

## 非酒精脂肪肝病患者 ApoB/ApoA1 比值与胰岛素抵抗的相关性研究

沈丽新<sup>1)</sup>, 侯君<sup>1)</sup>, 吴强鹏<sup>1)</sup>, 王红蓉<sup>2)</sup>, 夏媛<sup>2)</sup>, 朱丽蓉<sup>2)</sup>, 段艳萍<sup>3)</sup>

(1) 攀枝花学院附属医院, 四川攀枝花 6170002; 2) 昆明医科大学; 3) 昆明医科大学形态学实验室, 云南昆明 650500)

**[摘要]** **目的** 探讨非酒精性脂肪肝病 (NAFLD) 患者载脂蛋白 B (ApoB) / 载脂蛋白 A1 (ApoA1) 比值与胰岛素抵抗 (IR) 的相关性. **方法** 纳入 224 例 NAFLD 患者和 166 例正常对照, 测量身高、体重、血压, 测定空腹血清葡萄糖 (FPG)、胰岛素 (Fins)、血脂和糖化血红蛋白 (HbA1c) 等, 计算 IR 指数 (HOMA-IR). **结果** 与正常对照比较, NAFLD 患者 ApoB/ApoA1 比值 ( $0.76 \pm 0.28$ ) vs ( $0.61 \pm 0.26$ ) 和 HOMA-IR ( $2.43 \pm 1.68$ ) vs ( $1.86 \pm 1.61$ ) 明显升高. Spearman 相关分析显示, NAFLD 患者 HOMA-IR 与年龄、体质指数 (BMI)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-c)、ApoB/ApoA1 比值 ( $r=0.34$ ,  $P<0.05$ ) 和 HbA1c 呈正相关, 与高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-c) 呈负相关. 多元线性回归分析进一步校正年龄和 BMI 后, ApoB/ApoA1 比值是 NAFLD 患者 HOMA-IR 的独立影响因素 ( $R^2=0.28$ ,  $P<0.05$ ). **结论** NAFLD 患者 ApoB/ApoA1 比值与 IR 的关系密切, 提示 ApoB/ApoA1 比值可能参与了 NAFLD 患者 IR 的发生.

**[关键词]** 非酒精性脂肪肝; 载脂蛋白 B/载脂蛋白 A1 比值; 胰岛素抵抗

**[中图分类号]** R575.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2013) 09-0069-04

## Association of ApoB/ApoA-1 Ratio with Insulin Resistance in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease

SHEN Li-xin<sup>1)</sup>, HOU Jun<sup>1)</sup>, WU Qiang-peng<sup>1)</sup>, WANG Hong-rong<sup>2)</sup>, XIA yuan<sup>2)</sup>, ZHU Li-rong<sup>2)</sup>, DUAN Yan-ping<sup>3)</sup>

(1) Panzhihua Institute Affiliated Hospital, Panzhihua Sichuan 617000; 2) Basic Medical College; 3) Morphological Laboratory of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China)

**[Abstract]** **Objective** This study aims to investigate the association of apoB/apoA-1 ratio with insulin resistance (IR) in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** A total of 224 patients with NAFLD and 166 healthy subjects were enrolled as NAFLD group and control group. Weight, height and blood pressure were recorded. Serum levels of fasting blood glucose (FPG), insulin (Fins), lipids, glycated hemoglobin (HbA1c) were measured. Homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) indices were calculated. **Results** Compared with control group, NAFLD group had higher apoB/apoA-1 ratio ( $0.76 \pm 0.28$  vs  $0.61 \pm 0.26$ ) and HOMA-IR ( $2.43 \pm 1.68$  vs  $1.86 \pm 1.61$ ). Spearman correlation analysis showed that in NAFLD group, HOMA-IR positively correlated with age, body mass index (BMI), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c), apoB/apoA-1 ratio ( $r=0.34$ ,  $P<0.05$ ) and HbA1c, and negatively correlated with high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c). Multiple linear regression analysis revealed that apoB/apoA-1 ratio was still associated with HOMA-IR in NAFLD group after adjustment for age and BMI. **Conclusion** The apoB/apoA-1 ratio is closely associated with IR in patients with NAFLD. ApoB/apoA-1 ratio

**[基金项目]** 地方高校国家级大学生创新创业训练计划资助项目 (201210678002); 昆明医科大学大学生创新性实验计划资助项目 (CX201270)

**[作者简介]** 沈丽新 (1973~), 女, 云南保山市人, 医学学士, 副主任医师, 主要从事内分泌临床工作.

**[通讯作者]** 段艳萍. E-mail:annekm1024@163.com

may play a role in the development of IR in NAFLD.

[Key words] Non-alcoholic fatty liver disease; ApoB/apoA-1 ratio; Insulin resistance

胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 被认为是非酒精性脂肪肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)、糖尿病、高血压、冠心病等多种代谢性疾病共同的病理生理基础, 严重影响人类的健康<sup>[1]</sup>. 其产生机制目前尚不完善清楚, 可能与脂代谢紊乱、脂肪因子分泌异常、慢性炎症等因素有关. 血浆载脂蛋白 A1 (ApoA1)、载脂蛋白 B (ApoB) 代表血清脂蛋白的颗粒数, 分别具有抗动脉硬化和致动脉硬化的作用. 近年来在非糖尿病人群、糖尿病患者和肥胖患者中发现 ApoB/ApoA1 比值与 IR 关系十分密切<sup>[2-4]</sup>. NAFLD 患者常伴有明显的脂代谢紊乱, 目前该人群中有关 ApoB/ApoA1 比值与 IR 的关系的研究报道较少, 本研究将对此进行探讨.

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

纳入 2011 年 7 月至 2012 年 8 月到攀枝花学院附属医院体检中心进行健康体检的 224 例 NAFLD 患者, 其中男性 158 例, 女性 66 例, 年龄 25~72 岁, 平均 (47.24 ± 14.28) 岁. 并随机选取 166 例非 NAFLD 患者作为正常对照, 其中男性 120 例, 女性 46 例, 年龄 26~69 岁, 平均 (46.89 ± 12.57) 岁. 所有 NAFLD 患者均符合 2010 年中华肝脏病学会和酒精性肝病学组制定的 NAFLD 的诊断标准<sup>[5]</sup>. NAFLD 患者和正常对照要求排除: (1) 合并慢性肝病、药物性肝损伤或糖尿病; (2) 3 个月内平均每日饮酒量超过 20 g (酒精折合量); (3) 半年内服用影响糖脂代谢药物.

### 1.2 资料收集及生化指标测定

所有研究对象测量身高、体重和血压, 并计算体质指数:

$$\text{BMI} = \frac{\text{体重}}{\text{身高}^2}$$

采集空腹静脉血, 采用氧化酶法测空腹血清葡萄糖 (fasting plasma glucose, FPG), 化学发光法测定空腹血清胰岛素 (Fins), 计算 IR 指数 (HOMA-IR = FPG × Fins / 22.5). 应用酶学法测定血清总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-c) 及低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-c); 免疫透射比浊法测定 ApoA1 和 ApoB, 高效液相色谱法测定糖化血红蛋白 (HbA1c).

### 1.3 统计学方法

使用 SPSS 统计软件进行分析. 计量资料以均数 ± 标准差表示, 计数资料以率或构成比表示. 偏态变量 (TG、HDL-c、Fins、HOMA-IR) 行自然对数转换成正态分布后再进行分析. 两组间均数比较采用两独立样本的 *t* 检验, 两样本率的比较用  $\chi^2$  检验. Spearman 相关及逐步多元线性回归用于分析各指标与 HOMA-IR 的相关性.  $P < 0.05$  为差异有统计学意义.

## 2 结果

### 2.1 研究人群一般情况

与对照组比较, NAFLD 组 BMI、SBP、FIN、TC、TG、LDL-c、ApoB/ApoA1 比值 (0.76 ± 0.28) vs (0.61 ± 0.26)、HbA1c 和 HOMA-IR (2.43 ± 1.68) vs (1.86 ± 1.61) 明显增高 ( $P < 0.05$ ), 2 组间年龄、性别、FPG、DBP 和 HDL-c 无统计学差异 ( $P > 0.05$ ), 见表 1.

### 2.2 相关性分析

Spearman 相关分析提示, NAFLD 患者 HOMA-IR 与年龄、BMI、TG、LDL-c、ApoB/ApoA1 比值 (图 1) 和 HbA1c 呈正相关 ( $r = 0.24$ ,  $r = 0.33$ ,  $r = 0.36$ ,  $r = 0.30$ ,  $r = 0.34$ ,  $r = 0.48$ ,  $P < 0.05$ ), 与 HDL-c 呈负相关 ( $r = 0.22$ ,  $P < 0.05$ ), 与 SBP、DBP 和 TC 的相关性无统计学意义 ( $P > 0.05$ ).

### 2.3 多元线性回归分析

NAFLD 组中, 以 HOMA-IR 为应变量, 以上述相关变量中年龄、BMI、TG、LDL-c、HDL-c、ApoB/ApoA1 比值和 HbA1c 为自变量进行逐步多元线性回归分析. 结果显示, 年龄、BMI、ApoB/ApoA1 和 HbA1c 是 HOMA-IR 的独立影响因素 ( $R^2 = 0.28$ ,  $P < 0.05$ ), 见表 2.

## 3 讨论

随着人们生活水平的提高和生活方式的改变, NAFLD 已成为十分常见的慢性代谢性疾病之一, 其发生高血压、糖尿病、冠心病等并发症的风险明显增加, 严重危害人类的健康. 近年来较多研究证据表明 NAFLD 患者 IR 患病率较高, 并认为 IR 为本病重要的病理生理基础. 本研究中 NAFLD 患者

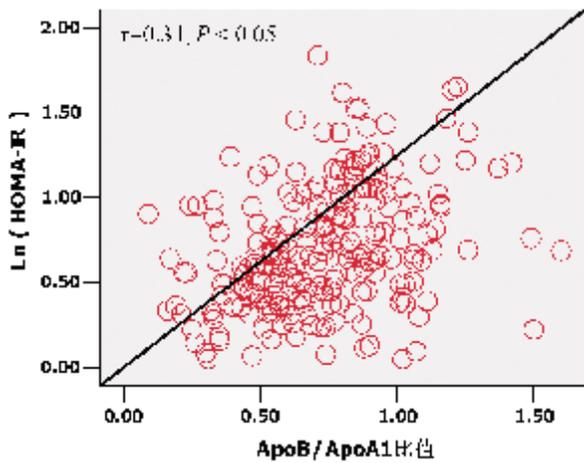


图1 NAFLD组 ApoB/ApoA1 比值与 HOMA-IR 的相关性  
Fig. 1 The correlation of ApoB/ApoA1 ratio and HOMA-IR in NAFLD group

表1 NAFLD组与对照组一般情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Tab. 1 The comparison of general conditions of NAFLD group with control group ( $\bar{x} \pm s$ )

变量	对照组 (n = 166)	NAFLD组 (n = 224)
年龄 (岁)	46.89 ± 12.57	47.24 ± 14.28
性别 (男 / 女)	120/46	158/66
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.14 ± 2.09	24.45 ± 2.55*
SBP(mmHg)	125.62 ± 10.71	131.95 ± 12.84*
DBP(mmHg)	79.53 ± 8.80	80.11 ± 9.28
FBP (mmol/L)	5.27 ± 0.71	5.31 ± 0.96
Fins (mU/L)	7.66 ± 3.30	17.21 ± 3.86*
TC (mmol/L)	3.89 ± 0.98	4.45 ± 1.16*
TG (mmol/L)	1.64 ± 1.04	2.78 ± 1.82*
HDL-c (mmol/L)	1.10 ± 0.33	1.08 ± 0.26
LDL-c (mmol/L)	2.48 ± 0.64	2.86 ± 0.72*
ApoB/ApoA1 比值	0.61 ± 0.26	0.76 ± 0.28*
HbA1c (%)	5.62 ± 0.38	5.94 ± 0.46*
HOMA-IR	1.86 ± 1.61	2.43 ± 1.68*

与对照组比较, \*P < 0.05.

表2 NAFLD组 HOMA-IR 的逐步线性回归分析  
Tab. 2 The stepwise linear regression of HOMA-IR in NAFLD group

变量	标准回归系数 (B)	P
年龄 (岁)	0.02	0.02*
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	0.11	<0.01*
TG(mmol/L)	0.14	0.25
LDL-c(mmol/L)	0.18	0.08
HDL-c(mmol/L)	-0.13	0.12
ApoB/ApoA1 比值	0.46	<0.01*
HbA1c (%)	0.22	0.04*

\*P < 0.05.

HOMA-IR 较正常对照显著升高, 说明存在明显的 IR. 目前 NAFLD 患者 IR 的发生机制尚不清楚, 可能与脂质代谢紊乱、慢性炎症、脂肪因子等因素有关.

载脂蛋白是脂蛋白颗粒重要的结构和功能蛋白, 具有脂质转运的功能. 血浆 ApoA1 反映 HDL-c 的颗粒数, 将胆固醇向肝脏内转运, 对动脉硬化起保护作用; 而血浆 ApoB 反映极低密度脂蛋白胆固醇、中间密度脂蛋白胆固醇、LDL-c 以及小而密低密度脂蛋白胆固醇的颗粒总数, 将胆固醇向肝脏外转运, 具有致动脉硬化的作用<sup>[6,7]</sup>. 近年来的临床研究发现 ApoB/ApoA1 比值与 IR 的关系十分密切. 美国 NHANES III 数据分析表明 ApoB/ApoA1 比值上四分位数人群发生 IR 的风险显著增高 (OR=1.9)<sup>[8]</sup>. Sierra-Johnson 等<sup>[2]</sup>对 2 955 名美国非糖尿病成年人进行研究发现, ApoB/ApoA1 比值与 IR 密切相关; 在排除吸烟、高血压、TC、LDL-c、炎症等因素的影响后, ApoB/ApoA1 比值仍能预测 IR 的发生. Xin Ying 等<sup>[4]</sup>对肥胖患者进行研究, 发现中心性肥胖女性 ApoB/ApoA1 比值与 HOMA2-IR 相关, 且其相关程度强于 LDL-c. 此外, 在 2 型糖尿病及糖耐量受损人群中, ApoB/ApoA1 比值越高, IR 程度越重, 且 ApoB/ApoA1 比值对 IR 的影响高于其他脂代谢指标 (如 LDL-c)<sup>[3]</sup>. 这与笔者在 NAFLD 患者中的研究结果一致.

本研究发现, 与正常对照比较, NAFLD 患者 ApoB/ApoA1 比值明显升高. Spearman 相关分析显示, NAFLD 患者 ApoB/ApoA1 比值与 HOMA-IR 成正相关. 多元线性回归分析进一步校正年龄、BMI、血脂和血糖的影响后, ApoB/ApoA1 比值仍然是 NAFLD 患者 HOMA-IR 的独立影响因素 (B = 0.28, P < 0.05). 这说明 NAFLD 患者 ApoB/ApoA1 比值与 IR 关系密切.

LDL-c 与 IR 的相关性已被较多研究所证实. 本研究中, HOMA-IR 与 LDL-c 的相关系数低于 ApoB/ApoA1 比值 (0.30 vs 0.34), 且 LDL-c 未能进入回归模型 (B = 0.18, P = 0.08). 这说明 NAFLD 患者 IR 与 ApoB/ApoA1 比值关系较 LDL-c 更为密切.

ApoB/ApoA1 比值与 IR 之间关系的产生机制尚不清楚, 可能与慢性炎症的介导作用有关. ApoB 可促进脂蛋白进入血管壁, 诱导炎症的发生<sup>[9,10]</sup>. Faraj 等发现超重或肥胖的绝经后非糖尿病妇女, 炎症因子水平和 IR 程度随血浆 ApoB 水平升高而升高<sup>[11]</sup>. 而 ApoA1 可阻止 T 细胞与巨噬细胞的相互

作用而抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等产生, 具有抗炎作用<sup>[12,13]</sup>. 上述研究提示 ApoB/ApoA1 比值可反映机体的炎症状态, 可能间接参与了 IR 的发生.

本研究也存在一些不足之处. 第一, 本研究为横断面研究, 因而不能得出 NAFLD 患者血清 ApoB/ApoA1 比值与 IR 因果关系的结论. 第二, 因纳入人数较少, 上述研究结果可能存在一定偏差, 需在大样本人群中进一步证实.

总之, 本研究发现 NAFLD 患者 ApoB/ApoA1 比值与 IR 关系密切, 提示 ApoB/ApoA1 比值可能参与了 NAFLD 患者 IR 的发生. 针对 ApoB、ApoA1 的治疗能否在一定程度上减轻 NAFLD 患者 IR 的程度, 尚需进一步研究证实.

### [参考文献]

- [1] PYORALA M, MIETTINEN H, HALONEN P, et al. Insulin resistance syndrome predicts the risk of coronary heart disease and stroke in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the helsinki policemen study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20 (2): 538 - 544.
- [2] SIERRA-JOHNSON J, ROMERO-CORRAL A, SOMERS V K, et al. ApoB/apoA-1 ratio: an independent predictor of insulin resistance in US non-diabetic subjects [J]. *European Heart Journal*, 2007, 28 (21): 2 637 - 2 643.
- [3] 鲁炳怀, 朱凤霞, 杨 静, 等. 2型糖尿病与糖耐量受损人群 LP ( $\alpha$ )、ApoB/ApoA1 与胰岛素抵抗相关性分析 [J]. *北京医学*, 2008, 8 (1): 544-547.
- [4] YING X, QIAN Y, JIANG Y. Association of the apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio and low-density lipoprotein cholesterol with insulin resistance in a Chinese population with abdominal obesity [J]. *Acta Diabetol*, 2003, 10 (2): 63 - 71.
- [5] WALLDIUS G, JUNGNER I, HOLME I, et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-1, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction ( AMORIS study ): a prospective study [J]. *Lancet*, 2001, 358 ( 9 298 ): 2 026 - 2 033.
- [6] ANDRIKOULA M, MCDOWELL I F. The contribution of ApoB and ApoA1 measurements to cardiovascular risk assessment [J]. *Obesity and Metabolism*, 2008, 10 (4): 271 - 278.
- [7] DAHLEN E M, LANNE T, ENGVALL J, et al. Carotid intima-media thickness and apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio in middle-aged patients with Type 2 diabetes [J]. *Diabetic Medicine*, 2009, 26 (4): 384 - 390.
- [8] SIERRA-JOHNSON J, SOMERS V K, KUNIYOSHI F H, et al. Comparison of apolipoprotein-B/apolipoprotein-AI in subjects with versus without the metabolic syndrome [J]. *The American Journal Of Cardiology*, 2006, 98 ( 10 ): 1 369 - 1 373.
- [9] FAN J, WATANABE T. Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2003, 10 (2): 63 - 71.
- [10] KOFLER S, NICKEL T, WEIS M. Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation [J]. *Clin Sci*, 2005, 108 (3): 205 - 213.
- [11] FARAJ M, MESSIER L, BASTARD J P, et al. Apolipoprotein B: a predictor of inflammatory status in postmenopausal overweight and obese women [J]. *Diabetologi*, 2006, 49 (7): 1 637 - 1 646.
- [12] HYKA N, DAYER J M, MODOUX C, et al. Apolipoprotein A-I inhibits the production of interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  by blocking contact-mediated activation of monocytes by T lymphocytes [J]. *Blood*, 2001, 97 (8): 2 381 - 2 389.
- [13] CHENAUD C, MERLANI P G, ROUX-LOMBARD P, et al. Low apolipoprotein A-I level at intensive care unit admission and systemic inflammatory response syndrome exacerbation [J]. *Critical Care Medicine*, 2004, 32 (3): 632 - 637.

(2013-06-21 收稿)