

初发 2 型糖尿病患者血清 $Reg\ I\ \alpha$ 水平 及其临床意义初探

叶红英¹ 徐爱民² Δ

(¹上海复旦大学附属华山医院内分泌科 上海 200040; ²香港大学李嘉诚医学院内科系 香港 999077)

【摘要】 目的 观察初发 2 型糖尿病患者的血清 $Reg\ I\ \alpha$ 水平,并分析其与其他临床指标的相关性,探讨其可能的临床意义。方法 经口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)入选 110 名正常糖耐量(normal glucose tolerance, NGT)和 46 名 2 型糖尿病患者(type 2 diabetes mellitus, T2DM)。酶联免疫吸附测定测定血清 $Reg\ I\ \alpha$ 和胰岛素、C 反应蛋白(hs-CRP)、人脂肪细胞脂肪酸结合蛋白(A-FABP)、脂联素等。结果 NGT 组和 T2DM 组的血清 $Reg\ I\ \alpha$ 水平无显著差异[(626.82 ± 359.60)ng/mL vs (610.11 ± 326.01)ng/mL, $P = 0.788$];在所有研究对象中,血清 $Reg\ I\ \alpha$ 水平与年龄正相关,同时与腰臀比(WHR)、A-FABP、hs-CRP 呈正相关,与高密度脂蛋白(HDL-C)呈负相关,与空腹血糖(FPG)和 OGTT 2 h 血糖和胰岛素水平无明显相关性。校正年龄因素后, $Reg\ I\ \alpha$ 水平与 A-FABP 正相关,与 HDL-C 负相关。但在 T2DM 组, $Reg\ I\ \alpha$ 和 A-FABP、HOMA-B 成正相关(r 值分别为 0.428, 0.424; P 值分别为 0.042, 0.044),和 FPG、糖化血红蛋白 1(HbA1c)呈负相关(r 分别为 -0.525, -0.425, P 值分别为 0.01, 0.043)。结论 与 NGT 相比,初发 T2DM 患者血清 $Reg\ I\ \alpha$ 水平没有明显差异;在 T2DM 患者血清 $Reg\ I\ \alpha$ 与胰岛功能和血糖水平有一定的关系,提示 $Reg\ I\ \alpha$ 有可能参与 T2DM 的 β 细胞代偿,有可能是评价胰岛功能的指标之一。

【关键词】 $Reg\ I\ \alpha$; 2 型糖尿病; 正常糖耐量; 脂肪细胞脂肪酸结合蛋白

【中图分类号】 R 587.1 **【文献标志码】** A

The serum level of $Reg\ I\ \alpha$ and potential clinical implication in new-onset type 2 diabetic patients

YE Hong-ying¹, XU Ai-min² Δ

(¹Department of Endocrine and Metabolic Diseases, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China;

²Department of Medicine, Li Ka Shing Faculty of Medicine, the University of
Hong Kong, Hong Kong 999077, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate $Reg\ I\ \alpha$ level in the serum of new-developed type 2 diabetic patients (T2DM) compared with people with normal glucose tolerance (NGT) and to explore its potential clinical implication. **Methods** After oral glucose tolerance test (OGTT), 46 patients with T2DM and 110 with NGT were enrolled. Clinical data such as body mass index (BMI), the serum level of $Reg\ I\ \alpha$, human adipocyte fatty acid binding protein (A-FABP), human supersensitive C reactive protein (hs-CRP) and adiponectin were measured. **Results** No significant difference in serum $Reg\ I\ \alpha$ level was detected between NGT and T2DM [(626.82 ± 359.60)ng/mL vs (610.11 ± 326.01)ng/mL, $P = 0.788$]. In whole subjects, serum $Reg\ I\ \alpha$ level was positively correlated with age, waist-to-hip ratio (WHR) and A-FABP, hs-CRP in the serum, while negatively correlated with high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C). After adjustment for age, A-FABP and HOMA-B remained significantly correlated with $Reg\ I\ \alpha$ level. No significant correlation was found between $Reg\ I\ \alpha$ and glucose level, HOMA-IR, HOMA-B in all subjects, but serum $Reg\ I\ \alpha$ was negatively correlated with FPG and HbA1c while positively correlated with HOMA-B in T2DM patients.

Δ Corresponding author E-mail: amxu@hkucc.hku.hk

Conclusions Serum *Reg I α* is suggested to be a marker associated with islet function of patients with T2DM and *Reg I α* is possibly involved in the mechanisms of β cell compensation.

【Key words】 *Reg I α*; type 2 diabetes mellitus; normal glucose intolerance; adipocyte fatty acid binding protein

从第一个 *Reg* (regenerating) 基因和蛋白从大鼠再生胰岛 cDNA 文库中筛选并克隆出来后, 已发现人类 *Reg* 家族包括 *Reg I α*, *Reg I β*, HIP/PAP, INGAP^[1]。*Reg I α* 主要在再生胰岛表达。体内和体外研究结果发现 *Reg I α* 刺激胰岛 β 细胞增生而减轻去胰腺大鼠和 NOD 小鼠的糖尿病^[1]。*Reg I α* 基因敲除和转基因小鼠的研究结果也提示 *Reg I α* 在 β 细胞生长和再生方面起着非常重要的作用^[2]。

1 型糖尿病以胰岛 β 细胞的选择性破坏致胰岛素分泌绝对不足为特征。但 Christofilis 等^[3]报道, 在初发和病程已久的 1 型糖尿病、胰岛细胞抗体阳性非糖尿病和胰岛细胞抗体阴性正常对照组间, 血清 *Reg I α* 水平并无差异。血清 *Reg I α* 水平与胰岛残存功能也没有关系。

而 2 型糖尿病发生和发展的重要机制是胰岛素抵抗和胰岛细胞功能缺陷^[4]。2 型糖尿病患者发生糖尿病前由于胰岛素抵抗胰岛细胞代偿性增生、胰岛素分泌增加以维持血糖正常。胰岛细胞代偿性增生的具体机制尚未阐明。*Reg I α* 作为与胰岛再生密切相关的蛋白, 有可能参与其中。Stejskal 等^[5]报道代谢综合征患者的血清 *Reg I α* 水平与正常对照组无显著性差异; Shervani 等^[6]发现部分糖尿病患者存在抗 *Reg I α* 自身抗体; 但 2 型糖尿病患者的血清 *Reg I α* 水平有何变化及其与血糖、胰岛功能等的关系未见报道。

本研究旨在观察初发 2 型糖尿病患者的血清 *Reg I α* 水平, 分析其与血糖、胰岛功能和其他指标的相关性, 探讨其可能的临床意义。

对象和方法

研究对象 入选经 75 g 口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 诊断为 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 未经治疗的患者 110 名和正常糖耐量 (normal glucose tolerance, NGT) 46 名。糖尿病诊断参考 1999 年 WHO 标准, 即 OGTT 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L 和/或空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) ≥ 7.0 mmol/L 为 T2DM, OGTT 2 h 血糖 < 7.8 mmol/L 且 FPG < 6.0 mmol/L 为 NGT。

临床特征、采样和生化测定 测定并记录所有研究对象的临床资料, 空腹过夜测定身高、体重、腰围 (WC)、腰臀比 (waist hip ratio, WHR)、收缩压 (systolic blood pressure, SBP) 和舒张压 (diastolic blood pressure, DBP), 采血测定空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS)、HbA1c、血脂 (包括总胆固醇 TC、三酰甘油 TG、低密度脂蛋白胆固醇 LDL-C 和高密度脂蛋白胆固醇 HDL-C)、游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA)、*Reg I α*、脂肪细胞脂肪酸结合蛋白 (adipocyte fatty acid binding protein, A-FABP)、脂联素 (adiponectin)、高敏 C 反应蛋白 (human supersensitive C reactive protein, hs-CRP)。口服 75g 葡萄糖后 2 h 采静脉血测定血糖 (2hPG)。血样离心分离出血清保存于 -80°C 。

所有生化指标在医院检验中心用自动生化分析仪根据标准操作程序进行测定。根据下列公式计算 HOMA 指数: $\text{HOMA} - \text{IR} = \text{FPG} (\text{mmol/L}) \times \text{FINS} (\text{mIU/L}) / 22.5$, $\text{HOMA} - \text{B} = 20 \times \text{FINS} / (\text{FPG} - 3.5)$ 。根据公式 $\text{体重} (\text{kg}) / \text{身高} (\text{m}^2)$ 计算 BMI。

试剂及检测方法 人 *Reg I α* 和人脂肪细胞脂肪酸结合蛋白 (A-FABP) ELISA 试剂盒由 Biovendor Laboratory Medicine, Inc. 提供。按照说明书进行测定。

人脂联素用自制 ELISA 试剂盒测定, 方法的建立参见文献^[7]。

高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 试剂盒由 Roche Diagnostics 提供, 采用乳胶增强免疫比浊法测定, 敏感度为 0.1 mg/L。测定值 > 10 mg/L 时考虑存在急性炎症反应, 按数据缺失处理。

统计分析 所有数据用平均值 (标准差) 表示。偏态分布数据统计分析前进行对数转换。组间差异用 χ^2 检验或独立样本 *t* 检验。各参数间的相关性采用两两相关分析。所有统计分析采用 SPSS (Version 13.0, Chicago, IL, USA) 进行。 $P < 0.05$ 为差别有统计学意义。

结 果

临床特征和指标 (表 1) 两组年龄、性别分布

没有差异。与 NGT 组比较, T2DM 组的 FPG、2hPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、TG、FFA、A-FABP 明显升高, 而 HOMA-B、脂联素和 HDL 显著降低。NGT 组和 T2DM 组的血清 $Reg\ I\ \alpha$ 水平差别无统计学意义 [(626. 82 ± 359. 60) ng/mL vs (610. 11 ± 326. 01) ng/mL, $P = 0. 788$], 同时 BMI、WC、WHR、TC、LDL-C、hs-CRP 水平差别无统计学意义。

将所有患者按 BMI 分为肥胖 ($BMI \geq 25$) 和非肥胖组 ($BMI < 25$) 进行分析, 发现与非肥胖组比较, 肥胖组除 WC、WHR 明显升高外, FINS、A-FABP [(28. 83 ± 9. 66) ng/mL vs (21. 43 ± 8. 71) ng/mL, $P = 0. 000$], TG 也明显升高, 而脂联素和 HDL 降低。两组间血清 $Reg\ I\ \alpha$ 水平也无统计学差异 [(626. 14 ± 341. 67) ng/mL vs (615. 69 ± 362. 39) ng/mL, $P = 0. 54$]。

相关性分析 在所有研究对象中, 血清 $Reg\ I\ \alpha$ 水平与年龄正相关 ($r = 0. 34$, $P = 0. 000$), 同时与 WHR、A-FABP、hs-CRP 正相关, 与 HDL-C 负相关。校正年龄因素后, $Reg\ I\ \alpha$ 水平仍与 A-FABP 正相关 ($r = 0. 25$, $P = 0. 01$), 与 HDL-C 负相关 ($r = -0. 236$, $P = 0. 016$)。血清 $Reg\ I\ \alpha$ 水平和血压、FPG、2hPG、FINS、HbA1c 及 HOMA-IR 无明显相关性 ($P > 0. 05$)。同时校正 BMI 后, $Reg\ I\ \alpha$ 仍与 HDL-C 负相关 ($r = -0. 242$, $P = 0. 009$)。

按亚组分析, 发现在 T2DM 组, 校正年龄因素后, $Reg\ I\ \alpha$ 和 A-FABP、HOMA-B 成正相关 (r 分别为 0. 428 和 0. 424, P 分别为 0. 042 和 0. 044), 和 FPG、HbA1c 负相关 (r 分别为 -0. 525 和 -0. 425, P 分别为 0. 01 和 0. 043)。同时校正 BMI 后, $Reg\ I\ \alpha$ 仍与 FPG 负相关 ($r = -0. 504$, $P = 0. 012$)、与 A-FABP 正相关 ($r = 0. 483$, $P = 0. 017$)。

表 1 2 型糖尿病患者 (T2DM) 和正常糖耐量者 (NGT) 的临床和生化资料
Tab 1 Clinical and biochemical characteristics of subjects with T2DM and NGT

Parameters	NGT	T2DM	P
Male/female	56/54	24/22	0. 885
Age(years)	57. 61(12. 86)	57. 09(12. 82)	0. 817
BMI(kg/m ²)	25. 96(4. 42)	25. 70(2. 25)	0. 627
WC(cm)	83. 65(10. 75)	84. 11(6. 91)	0. 752
WHR	0. 87(0. 07)	0. 88(0. 07)	0. 136
SBP(mmHg)	128. 85(22. 09)	134. 11(22. 09)	0. 179
DBP(mmHg)	74. 36(11. 01)	80. 11(13. 37) ⁽²⁾	0. 006
FPG(mmol/L)	5. 05(0. 40)	6. 56(2. 35) ⁽³⁾	0
2hPG(mmol/L)	6. 16(1. 03)	13. 70(3. 71) ⁽³⁾	0
HbA1c(%)	5. 71(0. 48)	6. 62(1. 38) ⁽³⁾	0
TC(mmol/L)	5. 28(0. 91)	5. 50(0. 98)	0. 175
TG(mmol/L)	1. 43(0. 90)	1. 84(1. 14) ⁽¹⁾	0. 019
HDL-C(mmol/L)	1. 31(0. 29)	1. 18(0. 28) ⁽²⁾	0. 01
LDL-C(mmol/L)	3. 34(0. 79)	3. 55(0. 80)	0. 147
FINS(mIU/L)	9. 67(5. 61)	12. 45(6. 81) ⁽¹⁾	0. 018
HOMA-IR	2. 19(1. 34)	3. 50(2. 05) ⁽³⁾	0
HOMA-B	131. 37(76. 10)	103. 80(68. 67) ⁽¹⁾	0. 038
FFA(mmol/L)	0. 34(0. 14)	0. 42(0. 14) ⁽³⁾	0. 001
hs-CRP(mg/L)	3. 24(6. 91)	2. 43(3. 90)	0. 562
A-FABP(ng/mL)	24. 53(9. 55)	28. 38(10. 42) ⁽¹⁾	0. 032
Adiponectin(mg/L)	5. 51(2. 81)	4. 27(2. 26) ⁽²⁾	0. 01
$Reg\ I\ \alpha$ (ng/mL)	626. 82(359. 60)	610. 11(326. 01)	0. 788

⁽¹⁾ $P < 0. 05$, ⁽²⁾ $P < 0. 01$, ⁽³⁾ $P < 0. 001$. vs NGT group

讨 论

在 T2DM 的整个发生发展过程中, 胰岛素抵抗贯穿整个病程而胰岛功能呈现动态变化, 从开始的 β 细胞代偿 (β cell compensation) 胰岛素分泌代偿性增加到最后的进行性衰竭。 β 细胞代偿包括细胞数

目的增加和胰岛素分泌功能的增强, 可能的触发因素包括血液中增加的葡萄糖、游离脂肪酸等营养物质、胰高糖素样多肽 (GLP-1)、胰岛素样生长因子等。增多的 β 细胞可能来自 β 细胞的增殖或胰导管细胞分化新生^[5]。 $Reg\ I\ \alpha$ 参与 β 细胞生长和再生, 但目前缺乏关于 $Reg\ I\ \alpha$ 是否参与 T2DM β 细胞代偿的研究。

本研究发现在所有研究对象还是在 T2DM 组,血清 *Reg I α* 和 A-FABP 呈正相关。A-FABP 为脂肪酸结合蛋白超家族的一分子,在脂肪组织高表达。近期研究^[8-10]发现超重和肥胖患者的血清 A-FABP 显著高于体重正常者,与腰围、血压、血脂、FINS 和 HOMA-IR 正相关。本研究显示的结果与前者相似,提示血清 *Reg I α* 的来源、功能和意义值得我们进一步研究。

本研究显示初发 T2DM 和 NGT 两组人群的血清 *Reg I α* 水平之间差异无显著性。在所有研究对象中,两两相关分析未显示 *Reg I α* 与血糖水平(FPG, 2hPG, HbA1c)或胰岛功能(FINS、HOMA-B)、胰岛素抵抗情况(HOMA-IR)的相关性;而在 T2DM 组血清 *Reg I α* 与 HOMA-B 呈正相关同时与 FPG、HbA1c 呈负相关,显示在 T2DM 患者血清 *Reg I α* 与胰岛功能和血糖水平有一定的关系,提示 *Reg I α* 有可能参与 T2DM 的 β 细胞代偿。进一步观察处于 T2DM 发生发展不同阶段人群的血清 *Reg I α* 水平及其与血糖水平和胰岛功能的关系,并利用 T2DM 动物模型观察胰岛 *Reg I α* 基因和蛋白的表达、血清 *Reg I α* 水平及其与血糖和胰岛功能的关系将有助于深入探讨 *Reg I α* 在 T2DM 时的病理生理改变及其在 β 细胞代偿方面可能起的作用。

参 考 文 献

- [1] Terazono K, Yamamoto H, Takasawa S, *et al.* A novel gene activated in regenerating islets[J]. *J Biol Chem*, 1988, 263 (5): 2 111 - 2 114.
- [2] Unno M, Nata K, Noguchi N, *et al.* Production and

characterization of *Reg* knockout mice: reduced proliferation of pancreatic β -cells in *Reg* knockout mice [J]. *Diabetes*, 2002, 51 (Suppl3): S478 - S483.

- [3] Christofilis MA, Carrere J, Atlan-Gepner C, *et al.* Serum *Reg* protein level is not related to the beta cell destruction/Regeneration process during early phases of diabetogenesis in type I diabetes [J]. *Eur J Endocrinol*, 1999, 141 (4): 368 - 373.
- [4] Prentki M, Nolan CJ. Islet beta cell failure in type 2 diabetes [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(7): 1 802 - 1 812.
- [5] Stejskal D, Karpisek M, Horakova D, *et al.* Serum *Reg-I* alpha is not suitable marker of metabolic syndrome [DB]. *Bratisl Lek Listy*, 2007, 108(3): 138 - 140.
- [6] Shervani NJ, Takasawa S, Uchigata Y, *et al.* Autoantibodies to *Reg*, a beta-cell regeneration factor in diabetic patients [J]. *Eur J Clin Invest*, 2004, 34(11): 752 - 758.
- [7] Xu A, Chan KW, Hoo RL, *et al.* Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(18): 18 073 - 18 080.
- [8] Xu A, Wang Y, Xu J, *et al.* Adipocyte fatty acid-binding protein is a plasma biomarker closely associated with obesity and metabolic syndrome [J]. *Clin Chem*, 2006, 52 (3), 405 - 413.
- [9] Tso AW, Xu A, Sham PC, *et al.* Serum adipocyte fatty acid binding protein as a new biomarker predicting the development of type 2 diabetes: a 10-year prospective study in a Chinese cohort [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30 (10): 2 667 - 2 672.
- [10] Xu A, Tso AW, Cheung BM, *et al.* Circulating adipocyte-fatty acid binding protein levels predict the development of the metabolic syndrome: a 5-year prospective study [J]. *Circulation*, 2007, 115(12): 1 537 - 1 543.

(收稿日期:2008-02-27;编辑:王蔚)