

炎患者病情严重程度评估及临床疗效判断的又一重要参考依据。

参考文献

- 1 崔乃强,吴咸中.重症急性胰腺炎治疗的现况和展望[J].中国危重病急救医学,2004,16(12):705-707
- 2 Maeda K, Hirota M, Ichihara A, *et al.* Applicability of disseminated intravascular coagulation parameters in the assessment of the severity of acute pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2006, 32(1): 87-92
- 3 中华医学会外科学分会胰腺外科学组.急性胰腺炎诊治指南(2014)[J].中华外科杂志,2015,53(1):50-53
- 4 Waldthaler A, Schutte K, Malfertheiner P. Causes and mechanisms in acute pancreatitis[J]. *Dig Dis*, 2010, 28(2): 364-372
- 5 Xu T, Cai Q. Prophylactic antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis: results from a meta-analysis[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2008, 43(10): 1249-1258
- 6 Eatock FC, Chong P, Menezes N, *et al.* A randomized study of nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(2): 432-439
- 7 Oria A, Cimmino D, Ocampo C, *et al.* Early endoscopic intervention versus early conservative management in patient with acute gallstone pancreatitis and biliopancreatic obstruction: a randomized clinical trial[J]. *Ann Surg*, 2007, 245(1): 10-17
- 8 Abdula A, Awla D, Hartman H, *et al.* Role of platelets in experimental acute pancreatitis[J]. *Brit J Sur*, 2011, 98(1): 93-103
- 9 戴庆忠,覃瑜.急性胰腺炎患者凝血指标变化的临床研究[J].国际检验医学杂志,2014,35(18):2563-2564
- 10 Jiang CF, Shiau YC, Ng KW, *et al.* Serum interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and C-reactive protein in early prediction of severity of acute pancreatitis[J]. *J Chin Med Assoc*, 2004, 67(9): 442-446
- 11 Uhlmann D, Lauer H, Ser F, *et al.* Pathophysiological role of platelets and platelet system in acute pancreatitis[J]. *Microvasc Res*, 2008, 76(2): 114-123
- 12 Modrau IS, Floyd AK, Thorlacius O. The clinical value of procalcitonin in early assessment of acute pancreatitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(7): 1593-1597
- 13 Kisacik B, Tufan A, Kalyoncu U, *et al.* Mean platelet volume as an inflammatory marker in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis[J]. *Joint Bone Spine*, 2008, 75(3): 291-294
- 14 Albayrak Y, Albayrak A, Albayrak F, *et al.* Mean platelet volume: A new predictor in confirming acute appendicitis diagnosis[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2011, 17(4): 362-366
- 15 Lee WS, Kim TY. Is mean platelet volume a new predictor in confirming a diagnosis of acute appendicitis? [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2011, 17(6): 125-126

(收稿日期:2016-09-09)

(修回日期:2016-10-08)

2型糖尿病、非酒精性脂肪肝与血清胆碱酯酶的关系探讨

周 侠 游 娜 徐家蓉 缪 珩

摘 要 目的 探讨2型糖尿病(T2DM)、非酒精性脂肪肝(NAFLD)与血清胆碱酯酶(S-CHE)的关系。**方法** 随机选取221例T2DM患者,将患者分为T2DM合并NAFLD、未合并NAFLD两组。并随机选取同一时期体检的工人及退休人员206例,分为单纯NAFLD和正常对照组。所有被检者进行餐前和餐后2h血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、肝肾功能、血脂、S-CHE的检测以及肝胆胰脾B超检查;对T2DM患者进行空腹C肽和餐后C肽的测定,并计算胰岛素抵抗指数(HOMA2-IR)、胰岛素敏感度指数(HOMA2-%S)、胰岛β细胞功能(HOMA2-%B)。**结果** DM合并NAFLD和单纯NAFLD组的S-CHE水平明显高于T2DM未合并NAFLD组和正常对照组(P 均 <0.01);随着T2DM病程的延长,S-CHE、ALT、GGT、TG、TC、空腹C肽、餐后C肽的水平逐渐下降,年龄逐渐增高($P<0.05$ 或 $P<0.01$);将T2DM患者分为A($S-CHE<8900IU/L$)、B($S-CHE\geq 8900IU/L$)两组,B组患者的BMI、脂肪肝百分比、ALT、AST、GGT、TG、TC、LDL-C、HOMA2-IR高于A组,HOMA2-%S低于A组($P<0.05$ 或 $P<0.01$);Pearson偏相关分析显示,校正年龄、性别、病程、HbA1c、FBG、收缩压、舒张压后,S-CHE与HOMA2-IR、BMI、TG、TC、LDL-C、ALT、GGT水平呈正相关,与HOMA2-%S呈负相关($P<0.05$ 或 $P<0.01$);多元线性回归分析显示,S-CHE与TC、HOMA2-IR、ALT水平呈正相关($R^2=0.281$, P 均 <0.01)。**结论** S-CHE的水平在NAFLD患者明显增高,而未合并NAFLD的T2DM患者S-CHE的水平并无增高,S-CHE水平升高主要与脂肪肝、胰岛素抵抗及血脂紊乱相关,常规检测S-CHE可以反映T2DM患者胰岛素抵抗的情况以及早期预测NAFLD的发生。

作者单位:210000 南京医科大学第二附属医院内分泌科

通讯作者:缪珩,电子信箱:miaoheng@medmail.com.cn

关键词 2 型糖尿病 脂肪肝 胆碱酯酶 胰岛素抵抗

中图分类号 R587.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.05.035

Relationships between Type 2 Diabetes, Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Serum Cholinesterase Concentration. Zhou Xia, You Na, Xu Jiarong, et al. Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu 210000, China

Abstract Objective To investigate the relationship between type 2 diabetes (T2DM), nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and serum cholinesterase (S-CHE) concentration. **Methods** We randomly collected 221 cases of patients with type 2 diabetes, who were divided into T2DM with NAFLD group and without NAFLD group. Meanwhile, 206 workers and retirees for physical examination were selected and divided into simple NAFLD group and healthy control group. All of subjects underwent the examinations of pre-prandial and 2 hour postprandial blood glucose, glycosylated hemoglobin, liver and kidney functions, S-CHE and abdominal ultrasound. T2DM patients were carried the inspection of fasting and postprandial C peptide. The insulin resistance index (HOMA2-IR), insulin sensitivity index (HOMA2-%S) and pancreatic β -cell function (HOMA2-%B) were calculated by HOMA2-Calculator software. **Results** S-CHE of T2DM patients with NAFLD and simple NAFLD group were obviously higher than that of diabetes unincorporated NAFLD and healthy control group (both $P < 0.01$). With the extension of T2DM duration, S-CHE, ALT, GGT, TG, TC, fasting c-peptide, postprandial c-peptide of T2DM patients declined gradually, age of that increased gradually ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). T2DM patients were divided into A (S-CHE < 8900 IU/L) and B (S-CHE ≥ 8900 IU/L) groups. The BMI, percentage of fatty liver, ALT, AST, GGT, TG, TC, LDL-C and HOMA2-IR levels of T2DM patients in group B were higher than that of group A, HOMA2-%S level was lower than group A ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Adjusted for age, gender, the duration of T2DM, HbA1c, FBG, systolic pressure and diastolic pressure, the Pearson correlation analysis indicated that S-CHE was positively correlated with HOMA2-IR, BMI, TG, TC, LDL-C, ALT, GGT and negatively correlated with HOMA2-%S ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Multiple linear regression analysis also showed that S-CHE was positively correlated with TC, HOMA2-IR, ALT level ($R^2 = 0.281$, both $P < 0.01$). **Conclusion** The level of S-CHE in NAFLD groups was increased significantly, but not in T2DM patients without NAFLD. The high concentration of S-CHE is closely related to fatty liver disease, dyslipidemia and insulin resistance. It is suggested that routine monitoring of serum cholinesterase activities may reveal the condition of the insulin resistance and the onset of nonalcoholic fatty liver disease in T2DM patients.

Key words Type 2 diabetes mellitus; Fatty liver; Cholinesterase; Insulin resistance

糖尿病是一组以慢性血葡萄糖水平增高为特征的代谢性疾病,是由于胰岛素分泌和(或)作用缺陷所引起。在我国的患病人群,2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)占 90% 以上,且发生率逐年增加。T2DM 患者伴随着不同程度的胰岛素抵抗,长期的高血糖状态加速血脂紊乱的发生、发展,与非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的形成密切相关,Williamson 等^[1]的研究显示,NAFLD 在 T2DM 患者老年人中的发生率高达 42.6%。

丁酰胆碱酯酶亦称血清胆碱酯酶(serum cholinesterase, S-CHE),可水解乙酰胆碱及其他的胆碱酯类物质。近年来,多项研究表明,在原发性肝癌、肝硬化患者的 S-CHE 水平明显降低,低水平的 S-CHE 可以反映肝癌的不良预后和严重肝损害情况,而在脂肪肝患者中 S-CHE 水平明显增高^[2~4]。关于 T2DM 患者 CHE 的水平研究尚存在争议,Tvarijonavičiute 等^[5]的动物实验显示,糖尿病狗的 S-CHE 高于对照组,也有相关研究报导丁酰胆碱酯酶的水平与 T2DM 患者的发生风险增加密切相关^[6]。而 Sato 等^[7]的研

究显示,S-CHE 水平在 T2DM 患者中并未有明显的增高。因此,本研究通过比较对照组、T2DM 组、单纯 NAFLD 组以及 T2DM 合并 NAFLD 组的 S-CHE 的差别,并分析胰岛素抵抗、血脂水平、脂肪肝与 S-CHE 的关系,探讨 S-CHE 在 2 型糖尿病、脂肪肝患者中的临床意义及 S-CHE 的影响因素。

对象与方法

1. 对象:随机选取 2015 年 3 月 1 日~2016 年 5 月 1 日南京医科大学第二附属医院内分泌科住院的 2 型糖尿病患者 221 例(诊断均符合 1999 年 WHO 诊断标准),病程均 > 1 年,其中男性 140 例,女性 81 例,患者年龄 33~82 岁;合并 NAFLD 者 115 例,其中男性 75 例,女性 40 例;未合并 NAFLD 者 106 例,其中男性 65 例,女性 41 例。并随机纳入同一时期体检的血糖正常的工人和退休人员,年龄 29~83 岁;单纯 NAFLD 者 98 例,其中男性 63 例,女性 35 例;正常对照者 108 例,其中男性 63 例,女性 45 例。排除标准:①患有其他慢性肝脏疾病(肝炎、肝硬化、肝癌等)、血液系统疾病、甲状腺疾病,近期有急性感染、应激等情

况;②有明显的肝肾功能损伤(血肌酐 $>110\mu\text{mol/L}$, 血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶超过其正常值高限);③乙醇摄入量 >40 克/周;④近 1 个月内服用了影响血脂代谢的药物;⑤体检者空腹血糖(FBG) $\geq 6.1\text{mmol/L}$ 和(或)餐后 2h 血糖(2hPBG) $\geq 7.8\text{mmol/L}$ 和(或)糖化血红蛋白(HbA1c) $\geq 6.5\%$ 。各组间年龄、性别差异均无统计学意义。研究获得南京医科大学第二附属医院伦理委员会批准,所有被检对象签署知情同意书。

2. 方法:入院时收集所有 T2DM 患者的病史资料,包括性别、年龄、T2DM 病程、T2DM 家族史、饮酒吸烟史及用药史。测量受检者身高、体重,计算体质指数(BMI), $\text{BMI} = \text{体重}/\text{身高}(\text{kg}/\text{m}^2)$,休息 5min 坐姿状态下测量血压(BP)。空腹 8h 以上后次日清晨无应激状态下抽取肘部静脉血,采用迈瑞全自动生化分析仪测量血清空腹血糖(FBG)、尿素(BUN)、肌酐(SCR)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、胆碱酯酶(CHE)、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)。糖化血红蛋白(HbA1c)检测采用高效液相色谱法,仪器购自 BIO-RAD 公司(型号 D-10);采用 Philips IU Elite 超声仪器进行腹部 B 超检查,确诊脂肪肝患者。采用放射免疫法测量餐前、餐后 2h C 肽水平,以 $\text{ng}/\text{ml} \times 0.33$ 换算为国际单位 nmol/L ;并用 HOMA2-Calculator 软件^[8]通过输入餐前 C 肽和 FBG 的值计算胰岛素抵抗指数(HOMA2-IR)、胰岛素敏感度指数(HOMA2-%S)。同时,测量所有体检者的身高、体重和血压,并于空腹状态下用同样的方法进行 FBG、肝功能、肾功能、血脂、HbA1c 以及肝胆胰脾超声的检查,并检测其 2hPBG。

3. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 软件进行分析,所测数据均以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的数据以自然对数转换正态化后再进行统计分析,两组间比较采用独立样本 t 检验分析,多组间比较采用单因素方差分析。转换后仍不呈正态分布的采用中位数(四分位数间距)表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验分析,多组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验进行显著性检验。计数资料以频数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。变量之间的相关性采用 Pearson 偏相关分析及多元线性回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

T2DM 合并 NAFLD 组、单纯 NAFLD 组与 T2DM

未合并 NAFLD 组、正常对照组比较,S-CHE、TG、ALT、GGT 明显增高($P < 0.01$),年龄、性别、舒张压(DBP)、SCR、TC、LDL-C、AST、ALP 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。T2DM 合并 NAFLD 组的 HDL-C 明显低于其他各组,BMI、高血脂发生率明显高于其他各组;正常对照组的收缩压(SBP)、BMI 明显低于其他各组,HDL-C 明显高于其他各组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。T2DM 患者的 T2DM 家族史、高血压病史的发生率、FBG 明显高于无糖尿病患者($P < 0.01$)。T2DM 合并 NAFLD 组患者空腹 C 肽、餐后 2 小时 C 肽的水平明显高于 T2DM 未合并 NAFLD 组($P < 0.01$,表 1)。

按 T2DM 病程的四分位数将 221 例 T2DM 患者分为 A(1 年 $<$ T2DM 病程 ≤ 4 年)、B(4 年 $<$ T2DM 病程 ≤ 9 年)、C(9 年 $<$ T2DM 病程 ≤ 12 年)、D(T2DM 病程 > 12 年)4 组,方差分析以及 Kruskal-Wallis 检验结果显示,随着 T2DM 病程的延长,B、C、D 组患者的 S-CHE、ALT、GGT、TG、TC、空腹 C 肽和餐后 2h C 肽的水平逐渐降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),A、B 两组比较,差异无统计学意义;B 组患者的 S-CHE、TC、TG 稍高于 A 组,差异无统计学意义(表 2)。

用 HOMA2-Calculator 软件计算 HOMA2-IR、HOMA2-%S、HOMA2-%B、C 肽的取值范围为 $0.2 \sim 3.5\text{nmol/L}$,排除 C 肽 $< 0.2\text{nmol/L}$ 的 T2DM 患者 15 例,将剩余的 206 例 T2DM 患者分为 A(S-CHE $< 8900\text{IU/L}$)、B(S-CHE $\geq 8900\text{IU/L}$)两组,两组相关指标对比结果,B 组患者的 BMI、脂肪肝百分比、ALT、AST、GGT、TC、TG、LDL-C、HOMA2-IR 明显高于 A 组,HOMA2-%S 低于 A 组,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$,表 3)。

以 S-CHE 为因变量,各个观察指标为自变量,进行 Pearson 偏相关分析,结果显示,校正年龄、性别、病程、HbA1c、FBG、收缩压、舒张压后,S-CHE 水平与 HOMA2-IR、空腹 C 肽、BMI、TG、TC、LDL-C、ALT、GGT 呈正相关,与 HOMA2-%S 呈负相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。排除 BMI、ALT、GGT 等因素后,S-CHE 水平与 HOMA2-IR 仍呈正相关($R = 0.217, P < 0.05$,表 4)。

以 S-CHE 为因变量,HOMA2-IR、空腹 C 肽、BMI、TG、TC、LDL-C、ALT、GGT 为自变量,排除共线性指标,进行多元线性逐步回归分析,结果显示,S-CHE 与 TC、HOMA2-IR、ALT 水平呈正相关(调整 $R^2 = 0.268, P < 0.01$)。

表 1 T2DM 合并 NAFLD(A)、T2DM(B)、NAFLD(C)与健康对照组(D)的临床资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]					
项目	A 组	B 组	C 组	D 组	P
n(男性/女性)	115(75/40)	106(65/41)	98(63/35)	108(63/45)	>0.05
年龄(岁)	56.70 ± 11.41	57.15 ± 11.55	55.58 ± 12.55	54.42 ± 12.35	>0.05
T2DM 病程(年)	8(12)	9(11)	—	—	>0.05
BMI(kg/m ²)	27.33 ± 3.65	24.53 ± 3.07 [*]	25.31 ± 2.94 [*]	22.77 ± 2.59 ^{*#Δ}	<0.01
T2DM 家族史(%)	37.6	38.9	12.2 ^{*#}	11.3 ^{*#}	<0.01
高血压(%)	58.3	56.5	34.3 ^{*#}	10.4 ^{*#Δ}	<0.01
高血脂(%)	43.4	18.6 [*]	29.8 ^{*#}	16.5 ^{*Δ}	<0.01
收缩压(mmHg)	134.12 ± 15.41	133.94 ± 14.30	133.44 ± 17.64	123.70 ± 14.97 ^{*#Δ}	<0.01
舒张压(mmHg)	83.63 ± 10.38	82.72 ± 9.30	82.31 ± 12.72	75.65 ± 10.59	>0.05
FBG(mmol/L)	9.25 ± 3.02	9.18 ± 3.27	5.40 ± 0.46 ^{*#}	5.26 ± 0.39 ^{*#}	<0.01
HbA1c(%)	8.83 ± 1.94	9.10 ± 2.24	5.6 ± 0.32 ^{*#}	5.4 ± 0.28 ^{*#}	<0.01
TC(mmol/L)	5.32 ± 1.08	5.17 ± 1.03	5.41 ± 0.83	5.22 ± 0.87	>0.05
TG(mmol/L)	1.90(1.75)	1.13(0.83) [*]	1.86(1.40) [#]	1.13(0.74) ^{*Δ}	<0.01
LDL-C(mmol/L)	2.95 ± 0.74	2.88 ± 0.84	3.05 ± 0.62	2.92 ± 0.62	>0.05
HDL-C(mmol/L)	1.06(0.38)	1.19(0.36) [*]	1.28(0.34) [*]	1.50(0.41) ^{*#Δ}	<0.05
ALT(IU/L)	24(18)	16(8) [*]	22(6) [#]	17(9.5) ^{*Δ}	<0.01
AST(IU/L)	18(9)	17(7)	20(9)	20(6)	>0.05
ALP(IU/L)	83.17 ± 23.45	80.39 ± 20.67	82.86 ± 17.34	78.31 ± 19.32	>0.05
GGT(IU/L)	31.5(31.75)	19(11.5) [*]	28(17.25) [#]	20(17) ^{*Δ}	<0.01
CHE(IU/L)	9588.76 ± 1161.88	8270.91 ± 1507.90 [*]	9912.92 ± 1673.57 [#]	8494.10 ± 1395.56 ^{*Δ}	<0.01
空腹 C 肽(nmol/L)	0.97 ± 0.41	0.66 ± 0.39 [*]	—	—	<0.01
餐后 2h C 肽(nmol/L)	2.16 ± 1.28	1.49 ± 1.07 [*]	—	—	<0.01

与 A 组比较, ^{*}P<0.05;与 B 组比较, [#]P<0.05;与 C 组比较, ^ΔP<0.05

表 2 按 T2DM 患者病程不同分组的临床特征比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]					
项目	A 组	B 组	C 组	D 组	P
n(男性/女性)	53(36/17)	54(35/19)	56(35/21)	58(34/24)	>0.05
年龄(岁)	51.18 ± 11.84	56.17 ± 10.56 [*]	58.08 ± 9.97 [*]	64.06 ± 8.80 ^{*#Δ}	<0.01
BMI(kg/m ²)	26.67 ± 3.75	26.40 ± 4.24	25.93 ± 3.72	25.49 ± 2.84	>0.05
FBG(mmol/L)	9.03 ± 3.04	9.39 ± 2.93	9.13 ± 3.25	9.46 ± 3.37	>0.05
HbA1c(%)	8.65 ± 2.08	8.91 ± 1.87	9.08 ± 1.95	8.86 ± 1.57	>0.05
ALT(IU/L)	25.5(21.25)	22(15)	17(16.5) [*]	16(7) ^{*#}	<0.01
AST(IU/L)	17.5(10.5)	16(7)	17.5(7.5)	15(6.25)	>0.05
ALP(IU/L)	82.90 ± 25.34	82.98 ± 21.09	81.46 ± 19.26	78.86 ± 22.23	>0.05
GGT(IU/L)	35(45.25)	27(29)	23.5(24.5) [*]	17(12) ^{*#}	<0.05
TG(mmol/L)	1.67(1.55)	1.73(1.41)	1.59(1.47)	1.19(0.8) [#]	<0.05
TC(mmol/L)	5.24 ± 1.05	5.45 ± 1.25	5.19 ± 1.04	4.82 ± 1.32 [#]	<0.05
LDL-C(mmol/L)	2.83 ± 0.69	2.87 ± 0.88	2.84 ± 0.78	2.59 ± 0.90	>0.05
HDL-C(mmol/L)	1.12 ± 0.29	1.12 ± 0.24	1.24 ± 0.31	1.13 ± 0.27	>0.05
CHE(IU/L)	8860.91 ± 1909.01	9551.31 ± 1737.86	8824.96 ± 1718.03	8561.78 ± 1518.14 [#]	<0.05
空腹 C 肽(nmol/L)	0.90 ± 0.47	0.92 ± 0.41	0.77 ± 0.43	0.66 ± 0.36 ^{*#}	<0.05
餐后 2h C 肽(nmol/L)	2.12 ± 1.57	2.03 ± 1.06	1.77 ± 1.22	1.36 ± 0.67 ^{*#}	<0.05

与 A 组比较, ^{*}P<0.05;与 B 组比较, [#]P<0.05;与 C 组比较, ^ΔP<0.05

讨 论

胆碱酯酶可分为真性胆碱酯酶和假性胆碱酯酶。真性胆碱酯酶也称乙酰胆碱酯酶,广泛分布于各种组织的胆碱能神经末梢突触间隙,其主要功能是催化水解神经递质乙酰胆碱。假性胆碱酯酶又称丁酰胆碱酯酶,主要由肝脏合成后释放到血液中,也称为血清胆碱酯酶(serum cholinesterase, S - CHE)。除了肝脏,丁酰胆碱酯酶也存在于哺乳动物的肺、肠、皮肤等组织中^[9,10]。S - CHE 的活性可反映肝细胞蛋白质的合成功能,并与肥胖、血脂、胰岛素抵抗密切相关^[11,12]。国外已有多项研究表明,当肝功能受损,如发生肝癌、肝硬化时,肝脏发生实质损害, S - CHE 水

表 3 以 S - CHE 水平分为 A (S - CHE <8900 IU/L)、B (S - CHE ≥8900 IU/L) 两组 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	A 组	B 组
性别 (男性/女性)	64/39	65/38
年龄 (岁)	58.30 ± 12.14	55.53 ± 10.54
BMI (kg/m ²)	25.27 ± 3.67	26.93 ± 3.54 *
T2DM 病程 (年)	7(7)	7(7.5)
脂肪肝百分比 (%)	38	67 **
HbA1c (%)	9.02 ± 2.09	8.92 ± 1.99
FBG (mmol/L)	9.24 ± 3.42	9.88 ± 3.52
ALT (IU/L)	20.71 ± 11.76	24.59 ± 12.55 **
AST (IU/L)	17.31 ± 9.27	18.43 ± 5.54 *
ALP (IU/L)	79.27 ± 20.74	83.74 ± 23.00
GGT (IU/L)	22(20)	28(25) *
TC (mmol/L)	4.52 ± 1.06	5.39 ± 1.16 **
TG (mmol/L)	1.61 ± 1.24	2.65 ± 2.28 **
HDL - C (mmol/L)	1.16 ± 0.32	1.17 ± 0.28
LDL - C (mmol/L)	2.66 ± 0.75	3.09 ± 0.79 **
HOMA2 - % B	58.74 ± 33.91	58.21 ± 40.28
HOMA2 - % S	60.17 ± 36.93	48.81 ± 25.82 *
HOMA2 - IR	2.28 ± 1.34	2.58 ± 1.24 *

与 A 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 4 S - CHE 与各个观察指标的 *Pearson* 相关分析

项目	R	R_1	R_2
HOMA2 - IR	0.316 **	0.242 **	0.196 *
HOMA2 - IR	0.316 **	0.242 **	
空腹 C 肽 (nmol/L)	0.282 **	0.230 **	
BMI (kg/m ²)	0.184 *	0.161 *	
TG (mmol/L)	0.361 **	0.310 **	
TC (mmol/L)	0.417 **	0.337 **	
LDL - C (mmol/L)	0.270 **	0.272 **	
ALT (IU/L)	0.296 **	0.229 **	
GGT (IU/L)	0.225 **	0.167 **	

R_1 . 校正年龄、性别、病程、HbA1c、FBG、收缩压、舒张压后, S - CHE 与观察指标的相关系数; R_2 . 控制 BMI、ALT、GGT 等因素后 S - CHE 与 HOMA2 - IR 的相关系数; * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 5 以 S - CHE 水平作为因变量的多元线性逐步回归分析

项目	非标准化系数	标准误	标准系数	t	P
常量	5728.212	450.432		12.717	0.000
TC (mmol/L)	459.461	81.190	0.373	5.659	0.000
HOMA2 - IR	279.677	74.941	0.249	3.732	0.000
ALT/(IU/L)	21.110	8.034	0.174	2.627	0.009

R^2 (调整 R^2) 的标准系数为 0.281 (0.268)

平下降^[2,3]。

本研究结果显示,无论有无 T2DM,NAFLD 组的 S - CHE 水平均明显高于非 NAFLD 组,而 Ogunkeye 等^[13]研究得出结论,T2DM 合并非酒精性脂肪肝的患者 CHE 水平明显低于无脂肪肝的 T2DM 患者及正

常对照组,考虑原因为其研究中入组的非酒精性脂肪肝患者均伴有不同程度的肝功能损伤,而本研究纳入的受试者是无肝功能损伤的脂肪肝患者。因此可以说明,无明显肝功能损伤的 NAFLD 患者 S - CHE 水平明显增高。*Pearson* 相关分析显示,S - CHE 水平与 BMI、ALT、AST、GGT、TC、TG、LDL - C 呈明显正相关。并且通过对不同病程的分析也可以看出,S - CHE 与 TC、TG 的变化趋势相同。因此,脂肪肝患者 S - CHE 水平增高的机制可能与其通常伴随的肥胖、血脂代谢紊乱有关。脂肪酸的合成和代谢增加,脂肪酸活化过程中酰基辅酶 A 增多,与胆碱作用产生酰基胆碱,因此,肝脏合成与释放胆碱酯酶增加^[14]。此外,S - CHE 还可以水解胃促生长素从而灭活其活性,从而减少食物的摄取和脂肪的利用,减轻体重,脂肪肝患者通常伴随着肥胖的发生,笔者推断当体重增加或 BMI 升高时,S - CHE 代偿性增高^[15]。因此,S - CHE 的水平可以评估脂肪肝的发生和早期肝脏功能的状态。

NAFLD 是 2 型糖尿病的危险因子,脂肪肝与 T2DM 的相互发展起到重要的作用^[11]。关于 T2DM 患者 S - CHE 的变化尚有争议,部分国内外的研究报道,T2DM 患者 S - CHE 水平增高,具体机制尚未阐明;也有研究显示,S - CHE 水平增高仅在糖尿病伴随肥胖的患者中发现,单纯糖尿病患者的 S - CHE 水平与对照组差异无统计学意义^[7]。本研究结果显示,单纯 T2DM 患者的 S - CHE 水平与正常对照组比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),甚至稍低于对照组。因此,与既往部分研究结果不同,从整体来看,无法得出 T2DM 患者 S - CHE 增高的结论。

通过对 T2DM 病程的分组分析可以看出,T2DM 初期,随着病程进展,S - CHE 有稍增高的趋势,随着病程进一步的延长,胰岛素抵抗指数相对降低,S - CHE、ALT、GGT、TG、TC、空腹 C 肽和餐后 2h C 肽的水平逐渐降低,S - CHE 与 TG、TC、空腹 C 肽的变化趋势相同。方差分析显示,S - CHE 水平较高的组别 HOMA2 - IR 明显增高。*Pearson* 偏相关分析结果显示,排除肝功能、BMI 影响因素之后,S - CHE 与胰岛素抵抗仍呈明显正相关。另外,通过多元线性回归分析可以得出,CHE 水平与 TC、IR、ALT 呈显著的正相关。进一步说明 S - CHE 与血脂、肝功能、胰岛素抵抗有明显的关系。因此,T2DM 与 S - CHE 的关系主要依赖于胰岛素抵抗状态的变化。

Randell 等^[16]的研究显示,通过油酸可刺激肠道

Caco-2 细胞产生 TG, 尽管 TG 产生与释放量明显增加, S-CHE 的活性没有受到影响。因此说明, S-CHE 的增高并不仅仅是 TG 增高导致, 还与胰岛素抵抗有关, 胰岛素抵抗导致 S-CHE 变化的机制考虑到以下几个方面, 胰岛素抵抗加重时, 胰岛素分泌增多, 通过刺激小肠细胞的胰岛素受体来增加 S-CHE 的活性^[12]。同时激素敏感性甘油三酯脂肪酶 (HSI) 活性升高, 脂肪动员增加, 血中 FFA 显著增加, 并活化脂酰辅酶 A, 使胆碱类物质产生增多; 此外, IR 与脂蛋白脂肪酶 (LPL) 活力下降密切相关, LPL 活性的降低可导致富含 TG 的脂蛋白的分解代谢减少, 从而增加血脂紊乱^[17]。因此, TG、TC 的增多及过多的胆碱类物质的产生造成了 S-CHE 水平的上升。这也解释了本研究中, 在 T2DM 初期, 随着胰岛素抵抗的加重, S-CHE 水平的增高, 后期随着胰岛功能的进行性下降, 胰岛素分泌减少, S-CHE 也逐渐降低的趋势。因此, 在临床的诊疗工作中, S-CHE 不仅预测 T2DM 患者脂肪肝的发生情况, 还可以反映胰岛素抵抗的情况。

综上所述, 脂肪肝患者伴随者 S-CHE 的增高, 除了肝功能、血脂紊乱之外, S-CHE 与 T2DM 的内在联系主要与胰岛素抵抗相关。T2DM 初期, 胰岛素抵抗可通过肠道细胞胰岛素受体及参与血脂代谢来增加 S-CHE 活性。随着 T2DM 病程延长, 胰岛 β 细胞功能下降, S-CHE 水平呈下降趋势。因此, 检测 S-CHE 的水平可以反映出 T2DM 患者的胰岛素抵抗情况和 T2DM 患者病情的进展以及早期预测 NAFLD 的发生。S-CHE 增高的具体机制需要进一步的研究, 其与 T2DM 的关系也需更大样本量的研究进一步证实。

参考文献

- Williamson RM, Price JF, Glancy S, *et al.* Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the edinburgh type 2 diabetes study[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(5):1139-1144
- Ramachandran J, Sajith KG, Priya S, *et al.* Serum cholinesterase is an excellent biomarker of liver cirrhosis[J]. *Trop Gastroenterol*, 2014, 35(1):15-20
- Takeda H, Nishikawa H, Iguchi E, *et al.* Impact of pretreatment serum cholinesterase level in unresectable advanced hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib[J]. *Mol Clin Oncol*, 2013, 1

- (2):241-248
- Katoh S, Peltonen M, Wada T, *et al.* Fatty liver and serum cholinesterase are independently correlated with HbA1c levels: Cross-sectional analysis of 5384 people[J]. *J Int Med Res*, 2014, 42(2):542-553
- Tvarijonaviute A, Ceron JJ, Caldin M. Serum butyrylcholinesterase activity in dogs with diabetes mellitus[J]. *Vet J*, 2012, 192(3):494-497
- Rao AA, Sridhar GR, Das UN. Elevated butyrylcholinesterase and acetylcholinesterase may predict the development of type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease[J]. *Med Hypotheses*, 2007, 69(6):1272-1276
- Sato KK, Hayashi T, Maeda I, *et al.* Serum butyrylcholinesterase and the risk of future type 2 diabetes: the Kansai Healthcare Study[J]. *Clin Endocrinol*, 2014, 80(3):362-367
- 张家庆. HOMA2-IR 是个较好的胰岛素抵抗指数[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2005, 21(4):304-305
- Brazzolotto X, Wandhammer M, Ronco C, *et al.* Human butyrylcholinesterase produced in insect cells: huPrine-based affinity purification and crystal structure[J]. *FEBS J*, 2012, 279(16):2905-2916
- Satoh T, Gupta RC. Anticholinesterase pesticides: metabolism, neurotoxicity, and epidemiology[M]. New Jersey: John Wiley & Sons, 2010
- Chacko KR, Reinus J. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Liver Dis*, 2016, 20(2):387-401
- Tangvarasittichai S, Pongthaisong S, Meemark S, *et al.* Abdominal obesity associated with elevated serum butyrylcholinesterase activity, insulin resistance and reduced high density lipoprotein-cholesterol levels. [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2015, 30(3):275-280
- Ogunkeye OO, Chuhwak EK, Otokwula AA. Serum cholinesterase activity in the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetic patients[J]. *Pathophysiology*, 2010, 17(1):29-32
- 张有江, 徐勤, 袁飞. 脂肪肝患者血脂及胆碱酯酶测定的临床意义[J]. *实验与检验医学*, 2008, 26(5):557-558
- Dantas VG, Furtado-Alle L, Souza RL, *et al.* Obesity and variants of the GHRL (ghrelin) and BCHE (butyrylcholinesterase) genes [J]. *Genet Mol Biol*, 2011, 34(2):205-207
- Randell EW, Rogers B, Smith E. Production of butyrylcholinesterase by Caco-2 cells: lack of relationship with triglyceride production [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2001, 58(9):1327-1332
- Cheon JM, Kim DI, Kim KS. Insulin sensitivity improvement of fermented Korean Red Ginseng (Panax ginseng) mediated by insulin resistance hallmarks in old-aged ob/ob, mice[J]. *J Ginseng Res*, 2015, 39(4):331-337

(收稿日期:2016-09-10)

(修回日期:2016-10-08)