

血清 ANGPTL4、CTRP12 水平与老年 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝病的相关性

陈晶晶, 方爱英

(武汉市第六医院检验科, 湖北 武汉 430014)

【摘要】目的: 探讨血清血管生成素样蛋白 4 (ANGPTL4)、C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 12 (CTRP12) 水平与老年 2 型糖尿病 (T2DM) 合并非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 的相关性。**方法:** 选取 120 例老年 T2DM 患者为研究对象, 根据是否合并 NAFLD 分为 T2DM 组 ($n=54$) 和合并 NAFLD 组 ($n=66$)。比较两组患者一般资料、糖脂代谢及肝酶相关指标、血清 ANGPTL4 及 CTRP12 水平, 分析患者血清 ANGPTL4、CTRP12 水平与常规生化指标的相关性及 T2DM 合并 NAFLD 的危险因素。**结果:** 合并 NAFLD 组血清 ANGPTL4、CTRP12 水平高于 T2DM 组 ($P<0.05$)。相关分析显示, 老年 T2DM 患者血清 ANGPTL4 水平与胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG) 呈正相关 ($P<0.05$); 血清 CTRP12 水平与空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR、TG 呈正相关 ($P<0.05$)。回归分析显示, 腰围 ($OR=1.178$)、HOMA-IR ($OR=3.068$)、丙氨酸氨基转移酶 ($OR=1.081$) 及血清 ANGPTL4 ($OR=1.120$)、CTRP12 ($OR=1.237$) 增高是老年 T2DM 患者并发 NAFLD 的独立危险因素 ($P<0.05$)。**结论:** 血清 ANGPTL4、CTRP12 表达增高是 T2DM 患者发生 NAFLD 的独立影响因素, 且与患者糖脂代谢指标密切相关。

【关键词】 2 型糖尿病; 非酒精性脂肪肝病; 血管生成素样蛋白 4; C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 12; 胰岛素抵抗

【中图分类号】 R575 **【文献标志码】** A

Correlation between serum ANGPTL4, CTRP12 and nonalcoholic fatty liver disease in elderly patients with type 2 diabetes mellitus

CHEN Jing-jing, FANG Ai-ying

(Department of Laboratory Medicine, the Sixth Hospital of Wuhan, Wuhan 430014, Hubei, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the correlation between serum angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL4), C1q/tumor necrosis factor-related protein 12 (CTRP12) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** A total of 120 elderly patients with T2DM were divided into simple T2DM group ($n=54$) and T2DM combined with NAFLD group ($n=66$) according to whether NAFLD was present. The general data, glucose and lipid metabolism, liver enzyme indexes, and the serum levels of ANGPTL4 and CTRP12 were compared between the two groups. The correlation between serum levels of ANGPTL4, CTRP12 and routine biochemical indicators, and the risk factors of T2DM combined with NAFLD were analyzed. **Results:** The serum ANGPTL4 and CTRP12 levels in the T2DM combined with NAFLD group were higher than those in the T2DM group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that ANGPTL4 level was positively correlated with insulin resistance index (HOMA-IR), total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) ($P<0.05$). CTRP12 level was positively correlated with fasting blood glucose, fasting insulin, HOMA-IR and TG ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that the increase of waist circumference ($OR=1.178$), HOMA-IR ($OR=3.068$), alanine aminotransferase ($OR=1.081$), serum ANGPTL4 ($OR=1.120$) and CTRP12 ($OR=1.237$) were independent risk factors for NAFLD in elderly T2DM patients ($P<0.05$). **Conclusion:** The increased expression of serum ANGPTL4 and CTRP12 is an independent influencing factor for the occurrence of NAFLD in T2DM patients, and is closely related to their glucose and lipid metabolism indicators.

【Key words】 Type 2 diabetes; Non-alcoholic fatty liver disease; Angiopoietin-like protein 4; C1q/tumor necrosis factor-related protein; Insulin resistance

非酒精性脂肪肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一种病理特征为肝细胞内脂肪过度

沉积的慢性代谢性肝损伤^[1]。作为常见的慢性肝病, NAFLD 在全球的患病率约为 25%^[2], 胰岛素抵

抗(insulin resistance, IR)是发病的关键环节,故2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)患者有较高的NAFLD发生风险^[3]。老年人因代谢慢、运动少,NAFLD患病风险增高。调查^[4]显示,老年T2DM患者合并NAFLD的发生率为50%~75%。T2DM患者同时并存NAFLD会增加预后不良风险,应重视临床诊治。血管生成素样蛋白4(ANGPTL4)是一种脂肪因子,主要在肝脏、脂肪组织中合成,能通过抑制脂蛋白酶活性而在脂代谢过程中发挥重要调节作用^[5]。C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白12(CTRP12)作为CTRP超蛋白家族的重要成员之一,具有改善糖耐量和IR的作用,参与肝脏脂质代谢过程^[6]。有研究^[7-8]显示,NAFLD患者血清ANGPTL4、CTRP12表达增高,可能参与了NAFLD的发病过程,但目前关于T2DM合并NAFLD患者血清ANGPTL4、CTRP12水平变化尚不清楚。本研究旨在探讨血清血ANGPTL4、CTRP12水平与老年T2DM合并NAFLD的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年7月至2021年12月武汉市第六医院收治的120例老年T2DM患者为研究对象,参照中华医学会关于NAFLD诊疗指南(2010年)^[9],根据是否合并NAFLD将患者分为T2DM组($n=54$)与合并NAFLD($n=66$)。本研究符合伦理相关规定并通过审批,且与患者签署知情同意书。纳入标准:(1)符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》关于T2DM的诊断标准^[10];(2)年龄 ≥ 60 岁。排除标准:(1)1型糖尿病;(2)伴有病毒性肝炎、药物性肝损伤或自身免疫性肝炎者;(3)合并严重心肾功能不全者;(4)恶性肿瘤患者;(5)糖尿病急性并发症者;(6)大量饮酒者,即纯酒精摄入量,男 > 140 g/周,女 > 70 g/周;(7)伴其他内分泌代谢疾病者。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 包括年龄、性别等,并测量

患者身高、体重、腰围、臀围,计算体质量指数(BMI)和腰臀比。

1.2.2 常规生化指标及血清ANGPTL4、CTRP12水平测定 采集患者空腹肘静脉血5 mL,3 000 r/min离心15 min分离血清,置于 -70 ℃环境下保存待测。采用全自动生化分析仪(贝克曼AU5800型)测定空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)及天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平;高压液相色谱法测定糖化血红蛋白(HbA1c)水平;化学发光法测定空腹胰岛素(FIns)水平。根据稳态模型计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = $FPG \times FIns / 22.5$ 。采用ELISA法测定血清ANGPTL4、CTRP12水平,ANGPTL4检测试剂盒为日本Immuno-Biological Laboratories公司产品,CTRP12检测试剂盒为上海茁彩生物科技有限公司产品。

1.3 观察指标

(1)一般指标:性别、年龄、腰围、臀围、BMI及腰臀比;(2)血清ANGPTL4、CTRP12水平及常规生化指标;(3)血清ANGPTL4、CTRP12水平与常规生化指标的相关性。(4)影响老年T2DM患者合并NAFLD的因素。

1.4 统计学分析

采用SPSS 26.0软件对数据进行分析与处理。计量资料符合正态分布且方差齐性,以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验;相关性采用Pearson相关系数分析;影响因素采用Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

两组患者性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。合并NAFLD组患者腰围、臀围、腰臀比和BMI高于T2DM组($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组患者一般资料比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

组别	男/女	年龄(岁)	腰围(cm)	臀围(cm)	腰臀比	BMI(kg/m ²)
合并NAFLD组($n=66$)	38(57.58)/28(42.42)	69.31 \pm 5.97	89.86 \pm 7.13	95.64 \pm 7.84	0.94 \pm 0.08	24.78 \pm 2.56
T2DM组($n=54$)	35(64.81)/19(35.19)	68.28 \pm 5.78	84.11 \pm 6.96	92.13 \pm 5.46	0.90 \pm 0.07	22.49 \pm 2.31
t/χ^2 值	0.653	0.954	4.442	2.873	2.881	5.092
P 值	0.419	0.342	<0.001	0.007	0.005	<0.001

2.2 两组患者血清ANGPTL4、CTRP12水平及常规生化指标比较

合并NAFLD组患者血清ANGPTL4、CTRP12及

FIns、HOMA-IR、TC、TG、ALT水平高于T2DM组($P < 0.05$);两组患者其他生化指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表 2 两组患者血清 ANGPTL4、CTRP12 水平及常规生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	合并 NAFLD 组 ($n=66$)	T2DM 组 ($n=54$)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
FPG (mmol/L)	9.11 ± 1.74	8.86 ± 1.36	0.862	0.391
FIns (mU/L)	11.96 ± 2.56	7.71 ± 2.21	9.614	<0.001
HbA1c (%)	9.23 ± 1.68	9.06 ± 1.68	0.551	0.582
HOMA-IR	4.96 ± 1.12	2.93 ± 0.85	10.978	<0.001
TC (mmol/L)	4.99 ± 0.92	4.62 ± 0.84	2.279	0.025
TG (mmol/L)	2.36 ± 0.72	1.89 ± 0.63	3.761	<0.001
LDL-C (mmol/L)	3.08 ± 0.65	2.96 ± 0.71	0.965	0.337
HDL-C (mmol/L)	1.08 ± 0.17	1.13 ± 0.14	1.733	0.086
AST (U/L)	23.89 ± 7.66	21.55 ± 6.78	1.752	0.082
ALT (U/L)	27.12 ± 8.54	22.41 ± 7.12	3.235	0.002
ANGPTL4 (ng/mL)	193.65 ± 60.71	157.54 ± 51.36	3.471	0.001
CTRP12 (pg/mL)	296.47 ± 61.43	257.69 ± 52.38	3.673	<0.001

2.3 血清 ANGPTL4、CTRP12 水平与常规生化指标的相关性

相关分析显示,患者血清 ANGPTL4 水平与 HOMA-IR、TC、TG 呈正相关 ($P < 0.05$),CTRP12 水平与 FPG、FIns、HOMA-IR、TG 呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 血清 ANGPTL4、CTRP12 水平与常规生化指标的相关性

指标	ANGPTL4		CTRP12	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
FPG	0.244	0.069	0.311	0.014
FIns	0.251	0.073	0.308	0.021
HbA1c	0.144	0.071	0.277	0.054
HOMA-IR	0.378	<0.001	0.394	<0.001
TC	0.311	0.013	0.289	0.053
TG	0.325	0.017	0.301	0.019
LDL-C	0.214	0.061	0.241	0.123
HDL-C	0.261	0.074	0.318	0.079
AST	0.241	0.059	0.168	0.063
ALT	0.264	0.051	0.217	0.091

2.4 影响老年 T2DM 患者合并 NAFLD 的因素

以老年 T2DM 患者是否并发 NAFLD 为因变量 (是 = 1, 否 = 0),以表 1、表 2 中有统计学意义的指标为自变量,回归分析显示,腰围、HOMA-IR、ALT 及血清 ANGPTL4、CTRP12 增高为老年 T2DM 患者并发 NAFLD 的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 影响老年 T2DM 患者合并 NAFLD 的因素

变量	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95% CI
腰围	0.164	0.058	7.995	0.005	1.178	1.052 ~ 1.320
HOMA-IR	1.121	0.269	17.366	<0.001	3.068	1.811 ~ 5.198
ALT	0.078	0.023	11.501	0.001	1.081	1.033 ~ 1.131
ANGPTL4	0.113	0.046	6.034	0.014	1.120	1.023 ~ 1.225
CTRP12	0.213	0.058	13.487	<0.001	1.237	1.104 ~ 1.386

3 讨论

NAFLD 的发病机制尚未完全阐明,与内脏肥胖、IR 关系密切。经典的“二次打击”假说^[11]认为,IR、氧化应激和脂肪肝堆积是 NAFLD 发生和发展的关键环节。越来越多研究^[12-13]表明,脂肪细胞因子在糖脂代谢和 IR 等病理生理过程中发挥着重要作用,脂肪因子失衡在 T2DM、NAFLD 等多种代谢性疾病中的作用已得到证实。

ANGPTL4 作为类血管生成素样蛋白家族的重要成员之一,主要在人体肝脏、脂肪组织中合成,释放入血后,会被分解成为 C-末端片段和 N-末端片段^[14]。作为一种脂肪代谢相关因子,ANGPTL4 对脂蛋白脂肪酶 (LPL) 的活性具有抑制作用,参与着脂质代谢的调节^[15]。ANGPTL4 高表达的小鼠模型可出现高 TG 血症,而在敲除 ANGPTL4 的小鼠模型中,TG 降低 >65%,同时伴随 LPL 活性增高^[16]。故 ANGPTL4 在脂质代谢中有着关键作用。研究^[17]发现,老年 T2DM 患者血清 ANGPTL4 表达增高与血糖、血脂异常相关,且 ANGPTL4 增高是 T2DM 并发症的危险因素。另有研究^[18]显示,ANGPTL4 与 T2DM 患者脂质代谢和 IR 密切相关。且有研究^[7]表明,ANGPTL4 与 NAFLD 发病相关,可作为临床诊断指标。本研究结果显示,合并 NAFLD 组腰围、臀围、腰臀比、BMI 和 FIns、HOMA-IR、TC、TG、ALT 高于 T2DM 组 ($P < 0.05$),同时血清 ANGPTL4 表达也增高 ($P < 0.05$),且回归分析显示,腰围、HOMA-IR、ALT 及血清 ANGPTL4 增高是老年 T2DM 患者合并 NAFLD 的独立相关因素 ($P < 0.05$),提示 T2DM 合并 NAFLD 患者存在 IR 及脂质代谢紊乱,高水平 ANGPTL4 可能与 NAFLD 的发生密切关联,机制可能是高表达 ANGPTL4 上调脂肪酸合成酶表达水平,促进脂肪酸合成,诱发脂肪肝^[19]。

CTRP12 是一种新型的脂肪细胞因子,主要表达于人体的脂肪组织、肾脏,有着抑制肝糖异生、改善 IR、调节糖脂代谢的作用^[20]。研究^[8]显示,NAFLD 患者血清 CTRP12 增高,本研究与之一致。此外,血清 CTRP12 水平增高是 T2DM 患者合并 NAFLD 的独立影响因素 ($P < 0.05$),提示血清 CTRP12 水平增高可使 NAFLD 患病风险提高。脂肪在肝脏的累积被认为是 NAFLD 发病的始动因素,而 CTRP12 对脂质代谢有影响,能够抑制 TG 合成^[21]。体内实验^[22]显示,敲除 CTRP12 的雄性小鼠,其肝脏对 TG 的分泌能力降低,在予以高脂饮食后,肝脏 TG、TC 含量出现增高。沈德峰等^[8]研究表明,血清 CTRP12 水平与 TG 呈正相关,本研究与之

一致。此外,血清 CTRP12 水平与 FPG、FIns、HOMA-IR 有相关性 ($P < 0.05$),与既往报道^[23]相符。CTRP12 可通过介导脂肪组织胰岛素信号,使 IR 得以改善,并能够通过介导 PI3K-Akt 信号通路,对脂肪组织摄取葡萄糖产生促进作用^[6]。以上结果提示,CTRP12 可能通过提高胰岛素敏感性和调节糖脂代谢,参与 NAFLD 的发病过程,类似于脂联素和瘦素抵抗^[24],推测 NAFLD 患者血清 CTRP12 增高可能是 IR 状态引起的代偿作用。

综上,老年 T2DM 合并 NAFLD 患者血清 AN-GPTL4、CTRP12 水平明显高于单纯 T2DM 患者,AN-GPTL4、CTRP12 与 IR 密切相关,其表达增高是 T2DM 患者发生 NAFLD 的独立影响因素。但本研究样本量较小,且作为横断面研究,难以明确因果关系,有待后续进一步深入研究。

参考文献

[1] Motamed N, Nikkha M, Karbalaie NMH, *et al.* The ability of the Framingham steatosis index (FSI) to predict non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a cohort study [J]. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 2021, 45(6): 101567.

[2] Yki-Järvinen H. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Diabetologia*, 2016, 59(6): 1104 - 1111.

[3] 杨燕,姚璇,洪秀韬,等.应用胰岛素抵抗替代指标评估 2 型糖尿病患者非酒精性脂肪肝及进展性肝纤维化的价值[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(4): 281 - 287.

[4] Gariani K, Philippe J, Jornayvaz FR. Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: from bench to bedside [J]. *Diabetes & Metabolism*, 2013, 39(1): 16 - 26.

[5] 王静巧,王双双,王建安,等.血管生成素样蛋白 3 与脂质代谢及动脉粥样硬化的关系[J]. *中国细胞生物学学报*, 2019, 41(5): 985 - 991.

[6] Wei Z, Peterson JM, Lei X, *et al.* C1q/TNF-related protein-12 (CTRP12), a novel adipokine that improves insulin sensitivity and glycemic control in mouse models of obesity and diabetes [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2012, 287(13): 10301 - 10315.

[7] 杨龙艳,王岩,许月超,等.血管生成素样蛋白 4 在非酒精性脂肪肝诊断中的应用效果分析[J]. *首都医科大学学报*, 2020, 41(1): 31 - 34.

[8] 沈德峰,张磊,倪小英,等.血清补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 12 与非酒精性脂肪性肝病相关性研究[J]. *实用医药杂志*, 2018, 35(7): 589 - 591.

[9] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组.非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年 1 月修订)[J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(3): 275 - 278.

[10] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4): 292 - 344.

[11] Day CP, James OFW. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? [J]. *Gastroenterology*, 1998, 114(4): 842 - 845.

[12] Meex RCR, Watt MJ. Hepatokines: linking nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance [J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2017, 13(9): 509 - 520.

[13] 杨思谋,李少雄,王岳,等.血浆脂肪细胞因子 Chemerin 及炎症因子 TNF- α 与儿童非酒精性脂肪性肝病的相关性[J]. *肝脏*, 2018, 23(6): 535 - 537.

[14] Zhu P, Goh YY, Chin HFA, *et al.* Angiotensin-like 4: a decade of research [J]. *Bioscience Reports*, 2012, 32(3): 211 - 219.

[15] Aryal B, Price NL, Suarez Y, *et al.* ANGPTL4 in metabolic and cardiovascular disease [J]. *Trends in Molecular Medicine*, 2019, 25(8): 723 - 734.

[16] Yoshida K, Shimizugawa T, Ono M, *et al.* Angiotensin-like protein 4 is a potent hyperlipidemia-inducing factor in mice and inhibitor of lipoprotein lipase [J]. *Journal of Lipid Research*, 2002, 43(11): 1770 - 1772.

[17] 罗悦玲,黄彬,曹聪,等.老年 2 型糖尿病患者血清 ANGPTL4、Betatrophin、Vaspin 水平与血糖、血脂及下肢血管病变的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(10): 1863 - 1867, 1853.

[18] 贺艳艳,唐葵,袁桐. T2DM 患者脂肪因子 ANGPTL4 与体脂参数糖脂代谢及胰岛素抵抗的关系[J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(4): 489 - 491, 494.

[19] Chen TC, Lee RA, Tsai SL, *et al.* An ANGPTL4-ceramide-protein kinase C ζ axis mediates chronic glucocorticoid exposure-induced hepatic steatosis and hypertriglyceridemia in mice [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2019, 294(23): 9213 - 9224.

[20] Enomoto T, Ohashi K, Shibata R, *et al.* Adipolin/C1qdc2/CTRP12 protein functions as an adipokine that improves glucose metabolism [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2011, 286(40): 34552 - 34558.

[21] Tan SY, Little HC, Sarver DC, *et al.* CTRP12 inhibits triglyceride synthesis and export in hepatocytes by suppressing HNF4 α and DGAT2 expression [J]. *FEBS Letters*, 2020, 594(19): 3227 - 3239.

[22] Tan SY, Lei X, Little HC, *et al.* CTRP12 ablation differentially affects energy expenditure, body weight, and insulin sensitivity in male and female mice [J]. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, 2020, 319(1): E146 - E162.

[23] Si Y, Fan W, Sun L. A review of the relationship between CTRP family and coronary artery disease [J]. *Current Atherosclerosis Reports*, 2020, 22(6): 1 - 7.

[24] 徐振,刘守胜,谭杰,等.瘦素和脂联素在非酒精性脂肪性肝病合并冠心病患者血清中的表达及意义[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(11): 2478 - 2483.

(收稿日期:2023-03-05

修回日期:2023-05-09)