

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.29.015
文章编号: 1005-8982 (2017) 29-0071-05

T2DM 患者血浆 Gas6、Omentin-1 与 IR、 肥胖及脂代谢的相关性分析*

杨玉红¹, 潘佳秋¹, 徐静波², 于学静¹, 张超¹

(1. 佳木斯大学附属第一医院 内分泌科, 黑龙江 佳木斯 154003; 2. 佳木斯市中心医院
内分泌科, 黑龙江 佳木斯 154002)

摘要:目的 探讨 2 型糖尿病 (T2DM) 患者血浆生长停滞特异性蛋白 (Gas6) 和网膜素 -1 (Omentin-1) 与胰岛素抵抗 (IR)、肥胖及脂代谢的相关性。**方法** 选择超重肥胖 T2DM 患者 [体重指数 (BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$] 40 例, 体重正常 T2DM 患者 50 例, 健康体检者 30 例, 应用酶联免疫吸附法测定 3 组血浆 Gas6、Omentin-1 水平, 同时检测空腹胰岛素、空腹血糖及血脂, 比较之间相关性。**结果** T2DM 患者血浆 Gas6、Omentin-1 水平降低, 超重肥胖组低于体重正常组和对照组 ($P < 0.05$)。Gas6 和 Omentin-1 水平与稳态模型胰岛素抵抗指数、BMI、甘油三酯、胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇呈负相关 ($P < 0.05$), 与高密度脂蛋白胆固醇、胰岛素分泌指数呈正相关 ($P < 0.05$)。**结论** T2DM 患者的血浆 Gas6、Omentin-1 水平变化与 IR、肥胖及脂代谢相关, 可作为 T2DM 预测指标。

关键词: 2 型糖尿病; 生长停滞特异性蛋白; 网膜素 -1; 胰岛素抵抗

中图分类号: R587.24

文献标识码: A

Correlations of serum Gas6 and Omentin-1 with insulin resistance and lipid metabolism in type 2 diabetes patients*

Yu-hong Yang¹, Jia-qiu Pan¹, Jing-bo Xu², Xue-jing Yu¹, Chao Zhang¹

(1. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital, Jiamusi University, Jiamusi, Heilongjiang 154003, China; 2. Department of Endocrinology, Jiamusi Central Hospital, Jiamusi, Heilongjiang 154002, China)

Abstract: Objective To investigate plasma growth arrest-specific 6 (Gas6) and Omentin-1 levels of type 2 diabetes patients and to explore the relationships of plasma Gas6 and Omentin-1 levels with insulin resistance (IR), obesity and lipid metabolism. **Methods** The fasting plasma levels of Omentin-1 and Gas6 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in 40 T2DM patients with overweight obesity (BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$), 50 T2DM patients with normal weight and 30 normal controls. Meanwhile, data including fasting insulin (Fins), blood glucose and blood lipids were also obtained. The correlations of plasma Gas6 and Omentin-1 levels with those indicators were analyzed. **Results** Compared with the normal control group, the plasma levels of Gas6 and Omentin-1 were lower in the type 2 diabetes patients ($P < 0.05$). The plasma Gas6 and Omentin-1 levels of the overweight obesity group were significantly lower than those in the normal weight group and the normal control group ($P < 0.05$). The serum Gas6 and Omentin-1 levels were positively correlated with HDL-C ($P < 0.05$), but negatively correlated with HOMA-IR,

收稿日期: 2016-04-19

* 基金项目: 佳木斯大学科学技术校级面上项目 (No: S2013-044)

[通信作者] 潘佳秋, E-mail: 13945463855@139.com

BMI, TG, TC and LDL-C ($P < 0.05$). **Conclusions** The levels of plasma Gas6 and Omentin-1 are associated with insulin resistance, obesity and lipid metabolism, which may contribute to the pathogenesis of type 2 diabetes.

Keywords: type 2 diabetes; Gas6; Omentin-1; insulin resistance

生长停滞特异性蛋白 (growth arrest-specific gene 6, Gas6) 是维生素 K 依赖蛋白家族成员, 为受体酪氨酸激酶家族 TAM (包括 Tyro-3、Axl 和 Mer) 的共同配体。网膜素 (以下称为 Omentin) 是新发现的特异性表达于网膜脂肪组织的分泌性蛋白质。近年来研究发现 Gas6 及 Omentin 均参与调节和维持糖代谢、脂代谢的平衡, 与肥胖及胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 密切相关^[1-2]。本研究通过测定 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者血浆 Gas6、Omentin-1 水平变化, 探讨其与 IR、肥胖及糖、脂代谢的关系, 为 T2DM 的早期诊断及临床治疗提供新的途径。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 12 月 -2015 年 5 月佳木斯大学附属第一医院就诊患者 90 例, 均符合 1999 年世界卫生组织糖尿病诊断标准, 排除严重肝肾功能不全、严重全身性疾病、严重糖尿病急、慢性并发症、感染性疾病、妊娠、近期使用过降糖、降脂药、糖皮质激素及性激素者。将病例分为超重肥胖组和体重正常组。超重肥胖组 40 例, 其中男性 22 例, 女性 18 例; 年龄 32 ~ 60 岁, 平均 (40.2 ± 2.5) 岁; 体重指数 (body mass index, BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 。体重正常组 50 例, 其中男性 26 例, 女性 24 例; 年龄 30 ~ 59 岁, 平均 (41.1 ± 2.3) 岁。选同期健康体检者 30 例作为对照组, 其中男性 13 例, 女性 17 例; 年龄 30 ~ 57 岁, 平均 (40.9 ± 2.8) 岁。3 组患者年龄、性别等基本临床资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 方法

分别测量 3 组身高、体重, 并计算 BMI。清晨空腹由肘静脉采血 8 ml, 取 4 ml 静脉血注入含 2% 乙二胺四乙酸抗凝试管中, 以 3000 r/min 的速度离心 15 min, 取上层血浆保存在 -70°C 的冰箱待测, 应用 ELISA 法测定血浆 Gas6、Omentin-1 水平。另外 4 ml 血样送检测定血清空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c)、空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS)、C 肽、甘油三酯 (Triglycerides, TG)、胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein

cholesterol, HDL-C) 及低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。计算稳态模型胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR): $\text{FPG (mmol/L)} \times \text{FINS (mIU/L)} / 22.5$; 胰岛素分泌指数 (homeostasis model assessment- β , HOMA- β) $= (20 \times \text{FINS}) / (\text{FPG} - 3.5)$ 。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间差异性比较用单因素方差分析, 多组间两两比较用 SNK- q 检验, 指标间相互关系采用 Spearman 相关分析和多元线性逐步回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血浆 Gas6、Omentin-1、HOMA-IR、HOMA- β 及其他指标比较

3 组血浆 Gas6 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。体重正常组血浆 Gas6 水平与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.003$), 体重正常组血浆 Gas6 水平与超重肥胖组比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.001$), 体重正常组较对照组降低, 超重肥胖组较体重正常组降低。3 组血浆 Omentin-1 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。体重正常组血浆 Omentin-1 水平与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.002$), 体重正常组血浆 Omentin-1 水平与超重肥胖组比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.001$), 体重正常组较对照组降低, 超重肥胖组较体重正常组降低。3 组 HOMA-IR 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。体重正常组 HOMA-IR 水平与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.001$), 体重正常组 HOMA-IR 水平与超重肥胖组比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.001$), 体重正常组较对照组升高, 超重肥胖组较体重正常组升高。3 组 HOMA- β 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。体重正常组 HOMA- β 水平与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.001$), 体重正常组 HOMA- β 水平与超重肥胖组比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.006$), 体重正常组较对照组降低, 超重肥胖组较体重正常组降低。见表 1。

表 1 3 组血浆 Gas6、Omentin-1、HOMA-IR、HOMA- β 水平及其他指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	BMI/ (kg/m ²)	TG/ (mmol/L)	TC/ (mmol/L)	HDL-L/ (mmol/L)	LDL-L/ (mmol/L)	FPG/ (mmol/L)
对照组 (n=30)	22.60 ± 0.60	1.09 ± 0.13	4.53 ± 0.41	1.55 ± 0.18	2.74 ± 0.30	5.00 ± 0.30
体重正常组 (n=50)	23.50 ± 0.30 ¹⁾	2.13 ± 0.29 ¹⁾	5.05 ± 0.36 ¹⁾	1.36 ± 0.22 ¹⁾	3.17 ± 0.38 ¹⁾	9.90 ± 1.30 ¹⁾
超重肥胖组 (n=40)	28.60 ± 0.50 ¹⁾²⁾	2.56 ± 0.30 ¹⁾²⁾	5.28 ± 0.3 ¹⁾²⁾	1.22 ± 0.25 ¹⁾²⁾	3.66 ± 0.30 ¹⁾²⁾	11.10 ± 1.80 ¹⁾²⁾
F 值	177.902	28.132	35.629	18.769	65.303	19.277
P 值	0.001	0.002	0.004	0.004	0.000	0.004

组别	HbA1c/%	FINS/ (mU/L)	Gas6/ (ng/ml)	Omentin-1/ (pg/ml)	HOMA-IR	HOMA- β
对照组 (n=30)	4.97 ± 0.33	4.94 ± 0.81	9.83 ± 3.82	431.27 ± 22.36	1.29 ± 0.95	65.1 ± 12.9
体重正常组 (n=50)	8.90 ± 0.94 ¹⁾	9.08 ± 0.34 ¹⁾	7.32 ± 1.08 ¹⁾	312.69 ± 20.16 ¹⁾	3.82 ± 1.36 ¹⁾	35.6 ± 10.5 ¹⁾
超重肥胖组 (n=40)	9.43 ± 0.92 ¹⁾²⁾	12.82 ± 2.14 ¹⁾²⁾	3.79 ± 0.82 ¹⁾²⁾	108.13 ± 13.29 ¹⁾²⁾	5.27 ± 1.86 ¹⁾²⁾	29.6 ± 6.7 ¹⁾²⁾
F 值	29.220	37.673	58.030	430.316	24.219	12.882
P 值	0.000	0.004	0.002	0.003	0.000	0.004

注: 1) 与对照组比较, $P < 0.05$; 2) 与体重正常组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 血浆 Gas6、Omentin-1 水平与其他指标的相关性分析

血浆 Gas6 水平与 BMI、TG、TC、LDL-C、FPG、FINS、HbA1c 及 HOMA-IR 呈负相关 ($r = -0.832$ 、 -0.769 、 -0.532 、 -0.682 、 -0.620 、 -0.819 、 -0.631 和 -0.781 , 均 $P = 0.000$), 与 HDL-C、HOMA- β 呈正相关 ($r = 0.458$ 和 0.342 , 均 $P = 0.000$)。血浆 Omentin-1 水平与 BMI、TG、TC、LDL-C、FPG、FINS、HbA1c 及 HOMA-IR 呈负相关 ($r = -0.851$ 、 -0.758 、 -0.513 、 -0.603 、 -0.687 、 -0.851 、 -0.680 和 -0.832 , 均 $P = 0.000$), 与 HDL-C、HOMA- β 呈正相关 ($r = 0.522$ 和 0.419 , 均 $P = 0.000$)。

2.3 血浆 Gas6、Omentin-1 与其他指标的多元逐步回归分析

以血浆 Gas6 水平为应变量, BMI、TG、TC、HDL-C、LDL-C、FPG、FINS、HbA1c、HOMA-IR 及血浆 Omentin-1 为自变量, 进行多元线性逐步回归分析, 进入回归方程的因素为 Omentin-1, 由此可见 Omentin-1 是 Gas6 的影响因素。见表 2。

以血浆 Omentin-1 水平为应变量, BMI、TG、TC、HDL-C、LDL-C、FPG、FINS、HbA1c、HOMA-IR 及血浆 Gas6 为自变量, 进行多元线性逐步回归分析, 进入回归方程的因素为 BMI、TG、LDL-C、HbA1c、HOMA-IR 及 Gas6。由此可见 BMI、TG、LDL-C、HbA1c、HOMA-IR 及 Gas6 是血浆 Omentin-1 的影响因素。见表 3。

表 2 血浆 Gas6 与其他指标的多元线性逐步回归分析参数

变量	b	S _b	b'	t 值	P 值
常数	1.812	-	-	-	-
Omentin-1	0.018	0.071	0.419	5.586	0.001

表 3 血浆 Omentin-1 与其他指标的多元线性逐步回归分析参数

变量	b	S _b	b'	t 值	P 值
常数	1 075.601	-	-	-	-
BMI	-26.842	1.973	2.914	-13.601	0.000
TG	-19.490	6.145	5.228	-3.172	0.002
LDL-C	-18.472	5.652	3.025	-3.266	0.001
HbA1C	-6.403	1.998	2.594	-3.202	0.002
HOMA-IR	-7.471	1.985	3.731	-3.763	0.000
Gas6	7.350	2.481	5.231	2.961	0.004

3 讨论

IR 和肥胖是 T2DM 的主要发病因素, 肥胖是 IR 与 T2DM 的高危险因子, 与 T2DM 的发病密切相关。脂肪组织是产生 IR 的始发部位, 骨骼肌则是 T2DM 胰岛素抵抗发生的主要部位。Gas6 的受体 Axl 大量表达于骨骼肌和脂肪组织, 其与胰岛素受体均为受体酪氨酸激酶家族成员, 且都能激活胞质内磷脂酰肌醇 3- 激酶和 AKT 等蛋白。Gas6 与促进骨骼肌细胞葡萄

糖转运蛋白 4 的活化或转位有着紧密联系,参与胰岛素调节机体葡萄糖代谢过程。研究推测可能通过改变 Gas6/AM 系统的活性和(或)表达来改变葡萄糖耐量、胰岛素敏感性,从而参与 T2DM 的发生、发展^[3-4]。

目前认为, T2DM 的发生与慢性炎症反应有关, Gas6/Axl 系统可通过 SOCS-1 通路抑制促炎症细胞因子产生,抑制炎症反应,因此成为 T2DM 的保护因子。研究发现 T2DM 患者血浆 Gas6 含量低于糖耐量正常人群,且血浆 Gas6 水平与空腹血糖、肿瘤坏死因子 α 、白介素 -6 以及细胞黏附分子 1 的浓度呈负相关,而在正常人群中,血浆 Gas6 浓度高者罹患 T2DM 的风险减弱^[5-6]。Gas6/Axl 系统与脂肪沉积有关,肥胖人群的皮下脂肪组织中 Axl 水平高于正常人群,阻断 Gas6/Axl 信号通路在一定程度上能够增加脂肪的沉积^[7]。有报道称血浆 Gas6 水平与超重或肥胖青少年的肥胖、炎症和 IR 的程度相关,且 Gas6/Axl 系统在儿童肥胖的启动和肥胖并发症中发挥潜在作用^[8]。糖尿病初期血清 Gas6 水平降低,与血糖、炎症反应及内皮功能紊乱指标有关,为糖尿病的危险因子^[9-10]。本研究发现,在 T2DM 患者血浆 Gas6 水平低于正常组,且超重肥胖组低于体重正常组和正常对照组。相关分析显示血浆 Gas6 水平与 BMI、TG、TC、LDL-C、FPG、FINS、HbA1c、HOMA-IR 呈负相关,与 HDL-C、HOMA- β 呈正相关,与以上研究结果一致。提示 T2DM 患者血浆 Gas6 水平与肥胖、IR 及糖和脂代谢相关,且随 FPG、TG 及 BMI 的升高而降低。因此推断血浆 Gas6 通过调节糖、脂代谢及抑制炎症反应等途径在 T2DM、肥胖及 IR 的发生机制中发挥重要作用。

Omentin 是新近被发现的内脏脂肪组织特异性分泌的脂肪因子,分为 Omentin-1 和 Omentin-2,而 Omentin-1 是血循环中的主要类型,Omentin-1 的血清水平可以反映其基因的表达水平^[11]。IR 早期可引发大量前炎症细胞因子,产生炎症反应,Omentin 能通过抑制 C 反应蛋白和肿瘤坏死因子 α 诱导的表皮细胞内的 NF- κ B 的活化来控制炎症反应,但随着炎症细胞反应扩大以及慢性化,Omentin 的生物合成受到抑制,Omentin 水平降低,炎症细胞因子的释放增强,炎症过程慢性化,从而使 IR 加重^[12]。Omentin 可增强胰岛素介导的人类脂肪细胞的葡萄糖转运,而且能够促进人脂肪组织细胞中作为胰岛素受体后信号通路主要分子的丝/苏氨酸蛋白激酶磷酸化,从而改善 IR,增强胰岛素敏感性^[13]。梁爱霞^[14]研究显示网膜素 -1 通

过舒张血管可能在血压异常和糖代谢紊乱中发挥保护作用。糖尿病患者的血清 Omentin 水平低于糖调节正常者;糖尿病患者和糖调节正常者中的超重或肥胖者的血清 Omentin 水平均低于非肥胖者^[15]。有研究显示肿瘤坏死因子 α 、HbA1C 和 TC 是 Omentin-1 的独立影响因素,提示 Omentin-1 表达受到糖脂代谢、炎症因子的影响^[16]。故认为血清 Omentin 水平与腹型肥胖、IR 及脂代谢存在相关性,可能参与构成 IR 的病理生理基础。因此,Omentin-1 与肥胖及 T2DM 糖、脂代谢密切相关,血清 Omentin-1 水平的降低,可能是 IR、T2DM 产生和发病的重要环节。

本研究发现, T2DM 患者血浆 Omentin-1 水平低于正常组,超重肥胖组血浆网膜素 -1 水平低于体重正常组和对照组。相关分析显示血浆 Omentin-1 与 BMI、TG、TC、LDL-C、FPG、FINS、HbA1c 及 HOMA-IR 呈负相关,与 HDL-C、HOMA- β 呈正相关,提示随着 BMI、血脂升高,IR 加重,Omentin-1 水平下降。因此分析,Omentin-1 通过抑制炎症反应、调节糖和脂代谢来参与 IR 的发生,与 T2DM、肥胖及 IR 相关,与上述研究结果一致。而血浆 Omentin-1 和 Gas6 水平呈正相关,推测两者作用机制相似。多元逐步回归分析结果显示 Omentin-1 和 Gas6 水平互为影响因素($Y = 1.812 + \text{Omentin} \times 0.018$),BMI、TG、LDL-C、HbA1c 及 HOMA-IR 是血浆 Omentin-1 的影响因素($Y = 1075.601 + \text{Gas6} \times 7.350 - \text{BMI} \times 26.842 - \text{TG} \times 19.490 - \text{LDL} \times 18.472 - \text{HbA1C} \times 6.403 - \text{HOMA-IR} \times 7.471$),Gas6 和 Omentin-1 可能参与了 IR、T2DM、肥胖的发生与发展,并与炎症反应有关,提示 Gas6、Omentin-1 可以用作 T2DM、IR、肥胖早期的一项预测指标,可为这些疾病的诊断及治疗提供一种新的途径。如能通过有效途径提高 Gas6、Omentin-1 水平,可增强胰岛素敏感性,开发出新的疾病生物标志物,并有望找到新的药物靶标。

参 考 文 献:

- [1] FERNANDEZ-FERNANDEZ L, BELLIDO-MARTIN L, GARCIA DE FRUTOS P, et al. Growth arrest-specific gene 6 (GAS6): an outline of its role in haemostasis and inflammation[J]. Thromb Haemost, 2008, 100: 604-610.
- [2] HUNG Y J, LEE C H, CHU N F, et al. Plasma protein growth arrest-specific 6 levels are associated with altered glucosetolerance, inflammation, and endothelial dysfunction[J]. Diabetes Care, 2010, 33: 1840-1844.
- [3] LEE C H, CHU N F, SHIEH Y S, et al. The growth arrest-specific 6

- (Gas6) gene polymorphism c. 834 + 7G > A is associated with type 2 diabetes[J]. *Diabet Res Clin Pract*, 2012, 95(2): 201-206.
- [4] HUNG Y J, LEE C H, CHU N F, et al. Plasma protein growth arrest-specific 6 levels are associated with altered glucose tolerance, inflammation, and endothelial dysfunction[J]. *Diabet Care*, 2010; 33(8): 1840-1844.
- [5] HUNG Y J, LEE C H, CHU N F, et al. Plasma protein growth arrest-specific 6 levels are associated with altered glucose tolerance, inflammation, and endothelial dysfunction[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33: 1840-1844.
- [6] LEE C H, CHU N F, SHIEH Y S, et al. The growth arrest-specific 6 (Gas6) gene polymorphism c.834 + 7G>A is associated with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 95(2): 201-206.
- [7] MUNOZ X, OBACH V, HURTADO B, et al. Association of specific haplotypes of Gas6 gene with stroke[J]. *Thromb Haemost*, 2007, 98: 406-412.
- [8] HSIAO F C, LIN Y F, HSIEH P S, et al. Circulating growth arrest-specific 6 protein is associated with adiposity, systemic inflammation, and insulin resistance among overweight and obese adolescents[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(2): E267-E274.
- [9] 武桂铃, 蒋帅, 李悦, 等. 生长停滞特异基因 6 概况及其在血管系统中的研究进展 [J]. *中华实验外科杂志*, 2015, 32(2): 434-435.
- [10] 庄天微, 乔虹. Gas6、C1q、INS R 基因与 2 型糖尿病相关性的新发现 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(3): 843-844.
- [11] DE SOUZA BATISTA C M, YANG R Z, LEE M J, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity[J]. *Diabetes*, 2007, 56(6): 1655-1661.
- [12] 黄瑞, 龙莉娟. 42 例原发性高血压患者血浆网膜素 -1 水平及与血压, 胰岛素抵抗的关系 [J]. *重庆医学*, 2012, 41(13): 1290-1292.
- [13] YANG R Z, LEE M J, HU H, et al. Identification of Omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action[J]. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 2006, 290(6): E1253-E1261.
- [14] 梁爱霞. 高血压前期合并糖耐量减低患者血清网膜素 -1 和高敏 C 反应蛋白变化的临床研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2015, 25(7): 54-56.
- [15] 蔡润策, 魏丽, 吴海娅, 等. 肥胖及 2 型糖尿病患者血清网膜素水平及其相关因素分析 [J]. *中华医学杂志*, 2008, 88(16): 1096-1099.
- [16] 张洁, 邸阜生. 2 型糖尿病合并下肢血管病变患者血浆网膜素 -1 水平与炎症因子的相关性研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2015, 23(10): 877-880.

(李科 编辑)