

不同糖代谢及不同体质质量指数人群空腹血浆内毒素水平的变化及其相关因素研究

刘云慧, 赵铁耘[△], 侯丽琼

四川大学华西医院 内分泌代谢科(成都 610041)

【摘要】 目的 探讨不同糖代谢及不同体质质量指数(BMI)人群空腹血浆内毒素(endotoxin, ET)水平的变化及相关因素。**方法** 采用鲎试剂终点显色法测定初诊的2型糖尿病(T2DM)、糖调节受损(IGR)和正常糖耐量(NGT)人群空腹ET水平。常规方法测量身高、体质量、腰围、臀围、血压,计算BMI、腰臀比(WHR)。将每组分为肥胖($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$)和非肥胖($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$)亚组。检测空腹及餐后2 h血糖(FBG, 2 hPG)和空腹及餐后胰岛素(FINS、PINS)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血脂、游离脂肪酸及肝功能,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),并进行血浆ET与上述因素的相关分析。**结果** ①T2DM组($n=37$)ET高于NGT组($n=37$) [7.1 (3.7~11.8) EU/mL vs. 4.5 (2.2~6.3) EU/mL, $P < 0.05$]; IGR组($n=23$)ET [5.0 (2.4~10.3) EU/mL]介于T2DM组和NGT组之间,分别与T2DM及NGT组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);②T2DM肥胖亚组血浆ET水平较T2DM非肥胖亚组有升高但差异无统计学意义 [7.3 (3.8~13.3) EU/mL vs. 7.0 (3.6~10.4) EU/mL, $P > 0.05$], IGR及NGT肥胖亚组血浆ET高于同组非肥胖亚组 [6.8 (2.9~13.2) EU/mL vs. 2.7 (1.6~5.5) EU/mL及6.2 (3.4~12.7) EU/mL vs. 2.8 (1.8~4.9) EU/mL, P 均 < 0.05];③多元线性逐步回归分析表明:ET不是影响FBG、2 hPG的因素;BMI、FBG是影响血浆ET的重要因素,2 hPG、WHR不是影响ET的因素。**结论** 随着糖代谢异常及肥胖程度的加重,血浆ET水平逐渐升高;ET不是影响FBG、2 hPG的因素;BMI、FBG是影响血浆ET的重要因素。

【关键词】 糖调节受损 糖尿病 血浆内毒素

Change and Correlated Factors of Fasting Level of the Plasma Endotoxin in Subjects with Different Glucose Tolerances and Body Mass Indices LIU Yun-hui, ZHAO Tie-yun[△], HOU Li-qiong. *Department of Endocrinology and Metabolism, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China*

[△] Corresponding author, E-mail: hjh560205@263.net

【Abstract】 Objective To investigate the change of the levels of fasting plasma endotoxin (ET) and assess its correlated factors in individuals with different glucose tolerances and body mass indices. **Methods** The levels of fasting plasma ET were assayed by the endpoint chromogenic limulus amebocyte lysate method in subjects with type 2 diabetes (T2DM), impaired glucose regulation (IGR) and normal glucose tolerance (NGT). The height, body mass, waist, hips, systolic blood pressure and diastolic blood pressure were measured with the conventional methods; body mass index (BMI) and waist hip ratio (WHR) were calculated. All groups were divided into obesity ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) and non-obesity ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$) subgroups. The levels of fasting blood glucose (FBG), 2 hours plasma glucose (2 hPG), fasting insulin (FINS), postprandial insulin (PINS), hemoglobin A1c (HbA1c), blood lipids, free fatty acids (FFA), serum aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) were also analyzed, and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) was calculated. The relationship of the levels of plasma ET with age, BMI, WHR, blood pressure, FBG, 2 hPG, FINS, PINS, HOMA-IR, HbA1c, blood lipids, FFA, AST and ALT were also analyzed. **Results** ①The levels of plasma ET in T2DM group ($n=37$) was significantly higher than that in NGT group ($n=37$) [7.1 (3.7-11.8) EU/mL vs. 4.5 (2.2-6.3) EU/mL, $P < 0.05$]. The levels of plasma ET in IGR group ($n=23$) [5.0 (2.4-10.3) EU/mL] was lower than that in T2DM group and higher than NGT group but the differences were not significant ($P > 0.05$). ②The levels of plasma ET in the obesity T2DM subgroup was higher than that in the non-obesity T2DM subgroup but the differences were not significant [7.3 (3.8-13.3) EU/mL vs. 7.0 (3.6-10.4) EU/mL, $P > 0.05$]. There was a remarkable difference in the levels of plasma ET between obesity and non-obesity subgroup of IGR [6.8 (2.9-13.2) EU/mL vs. 2.7 (1.6-5.5) EU/mL, $P < 0.05$], similarly between obesity and non-obesity subgroup of

NGT [6.2 (3.4-12.7) EU/mL vs. 2.8 (1.8-4.9) EU/mL, $P < 0.05$]. ③ Multiple linear regression analysis demonstrated that ET wasn't the important factor influencing FBG and 2 hPG, But BMI and FBG were the important factors influencing ET. 2 hPG and WHR weren't the important factors influencing ET. **Conclusion** With the increase in glucose metabolic abnormalities and BMI, the levels of plasma ET are gradually increased. ET isn't the important factor influencing FBG and 2 hPG. BMI and FBG are the important factors in influencing ET.

【Key words】 Impaired glucose regulation Diabetes Plasma endotoxin

近年来炎症学说备受关注,认为肥胖及相关代谢性疾病是慢性低度炎症性疾病,长期慢性炎症可致机体产生胰岛素抵抗。但其慢性炎症激活的原因和机制尚未清楚。国内外已有研究表明肠道菌群作为人类后天获得的“第二基因组”^[1],对肥胖及相关代谢性疾病发生发展有一定的影响,它不仅帮助宿主从食物中摄取更多的能量,更重要的是它在参与高脂饮食诱导的低度炎症中起着不可忽视的中介作用。其中认为肠道菌群结构失调导致宿主循环系统中内毒素(ET)增加,诱发慢性、低水平炎症,是膳食结构变化与宿主遗传体质相互作用下导致肥胖及相关的代谢性疾病发生的一个重要环节^[2]。目前有研究者已在糖尿病和肥胖人群中分别进行了血浆 ET 水平的测定,发现该类人群的血浆 ET 水平升高,但对不同糖耐量人群的血浆 ET 水平的变化研究甚少,因此本研究着重于对不同糖代谢及不同体质指数(BMI)人群空腹血浆 ET 进行测定,以观察糖尿病发生发展过程中 ET 水平的变化及影响因素。

1 对象和方法

1.1 研究对象

纳入 2011 年 7 月至 2012 年 7 月就诊于四川大学华西医院内分泌代谢科门诊自愿接受糖尿病筛查者 97 例,其中男性 45 例,平均年龄 52.8 岁;女性 52 例,平均年龄 50.6 岁。受试者均行 75 g 口服葡萄糖耐量试验(OGTT),根据 1999 年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准分为:正常糖耐量(NGT)组 37 例,糖耐量异常(IGR)组 23 例,初诊 2 型糖尿病(T2DM)组 37 例;各组根据 1998 年 WHO 制定的亚太地区肥胖诊断标准分为肥胖($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$)和非肥胖亚组($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$),即正常糖耐量肥胖亚组 16 例和非肥胖亚组 21 例,糖耐量异常肥胖亚组 11 例和非肥胖亚组 12 例,糖尿病肥胖亚组 22 例和非肥胖亚组 15 例。受检者均排除自身免疫性疾病,严重心、肺、肝、肾、血液系统疾患,急慢性感染等应激情况;近 4 周内均未使用抗生素、无长期服用微生态调节剂、酸奶等影响肠道

菌群制剂,既往无糖尿病史。本研究已遵循知情同意原则。

1.2 方法

1.2.1 一般临床资料收集 常规方法测量所有受试者的身高、体质量、腰围(W)、臀围(H)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP),计算 BMI 和腰臀比(WHR)。

1.2.2 临床生化指标检测 受试者均过夜空腹 12 h 以上抽取静脉血,以无菌去热源真空肝素采血管采集受试者静脉血 2 mL,用于检测血浆 ET;采静脉空腹血 3~5 mL,用于检测总胆固醇(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)、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、游离脂肪酸(FFA)、糖化血红蛋白(HbA1c);行 75 g 葡萄糖耐量试验,测定 0 h 和 2 h 两点血糖(FBG、2 hPG)和空腹及餐后胰岛素(FINS、PINS)的水平,并计算胰岛素抵抗指数($HOMA-IR = FBG \times FINS / 22.5$)。各检测方法如下:ET 采用终点显色基质鲎试剂盒(厦门鲎试剂厂,批号 120402)检测;血脂、肝功采用 Roche Modular P800/D2400 全自动生化仪测定;FFA 采用电化学发光法测定(Roche Modular P800/D2400);HbA1c 采用高效液相色谱分析法;血糖测定采用己糖激酶比色法(Roche Modular P800/D2400);胰岛素采用电化学发光法测定(Roche Modular E170)。

1.2.3 ET 标准曲线的制备 在净化工作台下,将 1.0 EU/mL ET 溶液作为母液,逐步稀释成 0.1、0.25、0.5、1.0 EU/mL 标准 ET 溶液,于 545 nm 酶标仪上测出相应的吸光度值。设 ET 浓度为 X EU/mL,平均吸光度值为 Y,得直线回归方程 $Y = a + bX$,用可以计算线性回归的计算器键入 4 个标准溶液平均吸光度和其对应的 ET 浓度,求标准曲线的线性相关系数 R^2 。相关系数 $R^2 \geq 0.980$ 为实验有效, $R^2 < 0.980$ 为实验无效。

1.2.4 血浆 ET 测定 采集的空腹静脉血 2 mL 以 3 000 r/min 离心 1 min,分离富含血小板的血浆置

于-70℃冰箱中备检,取上述富血小板血浆0.1 mL,加入装有0.9 mL样品处理液中,混匀后70℃保温10 min。取出后立刻放入冰水浴中,制成十倍稀释液备用。所有标本一次性测定,利用显色基质法萤试剂盒和酶标仪(波长545 nm),定量测定ET含量,操作按试剂盒说明书进行,检测结果乘以稀释倍数为最终结果。

1.2.5 统计学方法 计量资料正态分布以 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布资料以中位数及四分位间距表示,经自然对数转换后基本符合正态分布。组间比较采用单因素方差分析,组内两两比较用LSD检验,两组间比较采用*t*检验;指标间的关系判定采用Spearman直线相关分析及多元线性逐步回归分析(入选标准 $\alpha=0.05$,剔除标准 $\alpha=0.1$)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ET标准曲线的制定

表 1 不同糖代谢人群的一般临床资料、OGTT、生化指标及血浆 ET 水平的比较

Table 1 The comparison of clinical index, OGTT, biochemical index and levels of plasma ET between individuals with different glucose tolerances

	T2DM group (n=37)	IGR group (n=23)	NGT group (n=37)	P
Age (yr.)	56.5±11.6★	50.7±13.1	47.4±15.3	0.017
BMI (kg/m ²)	26.1±3.8	25.1±3.5	24.9±4.8	0.424
WHR	0.93±0.06	0.90±0.06	0.89±0.08	0.072
SBP (mmHg)	133.4±16.5★	126.1±13.7	122.0±14.9	0.007
DBP (mmHg)	83.4±9.1	79.1±8.7	79.5±10.8	0.139
FBG (mmol/L)	8.7±3.5★、☆	5.9±0.7	4.9±0.5	0.000
2 hPG (mmol/L)	16.9±5.1★、☆	9.1±1.2★	6.5±0.9	0.000
FINS (μU/mL)	9.5 (5.9-14.3)	8.5 (7.4-13.6)	6.6 (4.2-13.5)	0.365
PINS (μU/mL)	48.8 (27.5-68.9)	59.6 (39.6-96.7)	52.3 (33.7-82.8)	0.352
HOMA-IR	3.3 (2.4-4.8)★	2.1 (1.8-3.7)	1.6 (0.8-3.2)	0.000
HbA1c (%)	7.1 (6.4-9.35)★、☆	5.9 (5.6-6.3)	5.6 (5.35-5.8)	0.000
TC (mmol/L)	4.9±0.9	4.8±0.8	4.9±0.9	0.781
TG (mmol/L)	1.5 (1.2-2.7)	1.4 (1.0-2.8)	1.4 (1.0-2.4)	0.263
LDL (mmol/L)	2.5±0.8	2.3±0.8	2.4±0.9	0.847
HDL (mmol/L)	1.3 (1.1-1.9)	1.7 (1.3-1.9)	1.6 (1.2-2.1)	0.361
AST (IU/L)	28.0 (22.5-40.0)	25.0 (22.5-31.0)	25.0 (22.5-31.0)	0.053
ALT (IU/L)	28.0 (23.5-41.5)	28.0 (20.0-35.0)	30.0 (23.0-35.0)	0.711
FFA (μmol/L)	582.0±194.3★	509.3±223.4	435.2±177.8	0.007
ET (EU/mL)	7.1 (3.7-11.8)★	5.0 (2.4-10.3)	4.5 (2.2-6.3)	0.018

BMI: Body mass index; WHR: Waist-hip ratio; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; FBG: Fasting blood glucose; 2 hPG: 2 hours plasma glucose; FINS: Fasting insulin; PINS: Postprandial insulin; HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance; HbA1c: Hemoglobin A1c. 1 mmHg=0.133 3 kPa; TC: Cholesterol; TG: Triglyceride; LDL: Low density lipoprotein; HDL: High density lipoprotein; ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; FFA: Free fatty acid. ★ $P<0.05$, compared with NGT; ☆ $P<0.05$, compared with IGR

2.4 肥胖与非肥胖亚组临床资料、OGTT 的比较

T2DM 肥胖亚组的年龄、FBG、2 hPG、PINS 与 T2DM 非肥胖亚组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但 BMI、WHR、FINS 高于该组非肥胖亚组

ET 的标准曲线,在 ET 浓度为 0.1~1.0 EU/mL 时,其与平均吸光度值间有线性关系,直线回归方程为: $Y=0.4279X+0.0159$, $R^2=0.9936$,表明实验有效。

2.2 不同糖代谢人群的一般临床资料、OGTT、生化指标的比较

NGT、IGR 和 T2DM 3 组间 BMI、WHR、DBP、FINS、PINS、血脂(TC、TG、HDL、LDL)、肝功能(AST、ALT)差异均无统计学意义($P>0.05$);T2DM 组的年龄、SBP、FBG、2 hPG、HOMA-IR、HbA1c、FFA 高于 NGT 组($P<0.05$);T2DM 组的 FPG、2 hPG、HbA1c 高于 IGR 组($P<0.05$);IGR 组的 2 hPG 水平高于 NGT 组($P<0.05$)。见表 1。

2.3 不同糖代谢组血浆 ET 水平的比较

T2DM 组 ET 水平高于 NGT 组($P<0.05$); IGR 组 ET 水平介于 T2DM 组、NGT 组之间,分别与 T2DM 及 NGT 组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

($P<0.05$); IGR 肥胖亚组的年龄、WHR、FBG、2 hPG、PINS 与 IGT 非肥胖亚组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但 BMI、FINS 高于该组非肥胖亚组($P<0.05$);NGT 肥胖亚组的 FBG、2 hPG 与

NGT 非肥胖亚组比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),但 BMI、WHR、FINS、PINS 高于该组非肥胖亚组 ($P<0.05$),年龄低于该组非肥胖亚组 ($P<0.05$)。见表 2。

2.5 3 组肥胖与非肥胖亚组血浆 ET 水平的比较

T2DM 肥胖亚组血浆 ET 水平较该组非肥胖亚组有升高,但差异无统计学意义 ($P>0.05$); IGR 及 NGT 肥胖亚组血浆 ET 水平均高于该组非肥胖亚组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

2.6 血糖 (FBG、2 hPG)与血浆 ET 水平相关分析

表 2 3 组肥胖与非肥胖亚组临床资料、OGTT 及血浆 ET 的比较

Table 2 The comparison of clinical data,OGTT and levels of plasma ET between the obese group and non-obese group subgroup in three groups

	T2DM group (n=37)		IGR group (n=23)		NGT group (n=37)	
	Obesity group (n=22)	Non-obesity (n=15)	Obesity (n=11)	Non-obesity (n=12)	Obesity (n=16)	Non-obesity (n=21)
Age (yr.)	54.2±10.3	58.9±12.9	47.8±14.1	53.8±11.7	37.9±13.4*	54.7±12.5
BMI (kg/m ²)	28.4±2.8*	22.8±2.3	27.7±2.5*	22.2±1.7	29.4±3.8*	21.5±1.8
WHR	0.95±0.06*	0.89±0.03	0.91±0.05	0.88±0.06	0.93±0.06*	0.87±0.08
FBG (mmol/L)	8.3±2.1	9.3±5.1	6.0±0.6	5.8±0.7	4.8±0.6	5.0±0.5
2 hPG (mmol/L)	16.8±4.7	17.2±6.0	9.2±1.0	9.0±1.5	6.9±0.7	6.2±1.0
FINS (μU/mL)	11.7 (8.6-17.0)*	6.2 (3.0-9.5)	12.5 (7.6-17.7)*	7.7 (6.2-9.2)	15.0 (10.1-20.6)*	5.2 (3.2-6.6)
PINS (μU/mL)	56.3 (36.9-75.7)	39.5 (25.2-65.7)	72.7 (41.5-102.9)	59.6 (39.3-77.7)	86.2 (66.4-179.4)*	36.4 (30.5-51.9)
ET (EU/mL)	7.3 (3.8-13.3)	7.0 (3.6-10.4)	6.8 (2.9-13.2)*	2.7 (1.6-5.5)	6.2 (3.4-12.7)*	2.8 (1.8-4.9)

* $P<0.05$, compared with non-obesity subgroup in the same group

简单相关分析发现,FBG ($r=0.221$)、2 hPG ($r=0.299$)与 ET 均呈弱的正相关 (P 均 <0.05)。进一步以 FBG 为应变量,筛选年龄、WHR、SBP、ET、2 hPG、FINS、PINS、HOMA-IR、HbA1c、FFA 为自变量,多元逐步回归分析示 HbA1c、2 hPG、FINS、HOMA-IR 进入方程: $Y(\text{FBG}) = 3.18 + 0.567(\text{HbA1c}) + 0.195(2 \text{ hPG}) - 4.131(\text{FINS}) + 0.468(\text{HOMA-IR})$ (调整 $R^2=0.805$, $P<0.001$)。调整混杂因素后,ET 不是影响 FBG 的因素。进一步以 2 hPG 为应变量,筛选年龄、BMI、WHR、SBP、ET、FBG、PINS、HOMA-IR、HbA1c、FFA 为自变量,多元逐步回归分析显示 HbA1c、FBG、HOMA-IR、年龄进入方程: $Y(2 \text{ hPG}) = -8.406 + 1.616(\text{HbA1c}) + 0.819(\text{FBG}) + 0.409(\text{HOMA-IR}) + 0.044(\text{Age})$ (调整 $R^2=0.820$, $P<0.001$)。调整混杂因素后,ET 不是影响 2 hPG 的因素。

2.7 血浆 ET 水平与血糖 (FBG、2 hPG)、肥胖 (BMI、WHR)的相关分析

简单相关分析发现,血浆 ET 与 BMI ($r=0.527$)、WHR ($r=0.316$)、FBG ($r=0.221$)、2 hPG ($r=0.299$)呈正相关 (P 值均 <0.05);进一步以血浆 ET 为应变量,筛选 BMI、WHR、SBP、FBG、2 hPG、FINS、PINS、HOMA-IR、HbA1c、AST、ALT 为自变量,多元逐步回归分析结果显示方程 $Y(\text{ET}) = -0.927 + 0.053(\text{BMI}) + 0.036(\text{FBG})$ (调整 $R^2=0.321$, $P<0.001$)。调整混杂因素后,BMI、FBG 是影响 ET 的重要因素,2 hPG、WHR 不是影响 ET 的因素。

3 讨论

ET 是革兰阴性细菌细胞壁外膜上的一种脂多糖与微量蛋白质的复合物,脂多糖是 ET 产生毒性效应的主要生物活性成分,可激活各种免疫炎症反应。生理情况下,机体由于肠道屏障的作用,有少量 ET 经门脉系统入肝脏,最终被肝脏枯否氏细胞吞噬清除,维持机体内环境的稳定;在肥胖和代谢性疾病患者体中,由于肠道菌群比例失调、革兰阴性细菌比例增加^[3,4]及肠道屏障通透性增加^[5],ET 产生及吸收入肝脏增加,不能被有效清除而进入体循环,从而形成肠源性 ET 血症^[6]。近年来许多研究指出,肥胖及相关代谢性疾病是一种慢性低度炎症性疾病,但炎症激活因素尚未探明,国内外研究指出肠道菌群产生的 ET 可能是激发代谢性疾病炎症的一种重要因素,因此,本研究检测不同糖代谢人群血浆 ET 水平,并探讨影响 ET 的相关因素。本研究发现,糖尿病组血浆 ET 水平高于正常糖耐量组,而糖耐量受损组的 ET 水平介于糖尿病组和正常糖耐量组之间但差异无统计学意义,这与 Harte 等^[7]研究发现糖尿病前期、糖尿病患者高于正常糖耐量的血浆 ET 的结果一致,该结果提示从正常糖代谢到糖尿病的发生发展过程中,血浆 ET 水平逐渐升高,表明 ET 可能是糖尿病进展中的一个促发因素。另外,本研究结果发现糖耐量异常肥胖组及正常糖耐量肥胖组血浆 ET 水平高于各组非肥胖组,而糖尿病肥胖组血浆 ET 水平较非肥胖组有升高但差异无统计学意义,提示随着 BMI 的增加,体内血浆 ET

水平也升高。相关分析发现,ET与血糖有关,但不是影响血糖的重要因素,而胰岛素是影响血糖的重要因素。根据已有研究,ET可致胰岛 β 细胞功能障碍^[8,9]或激活炎症反应致胰岛素抵抗^[10,11],从而致血糖升高,表明ET可能通过胰岛素间接作用于血糖。另外,本研究对ET进行相关分析发现,BMI和FBG是影响ET水平的重要因素,提示减轻体重及降低血糖可能使机体的血浆ET水平下降。而先前已有研究^[12-14]表明肥胖T2DM患者随着体质量下降及代谢异常的改善,血浆ET水平逐渐下降:Monte等^[12]研究病态肥胖型T2DM患者在行Roux-en-Y胃转流减肥术后血浆ET水平下降,Dixon等^[13]研究发现肥胖患者使用奥利司他减肥后血浆ET水平随之下降;Al-Attas等^[14]研究表明糖尿病患者降糖后血浆ET水平也有下降。同样Harte等^[7]对正常人群、糖尿病前期患者、糖尿病患者、肥胖和非肥胖者进行餐后血浆ET测定,发现糖尿病前期、糖尿病患者、肥胖患者较正常者的血浆ET升高明显,研究指出血浆ET的水平增加与机体是否是肥胖、是否为糖尿病前期及糖尿病有关,本研究BMI和FBG是影响ET重要因素的结果与该研究一致;再根据以往研究^[15-18]表明,在肥胖和糖尿病患者体中存在肠道菌群比例失调,革兰阴性细菌比例增加,肠道屏障通透性增加^[19],ET进入循环系统量可增加。考虑到血浆ET受BMI及FBG的影响,在本研究中发现糖尿病肥胖组ET水平较非肥胖组升高但不明显,其原因可能是糖尿病肥胖亚组的FBG水平低于非肥胖亚组,从而抵消了ET随BMI升高而升高的趋势,反过来,也进一步证明了BMI和FBG是影响血浆ET的重要相关因素。但本研究样本例数较少,还需扩大样本量进一步深入研究以明确糖尿病肥胖亚组和非肥胖亚组的差异。在本研究中分析发现肥胖指标BMI是而WHR不是影响ET的因素,考虑该结果可能与本研究的人群有关,虽然WHR反映的是肥胖者内脏脂肪含量,但在反映肥胖程度上,WHR可能更适用于欧美人群,而BMI更适用于中国人群。本研究发现WHR与ET相关,但WHR是否是ET的重要因素还需后续研究。

本研究虽发现BMI和FBG是影响ET的重要因素,但该两指标影响的决定系数较低,考虑是本研究设计存在缺陷,可能是某些影响ET的主要指标未纳入本研究设计所致,还需继续研究找到其影响的主要因素。总之,本研究的结果提示随着糖代谢异常的

发展,即糖代谢正常→糖调节受损→糖尿病的过程中血浆ET水平逐渐升高;同时发现随着BMI的增加,肥胖人群血浆ET水平也升高,提示ET在肥胖、糖尿病的发生发展过程中可能具有一定作用。本研究虽未发现ET是影响血糖的重要因素,但发现BMI、空腹血糖是影响血浆ET的重要因素,而既往研究指出ET可通过激活炎症反应诱导胰岛细胞凋亡或增加胰岛素抵抗,后两者又可使机体血糖升高及BMI增加。因本研究设计为横断面研究,尚不能证明肥胖、糖尿病与血浆ET变化孰因孰果,要确定ET和血糖的因果关系,还需进一步深入研究,但结合以往的研究显示改善肥胖、糖代谢异常后,血浆ET可下降,故提示在临床工作中对肥胖、糖尿病前期及糖尿病非肥胖人群血浆ET进行有效干预,可能有利于预防肥胖及糖尿病的发生发展。

参 考 文 献

- 1 Jia W, Li H, Zhao L, *et al.* Gut microbiota: a potential new territory for drug targeting. *Nat Rev Drug Discov*,2008;7(2):123-129.
- 2 Sanz Y, Santacruz A, Gauffin P. Gut microbiota in obesity and metabolic disorders. *P Nutr Soc*,2010;69(3):434-41.
- 3 Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, *et al.* Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA*,2005;102(31):11070-11075.
- 4 De La Serre CB, Ellis CL, Lee J, *et al.* Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*,2010;299(2):G440-G448.
- 5 Lakhan SE, Kirchgessner A. Gut microbiota and sirtuins in obesity related inflammation and bowel dysfunction. *J Transl Med*,2011;9:202. <http://www.translational-medicine.com/content/9/1/202>.
- 6 张顺财主编. ET基础与临床. 北京:北京科学出版社,2005:292-303.
- 7 Harte AL, Varma MC, Tripathi G, *et al.* High fat intake leads to acute postprandial exposure to circulating endotoxin in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*,2012;35(2):375-382.
- 8 Park SG, Kim JH, Oh JH, *et al.* Polymyxin B scavenger of endotoxin, enhances isolation yield and *in vivo* function of islets. *Transpl Int*,2010;23(3):325-332.
- 9 Amyot J, Semache M, Ferdaoussi M, *et al.* Lipopolysaccharides impair insulin gene expression in isolated islets of Langerhans via toll-like receptor-4 and NF- κ B signaling. *PLoS ONE*,2012;7(4):e36200.
- 10 Mehta NN, McGillicuddy FC, Anderson PD, *et al.* Experimental endotoxemia induces adipose inflammation and insulin resistance in humans. *Diabetes*,2010;59(1):172-181.
- 11 Pilon G, Charbonneau A, White PJ, *et al.* (下转第778页)

综上,本研究发现 T2DM 患者在病程早期已出现 GLP-1 和 PYY 分泌水平降低和分泌模式的改变,而 Ghrelin 分泌水平升高,可能与胰岛素抵抗及 T2DM 的发生相关。但由于本研究为横断面研究,尚不足以明确以上胃肠激素的改变与胰岛素抵抗和 T2DM 的因果关系以及相关的调节机制,还需进一步研究和探讨。

参 考 文 献

- Ahren BO. GLP-1 for type 2 diabetes. *Exp Cell Res*, 2011; 317:1239-1243.
- Ukkola OH, Puurunen VP, Piira OP, *et al.* High serum fasting peptide YY (3-36) is associated with obesity-associated insulin resistance and type 2 diabetes. *Regul Pept*, 2011; 170(1-3):38-42.
- Nakazato M, Murakami N, Date Y, *et al.* A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, 2001; 409(6817): 194-198.
- Gautier JF, Choukem SP, Girard J. Physiology of incretins (GIP and GLP-1) and abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*, 2008; 34:S65-S72.
- Laakso M, Zilinskaite J, Hansen T, *et al.* Insulin sensitivity, insulin release and glucagon-like peptide-1 levels in persons with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance in the impaired glucose EUGENE2 study. *Diabetologia*, 2008; (51):502-511.
- Boeya D, Heilbronn L, Sainsbury A, *et al.* Low serum PYY is linked to insulin resistance in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes. *Neuropeptides*, 2006; 40(5):317-324.
- Vrang N, Madsen AN, Tang-Christensen M, *et al.* PYY3-36 reduces food intake and body-weight and improves insulin sensitivity in rodent models of diet-induced obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2006; 291(2):R367-R375.
- Adrian TE, Ferri GL, Bacarese-Hamilton AJ, *et al.* Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology*, 1985; 89(5):1070-1077.
- English PJ, Gillett A, Dovey T, *et al.* Evidence for PYY 3-36 resistance in type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2004; 21:36-108.
- Dezaki K, Sone H, Yada T. Ghrelin is a physiological regulator of insulin release in pancreatic islets and glucose homeostasis. *Pharmacol Ther*, 2008; 118(2):239-249.
- Heijboer AC, van den Hoek AM, Parlevliet ET, *et al.* Ghrelin differentially affects hepatic and peripheral insulin sensitivity in mice. *Diabetologia*, 2006; 49(4):732-738.
- Poykko SM, Kelokoski E, Horkko S, *et al.* Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes*, 2003; 52(10):2546-2553.
- Cummings DE. Ghrelin and the short-and long-regulation of appetite and body weight. *Physiol Behav*, 2006; 89(1):71-84.
(2013-01-04 收稿, 2013-04-29 修回)
- 编辑 吕 熙
- microbiome in obese and lean twins. *Nature*, 2009; 457(7228): 480-484.
- Million M, Maraninchi M, Henry M, *et al.* Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii*. *Int J Obes (Lond)*, 2012; 36(6):817-825.
- 许小津, 惠宠襄, 蔡德鸿. 2 型糖尿病患者与健康个体间肠道双歧杆菌的差异. *南方医科大学学报*, 2012; 32(4):531-533, 564.
- Larsen N, Vogensen FK, Van den Berg FW, *et al.* Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS ONE*, 2010; 5(2):e9085.
- Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele, *et al.* Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut*, 2009; 58(8):1091-1103.
(2013-01-14 收稿, 2013-05-06 修回)
- 编辑 吕 熙

(上接第 773 页)

- Endotoxin mediated-iNOS inductin causes insulin resistance resistance via ONOO- induced tyrosine nitration of IRS-1 in skeletal muscle. *PLoS ONE*, 2010; 5(12):e15912.
- Monte SV, Caruana JA, Ghanim H, *et al.* Reduction in endotoxemia oxidative and inflammatory stress, and insulin resistance after Roux-en-Y gastric bypass surgery in patients with morbid obesity and type 2 diabetes mellitus. *Surgery*, 2012; 151(4):587-593.
 - Dixon AN, Valsamakis G, Hanif MW, *et al.* Effect of the orlistat on serum endotoxin lipopolysaccharide and adipocytokines in South Asian individual with impaired glucose tolerance. *Int J Clin Pract*, 2008; 62(7):1124-1129.
 - Al-Attas OS, Al-Daghri NM, Al-Rubeaan K, *et al.* Changes in endotoxin levels in T2DM subjects on anti-diabetic therapies. *Cardiovasc Diabetol*, 2009; 8: 20. <http://www.cardiab.com/content/8/1/20>.
 - Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, *et al.* A core gut