

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.00037

## 单纯性肥胖患者血管形成素相关生长因子的表达及意义

石建霞, 邹大进\*

第二军医大学长海医院内分泌科, 上海 200433

**[摘要]** **目的** 探讨单纯性肥胖患者血管形成素相关生长因子(AGF)表达水平及其与体质指数(BMI)、腰围(WC)、腰臀比(WHR)、空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)等的关系。**方法** 采用ELISA法检测40例正常人和40例单纯性肥胖患者血浆AGF水平,并分析了AGF水平与BMI、WC、WHR、血脂、糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、FBG、FINS和HOMA-IR等的关系。**结果** 单纯性肥胖患者AGF水平高于对照组[(177.55±74.09) ng/ml vs (122.37±66.91) ng/ml,  $P<0.05$ ];线性相关分析表明,AGF水平与三酰甘油(TG)、FINS和HOMA-IR呈正相关( $r=0.325, P<0.05$ ;  $r=0.451, P<0.01$ ;  $r=0.483, P<0.01$ ),与HDL呈负相关( $r=-0.529, P<0.01$ )。以AGF为因变量,性别、年龄、WC、WHR、BMI、TG、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、HbA<sub>1c</sub>、FBG、FINS和HOMA-IR为自变量,进行多元线性逐步回归分析,结果表明HDL、BMI和FINS是影响AGF水平的相关因素。二项Logistic回归分析表明,控制性别、年龄、TC、TG、HDL、LDL后AGF水平与单纯性肥胖仍呈显著相关( $OR>1$ )。**结论** AGF水平的改变与肥胖患者的代谢紊乱有关,并可能参与了单纯性肥胖的发生和发展。

**[关键词]** 肥胖症;血管生成素相关生长因子;胰岛素抵抗

**[中图分类号]** R 589.25 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2011)01-0037-03

### Expression of angiotensin-related growth factor in obese patients and its significance

SHI Jian-xia, ZOU Da-jin\*

Department of Endocrinology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the expression of angiotensin-related growth factor (AGF) in obese patients and its relationship with body mass index(BMI), waist circumference(WC), waist-hip ratio(WHR), blood glucose(FBG), plasma insulin(FINS) levels, and HOMA-insulin resistance index(HOMA-IR). **Methods** Plasma AGF levels were assayed by ELISA in 40 patients with obesity and 40 normal controls. The relationship of AGF level with BMI, WC, WHR, HbA<sub>1c</sub>, blood lipids, FBG, FINS, and HOMA-IR was also analyzed. **Results** AGF levels in patients with obesity were significantly increased compared with that in the control group ([177.55±74.09] ng/ml vs [122.37±66.91] ng/ml,  $P<0.05$ ). We also found that AGF level was positively correlated with Triglyceride(TG), FINS and HOMA-IR( $r=0.325, P<0.05$ ;  $r=0.451, P<0.01$ ;  $r=0.483, P<0.01$ ); and was negatively correlated with high-density lipoprotein cholesterol(HDL,  $r=-0.529, P<0.01$ ). Multiple regression analysis showed that HDL, BMI and FINS were the factors influencing AGF levels. Binomial Logistic regression analysis indicated that AGF level was positively correlated with obesity after adjusting sex, age, total cholesterol(TC), TG, HDL and low-density lipoprotein cholesterol(LDL) ( $OR>1$ ). **Conclusion** The change of AGF level is associated with the metabolism disorder in obese patients, and it may also contribute to the pathogenesis of obesity.

**[Key words]** obesity; angiotensin-related growth factor; insulin resistance

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(1):37-39]

随着社会的发展,肥胖的发病率显著增加,并与胰岛素抵抗、2型糖尿病、脂代谢异常、高血压等密切相关。近年来研究发现,从脂肪细胞和肝细胞分泌的各种因子对肥胖患者代谢疾病和心血管疾病的发生有调节作用。在这些因子中,TNF- $\alpha$ 、IL-6是促进胰岛素抵抗、增加心血管疾病的风险因子<sup>[1-2]</sup>。相

反,脂联素和FGF-21能改善糖耐量,缓解胰岛素抵抗,是心血管疾病的保护因子<sup>[3]</sup>。

血管形成素相关生长因子(angiotensin-related growth factor, AGF)是肝脏分泌的蛋白,能抗胰岛素抵抗和肥胖;AGF敲除的小鼠能量消耗减少,表现为显著的肥胖和胰岛素抵抗,以及骨骼肌和肝脏

[收稿日期] 2010-10-28

[接受日期] 2010-12-14

[作者简介] 石建霞, 博士生. E-mail: sandytuteng@sina.com

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81873277, E-mail: zwj22@medmail.com.cn

脂肪积聚<sup>[4]</sup>。AGF 作为一个新的肝源性的代谢调节因子在动物中有广泛的研究,但在肥胖患者的表达、变化及意义还未见报道。本研究旨在通过探讨单纯性肥胖患者 AGF 水平变化及其与体质指数(BMI)、血糖、血浆胰岛素水平等的关系,为阐明 AGF 在肥胖发生中的作用提供一定的理论依据。

### 1 对象和方法

1.1 研究对象 符合 2000 年 WHO 的肥胖诊断标准: BMI>25 kg/m<sup>2</sup>。入选标准: 单纯性肥胖。排除标准: 排除下丘脑综合征、垂体前叶功能减退症、垂体瘤、甲状腺功能减退症、皮质醇增多症、更年期综合征、多囊卵巢综合征、胰岛素瘤,及遗传相关的肥胖综合征等各种继发性肥胖。单纯性肥胖患者 40 例(女 26 例、男 14 例),平均(30.62±10.83)岁,患者来源为我院肥胖患者。正常对照者 40 例(女 25 例,男 15 例),平均(32.32±7.91)岁,为正常体检者。

#### 1.2 实验方法

1.2.1 人体测量参数测定 测身高、体质量、腰围和臀围,计算体质指数(BMI)=体质量(kg)/身高(m<sup>2</sup>),腰臀比(WHR)=腰围(cm)/臀围(cm)。

1.2.2 标本收集 取患者及对照者空腹静脉血,测定血脂、血糖、胰岛素和 AGF 水平。所有试验者标

本的收集均经过本院医学伦理委员会的批准及取得患者的知情同意。

1.2.3 空腹血浆葡萄糖(FBG)和空腹血浆胰岛素(FINS)测定 FBG 采用葡萄糖氧化酶法测定(日立 7600 型自动生化分析仪,试剂购自 DiaSys 公司),FINS 采用放免法测定(DXI800 全自动化学发光免疫分析仪,试剂购自 Beckman Coulter 公司)。按稳态模式评估法计算胰岛素抵抗指数,即 HOMA-IR=FINS×FBG/22.5。

1.2.4 ELISA 法检测 AGF 水平 收集患者及对照者的血浆,-80℃冻存,集中检测,按照试剂盒(购自上海蓝基生物科技有限公司)说明书步骤进行。

1.3 统计学处理 数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较用独立样本 *t* 检验,指标间的关系判定采用直线相关分析及多元线性逐步回归分析。所有数据采用 SPSS 15.0 软件进行统计分析。检验水平( $\alpha$ )为 0.05。

### 2 结果

2.1 临床及生化特征比较 两组间年龄、性别、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)和 FBG 差异均无统计学意义。单纯性肥胖组 AGF、腰围(WC)、WHR、BMI、三酰甘油(TG)、糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、FINS、HOMA-IR 均高于对照组( $P<0.01$  或  $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 单纯性肥胖患者与对照组一般临床指标和 AGF 水平比较

Tab 1 Clinical data and AGF levels in obesity and control groups

(n=40,  $\bar{x} \pm s$ )

Group	Age(year)	AGF $\rho_B/(\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1})$	WC l/cm	WHR	BMI ( $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ )	TC $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	TG $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$
NC	32.32±7.91	122.37±66.91	83.40±4.03	0.88±0.03	22.67±1.20	4.36±0.84	1.48±0.51
Obesity	30.62±10.83	177.55±74.09*	109.15±11.37**	0.97±0.11**	36.45±4.27**	4.72±0.89	2.04±1.13**

  

Group	HDL $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	LDL $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	HbA <sub>1c</sub> (%)	FBG $c_B/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1})$	FINS $z_B/(\text{mU} \cdot \text{L}^{-1})$	HOMA-IR
NC	1.19±0.44	2.68±0.85	4.87±0.73	5.08±0.51	9.52±2.06	2.08±0.51
Obesity	1.05±0.16	2.88±0.63	6.20±1.23**	5.22±1.70	17.35±8.71**	4.29±3.03**

NC: Normal control group; AGF: Angiotensin-related growth factor; WC: Waist circumference; WHR: Waist-hip ratio. BMI: Body mass index; TC: Total cholesterol; TG: Triglyceride; HDL: High-density lipoprotein cholesterol; LDL: Low-density lipoprotein cholesterol; HbA<sub>1c</sub>: Glycosylated hemoglobin; FBG: Fasting blood glucose; FINS: Fasting plasma insulin; HOMA-IR: HOMA-insulin resistance. \*  $P<0.05$ , \*\*  $P<0.01$  vs normal control group

2.2 相关性分析 线性相关分析表明,AGF 水平与 TG、FINS 和 HOMA-IR 呈正相关( $r=0.325, P<0.05$ ;  $r=0.451, P<0.01$ ;  $r=0.483, P<0.01$ ),与 HDL 呈负相关( $r=-0.529, P<0.01$ )。以 AGF 为因变量,性别、年龄、WC、WHR、BMI、TG、TC、HDL、LDL、HbA<sub>1c</sub>、FBG、FINS 和 HOMA-IR 为自变量,进行多元线性逐步回归分析,结

果表明 HDL、BMI 和 FINS 是影响 AGF 水平的相关因素,回归方程为: $Y=640.117-250.623X_{\text{HDL}}-6.771X_{\text{BMI}}+2.821X_{\text{FINS}}$ 。

二项 Logistic 回归分析表明,控制性别、年龄、TC、TG、HDL、LDL 后,AGF 水平与单纯性肥胖仍相关,优势比(OR)>1(表 2)。

表 2 二项 Logistic 回归分析 AGF 与单纯性肥胖的关系

Tab 2 Binomial Logistic regression analysis of relationship between AGF and obesity

Corrected model	OR	95%CI	P
AGF	1.011	1.004-1.019	0.002
AGF, sex	1.011	1.004-1.019	0.002
AGF, sex, age	1.011	1.004-1.019	0.002
AGF, sex, age, TC	1.012	1.004-1.020	0.002
AGF, sex, age, TC, TG	1.012	1.004-1.020	0.004
AGF, sex, age, TC, TG, HDL	1.012	1.004-1.020	0.004
AGF, sex, age, TC, TG, HDL, LDL	1.012	1.004-1.021	0.004

OR: Odd ratio; AGF: Angiopoietin-related growth factor; TC: Total cholesterol; TG: Triglyceride; HDL: High-density lipoprotein cholesterol; LDL: Low-density lipoprotein cholesterol

### 3 讨论

AGF 也称作血管生成素样蛋白 6 (angiopoietin-like proteins, ANGPTL6), 是肝脏分泌的蛋白, 在人类基因定位于染色体 19p13.2, 2003 年首次被发现, 起初认为是血管生成因子, 在上皮的增殖和创伤愈合中有重要作用<sup>[5]</sup>。近年研究发现 AGF 在肥胖、胰岛素抵抗、能量消耗和代谢综合征中也有重要作用<sup>[6-8]</sup>。AGF 敲除的小鼠表现为肥胖、脂代谢异常、高胰岛素血症、糖耐量降低; 相反, 转基因过表达 AGF 的小鼠表现为体质量减轻、胰岛素敏感性增加, 能抵抗高脂饮食诱导的肥胖, 并且肝脏、骨骼肌脂质及 TG 的沉积减少, 血浆血脂分布改变<sup>[4]</sup>。

目前的研究多为动物实验和细胞水平的研究, AGF 在人类肥胖患者中的作用未见报道。在本研究中, 我们测定了单纯性肥胖患者 AGF 水平, 并与正常对照进行了比较。结果表明单纯性肥胖患者 AGF 水平高于正常对照 ( $P < 0.05$ )。进一步作相关性分析发现, 与 TG、FINS 和 HOMA-IR 呈正相关 ( $r = 0.325, P < 0.05$ ;  $r = 0.451, P < 0.01$ ;  $r = 0.483, P < 0.01$ ), 与 HDL 呈负相关 ( $r = -0.529, P < 0.01$ )。以 AGF 为因变量, 性别、年龄、WC、WHR、BMI、TG、TC、HDL、LDL、HbA<sub>1c</sub>、FBG、FINS 和 HOMA-IR 为自变量, 进行多元线性逐步回归分析, 结果表明 HDL、BMI 和 FINS 是影响 AGF 的相关因素。二项 Logistic 回归分析表明, 控制性别、年龄、TC、TG、HDL、LDL 后 AGF 水平与单纯性肥胖仍相关 ( $OR > 1$ )。这也进一步提示 AGF 与肥胖及其糖脂代谢紊乱、胰岛素抵抗有重要的关系。我们的研究与国外的研究结果相似。Ebert 等<sup>[9]</sup>研究发现 2 型糖尿病患者 AGF 水平高于正常组, 并与空腹血糖呈正相关性。Namkung 等<sup>[10]</sup>研究报道在代谢综合征患者, AGF 水平明显高于对照组, WC 越大、HDL 越低, AGF 水平越高。

尽管已在动物实验中证明 AGF 是抗肥胖和胰

岛素抵抗的肝源性因子, 但我们研究发现在肥胖患者 AGF 水平反而增高, 其可能的原因是: 靶组织对 AGF 的敏感性下降, 需要代偿性分泌更多的此类因子; 动物和人类的作用机制的偏差; AGF 受体及受体后的缺陷。所以, AGF 靶组织的敏感性、受体缺陷、受体后信号转导等相关问题还需进一步研究。

### [参考文献]

- [1] Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance[J]. Diabetologia, 2003, 46: 1594-1603.
- [2] Hotamisligil G S, Shargill N S, Spiegelman B M. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance[J]. Science, 1993, 259: 87-91.
- [3] Kharitonov A, Shiyanova T L, Koester A, Ford A M, Micanovic R, Galbreath E J, et al. FGF-21 as a novel metabolic regulator[J]. J Clin Invest, 2005, 115: 1627-1635.
- [4] Oike Y, Akao M, Yasunaga K, Yamauchi T, Morisada T, Ito Y, et al. Angiopoietin-related growth factor antagonizes obesity and insulin resistance[J]. Nat Med, 2005, 11: 400-408.
- [5] Oike Y, Yasunaga K, Ito Y, Matsumoto S, Maekawa H, Morisada T, et al. Angiopoietin-related growth factor (AGF) promotes epidermal proliferation, remodeling, and regeneration [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100: 9494-9499.
- [6] Kersten S. Regulation of lipid metabolism *via* angiopoietin-like proteins[J]. Biochem Soc Trans, 2005, 33: 1059-1062.
- [7] Oike Y, Akao M, Kubota Y, Suda T. Angiopoietin-like proteins: potential new targets for metabolic syndrome therapy [J]. Trends Mol Med, 2005, 11: 473-479.
- [8] George J. Angiopoietin-like proteins: another player in the metabolic field[J]. J Hepatol, 2006, 44: 832-834.
- [9] Ebert T, Bachmann A, Lössner U, Kratzsch J, Blüher M, Stumvoll M, et al. Serum levels of angiopoietin-related growth factor in diabetes mellitus and chronic hemodialysis[J]. Metabolism, 2009, 58: 547-551.
- [10] Namkung J, Koh S B, Kong I D, Choi J W, Yeh B I. Serum levels of angiopoietin-related growth factor are increased in metabolic syndrome[J]. Metabolism, 2010[Epub ahead of print].

[本文编辑] 尹 茶