

• 论 著 •

非酒精性脂肪肝病患者血清 LAC、FFA 与胰岛素抵抗的关系研究

鄂建飞^{1,2}, 何 詠², 贺 勇², 罗 薇², 李贵星^{2△}

(1. 德阳市人民医院检验科, 四川德阳 618000; 2. 四川大学华西医院实验医学科, 四川成都 610041)

摘 要:**目的** 探讨非酒精性脂肪肝病(NAFLD)患者血清乳酸(LAC)、游离脂肪酸(FFA)与胰岛素抵抗(IR)的关系。**方法** 选取 NAFLD 患者 102 例纳入病例组;同时,选取 100 例体检健康者纳入对照组。检测所有研究对象的 LAC、FFA 及血脂[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)],肝功能[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)],以及空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。应用 Pearson 相关及多元逐步回归分析对 LAC、FFA 与其他指标的关系进行分析。**结果** 病例组 FBG、FINS、HOMA-IR、TG、ALT、AST、FFA、LAC 水平均高于对照组($P<0.05$);病例组 HDL-C 低于对照组($P<0.05$)。Pearson 相关分析显示,血清 LAC 水平与 HOMA-IR、TG、FFA 呈正相关($P<0.05$);血清 FFA 水平与 HOMA-IR、TG、LAC 呈正相关($P<0.05$),与 HDL-C 呈负相关($P<0.05$)。多元逐步回归分析显示,NAFLD 患者血清 LAC 与 HOMA-IR、FFA 呈正相关($P<0.05$),血清 FFA 与 HOMA-IR、TG、LAC 呈正相关($P<0.05$)。**结论** NAFLD 患者血清 LAC、FFA 水平升高与 IR 密切相关,是 NAFLD 发生、发展的重要影响因素。

关键词:非酒精性脂肪肝病; 胰岛素抵抗; 乳酸; 游离脂肪酸

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.20.015 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2020)20-2494-04 **文献标识码:**A

Relationship between serum LAC, FFA and insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease

E Jianfei^{1,2}, HE He², HE Yong², LUO Wei², LI Guixing^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Deyang City, Deyang, Sichuan 618000, China; 2. Department of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract:**Objective** To study the relationship between serum lactic acid (LAC), free fatty acid (FFA) and insulin resistance (IR) in patients with non-alcoholic fatty liver (NAFLD). **Methods** A total of 102 patients with NAFLD were selected as the NAFLD case group and 100 healthy people were selected as the control group. LAC, FFA, blood lipid, liver function, insulin resistance levels were detected. Pearson correlation coefficient and multiple regression analysis were used to analyze the relationship between LAC, FFA and other indicators. **Results** The levels of fasting blood glucose (FBG), fasting insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR), triacylglycerol (TG), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), FFA, and LAC in NAFLD case group were higher than the control group ($P<0.05$). High density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level in NAFLD case group were significantly lower than control group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum LAC level in NAFLD patients was positively correlated with HOMA-IR, TG and FFA ($P<0.05$), serum FFA level was positively correlated with HOMA-IR, TG and LAC ($P<0.05$), and negatively correlated with HDL ($P<0.05$). Multivariate stepwise regression analysis showed that serum LAC was positively correlated with HOMA-IR and FFA in NAFLD patients ($P<0.05$), and serum FFA was positively correlated with HOMA-IR, TG, and LAC ($P<0.05$). **Conclusion** Increased serum LAC and FFA levels in patients with NAFLD are closely related to IR, which has a significant impact on the development of NAFLD.

Key words:nonalcoholic fatty liver disease; insulin resistance; lactic acid; free fatty acid

作者简介:鄂建飞,男,副主任技师,主要从事肝脏疾病的发生发展机制研究。△ 通信作者,E-mail:liguixing27@163.com。
本文引用格式:鄂建飞,何詠,贺勇,等.非酒精性脂肪肝病患者血清 LAC、FFA 与胰岛素抵抗的关系研究[J].国际检验医学杂志,2020,41(20):2494-2497.

近年来,非酒精性脂肪肝病(NAFLD)已经成为全球重要的公共卫生问题,并成为我国第一大慢性肝病^[1]。来自北京、上海等地区的流行病学调查结果显示,NAFLD 患病率近 10 年从 15.0% 增加到 31.0%^[2]。四川成都地区普通成人 NAFLD 的患病率为 17.1%,代谢综合征(MS)患者的 NAFLD 患病率更是达到了 58.0%^[3]。BALLESTRI 等^[4]研究显示,NAFLD 患者发生糖尿病的风险较非 NAFLD 者高,同时,NAFLD 患者发生 MS 的风险也高于非 NAFLD 患者($P<0.05$)。ALLEN 等^[5]使用多态模型研究 NAFLD 对病死率的影响,结果显示 NAFLD 患者 10 年病死率为 10.2%,明显高于对照组的 7.6%,NAFLD 患者预期寿命缩短了 4 年。因此,探讨 NAFLD 发病机制对于延长患者的生命具有重要意义。本研究探讨了 NAFLD 患者血清乳酸(LAC)和游离脂肪酸(FFA)与胰岛素抵抗(IR)的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 10 月至 2019 年 10 月就诊于四川大学华西医院的 NAFLD 住院患者 102 例作为病例组,年龄 16~69 岁。NAFLD 的诊断符合《非酒精性脂肪性肝病防治指南》中的临床诊断标准^[1]。选取同期四川大学华西医院体检中心 100 例体检健康者作为对照组,年龄 20~70 岁。排除标准:(1)重症感染、手术、外伤等引起的继发性肝功能损伤者;(2)有过量饮酒史,男性摄入的乙醇量每周≥140 g,女性每周≥70 g;(3)有下列任何一项可导致肝脏脂肪沉积的特定疾病,包括病毒性肝炎、自身免疫性肝炎、药物性肝病、肝豆状核变性病等;(4)服用保肝药、降脂药或可造成肝脏脂肪沉积的药物者;(5)不符合纳入标准、临床数据资料不完整影响判断者。病例组与对照组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 通过调查问卷收集研究对象基本信息。

研究对象于检测前 3 d 内避免高脂饮食,检测前 1 d 24:00 后禁食。抽取所有研究对象空腹静脉血,放置 30 min 后,置于离心机以 3 000 r/min 离心 15 min,上机检测。采用罗氏 Cobas 8000 全自动生化分析仪及配套试剂检测总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、空腹血糖(FBG)、LAC。FBG 和 LAC 检测使用氟化钠抗凝采血管采集标本。采用北京利德曼试剂检测 FFA;采用罗氏 Cobas E601 化学发光分析仪及配套试剂检测空腹胰岛素(FINS)。检测相关指标所用方法:(1)TC 采用氧化酶法;(2)TG 采用氧化酶法;(3)HDL-C 采用氧化酶法;(4)LDL-C 采用氧化酶法;(5)ALT 采用酶法;(6)AST 采用酶法;(7)FBG 采用己糖激酶法;(8)LAC 采用氧化酶法;(9)FFA 采用氧化酶法;(10)FINS 采用化学发光法。依据 FBG 和 FINS 计算稳态模型评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR): $HOMA-IR=FBG(mm\text{ol/L})\times FINS(mIU/L)/22.5$ 。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析。采用 K-S 检验对指标的正态性进行检验;符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;应用 Pearson 相关及多元逐步回归对 LAC、FFA 与其他因素的关系进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组间生化指标比较 病例组 FBG、FINS、HOMA-IR、TG、ALT、AST、FFA、LAC 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);病例组 HDL-C 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);病例组和对照组 TC、LDL-C 水平差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 病例组和对照组间生化指标的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	FBG(mm\text{ol/L})	FINS(mIU/L)	HOMA-IR	TG(mm\text{ol/L})	TC(mm\text{ol/L})
病例组	102	5.69±0.73	16.82±7.52	4.28±2.06	2.31±1.84	4.80±0.86
对照组	100	4.98±0.45	7.28±3.20	1.62±0.73	1.08±0.33	4.61±0.62
<i>t</i>		8.298	11.779	12.300	8.065	1.733
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.085

组别	<i>n</i>	HDL-C(mm\text{ol/L})	LDL-C(mm\text{ol/L})	FFA(mm\text{ol/L})	LAC(mm\text{ol/L})	ALT(U/L)	AST(U/L)
病例组	102	1.18±0.33	2.86±0.85	1.35±0.55	2.01±0.88	62.0±38.0	37.0±17.0
对照组	100	1.66±0.35	2.67±0.56	0.95±0.48	1.08±0.53	22.0±10.0	21.0±6.00
<i>t</i>		-9.881	1.838	5.429	9.148	7.605	7.748
<i>P</i>		<0.001	0.068	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 NAFLD 患者血清 LAC、FFA 水平与各因素相关性分析 Pearson 相关分析显示,血清 LAC 与 HOMA-IR、TG、FFA 呈正相关($r=0.714,0.349,0.408,P<0.05$)。血清 FFA 与 HOMA-IR、TG、LAC 呈正相关($r=0.521,0.260,0.408,P<0.05$) ,与 HDL-C 呈负相关($r=-0.349,P<0.05$) ,见表 2。

指标	LAC		FFA	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
FBG	0.062	0.416	0.138	0.069
FINS	0.675	<0.001	0.495	<0.001
HOMA-IR	0.714	<0.001	0.521	<0.001
TG	0.349	<0.001	0.260	<0.001
HDL	-0.094	0.213	-0.349	<0.001
ALT	0.135	0.071	0.071	0.339
AST	0.096	0.201	0.048	0.521
FFA	0.408	<0.001	—	—
LAC	—	—	0.408	<0.001

注:—表示该项无数据。

2.3 多元逐步回归分析 以 LAC 为因变量,以 FBG、FINS、HOMA-IR、TG、HDL-C、ALT、AST、FFA 为自变量进行多元逐步回归分析。结果显示,LAC 与 HOMA-IR、FFA 呈正相关($P<0.05$) ,见表 3。以 FFA 为因变量,以 FBG、FINS、HOMA-IR、TG、HDL-C、ALT、AST、LAC 为自变量进行多元逐步回归分析。结果显示,FFA 与 HOMA-IR、TG、LAC 呈正相关($P<0.05$) ,见表 4。

变量	<i>SD</i>	β	<i>t</i>	<i>P</i>
HOMA-IR	3.330	0.220	3.128	0.002
FFA	1.486	0.228	3.236	0.001

变量	<i>SD</i>	β	<i>t</i>	<i>P</i>
HOMA-IR	0.003	0.209	2.981	0.003
TG	0.865	0.201	2.835	0.005
LAC	0.003	0.202	2.828	0.005

3 讨 论

本研究结果显示,病例组患者 LAC 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$) ,同时,Pearson 相关分析显示,血清 LAC 与 HOMA-IR 呈正相关($r=0.714,P<0.05$) ,表明 IR 与 NAFLD 患者血清 LAC 升高密切相关。QVISTH 等^[6]发现在注射胰岛素后,LAC 水平增加,并且在脂肪组织中比骨骼肌组织中增加得更为明显,表明在高胰岛素状态下,LAC 水平是由肌肉以外葡萄糖代谢率决定的。研究

表明,IR 使线粒体丙酮酸利用减少,糖无氧酵解作用增加,导致 LAC 生成增多^[7]。当机体出现 IR,机体能量供应由红细胞葡萄糖酵解补充,秦永军等^[8]报道,脂肪肝组红细胞水平较非脂肪肝组显著增加,红细胞利用葡萄糖增加,LAC 水平升高。另外,研究发现 LAC 可以通过丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)诱导白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等炎症因子的表达,引起氧化应激,进而引起脂肪变性的肝细胞反生炎症、坏死甚至纤维化,加重 NAFLD 患者的病情^[9]。本研究结果显示,病例组患者 FFA 水平为(1.35 ± 0.55)mmol/L,对照组 FFA 水平为(0.95 ± 0.48)mmol/L,病例组患者血清 FFA 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$) ,表明 FFA 与 NAFLD 的发生密切相关。Pearson 相关分析显示,血清 FFA 水平与 HOMA-IR 呈正相关($r=0.521,P<0.05$) ,与张旭艳等^[10]提出 IR 与血清 FFA 升高密切相关结果一致。SANYAL 等^[11]利用高胰岛素正常葡萄糖钳夹试验观察到 IR 出现时伴有血清 FFA 升高。另外,LAGATHU 等^[12]发现,增多的 FFA 可通过使胰岛素的信号转导抑制因子 3 高表达而加重 IR。FFA 代谢异常贯穿于 NAFLD 的整个发病过程^[13]。FFA 在 NAFLD 的发生、发展中起着重要的作用,FFA 水平增加是 NAFLD 的特征表现,也是引起脂质过氧化、肝细胞损伤、炎症激活、能量代谢障碍、脂肪细胞凋亡等的关键因素。

本研究以 LAC 为因变量进行多元逐步回归分析,结果显示,LAC 与 HOMA-IR、FFA 呈正相关($P<0.05$) ,表明 LAC 水平升高与 IR、FFA 密切相关。以 FFA 为因变量进行多元逐步回归分析,结果显示,FFA 与 HOMA-IR、LAC 呈正相关($P<0.05$) ,表明 FFA 水平升高与 IR 和 LAC 密切相关。其可能的机制为 IR 导致 LAC 水平升高,LAC 通过乳酸脱氢酶转化为丙酮酸,丙酮酸通过丙酮酸脱氢酶复合体生成乙酰辅酶 A(CoA),乙酰 CoA 在乙酰 CoA 羧化酶催化下转化成丙二酸单酰 CoA,再经过缩合、还原、脱水,再还原基本反应循环合成脂肪酸。催化反应的乙酰 CoA 羧化酶是脂肪酸合成的关键酶,并且胰岛素能够通过蛋白磷酸酶的去磷酸化作用,使磷酸化的乙酰 CoA 羧化酶脱磷酸激活,高浓度胰岛素促进乙酰 CoA 向丙二酸单酰 CoA 转化^[14]。MUÑOZ 等^[15]通过动物实验发现,IR 后葡萄糖酵解通量增加,导致 LAC 释放增加,并指出间接途径(葡萄糖-乳酸-3-磷酸甘油)是脂肪沉积的重要途径。

4 结 论

NAFLD 患者血清 FFA、LAC 水平显著增加,与 IR 密切相关。临床工作者在综合治疗的同时关注血清 LAC、FFA 水平,纠正脂代谢紊乱,可减缓 NAFLD 患者的病情发展。

参考文献

- [1] 范建高,魏来,庄辉.非酒精性脂肪性肝病防治指南[J].中华肝病杂志,2018,26(3):195-203.
- [2] HENDRICKSON J E,ROUBINIAN N H,CHOWDHURY D,et al. Incidence of transfusion reactions:a multi-center study utilizing systematic active surveillance and expert adjudication[J]. Transfusion, 2016, 56(10): 2587-2596.
- [3] 秦恩,马秀英,吴琴琴.成都地区人群脂肪肝与代谢综合征及高尿酸血症的关系探讨[J].四川医学,2014,35(3):321-323.
- [4] BALLESTRI S,ZONA S,TARGHER G,et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost two-fold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2016, 31(5): 936-944.
- [5] ALLEN A M,THEMEAU T M,LARSON J J,et al. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death:a 20 year-community study [J]. Hepatology, 2018, 67(5): 1726-1736.
- [6] QVISTH V,HAGSTRÖM-TOFT E,MOBERG E,et al. Lactate release from adipose tissue and skeletal muscle in vivo;defective insulin regulation in insulin-resistant obese women[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007, 292(3):E709-E714.
- [7] WHITAKER-MENEZES D,MARTINEZ-OUTSCHOORN U E,LIN Z,et al. Evidence for a stromal epithelial 'lactate shuttle' in human tumors;MCT4 is a marker of oxidative stress in cancer-associated fibroblasts[J]. Cell Cycle, 2011, 10(11): 1772-1783.
- [8] 秦永军,孙杰生,王炳元,等.脂肪肝与非脂肪肝患者血常规的差异分析[J].临床肝胆病杂志,2010,26(2):163-166.
- [9] NAREIKA A,HE L,GAME B A,et al. Sodium lactate increase LPS2 stimulated MMP and cytokine expression in U937 histiocytes by enhancing AP21 and NF2B transcription activities[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2005, 289(4): E5342-E5246.
- [10] 张旭艳,丁胜,杨帆,等. T2DM 患者血清 sP-selectin、sE-selectin、A-FABP、FFA 与胰岛素的关系[J].解放军预防医学杂志,2019,37(4):11-14.
- [11] SANYAL A J,CAMPBELL-SARGENT C,MIRSHAHI F,et al. Nonalcoholic steatohepatitis:association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities[J]. Gastroenterology, 2001, 120(5): 1183-1192.
- [12] LAGATHU F,CLAIRE G,BASTARD D,et al. Chronic interleukin-6 treatment increased IL-6 secretion and induced insulin resistance in adipocyte;prevention by rosiglitazone[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 311(2): 372-375.
- [13] 李霖.大鼠非酒精性脂肪性肝病肝脏脂肪酸谱的研究[D].杭州:浙江大学,2007.
- [14] 查锡良,药立波.生物化学与分子生物学[M].北京:人民卫生出版社,2015:143-159.
- [15] MUÑOZ S,FRANCKHAUSER S,ELIAS I,et al. Chronically increased glucose uptake by adipose tissue leads to lactate production and improved insulin sensitivity rather than obesity in the mouse[J]. Diabetologia, 2010, 53(11): 2417-2430.
- [16] 薛珊,查琼芳,赵旭霁,等. CEA、CA125、CYFRA21-1、NSE 和 SCC 对非小细胞肺癌化疗效果及进展评估的价值[J].山东医药,2015,55(25):8-11.
- [17] LI X N,QIU D,PAN X,et al. Mutation of the epidermal growth factor receptor gene and its impact on the efficacy of gefitinib in advanced non-small cell lung cancer[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(4): 5397-5405.
- [18] LI B,SUN S Z,YANG M,et al. The correlation between EGFR mutation status and the risk of brain metastasis in patients with lung adenocarcinoma [J]. J Neurooncol, 2015, 124(1): 79-85.
- [19] LI G,GAO S,SHENG Z,et al. The efficacy of Single-Agent epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy in biologically selected patients with Non-Small-Cell lung cancer:a Meta-Analysis of 19 randomized controlled trials [J]. Chemotherapy, 2016, 61(4): 179-189.

(收稿日期:2020-03-01 修回日期:2020-06-15)

(收稿日期:2020-02-03 修回日期:2020-05-11)

(上接第 2493 页)

- [12] 刘志远,洪梅,杨玖.立体定向同期放、化疗与手术后传统化疗治疗非小细胞肺癌的疗效比较[J].医学临床研究,2018,35(8):1578-1580.
- [13] 翟春波,胡德宏,李伟,等.基因检测指导Ⅱ、ⅢA期非小细胞肺癌术后辅助化疗的临床研究[J].天津医药,2015,43(9):1030-1033.
- [14] 彭敏,翁一鸣,湛亮,等. EGFR-TKI 联合化疗对比单用 EGFR-TKI 治疗 EGFR 突变的晚期非小细胞肺癌疗效与安全性 Meta 分析[J].中国肿瘤,2018,27(11):874-880.
- [15] HUANG Q,LI J,SUN Y I,et al. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in the adjuvant treatment for operable non-small cell lung cancer by a Meta-Analysis[J]. Chest, 2016, 149(6): 1384-1392.
- [16] 薛珊,查琼芳,赵旭霁,等. CEA、CA125、CYFRA21-1、NSE 和 SCC 对非小细胞肺癌化疗效果及进展评估的价值[J].山东医药,2015,55(25):8-11.