

非酒精性脂肪肝患者血清 25-羟维生素 D 水平与胰岛素抵抗的相关性分析*

喻茂文, 黄淑彬, 舒月, 易维佳, 汤洪波

(四川省金堂县第一人民医院/四川大学华西医院金堂医院检验科, 四川金堂 610400)

摘要:目的 探讨非酒精性脂肪肝(NAFLD)患者血清 25-羟维生素 D[25(OH)D]水平与胰岛素抵抗的关系。方法 选取该院就诊的 NAFLD 患者 240 例,根据糖代谢情况分为单纯 NAFLD 组($n=95$)、NAFLD 合并糖耐量受损(IGR)组($n=79$)和 NAFLD 合并 2 型糖尿病(T2DM)组($n=66$),另选取同期 90 例健康志愿者作为健康对照组。对所有受试者进行问卷调查、体格检查、血液生化指标及 25(OH)D 水平检测。比较各组生化指标及 25(OH)D 水平,并分析 25(OH)D 与体质指数(BMI)、稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)等指标相关性 & NAFLD 发生 T2DM 的危险因素。结果 健康对照组、单纯 NAFLD 组、NAFLD 合并 IGR 组和 NAFLD 合并 T2DM 组患者 HOMA-IR 和肝脏脂肪含量(LFC)依次升高($H=139.026, 252.600, P<0.05$),血清 25(OH)D 水平依次降低,差异均具有统计学意义($F=216.504, P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, BMI($OR=1.922, 95\%CI: 1.175\sim 3.143$)、LFC($OR=2.464, 95\%CI: 1.263\sim 4.807$)和 HOMA-IR($OR=4.229, 95\%CI: 2.250\sim 7.949$)是 NAFLD 发生 T2DM 的危险因素, 25(OH)D($OR=0.457, 95\%CI: 0.240\sim 0.869$)是 NAFLD 发生 T2DM 的保护因素。根据 HOMA-IR 值对 NAFLD 患者进行三分位分层,随着胰岛素抵抗增强,患者 BMI、糖化血红蛋白(HbA1c)、血清总胆固醇(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和 LFC 水平升高, 25(OH)D 水平降低,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。校正 BMI、HbA1c、TG、LDL-C 等相关因素, HOMA-IR 与 LFC 呈正相关($r=0.437, P<0.05$), 25(OH)D 与 LFC 呈负相关($r=-0.281, P=0.003$)。根据 LFC 对 NAFLD 患者进行三分位分层, Pearson 相关性分析显示, LFC 14.3%~24.4%组和 LFC>24.4%组患者血清 25(OH)D 和 HOMA-IR 均呈负相关,且对 BMI 和 TG 两种因素进行校正后, LFC>24.4%组血清 25(OH)D 和 HOMA-IR 仍具有较强相关性($r=-0.472, P=0.001$)。结论 NAFLD 患者胰岛素抵抗严重程度与 25(OH)D 和 LFC 有关,低水平 25(OH)D 为 NAFLD 患者发生 T2DM 的危险因素。

关键词:非酒精性脂肪肝病; 25-羟维生素 D; 肝脏脂肪含量; 胰岛素抵抗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.14.009

中图分类号:R723.14

文章编号:1673-4130(2019)14-1699-07

文献标识码:A

Correlation between serum 25-hydroxy-vitamin D and insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease*

YU Maowen, HUANG Shubin, SHU Yue, YI Weijia, TANG Hongbo

(Department of Clinical Laboratory, First People's Hospital of Jintang County/Jintang Hospital, West China Hospital, Sichuan University, Jintang, Sichuan 610400, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum 25-hydroxy-vitamin D[25(OH)D] and insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** A total of 240 patients with NAFLD who were admitted to a hospital were enrolled. According to the glucose metabolism, they were divided into simple NAFLD group ($n=95$), NAFLD combined with impaired glucose tolerance (IGR) group ($n=79$), and NAFLD combined with T2DM group ($n=66$). In addition, 90 healthy volunteers were selected as the control group. Questionnaires, physical examinations, blood biochemical indicators and 25(OH)D were tested on all patients. The correlation between 25(OH)D and BMI, or other indicators were analyzed. The risk factors of NAFLD combined with T2DM was also analyzed. **Results** The value of HOMA-IR and liver fat content (LFC) increased in the healthy control group, simple NAFLD group, NAFLD combined with IGR

* 基金项目:国家高技术研究发展计划(863 计划)子课题(2014AA022304)。

作者简介:喻茂文,男,主任技师,主要从事脂肪肝患者体内胰岛素水平的变化研究。

本文引用格式:喻茂文,黄淑彬,舒月,等.非酒精性脂肪肝患者血清 25-羟维生素 D 水平与胰岛素抵抗的相关性分析[J].国际检验医学杂志,2019,40(14):1699-1704.

group and NAFLD combined with T2DM group ($H=139.026, 252.600, P<0.05$), while the level of serum 25(OH)D decreased in turn, the difference was statistically significant ($F=216.504, P<0.05$). Multivariate analysis showed that BMI ($OR=1.922, 95\%CI:1.175-3.143$), LFC ($OR=2.464, 95\%CI:1.263-4.807$) and HOMA-IR ($OR=4.229, 95\%CI:2.250-7.949$) were risk factors for patients with NAFLD developing into T2DM. 25(OH)D was a protective factor ($OR=0.457, 95\%CI:0.240-0.869$). According to the value of HOMA-IR, patients were divided into three groups. With the increase of insulin resistance, the levels of BMI, HbA1c, TG, LDL-C and LFC increased, and the level of 25(OH)D decreased, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After the related factors were corrected, HOMA-IR was positively correlated with LFC ($r=0.437, P<0.05$), while 25(OH)D was negatively correlated with LFC ($r=-0.281, P=0.003$). Patients were tertiles according to LFC. Pearson correlation analysis showed that serum 25(OH)D and HOMA-IR had a negative correlation in the group of LFC $>24.4\%$ and 14.3%–24.4% group. And after adjusting for both BMI and TG, serum 25(OH)D and HOMA-IR in LFC $>24.4\%$ group was still strongly correlated ($r=-0.472, P=0.001$). **Conclusion** The severity of insulin resistance in patients with NAFLD is related to 25(OH)D and LFC. Low levels of 25(OH)D is a risk factor for patients with NAFLD developing into T2DM.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease; 25-hydroxy-vitamin D; liver fat content; insulin resistance

非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 是一类与遗传、免疫、应激和环境等多种因素有关的代谢性疾病, 其主要病理特征为不伴有长期酒精服用史而出现肝实质细胞脂肪变性和脂质浸润^[1]。目前随着社会经济的发展和饮食结构的变化, 我国 NAFLD 呈逐年升高且年轻化趋势。相关流行病学调查显示, NAFLD 在普通成人中患病率可达 20%~33%, 而在糖尿病患者中可达 50% 以上^[2]。NAFLD 患者早期无明显特征性症状或体征, 但肝细胞在长期脂肪贮积下可逐渐发生变性、坏死, 进而发展成肝纤维化和肝硬化等不可逆病变。故研究 NAFLD 发生发展相关危险因素和机制, 对其早期预防和控制具有重要价值, 也是目前临床医师的研究热点。既往国内外研究显示, 胰岛素抵抗、氧化应激和糖脂代谢紊乱在 NAFLD 发生中起着重要作用, 且 NAFLD 患者发展成为 2 型糖尿病 (T2DM) 或代谢综合征风险较普通人群明显增加^[3-5]。但目前关于 NAFLD 患者胰岛素抵抗相关研究仍存在不足, 国内外尚缺乏胰岛素抵抗在 NAFLD 患者发生中的具体机制研究。维生素 D 是一种重要的类固醇激素, 近年来研究发现其除了参与人体钙磷代谢外, 还参与炎症反应、氧化应激及糖脂代谢等多种病理生理过程。MITRI 等^[6]认为维生素 D 可通过减少细胞因子介导的胰岛 β 细胞凋亡和刺激胰岛素分泌等途径维持糖耐量正常。ELSEWEIDY 等^[7]认为维生素 D 可作为胰岛素敏感性的有效调节剂, 但目前 NAFLD 患者中血清 25-羟维生素 [25(OH)D] 水平与胰岛素抵抗的关系仍不明确。本研究选取 2015 年 1 月至 2018 年 1 月本院门诊就诊或住院治疗 NAFLD 患者作为研究对象, 旨在通过分析 NAFLD 患者和健康成人血清 25(OH)D 水平及与临床相关指标的关系, 探讨 25(OH)D 在 NAFLD 患者胰岛素抵抗中的可能作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 8 月至 2018 年 7 月在本院门诊就诊或住院治疗 NAFLD 患者为研究对象。共纳入符合上述标准的 NAFLD 患者 240 例, 其中男 125 例, 女 115 例; 平均年龄为 (47.8±8.5) 岁; 根据患者血糖控制情况分为单纯 NAFLD 组 ($n=95$)、NAFLD 合并空腹血糖受损 (IGR) 组 ($n=79$) 和 NAFLD 合并 T2DM 组 ($n=66$)。另随机选取本院健康体检中心 90 例健康成年人作为健康对照组, 其中男、女各 45 例, 平均年龄为 (47.7±8.0) 岁。健康对照组健康状况良好, 排除既往有酗酒史、合并有 T2DM、慢性肝肾功能不全、肿瘤或感染病史者。此外, 本研究经本院伦理委员会批准, 所有纳入患者及家属均签署知情同意书, 并享受随时退出权利。

1.2 病例纳入、排除和诊断标准 纳入标准: (1) NAFLD 诊断明确且 NAFLD 诊疗标准参考 2016 版欧洲肝脏研究协会 NAFLD 诊疗指南^[8]: ①既往无饮酒史或男性饮酒量每周小于 140 g 或女性饮酒量每周小于 70 g; ②临床症状主要表现为腹胀、乏力或肝区隐痛等; ③血清谷丙转氨酶 (ALT) 可升高, 但 ALT <70 U/L 可伴有三酰甘油 (TG) 升高; ④肝脏脂肪含量 (LFC) $>5\%$; ⑤排除酒精性脂肪肝、病毒性肝炎等其他可导致脂肪肝的疾病, 同时满足上述 5 种条件 NAFLD 诊断即可成立; (2) 年龄 18~60 岁; (3) 初诊病例且未接受任何药物、饮食控制或运动疗法等治疗措施。排除标准: (1) 有长期饮酒史即男性每周饮酒量 ≥ 140 g 或女性饮酒量 ≥ 70 g 者; (2) 合并有严重肝肾心功能不全疾病者; (3) 急慢性肝炎、肝硬化或肝癌病史者; (4) 近 3 个月内服用影响肝功能、钙磷代谢或糖代谢药物如类固醇激素、噻嗪类利尿剂、活性维生素 D 和二磷酸盐制剂等者; (5) 妊娠或哺乳期妇女; (6) 合并急性感染、恶性肿瘤或 1 型糖尿病患者; (7)

合并精神或认知障碍,难以配合后续随访或治疗者。T2DM 和 IGR 诊断标准参考 2010 版美国糖尿病协会诊疗指南^[9],其中 IGR 诊断标准为空腹血糖(FPG)在 6.1~7.0 mmol/L 和(或)口服葡萄糖耐量试验(OGTT)2 h 后血糖在 7.8~11.1 mmol/L。

1.3 研究方法 由专门医护人员对受试者进行病史询问,采用本科自编问卷对患者进行登记,该问卷由本院医师、技师根据既往国内外报道的脂肪肝相关危险因素进行编写^[10-11],主要包括基本信息、既往病史和生活习惯三个部分:(1)年龄、性别、职业、文化程度、收入、联系方式;(2)病程、既往病史、遗传史、吸烟史、饮酒史(具体到饮酒类型、频率、时长和饮酒量);(3)饮食、运动、睡眠和药物使用情况等。调查地点选取在医生谈话室,调查前由专职人员告知患者填写方法及本次研究的目的、内容和意义,获得受试者充分支持。以下情况视作无效问卷:(1)问卷填写时间小于 5 min;(2)问卷信息填写率小于 80%。完成问卷调查后安排受试者进行体格检查、实验室和影像学检查。体格检查包括受试者身高、体质量,并计算体质量指数(BMI);实验室检查要求受试者清晨空腹抽取肘静脉血,采用自动生化分析仪(迈瑞 BS2000)检测血清总胆固醇(TC)、TG、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、ALT、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、FPG 等指标。糖化血红蛋白(HbA1c)采用 Premier Hb9210 进行测定。采用西门子全自动化学发光免疫分析仪(ADVIA Centaur[®] XP)检测空腹胰岛素(FINS)和血清 25(OH)D 水平。采用稳态模式胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)评估胰岛

素抵抗,计算公式:HOMA-IR = FPG × FINS / 22.5,目前关于 HOMA-IR 取值范围国内外尚无定论,既往研究多认为不同人群中上限值在 2~3^[12-13]。采用 GEOktimma64 排 128 层 CT 测定受试者 LFC, LFC > 5% 为诊断脂肪肝截断点。

1.4 统计学处理 将所得数据录入 Epidata 3.0 软件建立非酒精性脂肪肝患者数据库,并采用 IBM SPSS18.0 软件进行统计学分析。经 K-S 检验检验正态性,符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析法,组间两两比较采用 SNK-*q* 检验。不满足正态分布计量资料采用中位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,多组间比较采取 Kruskal-Wallis *H* 秩和检验,组间两两比较用 Nemenyi 检验;计数资料用 *n*(%) 表示,组间比较用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 或秩相关分析法。多因素分析采用 Logistic 回归模型, *P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组临床资料及生化指标比较 各组患者性别、年龄比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。与健康对照组相比,其余 3 组患者 BMI、FPG、HbA1c、ALT、AST、TG、TC、LDL-C、HOMA-IR 和 LFC 升高, HDL-C 和 25(OH)D 降低,差异均具有统计学意义(*P* < 0.05)。与单纯 NAFLD 组相比,NAFLD 合并 IGR 组和 NAFLD 合并 T2DM 组患者 FPG、HbA1c、ALT、AST、TG、TC、HOMA-IR 和 LFC 升高, 25(OH)D 降低,差异均具有统计学意义(*P* < 0.05),见表 1。

表 1 各组临床资料及生化指标比较

组别	<i>n</i>	男/女 (<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	FPG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HbA1c (%, $\bar{x} \pm s$)	ALT [U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	AST [U/L, $M(P_{25}, P_{75})$]
单纯 NAFLD 组	95	49/46	47.8 ± 7.8	25.2 ± 1.3	5.7 ± 0.5	5.3 ± 0.6	52(46~67)	51(40~62)
NAFLD 合并 IGR 组	79	41/38	48.1 ± 8.2	25.9 ± 1.6	6.7 ± 0.9	5.5 ± 0.4	54(43~72)	52(38~67)
NAFLD 合并 T2DM 组	66	35/31	47.6 ± 8.4	25.1 ± 1.4 [#]	8.1 ± 0.7 [#]	6.7 ± 0.5 [#]	58(45~83) [#]	55(40~74) [#]
健康对照组	90	45/45	47.7 ± 8.0	23.3 ± 1.8 ^{#Δ}	5.2 ± 0.8 ^{#Δ}	4.8 ± 0.5 ^{#Δ}	20(15~28) ^{#Δ}	25(14~29) ^{#Δ}
统计值		0.118 ^a	0.927 ^b	63.265 ^b	188.620 ^b	242.376 ^b	194.900 ^c	187.299 ^c
<i>P</i>		0.990	0.206	0.003	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

续表 1 各组临床资料及生化指标比较

组别	<i>n</i>	TG [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	TC (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	25(OH)D (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	HOMA-IR [$M(P_{25}, P_{75})$]	LFC [%, $M(P_{25}, P_{75})$]
单纯 NAFLD 组	95	1.7(1.3~2.1)	2.2 ± 1.8	1.2 ± 0.3	3.6 ± 0.8	13.5 ± 4.6	1.2(1.0~1.5)	12.6(8.2~18.3)
NAFLD 合并 IGR 组	79	1.8(1.6~2.5)	2.3 ± 1.6	1.2 ± 0.5	3.6 ± 0.5	12.4 ± 4.7	1.4(1.1~1.7)	14.9(8.8~21.7)
NAFLD 合并 T2DM 组	66	2.1(1.8~2.7) [#]	2.3 ± 1.5 [#]	1.1 ± 0.4 [#]	3.7 ± 0.7 [#]	11.8 ± 4.4 [#]	1.7(1.3~1.9) [#]	21.2(15.0~34.4) [#]
健康对照组	90	1.3(0.8~1.9) ^{#Δ}	2.1 ± 1.9 ^{#Δ}	1.3 ± 0.3 ^{#Δ}	1.4 ± 0.2 ^{#Δ}	14.7 ± 5.2 ^{#Δ}	0.7(0.5~1.4) ^{#Δ}	4.0(2.5~4.8) ^{#Δ}
统计值		155.420 ^c	28.274 ^b	39.966 ^b	138.841 ^b	216.504 ^b	139.026 ^c	252.600 ^c
<i>P</i>		<0.05	0.037	0.022	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: ^a 为 χ^2 值, ^b 为 *F* 值, ^c 为 *H* 值;与单纯 NAFLD 组比较, * *P* < 0.05;与 NAFLD 合并 IGR 组比较, [#] *P* < 0.05;与 NAFLD 合并 T2DM 组比较, ^Δ *P* < 0.05

2.2 NAFLD 患者发生 T2DM 风险因素的多因素 Logistic 回归分析 根据 NAFLD 患者是否合并 T2DM 分为 NAFLD 合并 T2DM 组 ($n = 66$) 和 NAFLD 不合并 T2DM 组 ($n = 174$), 以 NAFLD 合并 T2DM 组为因变量, 赋值方法: 1 = NAFLD 组合并 T2DM, 0 = NAFLD 组不合并 T2DM, 以 BMI、FPG、HbA1c、ALT、AST、TG、TC、LDL-C、HDL-C、25(OH)D、HOMA-IR 和 LFC 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果发现, BMI ($OR = 1.922, 95\% CI: 1.175 \sim 3.143, P = 0.023$)、LFC ($OR = 2.464, 95\% CI: 1.263 \sim 4.807, P = 0.005$) 和 HOMA-IR ($OR = 4.229, 95\% CI: 2.250 \sim 7.949, P < 0.05$) 是 NAFLD 发生 T2DM 的危险因素, 25(OH)D ($OR = 0.457, 95\% CI: 0.240 \sim 0.869, P < 0.05$) 是 NAFLD 发生 T2DM 的保护因素, 见表 2。

2.3 HOMA-IR 三分位分组后各组临床相关指标比较 根据 HOMA-IR 值, 将 240 例 NAFLD 患者按三分位数法分为 HOMA-IR < 1.2 组、HOMA-IR 1.2 ~ 1.6 组和 HOMA-IR > 1.6 组, 随着 HOMA-IR 值增加, BMI、HbA1c、TG、LDL-C 和 LFC 水平升高, 25(OH)D 水平降低, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 2 NAFLD 患者发生 T2DM 风险因素的多因素 Logistic 回归分析

指标	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
BMI	0.635	0.251	4.635	1.922	(1.175~3.143)	0.023
LFC	0.902	0.341	6.742	2.464	(1.263~4.807)	0.005
25(OH)D	-0.783	0.328	9.828	0.457	(0.240~0.869)	<0.05
HOMA-IR	1.442	0.322	11.721	4.229	(2.250~7.949)	<0.05

表 3 HOMA-IR 三分位分组后各组临床相关指标比较

组别	n	男/女 (n/n)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	FPG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HbA1c (%, $\bar{x} \pm s$)	ALT [U/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	AST [U/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]
HOMA-IR < 1.2 组	80	46/34	47.7 ± 8.1	24.8 ± 1.8	6.8 ± 0.9	4.9 ± 0.8	55(38~65)	53(42~70)
HOMA-IR 1.2~1.6 组	83	42/41	47.7 ± 8.3	25.5 ± 1.3	6.9 ± 0.8	5.6 ± 0.5	55(40~62)	52(36~68)
HOMA-IR > 1.6 组	77	37/40	47.9 ± 8.1	26.4 ± 1.4 [#]	7.1 ± 0.9	6.6 ± 0.6 [#]	56(42~79)	54(40~72)
统计值		1.515 ^a	1.033 ^b	110.046 ^b	17.525 ^b	145.260 ^b	3.001 ^c	2.641 ^c
P		0.469	0.528	<0.05	0.081	<0.05	0.126	0.151

续表 3 HOMA-IR 三分位分组后各组临床相关指标比较

组别	n	TG [mmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	TC (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	25(OH)D (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	LFC [% , M(P ₂₅ , P ₇₅)]
HOMA-IR < 1.2 组	80	1.3(0.8~1.7)	2.2 ± 1.9	1.1 ± 0.5	3.4 ± 0.9	15.4 ± 5.2	11.2 ± 6.6
HOMA-IR 1.2~1.6 组	83	1.9(1.2~2.2)	2.2 ± 1.6	1.2 ± 0.7	3.6 ± 0.7	13.7 ± 4.9	16.0 ± 6.2
HOMA-IR > 1.6 组	77	2.3(1.9~2.8) [#]	2.2 ± 1.7	1.1 ± 0.5	3.9 ± 0.6 [#]	10.1 ± 5.0 [#]	27.4 ± 6.8 [#]
统计值		76.742 ^c	4.107 ^b	1.065 ^b	68.462 ^b	182.627 ^b	131.258 ^b
P		<0.05	0.083	0.107	<0.05	<0.05	<0.05

注: ^a 为 χ^2 值, ^b 为 F 值, ^c 为 H 值; 与 HOMA-IR < 1.2 组比较, * $P < 0.05$; 与 HOMA-IR 1.2~1.6 组比较, [#] $P < 0.05$

2.4 HOMA-IR、血清 25(OH)D 与临床各指标相关性分析 HOMA-IR 与 BMI、HbA1c、TG、LDL-C 和 LFC 在未校正和校正相关因素后均呈正相关 ($P < 0.05$); 而 25(OH)D 与 BMI、TG、LFC 和 HOMA-IR 在未校正和校正相关因素后均呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 4、5。

表 4 HOMA-IR 与临床各指标相关性

指标	未校正		校正	
	r_1	P_1	r_2	P_2
BMI	0.317	<0.05	0.321	<0.05
HbA1c	0.212	0.021	0.209	0.045
TG	0.224	0.009	0.216	0.027
LDL-C	0.263	<0.05	0.230	0.001
LFC	0.421	<0.05	0.437	<0.05

表 5 血清 25(OH)D 与临床各指标相关性

指标	未校正		校正	
	r_1	P_1	r_2	P_2
BMI	-0.282	0.002	-0.291	<0.05
TG	-0.216	0.008	-0.218	0.007
LFC	-0.270	0.010	-0.281	0.003
HOMA-IR	-0.341	<0.05	-0.355	<0.05

2.5 LFC 三分位分组后血清 25(OH)D 和 HOMA-IR 相关性分析 将 LFC 根据三分位法分为 LFC < 14.3% 组、LFC 14.3% ~ 24.4% 组和 LFC > 24.4% 组, 方差分析结果显示, 各组 25(OH)D 水平随 LFC 值增加而降低, HOMA-IR 值升高, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示, LFC 14.3% ~ 24.4% 和 LFC > 24.4% 组患者血清 25

(OH)D 和 HOMA-IR 均呈负相关, 且对 BMI 和 TG 两种因素进行校正后, LFC > 24.4% 组上述两种指标

仍具有较强相关性 ($r = -0.472, P = 0.001$)。见表 6。

表 6 LFC 三分位分层后血清 25(OH)D 和 HOMA-IR 相关性

组别	n	25(OH)D (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	HOMA-IR ($\bar{x} \pm s$)	未校正		校正	
				r_1	P_1	r_2	P_2
LFC < 14.3% 组	80	14.7 ± 4.8	1.2 ± 0.7	-0.228	0.058	-0.206	0.103
LFC 14.3% ~ 24.4% 组	80	13.8 ± 4.6*	1.4 ± 0.5	-0.315	0.047	-0.313	0.052
LFC > 24.4% 组	80	11.7 ± 4.9*	1.5 ± 0.5	-0.496	<0.05	-0.472	0.001
合计	240	13.9 ± 5.8	1.3 ± 0.8	-0.341	<0.05	—	—
F		26.503	10.458	—	—	—	—
P		<0.05	0.003	—	—	—	—

注: * $P < 0.05$, 与 LFC < 14.3% 组比较; — 表示无数据

3 讨 论

2002 年美国肝病学会将 NAFLD 从脂肪肝分型中独立出来, 定义为除酒精、病毒和免疫等其他导致肝脏损害因素而形成的代谢应激性肝损伤, 其疾病谱包括单纯性脂肪肝 (SFL)、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 和 NASH 相关肝硬化等^[14]。既往研究发现, NAFLD 与 T2DM 的发生关系密切, 二者既可能是彼此发生的危险因素, 在发生发展中遵循相互促进的环形递进性恶性循环模式, 又可能是同一病因的两种病理表现^[15]。T2DM 患者机体血糖水平长期处于异常升高状态, 多余葡萄糖可转移至肝脏转化为肝糖原, 当肝糖原储存量超过肝脏储存阈值时, 多余葡萄糖即可转化为脂肪在肝脏内堆积, 进而导致肝细胞脂肪变性、坏死凋亡, 这是 T2DM 患者易合并 NAFLD 的病理基础^[16]。但也有研究认为, 胰岛素抵抗在 NAFLD 的发病过程中起到重要作用, 是 NAFLD 发生的重要危险因素。NAFLD 患者胰岛素抵抗和脂质代谢紊乱也可加剧糖代谢紊乱, 进而导致患者空腹糖耐量受损和 T2DM 的发生^[15]。本研究结果也发现, 与健康对照组相比, NAFLD 患者 BMI、FPG、HbA1c、ALT、AST、TG、TC、LDL-C、HOMA-IR 和 LFC 升高, HDL-C 和 25(OH)D 降低, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。表明 NAFLD 患者存在明显的糖代谢、脂代谢、维生素 D 代谢异常和胰岛素抵抗。而进一步与单纯 NAFLD 组相比, NAFLD 合并 IGR 组和 NAFLD 合并 T2DM 组胰岛素抵抗水平和糖脂代谢指标明显升高、25(OH)D 水平降低, 这提示胰岛素抵抗、LFC 和血清 25(OH)D 均可能参与了 NAFLD 患者糖代谢紊乱的发生。既往 LALLUKKA 等^[17]也研究认为胰岛素抵抗是 NAFLD 发生发展的中心环节, 也为 T2DM 的主要病理生理改变。结合本研究结果, 可以认为胰岛素抵抗促进了 NAFLD 的发生, 而 NAFLD 又通过某种机制加剧患者胰岛素抵抗程度。

目前, 临床研究表明胰岛素分泌功能受损和胰岛素抵抗是 T2DM 发生的两个重要环节。近年来有研究

发现维生素 D 对胰岛 β 细胞具有一定的调节作用, 血浆 25(OH)D 水平与 β 细胞功能和胰岛素敏感性呈正相关^[18]。BLACK 等^[19]研究发现, 随着 NAFLD 患者血清 25(OH)D 水平降低, T2DM 合并 NAFLD 患病率明显升高, 且呈明显的剂量依赖型关系, 这提示 25(OH)D 与 NAFLD 发生密切相关。SEO 等^[20]一项纳入 1 081 名成人的队列研究发现, 受试者低维生素 D 水平与 NAFLD 发生密切相关且独立于性别、年龄、运动量等因素。JABLONSKI 等^[21]通过对 176 例 NAFLD 患者进行研究, 经校正 BMI、高血压、肝脏疾病病史等因素后, 多因素 Logistic 回归分析结果发现低水平 25(OH)D 是 T2DM 合并 NAFLD 的重要危险因素 ($OR = 2.56, 95\% CI: 1.27 \sim 5.19$), 且与胰岛素抵抗密切相关。与上述研究不同的是, 本研究将 240 例 NAFLD 患者分为合并 T2DM 和单纯 NAFLD 组, 研究结果发现, BMI、LFC 和 HOMA-IR 和低水平 25(OH)D 是 NAFLD 发生 T2DM 的危险因素。进一步说明了 25(OH)D 在 NAFLD 和 T2DM 之间的相互发生发展中可能起到重要的推动作用。

此外, 本研究根据 HOMA-IR 值对 NAFLD 患者进行三分位分层, 结果发现随着胰岛素抵抗增强, 患者 BMI、HbA1c、TG、LDL-C 和 LFC 水平升高, 25(OH)D 水平降低, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。校正 BMI、HbA1c、TG、LDL-C 等相关因素, HOMA-IR 与 LFC 呈正相关关系 ($r = 0.437, P < 0.05$), 25(OH)D 与 LFC 呈负相关关系 ($r = -0.281, P = 0.003$)。根据 LFC 对 NAFLD 患者进行三分位分层, LFC 14.3% ~ 24.4% 组和 LFC > 24.4% 组患者血清 25(OH)D 和 HOMA-IR 均呈负相关, 且对 BMI 和 TG 两种因素进行校正后, LFC > 24.4% 组血清 25(OH)D 和 HOMA-IR 仍具有较强相关性 ($r = -0.472, P = 0.001$)。上述结果表明 25(OH)D、LFC 和胰岛素抵抗在 NAFLD 的发生过程中可能起到交互作用。既往报道的相关机制如下: (1) 25(OH)D 与靶细胞上特异性受体结合, 提高靶细

胞内第二信使 Ca^{2+} 浓度, 加快细胞内信号通路传导, 提高胰岛素分泌量和敏感性^[22]。(2) 氧化应激和炎症反应在胰岛素抵抗的发生过程中也起到重要作用, 有研究认为 25(OH)D 能够调节细胞内炎症因子水平, 并可通过激活 Wnt/ β -连环蛋白信号传导通路来降低胰岛细胞内氧化应激反应^[23]。(3) 胰岛素抵抗可促进游离脂肪酸在肝细胞内沉积, 肝脏脂肪异常沉积增多也可进一步导致患者胰岛素抵抗增强。25(OH)D 可有效阻止肝脏前脂肪细胞向脂肪细胞的转化, 进而减少肝脏脂肪浸润程度, 改善患者胰岛素抵抗水平^[24]。本研究结果也发现 NAFLD 患者 LFC 水平与 HOMA-IR 呈正相关。表明 25(OH)D 可通过改善 NAFLD 患者 LFC 的基础上降低胰岛素抵抗水平。目前, 已有学者将短期口服维生素 D_3 用于改善 T2DM 患者胰岛 β 细胞功能, 并取得不错的治疗效果, 可明显降低患者血糖和 HbA1c 水平^[25]。但关于口服维生素 D 是否能改善 NAFLD 肝损伤存在争议^[26]。

4 结 论

NAFLD 患者胰岛素抵抗严重程度与 25(OH)D 和 LFC 有关, 低水平 25(OH)D 为 NAFLD 患者发生 T2DM 的危险因素。故对于临床上对于 NAFLD 患者, 尤其是合并 T2DM 患者, 应积极筛查和预防低水平 25(OH)D 的发生, 防止患者进一步向 T2DM 发展。

参考文献

- [1] IVANA M, TAJANA F K, MAJA M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease—a multisystem disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(43): 9488-9505.
- [2] TOMIC D, KEMP W W, ROBERTS S K. Nonalcoholic fatty liver disease: current concepts, epidemiology and management strategies[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 30(10): 1103-1115.
- [3] 余田培, 赵催春, 陈明云, 等. 成人隐匿性自身免疫性糖尿病患者非酒精性脂肪肝与代谢综合征的关系[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(30): 2398-2402.
- [4] PENG K, MO Z, TIAN G. Serum lipid abnormalities and nonalcoholic fatty liver disease in adult males[J]. *Am J Med Sci*, 2017, 353(3): 236-241.
- [5] JINJUVADIA R, ANTAKI F, LOHIA P A. The association between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic abnormalities in the United States population[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2017, 51(2): 160-166.
- [6] MITRI J, PITTAS A G. Vitamin D_3 and diabetes[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2014, 43(1): 205-232.
- [7] ELSEWEIDY M M, AMIN R S, ATTEIA H H, et al. Vitamin D_3 intake as regulator of insulin degrading enzyme and insulin receptor phosphorylation in diabetic rats[J]. *Biomed Pharm*, 2017, 85(5): 155-159.
- [8] European Association for the Study of Diabetes. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Obes Facts*, 2016, 9(2): 65-90.
- [9] American Association Nursing. Introduction: the American Diabetes Association's (ADA) evidence-based practice guidelines, standards, related recommendations and documents for diabetes care[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(Suppl 1): S1-2.
- [10] ZHAO H, SONG X, LI Z, et al. Risk factors associated with nonalcohol fatty liver disease and fibrosis among patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(37): e12356.
- [11] MIRMIRAN P, AMIRHAMIDI Z, EJTAHED H, et al. Relationship between diet and non-alcoholic fatty liver disease: a review article[J]. *Iran J Public Health*, 2017, 46(8): 1007-1017.
- [12] BENETTIPINTO C L, PICCOLO V B, YELA D A, et al. Thyroid-stimulating hormone and insulin resistance: their association with polycystic ovary syndrome without overt hypothyroidism[J]. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 2017, 39(5): 224-228.
- [13] SALAROLI L B, CATTAFESTA M, MOLINA M D, et al. Insulin resistance and associated factors: a cross-sectional study of bank employees[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2017, 72(4): 224-230.
- [14] MCCULLOUGH A J. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Liver Dis*, 2004, 8(3): 521-533.
- [15] LATTUADA G, RAGOGNA F, PERSEGHIN G. Why does NAFLD predict type 2 diabetes? [J]. *Curr Diab Rep*, 2011, 11(3): 167-172.
- [16] SIMEONE J C, BAE J P, HOOGWERF B J, et al. Clinical course of nonalcoholic fatty liver disease: an assessment of severity, progression, and outcomes[J]. *Clin Epidemiol*, 2017, 9(3): 679-688.
- [17] LALLUKKA S, YKIJARVINEN H. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of type 2 diabetes[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2016, 30(3): 385-395.
- [18] WEI ZONG, YOSHIHARA E, HE NAN-HAI, et al. Vitamin D switches BAF complexes to protect beta cells[J]. *Cell*, 2018, 173(5): 1135.
- [19] BLACK L J, JACOBY P, DELFOS W C, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations associate with non-alcoholic fatty liver disease in adolescents Independent of adiposity[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(6): 1215-1222.
- [20] SEO J A, EUN C R, CHO H, et al. Low vitamin D status is associated with nonalcoholic fatty liver disease Independent of visceral obesity in korean adults[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e75197.
- [21] JABLONSKI K L, JOVANOVIH A, HOLMEN J, et al. Low 25-hydroxyvitamin D level is independently associated with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Nutr Metabol Card Dis*, 2013, 23(8): 792-798. (下转第 1708 页)

SREBP 不能离开内质网,无法转运至高尔基体, SREBP 裂解受抑制,胆固醇合成相关酶的靶基因表达下调,引起胆固醇和脂肪酸合成相关的酶减少^[14]。这可能是抗精神病药物影响脂代谢的一种机制。

抗精神病药物引起患者体质量增加和糖脂代谢改变已成为临床医生和患者越来越关注的问题,研究发现,患有严重精神疾病者的寿命比普通人群短 3 年,其中主要的影响因素就是体质量增加引起的肥胖及高血压、糖尿病和高脂血症。

4 结 论

本研究数据结果表明,长期使用氯氮平和新型抗精神病药可引起糖、脂代谢异常,胰岛素、胆固醇和低密度脂蛋白显著升高,抗精神病药物可能增加糖尿病、高血脂和心血管疾病的患病风险。氯氮平和新型抗精神病药对患者的影响不同,可根据患者情况,在早期治疗中选择相对安全的药物,有助于降低抗精神病药对患者的副作用,降低患者罹患各类并发症的风险。关于这些药物的作用机制,还有更多的工作要做。

参考文献

[1] ORSOLINI L, TOMASETTI C, VALCHERA A, et al. An update of safety of clinically used atypical antipsychotics[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(10): 1329-1347.

[2] 梁英,于欣.第二代抗精神分裂症药物对体重与代谢的影响[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2013, 13(1): 54-56.

[3] BURGHARDT K J, SEYOUM B, MALLISHO A, et al. Atypical antipsychotics, insulin resistance and weight; a meta-analysis of healthy volunteer studies[J]. *Prog Neuro Biol Psychiatry*, 2018, 20(83): 55-63.

[4] CITROME L. Activating and sedating adverse effects of Second-Generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia and major depressive disorder; absolute risk increase and number needed to harm[J]. *J Clin Psycho-*

pharmacol, 2017, 37(2): 138-147.

- [5] KAMRAN A. Acasereport[J]. *Am J Psychiatry*, 1994, 151(1): 1395.
- [6] ZHAI D S, CUI T Z, XU Y H, et al. Cardiometabolic risk in first-episode schizophrenia(FES) patients with the earliest stages of both illness and antipsychotic treatment[J]. *Schizophr Res*, 2017, 179(17): 41-49.
- [7] 马小红,师建国.精神病院住院病种的季节性分析[J]. *华西医学*, 2000, 20(1): 20-21.
- [8] CARAVAGGIO F, HAHN M, NAKAJIMA S, et al. Reduced insulin-receptor mediated modulation of striatal dopamine release by basal insulin as a possible contributing factor to hyperdopaminergia in schizophrenia[J]. *Med Hypotheses*, 2015, 85(4): 391-396.
- [9] WANG J Y, WANG CHENG-YI, TAN CHEN-HUI, et al. Effect of different antipsychotic drugs on short-term mortality in stroke patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2014, 93(25): 170-176.
- [10] 邵平,欧建君,吴仁容,等.齐拉西酮与奥氮平对首发精神分裂症患者糖脂代谢的影响[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2013, 38(4): 365-369.
- [11] 吴仁容,赵靖平.四种抗精神病药对糖代谢及脂代谢的不良影响[J]. *中华精神科杂志*, 2005, 38(3): 130-133.
- [12] CORDERO-HERRERA I, MARTÍN M Á, GOYA L, et al. Cocoa flavonoids attenuate high glucose-induced insulin signalling blockade and modulate glucose uptake and production in human HepG2 cells[J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 64(1): 10-19.
- [13] MOON Y A, LIANG G S, XIE X F, et al. The Scap/SREBP pathway is essential for developing diabetic fatty liver and carbohydrate-induced hypertriglyceridemia in animals[J]. *Cell Metab*, 2012, 15(2): 240-246.
- [14] 杨琳,徐一峰,陈剑华,等.非典型抗精神病药物对胆固醇调节元件结合蛋白的影响[J]. *中国医药*, 2014, 9(9): 1406-1408.

(收稿日期:2018-12-25 修回日期:2019-03-16)

(上接第 1704 页)

[22] KARNCHANASORN R, OU H Y, CHIU K C. Plasma 25-Hydroxyvitamin D levels are favorably associated with beta-Cell function[J]. *Pancreas*, 2012, 41(6): 863-868.

[23] TANG L, FANG W, LIN J, et al. Vitamin D protects human melanocytes against oxidative damage by activation of Wnt/beta-catenin signaling[J]. *Lab Invest*, 2018, 3(15): 16-19.

[24] WANG D, LIN H D, XIA M F, et al. Vitamin D levels are inversely associated with liver fat content and risk of non-alcoholic fatty liver disease in a Chinese middle-aged and

elderly population; the Shanghai Changfeng study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e157515.

- [25] PARKER L, LEVINGER I, MOUSA A, et al. Plasma 25-Hydroxyvitamin D is related to protein signaling involved in glucose homeostasis in a Tissue-Specific manner[J]. *Nutrients*, 2016, 8(10): 15-19.
- [26] BARCHETTA I, CIMINI F A, CAVALLO M G. Vitamin D supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: present and future[J]. *Nutrients*, 2017, 9(9): 121-142.

(收稿日期:2019-01-11 修回日期:2019-04-21)