

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.05.035

◇临床医学◇

## 血清脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白4与胰岛素抵抗的关系

郭毅飞, 李雪峰, 李敏, 曾玉琴, 蔡俊玮

作者单位: 十堰市太和医院(湖北医药学院附属医院)内分泌风湿科, 湖北 十堰 442000

通信作者: 李雪峰, 男, 主任医师, 研究方向为内分泌代谢病, E-mail: 965700998@qq.com

**摘要 目的** 探讨血清脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白4(FABP4)与胰岛素抵抗的关系。**方法** 收集2016年1—12月十堰市太和医院收治的60例2型糖尿病(T2DM组)病人及60例健康体检者(对照组)的临床资料,并应用ELISA法测定两组血清FABP4水平,同时测定受试者各组空腹血糖水平(FBG)、血压、空腹胰岛素(FINS)、C肽等指标,并通过稳态模型评估胰岛素 $\beta$ 细胞功能指数(HOMA- $\beta$ )及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)分析产生胰岛素抵抗的独立影响因素。**结果** T2DM病人人体质量指数(BMI)、腰臀比显著高于对照组( $P < 0.05$ ),T2DM病人血清FABP4、FBG、FINS、C肽、HOMA-IR水平高于对照组( $P < 0.05$ ),HOMA- $\beta$ 水平低于对照组( $P < 0.05$ ),所有受试者中共有67例为胰岛素抵抗,53例为非胰岛素抵抗,FBG高于6 mmol/L,C肽高于1.5 ng/mL,FABP4高于30 ng/L是导致受试者出现胰岛素抵抗的独立危险因素( $P < 0.05$ ),以HOMA-IR是否大于等于2.80为“金标准”,利用FBG,C肽和FABP4三个指标对120例受试者进行有无胰岛素抵抗的诊断,其诊断的正确指数分别为0.343,0.310,0.221。**结论** 血清FABP4水平升高与胰岛素抵抗有关。

**关键词:** 脂肪酸结合蛋白质类; 糖尿病,2型; 胰岛素抗药性; 人体质量指数; 腰臀比; C肽; 血糖

## Relationship between serum fatty acid binding protein 4 and insulin resistance

GUO Yifei, LI Xuefeng, LI Min, ZENG Yuqing, CAI Junwei

Author Affiliation: Department of Endocrine Rheumatism, Shiyan City Taihe Hospital  
(Hubei University of Medicine), Shiyan, Hubei 442000, China

**Abstract: Objective** To investigate the resistance relationship between serum adipocyte fatty acid binding protein 4 (FABP4) and type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** The clinical data of 60 T2DM patients and 60 healthy subjects in Shiyan City Taihe Hospital from January 2016 to December 2016 were collected. The levels of serum FABP4 of two groups were measured by ELISA. The fasting blood glucose (FBG), blood pressure, fasting insulin (FINS) and Insulin Resistance Index (HOMA-IR) were measured by steady-state model. The relationship between FABP4 and insulin resistance in T2DM patients was analyzed by person single factor and Logistic multivariate analysis. **Results** Body mass index in patients with T2DM (BMI), waist to hip ratio were significantly higher than the control group ( $P < 0.05$ ). T2DM FBG, serum FABP4, FINS, C, HOMA-IR peptide levels were higher than the control group ( $P < 0.05$ ), and HOMA-levels lower than the control group ( $P < 0.05$ ). In all subjects, 67 were insulin resistance while 53 were for non insulin resistance. Resistance to FBG is higher than 6 mmol/L, C peptide was higher than 1.5 ng/mL, FABP4 higher than 30 ng/L which is an independent risk factor for insulin resistance in patients with HOMA-IR ( $P < 0.05$ ), is greater than or equal to 2.80 as a “gold standard”, using FBG, C peptide and FABP4 three indicators have no diagnosis, insulin resistance in 120 subjects the results showed that three indexes of diagnosis index were 0.343, 0.310, 0.221. **Conclusion** Elevated levels of serum FABP4 are associated with insulin resistance.

**Key words:** Fatty acid-binding proteins; Diabetes mellitus, type 2; Insulin resistance; Body mass index; Waist-hip ratio; C-Peptide; Blood glucose

2型糖尿病(T2DM)是临床常见的内分泌疾病,是心脑血管疾病常见的危险因素之一<sup>[1]</sup>。目前认为T2DM的发生与机体代谢异常、炎症反应等生理病理过程有密切的关系<sup>[2]</sup>。脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白4(FABP4)是一种近年来被发现的细胞因子,在对其研究的过程中,发现该因子与2型糖尿病和代谢综合

征的关系密切<sup>[3]</sup>。为此,本研究将通过检测外周血FABP4的水平,旨在探讨FABP4与胰岛素抵抗的关系。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2016年1—12月十堰市太和医院60例2型糖尿病病人,纳入标准:①病人按照中国2型糖尿病防治指南(2013年版)的被确诊<sup>[4]</sup>;②病人



**表2** 2型糖尿病60例和健康体检者60例的各项指标是否为胰岛素抵抗的影响因素的单因素分析结果

相关因素/例	胰岛素抵抗 (n = 67)	非胰岛素抵抗 (n = 53)	$\chi^2$ 值	P值
性别			2.663	0.103
男	33	34		
女	34	19		
年龄是否大于 50 岁			1.872	0.171
是	27	28		
否	40	25		
腰臀比是否低于 0.8			6.515	0.011
是	41	20		
否	26	33		
SBP 是否高于 110 mmHg			0.769	0.381
是	30	28		
否	37	25		
DBP 是否高于 70 mmHg			0.698	0.404
是	29	27		
否	38	26		
BMI 是否高于 22 kg/m <sup>2</sup>			0.073	0.787
是	35	29		
否	32	24		
FBG 是否高于 6 mmol/L			16.424	<0.001
是	51	21		
否	16	32		
FINS 是否高于 2.5 mU/L			5.332	0.021
是	42	22		
否	25	31		
C 肽是否高于 1.5 ng/mL			8.734	0.003
是	37	15		
否	30	38		
HOMA- $\beta$ 是否低于 110			5.954	0.015
是	44	23		
否	23	30		
FABP4 是否高于 30 ng/L			7.438	0.006
是	48	25		
否	19	28		

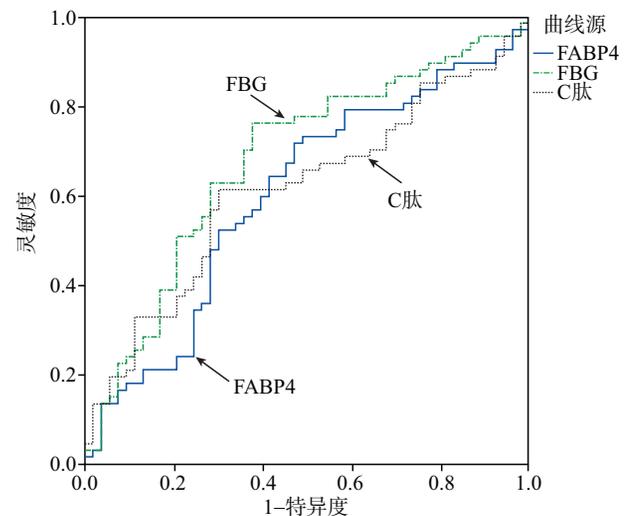
**表3** 2型糖尿病60例和健康体检者60例胰岛素抵抗影响因素的logistic多因素回归分析

相关因素	回归系数 $\beta$	标准误	Wald $\chi^2$ 值	P值	OR值(95%CI)
腰臀比(低于0.8)	0.671	0.447	2.254	0.133	1.955(0.815~4.692)
FBG(高于6 mmol/L)	1.346	0.450	8.968	0.003	3.844(1.592~9.278)
FINS(高于2.5 mU/L)	0.346	0.443	0.611	0.434	1.414(0.593~3.368)
C 肽(高于1.5 ng/mL)	1.156	0.471	6.037	0.014	3.177(1.263~7.990)
HOMA- $\beta$ (低于110)	0.541	0.447	1.469	0.225	1.718(0.716~4.123)
FABP4(高于30 ng/L)	1.062	0.480	4.894	0.027	2.892(1.129~7.408)

**2.4 计算多因素分析中阳性结果指标对于有无胰岛素抵抗的诊断价值** 以HOMA-IR是否大于等于2.80为“金标准”,利用FBG、C肽和FABP4三个指标对120例受试者进行有无胰岛素抵抗的诊断价值分析。结果显示:三个指标诊断的正确指数分别为0.343,0.310,0.221。具体如表4,图1所示。

**表4** FBG、C肽和FABP4三个指标对2型糖尿病60例和健康体检者60例胰岛素抵抗的诊断价值

项目	最佳截断值	灵敏度/%	特异度/%	正确指数	曲线下面积
FBG	6.130	70.12	64.18	0.343	0.678
C 肽	1.380	61.23	69.77	0.310	0.611
FABP4	34.398	52.21	69.89	0.221	0.601



**图1** 利用FBG、C肽和FABP4三个指标对2型糖尿病60例和健康体检者60例胰岛素抵抗的诊断ROC曲线图

### 3 讨论

胰岛素抵抗是指胰岛素作用靶器官导致胰岛素敏感性下降,它不仅是T2DM发病基础,同时也是多种代谢疾病发生的共病基础<sup>[4]</sup>。近些年来有研究表明<sup>[6]</sup>,细胞因子(如炎症因子)在T2DM病人产生胰岛素抵抗的过程中,发挥了重要的作用,甚至直接参与胰岛素抵抗的进展。

FABP4属于脂肪酸结合蛋白,经过研究发现,该因子和花生四烯酸等不饱和脂肪酸的亲合力很高,在人体内直接参与脂肪酸的代谢过程,而且证据表明该因子在糖类的代谢中也起到重要的作用,并与炎症反应有关联<sup>[7]</sup>。在近些年来的报道中,出现了越来越多的关于FABP4与糖尿病发生发展之间关联的文献<sup>[8-9]</sup>。动物实验<sup>[10]</sup>证明,敲除FABP4基因的小鼠,其胰岛素的敏感性显著增高,并且在血糖,胰岛素浓度和胰岛 $\beta$ 细胞功能方面,都出现了不同程度的改善,在为小鼠模型服用FABP4后,其胰岛素的敏

感性就会出现明显的下降,而血糖浓度也明显增高。Zhang等<sup>[11]</sup>研究结果表明,FABP4的水平与FBG、FINS、HOMA-IR的水平之间,呈现正相关的关系。本研究结果显示T2DM组的病人,其FABP4的水平比对照组有显著升高,logistic回归分析,结果显示FABP4是导致T2DM病人出现胰岛素抵抗的独立危险因素,上述结果提示为体内FABP4水平的升高与病人胰岛素抵抗发生有关。

FABP4的相对分子质量仅为 $(15 \sim 16) \times 10^3$ ,包含126到134个氨基酸序列,其分子机构中包括 $\alpha$ 螺旋和 $\beta$ 折叠结构,形成了特殊的开口结构,加之其较小的分子质量,使其容易与脂肪酸产生高度的亲和力。FABP4是细胞内重要的脂肪酸载体蛋白,在人体内广泛的参与脂肪酸的吸收,转运和代谢过程,现已证实,FABP4参与胰岛素抵抗的机制,主要是通过调节脂类代谢实现的,在FABP4与脂肪酸结合之后,一方面限制了脂肪分子的移动,另外一方面也增加了脂肪酸的可溶性,促进其转运到线粒体或者过氧化物酶体,在FABP4体内浓度升高的情况下,可以对短链脂肪酸在细胞内的聚集产生影响,使Akt磷酸化程度降低,导致肌肉及其他组织中葡萄糖氧化水平下降,使葡萄糖转化为脂质的过程发生障碍,最终导致胰岛素抵抗的发生<sup>[12-13]</sup>。

从本研究结果可以看出,FBG、C肽和FABP4三个指标成为了受试者是否出现胰岛素抵抗的独立危险因素,并且利用三个指标对纳入研究的人群进行诊断,其获得的诊断价值几乎一致,提示以这三种指标进行胰岛素抵抗的诊断可能拥有着良好的发展前景,而且也说明了FABP4作为一个新兴的监测指标,其实用性与另外两个指标不相上下,三种指标均为诊断灵敏度不高,但是特异度很理想,这非常符合对疾病进行诊断的需要。可以预见如果进行大规模的人群研究,对本研究的结果进行深入的探讨,可能开发出新型的人体胰岛素抵抗的诊断标准,比如制作三种指标进行并联诊断的试剂盒等等,可以提高诊断的灵敏度。

综上所述,血清FABP4水平与胰岛素抵抗有密切的关系。但本研究系横断面小样本的观察,不能对FABP4基因在代谢综合征发生发展过程中所起作

用在全部因素中所占的比例进行分析评估,也难以就FABP4基因如何对糖尿病的发生发展起到作用进行阐明,有待今后进一步深入研究。

### 参考文献

- [1] 金春花,李连喜,李梅芳,等.新诊断2型糖尿病患者视网膜微血管异常的临床特征及危险因素研究[J].中国全科医学,2015,18(5):493-497.
- [2] 郑仁东,曹琳,刘克冕,等.超重或肥胖的男性2型糖尿病患者性激素水平的研究[J].国际内分泌代谢杂志,2015,35(2):84-87.
- [3] 杨华,杨晓东,饶丽华,等.糖代谢异常患者血清脂肪细胞脂肪酸结合蛋白的变化及其临床意义[J].中国糖尿病杂志,2016,24(4):309-312.
- [4] 王玉,梁军,腾飞,等.社区非糖尿病人群颈围和胰岛素抵抗的相关性分析[J].中华内分泌代谢杂志,2015,31(1):33-36.
- [5] SHALITIN S, TAUMAN R, MEYEROVITCH J, et al. Are frequency and severity of sleep-disordered breathing in obese children and youth with and without type 2 diabetes mellitus different?[J]. Acta Diabetol, 2014, 51(5):757-764.
- [6] 马静静,高鹏霞,张红,等.细胞因子与胰岛素抵抗研究新进展[J].中国老年学杂志,2015,35(17):5032-5034.
- [7] WOTHERSPOON AC, YOUNG IS, MCCANCE DR, et al. Serum fatty acid binding protein 4 (FABP4) predicts pre-eclampsia in women with type 1 diabetes [J]. Diabetes Care, 2016, 39(10):1827-1829.
- [8] ZAMANINOUR N, MIRZAEI K, KESHAVARZ SA, et al. New insight into determining indicators of metabolic status in women: Expression of PPAR $\gamma$  and FABP4 in PBMCs [J]. Women Health, 2017, 57(8):905-918.
- [9] ZHANG J, QIAO C, CHANG L, et al. Cardiomyocyte overexpression of FABP4 aggravates pressure overload-induced heart hypertrophy [J]. PLoS One, 2016, 11(6):e0157372. DOI: 10.1371/journal.pone.0157372.
- [10] NING H, TAO H, WENG Z, et al. Plasma fatty acid-binding protein 4 (FABP4) as a novel biomarker to predict gestational diabetes mellitus [J]. Acta Diabetol, 2016, 53(6):891-898.
- [11] ZHANG S, YANG L, CHEN P, et al. Circulating adipocyte fatty acid binding protein (FABP4) levels are associated with irisin in the middle-aged general chinese population [J]. PLoS One, 2016, 11(1):e0146605. DOI: 10.1371/journal.pone.0146605.
- [12] 沈丽芳,宋歌,黄庆,等.妊娠糖尿病患者血清FABP4, chemerin, Nesfatin-1与胰岛素抵抗和胰岛 $\beta$ 细胞功能的关系分析[J].疑难病杂志,2017,16(2):160-163.
- [13] 李园园,皇甫建,李彩萍,等.FABP4及PTEN与妊娠糖尿病相关性的研究进展[J].医学综述,2013,19(9):1641-1643.

(收稿日期:2017-03-01,修回日期:2019-02-15)