



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.007

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.007

· 论著 ·

血清脂肪因子网膜蛋白-1 和内脏脂肪组织来源的丝氨酸蛋白酶抑制剂在非酒精性脂肪性肝病患者中的表达及意义

苏秀丽 王同生 张英剑

【摘要】 目的 探讨血清脂肪因子网膜蛋白-1(Omentin-1)、内脏脂肪组织来源的丝氨酸蛋白酶抑制剂(Vaspin)在非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)患者中的表达和意义及其与白细胞介素-6(IL-6)和C反应蛋白(CRP)的关系。**方法** 纳入NAFLD患者138例(NAFLD组),129例健康者为对照组,记录其身高、体重、腰围,计算BMI;检测其血生化指标、Omentin-1、Vaspin、IL-6和CRP水平并进行比较分析。**结果** 与对照组比较,NAFLD组IL-6、CRP、Vaspin水平明显升高,Omentin-1水平明显下降($P < 0.05$)。相关分析结果显示,Vaspin水平与腰围、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、CRP、IL-6呈正相关,与高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、Omentin-1呈负相关($P < 0.05$)。血清Omentin-1水平与腰围、CRP、IL-6呈负相关,与HDL-C呈正相关($P < 0.05$)。Logistic回归分析结果显示,Vaspin、腰围、CRP、IL-6为患者发生NAFLD的独立影响因素($P < 0.05$)。**结论** Vaspin可能是NAFLD发生的预测因子,而Omentin-1可能是预防NAFLD发生的保护性因子,其机制可能与炎症因子有关。

【关键词】 非酒精性脂肪性肝病; 网膜蛋白-1; 内脏脂肪组织来源的丝氨酸蛋白酶抑制剂

【中图分类号】 R575.5

【文献标识码】 A

Expression and significance of serum Omentin-1 and Vaspin in nonalcoholic fatty liver disease

Su Xiuli, Wang Tongsheng, Zhang Yingjian. Department of Gastroenterology Diseases, the First Affiliated Hospital (Clinical Medical College) of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, China

【Abstract】 Objective To investigate the serum levels of Omentin-1, visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (Vaspin) in NAFLD patients and to clarify their relationship with biochemical parameters of interleukin-6 (IL-6) and C reactive protein (CRP). **Methods** Include 138 patients with NAFLD as NAFLD group, and 129 healthy people as control group. Height, weight, waist circumference (WC), BMI, the serum levels of Omentin-1, Vaspin, IL-6 and CRP were compared and analyzed. **Results** Compared with the control group, the levels of IL-6, CRP and Vaspin in the NAFLD group were significantly increased, while the level of Omentin-1 was significantly decreased ($P < 0.05$). The results of correlation analysis showed that Vaspin levels were positively correlated with WC, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), CRP and IL-6, and negatively correlated with high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and Omentin-1 ($P < 0.05$). Serum Omentin-1 levels were negatively correlated with WC, CRP, IL-6, and positively correlated with HDL-C ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that Vaspin, WC, CRP and IL-6 were independent influencing factors of NAFLD ($P < 0.05$). **Conclusion** Vaspin may be a predictor of NAFLD, and Omentin-1 may be a protective factor to prevent NAFLD. The mechanism may be related to inflammatory factors.

【Key words】 Nonalcoholic fatty liver disease; Omentin-1; Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是多种原因引起的肝脏疾病,与肥胖、胰岛素抵抗、血脂异常和慢性炎

症密切相关^[1-2]。网膜蛋白-1(Omentin-1)、内脏脂肪组织来源的丝氨酸蛋白酶抑制剂(Vaspin)是内脏脂肪组织分泌的新型脂肪因子,可能与高胰岛素血症、炎症、代谢综合征有关^[3-4]。但关于这些脂肪因子在肝脏疾病中的发病机制和代谢影响情况尚不清楚。本研究旨在探讨NAFLD患者血清Omentin-1、Vaspin、白细胞

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20190573)

作者单位:471000 洛阳,河南科技大学临床医学院 河南科技大学第一附属医院消化科

通讯作者:王同生, E-mail: wtsh730202@126.com

介素-6(IL-6)和 C 反应蛋白(CRP)水平,并与健康组进行对照研究,评估这些脂肪因子与 NAFLD 患者 IL-6 和 CRP 的关系。

对象与方法

1. 对象:2014 年 3 月~2019 年 3 月于我科就诊的 NAFLD 患者 138 例(NAFLD 组),男 53 例,女 85 例,年龄 35~50 岁,平均年龄(43.8 ± 6.1)岁;NAFLD 诊断标准参照 2010 年中华医学会肝脏病学分会《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》^[5]。选择同期健康体检者 129 例(对照组),纳入标准:肝功能正常、经超声检查无脂肪肝影像学表现,且无饮酒史或饮酒折合乙醇量男性每周<140 g,女性每周<70 g(摄入乙醇量=摄入体积×酒精度×0.8)。其中男 50 例,女 79 例,年龄 35~51 岁,平均年龄(42.7 ± 7.5)岁。两组受试者的年龄、性别比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经我院伦理委员会审批通过(审批号:20140208),所有研究对象均签署知情同意书。

2. 方法:记录纳入对象的性别、年龄、身高、体重、腰围,计算 BMI。腰围由专业人员应用非弹性软尺测量,在腋中线髂嵴和第 12 肋下缘连线的中点,沿水平方向围绕腹部 1 周,紧贴而不压迫皮肤测量。采用超声诊断仪器(频率为 3.5~5.0 MHz)进行肝脏超声检查。于上午 8 时采集纳入对象的空腹静脉血测定空腹血糖(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)、ALT、AST,均在本院临床检验中心采用全自动生化分析仪(美国,型号:BHBMD1600)检测。CRP、IL-6 测定:抽取肘静脉血 4 ml 注入干燥试管,于 4℃以 3 000 r/min 离心 15 min,分离血浆于-80℃保存待测;采用高灵敏度浊度法测定 CRP、IL-6 水平,单位为 mg/L。Omentin-1、Vaspin 测定:抽肘静脉血 8 ml,注入加有 10% 乙二胺乙酸二钠 30 μl 及抑肽酶 40 μl 抗凝剂的试管中,混匀,于 4℃以 3 000 r/min 离心 15 min,分离血浆于-80℃保存待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定 Omentin-1、Vaspin 水平,单位均为 ng/ml。

3. 统计学处理:应用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比

较采用 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数和构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。各指标间的相关性评估采用 Pearson 相关分析,危险因素分析采用 logistic 回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. NAFLD 组和对照组临床特征比较:NAFLD 组患者腰围、BMI、FPG、TC、LDL-C、TG 均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组年龄、性别、HDL-C、ALT、AST 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2. NAFLD 组和对照组 IL-6、CRP、Omentin-1 和 Vaspin 比较:NAFLD 组的 CRP、IL-6、Vaspin 水平明显高于对照组,Omentin-1 明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 NAFLD 组和对照组 IL-6、CRP、Omentin-1 和 Vaspin 水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	CRP (mg/L)	IL-6 (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	Omentin-1 (ng/ml)	Vaspin (ng/ml)
NAFLD 组	138	3.1(1.0, 9.3)	117.4 \pm 8.2	1.6(0.5, 7.5)	2.1(0.7, 6.3)
对照组	129	1.1(1.0, 6.9)	103.2 \pm 9.1	2.8(0.4, 7.5)	1.0(0.2, 7.3)
Z/t 值		-2.935	3.912	-2.143	-1.605
P 值		0.010	0.003	0.020	0.030

3. 相关性分析:Pearson 相关分析结果显示,血清 Vaspin 水平分别与腰围、LDL-C、CRP、IL-6 呈正相关(r 值分别为 0.335、0.231、0.341、0.285,均 $P<0.05$);与 HDL-C、Omentin-1 呈负相关(r 值分别为 -0.221、-0.246,均 $P<0.05$)。血清 Omentin-1 水平与腰围、CRP、IL-6 呈负相关(r 值分别为 -0.250、-0.238、-0.319,均 $P<0.05$),与 HDL-C 呈正相关($r=0.326$, $P<0.05$)。

4. NAFLD 影响因素的 logistic 回归分析:以 NAFLD 为因变量,以 Omentin-1、Vaspin、腰围、BMI、FPG、TC、HDL-C、LDL-C、CRP、IL-6 为自变量进行 logistic 回归分析,结果显示,Vaspin、腰围、CRP、IL-6 为患者发生 NAFLD 的独立影响因素($P<0.05$)。见表 3。

表 1 NAFLD 组和对照组临床特征比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	腰围 (cm)	BMI (kg/m ²)	FPG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	TG (mmol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)
NAFLD 组	138	53/85	43.8 \pm 6.9	96.3 \pm 8.2	27.9 \pm 4.6	5.4 \pm 0.7	6.2 \pm 0.9	1.3 \pm 0.8	3.8 \pm 0.4	2.6 \pm 0.9	18.0 \pm 6.9	27.7 \pm 5.2
对照组	129	50/79	42.7 \pm 7.5	82.1 \pm 5.9	23.1 \pm 3.6	4.7 \pm 0.4	4.4 \pm 0.3	1.5 \pm 0.3	2.4 \pm 0.5	0.8 \pm 0.3	19.4 \pm 7.2	28.2 \pm 6.2
χ^2/t 值		0.473	0.592	3.580	3.613	1.990	2.091	0.791	2.812	3.490	0.943	1.891
P 值		0.352	0.121	0.011	0.011	0.022	0.023	0.064	0.013	0.011	0.162	0.132

表 3 NAFLD 影响因素的 logistic 回归分析

指标	β 值	S. E.	χ^2 值	OR 值(95% CI)	P 值
Vaspin	2.014	0.784	4.521	3.624(2.321 ~ 7.905)	0.002
腰围	1.952	0.612	5.104	5.213(3.230 ~ 8.821)	0.001
CRP	1.965	0.622	3.971	2.587(1.268 ~ 7.921)	0.015
IL-6	3.041	0.952	4.984	4.325(2.221 ~ 8.301)	0.009

讨 论

NAFLD 在我国的发生率高达 20%, 已成为我国常见的慢性肝病之一, 也是心、脑、血管疾病的一项危险因素^[6]。NAFLD 是代谢综合征的组成部分, NAFLD 患者早期转氨酶检测结果可正常^[6]。本研究结果显示, NAFLD 组患者腰围、BMI、FPG、TC、LDL-C、TG 均明显高于对照组, 而两组 HDL-C、ALT、AST 比较差异无统计学意义, 也支持上述观点。

研究显示, Omentin-1 与肥胖、IR 等代谢紊乱呈负相关性^[4,7]。Omentin-1 通过抑制胞外调节蛋白激酶/核因子(NF)- κ B 通路活性, 降低炎症细胞诱导的内皮粘附分子表达。因此, Omentin-1 还具有抗炎和抗动脉粥样硬化作用^[8]。本研究发现, 血清 Omentin-1 水平与腰围呈负相关, 而与 BMI 无相关性。血清 Omentin-1 水平与 NAFLD 患者的 HDL-C 水平呈正相关, 提示 Omentin-1 可能是 NAFLD 发生的保护因素。

Vaspin 是新近发现的一类脂肪因子, 其水平在肥胖和 2 型糖尿病患者中升高, 且与脂代谢紊乱及 IR 密切相关^[3]。对经肝脏穿刺证实 NAFLD 患者的研究发现, 其血清 Vaspin 水平明显升高, 是 NAFLD 患者肝细胞纤维化程度的独立预测因素^[9]。血清 Vaspin 水平升高, 且 Vaspin 水平与超声诊断下的肝脏脂肪变性严重程度及肝内脂肪含量呈正相关^[10]。本研究中, 与健康对照受试者相比, NAFLD 患者的 Vaspin 水平更高; 血清 Vaspin 与腰围和 LDL-C 呈正相关, 且是 NAFLD 的独立危险因素, 提示 Vaspin 可能是 NAFLD 发生的预测因子。

IL-6 可诱导肝脏合成 CRP, 还可刺激肝脏分泌极低密度脂蛋白, 导致高 TG 血症, 肿瘤坏死因子(TNF)- α 和 IL-6 可参与调节其他脂肪因子的分泌^[7,11]。本研究发现, Vaspin 分别和 IL-6、CRP 呈正相关, Omentin-1 与 CRP、IL-6 呈负相关, 说明 NAFLD 可能与慢性炎症有关, 推测 Omentin-1、Vaspin 在 NAFLD 患者体内表达可能受到 IL-6、CRP 的影响。随着人体脂肪含量(尤其

是内脏脂肪含量)增多, 游离脂肪酸脂解增强, TNF- α 、IL-6、CRP 等炎症因子表达增强, 致使机体处于慢性炎症状态, Omentin-1 表达由于受到炎症因子的抑制, 其表达水平降低, 抗炎作用减弱, 而 Vaspin 的表达则因为炎症因子的作用而增加, 促进了 NAFLD 的发生^[12]。

综上所述, Vaspin 可能是 NAFLD 发生的预测因子, 而 Omentin-1 可能是预防 NAFLD 发生的保护因子。其机制可能与炎症因子有关, 但具体机制尚需进一步研究探讨。

参 考 文 献

- [1] Alexander KS, Zakai NA, Lidofsky SD, et al. Non-alcoholic fatty liver disease, liver biomarkers and stroke risk: The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke cohort[J]. PLoS One, 2018, 13(3): e0194153.
- [2] 高蕾, 李阔, 崔雯霞, 等. 非酒精性脂肪肝患者血清铁蛋白与 γ -谷氨酰转肽酶、脂肪肝指数的相关性研究[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(4): 264-267.
- [3] Feng R, Li Y, Wang C, et al. Higher vaspin levels in subjects with obesity and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014, 106(1): 88-94.
- [4] Ebrahimi S, Gargari BP, Izadi A, et al. The effects of Ramadan fasting on serum concentrations of vaspin and omentin-1 in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. Eur J Integr Med, 2018, 19(1): 110-114.
- [5] 中华医学会肝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(2010 年修订版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 18(5): 167-170.
- [6] 魏晨敏, 王知笑, 杨涛, 等. 我国中老年人人群脂肪肝指数与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(4): 239-242.
- [7] Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease[J]. Int J Mol Sci, 2014, 15(4): 6184-6223.
- [8] Zhong X, Li X, Liu F, et al. Omentin inhibits TNF- α -induced expression of adhesion molecules in endothelial cells via ERK/NF- κ B pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 425(2): 401-406.
- [9] Farhangi MA, Alipour B, Jafarvand E, et al. Oral coenzyme Q10 supplementation in patients with nonalcoholic fatty liver disease: effects on serum vaspin, chemerin, pentraxin3, insulin resistance and oxidative stress[J]. Arch Med Res, 2014, 45(7): 589-595.
- [10] Salama HM, Ashraf G, Motawie AA, et al. Adipokines Vaspin and Visfatin in Obese Children[J]. Maced J Med Sci, 2015, 3(1): 563-566.
- [11] Polyzos SA, Kountouras J, Polymerou V, et al. Vaspin, resistin, retinol-binding protein-4, interleukin-1 α and interleukin-6 in patients with nonalcoholic fatty liver disease. [J]. Ann Hepatol, 2016, 15(5): 705-714.
- [12] 李志明, 欧阳海霞, 刘涛. 丝氨酸蛋白酶抑制因子对原发性高血压早期肾损害的预测价值分析[J]. 临床内科杂志, 2016, 33(8): 535-537.

(收稿日期: 2020-05-06)

(本文编辑: 张一冰)