

论著 · 临床研究

血清 Chemerin、CTRP3、RBP4 在肥胖 2 型糖尿病患者中的变化及意义^{*}

俞善春, 葛冰磊

(安徽省宣城市人民医院检验科, 安徽宣城 242000)

摘要:目的 探讨血清趋化素(Chemerin)、C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 3(CTRP3)、视黄醇结合蛋白 4(RBP4)在肥胖 2 型糖尿病患者中的变化及意义。方法 选择 2015 年 2 月至 2017 年 2 月该院接诊 44 例 2 型糖尿病肥胖组[体质量指数(BMI)≥28 kg/m²]和 36 例 2 型糖尿病非肥胖组(BMI<28 kg/m²),并选择同期在该院接受体检的健康者 40 例作为对照组。分析肥胖 2 型糖尿病患者中血清 Chemerin、CTRP3、RBP4 的变化及意义。结果 2 型糖尿病肥胖组血清 Chemerin、RBP4 明显高于非肥胖组和对照组,血清 CTRP3 明显低于非肥胖组和对照组($P<0.05$);治疗后,2 型糖尿病肥胖组治疗后血清 Chemerin、RBP4 仍明显高于非肥胖组,血清 CTRP3 低于仍非肥胖组($P<0.05$);BMI 是血清 Chemerin 的独立影响因素,BMI、TG 是血清 CTRP3 的独立影响因素,年龄、BMI、TG 是血清 RBP4 的独立影响因素($P<0.05$)。结论 血清 Chemerin、CTRP3、RBP4 在肥胖 2 型糖尿病的发生、发展中起着重要作用,该研究可为肥胖 2 型糖尿病的药物干预提供新的治疗靶点。

关键词:2 型糖尿病; 肥胖; 趋化素; C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 3; 视黄醇结合蛋白 4
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.15.004 **中图法分类号:**R446.1
文章编号:1673-4130(2018)15-1805-04 **文献标识码:**A

Changes and significance of serum Chemerin,CTRP3 and RBP4 in patients with obese type 2 diabetes mellitus^{*}

YU Shanchun, GE Binglei

(Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Anhui Province, Xuancheng, Anhui 242000, China)

Abstract:**Objective** To study the changes and significance of serum Chemerin, C1q/tumor necrosis factor related protein 3(CTRP3) and retinol binding protein 4(RBP4) in patients with obese type 2 diabetes mellitus. **Methods** 44 cases of type 2 diabetes mellitus obesity group[body mass index (BMI)≥28 kg/m²] and 36 cases of type 2 diabetic non obese group(BMI<28 kg/m²) who received therapy from February 2015 to February 2017 in a hospital were selected. According to body mass index (BMI), those patients were divided into t, and 40 healthy people who received physical examination in our hospital were selected as control group. Analysis of the changes and significance of serum Chemerin, CTRP3 and RBP4 in obese patients with type 2 diabetes mellitus. **Results** The serum Chemerin and RBP4 in the type 2 diabetic mellitus obesity group and non obese group were significantly higher than those in the non obese group and control group, the serum CTRP3 was significantly lower than those in the non obese group and control group($P<0.05$); after treatment the serum Chemerin and RBP4 in the type 2 diabetic mellitus obesity group were still significantly higher than those in the non obese group, the serum CTRP3 was still significantly lower than those in the non obese group ($P<0.05$); BMI was an independent factor of serum Chemerin, and BMI and TG were independent factors of serum CTRP3. Age, BMI and TG were independent factors of serum RBP4 ($P<0.05$). **Conclusion** Serum Chemerin and RBP4 play an important role in the development and progression in patients with obese type 2 diabetes mellitus, this study may provide new therapeutic targets for drug intervention in obese type 2 diabetes mellitus.

Key words: type 2 diabetes mellitus; obese; chemerin; C1q/tumor necrosis factor related protein 3; retinol binding protein 4

^{*} 基金项目:安徽省自然科学基金项目(070413130)。
作者简介:俞善春,男,主管技师,主要从事生物化学、免疫学检验方面的研究。
本文引用格式:俞善春,葛冰磊.血清 Chemerin、CTRP3、RBP4 在肥胖 2 型糖尿病患者中的变化及意义[J].国际检验医学杂志,2018,39(15):1805-1808.

全球的糖尿病患者超过 1.7 亿,且呈逐年增长的趋势,而其中有 80%~90% 的患者为 2 型糖尿病^[1]。而肥胖是 2 型糖尿病发病的重要危险因素,国内外均有研究显示,肥胖的患者患 2 型糖尿病的概率是非肥胖者的 3~5 倍左右,而在 2 型糖尿病患者中,大部分患者存在体重超重或肥胖表现^[2-3]。近年来,较多学者逐渐开始重视脂肪因子在肥胖 2 型糖尿病患者中的作用,其中趋化素(Chemerin)作为新发现的脂肪因子,在脂肪细胞的炎症反应、成熟分化中均起着重要作用^[4];C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 3(CTRP3)作为一种分泌性蛋白,和脂联素之间具有高度的同源性,在脂代谢调节中发挥着重要作用^[5];视黄醇结合蛋白 4(RBP4)是近年来新发现的脂肪因子,国内外均有学者指出其与 2 型糖尿病的发生、发展存在着密切关系^[6-7]。因此,本研究对肥胖 2 型糖尿病患者血清 Chemerin、CTRP3、RBP4 的变化及意义进行探讨,旨在为今后临床治疗提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 2 月至 2017 年 2 月本院接诊的 80 例 2 型糖尿病患者,本研究已获得我院伦理委员会批准实施。纳入标准:(1)符合 2 型糖尿病诊断标准^[8];(2)初诊 2 型糖尿病患者;(3)纳入研究前未采取过其余降糖治疗。排除标准:(1)合并急慢性感染性疾病、中枢系统疾病;(2)合并心、肝、肾功能障碍;(3)妊娠期、哺乳期。根据体质量指数(BMI)分为 2 型糖尿病肥胖组(BMI≥28 kg/m²)44 例和 2 型糖尿病非肥胖组(BMI<28 kg/m²)36 例,2 型糖尿病肥胖组还排除由于激素、避孕药等药物所引发的继发性肥胖。并选择同期在本院接受体检的健康者 40 例作为对照组,所有受试者均知情同意此次研究,3 组性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

1.2 方法 所有受试者在纳入研究后,采集 5 mL 空腹静脉血检测生化指标及血清因子的表达,其中空腹血糖(FPG)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-L)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-L)均使用 Beckman Coulter 公司生产的全自动生化分析仪 AU-5800 检测;空腹胰岛素(FINS)、RBP4 使用放免法检测,试剂盒购于美国 Phoenix 公司;血清 Chemerin、CTRP3 的检测使用酶联免疫吸附

法,试剂盒购于美国 R&D 公司。所有糖尿病患者均给予健康教育、合理运动、控制饮食,根据个体差异使用降糖药物等常规治疗,连续治疗 4 周后再次检测血清 Chemerin、CTRP3、RBP4 的表达。

1.3 统计学处理 以 SPSS18.0 软件包处理,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 t 检验,计数资料以 χ^2 检验,多因素分析使用多元逐步回归分析, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组受试者生化指标比较 3 组 HDL-L 比较无显著差异($P>0.05$),2 型糖尿病肥胖组和非肥胖组 FPG、FINS、TG、TC、LDL-L 均明显比对照组高($P<0.05$),2 型糖尿病肥胖组和非肥胖组 FPG、FINS、HDL-L 比较差异无统计学意义($P>0.05$),2 型糖尿病肥胖组 TG、TC、LDL-L 均明显比非肥胖组高($P<0.05$),见表 2。

表 1 三组一般资料比较				
组别	<i>n</i>	男/女 (<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	BMI ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)
2 型糖尿病肥胖组	44	24/20	41.23±2.84	30.83±0.62
2 型糖尿病非肥胖组	36	20/16	40.94±2.75	22.21±1.50*
对照组	40	23/17	41.57±2.69	22.12±1.45*#
<i>F</i>		0.076	0.556	694.214
<i>P</i>		0.963	0.575	0.000

注:和 2 型糖尿病肥胖组比较,* $P<0.05$;和 2 型糖尿病非肥胖组比较,# $P<0.05$

2.2 三组血清 Chemerin、CTRP3、RBP4 比较 2 型糖尿病肥胖组和非肥胖组血清 Chemerin、RBP4 明显高于对照组,血清 CTRP3 明显低于对照组($P<0.05$),且 2 型糖尿病肥胖组血清 Chemerin、RBP4 明显高于非肥胖组,血清 CTRP3 明显低于非肥胖组($P<0.05$),见表 3。

2.3 糖尿病患者治疗前后血清 Chemerin、CTRP3、RBP4 比较 两组治疗后血清 Chemerin、CTRP3、RBP4 较治疗前均明显降低,血清 CTRP3 明显增加($P<0.05$),但 2 型糖尿病肥胖组治疗后血清 Chemerin、RBP4 仍明显高于非肥胖组,血清 CTRP3 低于非肥胖组($P<0.05$),见表 4。

表 2 3 组受试者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	FPG(mmol/L)	FINS(μ U/mL)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-L(mmol/L)	LDL-L(mmol/L)
2 型糖尿病肥胖组	44	8.34±0.71	12.83±1.30	2.48±0.52	5.81±0.90	1.34±0.25	4.27±0.32
2 型糖尿病非肥胖组	36	8.15±0.70	12.25±1.34	2.01±0.34#	5.23±0.72#	1.31±0.28#	3.94±0.25#
对照组	40	4.74±0.43*#	8.27±1.06*#	1.22±0.29*#	4.38±0.62*#	1.29±0.27*#	2.40±0.17*#
<i>F</i>		419.452	162.938	103.986	37.099	0.377	615.369
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000	0.687	0.000

注:和 2 型糖尿病肥胖组比较,* $P<0.05$;和 2 型糖尿病非肥胖组比较,# $P<0.05$

表 3 三组血清 Chemerin、CTRP3、RBP4 比较(̄x±s)

组别	n	Chemerin(ng/mL)	CTRP3(ng/L)	RBP4(mg/L)
2 型糖尿病肥胖组	44	9.58±1.81	375.45±17.82	32.58±3.17
2 型糖尿病非肥胖组	36	7.45±1.51 [#]	421.28±20.14 [#]	26.83±3.01 [#]
对照组	40	5.19±0.87 ^{*#}	478.34±23.40 ^{*#}	21.34±2.72 ^{*#}
F		94.424	264.003	149.446
P		0.000	0.000	0.000

注:和 2 型糖尿病肥胖组比较, * P<0.05;和 2 型糖尿病非肥胖组比较, [#] P<0.05

表 4 糖尿病患者治疗前后血清 Chemerin、CTRP3、RBP4 比较(̄x±s)

组别	n	Chemerin(ng/mL)		CTRP33(ng/L)		RBP4(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
2 型糖尿病肥胖组	44	9.58±1.81	7.83±1.30	375.45±17.82	417.83±21.50 [*]	32.58±3.17	27.84±3.12 [*]
2 型糖尿病非肥胖组	36	7.45±1.51	6.10±1.02	421.28±20.14	454.23±18.56 [*]	26.83±3.01	23.45±2.72 [*]
t		5.634	6.510	10.792	8.005	8.256	6.628
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:和治疗前比较, * P<0.05

2.4 相关性分析 分别将血清 Chemerin、CTRP3、RBP4 作为应变量,将年龄、性别、BMI、FBG、FINS、TG、TC、HDL-L、LDL-L 作为自变量,在多元逐步回归分析结果中发现,BMI 是血清 Chemerin 的独立影响因素($r=0.285, P<0.05$),BMI、TG 是血清 CTRP3 的独立影响因素($r=0.205、0.195, P<0.05$),年龄、BMI、TG 是血清 RBP4 的独立影响因素($r=0.215、0.203、0.189, P<0.05$)。

3 讨 论

肥胖作为全球范围内广泛流行的疾病,也是 2 型糖尿病的独立危险因素。近年来,较多学者发现,脂肪组织不仅作为机体储存能量的器官,也是人体内最大内分泌器官,脂肪组织所分泌的各类因子可直接在胰岛素敏感器官产生作用,影响糖脂代谢和胰岛素抵抗。而尤其是在肥胖型 2 型糖尿病患者中,当脂肪过度聚集到一种饱和状态后,多余的脂肪会对其余非脂肪组织产生影响,进而生成较多的游离脂肪酸,而游离脂肪酸对器官具有毒性作用,可促使胰岛素抵抗,最终引发代谢综合征^[9-10]。

Chemerin 是近年来新发现的脂肪因子,并随着国内外学者的不断研究发现,认为其和肥胖、代谢综合征之间存在着密切的关系,逐渐受到临床学者重视,HAMZA 等^[11]试验显示,在肥胖人群中,Chemerin 的表达明显较高,且和 BMI、脂肪细胞大小之间密切相关。DAI 等^[12]分析中指出,在 2 型糖尿病患者中血清 Vaspin 表达明显升高,而通过采取胰岛素治疗有助于降低血清 Chemerin 的表达。本研究结果中显示,在肥胖 2 型糖尿病患者中,血清 Chemerin 明显比非肥胖 2 型糖尿病和健康人群高,在经过治疗后虽得到明显降低,但仍然比非肥胖 2 型糖尿病患者高,和文献^[13]的报道具有相似性。且 BMI 是血清 Chemerin

的独立影响因素,进一步显示出血清 Chemerin 的表达和肥胖、2 型糖尿病存在着密切的关系。

CTRP3 是 2001 年在分化的 3T3-L1 细胞系中所发现的新型脂肪因子,结构和脂联素相似,而脂联素具有抑制血管内皮细胞、抗动脉粥样硬化、抗炎等效应。LI 等^[14]试验中显示,在代谢综合征患者中,血清 CTRP3 的表达明显降低,且和脂联素之间呈正相关,和脂代谢指标、BMI 之间呈负相关。赵莎莎等^[15]报道认为由于代谢综合征是一种主要以糖脂代谢紊乱、胰岛素抵抗、中心性肥胖为主的疾病,因此 CTRP3 可能和肥胖、糖尿病的发生、发展之间存在着关系。本研究结果显示,在肥胖 2 型糖尿病患者中血清 CTRP3 明显比非肥胖 2 型糖尿病和健康人群高,在 2 型糖尿病经过治疗后,血清 CTRP3 均明显降低,但肥胖 2 型糖尿病患者表达仍然比非肥胖 2 型糖尿病患者高,显示出血清 CTRP3 和肥胖 2 型糖尿病之间存在着密切的关系,且在进一步相关性分析中显示,BMI、TG 可作为血清 CTRP3 的独立影响因素。CHOI 等^[16]报道中显示,通过合理的有氧运动有助于提高血清 CTRP3 的表达,在改善体征、调整血糖中均具有积极意义。

RBP4 作为由白色脂肪组织所分泌的蛋白,其主要通过信使的身份而发挥作用,其可对相关代谢酶例如磷脂酰肌醇 3 激酶等造成影响,参与肥胖、2 型糖尿病的发生和发展^[17]。马瑜瑾等^[18]试验中显示,在肥胖患者中,血清 RBP4 明显升高,且和 TG、BMI 之间呈正相关。CHEN 等^[19]的研究表明,血清 RBP4 的升高,可损伤肌肉中胰岛素所摄取的糖刺激,令肝葡萄糖输出增加,这些都是 2 型糖尿病的典型特征。本研究结果显示,在肥胖 2 型糖尿病患者中,血清 RBP4 表达明显升高,经过治疗后得到明显降低,但仍高于

非肥胖 2 型糖尿病患者, 显示出血清 CTRP3 和肥胖 2 型糖尿病之间关系密切, 且在相关性分析中, 年龄、BMI、TG 是血清 RBP4 的独立影响因素。

4 结 论

血清 Chemerin、CTRP3、RBP4 在肥胖 2 型糖尿病的发生、发展中起着重要作用, 本研究可为肥胖 2 型糖尿病的药物干预提供新的治疗靶点。

参考文献

[1] 刘国华,熊苑淇,张春宏,等. 糖尿病的流行病学及经济负担研究[J]. 云南科技管理,2014,27(5):55-57.

[2] KURATA M,TAKENOUCHI A,TSUBOI A,et al. The cluster of abnormalities related to metabolic syndrome is associated with reduced glomerular filtration rate and raised albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Clin Med Res,2017,9(9):759-764.

[3] 中国医师协会外科医师分会肥胖和糖尿病外科医师委员会. 中国肥胖和 2 型糖尿病外科治疗指南(2014)[J]. 糖尿病临床,2014,8(11):499-504.

[4] EICHELMANN F,WEIKERT C,D I GIUSEPPE R,et al. Methodological utility of chemerin as a novel biomarker of immunity and metabolism [J]. Endocr Connect, 2017,6(5):340-347.

[5] CHOI K M,HWANG S Y,HONG H C,et al. C1q/TNF-related protein-3 (CTRP-3) and pigment epithelium-derived factor (PEDF) concentrations in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome[J]. Diabetes,2012,61(11):2932-2936.

[6] 孙玉秀,鲁云霞,王朝红,等. 视黄醇结合蛋白 4 与胰岛素抵抗及 2 型糖尿病关系研究进展[J]. 山东医药,2014,54(12):87-89.

[7] TOLOZA F J,PREZ-MATOS M C,RICARDO-SILGA-DO M L,et al. Comparison of plasma pigment epithelium-derived factor (PEDF), retinol binding protein 4 (RBP-4),chitinase-3-like protein 1 (YKL-40) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) for the identification of insulin resistance[J]. J Diabetes Complications,2017,31(9):1423-1429.

[8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南

(2013 年版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版),2015,22(3):26-89.

[9] QUAN H,ZHANG H,WEI W,et al. A crossover study of the combination therapy of metformin and exenatide or biphasic insulin aspart 30 in overweight or obese patients newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus[J]. Exp Ther Med,2017,14(4):3279-3287.

[10] 罗敏,郭进,黄国秀,等. 脂肪因子与代谢综合征关系的研究进展[J]. 现代生物医学进展,2014,14(11):2187-2189.

[11] HAMZA R T,ELKABBANY Z A,SHEDID A M,et al. Serum chemerin in obese children and adolescents before and after L-Carnitine therapy:relation to nonalcoholic fatty liver disease and other features of metabolic syndrome [J]. Arch Med Res,2016,47(7):541-549.

[12] DAI R,DONG Z,QIAN Y,et al. Obese type 2 diabetes mellitus patients have higher serum vaspin concentrations [J]. J Diabetes,2016,8(3):445-447.

[13] BLUEHER M. Vaspin in obesity and diabetes:pathophysiological and clinical significance[J]. Endocrine,2012,41(2):176-182.

[14] LI X,JIANG L,YANG M,et al. CTRP3 modulates the expression and secretion of adipokines in 3T3-L1 adipocytes[J]. Endocr J,2014,61(12):1153-1162.

[15] 赵莎莎,高超,陶凌. 脂肪因子 CTRP3 的认识及研究现状 [J]. 心脏杂志,2016,28(3):341-343.

[16] CHOI H Y,PARK J W,LEE N,et al. Effects of a combined aerobic and resistance exercise program on C1q/TNF-related protein-3 (CTRP-3) and CTRP-5 levels[J]. Diabetes Care,2013,36(10):3321-3327.

[17] 孙亚威,尚可,刘冬青,等. 血清视黄醇结合蛋白 4 与 2 型糖尿病合并代谢综合征的相关性[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2014,16(2):144-146.

[18] 马瑜瑾,姜宏卫,刘婕,等. 肥胖及 2 型糖尿病患者血清 APN、RBP4 水平的变化及其临床意义[J]. 中国实验诊断学,2012,16(8):1445-1448.

[19] CHEN Y,LV P,DU M,et al. Increased retinol-free RBP4 contributes to insulin resistance in gestational diabetes mellitus[J]. Arch Gynecol Obstet,2017,296(1):53-61.

(收稿日期:2018-01-15 修回日期:2018-03-27)

(上接第 1804 页)

centre cohort[J]. Nephrol Dial Transplant,2015,30(5):814-821.

[13] BACALJA J,ZIBAR L,LJUBANOVIC D G. IgA-mediated anti-glomerular basement membrane disease. A case report[J]. Nefrologia,2018,38(3):339-341.

[14] OHLSSON S,HERLITZ H,LUNDBERG S,et al. Circulating anti-glomerular basement membrane antibodies with predominance of subclass IgG4 and false-negative immunoassay test results in anti-glomerular basement membrane disease[J]. Am J Kidney Dis,2014,63(2):

289-293.

[15] LAHMER T,HEEMANN U. Anti-glomerular basement membrane antibody disease;a rare autoimmune disorder affecting the kidney and the lung[J]. Autoimmun Rev, 2012,12(2):169-173.

[16] LAZOR R,BIGAY-GAMÉ L,COTTIN V,et al. Alveolar hemorrhage in anti-basement membrane antibody disease: a series of 28 cases[J]. Medicine (Baltimore),2007,86(3):181-193.

(收稿日期:2018-01-20 修回日期:2018-04-28)