

文章编号: 1005-8982(2015)M20150849-CZXQ

## 2型糖尿病肾病患者血清 nesfatin-1 的变化及其临床意义

汤佳珍, 杨治芳, 刘峰, 章燕

(南昌大学第一附属医院 内分泌科, 江西 南昌 330006)

**摘要:**目的 检测2型糖尿病肾病患者血清 nesfatin-1 水平,探讨血清 nesfatin-1 水平与2型糖尿病肾病的关系。方法 根据尿白蛋白/肌酐比值(ACR)将115例2型糖尿病患者分为正常白蛋白尿组(NA组,38例)、微量白蛋白尿组(MA组,39例)及临床白蛋白尿组(CP组,38例),选取同期健康体检人群作为对照组(NC组,40例)。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 nesfatin-1 水平,同时测定患者空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血脂、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、C反应蛋白(CRP),计算体质指数(BMI)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),比较各组间的差异并进行相关分析。结果 与NC组比较,3组糖尿病患者血清 nesfatin-1 水平均显著降低( $P < 0.05$ );与NA组、MA组比较,CP组的 nesfatin-1 最低( $P < 0.05$ ),而NA组和MA组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );相关分析显示血清 nesfatin-1 与收缩压、HOMA-IR、Scr、ACR、CRP 呈负相关( $r = -0.243, -0.486, -0.374, -0.228$  和  $-0.219, P < 0.05$ );多元线性回归分析显示HOMA-IR、Scr、ACR与血清 nesfatin-1 独立相关( $r_2 = 0.352, 0.264$  和  $0.225$ );控制HOMA-IR影响,偏相关分析结果发现血清 nesfatin-1 与其它指标均无明显相关性( $P > 0.05$ )。结论 T2DM患者 nesfatin-1 水平降低,而且DN患者CP组 nesfatin-1 水平最低。DN患者血清 nesfatin-1 水平的下降可能与胰岛素抵抗的加重密切相关。

**关键词:** 糖尿病肾病;尿白蛋白/肌酐比值;nesfatin-1;

中图分类号:

文献标识码:

## Changes of the serum levels of nesfatin-1 in type 2 diabetic patients with nephropathy

Jia-zhen TANG, Zhi-fang YANG, Feng LIU, Yan ZHANG

(Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, P.R. China)

**Abstract:** 【Objective】 To investigate the change of serum nesfatin-1 in type 2 diabetic patients with nephropathy. 【Methods】 A total of 115 patients with type 2 diabetes mellitus were divided into three groups according to the urinary albumin / creatinine ratio (ACR): normal albuminuria group (NA group) 38 cases, micro-albuminuria group (MA group) 39 cases, and macro-albuminuria group (CP group) 38 cases; with 40 cases healthy subjects included as controls. Serum levels of nesfatin-1 were assayed by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), fasting plasma glucose (FPG), fasting plasma insulin (FINS), HbA1c, lipid, serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN) and c-reactive protein (CRP) levels together with ACR were also determined. 【Results】 Serum nesfatin-1 levels in the diabetic patients were significantly lower than those in controls ( $P < 0.05$ ), especially lowest in the CP group. Levels of nesfatin-1 were negatively correlated with systolic pressure, HOMA-IR, Scr, ACR and CRP. Multiple linear regression analysis showed that HOMA-IR, Scr, ACR were independent related factors to the serum nesfatin-1. Control the effect of HOMA - IR, partial correlation analysis showed that serum nesfatin-1 and other parameters are no significant correlation ( $P > 0.05$ ).

【Conclusions】 Serum nesfatin-1 levels in the diabetic patients were significantly lower than those in controls ( $P < 0.05$ ), especially lowest in the CP group. It could be associated with increased insulin resistance.

Key words: diabetic nephropathy; urinary albumin/creatinine ratio; Nesfatin-1

2 型糖尿病 (type 2 diabetic mellitus, T2DM) 患者中有 20% ~ 40% 发生糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN), 是糖尿病患者肾衰竭的主要原因<sup>[1]</sup>。临床上一旦发生 DN, 肾功能将呈进行性衰退, 早期诊断和发现 DN 对改善 DM 患者生活质量和预后价值较大。糖尿病肾病的发病机制复杂, 至今尚未完全阐明, 涉及遗传因素、糖代谢异常、血流动力学改变、炎症介质、细胞因子等多因素多环节<sup>[2]</sup>。Nesfatin-1 是一种新发现的神经多肽, 具有时间、剂量以及胰岛素依赖性的降糖作用<sup>[3]</sup>。近年来, Nesfatin-1 与 T2DM、肥胖和胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 的关系受到关注。而 nesfatin-1 与 DN 的相关研究目前国内外报道较少见。本研究旨在观察 T2DM 肾病不同发展阶段血清 nesfatin-1 水平, 以初步探讨血清 nesfatin-1 水平与 T2DM 肾病的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2014 年 5 月 -2014 年 12 月在本院内内分泌科住院的 2 型糖尿病患者, 均符合 1999 年 WHO 诊断标准, 全组 115 例, 男 58 例, 女 57 例; 平均年龄 ( $52.64 \pm 7.18$ ) 岁, 病程 1 ~ 10 年。根据尿白蛋白 / 肌酐比值 (ACR) 将 115 例 2 型糖尿病患者分为正常蛋白尿组 (NA 组) 38 例,  $ACR < 30 \mu\text{g}/\text{mg}$ , 男 18 例, 女 20 例, 平均年龄 ( $51.38 \pm 7.56$ ) 岁; 微量白蛋白尿组 (MA 组) 39 例,  $30 \mu\text{g}/\text{mg} \leq ACR < 300 \mu\text{g}/\text{mg}$ , 男 20 例, 女 19 例, 平均年龄 ( $52.15 \pm 6.77$ ) 岁; 临床蛋白尿组 (CP 组) 38 例,  $ACR \geq 300 \mu\text{g}/\text{mg}$ , 男 20 例, 女 18 例, 平均年龄 ( $53.06 \pm 8.97$ ) 岁。另选本院健康体检正常者为对照组 (NC 组) 40 例, 男 21 例, 女 19 例, 平均年龄 ( $52.61 \pm 5.16$ ) 岁。所有入选者均排除心、肝、肺、脑疾病, 肿瘤、风湿免疫疾病、其他肾病以及其他内分泌疾病, 且近期无急、慢性感染; 对照组无糖尿病及高血压等病史。各组之间年龄、性别及 BMI 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 1.2 方法

对 DM 患者和正常对照组均要求过夜空腹, 禁食 12 h, 进行体检。并取静脉血测定空腹血糖 (FPG)、血肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN)、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)、空腹胰岛素 (FINS)、C 反应蛋白 (CRP)、nesfatin-1 水平, 计算体质指数 (BMI)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR), 计算公式分别为  $BMI = \text{体重 (kg)} / [\text{身高 (m)}]^2$ ;  $HOMA-IR = FINS (\text{mIU/L}) \times FPG (\text{mmol/L}) / 22.5$ 。

### 1.3 检测指标

1.3.1 nesfatin-1 检测方法 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测, 采用美国 Phoenix Pharmaceutical 公司试剂盒, 仪器为全波长酶标仪 (美国 BIO-TEK 仪器公司)。检测 nesfatin-1 批内变异系数 (coefficient of variation, CV) 为 3.4%, 批间 CV 为 6.7%。

1.3.2 各项测定方法 采用葡萄糖氧化酶法测定 FPG, 高效液相色谱法测定 HbA1c, 全自动生化检测仪测定 Scr、BUN、TG、TC、HDL-C、LDL-C, 酶联免疫吸附法测定 FINS, 速率散色比浊法测定 CRP。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间均数比较用单因素方差分析; 计数资料用  $\chi^2$  检验; 相关分析使用 Pearson 相关分析、偏相关分析和多元逐步回归分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组指标比较

由附表可见, 3 组糖尿病患者与 NC 组患者的年龄、BMI、HDL-C、LDL-C 之间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 与 NA 组比较, CP 组的病程较长 ( $P < 0.05$ ); MA 组和 CP 组的收缩压、舒张压较 NC 组、NA 组明显升高 ( $P < 0.05$ ); 3 组糖尿病患者的 FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR 较 NC 组均明显升高 ( $P < 0.05$ ), CP 组的 HbA1c、FINS、HOMA-IR 较 NA 组也有升高 ( $P < 0.05$ ); MA 组、CP 组的 TG、TC 较 NC 组、NA 组升高 ( $P < 0.05$ ); MA 组、CP 组的 Scr 较 NC、NA 组升高 ( $P < 0.05$ ), CP 组的 Scr 较 MA 组升高 ( $P < 0.05$ ); 而 BUN 以 CP 组升高明显, 其余各组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 3 组糖尿病患者 ACR 逐渐升高, 两两比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。MA 组、CP 组的

CRP 较 NC、NA 组明显升高 ( $P < 0.05$ ), CP 组的 CRP 较 MA 组也升高 ( $P < 0.05$ ); NA 组、MA 组、CP 组的 nesfatin-1 水平较 NC 组明显降低 ( $P < 0.05$ ), CP 组的 nesfatin-1 最低,与 NA 组、MA 组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),而 NA 组和 MA 组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

## 2.2 相关性分析

Pearson 相关分析显示,血清 nesfatin-1 与收缩压、HOMA-IR、Scr、ACR、CRP 呈负相关 ( $r = -0.243$ 、 $-0.486$ 、 $-0.374$ 、 $-0.228$  和  $-0.219$ ,  $P < 0.05$ ),与年龄、病程、BMI、舒张压、FPG、HbA1c、FINS、TG、TC、

HDL-C、LDL-C、BUN 均无明显相关性。

以 nesfatin-1 为因变量,年龄、病程、BMI、收缩压、舒张压、FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、TG、TC、HDL-C、LDL-C、Scr、BUN、ACR、CRP 为自变量进行多元线性回归分析,显示 HOMA-IR、Scr、ACR 与血清 nesfatin-1 独立相关 ( $r_2 = 0.352$ 、 $0.264$  和  $0.225$ )。

为排除 IR 对 nesfatin-1 水平的影响,笔者进行偏相关分析,发现血清 nesfatin-1 与年龄、病程、BMI、收缩压、舒张压、FPG、HbA1c、FINS、TG、TC、HDL-C、LDL-C、Scr、BUN、ACR 和 CRP 均无明显相关性 ( $P > 0.05$ )。

附表 2 型糖尿病各组与对照组资料的比较

组别	男/女例	年龄/岁	病程/年	BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	收缩压/(mmHg)	舒张压/(mmHg)	FPG/(mmol/L)
NC 组 (n=40)	21/19	52.61 ± 5.16	-	22.15 ± 5.64	125 ± 7	68 ± 8	4.47 ± 0.81
NA 组 (n=38)	18/20	51.38 ± 7.56	4.56 ± 1.73	22.76 ± 4.33	120 ± 10	65 ± 10	9.68 ± 3.52 <sup>1)</sup>
MA 组 (n=39)	20/19	52.15 ± 6.77	5.27 ± 1.68	23.15 ± 6.54	146 ± 15 <sup>1)2)</sup>	78 ± 9 <sup>1)2)</sup>	10.19 ± 4.34 <sup>1)</sup>
CP 组 (n=38)	20/18	53.06 ± 8.97	6.01 ± 1.92 <sup>2)</sup>	22.91 ± 5.17	152 ± 13 <sup>1)2)</sup>	82 ± 11 <sup>1)2)</sup>	10.21 ± 5.47 <sup>1)</sup>
组别	HbA1c/%	FINS/(mIU/L)	HOMA-IR	TG/(mmol/L)	TC/(mmol/L)	HDL-C/(mmol/L)	
NC 组 (n=40)	4.58 ± 1.42	7.21 ± 2.36	1.58 ± 0.57	1.41 ± 0.24	4.73 ± 0.94	1.15 ± 0.38	
NA 组 (n=38)	8.45 ± 2.16 <sup>1)</sup>	11.36 ± 4.58 <sup>1)</sup>	6.49 ± 1.18 <sup>1)</sup>	1.54 ± 0.42	4.58 ± 1.12	1.17 ± 0.43	
MA 组 (n=39)	8.60 ± 2.57 <sup>1)</sup>	13.54 ± 5.43 <sup>1)</sup>	6.67 ± 1.36 <sup>1)</sup>	2.75 ± 0.89 <sup>1)2)</sup>	5.49 ± 1.06 <sup>1)2)</sup>	1.06 ± 0.26	
CP 组 (n=38)	9.59 ± 3.13 <sup>1)2)</sup>	16.15 ± 5.24 <sup>1)2)</sup>	7.74 ± 1.92 <sup>1)2)</sup>	2.67 ± 1.16 <sup>1)2)</sup>	5.44 ± 1.26 <sup>1)2)</sup>	1.02 ± 0.47	
组别	LDL-C/(mmol/L)	Scr/(μmol/L)	BUN/(mmol/L)	ACR/(μg/mg)	CRP/(mg/L)	Nesfatin-1/(ng/ml)	
NC 组 (n=40)	2.58 ± 0.44	69.2 ± 15.3	4.18 ± 1.27	20.4 ± 4.3	2.84 ± 1.03	1.1 ± 0.34	
NA 组 (n=38)	2.95 ± 0.56	76.3 ± 18.5	4.49 ± 1.78	22.6 ± 5.1	2.96 ± 1.16	0.86 ± 0.42 <sup>1)</sup>	
MA 组 (n=39)	2.60 ± 0.51	99.5 ± 24.4 <sup>1)2)</sup>	5.07 ± 1.96	156.4 ± 31.8 <sup>1)2)</sup>	7.14 ± 2.28 <sup>1)2)</sup>	0.85 ± 0.36 <sup>1)</sup>	
CP 组 (n=38)	2.79 ± 0.43	146.1 ± 48.2 <sup>1)2)3)</sup>	12.74 ± 6.32 <sup>1)2)3)</sup>	457.9 ± 43.5 <sup>1)2)3)</sup>	12.39 ± 3.05 <sup>1)2)3)</sup>	0.64 ± 0.41 <sup>1)2)3)</sup>	

注:1)与 NC 组比较,1) $P < 0.05$ ;2)与 NA 组比较, $P < 0.05$ ;3)与 MA 组比较, $P < 0.05$

## 3 讨论

Nesfatin-1 是新近在下丘脑及脑中发现的一种神经多肽,广泛分布于外周组织、中枢和周围神经系统,主要参与机体能量平衡的调节,并可能与糖代谢、胰岛素抵抗有密切关系,其具体生理作用和机制尚不明确<sup>[4]</sup>。本研究显示糖尿病 3 组患者的 nesfatin-1 水平均较正常对照组降低,这与大多数研究<sup>[5-7]</sup>结果相类似。但也有少数研究<sup>[8-9]</sup>显示,糖尿病患者 nesfatin-1 水平升高,这可能与研究对象的选择、样本量的大小等因素有关。

本研究发现,3 组糖尿病患者的 FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR 较 NC 组均明显升高,CP 组的 HbA1c、FINS、HOMA-IR 较 NA 组也有升高。均提示

2 型糖尿病肾病患者存在明显的胰岛素抵抗。有文献报道,糖尿病肾病早期即存在 IR 状态,随着 DN 的进展,IR 逐渐加重,而且两者相互促进<sup>[10]</sup>。本研究 Pearson 相关分析显示,血清 nesfatin-1 与收缩压、HOMA-IR、Scr、ACR、CRP 呈负相关;多元线性回归分析提示,HOMA-IR、Scr、ACR 与血清 nesfatin-1 独立相关;为排除 IR 对 nesfatin-1 水平的影响,偏相关分析发现血清 nesfatin-1 与其它指标均无明显相关。此结果提示 DN 患者 nesfatin-1 水平下降与 HOMA-IR 增加密切相关。近年来,已有较多报道<sup>[5,8,11]</sup>认为,在糖尿病中 nesfatin-1 与 IR 关系密切,但在糖尿病肾病中 nesfatin-1 的相关文献少见,可能糖尿病肾病影响 nesfatin-1 的因素较多,如 BMI、体

脂率、蛋白的摄入等<sup>[12]</sup>。刘云等<sup>[13]</sup>观察到阿卡波糖对老年 2 型糖尿病肾病患者能升高血清 nesfatin-1 水平,但并未分析 nesfatin-1 与 IR 的关系。

总之,本研究显示 3 组 T2DM 患者 nesfatin-1 水平降低,其中 DN 患者临床蛋白尿组 nesfatin-1 水平最低,而且 DN 患者血清 nesfatin-1 水平与 IR 密切相关。当然,这仅是 DN 患者血清 nesfatin-1 水平的小样本初步研究,尚需要大样本、全面细致的研究加以确证以及进一步的基础研究阐明 nesfatin-1 在 DN 中的具体作用机制。

#### 参 考 文 献:

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 [M]. 北京: 2013, 北京大学医学出版社, 2013: 37.
- [2] 牛春波, 李建华. 糖尿病肾病发病机制及治疗研究新进展[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(16): 2204-2206.
- [3] GONZALEZ R, REINGOLD BK, GAO X, et al. Nesfatin-1 exerts a direct, glucose-dependent insulinotropic action on mouse islet  $\beta$ -and MIN6 cells[J]. J Endocrinol, 2011, 208(3): R9-16.
- [4] AYADA C, TORU Ü, KORKUT Y. Nesfatin-1 and its effects on different systems[J]. Hippokratia. 2015, 19(1): 4-10.
- [5] DING S, QU W, DANG S, et al. Serum nesfatin-1 is reduced in type 2 diabetes mellitus patients with peripheral arterial disease[J]. Med Sci Monit, 2015, 21(4): 987-991.
- [6] LIU F, YANG Q, GAO N, et al. Decreased plasma nesfatin-1 level is related to the thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes Res, 2014, 2014: 128014.
- [7] RIVA M, NITERT MD, VOSS U, et al. Nesfatin-1 stimulates glucagon and insulin secretion and beta cell NUCB2 is reduced in human type 2 diabetic subjects[J]. Cell Tissue Res, 2011, 346(3): 393-405.
- [8] ZHANG Z, LI L, YANG M, et al. Increased plasma levels of nesfatin-1 in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2012, 120(2): 91-95.
- [9] 谭丽艳, 齐亚灵, 李洪源, 等. 初诊老年肥胖 2 型糖尿病患者血清 nesfatin-1 及 apelin 水平与胰岛素抵抗的关系[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(4): 2034-2035.
- [10] BLASLOV K, BULUM T, DUVNJAK L. Pathophysiological factors in the development of diabetic nephropathy-new insights[J]. Acta Med Croatica, 2014, 68(2): 135-140.
- [11] XIA Z, WANG G, LI H, et al. Influence of bariatric surgery on the expression of nesfatin-1 in rats with type 2 diabetes mellitus[J]. Curr Pharm Des, 2015, 21(11): 1464-1471.
- [12] SALDANHA JF, CARRERO JJ, LOBO JC, et al. The newly identified anorexigenic adipokine nesfatin-1 in hemodialysis patients: Are there associations with food intake, body composition and inflammation[J]. Regul Pept, 2012, 173(1/2/3): 82-85.
- [13] 刘云, 王涛, 曹萌, 等. 阿卡波糖对老年 2 型糖尿病肾病患者血清 nesfatin-1 及糖脂代谢的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(9): 87-89.