

## 氢质子磁共振波谱法定量肝脏脂肪含量与不同糖耐量人群中胱抑素 C 的关系

汪运生<sup>1</sup> 戴武<sup>1</sup> 张继<sup>2</sup> 连虎<sup>2</sup> 夏金翔<sup>2</sup> 章秋<sup>3</sup> 叶军<sup>1</sup> 曹永红<sup>1</sup>,  
章容<sup>1</sup> 刘燕<sup>1</sup> 张苏皖<sup>1</sup> 邹玲玲<sup>1</sup> 匡蕾<sup>1</sup> 叶帅<sup>1</sup> 邢时妹<sup>1</sup> 史尔兰<sup>1</sup>

**摘要** 目的 探讨不同糖耐量人群肝脏脂肪含量(HFC)和血清胱抑素 C(CysC)与胰岛素抵抗的关系。方法 242 例就诊于内分泌科的患者分为三组,141 例首次诊断 2 型糖尿病患者组(NT2DM 组)、48 例糖尿病前期患者组(PDM 组)和 53 例糖耐量正常对照组(NC 组)。氢质子磁共振波谱测定 HFC,分析 HFC 和 CysC 与胰岛素抵抗关系。结果 ① HFC、HOMA-IR 在 NC 组、PDM 组和 NT2DM 组间均依次升高( $P < 0.0125$ )。与 NC 组相比,PDM 和 NT2DM 组 CysC 水平升高(均  $P < 0.001$ )。②依据 HFC 四分位数分布进行分组,由低至高分分为 Q1、Q2、Q3 和 Q4 四组,四组间血清 CysC 水平和 HOMA-IR 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与 Q1 组相比,Q3 和 Q4 组 CysC 水平和 HOMA-IR 升高(均  $P < 0.0083$ )。Q4 组的 HOMA-IR 高于 Q2 组( $P < 0.0083$ )。③多元线性回归分析,CysC 是 HFC 的影响因素,CysC 和 HFC 是 HOMA-IR 的影响因素( $P < 0.05$ )。结论 当 HFC 升高 11.62% 及以上时和糖尿病前期阶段时,CysC 水平升高。CysC 可作为 HFC 和 HOMA-IR 的预测因素。

**关键词** 胱抑素 C; 肝脏脂肪含量; 2 型糖尿病; 胰岛素抵抗  
中图分类号 R 587.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2020)01-0128-05  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.01.027

胱抑素 C(Cystatin C,CysC)是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,是非糖基化的单链蛋白,分子量为 13.3 kDa,由有核细胞产生,合成后不久被分泌。研究<sup>[1]</sup>证实血清 CysC 是评估早期糖尿病肾病敏感的血清标志物。有报道<sup>[2]</sup>血清 CysC 在糖耐量异常阶段表达水平升高,对糖尿病的发病风险有一定预测价值,小鼠动物实验<sup>[3]</sup>证实其有促进胰岛素抵抗发

生的作用。有研究<sup>[4]</sup>发现肝脏组织脂肪的积聚与胰岛素抵抗存在密切联系,而且它是反映胰岛素抵抗严重程度的一项较佳的生物标志物<sup>[5]</sup>,亦可预测 T2DM 的发病风险<sup>[6]</sup>。肝脏脂肪沉积和血清 CysC 与胰岛素抵抗之间存在密切联系,且都对糖尿病的发病风险有一定预测价值。然而,目前关于 CysC 和量化的肝脏脂肪含量(hepatic fat content,HFC)与胰岛素抵抗之间关系报道甚少,该研究采用无创定量诊断 HFC 的金标准氢质子磁共振波谱法(hydrogen proton magnetic resonance spectroscopy,<sup>1</sup>H-MRS)<sup>[7]</sup>,比较不同糖耐量人群 HFC 和血清 CysC 与胰岛素抵抗的关系。

### 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 研究以 2016 年 6 月~2018 年 8 月于安徽医科大学附属合肥医院(合肥市第二人民医院)内分泌科门诊及住院的患者筛选为研究对象,通过口服 75 g 葡萄糖耐量试验或 100 g 馒头餐试验来明确糖代谢状态,诊断标准依据 1999 年世界卫生组织关于糖尿病的诊断标准。242 例患者共分为三组,141 例新诊断 2 型糖尿病患者(newly diagnosed type 2 diabetes mellitus,NT2DM)组,其中女性 69 例,男性 72 例;48 例糖尿病前期(prediabetes mellitus,PDM)组,其中女性 23 例,男性 25 例;53 例糖耐量正常对照(normal control,NC)组,其中女性 25 例,男性 28 例。本研究经合肥市第二人民医院伦理委员会批准,研究对象均签署知情同意书。所有受试者无明显肝、肾功能障碍[丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)或天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,AST)低于正常范围上限的 2 倍,或者血肌酐(creatinine,Cr)水平  $< 150 \mu\text{mol/L}$ ,或者血胆红素低于正常范围上限的 2 倍]。排除标准:有过量饮酒史,酒精量女性  $> 70 \text{ g/周}$ ;男性  $> 140 \text{ g/周}$ ;有以下任何一项肝病史者:病毒性肝炎、酒精性肝病、自身免疫性肝病、肝细胞癌、肝硬化和遗传性肝病等;近 3 个月服用保肝药或可造成肝脏

2019-10-11 接收

基金项目:安徽省科技攻关计划项目(编号:1604a0802099)

作者单位:安徽医科大学附属合肥医院(合肥市第二人民医院)<sup>1</sup> 内分泌科、<sup>2</sup> 磁共振影像科,合肥 230011

<sup>3</sup> 安徽医科大学第一附属医院内分泌科,合肥 230022

作者简介:汪运生,男,主治医师,博士研究生;

戴武,男,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail: dai-wuhf@126.com

脂肪沉积的药物。

**1.2 一般资料收集与分析** 详细记录受试者的个人史、既往史、用药史及家族史等。所有受试者隔夜禁食空腹至少 8 h 以上,于次日清晨测量身高、体重、腰围、臀围、收缩压(systolic blood pressure, SBP)和舒张压(diastolic blood pressure, DBP),计算腰臀比(waist hip ratio, WHR) = 腰围/臀围和体质指数(body mass index, BMI) = 体重/身高<sup>2</sup>(kg/m<sup>2</sup>)。

**1.3 生化指标检测** 采集受试者空腹静脉血,并测定生化指标。使用日本日立 7600 型自动生化分析仪检测 ALT、AST、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶( $\gamma$ -glutamyl transpeptidase,  $\gamma$ -GGT)、Cr、尿酸(uric acid, UA)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、极低密度脂蛋白胆固醇(very low density lipoprotein cholesterol, VLDL-C)和甘油三酯(triglyceride, TG)。

采集糖耐量试验的空腹和 120 min 静脉血,已糖激酶法测定空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)和 2 h 血糖(2-hour plasma glucose, 2hPG)。使用美国贝克曼库尔特 800 分析系统的化学发光法检测胰岛素。应用免疫比浊法(北京利德曼公司利德曼胱抑素 C 测定试剂盒)测定血清 CysC 的浓度。使用稳态模型的胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance index, HOMA-IR) = [空腹胰岛素( $\mu$ U/ml)  $\times$  空腹血糖(mmol/L) / 22.5]评估胰岛素抵抗。

**1.4 <sup>1</sup>H-MRS 测定 HFC** <sup>1</sup>H-MRS 测定 HFC 操作流程如下,采用 GE3.0T 超导磁共振 <sup>1</sup>H-MRS 定位像选择 T2WI 横、矢、冠状位,一般肝脏右后叶及右前叶上段选为感兴趣区间(20 mm  $\times$  20 mm  $\times$  20 mm)。采用单体素分辨波谱(PRESS)序列,使用呼吸门控方式完成扫描,并使用 GE SAGE 分析软件进行数据处理。组织内的相对浓度的计算是通过水峰和脂肪峰的峰下面积来获取。HFC(%) = 脂肪峰下面积 / (脂肪峰下面积 + 水峰下面积)  $\times$  100%<sup>[7]</sup>。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析和整理,对所有数据进行正态性检验和方差齐性检验,正态分布计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,非正态分布资料用中位数(四分位数间距)表示。多组资料之间的比较采用单因素方差分析;方差不齐采用非参数检验,两两比较需校正  $\alpha$  值。相关性分析采用 Pearson 相关分析或 Spearman 相关分析。运用多元

线性回归方程建立预测模型。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 不同糖代谢人群的临床特征** 各组人群临床特征见表 1。三组间 BMI、WHR、SBP、DBP、UA、ALT、GGT、TC、TG、HDL-C、LDL-C、VLDL-C、FPG、2hPG、HOMA-IR 和 HFC 三组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。HFC 和 HOMA-IR 于 NC 组、PDM 组和 NT2DM 组间依次升高( $P < 0.0125$ )。与 NC 组相比, PDM 组和 NT2DM 组 CysC 水平升高( $P < 0.001$ )。三组间血清 CysC 水平差异有统计学意义( $P < 0.001$ ),具体见表 1。

**2.2 HFC 四分位分组血清 CysC 水平的变化** 依据 HFC 四分位数分布进行分组,由低至高分分为 Q1 (HFC  $< 5.89\%$ )、Q2 ( $5.89\% \leq \text{HFC} < 11.62\%$ )、Q3 ( $11.62\% \leq \text{HFC} < 16.26\%$ )、Q4 (HFC  $\geq 16.26\%$ ) 四组,四组间 FPG、2hPG、血清 CysC 水平和 HOMA-IR 差异有统计学意义( $P < 0.05$ );与 Q1 组相比, Q3、Q4 组 CysC 水平和 HOMA-IR 升高( $P < 0.0083$ )。Q4 组 HOMA-IR 高于 Q2 组( $P < 0.0083$ ),具体见表 2。

**2.3 血清 CysC 水平与临床特征和 HOMA-IR 以及 HFC 的相关性分析** 相关性分析显示,血清 CysC 水平与 BMI( $r = 0.417$ )、WHR( $r = 0.446$ )、SBP( $r = 0.308$ )、DBP( $r = 0.191$ )、2hPG( $r = 0.140$ )、Cr( $r = 0.410$ )、ALT( $r = 0.438$ )、GGT( $r = 0.234$ )、TG( $r = 0.400$ )、TC( $r = 0.388$ )、LDL-C( $r = 0.361$ )、HDL-C( $r = -0.239$ )、VLDL-C( $r = 0.260$ )、HOMA-IR( $r = 0.237$ )和 HFC( $r = 0.206$ )均相关(均  $P < 0.05$ )。

**2.4 HFC 与临床特征和 HOMA-IR 的相关性分析** 相关性分析显示, HFC 与年龄( $r = 0.141$ )、BMI( $r = 0.520$ )、WHR( $r = 0.569$ )、SBP( $r = 0.304$ )、DBP( $r = 0.275$ )、FPG( $r = 0.597$ )、2hPG( $r = 0.562$ )、UA( $r = 0.310$ )、ALT( $r = 0.374$ )、GGT( $r = 0.211$ )、TG( $r = 0.346$ )、TC( $r = 0.482$ )、HDL-C( $r = -0.196$ )、LDL-C( $r = 0.416$ )、VLDL-C( $r = 0.227$ )和 HOMA-IR( $r = 0.451$ )均相关( $P < 0.05$ )。

**2.5 HOMA-IR 与临床特征的相关性分析** 相关性分析显示, HOMA-IR 与 BMI( $r = 0.502$ )、WHR( $r = 0.387$ )、SBP( $r = 0.274$ )、DBP( $r = 0.365$ )、FPG( $r = 0.430$ )、2hPG( $r = 0.387$ )、TG( $r = 0.412$ )、TC( $r = 0.272$ )、HDL-C( $r = -0.257$ )、LDL-C( $r = 0.236$ )和 VLDL-C( $r = 0.163$ )均相关( $P < 0.05$ )。

表1 研究对象临床特征 [ $\bar{x} \pm s$ ]/ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

| 参数                       | NT2DM 组( $n=141$ )                  | PDM 组( $n=48$ )                   | NC 组( $n=53$ )         | 统计值     | P 值    |
|--------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|------------------------|---------|--------|
| 年龄(岁)                    | 50.8 ± 10.1                         | 49.7 ± 13.0                       | 47.0 ± 8.0             | 2.584   | 0.078  |
| 性别(女/男)                  | 69/72                               | 23/25                             | 25/28                  | 0.053   | 0.974  |
| BMI( kg/m <sup>2</sup> ) | 26.45( 25.39 , 27.71 )              | 25.73 ( 24.11 , 26.78 )           | 23.58( 22.05 , 24.55 ) | 72.302  | <0.001 |
| WHR                      | 0.95 ( 0.92 , 1.04 )                | 0.90 ( 0.88 , 0.94 )              | 0.86 ( 0.83 , 0.88 )   | 99.936  | <0.001 |
| SBP( kPa )               | 17.99 ± 2.13                        | 18.13 ± 2.13                      | 16.67 ± 1.87           | 9.541   | 0.001  |
| DBP( kPa )               | 11.07 ± 1.47                        | 11.07 ± 1.47                      | 10.27 ± 1.33           | 7.222   | 0.001  |
| Cr( μmol/L )             | 57.97 ± 14.37                       | 59.98 ± 14.20                     | 62.85 ± 13.80          | 2.312   | 0.101  |
| UA( μmol/L )             | 342.04 ± 63.36                      | 319.25 ± 75.46                    | 294.15 ± 54.47         | 11.172  | <0.001 |
| AST ( U/L )              | 20( 16 , 28 )                       | 24( 18 , 29 )                     | 19( 16 , 24 )          | 6.770   | 0.019  |
| ALT ( U/L )              | 35 ( 32 , 38 )                      | 31( 26 , 36 )                     | 18( 13 , 27 )          | 62.606  | <0.001 |
| GGT ( U/L )              | 36( 26 , 54 )                       | 34( 19 , 68 )                     | 23( 16 , 34 )          | 17.807  | 0.007  |
| TG ( mmol/L )            | 2.4 ± 0.6                           | 1.9 ± 0.7                         | 1.4 ± 0.6              | 64.252  | <0.001 |
| TC ( mmol/L )            | 5.4 ± 0.3                           | 4.8 ± 0.2                         | 4.1 ± 0.4              | 322.746 | <0.001 |
| HDL-C ( mmol/L )         | 1.4 ± 0.3                           | 1.5 ± 0.3                         | 1.6 ± 0.4              | 8.806   | <0.001 |
| LDL-C ( mmol/L )         | 3.3 ± 0.4                           | 2.9 ± 0.7                         | 2.2 ± 0.2              | 119.845 | <0.001 |
| VLDL-C ( mmol/L )        | 0.4( 0.3 , 0.6 )                    | 0.3 ( 0.2 , 0.5 )                 | 0.2 ( 0.1 , 0.4 )      | 17.829  | 0.003  |
| FPG ( mmol/L )           | 7.44 ± 1.07                         | 5.54 ± 0.65                       | 4.84 ± 0.62            | 188.135 | <0.001 |
| 2hPG ( mmol/L )          | 16.90 ( 14.00 , 17.88 )             | 8.93 ( 8.05 , 9.75 )              | 6.05 ( 5.34 , 6.71 )   | 184.213 | <0.001 |
| CysC ( g/L )             | 0.87 ( 0.75 , 1.00 ) <sup>#</sup>   | 0.83 ( 0.77 , 1.05 ) <sup>#</sup> | 0.76 ( 0.65 , 0.86 )   | 54.138  | <0.001 |
| 空腹胰岛素 ( mU/L )           | 6.31 ( 5.24 , 8.47 )                | 7.77 ( 6.05 , 8.70 )              | 6.63 ( 5.54 , 8.26 )   | 7.799   | 0.021  |
| HOMA-IR                  | 2.20 ( 1.73 , 2.78 ) <sup>* #</sup> | 1.82 ( 1.45 , 2.22 ) <sup>#</sup> | 1.44 ( 1.19 , 1.86 )   | 47.816  | <0.001 |
| HFC( % )                 | 14.72 ± 6.37 <sup>* #</sup>         | 9.62 ± 4.41 <sup>#</sup>          | 5.11 ± 3.66            | 62.150  | <0.001 |

与 PDM 组相比: <sup>\*</sup>  $P < 0.0125$ ; 与 NC 组相比: <sup>#</sup>  $P < 0.0125$ 表2 HFC 四分位分组与胰岛素抵抗和 Cys C [ $\bar{x} \pm s$ ]/ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

| 参数              | HFC < 5.89%<br>( $n=61$ )  | 5.89% ≤ HFC < 11.62%<br>( $n=61$ ) | 11.62% ≤ HFC < 16.26%<br>( $n=60$ ) | HFC ≥ 16.26%<br>( $n=60$ ) | 统计值    | P 值    |
|-----------------|----------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|--------|--------|
| FPG ( mmol/L )  | 5.26 ± 1.00                | 6.28 ± 1.35                        | 6.99 ± 1.36                         | 7.45 ± 1.09                | 37.540 | <0.001 |
| 2hPG ( mmol/L ) | 6.70 ( 5.73 , 9.59 )       | 10.42 ( 8.01 , 17.16 )             | 15.23 ( 10.49 , 17.68 )             | 16.89 ( 12.90 , 17.86 )    | 78.238 | <0.001 |
| HOMA-IR         | 1.62 ± 0.58 <sup>* #</sup> | 1.98 ± 0.76 <sup>#</sup>           | 2.31 ± 0.78                         | 2.64 ± 1.14                | 16.640 | <0.001 |
| CysC ( g/L )    | 0.78 ± 0.20 <sup>* #</sup> | 0.85 ± 0.17                        | 0.89 ± 0.24                         | 0.88 ± 0.19                | 56.330 | 0.018  |

与 11.62% ≤ HFC < 16.26% 组相比, <sup>\*</sup>  $P < 0.0083$ ; 与 HFC ≥ 16.26% 组相比, <sup>#</sup>  $P < 0.0083$ 

**2.6 HFC 的多元线性回归分析** 以 HFC 为因变量,多种危险因素(包括 BMI、WHR、SBP、DBP、FPG、2hPG、TG、TC、HDL-C、LDL-C、VLDL-C、CysC、UA、ALT 和 GGT) 为自变量,建立多元线性回归模型, WHR、FPG、TC 和 CysC 进入最后的回归方程(  $P < 0.05$  ),见表 3。

**2.7 HOMA-IR 的多元线性回归分析** 以 HOMA-IR 为应变量,多种危险因素(包括 BMI、WHR、SBP、DBP、FPG、2hPG、TG、TC、HDL-C、LDL-C、VLDL-C、CysC 和 HFC) 为自变量,建立多元线性回归模型, BMI、DBP、FPG、CysC 和 HFC 进入最后的回归方程(  $P < 0.05$  ),见表 4。

### 3 讨论

一项对 2 033 例受试者的美国全国健康和营养检查研究<sup>[8]</sup> 结果表明血清 CysC 水平升高与糖尿病

表3 多元线性回归分析 HFC 的预测因素

| 因变量 | 自变量    | β 值    | Std β 值 | 95% CI          | 统计值    | P 值   |
|-----|--------|--------|---------|-----------------|--------|-------|
| HFC | 常数     | -1.180 | -       | -               | -1.283 | 0.201 |
|     | BMI    | 0.034  | 0.160   | -0.093 ~ 0.226  | 0.212  | 0.833 |
|     | WHR    | 16.173 | 4.680   | 27.019 ~ 36.379 | 3.456  | 0.001 |
|     | SBP    | 0.033  | 0.026   | 0.038 ~ 0.091   | 1.270  | 0.205 |
|     | DBP    | -0.010 | 0.039   | -0.058 ~ 0.019  | -0.269 | 0.788 |
|     | FPG    | 1.018  | 0.347   | 1.648 ~ 2.342   | 2.930  | 0.004 |
|     | 2hPG   | 0.145  | 0.125   | 0.159 ~ 0.409   | 1.156  | 0.248 |
|     | TG     | -1.043 | 0.537   | -2.581 ~ -1.507 | -1.942 | 0.053 |
|     | TC     | 2.426  | 0.736   | 4.019 ~ 5.491   | 3.296  | 0.001 |
|     | HDL-C  | 1.742  | 1.701   | 1.713 ~ 5.115   | 1.024  | 0.307 |
|     | LDL-C  | 0.447  | 0.658   | 0.218 ~ 1.534   | 0.680  | 0.497 |
|     | VLDL-C | -0.074 | 1.176   | -1.321 ~ 1.031  | -0.063 | 0.950 |
|     | CysC   | 11.212 | 1.367   | 20.609 ~ 23.343 | 4.997  | 0.024 |
|     | UA     | 0.009  | 0.005   | 0.013 ~ 0.023   | 1.884  | 0.061 |
|     | ALT    | -0.026 | 0.034   | -0.085 ~ -0.017 | -0.778 | 0.438 |
|     | GGT    | -0.004 | 0.011   | -0.019 ~ 0.003  | -0.356 | 0.722 |

表4 多元线性回归分析 HOMA-IR 的预测因素

| 因变量     | 自变量    | $\beta$ 值 | Std $\beta$ 值 | 95% CI          | 统计值    | P 值    |
|---------|--------|-----------|---------------|-----------------|--------|--------|
| HOMA-IR | 常数     | -0.911    | -             | -               | -1.072 | 0.285  |
|         | BMI    | 0.103     | 0.027         | 0.175 ~ 0.229   | 3.875  | <0.001 |
|         | WHR    | -1.234    | 0.805         | -3.224 ~ -1.614 | -1.533 | 0.127  |
|         | SBP    | -0.002    | 0.004         | -0.008 ~ 0.000  | -0.443 | 0.659  |
|         | DBP    | 0.027     | 0.010         | 0.0429 ~ 0.063  | 2.798  | 0.006  |
|         | FPG    | 0.106     | 0.059         | 0.149 ~ 0.267   | 1.925  | 0.036  |
|         | 2hPG   | 0.019     | 0.022         | 0.015 ~ 0.059   | 0.836  | 0.404  |
|         | TG     | -0.015    | 0.089         | -0.118 ~ 0.060  | -0.173 | 0.863  |
|         | TC     | 0.007     | 0.124         | -0.110 ~ 0.138  | 0.060  | 0.952  |
|         | HDL-C  | -0.227    | 0.171         | -0.616 ~ -0.274 | -1.326 | 0.186  |
|         | LDL-C  | 0.036     | 0.110         | -0.039 ~ 0.181  | 0.324  | 0.746  |
|         | VLDL-C | 0.090     | 0.185         | -0.009 ~ 0.361  | 0.486  | 0.627  |
|         | CysC   | 0.603     | 0.262         | 0.920 ~ 1.444   | 2.102  | 0.031  |
|         | HFC    | 0.022     | 0.011         | 0.032 ~ 0.054   | 2.993  | 0.014  |

前期有相关性,是预测血糖升高的最强的生物标记物之一。另一项对韩国 1 599 例人群的随访研究<sup>[9]</sup>结果表明升高的 CysC 水平与糖尿病患病率的增加呈现明显相关性。最新的研究<sup>[2]</sup>亦提示 CysC 水平可以被认为是糖尿病发病风险有用的生物标志物。本研究结果与之前的研究结论相类似。因此,早期检测血清 CysC 水平,既能预测糖尿病的早期肾功能不全,又能提示潜在的 T2DM 的发病风险。

胰岛素抵抗是一种复杂的代谢紊乱,肝脏内质网应激途径的激活、先天免疫途径和异位组织脂肪的沉积等均与胰岛素抵抗的发病机制有关,以上三方面又通过脂肪合成、脂肪酸摄取和能量消耗变化进而影响脂质代谢产物在异位组织的积聚,从而导致胰岛素信号传导受损和胰岛素抵抗发生<sup>[10]</sup>。Ozcan et al<sup>[11-12]</sup>从正反两方面发现肝脏内质网应激途径的激活是引起肝脏脂肪沉积和肝脏胰岛素抵抗的原因,并导致高胰岛素血症和血糖升高,减轻肝脏内质网应激压力,可减弱胰岛素抵抗和肝脏脂肪沉积的严重程度,并降低血糖。因此多数学者们认为胰岛素抵抗的关键和核心就是肝脏脂肪聚积<sup>[5]</sup>。

Uruska et al<sup>[13]</sup>在 T1DM 的研究中首次发现血清 CysC 与胰岛素抵抗有关。有研究<sup>[14]</sup>证实 CysC 可损害海马神经元的胰岛素信号通路,引起胰岛素抵抗发生,并促进神经系统认知功能障碍。其最后一项 T2DM 的基础实验<sup>[3]</sup>首次发现 CysC 可促使肝脏内质网应激途径的激活,并直接损害肝脏细胞的胰岛素信号通路,诱导胰岛素抵抗的发生<sup>[4]</sup>。

目前临床研究中仅有 Murai et al<sup>[15]</sup>观察到心脏外膜脂肪含量与 CysC 之间有较强关联性,提示血清

CysC 可能在心脏外膜脂肪沉积中起关键作用。还未有学者报道血清 CysC 与 HFC 以及胰岛素抵抗之间的关系。本研究当 HFC 升高 11.62% 及以上时, CysC 水平升高,多元线性回归分析结果表明 CysC 是 HFC 的影响因子, HFC 和 CysC 亦是胰岛素抵抗 HOMA-IR 的影响因子,因此推测 CysC 可能通过肝脏脂肪沉积参与胰岛素抵抗发生发展,可能是一项潜在的判断 HFC 的血清学指标。

本研究尚存在不足之处。首先,该研究是一项横断面研究,缺乏明确的时间关系, HFC、CysC 与胰岛素抵抗三者之间的关系无法明确。其次,本研究的样本来自同一汉族人群,对研究结果的普遍性适用有一定影响。因此,需要大样本多种族纵向队列研究来揭示 CysC 和 HFC 在胰岛素抵抗发病机制中的价值。总之,不同糖代谢人群中血清 CysC 的变化以及其与 HFC 和胰岛素抵抗的关系提示它在 T2DM 的发病机制中发挥一定的作用。

## 参考文献

- [1] Qamar A, Hayat A, Ahmad T M, et al. Serum cystatin c as an early diagnostic biomarker of diabetic kidney disease in type 2 diabetic patients[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2018, 28 (4): 288-91.
- [2] Al Musaimi O, Abu-Nawwas A H, Al Shaer D, et al. Influence of age, gender, smoking, diabetes, thyroid and cardiac dysfunctions on cystatin c biomarker[J]. *Semergen* 2019 45 (1): 44-51.
- [3] Ji X, Yao L, Wang M, et al. Cystatin C attenuates insulin signaling transduction by promoting endoplasmic reticulum stress in hepatocytes[J]. *FEBS Lett*, 2015, 589 (24 Pt B): 3938-44.
- [4] Bril F, Barb D, Portillo-Sanchez P, et al. Metabolic and histological implications of intrahepatic triglyceride content in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Hepatology*, 2017, 65 (4): 1132-44.
- [5] Dongiovanni P, Stender S, Pietrelli A, et al. Causal relationship of hepatic fat with liver damage and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver[J]. *J Intern Med*, 2018, 283 (4): 356-70.
- [6] Mantovani A, Byrne C D, Bonora E, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41 (2): 372-82.
- [7] Lv S, Jiang S, Liu S, et al. Noninvasive quantitative detection methods of liver fat content in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2018, 6 (2): 217-21.
- [8] Sabanayagam C, Wong T Y, Xiao J, et al. Serum cystatin C and prediabetes in non-obese US adults[J]. *Eur J Epidemiol*, 2013, 28 (4): 311-6.
- [9] Sim E H, Lee H W, Choi H J, et al. The association of serum cystatin C with glycosylated hemoglobin in Korean adults[J]. *Diabetes Metab J*, 2016, 40 (1): 62-9.
- [10] Samuel V T, Shulman G I. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links[J]. *Cell*, 2012, 148 (5):

- 852 – 71.
- [11] Ozcan U , Cao Q , Yilmaz E , et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity , insulin action , and type 2 diabetes [J]. *Science* , 2004 , 306 ( 5695 ) : 457 – 61.
- [12] Ozcan U , Yilmaz E , Ozcan L , et al. Chemical chaperones reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes [J]. *Science* , 2006 , 313 ( 5790 ) : 1137 – 40.
- [13] Uruska A , Araszkiewicz A , Zozulinska-Ziolkiewicz D , et al. Does serum cystatin c level reflect insulin resistance in patients with type 1 diabetes? [J]. *Clin Biochem* , 2014 , 47 ( 13/14 ) : 1235 – 8.
- [14] Luo L , Ma J , Li Y , et al. Cystatin C induces insulin resistance in hippocampal neurons and promotes cognitive dysfunction in rodents [J]. *Neurosci Bull* , 2018 , 34 ( 3 ) : 543 – 5.
- [15] Murai T , Takebe N , Nagasawa K , et al. Association of epicardial adipose tissue with serum level of cystatin c in type 2 diabetes [J]. *PLoS One* , 2017 , 12 ( 9 ) : e0184723.

## Relationship between quantitative hepatic fat content by hydrogen proton magnetic resonance spectroscopy and serum Cystatin C level in people with different glucose tolerance

Wang Yunsheng<sup>1</sup> , Dai Wu<sup>1</sup> , Zhang Ji<sup>2</sup> , et al

(<sup>1</sup>Dept of Endocrinology ,<sup>2</sup>Dept of Magnetic Resonance Image ,The Affiliated Hefei Hospital of Anhui Medical University ,The Second People's Hospital of Hefei , Hefei 230011)

**Abstract Objective** To investigate the relationship among hepatic fat content ( HFC ) , serum cystatin C ( CysC ) and insulin resistance in different glucose tolerance populations. **Methods** 242 patients were recruited from department of endocrinology , and they were divided into three groups: 141 patients with newly diagnosed T2DM ( NT2DM ) , 48 pre-diabetes subjects ( PDM ) and 53 normal control ( NC ) with normal glucose tolerance. HFC was measured by Hydrogen proton magnetic resonance spectroscopy ( <sup>1</sup>H-MRS ) , and the association among HFC , CysC and insulin resistance was analyzed. **Results** ① The levels of HFC and HOMA-IR orderly increased in NC , PDM and NT2DM groups ( all of P values were less than 0.012 5 ) . Compared with NC group , both of PDM and NT2DM groups had an elevated CysC level ( all of P values were less than 0.001 ) . ② All subjects were divided into four subgroups of Q1 , Q2 , Q3 and Q4 from low to high according to HFC quartile distribution. There were significant differences of CysC and HOMA-IR among the four subgroups ( both of P values were less than 0.05 ) . Compared with Q1 group , the level of CysC and HOMA-IR were significantly increased in both Q3 and Q4 groups ( all of P values were less than 0.008 3 ) . The HOMA-IR in the Q4 group was significantly higher than that in the Q2 group ( *P* < 0.008 3 ) . ③ Multilinear regression indicated that CysC was the predictor for HFC while CysC and HFC were the predictors for the HOMA-IR ( both of P values were less than 0.05 ) . **Conclusion** There are an increase of CysC level in the stage of PDM and HFC ( > 11.62% ) , indicating that CysC may be an indicator for the prediction of HFC and HOMA-IR.

**Key words** Cystatin C; hepatic fat content; type 2 diabetes; insulin resistance