

男性藏汉族 2 型糖尿病患者血清 Apelin 水平对比

杨雅婷 张惠莉 高继东

摘要 目的 对比研究男性藏、汉族 2 型糖尿病患者血清 Apelin 水平,探讨不同民族间血清 Apelin 表达水平是否存在差异。**方法** 根据 WHO(1999 年)糖尿病的诊断标准以及 2004 年中华医学会糖尿病学分会建议代谢综合征中肥胖的诊断标准,选取满足 2 型糖尿病诊断条件的藏、汉族患者各 40 例为病例组(其中非肥胖糖尿病组各 20 例,合并肥胖组各 20 例),健康藏、汉族男性各 20 例为对照组。收集一般资料,测定血清 Apelin、游离脂肪酸(FFA)以及生化指标。**结果** (1)2 型糖尿病组 Apelin 水平均高于正常对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。(2)藏汉族相比,TG 水平汉族高于藏族,Apelin、HbA1c、FFA、ALT 水平藏族高于汉族,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。(3)民族、WB、HbA1c、血压、FPG 是 Apelin 的独立相关因素。**结论** 藏、汉族糖尿病患者血清 Apelin 水平较正常对照组均升高,藏族人群较汉族人群 Apelin 表达水平高。

关键词 藏族 2 型糖尿病 肥胖 Apelin FFA

[中图分类号] R587 [文献标识码] A

Comparison of the Apelin Level Between Han and Tibetan Patients with Type 2 Diabetes. Yang Yating, Zhang Huili, Gao Jidong. Qinghai University Medical College, Qinghai 810001, China

Abstract Objective To compare the Apelin level of patients with type 2 diabetes between Tibetan and Han, then discuss the difference. **Methods** According to World Health Organization (WHO) diagnosis of diabetes mellitus in 1999 and Chinese Diabetes Society (CDS) diagnosis of obesity in 2004, we picked 40 Tibetan patients and 40 Han Chinese patients as the case group (they were divided into normal weight group and obesity group), and another 20 Tibetan healthy people and 20 Han people served as control group. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect fasting serum Apelin and FFA. biochemical criterions were also measured. **Results**

(1) Apelin level of the T2DM patients was significantly higher than that of healthy people ($P < 0.05$). The prevalence rate of hypertension and fatty liver in obesity group was higher than normal weight group ($P < 0.05$). (2) The levels of Apelin, HbA1c, FFA and ALT in Tibetan were higher than Han, and the TG level was just the opposite ($P < 0.05$). (3) The nation, WB, HbA1c, blood pressure, FPG were independent relevant factors for Apelin. **Conclusion** The serum Apelin levels are elevated in Tibetan and Han patients with T2DM, and Apelin level in Tibetan is higher than in Han nationality.

Key words Tibetan; Type 2 diabetes; Obesity; Apelin; FFA

我国是一个多民族的国家,由于种族、生活习惯、遗传背景以及地域的不同,各种疾病的发生发展也不尽相同。经过大量文献的查阅,笔者发现对于 BMI、超重和肥胖患病(检出)率,藏族高于汉族,而对于高甘油三酯血症、高血压的检出率,汉族高于藏族^[1]。产生此种差异的原因可能与体内的疾病相关因子有关,也可能与生活方式、饮食习惯有关,对此尚未有定论。近年随着新型脂肪因子相继被发现,各种与脂肪因子相关的疾病的发病机制逐渐清晰,其中 Apelin [孤独 G 蛋白偶联受体——血管紧张素受体 1 (AT1) 相关蛋白 (APJ) 的天然配体] 与肥胖、血压调控、糖脂

代谢密切相关,但其确切关系未明。本研究通过比较藏汉族各项指标,明确血清 Apelin 水平是否具有民族差异性。

对象与方法

1. 研究对象:实验符合人体试验伦理学标准,得到患者知情同意并签署知情同意书。入组标准:根据 WHO(1999 年)糖尿病的诊断标准以及 2004 年中华医学会糖尿病学分会建议代谢综合征中肥胖的诊断标准,选取 2012 年 10 月 ~ 2013 年 6 月青海大学附属医院内分泌科满足 T2DM 诊断条件、3 代内未进行异族通婚的男性藏、汉族患者为病例组,其中病例组又分为单纯 T2DM 组(藏、汉各 20 例)、T2DM 合并肥胖组(藏、汉各 20 例)。同期于体检中心选取 3 代内未进行异族通婚的男性藏、汉族健康者为健康对照组(藏、汉各 20 例)。排除标准:除外继发性肥胖、继发性糖尿病和 1 型糖尿病,无严重肝肾功能障碍、心力衰竭、全身性疾病、系统性疾病或恶性肿瘤患者。选时可能有感染,包括消化、呼

作者单位:810001 西宁,青海大学医学院(杨雅婷);青海大学附属医院(张惠莉、高继东)

通讯作者:张惠莉,教授,电子信箱:459807205@qq.com

吸、泌尿系统等感染;近 2 周使用降压、降糖、调脂药物;接受长期的全身性糖皮质激素治疗、细胞毒性药物治疗、免疫抑制剂治疗。

2. 方法:(1)一般资料采集:所有入选对象均由专人测量其身高、体重,计算体重指数(BMI),计算公式为 $BMI(kg/m^2) = 体质量(kg)/身高(m)^2$ 。以双侧肘弓下缘至髂前上棘连线的中点测定腰围(WB)。(2)生化指标测定:入选对象禁食 10~12 h,次日清晨肘静脉抽血,分别测定甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS)、尿素氮(Bun)、肌酐(Cr)、尿 ALB、谷丙转氨酶(ALT),同时计算胰岛素抵抗指数,以稳态模型评价胰岛素抵抗指数($HOMA-IR = FPG \times FINS/22.5$)表示。(3)采用酶联免疫吸附法测定的 Apelin 含量:按 Elixir Canada Medicine Company Ltd(加拿大)公司提供的 HCB 酶联免疫分析药盒说明进行测定。批内 CV<4%,批间 CV<8.5%,游离脂肪酸(FFA)含量:按冬歌科技(北京)公司提供的酶联免疫分析药盒说明进行测定。批内 CV<9%,批间 CV<15%。(4)其他指标:血管彩超:检测颈总动脉、足背动脉两个部位有无斑块并测量动脉内的中膜厚度(IMT)。以距颈动脉球部膨大起始处 10mm 内的最厚处为

颈总动脉的 IMT 检测位置;无斑块标准:颈总动脉、足背动脉的 IMT 均 $\leq 1.3mm$;斑块标准:两个检测部位任一处的 IMT>1.3mm 或检测视野内有斑块。腹部彩超:检测是否患脂肪肝。

3. 统计学方法:应用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析。所有计量资料均以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,正态分布的计量资料两组独立样本均数的比较采用 *t* 检验;多组间样本均数的比较采用单因素方差分析。计数资料采用卡方检验。相关分析采用 *Pearson* 相关,回归采用多元线性逐步回归分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 不同民族各指标的比较:藏汉族相比,FFA、Apelin 各组水平藏族高于汉族,正常对照组中,TG 水平藏族低于汉族,TC 水平藏族高于汉族。差异具有统计学意义($P<0.05$)。3 组间两两比较,不论藏汉族,糖尿病组的 TG、TC、FFA、FPG、HbA1c、Apelin、Bun、Cr、ALT 各项指标均高于正常对照组,且差异有统计学意义($P<0.05$),肥胖组的 FINS、HOMA-IR 水平高于对照组及非肥胖组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 1。

表 1 藏汉族各指标之间对比分析($\bar{x} \pm s$)

变量	藏族			汉族		
	对照组	T2DM 并肥胖组	T2DM 非肥胖组	对照组	T2DM 并肥胖组	T2DM 非肥胖组
<i>n</i>	20	20	20	20	20	20
年龄(岁)	42.95 $\pm$ 6.11	44.75 $\pm$ 6.96	50.00 $\pm$ 10.55	49.40 $\pm$ 6.07	45.40 $\pm$ 4.45	45.45 $\pm$ 5.61
BMI(kg/m^2)	22.57 $\pm$ 1.40	28.61 $\pm$ 2.52 [▲]	23.44 $\pm$ 1.35 [●]	22.41 $\pm$ 1.19	27.31 $\pm$ 2.01 [▲]	22.56 $\pm$ 1.76 [●]
WB(cm)	83.65 $\pm$ 3.69	104.20 $\pm$ 7.09 ^{▲#}	85.00 $\pm$ 4.44 [●]	82.50 $\pm$ 2.96	99.20 $\pm$ 5.93 [▲]	83.50 $\pm$ 3.63 [●]
TG(mmol/L)	1.06 $\pm$ 0.22 [■]	2.52 $\pm$ 1.33 [▲]	1.81 $\pm$ 1.37 ^{* &}	1.50 $\pm$ 0.12	2.77 $\pm$ 1.39 [▲]	2.80 $\pm$ 2.11 [▲]
TC(mmol/L)	2.49 $\pm$ 0.64 [#]	4.90 $\pm$ 1.50 [▲]	4.12 $\pm$ 0.69 ^{▲ &}	1.98 $\pm$ 0.64	4.49 $\pm$ 1.21 [▲]	4.52 $\pm$ 1.37 [▲]
LDL-C(mmol/L)	2.60 $\pm$ 0.53	3.05 $\pm$ 1.11 [#]	2.87 $\pm$ 0.54	2.74 $\pm$ 0.38	2.36 $\pm$ 0.74	2.44 $\pm$ 1.58
FFA(μ mol/L)	404.51 $\pm$ 37.89 [■]	471.95 $\pm$ 43.33 ^{▲#}	482.00 $\pm$ 35.15 ^{▲■}	368.06 $\pm$ 24.30	436.39 $\pm$ 65.73 [▲]	441.45 $\pm$ 36.79 [▲]
FPG(mmol/L)	4.91 $\pm$ 0.34	11.10 $\pm$ 4.54 [▲]	8.98 $\pm$ 2.60 ^{▲ &}	4.79 $\pm$ 0.43	8.74 $\pm$ 3.10 [▲]	10.03 $\pm$ 3.96 [▲]
HbA1c(%)	4.93 $\pm$ 0.72	10.14 $\pm$ 2.73 [▲]	11.19 $\pm$ 1.10 ^{▲■}	5.28 $\pm$ 0.70	8.74 $\pm$ 1.94 [▲]	8.78 $\pm$ 2.04 [▲]
FINS(μ U/ml)	7.68 $\pm$ 2.79	16.12 $\pm$ 16.48 [*]	5.55 $\pm$ 5.09 [●]	7.24 $\pm$ 1.780	18.27 $\pm$ 28.49 [*]	5.57 $\pm$ 2.99 ^{&}
HOMA-IR	1.69 $\pm$ 0.65	7.66 $\pm$ 7.77 [▲]	2.33 $\pm$ 2.21 [●]	1.54 $\pm$ 0.38	6.76 $\pm$ 12.66 [*]	2.55 $\pm$ 1.66
Apelin(ng/L)	600.77 $\pm$ 69.86 [■]	757.22 $\pm$ 60.52 ^{▲■}	725.13 $\pm$ 45.75 ^{▲■}	460.20 $\pm$ 70.32	652.94 $\pm$ 108.05 [▲]	626.81 $\pm$ 95.50 [▲]
Bun(mmol/L)	4.34 $\pm$ 1.23	6.31 $\pm$ 1.56 [▲]	5.51 $\pm$ 1.30 [▲]	4.28 $\pm$ 1.34	5.81 $\pm$ 1.70 [▲]	5.99 $\pm$ 1.61 [▲]
Cr(μ mol/L)	67.80 $\pm$ 6.39	82.15 $\pm$ 12.13 [▲]	74.65 $\pm$ 4.79 ^{* ●#}	70.95 $\pm$ 7.61	82.30 $\pm$ 16.84 [▲]	81.50 $\pm$ 11.44 [*]
ALB(μ g/ml)	5.71 $\pm$ 1.73	16.91 $\pm$ 21.41	28.02 $\pm$ 31.04 [▲]	6.11 $\pm$ 1.29	22.17 $\pm$ 25.45 [▲]	15.08 $\pm$ 13.07
ALT(U/L)	23.55 $\pm$ 5.16	54.25 $\pm$ 26.58 ^{▲■}	47.13 $\pm$ 48.80 [*]	22.15 $\pm$ 5.68	31.15 $\pm$ 13.33	35.05 $\pm$ 22.58 [*]

与同民族对照组比较,* $P<0.05$,[▲] $P<0.01$;与同民族肥胖组比较,[&] $P<0.05$,[●] $P<0.01$;与汉族对应组比较,[#] $P<0.05$,[■] $P<0.01$

2. 糖尿病两组间患其他疾病的比较:在两组糖尿病患者中,肥胖组的高血压及脂肪肝的患病率明显高于非肥胖组,且差异有统计学意义($P=0.010$, $P=0.013$),糖尿病外周血管病变的患病率则在两组间差异无统计学意义($P=1.000$),详见表 2。

表 2 糖尿病组间疾病比较[*n*(%)]

组别	高血压	脂肪肝	血管斑块
T2DM 并肥胖组	16(40.0)	26(65.0)	16(40.0)
非肥胖 T2DM 组	5(12.5) [*]	14(35.0) [*]	15(37.5)
χ^2	7.813	7.200	0.053
<i>P</i>	0.01	0.013	1.000

与 T2DM 并肥胖组比较,* $P<0.05$

3. 不同民族血清 Apelin 线性相关分析:在藏族中,空腹血清 Apelin 浓度与 BMI、WB、TC、FFA、FPG、HbA1c、Bun、ALB、ALT 呈明显正相关。在汉族中,空腹血清 Apelin 浓度与 BMI、WB、TG、TC、FFA、FPG、HbA1c、HOMA - IR 呈明显正相关,详见表 3。

表 3 血清 Apelin 与各指标的相关性分析(r)

变量	藏族		汉族	
	r	P	r	P
BMI	0.504	0.000	0.423	0.001
WB	0.492	0.000	0.438	0.000
TG	0.205	0.117	0.497	0.000
TC	0.342	0.007	0.664	0.000
LDL - C	0.254	0.050	-0.064	0.625
FFA	0.491	0.000	0.386	0.002
FPG	0.519	0.000	0.788	0.000
HbA1c	0.593	0.000	0.746	0.000
FINS	0.203	0.120	0.144	0.273
HOMA - IR	0.330	0.010	0.291	0.024
Bun	0.369	0.004	0.254	0.050
Cr	0.322	0.012	0.124	0.347
ALB	0.354	0.005	0.309	0.016
ALT	0.398	0.002	0.181	0.167

以 Apelin 为因变量,以其他影响因素为自变量进行多元线性逐步回归分析,民族、WB、HbA1c、高血压、FPG 进入回归方程,显示民族、WB、HbA1c、血压、FPG 是 Apelin 的独立相关因素。LDL - C、FINS、Cr 与 Apelin 无相关性,详见表 4。

表 4 多元线性逐步回归分析

变量	偏回归系数	标准回归系数	t	P
常数项	572.922	-	15.562	0.000
X ₁ (民族)	-92.575	-0.379	-6.546	0.000
X ₂ (WB)	74.285	0.286	4.366	0.000
X ₃ (HbA1c)	12.925	0.303	3.239	0.002
X ₄ (高血压)	-58.985	-0.183	-2.916	0.004
X ₅ (FPG)	8.369	0.258	2.771	0.007

讨 论

作为新型脂肪因子,Apelin 被理所当然与肥胖以及胰岛素抵抗联系在一起,关于这方面的研究成为近几年的热点。肥胖与高胰岛素血症可上调血 Apelin 水平^[2,3]。曾翔俊等^[4]的研究进一步说明胰岛素上调脂肪细胞表达 Apelin,其机制可能是通过胰岛素受体和 PI₃K、PKc 途径。同时,Apelin12 水平和冠脉病变狭窄程度有关,提示 Apelin 可能参与冠状动脉粥样硬化病理生理过程。Apelin 是一种强有力的血管内皮细胞保护因子,可能参与保护血管内皮损伤、防止细胞过氧化、阻止动脉粥样硬化的病理生理过程^[5]。近年的大部分研究倾向于证明 Apelin 在肥胖和糖尿病方面是一种有利的脂肪因子。Sawane

等^[6,7]推测 Apelin 可能通过增加胰岛素敏感度,提高葡萄糖的利用率,增加能量的消耗,增强血管完整性抑制高脂肪饮食诱导的肥胖。因此,在治疗代谢性疾病方面,Apelin 可以作为一个具有前景的新靶点^[8]。

本研究结合地域、民族特点进行,结果表明不仅糖脂代谢水平,糖尿病组的 Apelin、Bun、Cr、ALT 各指标水平亦均高于正常对照组。此与先前的一些研究结果相似,但 Apelin 与 FFA、TG 呈显著正相关,与 Than 等^[9]的研究结果相反,这可能是由于胰岛素抵抗引起的 FFA 增加掩盖了 Apelin 对 FFA 的单纯影响。但在肥胖及非肥胖糖尿病组中 Apelin 均升高,表明肥胖不是导致 Apelin 升高的主要因素,可能影响较大的是胰岛素敏感度的变化。Soriguer 等^[10]的研究也证实了这一点。肥胖组的高血压及脂肪肝的患病率明显高于非肥胖组,说明肥胖是一些疾病的高危因素,因此减重作为预防和治疗某些疾病的关键措施。两民族间比较,藏族患者的血糖控制较差,应加强对于藏族患者的行为方式干预。以 Apelin 为因变量,行线性逐步回归显示,民族、WB、HbA1c、血压、FPG 是 Apelin 的独立相关因素,其中血压呈负相关,其余呈正相关,且血清 Apelin 水平在藏汉族中具有显著的民族差异性,即藏族高于汉族。目前,国内外尚无关于 Apelin 的种族差异性研究,今后应从基因水平等遗传背景方面进行更深一步的研究探讨。

参考文献

1 闫敏,关志峰,陈勇,等 西藏部分地区干部超重和肥胖患病情况与防治策略浅析[J]. 实用预防医学,2007,14(2):296-300

2 吴海娅,魏丽,贾伟平. Apelin 与肥胖和胰岛功能[J]. 上海医学,2008,31,(1):66-68

3 黎英荣,连连,苏宏业,等. 2 型糖尿病和肥胖患者血清 Apelin 与胰岛素抵抗的关系研究[J]. 重庆医学,2010,39(5):1322-1323

4 曾翔俊,张立克,唐朝枢. Apelin/APJ 系统在心血管系统中的作用[J]. 国际病理科学与临床杂志,2006,26(6):483

5 高潮,罗春苗. Apelin - 12 和冠脉狭窄程度的相关性分析[J]. 安徽医药,2012 16(9):1295-1296

6 Sawane M, Kajiya K. Apelin inhibits diet - induced obesity by enhancing lymphatic and blood vessel integrity[J]. Diabetes,2013,62(6):1970-1980

7 孙桂丽. 代谢综合征患者血清 Apelin 水平与血脂代谢[J]. 医学综述,2013,19(12):2224-2226

8 郭梅,陈永松. Apelin 与代谢性疾病[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(5):600-602

9 Than A, Cheng Y, Foh LC. Apelin inhibits adipogenesis and lipolysis through distinct molecular pathways[J]. Mol Cell Endocrinol,2012,362(1-2):227-231

10 Soriguer F, Garrido - Sanchez L, Garcia - Serrano S, et al. Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus[J]. Obesity Surgery,2009,19(11):1574-1580

(收稿日期:2013-11-11)

(修回日期:2013-11-18)