论著

文章编号:1000-5404(2014)15-1614-05

肥胖及2型糖尿病患者血浆CTRP3水平与胰岛素抵抗相关因素的研究

邓 敏,陈 晨,瞿 华,王 行,魏慧丽,邓华聪 (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院内分泌科)

[摘要] **目的** 测定正常人群、肥胖及2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者血浆中补体C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白3(C1q/TNF-related protein 3,CTRP3)水平,探讨CTRP3与胰岛素抵抗相关因素的关系。**方法** 按是否新诊断为T2DM,分为正常糖耐量组(NGT)88例和T2DM组86例,以BMI≥25 kg/m^{2}为分割点,将两组组内分正常体质量(NW)亚组和肥胖(OB)亚组。分析CTRP3与空腹血糖(FPG)、2 h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS)、血脂、白介素-6(IL-6)以及体质量指数(BMI)和腰臀比(WHR)、血压等指标的关系。稳态模型评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),HOMA-IR = FINS × FPG/22.5。ELISA法检测CTRP3及IL-6水平。**结果** ①T2DM组血浆CTRP3水平显著低于NGT组[(369.59 ± 117.56) *vs* (445.42 ± 124.03) ng/mL,P < 0.01],OB组CTRP3水平显著低于NW组[(352.87 ± 106.38) *vs* (464.29 ± 120.71) ng/mL,P < 0.01]。②单因素相关分析显示血浆CTRP3水平与性别、年龄、血压和TC、LDL-c无相关(P > 0.05),而与BMI、腰围(WC)、WHR、FPG、2hPG、HbA1c、TG 、FINS、HOMA-IR及IL-6负相关(P < 0.01),与HDL-c正相关(P < 0.05)。③以CTRP3为因变量行多元逐步回归分析,CTRP3水平与HbA1c、TG、HOMA-IR独立相关(P < 0.05)。**结论** 新诊断的T2DM和肥胖患者血浆CTRP3水平较正常人明显降低;CTRP3与肥胖、糖脂代谢紊乱、炎症及胰岛素抵抗密切相关;HbA1c、TG、HOMA-IR为血浆CTRP3的独立影响因素,推测CTRP3可能参与了肥胖及T2DM的病理生理过程。

[关键词] 补体C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白-3;肥胖;2型糖尿病;胰岛素抵抗

[中图法分类号] R341; R446.112; R587.1 [文献标志码] A

Relationship of plasma C1q/TNF-related protein 3 with insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity

Deng Min, Chen Chen, Qu Hua, Wang Xing, Wei Huili, Deng Huacong (Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[**Abstract**] **Objective** To detect the plasma level of C1q/TNF-related protein (CTRP)3 in the healthy, obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM) subjects, and investigate the association of plasma CTRP3 level with insulin resistance index and related factors. **Methods** Eighty-eight individuals with normal glucose tolerance (NGT) and eighty-six patients with newly diagnosed T2DM were enrolled in this study. Then they were divided into obese (OB) subgroup and normal weight subgroup (NW) according to their body mass index (BMI) ≥25 kg/m^2 or not. The relationship of plasma CTRP3 level with fasting plasma glucose (FPG), 2h plasma glucose (2hPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting insulin (FINS), lipids and interleukin-6 (IL-6), BMI, waist-to-hip ratio (WHR) and blood pressure were evaluated. Homeostasis model assessment (HOMA) was used to calculate the insulin resistance index (HOMA-IR = FINS × FPG/22.5). Levels of CTRP3 and IL-6 were detected by ELISA. **Results** The plasma level of CTRP3 was significantly lower in T2DM group than NGT group (369.59 ± 117.56 *vs* 445.42 ± 124.03 ng/mL, P < 0.01), and the level was also obviously lower in OB subjects than in NW subjects (352.87 ± 106.38 *vs* 464.29 ± 120.71 ng/mL, P < 0.01). Single factor correlation analysis showed that the plasma level of CTRP3 had no correlation with gender, age, blood pressure, TC and LDL-c (P > 0.05), but had negative correlation with BMI, WC, WHR, FPG, 2hPG, HbA1c, TG, FINS, HOMA-IR and IL-6 (P < 0.01), and positive correlation with HDL-c (P < 0.05). Multiple linear regression showed that HbA1c, TG and HOMA-IR were independently associated

[基金项目] 国家自然科学基金(81270911)

[通信作者] 邓华聪,E-mail:deng_huacong@aliyun.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140702.1414.004.html (2014-07-02)

with plasma CTRP3 level ($P<0.05$). **Conclusion** The plasma level of CTRP3 is significantly lower in both the obese and T2DM patients than normal subjects. CTRP3 is closely associated with obesity, glycolipid disorder, inflammation and insulin resistance. HbA1c, TG and HOMA-IR are independent factors of plasma CTRP3. CTRP3 may contribute to the pathophysiology of obesity and T2DM.

[**Key words**] C1q/TNF-related protein-3; obesity; type 2 diabetes mellitus; insulin resistance

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81270911). Corresponding author: Deng Huacong, E-mail: deng_huacong@aliyun.com

研究认为,脂肪组织不仅是能量的储存库,而且是一个新的内分泌器官,能分泌多种抗炎及促炎脂肪因子,如脂联素、网膜素以及内脂素、白介素-6(IL-6)等[1],广泛参与机体代谢、免疫、炎症过程。肥胖、2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)、心血管等疾病与脂肪组织的慢性低度炎症状态相关,脂肪组织作为内分泌器官在这种"炎症"状态中发挥的作用也引起了高度关注。补体C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白3(C1q/TNF-related protein 3, CTRP3)是近年发现的新型脂肪因子,与脂联素高度同源[2]。多项基础研究表明CTRP3能激活Akt等信号通路,调节糖脂代谢紊乱、抑制炎性反应、增强胰岛素敏感性等作用[3-5]。目前国内外有关CTRP3在人体血浆水平的报道较少。本研究测定CTRP3在T2DM、肥胖及正常人群血浆中的含量,分析CTRP3与糖脂代谢、炎性因子及胰岛素抵抗的关系,以期进一步阐明CTRP3的病理生理学意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

根据1999年WHO糖尿病诊断标准,选取我院就诊的新诊断T2DM患者86例(T2DM组),包括女性47例,男性39例,年龄18~70岁。同时期选取年龄、性别匹配的正常糖耐量者88例作为对照组(NGT组),包括女性44例,男性44例。根据2000年亚洲人群成年人肥胖诊断标准,即BMI≥25 kg/m^2,将两组组内分为正常体质量(NW)和超质量(OB)两亚组。新诊断的T2DM患者均未接受任何治疗,均接受75 g口服葡萄糖耐量试验(OGTT)、体脂参数与血脂、肝、肾功检测。排除标准:年龄<18岁或>70岁,高血压患者,合并心、肝、肾功能不全者,各种急、慢性感染性疾病者,妊娠及哺乳期妇女。本研究征得医院伦理委员会批准,受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 人体学指标测量 固定专人采用同一测量工具测量身高、体质量、腰围、臀围及血压,并计算体质量指数(BMI=体质量/身高^2)及腰臀比值(WHR=腰围/臀围)。

1.2.2 生化指标检测 所有受试者清晨空腹(禁食12 h、禁饮8 h)抽取静脉血,测定血脂(酶法)、糖化血红蛋白(HbA1c,高压液相法)、空腹血糖(FPG,氧化酶法)、空腹胰岛素(FINS,化学发光法)。稳态模型评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR=FINS×FPG/22.5)。测定CTRP3(ELISA法,中国优尔生公司),IL-6(ELISA法,Bioswamp)。采集口服75 g葡萄糖2 h后静脉血,测定2 h血糖(2hPG,氧化酶法)。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件,连续计量资料用$\bar{x}\pm s$表示。正态分布的两组间比较,采用两独立样本t检验;非正态分布的数据,将其转化为正态后再分析,不能转换成正态的进行非参检验。多组间比较采用方差分析,CTRP3与其他指标的相关性采用单因素相关分析以及偏相关分析。CTRP3的多因素分析采用多元逐步回归分析法。

2 结果

2.1 NGT组和T2DM组比较

T2DM组FPG、2hPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、甘油三酯(TG)以及IL-6显著高于NGT组($P<0.05$)。而两组间年龄、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、BMI、腰围(WC)、WHR以及总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 NGT和T2DM组组内各亚组间比较

两组组内OB亚组BMI、WC、WHR均高于NW亚组($P<0.01$),而OB两亚组及NW两亚组间的BMI、WC、WHR差异均无统计学意义($P>0.05$)。T2DM两亚组的FPG、2hPG和HbA1c均明显高于NGT两亚组($P<0.01$)。4亚组间TC差异无统计学意义($P>0.05$)。T2DM-OB亚组的TG、LDL-c高于T2DM-NW亚组和NGT两亚组($P<0.01$)。NGT-NW亚组HDL-c高于余3亚组($P<0.05$)。T2DM-OB和NGT-OB亚组FINS、HOMA-IR均高于对应NW亚组,且T2DM-OB亚组最高($P<0.01$)。IL-6浓度T2DM-OB亚组最高,T2DM-NW亚组高于NGT两亚组,NGT-OB亚组与NGT-NW亚组差异无统计学意义。见表1、2。

2.3 血浆CTRP3的比较

2.3.1 性别间比较 血浆CTRP3两性比较差异无统计学意义[(397.27±123.12) ng/mL *vs* (417.23±129.09) ng/mL, $P=0.301$],同时CTRP3在NGT及T2DM组内比较,差异也无统计学意义($P>0.05$)。

2.3.2 不同糖调节及BMI组间比较 T2DM组CTRP3明显低于NGT组[(369.59±117.56) ng/mL *vs* (445.42±124.03) ng/mL, $P<0.01$]。OB组CTRP3水平显著低于NW组[(352.87±106.38) ng/mL *vs* (464.29±120.71) ng/mL, $P<0.01$]。4亚组血浆CTRP3水平依次为NGT-NW组(494.77±106.14) ng/mL、T2DM-NW组(430.83±127.98) ng/mL、NGT-OB组(393.77±121.34) ng/mL、T2DM-OB组(313.78±71.60) ng/mL。T2DM-OB组CTRP3水平明显低于其余3亚组($P<0.01$),而NGT-OB与T2DM-NW组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

表1 各组一般临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别(男/女)	年龄(岁)	BMI (kg/m^2)	腰围 (cm)	腰臀比	收缩压 (mmHg)	舒张压(mmHg)
NGT 组								
NGT-NW 组	45	25/20	59.71 ± 7.31	23.07 ± 3.75	80.72 ± 8.18	0.86 ± 0.07	122.96 ± 11.79	74.44 ± 7.33
NGT-OB 组	43	19/24	61.79 ± 5.88	26.12 ± 3.56[a]	90.53 ± 7.90[a]	0.93 ± 0.06[a]	125.00 ± 9.17	75.53 ± 8.17
T2DM 组								
T2DM-NW 组	41	17/24	60.49 ± 9.58	23.24 ± 3.81[b]	83.67 ± 7.86[b]	0.88 ± 0.06[b]	122.98 ± 11.00	74.02 ± 9.57
T2DM-OB 组	45	22/23	58.33 ± 8.51	26.27 ± 3.57[ac]	88.65 ± 7.02[ac]	0.91 ± 0.06[ac]	125.13 ± 10.41	75.56 ± 8.66

a:$P<0.05$,与 NGT-NW 组比较; b:$P<0.05$,与 NGT-OB 组比较; c:$P<0.05$,与 T2DM-NW 组比较

表2 各组代谢相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	空腹血糖 (mmol/L)	餐后2 h 血糖 (mmol/L)	HbA1c (%)	FINS (mU/L)	HOMA-IR	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-c (mmol/L)	LDL-c (mmol/L)	IL-6 (pg/mL)	CTRP3 (ng/mL)
NGT 组												
NGT-NW 组	45	5.24 ± 0.33	6.28 ± 1.04	5.49 ± 0.32	6.00 ± 2.64	1.41 ± 0.65	4.75 ± 1.23	1.28 ± 0.58	1.48 ± 0.46	2.81 ± 1.05	73.90 ± 23.86	494.77 ± 106.14
NGT-OB 组	43	5.45 ± 0.53	6.41 ± 2.22	5.61 ± 0.40	8.89 ± 4.82[a]	2.16 ± 1.21[a]	4.93 ± 0.96	2.09 ± 1.55[a]	1.30 ± 0.29[a]	2.75 ± 0.82	87.63 ± 33.83	393.77 ± 121.34[a]
T2DM 组												
T2DM-NW 组	41	7.23 ± 1.28[ab]	12.88 ± 2.83[ab]	6.86 ± 0.92[ab]	7.76 ± 3.44[ab]	2.51 ± 1.29[ab]	4.98 ± 0.86	1.87 ± 1.25[a]	1.33 ± 0.32[a]	2.80 ± 0.82	97.64 ± 35.56[ab]	430.83 ± 127.98[a]
T2DM-OB 组	45	7.65 ± 1.60[ab]	13.27 ± 3.11[ab]	7.02 ± 1.00[ab]	9.62 ± 4.28[abc]	3.33 ± 1.88[abc]	5.01 ± 1.11	2.23 ± 0.87[abc]	1.28 ± 0.25[a]	2.93 ± 0.91[abc]	113.17 ± 38.93[abc]	313.78 ± 71.60[abc]

HOMA-IR 值经对数转换成正态分布;a:$P<0.05$,与 NGT-NW 组比较; b:$P<0.05$,与 NGT- OB 组比较; c:$P<0.05$,与 T2DM-NW 组比较

表3 血浆 CTRP3 水平与各检测指标相关性分析

变量	Age	BMI	WC	WHR	SBP	DBP	FPG	2hPG	HbA1c	TC	TG	HDL-c	LDL-c	FINS	HOMA-IR	IL-6
r 值	−0.072	−0.3	−0.334	−0.241	−0.069	−0.129	−0.32	−0.217	−0.316	−0.029	−0.336	0.167	−0.032	−0.377	−0.445	−0.229
P 值	0.342	<0.01	<0.01	0.010	0.369	0.090	<0.01	0.004	<0.01	0.700	<0.01	0.027	0.674	<0.01	<0.01	0.002

HOMA-IR 值经对数转换成正态分布

2.4 血浆 CTRP3 与各检测指标的相关性分析

单因素相关分析显示,血浆 CTRP3 与 BMI、WC、WHR、FINS、HOMA-IR 及炎性因子 IL-6 呈负相关($P<0.01$);与糖脂指标 FPG、2hPG、HbA1c 及 TG 呈负相关($P<0.01$),与 HDL-c 正相关($P<0.05$,表3)。控制 BMI、WC、WHR 后,CTRP3 与 HOMA-IR、IL-6 仍然相关($P<0.01$)。以血浆 CTRP3 为因变量,BMI、WC、WHR、FPG、2hPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、TG、HDL-c 及 IL-6 为自变量进行多元逐步回归分析,HbA1c、TG、HOMA-IR 为血浆 CTRP3 的独立影响因素($r^2=0.232$、0.147、0.172,P 均 <0.05,表4)。

表4 血浆 CTRP3 与检测指标的多元逐步线性回归分析
(以 CTRP3 为因变量)

变量	B	SE	β	t	P
常量	798.909	111.868		7.142	<0.01
BMI	0.062	2.618	0.002	0.024	0.981
WC	−1.391	1.267	−0.094	−1.098	0.274
2hPG	−2.423	3.151	−0.079	−0.769	0.443
HbA1c	−29.434	12.781	−0.232	−2.303	0.023
HDL-c	38.476	31.037	0.085	1.240	0.217
TG	−16.121	7.804	−0.147	−2.066	0.040
HOMA-IR	−14.643	6.740	−0.172	−2.173	0.031
IL-6	−0.381	0.243	−0.108	−1.570	0.118

3 讨论

CTRP3 是 CTRP 超家族成员之一。此家族含 15 个成员(CTRPs 1 ~ 15),其中 CTRP3 是 Schaffler 等 2001 年首先在分化的 3T3-L1 细胞系中发现的新型脂肪因子,CTRP3 基因定位在常染色体 5p13.2 − 13.1,由 246 个氨基酸序列组成,相对分子质量 26×10^3。CTRP3 结构显示与脂联素高度同源性,都由 N 端的信号肽、C 端的 C1q 样球状结构域和中间短的可变区、胶原样结构域 4 个独特的区域组成[6-7]。脂联素表现出调节糖脂紊乱、改善胰岛素抵抗以及抗炎作用,且在肥胖和 T2DM 患者,脂联素水平降低。CTRP3 在人体血浆的水平国内外少见报道,已有的资料显示 CTRP3 在多囊卵巢综合征女性以及冠状动脉疾病患者血浆表达 CTRP3 降低[8-9],进一步说明 CTRP3 与胰岛素抵抗和慢性炎症疾病密切相关,因此检测 CTRP3 在肥胖及 T2DM 患者体内水平对于研究 CTRP3 的病理生理作用具有重要意义。

肥胖是 T2DM 重要危险因子,糖尿病患者常伴肥胖,二者关系密不可分。既往研究发现肥胖小鼠血清 CTRP3 水平低于瘦型小鼠,注射重组 CTRP3 能激活 Akt 信号通路,抑制糖异生过程中的关键酶葡萄糖6 磷酸酶(G6pase)和磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(PEPCK)降低血糖,改善高脂饮食诱发的肥胖和胰岛素抵抗[3]。Schmid 等[10] 在人皮下和内脏脂肪组织均检测到 CTRP3 mRNA 表达,且随着 BMI 的升高,血清 CTRP3 蛋白有降低趋势。上述研究提示 CTRP3 与肥胖和糖耐量异常关系密切。本研究观察到肥胖和 T2DM 患者血浆 CTRP3 水平较正常人显著降低,NGT-NW 组血浆 CTRP3 水平是 NGT-OB 组的 1.25 倍,是 T2DM-NW 组的 1.14 倍,且 NGT-OB 组与 T2DM-NW 组差异无统计

学意义,说明单纯肥胖和糖代谢异常即可使血浆 CTRP3 水平降低,在 T2DM-肥胖组下降最低,提示肥胖和糖代谢异常对 CTRP3 表达下调可能具有累加作用。相关分析显示 CTRP3 与体现肥胖的指标 BMI、WC、WHR 负相关,说明 CTRP3 不仅与肥胖的严重程度,还与中心性肥胖密切相关,同时,CTRP3 与糖代谢指标 FPG、2hPG、HbA1c 同样显著负相关,且与 HbA1c 独立负相关,与国外学者的研究结果一致。Yoo 等[9]发现代谢综合征患者血浆 CTRP3 水平降低,与 BMI、WC、TG、HOMA-IR 负相关,与脂联素正相关,而代谢综合征是以中心性肥胖、高血糖、高血压以及高脂血症为症候群的代谢疾病,进一步证实 CTRP3 可能参与肥胖、糖尿病发生、发展过程,外源性补充 CTRP3 可能成为减重和调节血糖的选择之一。

胰岛素抵抗是肥胖和糖脂代谢紊乱的共同病理基础,胰岛素抵抗直接的结果是引起高胰岛素血症,而慢性炎症证明是致胰岛素抵抗的重要机制[11]。TNF-α、IL-6 等多种炎症因子,诱导胰岛素底物受体(IRS)的丝氨酸磷酸化,阻碍 IRS 正常的酪氨酸磷酸化,干扰胰岛素信号,参与形成胰岛素抵抗[12]。本研究中炎症因子 IL-6、FINS、HOMA-IR 在 T2DM-肥胖组高于 T2DM-NW 组及 NGT-OB 组,且均高于 NGT-NW 组,表明随着糖脂代谢紊乱及肥胖程度的加重和发展,慢性炎症和胰岛素抵抗也伴随加重。CTRP3 与炎症相关,在炎症性肠病克罗恩病患者肠系膜脂肪细胞研究中,CTRP3 以剂量依赖方式拮抗 LPS 刺激的 TLR-4 炎症通路下游 IL-8 的释放[13]。新近研究[14]显示,CTRP3 基因敲出的类风湿关节炎小鼠关节病变更加严重,伴随促炎因子 IL-1、IL-6、IL-10 增加,在细胞水平和动物实验均证实 CTRP3 具有抗炎作用,且其可以通过 IL-6 相关炎症通路发挥改善胰岛素抵抗的作用。本研究结果显示 CTRP3 与炎症因子 IL-6、FINS、HOMA-IR 负相关,进一步证实 CTRP3 在炎症反应中发挥重要作用,炎症可能是 CTRP3、胰岛素抵抗、T2DM 间联系的桥梁。在校正 BMI、WC、WHR 后,CTRP3 与 HOMA-IR、IL-6 仍显著负相关,说明胰岛素抵抗和炎症因子如 IL-6 对 CTRP3 水平的影响可能并不依赖于肥胖本身,而在回归分析中未发现 IL-6 是 CTRP3 的独立影响因素,IL-6 可能通过其他因素如 HOMA-IR 间接影响 CTRP3 水平,但本试验为横断面研究,无法阐明人体内 CTRP3 表达降低与 IL-6 水平升高孰因孰果,CTRP3 在肥胖及 T2DM 中的抗炎作用并不完全清楚,还需大量的研究论证。

肥胖和 T2DM 患者脂肪组织能产生大量的游离脂肪酸(FFA),高浓度 FFA 影响胰岛素的合成、分泌和信号转导,促进胰岛 β 细胞凋亡,导致高胰岛素血症,并通过葡萄糖-脂肪酸循环影响糖代谢等途径导致胰岛素抵抗。本研究发现在 NGT-OB 组和 T2DM-NW 组患者已有脂质代谢紊乱,以 TG 的升高和 HDL-c 的降低为主要表现,而 T2DM-OB 组患者血脂代谢异常组分进一步增多,水平进一步加重,表现为 TG、LDL-c 显著高于其余 3 亚组,HDL-c 低于 NGT-NW 组。Peterson 等[15]对 CTRP3 转基因小鼠给以高脂饮食喂养发现,CTRP3 通过抑制磷酸转酰酶(GPAT),酰基转移酶(AGPAT)和甘油转酰酶(DGAT)抑制 TG 的合成,显著抵抗肝脂肪样变,提高胰岛素敏感度,表明 CTRP3 与脂代谢关系密切。本研究相关分析也证实 CTRP3 与 HOMA-IR、TG 显著负相关,与 HDL-c 正相关,与年龄、性别、血压、TC、LDL-c 无相关,多元逐步回归分析进一步发现,HOMA-IR、TG 是血浆 CTRP3 的独立影响因素,脂质代谢异常与胰岛素抵抗两者互为因果,形成恶性循环,CTRP3 可能通过调节脂代谢途径直接影响肥胖及糖尿病发生发展。PCOS 患者体内存在明显的胰岛素抵抗及糖脂代谢紊乱。Tan 等[8]的临床研究发现,多囊卵巢综合征(PCOS)患者脂肪组织 CTRP3 mRNA 及血清蛋白比正常人明显降低,血清 CTRP3 与 BMI、TG、LDL-c、FINS、CRP 显著负相关,TG 为独立影响因素,与本研究结果一致。二甲双胍治疗 6 个月后,CTRP3 mRNA 及蛋白表达明显上调,进一步证实 CTRP3 在胰岛素抵抗尤其是肥胖和脂代谢引起的胰岛素抵抗中发挥重要作用。综上表明,CTRP3 是继脂联素后被发现的又一重要的脂肪因子,可能成为降糖调脂、对抗炎症、改善胰岛素敏感性的有力武器。然而,CTRP3 是否对胰岛素信号通路具有直接作用并不清楚,值得我们深入研究。

本试验以小样本人群为研究对象,发现脂肪因子 CTRP3 在肥胖及 T2DM 患者血浆水平降低,并且 CTRP3 与糖脂代谢、胰岛素抵抗及炎症指标紧密关联,提示 CTRP3 可能参与了肥胖及 T2DM 的发病进程。而深入研究 CTRP3 与炎症及胰岛素抵抗的关系,有助于进一步明确 T2DM 和肥胖的发病机制,为 T2DM 及肥胖症的治疗提供新靶点。

志谢 感谢重庆医科大学眼科实验室提供的实验平台,感谢小组人员在样本收集过程中给予的关心和帮助

参考文献:

[1] Trujillo M E, Scherer P E. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease[J]. Endocr Rev, 2006, 27(7): 762-778.

[2] Maeda T, Abe M, Kurisu K, *et al*. Molecular cloning and characterization of a novel gene, CORS26, encoding a putative secretory protein and its possible involvement in skeletal development[J]. J Biol Chem, 2001, 276(5): 3628-3634.

[3] Peterson J M, Wei Z, Wong G W. C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3), a novel adipokine that regulates hepatic glucose output[J]. J Biol

Chem, 2010, 285(51): 39691 – 39701.
[4] Kopp A, Bala M, Buechler C, *et al*. C1q/TNF-related protein-3 represents a novel and endogenous lipopolysaccharide antagonist of the adipose tissue[J]. Endocrinology, 2010, 151(11): 5267 – 5278.
[5] Kopp A, Bala M, Weigert J, *et al*. Effects of the new adiponectin paralogous protein CTRP-3 and of LPS on cytokine release from monocytes of patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Cytokine, 2010, 49(1): 51 – 57.
[6] Schaffler A, Ehling A, Neumann E, *et al*. Genomic organization, chromosomal localization and adipocytic expression of the murine gene for CORS-26 (collagenous repeat-containing sequence of 26 kDa protein)[J]. Biochim Biophys Acta, 2003, 1628(1): 64 – 70.
[7] Schaffler A, Weigert J, Neumeier M, *et al*. Regulation and function of collagenous repeat containing sequence of 26-kDa protein gene product "cartonectin"[J]. Obesity (Silver Spring), 2007, 15(2): 303 – 313.
[8] Tan B K, Chen J, Hu J, *et al*. Metformin increases the novel adipokine cartonectin/CTRP3 in women with polycystic ovary syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(12): E1891 – E1900.
[9] Yoo H J, Hwang S Y, Hong H C, *et al*. Implication of progranulin and C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3) on inflammation and atherosclerosis in subjects with or without metabolic syndrome[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e55744.
[10] Schmid A, Kopp A, Hanses F, *et al*. The novel adipokine C1q/TNF-related protein-3 is expressed in human adipocytes and regulated by metabolic and infection-related parameters[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2012, 120(10): 611 – 617.
[11] Sutherland J P, McKinley B, Eckel R H. The metabolic syndrome and inflammation[J]. Metab Syndr Relat Disord, 2004, 2(2): 82 – 104.
[12] Matsubara T, Mita A, Minami K, *et al*. PGRN is a key adipokine mediating high fat diet-induced insulin resistance and obesity through IL-6 in adipose tissue[J]. Cell Metab, 2012, 15(1): 38 – 50.
[13] Hofmann C, Chen N, Obermeier F, *et al*. C1q/TNF-related protein-3 (CTRP-3) is secreted by visceral adipose tissue and exerts antiinflammatory and antifibrotic effects in primary human colonic fibroblasts[J]. Inflamm Bowel Dis, 2011, 17(12): 2462 – 2471.
[14] Murayama M A, Kakuta S, Maruhashi T, *et al*. CTRP3 plays an important role in the development of collagen-induced arthritis in mice[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 443(1): 42 – 48.
[15] Peterson J M, Seldin M M, Wei Z, *et al*. CTRP3 attenuates diet-induced hepatic steatosis by regulating triglyceride metabolism[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2013, 305(3): G214 – G224.

(**收稿**:2014-04-08;**修回**:2014-05-25)
(编辑 邓强庭)

(上接1613页)

2.3 铜绿假单胞菌耐药的影响因素

使用碳青霉烯类、喹诺酮类等抗菌素或使用种类≥3种及使用时间≥4周、住院时间≥3周、气管插管≥7 d等是造成铜绿假单胞菌耐药和感染的主要因素($P<0.01$,表1)。

表1 铜绿假单胞菌耐药的影响因素分析($n=330$)

影响因素	耐药株	无耐药株	P值
抗菌素			
<3种	95	97	0.006 4
≥3种	89	49	
使用时间			
<4周	99	107	0.019 6
≥4周	76	48	
住院时间			
<3周	96	89	0.012 8
≥3周	95	50	
气管插管			
<7 d	13	35	0.000 1
≥7 d	20	8	

3 讨论

铜绿假单胞菌是目前临床最常见的院内感染条件致病菌,广泛存在于自然界中,可引起人体各部位感染,该菌大多分布在感染患者的呼吸道、痰液、尿液、血液、伤口分泌物中,尤其患有糖尿病、血液病、恶性肿瘤化疗及术后长期使用抗菌素治疗等患者易感染本菌,并可导致菌血症或败血症。本研究结果显示,有220株(66.7%)来源于痰液,呼吸道感染显著高于其他部位感染,其主要原因可能是铜绿假单胞菌容易定植于呼吸道,同时因气管插管、鼻饲插管、流感病毒感染或各种炎症等因素损害了呼吸道黏膜以及隔离消毒制度不严格等有关[3]。

铜绿假单胞菌耐药性增加因素主要与耐药机制和临床不合理用药等相关。铜绿假单胞菌的耐药机制较复杂,可携带多种耐药基因,对不同抗菌素有不同的耐药机制,临床抗菌素使用越广泛,携带新耐药基因的优势菌和菌群量就越多[4];通过我们临床观察也证实,铜绿假单胞菌对碳青霉烯类、氨基糖苷类、喹诺酮类、β内酰胺酶类等抗菌素具有很高的耐药性,在抗菌素治疗中通过延长治疗或住院等多种途径产生耐药,尤其是以上这些抗菌素使用时间≥4周、住院时间≥3周、患者气管插管≥7 d等因素都会增加铜绿假单胞菌的耐药基因突变率。因此,在临床治疗中,对于重症感染,应积极采取降阶梯方案,快速控制感染,并尽量避免长期大量应用多种抗菌素,在临床操作中,严格执行各项无菌操作制度,避免院内感染的发生。

参考文献:

[1] 中华医学会外科分会,中华外科杂志编辑委员会. 围手术期预防应用抗菌药物指南[J]. 中华外科杂志, 2006, 44(23): 1594 – 1596.
[2] 叶应妩,王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[J]. 2版. 南京:东南大学出版社,1997: 553 – 564.
[3] 王婷,刘晓民,刘腾. 铜绿假单胞菌所致感染的临床分析[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2012, 46(3): 277 – 280.
[4] 张家云. 铜绿假单胞菌医院感染现状及耐药性探讨[J]. 中华医院感染学, 2011, 21(6): 1232 – 1233.

(**收稿**:2014-04-22;**修回**:2014-05-30)
(编辑 汪勤俭)