

• 论 著 •

2 型糖尿病患者载脂蛋白 B 和载脂蛋白 A-1 比值与胰岛素抵抗的相关分析

叶健频¹, 陈晓燕²

(1. 厦门航空有限公司门诊部检验科, 福建厦门 361005; 2. 福建医科大学附属南平第一医院检验科, 福建南平 353000)

摘要:目的 探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者载脂蛋白 B(ApoB)/载脂蛋白 A-1(ApoA-1)比值与血清胰岛素抵抗(IR)的关系。方法 南平市第一医院 2009 年 4 月至 2012 年 12 月住院并已确诊为 T2DM 的患者 180 例, 检测三酰甘油(TG)、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)、ApoA-1、ApoB、空腹血清葡萄糖(GLU)、空腹血清胰岛素(FINS)、空腹血清 c 肽(Cp)、糖化血红蛋白(HbA1c)水平, 计算 ApoB/ApoA-1 比值及 IR 指数(Homa-IR)。根据 ApoB/ApoA-1 的四分位值将患者分为 A、B、C、D 4 组, 比较 4 组患者 Homa-IR 差异。结果 与血糖控制良好患者相比, 血糖控制不良患者的 TC、LDL-C、ApoB、GLU、Homa-IR 及 ApoB/ApoA-1 比值均明显增高, 比较差异有统计学意义($P<0.05$)。ApoB/ApoA-1 比值较高的组 Homa IR 明显高于 ApoB/ApoA-1 比值较低的组, 比较差异有统计学意义($P<0.01$)。结论 在 T2DM 患者中 ApoB/ApoA-1 比值与 IR 密切相关, ApoB/ApoA-1 比值增高是 IR 发生的重要标志。

关键词: 2 型糖尿病; 脂蛋白 B/载脂蛋白 A1 比值; 胰岛素抵抗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.02.022

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)02-0195-03

Correlation between ApoB/ApoA-1 and insulin resistance in patients with type 2-diabetes

Ye Jianpin¹, Chen Xiaoyan²

(1. Department of Clinic Laboratory, Xiamen Airlines Company, Xiamen 361005, China; 2. Department of Clinic Laboratory, the First Hospital Nanping Affiliated to Fujian Medical University, Nanping, Fujian 353000, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between the ratio of apolipoprotein B and apolipoprotein A1(ApoB/ApoA-1) and insulin resistance (IR) in patients with type 2-diabetes. Methods The serum samples of 180 type 2-diabetes patients in Nanping were collected and detected triglyceride (TG), cholesterol (TC), high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein (LDL-C), apolipoprotein A1 (ApoA-1), lipoprotein B (ApoB), fasting plasma glucose (GLU), fasting serum insulin (FINS), fasting serum c-peptide (Cp) and glycosylated hemoglobin (HbA1c), then calculated ApoB/ApoA-1 ratio and insulin resistance index (Homa-IR). According to the quarterback numerical of 180 type 2-diabetes patients ApoB/ApoA-1, all the patients were divided into group A, B, C, D. The relationship between the ApoB/ApoA-1 and Homa-IR was analyzed. Results Compared with the good control of glucose group, the levels of TC, LDL-C, ApoB, GLU, Homa-IR and ApoB/ApoA-1 in the poor control of glucose group were significantly increased($P<0.05$). The IR risk in groups with higher ApoB/ApoA-1 were far higher than that of groups with lower ApoB/ApoA-1($P<0.01$). Conclusion There was a significant relationship between the ApoB/ApoA-1 and IR in patients with type 2-diabetes, and as the ApoB/ApoA-1 increased, the incidence of IR increased too.

Key words: type 2-diabetes; ApoB/ApoA-1; insulin resistance

胰岛素抵抗(IR)是胰岛素作用的靶器官及组织对胰岛素的生物学效应减低或丧失而产生的一系列病理和临床表现。2 型糖尿病(T2DM)患者多发生 IR 以及血脂紊乱, 如三酰甘油(TG)增高, 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)下降, 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高变化, 这些异常改变与糖尿病并发症有密切的关系^[1]。近期研究报道发现, 载脂蛋白 B(ApoB)/载脂蛋白 A-1(ApoA-1)比值能有效预测动脉粥样硬化^[2], 然而在 T2DM 患者中 ApoB/ApoA-1 比值与 IR 的相关研究较少。本研究通过探讨 T2DM 患者 ApoB/ApoA-1 比值与 IR 的关系, 进一步分析血糖控制不良对发生动脉粥样硬化的风险性, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 南平市第一医院 2009 年 4 月至 2012 年 12 月住院并已确诊为 T2DM 的患者 180 例, 所有患者均符合 1999 年世界卫生组织的诊断标准。年龄 11~93 岁, 其中男

103 例, 平均(52.95±16.00)岁; 女 77 例, 平均(55.48±13.85)岁。按 ApoB/ApoA-1 参考上限值 0.9^[3], 分为 ApoB/ApoA-1≥0.9 组与 ApoB/ApoA-1<0.9 组, 分别进行血管硬化预测风险性比较分析。以糖化血红蛋白(HbA1c)7.0%分组^[4], 以 HbA1c<7.0%为血糖控制良好组, HbA1c≥7.0%为血糖控制不良组。以 ApoB/ApoA-1 比值的四分位值将患者分为 A、B、C、D 4 组。

1.2 方法 采集空腹静脉血 3.0 mL, 3 000 r/min 离心 5 min (离心半径 14.5 cm), 采用 GPO-PAP 终点法检测血清 TG; 氧化酶法检测血清葡萄糖(GLU); 终点法检测胆固醇(TC); 比浊法检测 HDL-C、ApoA-1、ApoB; 高效液相色谱法检测 HbA1c; 化学发光法检测血清 C 肽(Cp)及血清空腹胰岛素(FINS)。通过公式 $GLU \times FINS / 22.5$ 计算 IR 指数(Homa-IR), 评估 IR 程度^[5], 计算 ApoB/ApoA-1 的比值。使用 Olympus AU2700 全自动生化分析仪检测 TG、GLU、TC、HDL、ApoA-1、ApoB

水平, TG、GLU、TC 试剂采用北京利德曼生化股份有限公司试剂, HDL、ApoA-1、ApoB 试剂采用 RANDOX 公司试剂; 使用 Bio-Rad D10 进行 HbA1c 检测, 试剂采用伯乐公司试剂; 使用东曹 AIA1800 酶免荧光分析仪进行 Cp、FINS 检测, 试剂采用日本东曹公司试剂。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较用独立样本 t 检验, 两项目间相关性分析采用双变量分析。以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 为比较差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各项目与 Homa-IR 间的相关性分析 在 180 例糖尿病患者检测的指标中, GLU、FINS、ApoB/ApoA-1 比值与 Homa-IR 显著相关 ($P=0.001$), HbA1c 与 Homa-IR 显著相关 ($P=0.037$), 而年龄、TG、TC、HDL-C、LDL-C、ApoA-1、ApoB、Cp 与 Homa-IR 无显著相关 ($P>0.05$)。见表 1。

表 1 各项目与 HOMA-IR 相关性 ($n=180$)

| 项目 | 相关系数(r) | P |
|-------------------|-------------|-------|
| 年龄(年) | 0.009 | 0.906 |
| TG(mmol/L) | 0.041 | 0.582 |
| TC(mmol/L) | 0.037 | 0.620 |
| HDL-C(mmol/L) | -0.102 | 0.170 |
| LDL-C(mmol/L) | -0.008 | 0.919 |
| ApoA-1(g/L) | -0.128 | 0.085 |
| ApoB(g/L) | 0.176 | 0.017 |
| GLU(mmol/L) | 0.332 | 0.001 |
| FINS(μ U/mL) | 0.837 | 0.001 |
| Cp(ng/mL) | 0.088 | 0.240 |
| HbA1c(%) | 0.155 | 0.037 |
| ApoB/ApoA-1 | 0.255 | 0.001 |

2.2 各项目以 ApoB/ApoA-1 分组进行比较 ApoB/ApoA-1 ≥ 0.9 组与 ApoB/ApoA-1 < 0.9 组相比, TG、TC、LDL-C、ApoB、HbA1c 明显升高, GLU、Homa-IR 明显升高, 比较差异有统计学意义 ($P<0.01$), HDL、ApoA-1 明显降低, 比较差异均有统计学意义 ($P<0.01$); 而年龄、FINS、Cp 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

表 2 ApoB/ApoA-1 < 0.9 组与 ApoB/ApoA-1 ≥ 0.9 组各指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 项目 | ApoB/ApoA-1 $< 0.9(n=109)$ | ApoB/ApoA-1 $\geq 0.9(n=72)$ | t | P |
|-------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------|---------|
| 年龄(岁) | 54.87 \pm 15.59 | 52.78 \pm 14.42 | 0.908 | >0.05 |
| TG(mmol/L) | 1.45 \pm 1.20 | 2.64 \pm 2.04 | -4.894 | <0.01 |
| TC(mmol/L) | 4.67 \pm 1.08 | 5.92 \pm 1.46 | -6.592 | <0.01 |
| HDL-C(mmol/L) | 1.20 \pm 0.30 | 1.04 \pm 0.24 | 3.683 | <0.01 |
| LDL-C(mmol/L) | 2.80 \pm 0.87 | 3.75 \pm 1.07 | -6.377 | <0.01 |
| ApoA-1(g/L) | 1.26 \pm 0.20 | 1.09 \pm 0.20 | 5.631 | <0.01 |
| ApoB(g/L) | 0.84 \pm 0.17 | 1.22 \pm 0.24 | -12.216 | <0.01 |
| GLU(mmol/L) | 8.79 \pm 3.71 | 10.41 \pm 3.70 | -2.871 | <0.01 |
| FINS(μ U/mL) | 7.32 \pm 6.96 | 8.50 \pm 5.98 | -1.177 | >0.05 |
| Cp(ng/mL) | 1.94 \pm 2.67 | 2.40 \pm 1.96 | -1.259 | >0.05 |
| HbA1c(%) | 9.08 \pm 2.69 | 11.33 \pm 5.32 | -3.736 | <0.01 |
| Homa-IR | 2.75 \pm 2.36 | 3.76 \pm 2.71 | -2.646 | <0.01 |

2.3 血糖控制良好组与血糖控制不良组指标分析 与血糖控制良好组相比, TC、LDL-C、ApoB、GLU、ApoB/ApoA-1 比值及 Homa-IR 均明显升高, 比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 而 TG、HDL、ApoA-1、FINS、Cp 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 3。

表 3 各指标在血糖控制良好组与血糖控制不良组间的比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 项目 | 血糖控制良好组 ($n=48$) | 血糖控制不良组 ($n=132$) | t | P |
|-------------------|-----------------------|------------------------|--------|---------|
| TG(mmol/L) | 1.63 \pm 1.31 | 2.03 \pm 1.80 | -1.423 | >0.05 |
| TC(mmol/L) | 4.75 \pm 1.45 | 5.33 \pm 1.34 | -2.514 | <0.05 |
| HDL-C(mmol/L) | 1.11 \pm 0.29 | 1.15 \pm 0.28 | -0.736 | >0.05 |
| LDL-C(mmol/L) | 2.90 \pm 1.02 | 3.29 \pm 1.06 | -2.210 | <0.05 |
| ApoA-1(g/L) | 1.18 \pm 0.21 | 1.20 \pm 0.22 | -0.454 | >0.05 |
| ApoB(g/L) | 0.89 \pm 0.27 | 1.03 \pm 0.27 | -2.979 | <0.05 |
| GLU(mmol/L) | 6.49 \pm 1.51 | 10.51 \pm 3.78 | -7.157 | <0.01 |
| FINS(μ U/mL) | 8.31 \pm 8.96 | 7.60 \pm 5.53 | 0.638 | >0.05 |
| Cp(ng/mL) | 2.07 \pm 1.46 | 2.15 \pm 2.69 | -0.181 | >0.05 |
| ApoB/ApoA-1 | 0.77 \pm 0.22 | 0.89 \pm 0.29 | -2.747 | <0.05 |
| Homa-IR | 2.40 \pm 2.61 | 3.43 \pm 2.48 | -2.435 | <0.05 |

2.4 A、B、C、D 4 组患者 Homa-IR 比较 A、B、C、D 4 组患者 ApoB/ApoA-1 比值分别为 0.55 \pm 0.07、0.72 \pm 0.05、0.94 \pm 0.07、1.22 \pm 0.20, 随着 ApoB/ApoA-1 比值增加, Homa-IR 也逐渐增高。见表 4。

表 4 A、B、C、D 4 组患者 Homa-IR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | Homa-IR |
|-----|-----|-----------------------------|
| A 组 | 45 | 2.39 \pm 2.30 |
| B 组 | 45 | 2.64 \pm 2.06 |
| C 组 | 45 | 3.30 \pm 2.47* |
| D 组 | 45 | 4.28 \pm 2.94* Δ # |

*: $P<0.05$, 与 A 组比较; Δ : $P<0.05$, 与 B 组比较; #: $P<0.05$, 与 C 组比较。

3 讨 论

T2DM 患者由于发生 IR, 脂肪细胞膜上胰岛素受体不敏感, 对脂肪分解的抑制作用减弱, 增多的游离脂肪酸进入肝脏可导致 TG 生成增多。HDL-C 颗粒从周围组织摄取胆固醇的能力降低, 导致 TC 在周围组织大量积聚, HDL-C 水平降低; LDL-C 水平升高且易穿过动脉内膜, 是血浆脂蛋白中首要的致动脉粥样硬化性脂蛋白, 且易氧化, 有较强的致动脉粥样硬化作用, 这些都可能是 T2DM 患者动脉硬化发生的重要因素。ApoA-1 和 ApoB 分别是 HDL-C 和 LDL-C 的主要结构蛋白。ApoA-1 反映了 HDL-C 的颗粒数, 体现了抗动脉粥样硬化的能力, 代表抗动脉硬化因素, 参与 TC 的逆转运。ApoB 与脂质结合进入血液后, 是 HDL-C 的主要载脂蛋白, 运输内源性 TC 和 TG, 其作用正好和 ApoA-1 相反, 能加速动脉粥样硬化^[6], 比 LDL-C 更具有临床研究价值。因而 ApoB/ApoA-1 比值反映了 TC 转运的平衡。Bruno 等^[7]以地中海地区 1 565 例糖尿病患者为研究对象, 研究结果显示, ApoB 和 ApoB/ApoA-1 比值是糖尿病患者心血管疾病死亡的独立危险因素, 应将 ApoB

和 ApoA-1 作为糖尿病患者常规检查项目。

Sierra-Johnson 等^[8]对美国成年人的 ApoB/ApoA-1 比值和代谢指标进行了分析,结果提示 ApoB/ApoA-1 比值与 IR 密切相关,优于传统风险因子、代谢综合征组分及炎症风险因子,ApoB/ApoA-1 比值是 IR 的独立预测因子。本研究以 T2DM 患者为研究对象,发现 ApoB/ApoA-1 比值与 Homa-IR 呈正相关($P<0.05$),进一步按 ApoB/ApoA-1 值的四分位值将患者分为 4 组,发现随 ApoB/ApoA-1 比值增高,Homa-IR 值也逐渐增高。鲁炳怀等^[9]对北京 T2DM 及糖耐量受损人群的研究发现 Homa-IR 与 ApoA-1 呈负相关,与 ApoB 呈正相关;且随 IR 趋于严重,ApoA-1 显著降低,ApoB 及 ApoB/ApoA-1 则显著增高。多元线性回归显示,ApoA-1、ApoB 对于 Homa-IR 水平的影响大于 HDL-C、LDL-C,ApoB/ApoA-1 对于 Homa-IR 的贡献大于 HDL-C/TC。本研究各项目与 Homa-IR 的相关性分析中,常规脂类项目和 ApoA-1 与 Homa-IR 的相关性不强,但 Homa-IR 与 ApoB、ApoB/ApoA-1 均有明显的正相关,尤其与 ApoB/ApoA-1 紧密相关($P<0.05$)。据此可认为 ApoB/ApoA-1 是脂代谢指标中反映 IR 的灵敏指标。

T2DM 患者的 HbA1c 值小于 7% 时,血糖得到良好的控制,ApoB/ApoA-1 比值相对处于较低水平,说明血糖控制良好对动脉粥样硬化发生的风险减少有很好的正面作用。血糖控制不好的糖尿病患者血脂异常率高,这是由于 T2DM 患者长期处于高血糖状态,各类血浆脂蛋白可发生不同程度的糖化,糖化又加速脂蛋白氧化,影响脂蛋白在体内的代谢。LDL-C 和 HDL-C 的糖化及氧化,可促进动脉粥样硬化的发生。以 ApoB/ApoA-1 比值参考上限值 0.9 分组进行比较可知,Homa-IR 的变化对预测血管硬化的风险具有重要意义。

综上所述,ApoB/ApoA-1 比值与 IR 密切相关,是 IR 发生的重要标志,对 T2DM 患者动脉粥样硬化的发生起着很好的

监测作用,也将为 IR 诊断、防治及相关并发症的评估提供新的线索与思路。

参考文献

- [1] 季菊珍. 2 型糖尿病大血管病变与血脂及胰岛素抵抗的关系[J]. 浙江中西医结合杂志,2001,11(2):74-75.
- [2] 叶桂云,胡望平,池细倮,等. 载脂蛋白 B 与 A1 比值对预测血管疾病风险的价值[J]. 诊断与治疗杂志,2012,32(4):336-341.
- [3] 蒋袁娟,李启富. ApoB/ApoA-1 比值与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 重庆医科大学学报,2010,35(4):575-578.
- [4] Walldius G, Jungner J. Is there a better marker of cardiovascular risk than LDL cholesterol? Apolipoproteins B and A-I-New risk factors and targets for therapy[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2007,17(8):565-571.
- [5] 王佳,邹大进. 2 型糖尿病治疗新动向——高质量控制血糖的六大要点[J]. 中国实用内科杂志,2009,5(29):413-416.
- [6] 饶荣,刘志军. 80 例冠心病患者血清中脂蛋白 a 及载脂蛋白 A1 和 B 的检测分析[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(3):392-393.
- [7] Bruno G, Merletti F, Biggeri A, et al. Effect of age on the association of non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B with cardiovascular mortality in a Mediterranean population with type 2 diabetes: the casale monferrato study[J]. Diabetologia, 2006,49(5):937-944.
- [8] Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Somers VK, et al. ApoB/ApoA-I ratio: an independent predictor of insulin resistance in US non-diabetic subjects[J]. Eur Heart J, 2007,28(21):2637-2643.
- [9] 鲁炳怀,朱凤霞. 2 型糖尿病与糖耐量受损人群 Lp(a), ApoB/A1 与胰岛素抵抗相关性分析[J]. 北京医学杂志,2008,30(8):544-547.

(收稿日期:2014-11-08)

(上接第 194 页)

调及其诱导的 CXC 趋化因子配体 10(CXCL10)有关,并且其促炎效应需要 T 细胞激活^[1]。然而,也有观点认为 FSTL1 可能在免疫和炎症反应中扮演免疫抑制剂的角色而降低炎症反应,FSTL1 在心脏移植中发挥了免疫调节作用^[5],也可改善小鼠模型的关节炎^[6-7]。因此,FSTL1 在炎症反应中的作用机制还不是很明确。

与传统的一些 RA 指标相比,FSTL1 不仅在血清中有表达,而且在关节液、关节组织都有表达,所以在反映炎症部位、损伤程度上更精确。此外,有些患者尽管有广泛关节炎,但 ESR 或 CRP 水平却正常或偏低,因而这些患者的血清 FSTL1 水平可能是一个有用的炎症反应标志物。

RA 患者中血清 FSTL1 水平与其他血清学指标及 DAS28 存在正相关关系,临床治疗对 FSTL1 水平的影响表明,FSTL1 可作为 RA 病情活动的新观察指标,FSTL1 水平可能成为 RA 的潜在治疗靶点。

参考文献

- [1] 陈斌,孙黎明,徐海涛. 卵泡抑素样蛋白 1 的研究进展[J]. 中国基层医药,2010,17(10):1329-1332.
- [2] Tanaka M, Ozaki S, Osakada F, et al. Cloning of follistatin-related

protein as a novel autoantigen in systemic rheumatic diseases[J]. Int Immunol, 1998,10(9):1305-1314.

- [3] Miyamae T, Marinov AD, Sowders D, et al. Follistatin-like protein-lis a novel proinflammatory molecule[J]. J Immunol, 2006, 177(7):4758-4762.
- [4] 吕芳,李兴福. 2010 年美国风湿病学会联合欧洲抗风湿病联盟的类风湿关节炎分析标准研究[J]. 诊断学理论与实践,2010,9(4):307-310.
- [5] Luduec JB, Condamine T, Louvet C, et al. An immunomodulatory role for follistatin-like 1 in heart allograft transplantation[J]. Am J Transplant, 2008,8(11):2297-2306.
- [6] Kawabata D, Tanaka M, Fujii T, et al. Ameliorative effects of follistatin-related protein/TSC-36/FSTL1 on joint inflammation in a mouse model of arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2004,50(2):660-668.
- [7] Tanaka M, Ozaki S, Kawabata D, et al. Potential preventive effects of follistatin-related protein/TSC-36 on joint destruction and antagonistic modulation of its autoantibodies in rheumatoid arthritis[J]. Int Immunol, 2003,15(1):71-77.

(收稿日期:2014-12-08)