

• 临床检验研究论著 •

# 单纯性肥胖成人血清高敏 C 反应蛋白、血脂水平与胰岛素抵抗的相关性研究

李国栋, 郑青

(海南省海口市人民医院检验科 570208)

**摘要:**目的 探讨单纯性肥胖成人血清高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血脂水平与胰岛素抵抗(IR)的关系。方法 选择单纯性肥胖成人 99 例[按体质指数(BMI)分为 i 度肥胖组 46 例, ii 度肥胖组 38 例, iii 度肥胖组 15 例], 单纯性超重成人 56 例及健康成人 80 例。测定所有入选对象的身高、体质量、腰围、臀围、空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FIN)、血脂、hs-CRP 水平, 并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、BMI 及腰臀比(WHR)。结果 hs-CRP、HOMA-IR、FBG、FIN、TG、TC、LDL-C、脂肪肝发生率随着 BMI 的升高呈逐渐升高趋势, HDL-C 则呈现逐渐降低趋势。血清 hs-CRP 与 BMI、WHR、FIN、HOMA-IR、TG 呈显著正相关( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ ), 与 HDL-C 呈显著负相关( $P < 0.01$ ), 多元逐步回归分析提示, BMI、HOMA-IR、HDL-C 是影响 hs-CRP 的独立危险因素。结论 单纯性肥胖成人存在 IR, 炎症因子 hs-CRP 的过量表达参与并加重单纯性肥胖成人 IR、血脂紊乱的发生和发展。

**关键词:**单纯性肥胖; C 反应蛋白; 血脂; 胰岛素抵抗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.13.021

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)13-1587-03

## Relationship between insulin resistance and serum high sensitivity C-reactive protein, blood lipids level in adult with simple obesity

Li Guodong, Zheng Qing

(Clinical Laboratory, Haikou Hospital of Hainan Province, Haikou, Hainan 570208, China)

**Abstract: Objective** To explore the relationship between insulin resistance(IR) and serum high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), blood lipids level in adults with simple obesity. **Methods** Ninety nine adults with simple obesity were divided into 3 groups according to body mass index(BMI), including forty six cases in i degree obesity group, thirty eight cases in ii degree obesity group and fifteen in iii degree obesity group, and fifty six adults with simple overweight and eighty healthy adults were also enrolled. All selected cases were measured for height, body weight, waistline, hip circumference, fasting blood glucose(FBG), fasting insulin(FIN), blood lipids and hs-CRP. IR index(HOMA-IR), BMI and waist-hip-ratio(WHR) were calculated. **Results** When BMI increased, levels of hs-CRP, HOMA-IR, FBG, FIN, triglyceride(TG), cholesterol(TC), low density lipoprotein-cholesterol(LDL-C) and incidence of fatty liver were gradually increased. However, high density lipoprotein-cholesterol(HDL-C) was gradually degraded. Hs-CRP was significantly positively correlated with BMI, WHR, FIN, HOMA-IR and TG( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), and significantly negatively correlated with HDL-C( $P < 0.01$ ). Multiple stepwise regression analysis indicated that BMI, HOMA-IR and HDL-C were independent risk factors influencing hs-CRP. **Conclusion** The overexpression of inflammatory factor hs-CRP might participate and aggravate the occurrence and development of IR and lipid disorders in adults with simple obesity.

**Key words:** simple obesity; C-reactive protein; blood lipids; insulin resistance

随着社会经济的发展和人民生活水平的提高,肥胖症的发病率呈逐年上升趋势,世界范围内有 11 亿人超重和肥胖。肥胖症是 IR 和高血糖的主要致病因素<sup>[1]</sup>。葡萄糖稳态异常由胰岛素信号蛋白传导欠缺引起,可导致肌肉葡萄糖摄取减少,脂质生成异常和肝糖输出增加,这一胰岛素信号紊乱与慢性炎症反应状态有关。hs-CRP 是机体内非特异炎症反应的敏感性指标之一,本研究通过测定血清 hs-CRP 水平,探讨 hs-CRP 与单纯性肥胖及 IR 的关系及意义。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 所有研究对象均选自本院 2010 年 1 月至 2011 年 6 月门诊体检人群。根据 2002 年世界卫生组织亚太地区肥胖诊断标准,选择单纯性肥胖成人 99 例,按 BMI 分为 i 度肥胖组 46 例, BMI(25~29.9) kg/m<sup>2</sup>, 男 26 例, 女 20 例, 平均年龄(40.28±6.27)岁; ii 度肥胖组 38 例, BMI(30~34.9) kg/m<sup>2</sup>, 男 20 例, 女 18 例, 平均年龄(41.08±5.97)岁; iii 度肥胖组 15 例, BMI(35~40) kg/m<sup>2</sup>, 男 8 例, 女 7 例, 平均年龄(40.96±6.03)岁; 单纯性超重组 56 例, BMI(23~24.9) kg/

m<sup>2</sup>, 男 32 例, 女 24 例, 平均年龄(40.08±6.24)岁; 健康对照组 80 例, BMI(18.5~22.9) kg/m<sup>2</sup>, 男 45 例, 女 35 例, 平均年龄(40.57±7.54)岁。所有入选者均接受 75 g 口服葡萄糖耐量实验(OGTT), 证实为正常糖耐量, 同时, 肝、肾功能正常, 无心血管疾病, 亦无其他引起肥胖的疾病, 排除妊娠、哺乳期或长期口服避孕药者。各组间年龄、性别比较差异无统计学意义。

### 1.2 方法

**1.2.1 体格指标测定** 测量受试者体质量、身高、腰围(肋骨下缘至髂前上嵴之间连线的中点经线)、臀围(股骨粗隆水平经线), 并计算 BMI、WHR。

**1.2.2 标本采集** 所有受试者均禁食 12 h 后于次日晨空腹静脉采血 6 mL, 2 支干燥试管各注入 3 mL 血液, 3 000 r/min (离心半径 14.2 cm) 离心 10 min 分离血清, 2 h 内检测所有指标。

**1.2.3 相关指标检测** 血清 hs-CRP 检测采用微粒子透射免疫法, FBG 检测采用葡萄糖氧化酶法, 血脂指标 TG、TC、HDL-C、LDL-C 检测采用酶法, 上述项目测定采用美国贝克曼

Dxc800 型全自动生化分析仪及其配套试剂,批内变异系数(CV)<10%,批间 CV<15%。血清 FIN 测定:电化学发光法,采用罗氏 Cobas e601 全自动电化学发光仪及其配套试剂,测定值批内 CV<4.2%,批间 CV<7.6%。HOMA-IR:按稳态模型计算为 HOMA-IR=(FIN×FBG)/22.5。脂肪肝的诊断:由 B 型超声检查确定,经血清学检查排除病毒性感染的可能。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS11.5 软件对数据进行处理。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,偏态分布数据经自然对数转换后再分析,并以中位数(25、75 百分位数)表示,组间比较采用方差分析,脂肪肝发生率采用  $\chi^2$  检验,血清 hs-CRP 与其他指标之间的相互关系采用直线相关分析和多元回归分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

表 1 单纯性超重、肥胖与健康对照组临床及实验室资料( $\bar{x} \pm s$ )

项目	健康对照组	单纯性超重组	i 度肥胖组	ii 度肥胖组	iii 度肥胖组
Waist(cm)	77.63±7.98	80.14±6.95 <sup>ab</sup>	84.37±7.01 <sup>c</sup>	89.25±7.46 <sup>cb</sup>	94.37±7.04 <sup>cd</sup>
WHR	0.79±0.04	0.84±0.03 <sup>ab</sup>	0.88±0.02 <sup>c</sup>	0.94±0.03 <sup>cb</sup>	0.99±0.05 <sup>cd</sup>
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	20.70±2.20	23.95±0.95 <sup>ab</sup>	27.45±2.45 <sup>c</sup>	32.14±2.01 <sup>cb</sup>	37.17±2.17 <sup>cd</sup>
FBG(mmol/L)	4.43±0.79	4.48±0.91 <sup>b</sup>	5.12±0.95 <sup>a</sup>	5.29±0.87 <sup>a</sup>	5.79±0.93 <sup>cb</sup>
FIN(mU/L)	5.98±3.60	6.02±3.30 <sup>b</sup>	8.98±4.30 <sup>a</sup>	11.12±4.60 <sup>cb</sup>	14.98±4.90 <sup>cd</sup>
HOMA-IR	1.24±0.74	1.30±0.71 <sup>b</sup>	1.84±0.63 <sup>a</sup>	2.39±0.81 <sup>cb</sup>	3.49±0.79 <sup>cd</sup>
TG(mmol/L)	1.38±0.82	1.69±0.78 <sup>ab</sup>	1.93±0.89 <sup>c</sup>	2.37±0.79 <sup>cb</sup>	2.99±0.93 <sup>cd</sup>
TC(mmol/L)	5.10±0.84	5.39±0.91	5.89±0.64 <sup>a</sup>	5.97±0.72 <sup>a</sup>	6.40±1.01 <sup>cb</sup>
HDL-C(mmol/L)	1.42±0.34	1.44±0.38	1.28±0.39 <sup>a</sup>	1.15±0.29 <sup>ab</sup>	1.04±0.41 <sup>cb</sup>
LDL-C(mmol/L)	2.18±0.65	2.21±0.58 <sup>b</sup>	3.05±0.93 <sup>a</sup>	3.94±0.79 <sup>cb</sup>	4.43±0.99 <sup>cd</sup>
hs-CRP(mg/L)	3.04±2.35	3.95±1.99 <sup>ab</sup>	4.27±2.01 <sup>c</sup>	4.95±1.97 <sup>cb</sup>	5.34±2.03 <sup>cd</sup>
脂肪肝发生率(%)	1.25(1/80)	5.35(3/56) <sup>ab</sup>	8.70(4/46) <sup>c</sup>	34.21(13/38) <sup>cb</sup>	73.33(11/15) <sup>cd</sup>

a:  $P < 0.05$ , c:  $P < 0.01$ , 与健康对照组比较; b:  $P < 0.05$ , d:  $P < 0.01$ , 与 i 度肥胖组比较。HOMA-IR、hs-CRP 以中位数表示。

表 2 235 例受试者 hs-CRP 与各指标的相关性

hs-CRP	BMI	WHR	HOMA-IR	FIN	FBG	TG	TC	LDL-C	HDL-C
r 值	0.487	0.236	0.385	0.169	0.058	0.175	0.058	0.031	-0.412
P 值	0.000	0.003	0.000	0.036	0.478	0.031	0.478	0.701	0.000

**2.3 hs-CRP 的多元逐步回归分析结果**,见表 3。以 hs-CRP 为因变量,以 BMI、HOMA-IR、血清生化指标为自变量进行多元逐步回归分析,提示 BMI、HOMA-IR 和 HDL-C 是影响 hs-CRP 水平的独立危险因素。

表 3 hs-CRP 的逐步回归分析

项目	$\beta$	P 值	$r^2$
常数项	14.213	<0.01	—
BMI	0.347	<0.01	0.349
HOMA-IR	0.588	<0.01	0.351
HDL-C	-0.832	0.002	-0.189

—:无数据。

### 3 讨 论

近年来越来越多的研究表明,肥胖可能是一种慢性炎症性疾病,人类脂肪组织不仅是一个能量储存器官,也是一个内分泌器官,可通过分泌脂肪激素和其他脂肪细胞因子,维持如营养平衡、免疫反应、血压控制、血糖稳态、骨量、甲状腺和生殖系统功能维护等病理生理作用<sup>[2-3]</sup>,肥胖可导致 IR,可能的机制是:

### 2 结 果

**2.1 单纯性肥胖、超重与健康对照组临床及实验室资料**,见表 1。hs-CRP、HOMA-IR、FBG、FIN、TG、TC、LDL-C、脂肪肝发生率随着 BMI 的升高呈逐渐升高趋势,HDL-C 则呈逐渐降低趋势。BMI 与 hs-CRP、FIN、HOMA-IR、TG、TC、LDL-C、脂肪肝发生率呈显著正相关( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ ),与 HDL-C 呈显著负相关( $P < 0.01$ )。

**2.2 235 例受试者 hs-CRP 与各指标的相关性**,见表 2。235 例受试者经 Pearson 相关性分析,血清 hs-CRP 与 BMI、WHR、FIN、HOMA-IR、TG 呈显著正相关( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ );与 HDL-C 呈显著负相关( $P < 0.01$ );与 TC、LDL-C、FBG 无显著相关性( $P > 0.05$ )。

(1)影响胰岛素信号传导网络。脂肪细胞通过释放游离脂肪酸降低肌肉胰岛素刺激的葡萄糖摄取和磷酸肌醇-3-激酶(PI3K)活性。PI3K 的主要靶点是蛋白激酶 B(Akt/PKB)<sup>[4]</sup>,Akt/PKB 可驱动胰岛素的代谢作用,包括葡萄糖转运、糖原合成、脂肪贮存和蛋白合成,也会促进细胞生长和存活<sup>[5]</sup>。Akt/PKB 还可灭活糖原合成酶激酶-3(GSK-3 $\beta$ ),Akt/PKB-GSK-3 $\beta$  途径又可介导胰岛素的抗炎作用<sup>[5]</sup>。(2)慢性炎症反应介导的炎症因子的释放,参与了 IR 的发病机制。死亡脂肪细胞致巨噬细胞浸润,不但发生在脂肪细胞,也可发生在肝脏<sup>[6]</sup>。肝脏炎症反应,可导致肝脏脂肪变、脂质过氧化反应和肝细胞凋亡,作者研究亦证实,脂肪肝的发生率与 BMI 呈显著正相关( $P < 0.01$ )。炎症反应介导子也可导致胰岛素受体底物-1 丝氨酸磷酸化,从而抑制胰岛素信号传导<sup>[6]</sup>。(3)肥胖使脂肪细胞数量增多,体积增大,导致其分泌激素的表达增强或减弱,从不同层次影响胰岛素的效应,导致 IR。

hs-CRP 是一种炎症因子,近年发现,超重或肥胖者 hs-CRP 升高与总体脂肪尤其是内脏脂肪增多有关<sup>[7]</sup>,而经由核因子  $\kappa$ B 激酶抑制子(IKK-NF- $\kappa$ B)和核因子  $\kappa$ B/C-Jun 氨基端

激酶应激活化蛋白激酶(JNK/SAPK)途径活化的慢性低度炎症反应是肝脏 IR 的致病因子,肥胖症相关 IR 与循环中 hs-CRP 水平升高有关,hs-CRP 是临床可测的肝脏对炎症反应急性期蛋白的标志和标志物。Retnakaran 等<sup>[8]</sup>认为,人体脂肪组织可合成 hs-CRP,通过调节脂肪代谢参与肥胖的发病机制,研究显示,在糖代谢未见异常的单纯性肥胖成人,hs-CRP 水平明显高于单纯性超重、体质量正常者。Pearson 相关分析显示,hs-CRP 与 BMI、WHR、FIN、HOMA-IR、TG 呈显著正相关,与 HDL-C 呈显著负相关,与 Florez 等<sup>[9]</sup>及 Guven 等<sup>[10]</sup>的研究相符,提示单纯性肥胖成人血清 hs-CRP 水平与 IR 密切相关,并参与了脂质代谢紊乱的形成。多元逐步回归分析显示,BMI、HDL-C、HOMA-IR 是 hs-CRP 的独立决定因素,提示 hs-CRP 升高是由超重、肥胖者体内多种代谢、分泌异常所引起的。肥大的脂肪细胞分泌产生过量的白细胞介素-6 及肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )作用于肝脏,导致 hs-CRP 合成增加,并通过抑制胰岛素受体酪氨酸激酶活性而致 IR。hs-CRP 为多功能蛋白,能激活核因子 $\kappa$ B、激活蛋白-1、丝裂原活化蛋白激酶等多种信号途径,上调炎症反应,加重 IR,刺激胰岛素的分泌、脂肪合成增加,进一步加重肥胖<sup>[11]</sup>。

综上所述,单纯性肥胖成人较超重及体质量正常者存在更为严重的 IR 及高水平的 hs-CRP,hs-CRP 的过量表达参与并加重单纯性肥胖成人 IR、血脂紊乱的发生和发展。

参考文献

[1] Wellen KE, Hotamishigil GS. Inflammation, stress, and diabetes [J]. J Clin Invest, 2005, 115(5): 1111-1119.  
 [2] Kosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis [J]. Nature, 2006, 444 (7121): 847-853.

[3] Tryhurn P. Endocrine and signalling role of adipose tissue; new perspectives on fat [J]. Acta Physiol Scand, 2005, 184 (4): 285-293.  
 [4] Sugita H, Kaneki M, Sugita M, et al. Burn injury impairs insulin-stimulated Akt/PKB activation in skeletal muscle [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2005, 288(3): E585-E591.  
 [5] Dugo L, Collin M, Thiemermann C. Glycogen synthase kinase 3 as a target for the therapy of shock and inflammation [J]. Shock, 2007, 27(2): 113-123.  
 [6] Hotamishigil GS. Inflammation and metabolic disorders [J]. Nature, 2006, 441(7121): 860-867.  
 [7] Kovacs A, Green F, Hansson LO, et al. A novel common single nucleotide polymorphism in the promoter region of the C-reactive protein gene associated with the plasma concentration of C-reactive protein [J]. Atherosclerosis, 2005, 178(1): 193-198.  
 [8] Retnakaran R, Hanley AJ, Connelly PW, et al. Elevated C-reactive protein in native Canadian children; an ominous early complication of childhood obesity [J]. Diabetes Obes Metab, 2006, 8(5): 483-491.  
 [9] Florez H, Castllo FS, Mendez A, et al. C-reactive protein is elevated in obese patients with the metabolic syndrome [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2006, 71(1): 92-100.  
 [10] Guven A, Cetnkaya A, Aral M, et al. High-sensitivity C-reactive protein in patients with metabolic syndrome [J]. Angiology, 2006, 57(3): 295-302.  
 [11] Alexandraki K, Piperi C, Kalofoutis C, et al. Inflammatory process in type 2 diabetes; the role of cytokines [J]. Ann NY Acad Sci, 2006, 1084: 89-117.

(收稿日期: 2012-01-15)

(上接第 1586 页)

乳胶增强免疫比浊)、标准赋值、参数设置等有关。实验结果显示,各个试剂组成的检测系统测定结果并不完全一致,与相关文献报道相似<sup>[9,12]</sup>,是否可通过校正因子来进行纠正,从而使检测结果在不同试剂组成的系统间达到一致存在争议,也有待进一步的验证研究。

以上实验表明,利德曼试剂精密度高、稳定性好,具有一定的抗干扰能力,在验证范围内有较好的线性关系,但测定 Randox 公司胱抑素 C 质控血清的偏倚较大。科华、景源、迈克、美康试剂盒的准确度和精密度高,在验证范围内有较好的线性关系,抗干扰性强,偏倚小,分析性能通过验证,符合厂家声明和本室所确定的质量目标,能够满足临床预期用途。

参考文献

[1] 徐国宾,蒋琳. 临床生物化学常规定量方法的分析性能评价 [J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(6): 718-720.  
 [2] Ehrmeyer SS, Laessing RH. Has compliance with CLIA requirements really improved quality in US clinical laboratories [J]. Clin Acta, 2004, 346(1): 37-43.  
 [3] Reed CH. Diagnostic applications of cystatin C [J]. Br J Biomed Sci, 2000, 57(4): 323-329.  
 [4] Dhamidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum Cys C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis [J]. Am J Kidney Dis, 2002, 40(2): 221-226.

[5] Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods; approved guideline-second edition [S]. EP5-A2, CLSI, 2004, 24(25): 1-38.  
 [6] Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures; A Statistical Approach; Approved Guideline [S]. EP6-A2, CLSI, 2003, 23(16): 1-46.  
 [7] Clinical and Laboratory Standards Institute. Interference testing in clinical chemistry; approved guideline-second edition [S]. EP7-A2, CLSI, 2005, 25(27): 1-51.  
 [8] Department of Health and Human services, Centers for Medicare & Medicaid services. Clinical laboratory improvement amendments of 1988: final rule [J]. Fed Register, 2003, 24(16): 3640-3740.  
 [9] 李海霞, 王学晶, 徐国宾, 等. 两种不同检测系统测定半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 的方法学评价 [J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(11): 1284-1287.  
 [10] 陶华林, 汪碧琼. 医疗机构临床实验室间检验结果互认的探讨 [J]. 现代检验医学杂志, 2009, 24(1): 23-24.  
 [11] 张秀明, 温冬梅, 袁勇. 临床生物化学检验质量管理与标准操作程序 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2007: 99.  
 [12] 冯仁峰. 临床检验质量管理技术基础 [M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2007: 37-42.

(收稿日期: 2012-02-01)