

2 型糖尿病患者血清脂联素水平与胰岛素抵抗及中医证型的关系※

● 陈学勤¹ 邱明山² 陈进春² 陈锦凤³ 王 智⁴

摘 要 目的:探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者血清脂联素(APN)水平、胰岛素抵抗(IR)与中医证型的关系,为 T2DM 的临床辨证提供参考指标,并为中西医结合防治 T2DM 提供理论依据。方法:根据 WHO 糖尿病诊断标准,选择初诊的 T2DM 患者 150 例为研究对象。中医辨证阴虚热盛证、湿热困脾证、气阴两虚证、阴阳两虚证、血瘀阻络证,每证型组各选择 30 例。正常对照组 30 例。分别测脂联素、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、胆固醇(CHO)、甘油三脂(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)等,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。结果:1、T2DM 组与正常对照组比较 APN 显著下降($P < 0.01$)。HOMA-IR 显著升高($P < 0.01$);血脂联素与 HOMA-IR 呈负相关。2、T2DM 中医各证型 APN 均低于正常对照组($P < 0.01$);3、T2DM 中医各证型 IR 指标均高于正常对照组($P < 0.01$),其中湿热困脾证组、血瘀阻络证明显高于其它三个证型组和正常对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论:1、T2DM 患者血清脂联素与胰岛素抵抗呈负相关。2、T2DM 湿热困脾证患者的脂联素、胰岛素抵抗与中医其他证型之间存在显著差异。3、T2DM 中医证型在血脂联素水平方面的差异,为 T2DM 中医证型研究提供了新的物质基础,为中医证型的实验室诊断提供了客观的参考依据。

关键词 2 型糖尿病 中医 辨证分型 脂联素 胰岛素抵抗

脂联素(APN)是新近发现的一种脂肪细胞分泌的特异性蛋白,近期研究表明,脂联素与肥胖、2 型糖尿病、胰岛素抵抗、动脉粥样硬化及糖尿病血管病变密切相关,并且认为脂联素是联系肥胖与胰岛素抵抗的一个重要分子,在代谢综合征的发病过程中可能起着重要的作用。本研究通过对新诊断为 2 型糖尿病患者血清脂联素的测定,分析其与糖尿病中医辨证分型、胰岛素抵抗、高脂血症各因素的关系,为进一步探讨 T2DM 中医证型之间的本质提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 研究对象来源 (1)T2DM 组 150 例,来自门

※基金项目 厦门市卫生局青年创新课题资助项目(No: WQK0618)

•作者单位 1. 福建中医学院中西医结合硕士研究生(350003);2. 福建省厦门市中医院(361009);3. 福建省漳州市医院(363000);4. 福建中医学院附属第一人民医院(350004)

诊及住院的初诊 T2DM 患者。其中男 85 例,女 65 例;年龄 32~55 岁,平均 43.3 ± 9.7 岁。(2)正常对照组(健康志愿者)30 例,其中男 16 例,女 14 例;年龄 32~55 岁,平均 42.7 ± 9.0 岁。

经齐同性检验,正常对照组和 T2DM 组中各中医证型在性别比例与年龄分布上无显著性差异($P > 0.05$),具有可比性。

1.1.2 病例纳入原则 凡符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准、分型标准^[1]和中医辨证标准,可纳入试验病例。

T2DM 中医辨证标准:根据《2002 年中药新药治疗糖尿病的临床研究指导原则》^[2],分为五型:

(1)湿热困脾证:主症:胸脘腹胀,或餐后饱满,头身困重。次症:体形肥胖,心胸烦闷,四肢倦怠,小便黄赤,大便不爽。舌脉:舌红苔黄腻,脉滑数。

(2)阴虚热盛证:主症:咽干口渴,心烦畏热。次症:渴喜冷饮,多食易饥,溲赤便秘。舌脉:舌红苔黄,脉细滑数,或细弦数。

(3)气阴两虚证:主症:咽干口燥,倦怠乏力。次症:多食易饥,口渴喜饮,气短懒言,五心烦热,心悸失眠,溲赤便秘。舌脉:舌红少津液,苔薄或花剥,脉细数无力,或细而弦。

(4)阴阳两虚证:主症:神疲乏力,咽干口燥,腰膝酸冷,或手足畏寒冷,夜尿频多。次症:头晕眼花,心悸失眠,自汗易感,气短懒言,头面肢体浮肿,尿多浊沫,或小便量少,男子阳痿,女子性欲淡漠,大便干稀不调。舌脉:舌体胖大,有齿痕,脉沉细无力。

(5)血瘀阻络证:主症:胸痛,胁痛,腰痛,背痛,部位固定,或为刺痛,肢体麻木,疼痛夜甚。次症:肌肤甲错,口唇紫暗,面部瘀斑,健忘心悸,心烦失眠。舌脉:舌质暗,有瘀斑,舌下脉络青紫迂曲,脉弦或沉而涩。

1.1.3 排除病例标准 排除感染、肿瘤、急性心脑血管病、心肺肝肾功能不全、糖尿病急性并发症、糖耐量异常干预治疗过者、自身免疫性疾病、精神病等,年龄在30岁以下或70岁以上,妊娠或哺乳期妇女,其它类型糖尿病、服用过ACE抑制剂、噻唑烷二酮类、阿斯匹林、 β 肾上腺素能受体激动剂、糖皮质激素、胰岛素、雌性和雄性激素等药物。中医辨证两型并见无主次之分或三型并见,证型复杂者。

1.1.4 正常对照组选择标准 经详细体检,心电图、超声、X线、生化、血尿常规检查,心、脑、肝、肺、肾未见明显病变者。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 清晨空腹(空腹10小时)取静脉血,离心分离出血清。部分血清即用于肝肾功能、血糖、心肌酶、HbA1c、GAD - Ab、ICA、IAA、hsCRP测定,其余分装保存于 -20°C 冰箱中,标本累积至40~50份后,成批取出检测胰岛素、脂联素等。

2.2 血清脂联素测定 采用双抗夹心ELISA法测定,试剂盒来自美国DSL inc.,由大连泛邦化工技术开发有限公司分装。灵敏度 0.05mg/L ,批间和批内变异系数分别为7.4%和3.3%。严格按照说明书进行实验操作。

1.2.3 IR程度指标 采用HOMA模型评价IR程度, $\text{HOMA-IR} = \text{空腹血糖}(\text{mmol/L}) \times \text{空腹胰岛素}(\text{uIU/ml})/22.5$ 。

其他指标的测定根据临床常规检测。

1.2.4 统计方法 所有资料建立数据库,并用SPSS11.5统计软件进行统计。所有测定数据均以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,若数据不符合正态分布,则取自然对数进行分析。组间做方差分析和两两间t检验,双变量间关系采用Pearson相关分析。

2 结果

2.1 T2DM组和对照组的比较 T2DM组空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、HOMA - IR、CHO、TG、LDL - C均显著高于对照组($P < 0.01$),而脂联素、HDL - C则显著低于对照组($P < 0.01$)。见表1。

表1 T2DM组和对照组实验室检查资料的比较

组别	n	logHOMA - IR	logFINS(uIU/ml)	FPG(mmL/L)	脂联素(mg/L)
T2DM组	150	$0.52 \pm 0.29^{**}$	$0.89 \pm 0.33^{**}$	$9.75 \pm 3.78^{**}$	$1.73 \pm 0.82^{***}$
对照组	30	-0.03 ± 0.32	0.65 ± 0.31	4.63 ± 0.34	5.97 ± 2.14

组别	n	CHO(mmL/L)	TG(mmL/L)	LDL-C(mmL/L)	HDL-C(mmL/L)
T2DM组	150	$5.82 \pm 1.67^{**}$	$2.42 \pm 2.07^{**}$	$4.36 \pm 1.25^{**}$	$1.17 \pm 0.47^{**}$
对照组	60	4.85 ± 0.79	1.07 ± 0.49	3.11 ± 0.68	1.47 ± 0.41

注:与对照组比较, $^{**}P < 0.01$ 。

2.2 T2DM中医证型与脂联素的关系 T2DM中医各证型血脂联素均明显低于正常对照组($P < 0.01$),其血脂联素水平依次为:湿热困脾证 < 血瘀阻络证 < 气阴两虚证 < 阴虚热盛证 < 阴阳两虚证;其中湿热困

脾证组明显低于其它四个证型组($P < 0.05$)。血瘀阻络证、气阴两虚证、阴虚热盛证及阴阳两虚证血脂联素组间比较无显著差别($P > 0.05$),见表2。

表 2 T2DM 中医各证型的脂联素水平比较

组 别	n	脂联素 (mg/L)
对照组	30	5.97 ± 2.14
湿热困脾证	30	1.23 ± 0.75**
血瘀阻络证	30	1.69 ± 0.81***
气阴两虚证	30	1.75 ± 0.87***
阴虚热盛证	30	1.77 ± 0.83***
阴阳两虚, 血瘀水停证	30	1.81 ± 0.95***

注: 与对照组比较, * * $P < 0.01$ 。与湿热困脾证组比较# $P < 0.05$

2.3 T2DM 中医证型与 IR 的关系 T2DM 中医各证型 logHOMA - IR 均高于正常对照组 ($P < 0.01$), 其 logHOMA - IR 程度依次为湿热困脾证 > 血瘀阻

表 3 T2DM 中医各证型的空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR 比较

组 别	n	logHOMA - IR	FPG (mmol/L)	logFINS (uIU/ml)
对照组	30	-0.03 ± 0.32	4.63 ± 0.34	0.65 ± 0.31
湿热困脾证	30	0.64 ± 0.36**	11.79 ± 4.12**	1.08 ± 0.37**
血瘀阻络证	30	0.63 ± 0.35**	8.72 ± 3.75***#	0.89 ± 0.35**
气阴两虚证	30	0.41 ± 0.23***#	8.23 ± 3.26***#	0.81 ± 0.29***#
阴虚热盛证	30	0.43 ± 0.25***#	8.35 ± 3.42***#	0.82 ± 0.32***#
阴阳两虚证	30	0.44 ± 0.26***#	8.96 ± 3.68***#	0.84 ± 0.33**

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$, * * $P < 0.01$; 与湿热困脾证组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$; 与血瘀阻络证组比较, $P < 0.05$

2.4 T2DM 中医证型与血脂的关系 T2DM 中医各证型 CHO、TG、LDL 均高于正常对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 但 HDL 均低于正常组。其中湿热困脾证组 TG、LDL - C 明显高于其它四个证型组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。T2DM 中医各证型 HDL、CHO 组间差异不显著。表略 3.5 T2DM 患者各种参数的相关性分析 T2DM 中 logHOMA - IR 与脂联素呈负相关 ($P < 0.01$), 与 FPG、logFINS 呈正相关 ($P < 0.01$)。FPG、log-FINS 与脂联素呈负相关 ($P < 0.01$)。见表 4。

表 4 各种参数的相关性

	logHOMA-IR	脂联素	FPG	logFINS
logHOMA-IR	/	-0.327**	0.362**	0.293**
脂联素	-0.327**	/	-0.236**	-0.281**
FPG	0.362**	-0.236**	/	0.092
logFINS	0.293**	-0.281**	0.092	/

注: * * $P < 0.01$

3 讨论

脂联素是新近发现的由 apM1 编码的脂肪细胞因子, 是由脂肪组织特异分泌的一种激素蛋白, 在健康

络证 > 气阴两虚证 > 阴阳两虚证 > 阴虚热盛证; 其中湿热困脾证、血瘀阻络证组明显高于其它三个证型组 ($P < 0.05$)。FPG 程度依次为湿热困脾证 > 阴阳两虚证 > 血瘀阻络证 > 阴虚热盛证 > 气阴两虚证; 其中湿热困脾证明显高于其它四个证型组 ($P < 0.01$)。logFINS 程度依次为湿热困脾证 > 血瘀阻络证 > 阴阳两虚证 > 阴虚热盛证 > 气阴两虚证; 其中湿热困脾证明显高于其它四个证型组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。气阴两虚证、阴阳两虚证及阴虚热盛证 logHOMA - IR、FPG、logFINS 组间比较无显著差别 ($P > 0.05$)。见表 3。

人群血浆中含量丰富, 其含量占人体血浆总蛋白的 0.01%, 是其他激素的 3 倍^[3]。1995 年 Scherer 等从鼠脂肪细胞中首次发现^[4], 其分子量为 30000, 结构上与补体 C1q 相似, 遂命名为脂肪细胞补体相关蛋白, 称 Acrp30。人脂联素基因位于 3q27 染色体上 (系胰岛素敏感位点), 其基因结构高度保守, 为单拷贝基因, 基因全长 17kb^[5]; 全基因组扫描显示该区域存在糖尿病及代谢综合征的易感位点。Hidehilko 等^[6]首先证明脂联素基因编码区的错位突变伴有低水平血浆脂联素是 T2DM 的发病原因。I164T 和 R112C 突变可能影响脂联素的合成与分泌, 产生低活性脂联素蛋白, 作用于糖和脂代谢, 从而导致 T2DM 发生。Clandia 等推测脂联素的遗传变异也许在 IR 中起决定性作用^[7]。法国家庭中发现, 脂联素和早年起病的 T2DM 基因位点连接在同一位点上^[8]。

Hu^[9]等发现, 在 ob/ob 小鼠白色脂肪组织中脂联素的转录水平低于野生型小鼠。在脂联素基因缺乏的杂合子小鼠 (adipo + / -) 血浆脂联素水平较野生型小鼠下降 60%, 表现出明显的胰岛素抵抗, 而纯合子小鼠 (adipo - / -) 表现出更严重的胰岛素抵抗和糖耐量减低。由此说明脂联素与胰岛素抵抗存在着

密切联系。在 db/db 小鼠及严重脂质营养不良性小鼠动物模型中,注射外源性脂联素可通过抑制肝脏葡萄糖产生而使血糖显著下降,而前后血浆胰岛素水平没有变化,说明外源性脂联素不通过刺激胰岛素分泌而改善糖代谢异常,证实脂联素具有改善胰岛素敏感性的作用。且脂联素血浆水平没有明显的昼夜节律,而是受长期代谢改变的影响,这与胰岛素抵抗及糖尿病的发病病程特点及影响因素存在一致性。本研究结果提示 T2DM 患者血清脂联素水平与胰岛素抵抗指数呈负相关,脂联素水平的下降与 IR 相平行,IR 越严重,脂联素水平越低,脂联素可反映 IR 的严重程度,是 2 型糖尿病的独立预测因子。

糖尿病属于中医“消渴病”范畴,是一种涉及多个脏腑、气血津液的病证。其病因比较复杂,五脏柔弱,禀赋不足、饮食失节,过食肥甘辛辣、情志失调,郁怒竭虑、劳欲过度等原因均可导致消渴。《素问·奇病论》曰,“此肥美之所发也。此人必数食肥美而多肥也,肥者令人中满,故其气上溢,转为消渴”。说明过食肥甘,损伤脾胃,滋生痰湿,痰湿内阻,阻碍中气,中气失运导致消渴病的发生。现代研究发现,痰湿证大多见于 T2DM 肥胖患者,同时表现为血脂、血液流变学等指标的异常。

T2DM 中医证型与血清脂联素水平的关系,目前国内尚未有相关文献报道。

本研究表明,T2DM 中医各证型脂联素均明显低于正常对照组($P < 0.01$),其脂联素水平依次为:湿热困脾证 < 血瘀阻络证 < 气阴两虚证 < 阴虚热盛证 < 阴阳两虚证;其中湿热困脾证组明显低于其它四个证型组,有显著性差异($P < 0.05$),瘀阻络证、气阴两虚证、阴虚热盛证及阴阳两虚证脂联素组间比较无显著差别($P > 0.05$)。T2DM 胰岛素抵抗(IR)均高于正常对照组($P < 0.01$),中医各证型 IR 程度依次为湿热困脾证 > 血瘀阻络证 > 阴阳两虚证 > 阴虚热盛证 > 气阴两虚证;其中湿热困脾证、血瘀阻络证组明显高于其它三个证型组,有显著性差异($P < 0.05$),但在湿热困脾证、血瘀阻络证两组间差异不显著,在阴阳两虚证、阴虚热盛证和气阴两虚证三组间差异也不显著。FPG 程度依次为湿热困脾证 > 阴阳两虚证 > 血瘀阻络证 > 阴虚热盛证 > 气阴两虚证;其中湿热困脾证明显高于其它四个证型组($P < 0.01$)。logFINS 程度依次为湿热困脾证 > 血瘀阻络证 > 阴阳两虚证 > 阴虚热盛证 > 气阴两虚证;其中湿热困脾证

明显高于其它四个证型组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。本研究亦发现湿热困脾证组 TG、LDL-C 明显高于其它四个证型组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),因此血清脂联素、RI、高脂血症可能是反映 T2DM 湿热困脾证的重要病理基础。

T2DM 中医证型在脂联素水平等方面的差异,为 T2DM 中医证型研究提供了新的物质基础,为中医证型的实验室诊断提供了客观的参考依据,并为中西医结合治疗提供参考依据。这可能与水液代谢产物如痰湿等病理产物在湿热困脾证组病人中明显增加,由于湿邪久羁脾胃,使其升降失度,气化功能障碍,导致清阳不升,浊阴不降,不能及时疏导、转输、运化水湿及代谢产物,因而形成痰湿等病理产物。提示湿热留恋可能是导致胰岛素抵抗的一个重要启动因素,即现代医学研究中所指的能够导致胰岛素抵抗的胰岛素拮抗物、炎症介质增多有关。因此,在糖尿病防治上,应注重清除留滞不去的湿热和瘀血,防止由实转虚而致病情缠绵。

参考文献

- [1] World Health Organizations. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication; report of a WHO Consultation. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva. World Health Organizations, 1999.
- [2] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 233-237.
- [3] Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study[J]. Diabetes, 2003, 52(7): 1799-1805.
- [4] Scherer PE, Williams S, Fogliano M, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes[J]. J Biol Chem, 1995, 270(45): 26746-26749.
- [5] Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1999, 257(1): 79-83.
- [6] Hidehiko K, Mathias M, et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus[J]. Lancet, 2003, 361(9353): 226-228.
- [7] Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2002, 13(1): 134-141.
- [8] Milan G, Granzotto M, Scarda A, et al. Resistin and adiponectin expression in visceral fat of obese rats: effect of weight loss[J]. Obes Res, 2002, 10(11): 1095-1103.
- [9] Hu E, Liang P, Spiegelman BM. AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity[J]. J Biol Chem, 1996, 271(18): 10697-10703.