

· 论著 ·

代谢综合征患者血清色素上皮衍生因子水平变化的研究

肖艳新 边志颖 赵新翠 陈婕 胡艳云 孙倩 白玉 周荣华 王君

【摘要】 目的 探讨代谢综合征(MS)患者血清色素上皮衍生因子(PEDF)水平的变化及其在MS发生、发展中的意义。**方法** 将93例门诊及住院MS患者按指标异常个数分为3个代谢指标异常组(Ⅲ组, $n=30$)、4个代谢指标异常组(Ⅳ组, $n=42$)、5个代谢指标异常组(Ⅴ组, $n=20$)。35名门诊体检正常人群作为正常对照组(NC组)。采用酶联免疫吸附试验测定血清PEDF浓度,同时测量身高、体重、腰围、血压,测定血脂、空腹血糖、空腹胰岛素、血清纤维蛋白原含量,计算稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。采用多元逐步回归法分析PEDF的相关危险因素。**结果** 4组患者血清PEDF及纤维蛋白原水平逐渐升高($F=23.852, 9.671, P$ 均 <0.01)。PEDF与体重指数、腰围、收缩压、舒张压、甘油三酯、纤维蛋白原、空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR呈正相关($r=0.253 \sim 0.440, P$ 均 <0.01),与高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)呈负相关($r=-0.334, P<0.01$)。纤维蛋白原、HDL-C、空腹血糖、HOMA-IR是PEDF的相关危险因素($t=-2.977 \sim 3.793, P$ 均 <0.05)。**结论** 随着MS代谢异常指标个数的增多, PEDF水平升高,且与糖、脂代谢紊乱和胰岛素抵抗相关。PEDF可能是MS发病的预测因子。

【关键词】 代谢综合征;色素上皮衍生因子;纤维蛋白原;胰岛素抵抗

Changes of serum pigment epithelium-derived factor in patients with metabolic syndrome Xiao Yanxin*, Bian Zhiying, Zhao Xincui, Chen Jie, Hu Yanyun, Sun Qian, Bai Yu, Zhou Ronghua, Wang Jun.

* Department of Endocrinology, Baoding NO. 1 Central Hospital, Baoding 071000, China

Corresponding author: Wang Jun, Email: Sunday47@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the level of serum pigment epithelium-derived factor (PEDF) in patients with metabolic syndrome (MS) and its significance in the occurrence and development of MS. **Methods** A total of 93 outpatients and inpatients with MS were divided into three groups by the number of MS components: three abnormal components group (group III, $n=30$), four abnormal components group (group IV, $n=42$) and five abnormal components group (group V, $n=21$). A total of 35 normal subjects from outpatients received physical examination were included in control group. ELISA was used to detect the level of serum PEDF. Height, weight, waist circumference, blood pressure were measured and the level of blood lipid, fasting plasma glucose, fasting plasma insulin and fibrinogen were determined. Homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) was calculated. Multiple stepwise regression was used to analyze the related risk factors for PEDF. **Results** The level of serum PEDF and fibrinogen increased gradually in the four groups ($F=23.852, 9.671, \text{all } P<0.01$). The level of PEDF was positively correlated with body mass index, waist circumstance, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, triglycerides, fibrinogen, fasting plasma glucose, fasting plasma insulin and HOMA-IR ($r=0.253-0.440, \text{all } P<0.01$), but negatively correlated with HDL-C ($r=-0.334, P<0.01$). Fibrinogen, high density lipoprotein-cholesterol, fasting plasma glucose and HOMA-IR were risk factors of PEDF ($t=-2.977-3.793, \text{all } P<0.05$). **Conclusions** PEDF increases along with the increased number of abnormal components of MS. PEDF correlates with glycolipid metabolic disorders and insulin resistance and may have predictive value for the risk of MS.

【Key words】 Metabolic syndrome; Pigment epithelium-derived factor; Fibrinogen; Insulin resistance

代谢综合征 (MS) 是多种代谢成分异常聚集的病理状态, 主要表现为肥胖、高血糖、高血压、血脂异常等。研究显示, MS 的发病机制与胰岛素抵抗和代谢性炎症反应有关^[1]。色素上皮衍生因子 (PEDF) 具有抑制氧化应激反应、促进内皮细胞凋亡等作用, 研究发现, 其与肥胖和糖、脂代谢紊乱有重要关系^[2-4]。本研究旨在探讨 MS 患者血清 PEDF 水平变化及与 MS 代谢组分的关系, 探讨其相关危险因素。

1 对象和方法

1.1 研究对象及分组 选取 2014 年 2 月至 2015 年 6 月就诊于保定市第一中心医院门诊及住院的 93 例 MS 患者, 其中男性 47 例, 女性 46 例, 年龄 33 ~ 65 岁, 平均年龄 (52.4 ± 7.3) 岁。另选取 35 名同期门诊体检健康者作为正常对照组 (NC 组)。MS 的诊断标准依据中华医学会糖尿病学分会 2013 年修订标准: (1) 腹型肥胖: 男性腰围 ≥ 90 cm, 女性 ≥ 85 cm。 (2) 高血糖: 空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L, 或糖负荷后 2 h 血糖 ≥ 7.8 mmol/L 和 (或) 已确诊糖尿病并治疗者。 (3) 高血压: 血压 ≥ 130/85 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 及 (或) 已经确认为高血压并治疗者。 (4) 空腹甘油三酯 ≥ 1.7 mmol/L。 (5) 空腹高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C) < 1.04 mmol/L。以上具备 3 项或更多项即可诊断 MS^[5]。按照指标异常个数将 MS 患者分为 3 个代谢指标异常组 (Ⅲ组, $n=30$)、4 个代谢指标异常组 (Ⅳ组, $n=42$)、5 个代谢指标异常组 (Ⅴ组, $n=21$)。其中未确诊 2 型糖尿病的患者均进行口服葡萄糖耐量试验明确血糖情况, 确诊的 2 型糖尿病患者继续原有治疗方案。排除标准: 血压大于 180/120 mmHg 者; 糖尿病酮症患者, 严重的心、肺、肝脏疾患; 恶性肿瘤、风湿性疾病等系统性疾病患者。本研究遵循赫尔辛基宣言并经本院伦理委员会批准, 所有受检者均签署知情同意书。

1.2 研究方法 所有研究对象测量身高、体重、腰

围、血压。抽取研究对象过夜空腹静脉血, 采用 Olympus AU2700 全自动生化分析仪测定甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C)、HDL-C、空腹血糖; Sysmex CA-7000 凝固法测定纤维蛋白原; 放射免疫法测定血清胰岛素; 酶联免疫吸附试验测定血清 PEDF 水平, 试剂盒购自美国 Chemicon 公司。计算稳态模型评估-胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) = 空腹血糖 × 空腹胰岛素 / 22.5。

1.3 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计软件包进行统计学分析处理。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析; 多因素分析采用单变量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 4 组一般资料比较 4 组性别构成比及年龄比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。MS 各组收缩压、舒张压、体重指数、腰围均高于 NC 组 (P 均 < 0.01)。MS 各组间比较, V 组收缩压、舒张压高于 IV 组 (P 均 < 0.01), IV 组、V 组体重指数及腰围均高于 III 组 (P 均 < 0.01), 见表 1。

2.2 4 组实验室检测指标水平比较 MS 各组总胆固醇、LDL-C、甘油三酯水平均高于 NC 组, HDL-C 水平低于 NC 组 (P 均 < 0.01)。MS 各组间比较, V 组总胆固醇、LDL-C、甘油三酯水平高于 III 组 (P 均 < 0.05), HDL-C 水平低于 III 组, V 组甘油三酯水平高于 IV 组, HDL-C 水平低于 IV 组 (P 均 < 0.05)。MS 各组空腹血糖、空腹胰岛素水平高于 NC 组 (P 均 < 0.01)。MS 各组间比较, IV 组、V 组空腹血糖、空腹胰岛素水平高于 III 组 (P 均 < 0.05)。4 组 HOMA-IR 逐渐升高 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 4 组 PEDF、纤维蛋白原水平比较 4 组血清 PEDF、纤维蛋白原水平逐渐升高 (P 均 < 0.01)。MS 组纤维蛋白原水平平均高于 NC 组, V 组纤维蛋白原水平高于 III 组 (P 均 < 0.05), 见表 3。

表 1 各组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	体重指数 (kg/m ²)	腰围 (cm)
NC 组	35	50.1 ± 7.5	127.4 ± 9.4	78.0 ± 7.1	23.8 ± 1.0	82.2 ± 6.1
Ⅲ组	30	51.2 ± 7.4	147.6 ± 14.4 ^a	87.9 ± 9.4 ^a	24.2 ± 1.9 ^a	88.1 ± 11.7 ^a
Ⅳ组	42	52.1 ± 8.0	144.1 ± 14.5 ^a	86.4 ± 10.9 ^a	25.1 ± 1.0 ^{ab}	93.3 ± 6.3 ^{ab}
Ⅴ组	21	55.0 ± 5.3	150.2 ± 16.0 ^{ac}	93.0 ± 10.8 ^{ac}	25.4 ± 1.1 ^{ab}	95.9 ± 4.9 ^{ab}
F 值		2.071	17.671	11.452	19.184	18.940
P 值		0.107	0.000	0.000	0.000	0.000

注: NC 组: 正常对照组; Ⅲ组: 3 个代谢指标异常组; Ⅳ组: 4 个代谢指标异常组; Ⅴ组: 5 个代谢指标异常组; 与 NC 组相比, ^a $P < 0.05$; 与 Ⅲ组相比, ^b $P < 0.05$; 与 Ⅳ组相比, ^c $P < 0.05$; 1 mmHg = 0.133 kPa

表 2 各组临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	TG (mmol/L)	FPG (mmol/L)	INS (mIU/L)	HOMA-IR
NC 组	35	4.5 ± 0.6	2.7 ± 0.6	1.4 ± 0.4	1.5 ± 0.4	5.0 ± 0.4	9.4 ± 2.9	1.9 ± 0.6
Ⅲ组	30	5.3 ± 1.0 ^a	3.2 ± 0.9 ^a	1.1 ± 0.3 ^a	2.2 ± 1.0 ^a	6.8 ± 1.8 ^a	12.6 ± 3.5 ^a	3.0 ± 1.4 ^a
Ⅳ组	42	5.5 ± 1.2 ^a	3.5 ± 0.9 ^a	1.1 ± 0.4 ^a	2.6 ± 1.6 ^a	7.7 ± 1.9 ^{ab}	14.3 ± 4.2 ^{ab}	4.1 ± 1.9 ^{ab}
V 组	21	6.0 ± 0.8 ^{ab}	3.9 ± 0.8 ^{ab}	0.7 ± 0.2 ^{abc}	3.3 ± 1.6 ^{abc}	7.9 ± 1.4 ^{ab}	16.7 ± 5.2 ^{ab}	5.6 ± 2.4 ^{abc}
F 值		14.879	8.717	16.984	9.828	26.903	12.296	19.658
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:NC 组:正常对照组;Ⅲ组:3 个代谢指标异常组;Ⅳ组:4 个代谢指标异常组;V 组:5 个代谢指标异常组;TC:总胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;TG:甘油三酯;FPG:空腹血糖;INS:空腹胰岛素;HOMA-IR:稳态模型评估-胰岛素抵抗指数;与 NC 组相比,^a $P < 0.05$;与Ⅲ组相比,^b $P < 0.05$;与Ⅳ组相比,^c $P < 0.05$

表 3 4 组血清 PEDF 与纤维蛋白原比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PEDF($\mu\text{g}/\text{dl}$)	纤维蛋白原(g/L)
NC 组	35	150.8 ± 47.7	2.6 ± 0.4
Ⅲ组	30	198.6 ± 54.2 ^a	3.1 ± 0.8 ^a
Ⅳ组	42	241.3 ± 75.6 ^{ab}	3.3 ± 1.0 ^a
V 组	21	299.1 ± 93.2 ^{abc}	3.8 ± 1.0 ^{ab}
F 值		23.852	0.000
P 值		9.671	0.000

注:NC 组:正常对照组;Ⅲ组:3 个代谢指标异常组;Ⅳ组:4 个代谢指标异常组;V 组:5 个代谢指标异常组;PEDF:色素上皮衍生因子;与 NC 组相比,^a $P < 0.05$;与Ⅲ组相比,^b $P < 0.05$;与Ⅳ组相比,^c $P < 0.05$

2.4 PEDF 与血压、腰围、体重指数及糖、脂代谢指标的相关分析 单变量相关分析显示,PEDF 与体重指数、腰围、收缩压、舒张压、甘油三酯、纤维蛋白原、空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR 呈正相关($r = 0.266, 0.285, 0.291, 0.389, 0.307, 0.440, 0.402, 0.253, 0.327, P$ 均 < 0.01),与 HDL-C 呈负相关($r = -0.334, P < 0.01$)。

2.5 PEDF 与存在相关性指标的多元逐步回归分析 以 PEDF 为应变量,以体重指数、腰围、收缩压、舒张压、甘油三酯、纤维蛋白原、空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR、HDL-C 为自变量进行多元逐步回归分析显示,纤维蛋白原、HDL-C、空腹血糖、HOMA-IR 是 PEDF 的相关危险因素(P 均 < 0.05),见表 4。

3 讨论

MS 是一组以肥胖、高血糖、高血压、血脂异常等聚集发病的临床征候群,还包括高胰岛素血症、高尿酸血症及促血栓状态如纤维蛋白原异常等。PEDF 首次从视网膜色素上皮细胞中被发现,但体

内脂肪组织和肝脏是其分泌的主要来源^[6]。其减少氧化应激反应、促血管内皮细胞凋亡等作用在糖尿病微血管并发症中被认为具有保护性意义^[7-8]。研究发现,MS 及胰岛素抵抗者血清 PEDF 水平明显升高,减重后 PEDF 水平下降,PEDF 与肥胖、高血压及糖、脂代谢紊乱有重要关系^[24,9-11]。

本研究显示,MS 患者较 NC 组人群代谢紊乱明显增加,具有更高的血压及体重指数。MS 患者代谢组分越多,代谢异常越严重。V 组血压、甘油三酯及 HOMA-IR 水平最高,HDL-C 水平最低,而 PEDF 水平在各组逐渐升高,V 组最高,提示 PEDF 水平随着代谢异常加重而升高。Stejskal 等^[12]研究 112 例高加索 MS 患者后发现,MS 患者血清 PEDF 水平较健康人群升高,与体重指数、C 反应蛋白、HOMA-IR 相关,以 PEDF 为 14.9 mg/L 作为切点,其诊断 MS 的特异性和敏感性分别为 58.9%、86.7%,并指出代谢紊乱导致肝脏合成 PEDF 增加,而非 PEDF 水平升高直接导致代谢紊乱,促使 MS 发病。Chen 等^[13]通过对 520 名中国人 10 年前瞻性研究发现,PEDF 水平是男性 10 年后 MS 发病的预测因子,PEDF 与甘油三酯及高血压相关。本研究结果提示 MS 患者 PEDF 水平较正常人群升高,与上述研究一致,而多元逐步回归提示 HDL-C、空腹血糖、HOMA-IR、纤维蛋白原是 PEDF 相关危险因素,PEDF 与体重指数及血压不相关,与 Chen 等^[13]研究不一致,考虑可能与入组人群不同有关。纤维蛋白原由肝细胞及巨核细胞合成,是慢性炎症标志物之一^[14]。本研究发现纤维蛋白原在 MS 患者中升高,且是 PEDF 危险因素,

表 4 PEDF 相关危险因素的多元逐步回归分析

指标	B	SE	SB	t 值	P 值
纤维蛋白原	26.226	6.915	0.297	3.793	0.000
HDL-C	-44.892	15.080	-0.224	-2.977	0.004
空腹血糖	8.258	3.530	0.187	2.339	0.021
HOMA-IR	1.627	0.588	0.213	2.768	0.007

注:HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;HOMA-IR:稳态模型评估-胰岛素抵抗指数

提示 MS 存在慢性炎症反应。

动物研究发现,在 2 型糖尿病大鼠中, PEDF 水平随着大鼠体重及胰岛素抵抗加重而增加^[15]。长期注射 PEDF 可以改善大鼠脂代谢异常等情况,如果敲除大鼠 PEDF 基因则代谢紊乱加重。Gattu 等^[16]研究证实, PEDF 能够通过抑制白细胞介素-1 β 介导的 c-Jun 氨基末端激酶活化,改善肝脏胰岛素信号转导。但同时存在相反的研究结果, Crowe 等^[17]给瘦鼠注射 PEDF 后发现,血清 PEDF 水平升高,而胰岛素敏感性下降,同时血清游离脂肪酸水平升高。给予肥胖大鼠注射 PEDF 抗体后,其胰岛素敏感改善^[18]。同样 Famulla 等^[19]及 Carnagarin 等^[20]也报道, PEDF 通过诱导炎症反应发生,减弱胰岛素信号转导,使脂肪细胞及平滑肌细胞产生胰岛素抵抗。PEDF 是造成 MS 发病的使动因素,还是代谢紊乱出现后肝脏等组织代偿性合成 PEDF 增多? PEDF 与 MS 及胰岛素抵抗联系的分子机制,尚有待于深入的实验室研究和大样本的临床研究。

参 考 文 献

- [1] Spanidis Y, Mpesios A, Stagos D, et al. Assessment of the redox status in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes reveals great variations[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11 (3): 895-903. DOI:10.3892/etm.2016.2968.
- [2] Carnagarin R, Dharmarajan AM, Dass CR. PEDF attenuates insulin-dependent molecular pathways of glucose homeostasis in skeletal myocytes [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 15 (422): 115-124. DOI:10.1016/j.mce.2015.12.010.
- [3] Tryggestad JB, Wang JJ, Zhang SX, et al. Elevated plasma pigment epithelium-derived factor in children with type 2 diabetes mellitus is attributable to obesity [J]. *Pediatr Diabetes*, 2015, 16 (8): 600-605. DOI:10.1111/pedi.12226.
- [4] Dai Z, Zhou T, Li C, et al. Intracellular pigment epithelium-derived factor contributes to triglyceride degradation [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45 (9): 2076-2086. DOI:10.1016/j.biocel.2013.07.008.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6 (7): 447-498. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.07.004.
- [6] Abramson LP, Stell mach V, Doll JA, et al. Wilm's tumor growth is suppressed by antiangiogenic agent pigment epithelium-derived factor in axenograft model [J]. *Pediatr Surg*, 2003, 38 (3): 336-342. DOI:10.1053/jpsu.2003.50104.
- [7] Elahy M, Baidur-Hudson S, Cruzat VF, et al. Mechanisms of PEDF - mediated protection against reactive oxygen species damage in diabetic retinopathy and neuropathy [J]. *J Endocrinol*, 2014, 222 (3): 129-139. DOI:10.1530/JOE-14-0065.
- [8] Zhu XF, Zou HD. PEDF in diabetic retinopathy: a protective effect of oxidative stress [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2012; 580687. DOI: 10.1155/2012/580687.
- [9] Choi KM, Hwang SY, Hong HC, et al. C1q/TNF-related protein-3 (CTRP-3) and pigment epithelium-derived factor concentrations in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome [J]. *Diabetes*, 2012, 61 (11): 2932-2936. DOI:10.2337/db12-0217.
- [10] Aabater M, Moreno-Navarrete JM, Ortega FJ, et al. Circulating pigment epithelium-derived factor levels are associated with insulin resistance and decrease after weight loss [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 (10): 4728-4728. DOI:10.1210/jc.2010-0630.
- [11] Mejias M, Coch L, Berzigotti A, et al. Antiangiogenic and anti-fibro-genic activity of pigment epithelium-derived factor (PEDF) in bile duct-ligated portal hypertensive rats [J]. *Gut*, 2015, 64 (4): 657-666. DOI:10.1136/gutjnl-20140307138.
- [12] Stejskal D, Karpisek M, Svesyak M, et al. Pigment epithelium derived factor as a new marker of metabolic syndrome in Caucasian population [J]. *J Clin Lab Anal*, 2010, 24 (1): 17-19. DOI:10.1002/jcla.20360.
- [13] Chen C, Tso AW, Law LS, et al. Plasma level of pigment epithelium-derived factor is independently associated with the development of metabolic syndrome in Chinese men: a 10-year prospective study [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 (11): 5074-5081. DOI:10.1210/jc.2010-0727.
- [14] Guo M, Sahni SK, Sahni A, et al. Fibrinogen regulates the expression of inflammatory chemokines through NF-kappaB activation of endothelial cells [J]. *Thromb Haemost*, 2004, 92 (4): 858-866. DOI:10.1160/TH04-04-0261.
- [15] Matsui T, Nishino Y, Ojima A, et al. Pigment epithelium-derived factor improves metabolic derangements and ameliorates dysregulation of adipocytokines in type 2 diabetic rats [J]. *Am J Pathol*, 2014, 184 (4): 1094-103. DOI:10.1016/j.ajpath.2013.12.032.
- [16] Gattu AK, Birkenfeld AL, Iwakiri Y, et al. Pigment epithelium derived factor suppresses IL-1 β -mediated c-Jun N-terminal kinase (JNK) activation to improve hepatocyte insulin signaling [J]. *Endocrinology*, 2014, 155 (4): 1271-1285. DOI: 10.1210/en.2013-1785.
- [17] Crowe S, Wu LE, Economou C, et al. Pigment epithelium derived factor contributes to insulin resistance in obesity [J]. *Cell Metab*, 2009, 10 (1): 40-47. DOI:10.1016/j.cmet.2009.06.001.
- [18] Bell C. Pigment epithelium derived factor: a not so sympathetic regulator of insulin resistance? [J]. *Exerc Sport Sci Rev*, 2011, 39 (4): 187-190. DOI:10.1097/JES.0b013e31822673f0.
- [19] Famulla S, Lamers D, Hartwig S, et al. Pigment epithelium derived factor is one of the most abundant proteins secreted by human adipocytes and induces insulin resistance and inflammatory signaling in muscle and fat cell [J]. *Int J Obes*, 2011, 35 (6): 762-72. DOI:10.1038/ijo.2010.212.
- [20] Carnagarin R, Dharmarajan AM, Dass CR, et al. PEDF induced alteration of metabolism leading to insulin resistance [J]. *Mol Endocrinol*, 2015, 5 (401): 98-104. DOI:10.1016/j.mce.2014.11.006.

(收稿日期:2016-01-22)