3.002	0	-	<0.001
年龄	0.098	0.025	1.103	1.051 ~ 1.158	<0.001
性别	-0.866	0.530	0.421	0.149 ~ 1.189	0.102
BMI	0.276	0.102	1.318	1.078 ~ 1.611	0.007
FINS	0.018	0.008	1.018	1.001 ~ 1.035	0.035
tAPN	-0.311	0.118	0.733	0.581 ~ 0.924	0.009

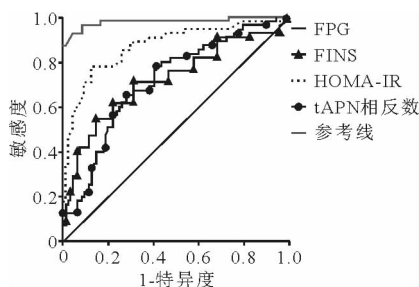


图2 预测血糖异常的 ROC 曲线分析

讨论

既往研究表明,APN 水平降低在人类 T2DM、肥胖症和心血管疾病的发展中起重要作用。本研究结果发现,血清 tAPN 水平与 BMI、ALT、TG、FPG、2h PG、FINS、HOMA-IR 呈负相关,与 HDL-C 呈正相关。NGT 人群从 NW 进展到 Ow/Ob 时,tAPN 水平已开始下降,而 Ow/Ob 人群从 NGT 进展到 T2DM 时,tAPN 水平进一步显著下降。当 tAPN 水平降低至 4.08 $\mu\text{g/ml}$ 可预测 Ow/Ob 的发生,而进一步降至 3.13 $\mu\text{g/ml}$ 时,可预测血糖异常的发生,反映了 tAPN 水平从单纯 Ow/Ob 发展到合并 IGR/T2DM 时的动态变化。

既往研究表明,吸烟、年龄、肥胖、高血糖、高

血脂和高血压是心血管代谢性疾病的独立危险因素^[3]。本研究结果表明,血清 tAPN 水平与一系列心血管代谢性疾病相关的危险因素呈负相关,tAPN 水平降低对 Ow/Ob、NGT/T2DM 具有预测价值,说明血清 tAPN 与 Ow/Ob 和 T2DM 的发生风险呈明显负相关性。低水平 tAPN 和 HMW-APN 可独立于性别和体重预示非酒精性脂肪肝的发展,且在女性中发生风险更高^[4]。大量流行病学研究结果表明,低 APN 血症与高血压^[5]、心力衰竭^[6]及心肌梗死^[7]等心血管疾病的风险更高相关。一项前瞻性病例队列研究结果表明,基线时 T2DM 患者血清 tAPN 水平明显低于非糖尿病患者(7.141 $\mu\text{g/ml}$ 比 8.818 $\mu\text{g/ml}$, $P < 0.0001$),对照受试者在随访期间的 tAPN 水平逐年下降,且早发 T2DM 患者下降幅度更大^[8]。该研究基线数据与本研究结果一致,但该研究病例组与对照组基线的 tAPN 水平与本研究结果有所差异,可能与种族、人群和年龄对 tAPN 水平也有很大影响有关^[9-10]。因此需要明确不同种族和人群的 tAPN 在 T2DM 发展中的变化,从而建立 tAPN 评估 T2DM 的诊断标准。此外,本研究结果未发现 tAPN 水平在患者年龄、性别之间差异有统计学意义,可能与纳入病例数较少有关。本研究结果显示,血清 tAPN 与 HOMA-IR 呈负相关,而与 HOMA- β 无明显相关性,表明 tAPN 与胰岛素敏感性呈正相关,而与胰岛素分泌功能无明显相关性,这与其他报道结果一致^[8]。

大量研究表明,APN 具有减重、改善胰岛素抵抗、抗肝组织纤维化、抗炎、降低血脂、促进能量消耗和心脏保护作用^[11-12]。相关研究结果表明肝脏成纤维细胞生长因子(FGF21)依赖过氧化物酶增殖体激活受体 γ (PPAR γ) 激活脂肪细胞中 APN 的转录和分泌^[13]。APN 主要通过结合其受体 (AdipoR1、AdipoR2) 介导一系列有益代谢作用,其机制可能为以下方面:(1)通过 adipoR1 活化腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 和过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α),减少肝脏脂肪生成并增加脂肪酸 β -氧化作用^[14];(2)通过 adipoR1 激活肝激酶 B (LKB)-AMPK 通路,抑制固醇反应元件结合蛋白 1C (SREBP1c) 的表达而降低参与肝脏脂肪生成和胆固醇合成基因的表达;(3)通过独立于 AMPK 的信号通路增强与 AdipoR1 和 AdipoR2 相关神经酰胺酶活性和抗神经酰胺酶凋亡代谢产物鞘氨醇-1-磷酸酯的形成,促进肝脏神经酰胺分解代谢,从而改善胰岛素抵抗^[15];(4)血管周围脂肪组织中 APN 在体内外通过激活 AMPK 和 AKT 刺激血管生成,促进内皮细胞内皮一氧化氮 (NO) 合成,增强内皮 NO 合酶 (eNOS) 磷酸化并降低氧化应激,从而

改善内皮功能障碍,减少动脉粥样硬化病变区域^[16-17]; (6) APN 通过其结合伴侣 T-钙黏着蛋白被募集到 M2 巨噬细胞表面,激活 Akt 促进细胞增殖,从而导致米色细胞活化和生热程序^[18]。

以减重为目的对 T2DM 合并 Ow/Ob 患者进行强化生活方式干预,1 年后患者体重减轻和健康状况的改善与 APN 变化显著相关^[19]。在动物模型中,APN 可增强胰岛素敏感性并维持良性脂肪组织扩张,减少异位脂质的沉积^[20]。因此,APN 替代疗法可能是防治肥胖相关代谢性疾病的有效策略。由于血清中 APN 水平很高及其生物学功能对翻译后修饰的要求,直接合成 APN 加工成人类可使用的药物非常困难,而增加内生 APN 浓度似乎成了可行方法,目前已报道某些药物可增加内生 APN 水平,如 PPAR γ 激动剂(噻唑烷二酮类药物^[21]、INT131^[22-23])、活性合成小分子 AdipoR 激动剂(AdipoRon^[24])、FGF21 或其类似物^[25]。因此,建立标准的 APN 浓度检测方法,明确 APN 对肥胖症和 T2DM 等代谢性疾病的诊断切点值,对于进一步给予增加内生 APN 浓度的药物治疗来防治代谢性和心血管疾病有重要意义。

本研究纳入人群是未服药治疗的初发 IGR/T2DM 患者,较好地排除了既往服用降糖药物治疗的干扰,结果发现 tAPN 对 Ow/Ob 和 T2DM 均有较高的预测价值。但是本研究未检测 HMW-APN 水平,由于 HMW-APN 是 APN 的主要活性形式,测定 HMW-APN 及其与 tAPN 比值在预测人类代谢性疾病方面可能具有更好的价值。此外,本研究人群样本量有限,还需进一步扩大样本量及开展多中心研究从而为 APN 可作为代谢性疾病的生物标志物提供更高的循证依据。

参 考 文 献

- [1] 霍新梅,黄会芳. 慢性乙型肝炎患者瘦素、脂联素及肝硬度值的变化及其相关性研究[J]. 临床内科杂志,2019,36(6):419-420.
- [2] Scherer PE, Williams S, Fogliano M, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes[J]. J Biol Chem, 1995, 270(45):26746-26749.
- [3] American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management; Standards of Medical Care in Diabetes-2020[J]. Diabetes Care, 2020, 43(Suppl 1):S111-S134.
- [4] Kim YS, Lee SH, Park SG, et al. Low levels of total and high-molecular-weight adiponectin may predict non-alcoholic fatty liver in Korean adults[J]. Metabolism, 2020, 103(2):154026.
- [5] Kim DH, Kim C, Ding EL, et al. Adiponectin levels and the risk of hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. Hypertension, 2013, 62(1):27-32.
- [6] Lindberg S, Jensen JS, Bjerre M, et al. Cardio-adipose tissue cross-talk: relationship between adiponectin, plasma pro brain natriuretic peptide and incident heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2014, 16(6):633-638.
- [7] Lindberg S, Jensen JS, Pedersen SH, et al. Low adiponectin levels and

increased risk of type 2 diabetes in patients with myocardial infarction [J]. Diabetes Care, 2014, 37(11):3003-3008.

- [8] Tabak AG, Carstensen M, Witte DR, et al. Adiponectin trajectories before type 2 diabetes diagnosis: Whitehall II study [J]. Diabetes Care, 2012, 35(12):2540-2547.
- [9] Mente A, Razak F, Blankenberg S, et al. Ethnic variation in adiponectin and leptin levels and their association with adiposity and insulin resistance[J]. Diabetes Care, 2010, 33(7):1629-1634.
- [10] Arslanian S, Ghorli LE, Bacha F, et al. Adiponectin, Insulin Sensitivity, beta-Cell Function, and Racial/Ethnic Disparity in Treatment Failure Rates in TODAY[J]. Diabetes Care, 2017, 40(1):85-93.
- [11] Ludger S, Joerg H. The endocrine function of adipose tissues in health and cardiometabolic disease [J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(9):507-524.
- [12] 刘浩, 万莹, 杨健, 等. 血清脂联素和肝细胞凋亡在大鼠非酒精性脂肪性肝病形成过程中的变化[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(10):702-705.
- [13] Holland WL, Adams AC, Brozinick JT, et al. An FGF21-adiponectin-ceramide axis controls energy expenditure and insulin action in mice [J]. Cell Metab, 2013, 17(5):790-797.
- [14] Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase[J]. Nat Med, 2002, 8(11):1288-1295.
- [15] Holland WL, Miller RA, Wang ZV, et al. Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin [J]. Nat Med, 2011, 17(1):55-63.
- [16] Lin Z, Pan X, Wu F, et al. Fibroblast growth factor 21 prevents atherosclerosis by suppression of hepatic sterol regulatory element-binding protein-2 and induction of adiponectin in mice[J]. Circulation, 2015, 131(21):1861-1871.
- [17] Sena CM, Pereira A, Fernandes R, et al. Adiponectin improves endothelial function in mesenteric arteries of rats fed a high-fat diet; role of perivascular adipose tissue [J]. Br J Pharmacol, 2017, 174(20):3514-3526.
- [18] Hui X, Gu P, Zhang J, et al. Adiponectin Enhances Cold-Induced Browning of Subcutaneous Adipose Tissue via Promoting M2 Macrophage Proliferation[J]. Cell Metab, 2015, 22(2):279-290.
- [19] Belalcazar LM, Lang W, Haffner SM, et al. Improving Adiponectin Levels in Individuals With Diabetes and Obesity: Insights From Look AHEAD[J]. Diabetes Care, 2015, 38(8):1544-1550.
- [20] Li H, Wu G, Fang Q, et al. Fibroblast growth factor 21 increases insulin sensitivity through specific expansion of subcutaneous fat [J]. Nat Commun, 2018, 9(1):272.
- [21] Dutchak PA, Katakuchi T, Bookout AL, et al. Fibroblast growth factor-21 regulates PPARgamma activity and the anti-diabetic actions of thiazolidinediones [J]. Cell, 2012, 148(3):556-567.
- [22] Lee DH, Huang H, Choi K, et al. Selective PPARgamma modulator INT131 normalizes insulin signaling defects and improves bone mass in diet-induced obese mice [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2012, 302(5):E552-E560.
- [23] Depauli AM, Higgins LS, Henry RR, et al. Can a selective PPARgamma modulator improve glycemic control in patients with type 2 diabetes with fewer side effects compared with pioglitazone? [J]. Diabetes Care, 2014, 37(7):1918-1923.
- [24] Okada IM, Yamauchi T, Iwabu M, et al. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity [J]. Nature, 2013, 503(7477):493-499.
- [25] Degirolamo C, Sabba C, Moschetta A. Therapeutic potential of the endocrine fibroblast growth factors FGF19, FGF21 and FGF23 [J]. Nat Rev Drug Discov, 2016, 15(1):51-69.

(收稿日期:2020-05-09)

(本文编辑:余晓曼)