

## · 综述 ·

## 白脂素与 2 型糖尿病及其血管并发症的研究进展

沙宇菁 李彦彦 杨玲

江苏大学附属医院内分泌代谢科, 镇江 212000

通信作者: 杨玲, Email: 1027322959@qq.com

**【摘要】** 白脂素(asprosin)是一种新型葡萄糖调控蛋白激素,其主要由白色脂肪细胞合成分泌。Asprosin 可通过增强胰岛素抵抗、调节胰岛素分泌、影响食欲参与糖脂代谢,从而调节血糖稳态。此外,研究发现 Asprosin 与糖尿病大血管并发症及糖尿病微血管并发症存在较多联系,但具体机制尚不清楚。深入探讨 Asprosin 与糖尿病及其血管并发症的作用机制,可为糖尿病及其血管并发症的治疗提供新靶点。

**【关键词】** 白脂素; 2 型糖尿病; 糖尿病大血管并发症; 糖尿病微血管并发症

**基金项目:** 江苏省预防医学科研课题(Y2018109)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200603-06007

**Research progress of asprosin in type 2 diabetes mellitus and its vascular complications** Sha Yujing, Li Yanyan, Yang Ling. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212000, China

Corresponding author: Yang Ling, Email: 1027322959@qq.com

**【Abstract】** Asprosin is a new type of glucose regulatory protein hormone, which is mainly synthesized and secreted by white adipocytes. Asprosin can regulate glucose homeostasis by enhancing insulin resistance, regulating insulin secretion and affecting appetite. In addition, studies have found that asprosin is associated with diabetic macrovascular complications and diabetic microvascular complications, but the specific mechanism is not clear. In order to provide a new target for the treatment of diabetes mellitus and its vascular complications, the mechanism of asprosin in diabetes mellitus and its vascular complications should be explored.

**【Key words】** Asprosin; Type 2 diabetes; Diabetic macrovascular diseases; Diabetic microvascular diseases

**Fund program:** Scientific Research Projects of Jiangsu Health and Family Planning Commission (Y2018109)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200603-06007

糖尿病是一种全球常见的严重威胁人类健康的慢性疾病,其危害主要为并发症,如大血管病变和微血管病变。最新一项流行病学调查结果显示,根据美国糖尿病协会(ADA)诊断标准,中国成人总糖尿病的加权患病率为 12.8%;采用世界卫生组织(WHO)诊断标准,中国成人总糖尿病的加权患病率为 11.2%,较前逐步上升<sup>[1]</sup>。随着糖尿病患病率的逐年增高,如何能早期预测并更好地治疗糖尿病成为当前研究的热点。白脂素(asprosin)是近年来新发现的一种脂肪因子,其在多种器官及组织中表达,具有促进肝糖合成、抑制胰岛素分泌、刺激食欲以及

保护心肌细胞、改善心功能等作用<sup>[2-4]</sup>。本文就近年来 asprosin 研究的简要历史、结构分布、生理功能及其在 2 型糖尿病、糖尿病大血管并发症、糖尿病微血管并发症中的作用进展进行综述,以期对糖尿病及其血管并发症的预测和治疗提供新的思路和靶点。

## 1 asprosin 的发现、结构分布及生理功能

**1.1 asprosin 的发现** 2016 年贝勒医学院 Romere 等<sup>[2]</sup>在研究新生儿早衰症的发生机制过程中发现患者的凌晨空腹胰岛素水平仅为正常人的 50% 左右,而血糖水平却表现正常。研究者通过全基因组

外显子测序发现早衰症患者的 *FBNI* 基因 3' 末端编码区存在基因突变, 同时研究指出 *FBNI* 基因编码的原纤维蛋白前体经弗林蛋白酶裂解可产生含 140 个氨基酸残基的 C 末端蛋白片段分子, 而 *FBNI* 基因 3' 末端编码区的基因突变导致该蛋白片段分子的丢失。因研究者发现该片段分子的缺失可导致白色脂肪组织减少, 于是用来源于希腊语中白色 (aspros) 一词的 asprosins 命名该 C 末端蛋白片段分子。

**1.2 asprosins 的结构分布及生理功能** asprosins 由 15 号染色体 q21.1 的 *FBNI* 基因编码, *FBNI* 基因的第 65、66 外显子分别编码 11、129 个氨基酸。asprosins 的实际分子量约  $30 \times 10^3$ , 循环浓度在纳摩尔水平<sup>[2]</sup>。中枢神经系统和外周器官如肌肉、大脑、肝脏、脂肪等组织均可合成分泌 asprosins<sup>[2]</sup>。近期研究发现, 唾液分泌相关器官如小叶间条纹管、小叶间管颌下腺和腮腺也可合成分泌 asprosins<sup>[5]</sup>。asprosins 在这些器官组织中的白色脂肪组织表达最高。与 asprosins 的合成分泌相对应, asprosins 的受体在中枢神经系统和外周器官中均有表达, 但相关作用机制尚不明确。此外, 有研究显示, 机体的脂肪量、能量摄入的改变 (禁食与进食)、运动及其他脂肪因子 (如瘦素、鸢尾素) 均影响 asprosins 的分泌<sup>[3, 6-7]</sup>。

asprosins 具有促进肝糖合成、抑制胰岛素分泌, 刺激食欲的作用<sup>[2, 3, 8]</sup>。近年来研究表明, asprosins 还具有保护心肌细胞、改善心功能, 调节炎症以及促进胰岛  $\beta$  细胞凋亡的作用<sup>[4, 9-10]</sup>。综上, asprosins 在能量代谢中发挥重要作用。

## 2 asprosins 与 2 型糖尿病

**2.1 asprosins 与胰岛素抵抗** 胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的重要病理生理特征之一, 而 asprosins 作为一种脂肪细胞分泌的新型葡萄糖调控蛋白激素, 现有研究指出其与胰岛素抵抗密切相关。Romere 等<sup>[2]</sup> 研究发现, asprosins 特异性单克隆抗体可降低胰岛素抵抗小鼠的血浆 asprosins 水平, 提高胰岛素敏感性。后续有研究显示, asprosins 能通过炎症影响骨骼肌胰岛素抵抗。研究人员以重组 asprosins 处理小鼠骨骼肌细胞系 C2C12 成肌细胞和小鼠离体比目鱼肌, 观察到内质网应激标记物和炎症标记物表达增加, 并且发现 asprosins 可增强蛋白激酶 C- $\delta$  (PKC- $\delta$ ) 磷酸化和核移位, 但抑制 C2C12 成肌细胞和小鼠比目鱼肌的肌浆网钙 ATP 酶 2b 的信使 RNA 表达<sup>[11]</sup>。该研究

提示 asprosins 通过 PKC C- $\delta$ /肌浆网钙 ATP 酶 2 介导的内质网应激及炎症途径导致骨骼肌胰岛素抵抗增强。一项临床研究发现, 肥胖、胰岛素抵抗人群的血浆 asprosins 水平较性别、年龄匹配的非肥胖对照者升高<sup>[2]</sup>。研究显示, asprosins 通过 G 蛋白偶联受体介导的 cAMP-蛋白激酶 A 信号通路以竞争性饱和的方式与肝脏中的受体结合, 促进肝葡萄糖释放, 从而升高血糖。研究人员发现, 嗅觉受体 OLFR734 可作为 asprosins 的受体调节肝葡萄糖的产生<sup>[12]</sup>。以上研究均提示 asprosins 能增强胰岛素抵抗、促进肝葡萄糖释放, 从而影响血糖稳态。

**2.2 asprosins 与胰岛素分泌** 多项研究显示 asprosins 与胰岛素分泌有关, 并可影响胰岛素分泌。研究者对正常小鼠进行连续 10 d 的重组 asprosins 或重组绿色荧光蛋白 (GFP) 皮下注射处理后, 测量两组小鼠禁食 2 h 后的血糖和胰岛素水平, 结果显示重组 asprosins 皮下注射组的小鼠血糖升高, 同时胰岛素水平出现代偿性升高<sup>[2]</sup>。Lee 等<sup>[10]</sup> 以重组 asprosins 处理小鼠胰岛素瘤细胞和人原代胰岛  $\beta$  细胞, 发现其以剂量依赖的方式减少胰岛素的分泌并促进炎症反应、细胞功能障碍和凋亡。此外, 临床研究进一步证实了 asprosins 与胰岛素分泌的相关性。Wang 等<sup>[13]</sup> 研究发现 asprosins 浓度与第一阶段 (0 ~ 10 min) 胰岛素分泌、急性胰岛素反应和葡萄糖处置指数曲线下面积等胰岛素分泌指标呈负相关, 提示 asprosins 是糖尿病早期诊断的预测因子及糖尿病前期和 2 型糖尿病的潜在治疗靶点。

**2.3 asprosins 与脂代谢** 现有研究显示 asprosins 可通过刺激食欲影响脂代谢, 从而调节能量平衡。Duerrschmid 等<sup>[3]</sup> 发现, 与对照组相比, 皮下注射重组 asprosins 小鼠的摄食量及脂体重明显增加, 能量消耗、体重较对照组稍有增加趋势, 但差异没有统计学意义。该研究表明, asprosins 通过增加摄食影响脂代谢, 使能量平衡方程发生倾斜。但 Jung 等<sup>[11]</sup> 研究显示, 重组 asprosins 给药不会影响小鼠全身体重变化和热量摄入。两者结论的差异可能是动物实验条件、试剂及 asprosins 处理时间等因素所致。与啮齿类动物相似, 高表达的 asprosins 在人类中也可刺激食欲导致脂体重增加, 证实 asprosins 参与调节脂代谢及能量平衡。研究发现, 与健康对照组相比, 药物性神经性厌食症患者的 asprosins 水平升高<sup>[14]</sup>, 提示 asprosins 水平的升高可能是机体能量不足的一种代偿。此

外,超重/肥胖者的 asprosin 水平显著高于体重正常者<sup>[5]</sup>,直接证实 asprosin 与脂代谢相关。研究者进一步发现,血液循环中的 asprosin 可穿过血脑屏障激活促食欲的刺鼠相关肽(AgPR)神经元,这一信号又以  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)依赖的方式间接抑制厌食的阿黑皮素原(POMC)神经元,从而调节进食过程,导致脂肪堆积影响脂代谢<sup>[3]</sup>。另有研究发现, asprosin 可结合嗅觉受体 OLF734,部分挽救禁食或高脂饮食条件下的嗅觉功能<sup>[8]</sup>,间接参与调节食欲行为。此外, asprosin 可与食欲相关激素如胃饥饿素共同调节中枢神经系统而影响能量平衡<sup>[3]</sup>。这些研究表明 asprosin 通过多种直接及间接途径影响食欲从而调节脂代谢。

以上研究表明, asprosin 可以通过增强胰岛素抵抗、调节胰岛素分泌、影响食欲参与糖脂代谢共同调节血糖稳态,并且其可能通过外周器官和中枢神经系统之间的联系协调能量平衡。此外,研究显示, asprosin 的分泌在正常血糖状态下存在昼夜节律性,而对 2 型糖尿病患者的血糖波动的反应性减弱<sup>[15]</sup>,提示其对血糖波动的低反应性可能是 2 型糖尿病的发病及血糖持续性升高的原因。另有研究显示, asprosin 促进肝糖释放的细胞表面受体系统不同于胰高血糖素和儿茶酚胺<sup>[3]</sup>,这表明 asprosin 可以独立于胰高血糖素和儿茶酚胺发挥升血糖的作用,相关机制需进一步研究。

### 3 asprosin 与 2 型糖尿病大血管并发症

2 型糖尿病大血管并发症包括冠心病、脑血管病和外周动脉疾病等,心血管疾病是糖尿病患者死亡的主要原因。动脉粥样硬化是糖尿病大血管病变的病理基础,其易患因素包括高血压、肥胖、血脂异常、氧化应激等。近年来研究发现, asprosin 与心血管疾病密切相关。Acara 等<sup>[16]</sup>对不稳定型心绞痛患者进行研究,发现血清 asprosin 水平与评估冠状动脉病变严重程度的经皮冠脉介入治疗与心脏外科手术之间的协同作用评分(Syntax 评分)存在显著正相关,证实 asprosin 可作为预测不稳定型心绞痛与急性冠脉综合征患者病情严重程度的生物标志物。而另一项临床研究发现,稳定性心绞痛、急性冠脉综合征组患者的 asprosin 水平较正常组显著降低,并与冠心病呈负相关<sup>[17]</sup>。在细胞水平上, Zhang 等<sup>[9]</sup>证实 asprosin 通过激活细胞外调节蛋白激酶 1/2-超氧化物歧化酶 2(ERK1/2-SOD2)途径抑制间充质干细胞

凋亡,从而提高间充质干细胞对心肌梗死的治疗效果。在心功能损伤小鼠模型中,研究者发现重组 asprosin 干预可显著增加左室射血分数、短轴缩短率,降低收缩末期左心室容积<sup>[4]</sup>,提示 asprosin 具有抑制心肌缺血再灌注损伤,改善心功能的作用。进一步研究显示, asprosin 与糖尿病大血管并发症之间也存在较多联系。夏虹等<sup>[18]</sup>研究发现 2 型糖尿病患者血清 asprosin 与颈动脉内膜厚度呈正相关,且在校正了甘油三酯、HOMA-IR 等代谢因素后,血清 asprosin 仍为颈动脉内膜厚度增厚的危险因素。此外,研究发现,在 2 型糖尿病患者中,血清 asprosin 水平与血浆动脉粥样硬化指数(AIP)呈正相关<sup>[19]</sup>。进而研究者推测 asprosin 可能参与动脉粥样硬化疾病的发生、发展。而在 2 型糖尿病小鼠模型中, asprosin 可通过抑制心脏微血管内皮细胞内的氧化应激反应,从而减轻糖尿病心脏微血管内皮损伤,改善 2 型糖尿病模型小鼠心脏功能<sup>[20]</sup>。另有研究显示, asprosin 能够抑制高糖环境下氧化应激介导的心肌细胞凋亡,提示这可能糖尿病心肌病的一种自我保护机制<sup>[21]</sup>。

以上研究提示 asprosin 与糖尿病大血管并发症密切相关,值得注意的是, asprosin 作为糖尿病大血管并发症的保护性因素或危险性因素尚无明确结论。上述实验结论的差异可能与实验研究纳入的人群、样本量、检测方法及机体代谢状态不同有关。 asprosin 与糖尿病大血管并发症之间的具体关系及相应的机制还需要进一步研究。

### 4 asprosin 与 2 型糖尿病微血管并发症

4.1 asprosin 与糖尿病肾病 糖尿病肾病是指糖尿病微血管病变导致的肾小球硬化,是终末期肾病的常见原因之一。糖尿病肾病早期表现为肾小球滤过率增加,后期表现为肾小球滤过率逐渐下降,其发病机制多与糖代谢异常、脂代谢异常、炎症作用等有关。El-Kattawy 等<sup>[22]</sup>以不同浓度的抗 asprosin 抗体处理 2 型糖尿病大鼠,与未经处理的 2 型糖尿病组及对照组相比,前者的尿素、肌酐、蛋白尿、C-反应蛋白(CRP)、纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)、平均动脉压(MAP)及血糖、血脂相关指标显著降低,肌酐清除率显著升高,同时经高浓度抗 asprosin 抗体处理的亚组大鼠的肾损害程度明显改善。该研究显示抗 asprosin 可能通过调节糖脂代谢以及炎症反应显著减缓糖尿病肾病的进展。一项临床研究,通

过测定早期糖尿病肾病、无肾病、健康组人群的 asprosin 水平,发现 asprosin 水平与肾小球滤过率和尿微量白蛋白/肌酐比值密切相关,并且早期糖尿病肾脏病组 asprosin 水平显著高于其余两组<sup>[23]</sup>。以上研究均表明 asprosin 水平与糖尿病肾病相关,而关于两者的相关机制有待进一步阐明。

**4.2 asprosin 与糖尿病视网膜病变** 糖尿病视网膜病变是由高血糖引起的视网膜水肿和新生血管的形成,是糖尿病患者致盲的主要原因。Oruc 等<sup>[24]</sup>在一项研究中,纳入糖尿病视网膜病变组、糖尿病非视网膜病变组和健康对照组各 30 例,结果显示糖尿病视网膜病变患者的 asprosin、4-羟基壬烯醛(4-HNE)和 8-羟基-2'-脱氧鸟苷(8-OHdG)水平明显高于糖尿病非视网膜病变患者,提示测定 asprosin 水平有助于临床医生确定糖尿病视网膜病变发生的风险。黄庆先等<sup>[25]</sup>进一步证实血清 asprosin 升高是糖尿病视网膜病变的危险因素。但 asprosin 参与糖尿病视网膜病变的机制尚未明确,同时尚无涉及动物及细胞水平的基础研究。后续研究还需进一步明确 asprosin 是否可作为糖尿病视网膜病变的预测指标及生物标志物,以及抗 asprosin 药物是否有助于预防糖尿病视网膜病变。

## 5 小结

综上所述,asprosin 作为一种新型脂肪因子,与胰岛素抵抗、脂代谢、血糖稳态密切相关,有望成为糖尿病治疗的新靶点。此外,研究显示 asprosin 与糖尿病血管并发症也具有一定关系,但目前其具体机制尚不清晰,因此 asprosin 在糖尿病及其血管并发症中的作用及其机制具有较大的研究潜力。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association; national cross sectional study [J]. *BMJ*, 2020, 369; m997. DOI:10.1136/bmj.m997.
- [2] Romere C, Duerschmid C, Bournat J, et al. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone [J]. *Cell*, 2016, 165 (3): 566-579. DOI:10.1016/j.cell.2016.02.063.
- [3] Duerschmid C, He Y, Wang C, et al. Asprosin is a centrally acting orexigenic hormone [J]. *Nat Med*, 2017, 23 (12): 1444-1453. DOI:10.1038/nm.4432.
- [4] 朱丽雯, 谭延振, 罗文平, 等. Asprosin 的表达纯化及其对小鼠在体心脏功能的作用 [J]. *中国实验动物学报*, 2017, 25 (04): 368-372, 379. DOI:10.3969/j.issn.1005-4847.2017.04.005.
- [5] Ugur K, Aydin S. Saliva and blood asprosin hormone concentration associated with obesity [J]. *Int J Endocrinol*, 2019, 2019: 2521096. DOI:10.1155/2019/2521096.
- [6] Ko JR, Seo DY, Kim TN, et al. Aerobic exercise training decreases hepatic asprosin in diabetic rats [J]. *J Clin Med*, 2019, 8 (5): 666. DOI:10.3390/jcm8050666.
- [7] Ozcan S, Ulker N, Bulmus O, et al. The modulatory effects of irisin on asprosin, leptin, glucose levels and lipid profile in healthy and obese male and female rats [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2020, 1-8. DOI:10.1080/13813455.2020.1722706.
- [8] Liu Y, Long A, Chen L, et al. The Asprosin-OLFR734 module regulates appetitive behaviors? [J]. *Cell Discov*, 2020, 6: 19. DOI:10.1038/s41421-020-0152-4.
- [9] Zhang Z, Tan Y, Zhu L, et al. Asprosin improves the survival of mesenchymal stromal cells in myocardial infarction by inhibiting apoptosis via the activated ERK1/2-SOD2 pathway [J]. *Life Sci*, 2019, 231: 116554. DOI:10.1016/j.lfs.2019.116554.
- [10] Lee T, Yun S, Jeong JH, et al. Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2019, 486: 96-104. DOI:10.1016/j.mce.2019.03.001.
- [11] Jung TW, Kim HC, Kim HU, et al. Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKC $\delta$ -activated ER stress and inflammation in skeletal muscle [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (11): 20888-20899. DOI:10.1002/jcp.28694.
- [12] Li E, Shan H, Chen L, et al. OLFR734 mediates glucose metabolism as a receptor of asprosin [J]. *Cell Metab*, 2019, 30 (2): 319-328. e8. DOI:10.1016/j.cmet.2019.05.022.
- [13] Wang Y, Qu H, Xiong X, et al. Plasma asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first-phase insulin secretion [J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 9471583. DOI:10.1155/2018/9471583.
- [14] Hu Y, Xu Y, Zheng Y, et al. Increased plasma asprosin levels in patients with drug-naïve anorexia nervosa [J]. *Eat Weight Disord*, 2020, 26 (1): 313-321. DOI:10.1007/s40519-020-00845-3.
- [15] Zhang X, Jiang H, Ma X, et al. Increased serum level and impaired response to glucose fluctuation of asprosin is associated with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Investig*, 2020, 11 (2): 349-355. DOI:10.1111/jdi.13148.
- [16] Acara AC, Bolatkalé M, Kızıloğlu İ, et al. A novel biochemical marker for predicting the severity of ACS with unstable angina pectoris: asprosin [J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 36 (8): 1504-1505. DOI:10.1016/j.ajem.2017.12.032.

- [17] 徐伯达,叶挺,王倩,等. 血浆白脂素水平与冠心病的关系[J]. 心脏杂志,2019,31(4):428-431. DOI:10.12125/j.chj.201902048.
- [18] 夏虹,李昊翔,徐梦娇,等. 2 型糖尿病患者血清 Asprosin 水平与颈动脉内中膜厚度的关系[J]. 江苏大学学报(医学版),2020,30(3):248-252. DOI:10.13312/j.issn.1671-7783.y200056.
- [19] 李昊翔,徐梦娇,袁婧,等. 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝病者血清白脂素浓度变化及其影响因素[J]. 江苏大学学报(医学版),2019,29(01):62-66. DOI:10.13312/j.issn.1671-7783.y180227.
- [20] 陈莎,汪雄,邱琛茗,等. Spartin 和白脂素在糖尿病心脏微血管内皮损伤中的作用及其机制探讨[J]. 四川大学学报(医学版),2019,50(6):827-834. DOI:10.13464/j.scuxbyxb.2019.06.009.
- [21] 冯健,杜劲,侯娟妮,等. 白脂素对高糖导致的心肌细胞损伤保护作用的研究[J]. 中国糖尿病杂志,2018,26(9):775-779. DOI:10.3969/j.issn.1006-6187.2018.09.013.
- [22] El-Kattawy HA, WMR Ashour. Anti-asprosin: a potential protective role against the progression of diabetic nephropathy in type 2 diabetic rats[J]. Am J Biomed Sci,2019,11(3):183-199. DOI:10.5099/aj190300183.
- [23] Zhang H, Hu W, Zhang G. Circulating asprosin levels are increased in patients with type 2 diabetes and associated with early-stage diabetic kidney disease[J]. Int Urol Nephrol,2020,52(8):1517-1522. DOI:10.1007/s11255-020-02509-8.
- [24] Oruc Y, Celik F, Ozgur G, et al. Altered blood and aqueous humor levels of asprosin 4-hydroxynonenal, and 8-hydroxy-deoxyguanosine in patients with diabetes mellitus and cataract with and without diabetic retinopathy[J]. Retina,2020,40(12):2410-2416. DOI:10.1097/IAE.0000000000002776.
- [25] 黄庆先,胡文超,何兰杰,等. 血清 asprosin 与糖尿病视网膜病变的相关性研究[J]. 国际内分泌代谢杂志,2020,40(6):372-375. DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200311-03027.

(收稿日期:2020-06-03)

(本文编辑:王连弟)

## · 读者 · 作者 · 编者 ·

### 《国际内分泌代谢杂志》对运用统计学方法的有关要求

1. 统计学符号:按 GB/T 3558.1—2009《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体。

2. 研究设计:应告知研究设计的名称和主要方法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究),实验设计(应告知具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等),临床试验设计(应告知属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等);主要做法应围绕 4 个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

3. 资料的表达与描述:用  $\bar{x} \pm s$  表达近似服从正态分布的定量资料,用  $M(Q_R)$  表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于 20,要注意区分百分率与百分比。

4. 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选择合适的统计学分析方法,不应盲目套用  $t$  检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用  $\chi^2$  检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

5. 统计结果的解释和表达:应写明所用统计学方法的具体名称(如:成组设计资料的  $t$  检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的  $q$  检验等),统计量的具体值(如  $t = 3.45$ ,  $\chi^2 = 4.68$ ,  $F = 6.79$  等);在用不等式表示  $P$  值的情况下,一般情况下选用  $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$  和  $P < 0.01$  三种表达方式,无须再细分为  $P < 0.001$  或  $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,应再给出 95% 可信区间。