

学校代码： 10023

学 号： S2013002029

硕 士 学 位 论 文

抵抗素基因 rs1862513 位点不同基因型下血浆抵抗素 水平变化与同期体重、腰围变化间的关系研究

所 院 ： 阜外医院

姓 名 ： 范国辉

指导教师： 张林峰副教授

导师小组： 李莹教授 赵连成教授

学科专业： 流行病与卫生统计学

研究方向： 心血管流行病学

完成日期： 二〇一六年四月



目 录

缩略语简表.....	1
第一部分摘要.....	2
中文摘要.....	2
英文摘要.....	4
第二部分论文正文.....	7
1. 研究背景.....	7
2. 研究目的.....	9
3. 研究人群及方法.....	9
3.1 研究人群.....	9
3.2 研究方法.....	10
3.3 统计学方法.....	12
4. 研究结果.....	12
4.1 研究人群一般特征与 rs1862513 基因型分布.....	12
4.1.1 研究人群一般特征.....	12
4.1.2 rs1862513 基因型分布与各基因型人群特征.....	13
4.2 不同特征人群抵抗素水平的变化情况分析.....	18
4.3 不同体重和腰围变化分组与抵抗素浓度变化间关系的分析.....	24
4.4 抵抗素浓度变化量与体重和腰围变化及其他影响因素的多因素分析.....	27
4.4.1 抵抗素浓度变化量与体重和腰围变化的共显性模型.....	27
4.4.2 抵抗素浓度变化量与体重和腰围变化的隐性模型.....	28
4.4.3 抵抗素浓度变化量与体重和腰围变化的显性模型.....	29
4.4.4 抵抗素浓度变化量与体重和腰围变化的各基因型分层分析.....	30
4.4.5 抵抗素浓度变化量与体重和腰围变化的性别基因型的分层分析... ..	31
5. 讨论.....	35
5.1 rs1862513 基因型分布情况.....	35
5.2 rs1862513 各基因型血浆抵抗素浓度变化与体重和腰围变化的关系..	35
5.3 本研究的主要特点.....	37
6. 小结.....	38
7. 参考文献.....	38
第三部分 论文综述.....	44
抵抗素的研究进展.....	44
1. 抵抗素的结构与分布.....	44
2. 抵抗素与肥胖.....	45
3. 抵抗素与胰岛素抵抗和 2 型糖尿病.....	46

4. 抵抗素与炎症.....	47
5. 抵抗素与动脉粥样硬化.....	47
6. 抵抗素与癌症.....	48
7. 结语.....	48
8. 参考文献.....	48
第四部分 致谢.....	53
第五部分 个人简历.....	54
附件（独创性声明及学位论文版权使用授权书）.....	56

缩略语简表

缩略语	英文	中文
BMI	Body Mass Index	体质量指数
CAD	Coronary Artery Disease	冠状动脉疾病
CRP	C-Reactive Protein	C 反应蛋白
CVD	Cardiovascular Disease	心血管疾病
DBP	Diastolic Blood Pressure	舒张压
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	酶联免疫吸附测定法
FFA	Free Fatty Acid	游离脂肪酸
GLM	General Linear Model	一般线性模型
GLU	Glucose	葡萄糖
GWAS	Genome-Wide Association Study	全基因组关联分析
HapMap Project	International Hapmap Project	国际人类基因组单体型图计划
IL-6	Interleukin - 6	白细胞介素-6
IL-12	Interleukin - 12	白细胞介素-12
RELMs	Resistin-Like Molecules	抵抗素样分子家族
SAS	Statistics Analysis System	SAS 统计分析软件
SBP	Systolic Blood Pressure	收缩压
SCAT	Subcutaneous Adipose Tissue	皮下脂肪组织
SNP	Single Nucleotide Polymorphisms	单核苷酸多态性
TNF α	Tumor Necrosis FactorA	肿瘤坏死因子 α
TZD	Thiazolidinedione	噻唑烷二酮
VAT	Visceral Adipose Tissue	内脏脂肪组织
WHO	World Health Organization	世界卫生组织

第一部分 摘要

中文摘要

抵抗素基因 rs1862513 位点不同基因型下血浆抵抗素水平变化与同期体重、腰围变化间的关系研究

目的 探讨抵抗素基因 rs1862513 位点不同基因型下血浆抵抗素水平变化与同期体重和腰围变化的关系。

方法 选取中美心肺疾病流行病学合作研究 1993-1994 年建立的队列人群中位于北京市石景山区的人群作为调查对象, 分别在 2005 年和 2010 年对上述人群进行复查, 收集研究人群的吸烟、饮酒、体重、腰围和疾病史等心血管病危险因素资料并留取血标本, 进行血浆抵抗素等生化指标测定、DNA 提取和抵抗素基因 rs1862513 位点多态性检测。血浆抵抗素的测定采用酶联免疫吸附法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA), 抵抗素基因 rs1862513 位点下的等位基因检测采用 SNaPshot 法。选取参加 2005 年和 2010 年两次流行病学调查, 且资料完整的调查对象进行分析。分析时采用显性模型 (GG+CG 与 CC)、隐性模型 (GG 与 CG+CC), 和共显性模型 (GG、CG、CC) 等分别进行分析。

结果 研究对象共 914 例 (男 316 例, 女 598 例), 最低年龄为 43 岁, 最高年龄为 77 岁, 平均年龄为 59.2 ± 7.6 岁。

1. rs1862513 基因型分布情况

研究人群 rs1862513 位点等位基因频率: C 为 639 (35.0%), G 为 1189 (65.0%)。基因型频率 CC 基因型为 104 (10.9%), CG 基因型为 431 (47.2%), GG 基因型频率为 379 (41.5%)。Hardy-Weinberg 平衡检验 $\chi^2 = 1.2500$, $P = 0.2636$, 基因型分布满足孟德尔遗传平衡定律。性别间基因频率分布的差异无统计学显著性 ($\chi^2 = 1.5122$, $P = 0.2188$); 基因型分布的差异也无统计学显著性 ($\chi^2 = 1.6519$, $P = 0.4378$)。

2. rs1862513 各基因型血浆抵抗素浓度变化与同期体重和腰围变化的关系

单因素分析显示, 与 2005 年相比, 2010 年的血浆抵抗素水平增加 0.30 ng/ml ($P < 0.001$), 其中 CC 基因型抵抗素浓度增加幅度最大 (0.44 ng/ml, $P = 0.0255$), 其次是 CG 基因型 (0.39 ng/ml, $P = 0.0001$), GG 基因型增加最不明显 (0.15 ng/ml, $P = 0.2767$); GG 基因型个体在 2005 年和 2010 年血浆抵抗素浓度均最高, 其次是 CG 基因型个体, CC 基因型最低。各基因型下肥胖者基线抵抗素浓度最高, 其次为超重者和正常体重者。除 GG 基因型外, 总人群分析、CC 和 CG 基因型分析均显示体重增加大于 5 kg 和腰围增加大于 5 cm 者的血浆抵抗素浓度增长均显著 ($P < 0.05$)。不同体重和腰围变化分组与抵抗素浓度变化间关系的分析, 男性未发现其整体体重变化和腰围变化与抵抗素浓度

变化的关联，女性体重变化与抵抗素浓度变化存在关联 ($P < 0.05$)，腰围则未见关联。

多因素分析显示，在控制了吸烟、饮酒、基线体重、基线年龄和既往病史等因素后，不论是显性模型 (GG+CG 与 CC)、隐性模型 (GG 与 CG+CC) 或共显性模型 (GG、CG、CC)，或是各基因型的分层分析，各基因型下血浆抵抗素浓度变化与同期体重变化间仍存在显著的关联，三者回归系数的差异具有临界显著性 ($P = 0.0586$) 且 CC 基因型下关联性最强 ($\beta = 0.1969$, $P = 0.0002$)；除 CG 基因型个体外，其他基因型下血浆抵抗素浓度变化与同期腰围变化间也存在显著的关联，虽仍为 CC 基因型下关联性最强 ($\beta = 0.0656$, $P = 0.0464$)，但三者回归系数的差异不显著。调整多因素后，女性仅在整体和 GG 基因型下显示腰围变化量与抵抗素浓度变化量有显著关联，体重变化与抵抗素浓度变化量则在各个基因型都非常显著；男性则除 CC 基因型个体外，其他基因型个体以及整体上均未表现出体重变化和腰围变化与抵抗素浓度变化的统计学关联。

结论 (1) 各基因型下血浆抵抗素浓度变化与同期体重变化间存在显著的关联；除 CG 基因型个体外，其他基因型下血浆抵抗素浓度变化与同期腰围变化间也存在显著的关联，并且上述体重变化与血浆抵抗素浓度变化的关联独立于传统危险因素。(2) GG 基因型下个体血浆抵抗素浓度最高，而 CC 基因型组血浆抵抗素浓度更易受体重和腰围变化影响。(3) 各基因型下女性个体的血浆抵抗素浓度对体重变化比男性更敏感。

【关键词】 抵抗素；rs1862513；体重变化；腰围变化

英文摘要

Study on the Relationship Between the Change of the Plasma Resistin Level and the Contemporary Change of Body Weight and Waist Circumference with Different Genotypes of Rs1862513

Abstract

Objective To explore the relationship of the change of the plasma resistin level to the contemporary change of body weight and waist circumference with different genotypes of rs1862513,

Methods The study population in Shijingshan District of the China-USA cooperative cohort study on the epidemiology of cardiac and pulmonary diseases which initiated in 1993 and 1994 was resurveyed in the year 2005 and 2010. The information on the cardiovascular risk factors and the blood samples were collected. The information collected included smoking, drinking, body weight, waist circumferences and medical history, et al. The plasma resistin level and relevant biochemical indexes were determined and DNA was extracted to detect the polymorphism of resistin genes. The plasma resistin was determined with ELISA method and resistin gene (RETN) rs1862513 polymorphism was analyzed using SNaPshot technique. The data of the subjects that participated in the survey of 2005 and 2010 and with non-missing values for all analyzed variables were analyzed. Those subjects with body weight change within ± 5 kg (including 5 kg) or waist circumference change within ± 5 cm (including 5 cm) were classified as group unchanged. Dominance model (GG+CG versus CC), recessive model (GG versus CG+CC) and codominant model (CC, CG and GG) were used in the analysis.

Results A total of 914 subjects were analyzed, including 316 males and 598 females. The youngest subjects were 43 years old and the oldest subjects were 77 years old. The mean age was 59.2 ± 7.6 years old.

1. The distribution of genotypes of rs1862513.

The allele frequencies of rs1862513 were C 639 (35.0%) and G 1189 (65.0%) respectively. The frequencies of genotypes were CC 104 (10.9%), CG 431 (47.2%) and GG 379 (41.5%) respectively. The genotype distribution was in accordance with Hardy - Weinberg equilibrium ($\chi^2=1.2500, P> 0.05$) and thus met Mendelian law of equilibrium. There was no significant difference between men and women in the allele frequency distribution (χ^2

=1.5122, $P=0.2188$) and there was also no significant difference in the genotype frequency distribution ($\chi^2=1.6519$, $P=0.4378$).

2. The relationship of the change of the plasma resistin to the contemporary change of body weight and waist circumference with different genotypes of rs1862513.

Univariate analysis showed that, compared with the year of 2005, the plasma resistin level in the year of 2010 increased by 0.30 ng/ml ($P<0.001$) for the whole study population. Subjects with genotype CC increased by 0.43 ng/ml (0.44 ng/ml, $P=0.0255$) during the past 5 years, more than genotype CG (0.39 ng/ml, $P=0.0001$) and genotype GG (0.15 ng/ml, $P=0.2767$). The plasma resistin level in subjects with genotype GG were the highest in 2005 and 2010 and the second highest was in subjects with genotype CG and the plasma resistin level was the lowest in subjects with genotype CC. Subjects with obesity had the highest level of plasma resistin no matter which kind of genotype. Overweight subjects had higher level of plasma resistin than those with normal weight. The concentration of plasma resistin in subjects with weight gaining (>5 kg) or waist circumference gaining (>5 cm) increased most for the whole study population and so did in genotype CC and CG. Significant correlation between the change of the plasma resistin level and the contemporary change of body weight were shown in women. There were no significant correlations between the contemporary change of the plasma resistin level and waist circumference for men and women, and no significant correlations between the change of the plasma resistin level and the contemporary change of body weight for men.

After controlling for the confounding risk factors, such as smoking, drinking, baseline body weight, baseline age and history of diseases, et al., no matter which method was used, like dominance model (GG+CG versus CC), recessive model (GG versus CG+CC), codominant model (CC, CG and GG), or stratified analysis, significant correlations of the change of the plasma resistin level to the contemporary change of body weight were found in all genotypes, and significant difference was found while comparing these three regression coefficients. Besides, group with genotype CC was the most relevant group ($\beta=0.1969$, $P=0.0002$ for body weight). Significant correlations of the change of the plasma resistin level to the contemporary change of waist circumference were found in all genotypes except genotype CG, and group with genotype CC still was the most relevant group ($\beta=0.0656$, $P=0.0464$). There were significant correlations between the change of waist circumference and the change of plasma resistin level for the whole female group and

genotype GG in women and significant correlations between the change of body weight and the change of plasma resistin level were shown in all genotypes for women. Except for genotype CC, there was no significant correlations between the change of body weight and the change of plasma resistin level or the change of waist circumference in men.

Conclusion 1) There are significant correlations between the change of plasma resistin level and the contemporary change of body weight in all genotypes of rsq862513; Significant correlations between the change of plasma resistin level and the contemporary change of waist circumference are found in all genotypes except genotype CG. Body weight is a risk factor independent of other traditional factors. 2) Subjects with genotype GG have the highest level of plasma resistin; the plasma resistin level in subjects with genotype CC is much more sensitive to the change of body weight and waist circumference. 3) The concentration of plasma resistin in women is much more sensitive to the changes of body weight than in men at each genotype.

[Key words]: resistin; rs1862513; the change of body weight; the change of waist circumference

第二部分 论文正文

抵抗素基因 rs1862513 位点不同基因型下血浆抵抗素水平变化与同期体重、腰围变化间的关系研究

1. 研究背景

心血管疾病 (Cardiovascular diseases, CVD) 是我国乃至全世界范围内的首要死因^[1,2]。研究显示, 2013 年全球因心血管疾病死亡的人数占到全死因的三分之一, 并且随着人口老龄化和人口增长, 心血管病死亡人数还会持续增加^[3]。目前我国主要心血管疾病发生率处于上升趋势, 据估计, 全国心血管疾病患者约为 2.9 亿, 其中, 高血压 2.7 亿, 脑血管病 1000 多万, 心肌梗死 250 万^[1]。2013 年全国每年心血管疾病死亡 350 万人, 每 10 秒就有 1 人死于心血管疾病^[4]。心血管疾病死亡分别占城乡居民死亡原因构成的 41.9% 和 44.8%, 高于肿瘤和其他疾病, 居死因首位^[5]。肥胖是心血管疾病的重要危险因素之一, 近年来全球成人超重肥胖率持续增加, 体质量指数 (Body Mass Index, BMI) $\geq 25\text{kg/m}^2$ 的男性已达到 36.9%, 女性为 38.0%^[6]; 在我国, 2010 年的中国慢性病监测项目表明, 我国成人超重率为 30.6%, 肥胖率为 12.0%, 据估计, 超重者约 3 亿, 肥胖者近 1 亿人^[7]。研究显示, 肥胖者患心血管疾病、代谢综合征、2 型糖尿病和癌症风险均较高^[8], 尽管目前肥胖与上述疾病的关联早已被多项研究所证实^[9], 但如何进一步阐明这些关联的机制并而进行多重有效地防治, 目前仍是一大难题。

近年的研究显示, 脂肪组织不仅是一被动储存能量的器官, 还是一个主动参与能量代谢平衡调节的器官。脂肪组织可分泌多种生物活性物质来调节自身和其他组织的功能, 包括瘦素 (leptin)、抵抗素 (resistin)、脂联素 (adiponectin)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、纤溶酶原激活物抑制因子-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)、白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 等, 通称为脂肪细胞因子^[10]。这些分子不仅在胰岛素抵抗的形成中具有重要的作用, 而且还是重要的血管活性因子, 直接参与炎症反应以及动脉粥样硬化的形成, 可能是代谢综合征等心血管疾病发病重要的基础机制。

抵抗素 (Resistin) 是一种重要的脂肪细胞因子, 也是抵抗素样分子家族 (Resistin-like molecules, RELMs) 的一员, 质量为 12KDa、富含半胱氨酸, 是由 Stepan 等在研究胰岛素增敏剂噻唑烷二酮 (TZD) 衍生物的作用机制时在小鼠体内发现的, 又称脂肪组织特异性分泌因子^[11,12]。人抵抗素基因位于 19 号染色体上, 使用胰岛素增敏剂可使其产物水平降低, 故将其产物命名为抵抗素^[13]。人抵抗素与啮齿类动物抵抗素三维结构类似, 但在基因水平和蛋白构成上差异较大, 这些差别在 DNA、mRNA 和氨基酸序列上均有体现^[14]。此外, 啮齿类动物和人类血清中虽都可以检测到抵抗素, 不同的是, 前者的抵抗素主要由白色脂肪组织分泌表达^[11,15], 后者的抵抗素主要在巨噬细胞以及脂

肪组织的炎症细胞及单核细胞中分泌,在血管平滑肌、骨骼肌及内皮细胞中无表达;人胎盘组织中也有抵抗素表达,主要是在滋养层细胞中有所分布,用于调节妊娠期胰岛素的敏感性^[16]。

目前研究人员对抵抗素与炎症、胰岛素敏感性、动脉粥样硬化和癌症方面研究较多,但对影响血浆抵抗素浓度的因素颇有异议。抵抗素与炎症因子之间关系密切,炎症因子相互作用可以促进动脉粥样硬化的发生^[17,18];抵抗素通过多种可能的途径作用于肝细胞和/或脂肪细胞,从而导致胰岛素抵抗的发生^[15,19,20];随着对抵抗素认识的加深,近年来抵抗素被认为在癌症诊断和预后中均可起到重要的标志物作用^[16],甚至是联系由肥胖激发的炎症反应和癌症发生发展之间的纽带^[21]。鉴于上述重要作用,阐明决定机体抵抗素水平的因素及其机制对于阐明这些疾病的发病机制以及进行有效的预防和治疗均具有重要意义。在小鼠等啮齿类动物,研究显示肥胖会引起抵抗素水平的升高^[11,22],抵抗素主要来源于脂肪细胞,小鼠的抵抗素基因几乎只在白色脂肪组织中表达,但人抵抗素在脂肪组织中表达极低,在前脂肪细胞、内皮细胞、血管平滑肌细胞等间质来源细胞中表达也很低,而在外周血单核细胞和巨噬细胞等炎症细胞中表达最为丰富^[11,23-25]。人抵抗素与肥胖存在关联的可能性,但是目前国内外对抵抗素与肥胖关系的研究结果并不一致^[26,27]。国外有研究表明,在2型糖尿病患者中,经相关分析,抵抗素与体质量指数(Body Mass Index, BMI)相关,抵抗素的表达水平和肥胖的严重程度密切相关^[28]。日本的一项研究中,研究人员通过外科手术摘除因Prader-Willi综合征而患有严重肥胖症患者的腹部脂肪后,也检测到抵抗素的降低^[29]。国内一般人群的横断面研究显示,在我国自然人群中,无论男性还是女性的血浆抵抗素水平不仅与BMI之间存在显著关联,与腰围之间也存在显著关联,而且,BMI和腰围均高者其血浆抵抗素水平也高于正常者,且有显著性差异^[26],对于2型糖尿病肥胖患者也有类似结论^[20]。除此之外,另一些研究结论则相反。国外研究人员Jain等^[30]指出不同腹性肥胖位置与抵抗素浓度关系不大;国内Qi等^[27]的研究仅提示抵抗素与BMI、腰围间存在微弱的关联,而且这种关联在控制年龄等其他危险因素后即显著减弱,不再具有统计学意义。造成这些国内外研究结果不一的重要原因可能为研究多样本量较小,无法对可能的混杂因素(如除肥胖外,年龄、性别、膳食、遗传等)进行有效的控制。此外,更为重要的是由于横断面研究自身的特点,这些研究无法动态地观察抵抗素水平变化与体重变化的关系。除了这些研究本身可能不够完善之外,抵抗素基因的多态性位点可能也有着重要的混杂作用。研究显示,血浆抵抗素水平的变异有70%可归因于抵抗素基因所起的作用^[31]。人的抵抗素基因存在多种单核苷酸多态性(Single Nucleotide Polymorphisms, SNP)现象,如-420C/G, +299G/A和-638G/A等。其中-420C/G(rs1862513)被认为是影响抵抗素基因表达的主要多态性位点之一^[32-34]。

rs1862513 位点位于 19 号染色体抵抗素基因 5'端的启动子区^[35, 36]，有 G、C 两种等位基因，C 为野生型，G 为突变型。国际人类基因组单体型图计划 (HapMap) 报道，G 等位基因在中国汉族人群中占 57.8%，欧洲人群中占 65.0%，日本人群中占 67.0%，基因型频率为中国汉族人群 G/G 28.9%、C/G 57.8%、C/C 13.3%，欧洲 G/G 43.3%、C/G 43.3%、C/C 13.3%，日本人群中 G/G 45.5%、C/G 43.2%、C/C 11.4%^[37]。C 等位基因和 G 等位基因通过影响抵抗素启动子活性影响抵抗素表达，既往研究显示，不同等位基因对启动子活性影响程度不同，其中 G 等位基因对启动子活性的影响比 C 等位基因更强^[33, 34, 38]。国内外对于抵抗素基因 rs1862513 位点在研究集中于该位点等位基因多态性与代谢性疾病、心血管疾病间的关系，结论却不统一^[13, 32, 39]，且多数认为该等位基因多态性影响人体抵抗素基因表达，进而影响血浆抵抗素基础水平，但对造成抵抗素水平变化的原因未有定论。另外，体重变化是影响人体抵抗素浓度波动的可能因素^[26]，虽然目前尚无有效证据显示 rs1862513 位点的等位基因多态性与体重变化间存在联系^[40]，但根据既往的研究，体重变化与抵抗素的关系有争议的原因可能是忽略了该位点对血浆抵抗素的影响，体重变化极有可能是除分子机制外影响不同基因型下抵抗素浓度变化差异的重要因素，即在不同基因型下人体抵抗素浓度变化对体重变化的敏感度可能存在很大差异。目前尚无研究探讨在抵抗素 rs1862513 位点不同基因型下体重变化对人体抵抗素浓度的影响，特别是以自然人群为基础的动态研究。本次研究中，拟利用北京市石景山区人群两次随访的资料，探讨在自然状态下，人群中抵抗素基因 rs1862513 位点 (-420C/G) 不同基因型下抵抗素血浆浓度变化与同期体重和腰围变化的关系，同时探索其他可能的影响因素，为进一步揭示抵抗素基因的内在作用机制及与肥胖关系提供依据和线索，以期帮助和促进心血管疾病防治工作。

2. 研究目的

- 2.1 了解北京市石景山区人群 rs1862513 位点各基因型分布情况；
- 2.2 分析 rs1862513 位点各基因型下血浆抵抗素浓度的变化规律；
- 2.3 分析 rs1862513 位点各基因型下血浆抵抗素浓度变化与同期体重、腰围变化的关系。

3. 研究人群及方法

3.1 研究人群

选取中美心肺疾病流行病学合作研究 1993-1994 年建立的队列人群中位于北京市石景山区的人群作为调查对象，分别在 2005 年和 2010 年对上述人群进行复查，收集研究人群的吸烟、饮酒、体重、腰围和疾病史等心血管病危险因素资料并留取血标本，进行

血浆抗毒素等生化指标测定以及 DNA 提取和抗毒素基因 rs1862513 位点多态性检测^[26, 41]。选取参加 2005 年和 2010 年两次流行病学调查, 且资料完整的调查对象进行分析。其中 2005 年的调查资料为本研究的基线资料。

3.2 研究方法

采用流行病学横断面调查的方法, 2005 年和 2010 年分别对研究人群进行心血管病危险因素调查^[42], 内容包括现场调查和实验室检查。血标本提取 DNA 后进行 rs1862513 基因型检测。

3.2.1 现场调查

现场调查内容包括一般情况调查和人体测量。

(1) 一般情况调查: 采用统一编制的调查问卷收集相关人口学、行为和病史资料, 包括性别、年龄、职业、文化程度、吸烟、饮酒和疾病史(包括脑卒中、心肌梗塞、癌症)等内容。

(2) 人体测量^[43]: 包括身高、体重、腰围、血压等。

身高测量: 在平滑且地面垂直的墙壁上钉一皮尺, 使之与地面垂直; 请被检查者脱去鞋帽, 光脚站立, 脚跟并紧, 脚后跟、臀部、肩贴着墙壁(墙壁必须和地面垂直), 双眼正视前方; 用直角三角尺(边长 40cm 以上)的一条直角边紧挨头顶骨上方, 另一条直角边紧贴墙壁; 被检查者离去后读取三角尺直角顶点处的读数, 读数以 cm 为单位。

体重测量: 使用弹簧式体重计; 校正零点; 被检查者只穿单衣裤, 脱去鞋帽, 空腹并排空膀胱, 站于体重计盘中央; 待指针停稳后记下读数(精确到 0.5kg)。体质指数(BMI) = 体重(kg) / 身高(m)²。

腰围测量: 测量腰围时, 要求研究对象直立、腹部放松, 不可收腹或屏气, 用软皮尺直接贴在皮肤, 在肚脐以上 1cm 处的水平面上测量, 精确到 0.1cm, 测两次取均值。

血压测量: 采用 Microlife 自动血压测量仪(BP3BTO-A), 测量坐位右上臂血压, 血压测量前被检查者至少安静休息 10 分钟, 精神放松。受检前 15 分钟应停止吸烟, 避免饮用茶、咖啡等饮料。测量 3 次血压, 每次至少间隔 30 秒, 取 3 次测量的收缩压(SBP)和舒张压(DBP)平均值进行分析。

质控措施: 采用统一设计的调查问卷, 调查人员和人体测量人员均经过集中培训, 合格后上岗。人体测量项目均根据国际标准化方法进行测量。

3.2.2 实验室检查

采集清晨空腹静脉血标本，非抗凝和 EDTA 抗凝血标本各 1 管，3 小时内分别分离血球和血清以及血球和血浆。血清于采血当日用自动生化分析仪（日立 7020 型）完成血糖（GLU）测定。血糖用葡萄糖氧化酶法。血浆采用酶联免疫吸附法（ELISA，美国 Biosource 公司试剂盒）进行血浆抵抗素测定。用盐析法提取抗凝血球标本 DNA，-70℃ 保存，采用美国应用生物公司（ABI）开发的 SNaPshot 方法进行单核苷酸多态性检测^[44]。

3.2.3 基因检测

SNaPshot 单核苷酸多态性检测方法由美国应用生物公司（ABI）开发，基于荧光标记单碱基延伸原理的分型技术，也称小测序，主要针对中等通量的 SNP 分型项目。

（1）引物设计合成：根据 SNP 位点序列信息，使用 Primer5 软件设计扩增引物和延伸引物并合成。

（2）模板提取和质检。

（3）预扩增：在 10 μ l 溶液中进行 PCR 预扩增，溶液内包括缓冲液 1.0 μ l、dNTP 0.2 μ l、引物 0.2 μ l、Taq 0.1 μ l、DNA 1.0 μ l、ddH₂O 7.5 μ l。循环参数：95℃ 起始变性 5 分钟，然后 94℃ 30 秒、60℃ 30 秒、72℃ 30 秒扩增 32 个循环，72℃ 8 分钟后琼脂糖凝胶电泳质检。

（4）预扩增产物消化：每个样本取每个预扩增产物 3 μ l，共 15 μ l 混匀。取该混合产物用于消化，PCR 产物经 Rsa I 酶 37℃ 消化 1h，75℃ 15min。

（5）延伸反应：10 μ l 溶液中进行延伸，溶液内包括消化后预扩增产物 1 μ l、Primers Mix 0.2 μ M each、Ready Reaction Mix 5 μ l、H₂O up to 10 μ l。循环参数：96℃ 起始变性 10 秒，然后 50℃ 30 秒、60℃ 30 秒扩增 27 个循环，之后进行延伸反应纯化，将延伸反应产物 6 μ l 加入 0.5CIP：37℃ 1.0h，75℃ 15min。

（6）3730XL 测序仪检测

（7）数据分析：将检测到的原始数据文件导入到分析软件中进行分析。

质量控制：检测中带测 36 份分离样本进行测定重复性评价，一致率 100%。

3.2.4 相关指标定义

3.2.4.1 高血压

高血压定义为收缩压 (systolic blood pressure, SBP) ≥ 140 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)，或舒张压 (diastolic blood pressure, DBP) ≥ 90 mmHg，或两周内服用降压药。

3.2.4.2 糖尿病

糖尿病定义为空腹血糖水平 $\geq 7\text{mmol/L}$ ，或正在使用降糖药或胰岛素。

3.2.4.3 吸烟

吸烟定义为调查前每天至少吸 1 支烟或相当量的烟叶（1 两烟叶折合 50 支香烟），持续 1 年以上

3.2.4.4 饮酒

饮酒定义为目前每周至少饮酒一次。

3.2.4.5 其他

超重定义为 $24\text{kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 28\text{kg/m}^2$ ，肥胖定义为 $\text{BMI} \geq 28\text{kg/m}^2$ ，腰围变化在 $\pm 5\text{cm}$ （含）之间、体重变化在 $\pm 5\text{kg}$ （含）之间认为基本不变。心肌梗死和脑卒中均为询问既往史。

3.3 统计学方法

资料采用两遍录入，对数据进行逻辑核对和整理后，采用 SAS9.4 软件进行统计分析。采用 FINETRI 软件（<http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>）检验基因型是否符合 Hardy-Weinberg 平衡，并按共显性模型（GG、CG、CC）进行分组分析一般结果；在多因素调整分析中，分别按照显性模型（GG+CG、CC）、隐性模型（GG、CG+CC）和共显性模型（GG、CG、CC）以及按基因型和性别分别分层进行分析。

基线特征比较，连续性变量，使用 Kolmogorov-Smirnov 法进行正态性检验。对连续变量满足正态分布或近似正态的以均值 \pm 标准差表示。正态计量资料均值间的检验采用 t 检验，组间比较采用方差分析。趋势检验采用线性相关分析。多因素分析采用多元线性回归模型，不同基因型回归系数间的比较采用 GLM 模型^[45]。分类资料率的检验采用卡方检验。以 $P < 0.05$ （双侧）为具有统计学意义的标准，以 $P < 0.01$ （双侧）为差异非常显著，两两比较时的以 P 值小于 0.05 除以比较次数为有统计学意义的标准。

4. 研究结果

4.1 研究人群一般特征与 rs1862513 基因型分布

4.1.1 研究人群一般特征

本次研究样本排除死亡、失访者、无血样本者以及其它资料不全者，得到各项资料完整的有效样本共 914 例（男 316 例，女 598 例）。研究人群年龄最低为 43 岁，最高为 77 岁，平均为 59.2 ± 7.6 岁，其中男性平均年龄为 58.4 ± 8.5 岁，略低于女性 59.7 ± 7.1 岁（ $P = 0.0160$ ）。

如表 1 所示, 为按性别分组显示的的研究人群基线特征分布。吸烟率为 30.1%, 男性吸烟率为 55.1%, 显著高于女性 16.9% ($P<.0001$); 总饮酒率为 23.4%, 其中男性饮酒率显著高于女性饮酒率 (50.6% vs 9.0%, $P<.0001$)。研究人群的超重肥胖率较高, 女性超重肥胖率 (56.0%) 略高于男性 (55.1%), 但未见统计学差异, 但男性体重在 2005 年和 2010 年均显著高于女性 ($P<.0001$)。本研究人群高血压患病率较高, 达到 47.4%, 其中男性为 42.7%, 略低于女性 49.8% 的患病率 ($P=0.0410$)。总人群糖尿病患病率为 18.9%, 男性女性差别不大。脑卒中患病率为 11.8%, 其中男性为 14.9%, 显著高于女性 (10.2%, $P=0.0370$)。男性和女性的体重变化量相差不大, 2005~2010 年体重平均减少 -0.8 ± 4.2 kg, 其中女性减少量为 -0.9 ± 4.3 kg, 略多于男性的减少量 -0.5 ± 4.1 kg, 差异无统计学显著性。

表 1 研究人群基线特征分布

	合计 n, (%)	男性 n, (%)	女性 n, (%)	P 值
基线 (2005 年)				
年龄 (岁)	59.2 ± 7.6	58.4 ± 8.5	59.7 ± 7.1	0.0160
吸烟, n (%)	275 (30.1)	174 (55.1)	101 (16.9)	<.0001
饮酒, n (%)	214 (23.4)	160 (50.6)	54 (9.0)	<.0001
BMI, kg/m ²				
正常, n (%)	405 (44.3)	142 (44.9)	263 (44.0)	0.1170
超重, n (%)	231 (25.3)	68 (21.5)	163 (27.3)	
肥胖, n (%)	278 (30.4)	106 (33.5)	172 (28.8)	
高血压, n (%)	433 (47.4)	135 (42.7)	298 (49.8)	0.0410
糖尿病, n (%)	173 (18.9)	61 (19.3)	112 (18.7)	0.8330
脑卒中, n (%)	108 (11.8)	47 (14.9)	61 (10.2)	0.0370
体重 (kg)	65.4 ± 11.1	71.1 ± 11.1	62.4 ± 9.8	<.0001
2010 年				
复查体重 (kg)	64.7 ± 11.1	70.6 ± 10.9	61.5 ± 9.8	<.0001
体重变化量 (kg)	-0.8 ± 4.2	-0.5 ± 4.1	-0.9 ± 4.3	0.2365
合计	914	316	598	

4.1.2 rs1862513 基因型分布与各基因型人群特征

表 2-1 所示, 为男女两性抵抗素基因 rs1862513 位点等位基因 (基因型) 频率分布。本次研究中总人群的等位基因频率 C 为 639 (35.0%), G 为 1189 (65.0%)。男性等位基

因频率 C 为 209 (33.1%), G 为 423 (66.9%); 女性等位基因频率 C 为 430 (36.5%), G 为 766 (63.5%)。性别间等位基因频率分布无统计学差异 ($\chi^2=1.5122$, $P=0.2188$)。

如表 2-1 所示, 本次调查总人群中的基因型频率 CC 基因型为 104 (10.9%), CG 基因型为 431 (47.6%), GG 基因型频数为 379 (41.5%)。Hardy-Weinberg 平衡检验得卡方值 1.2500, $P=0.2636 > 0.05$, 基因型分布满足孟德尔遗传平衡。男性基因型频率 CC 基因型为 31 (9.8%), CG 基因型为 147 (46.5%), GG 基因型频数为 138 (43.7%); 女性基因型频率 CC 基因型为 73 (12.2%), CG 基因型为 284 (47.5%), GG 基因型频数为 241 (40.3%)。性别间基因型分布无统计学差异 ($\chi^2=1.6519$, $P=0.4378$)。

表 2-1 不同性别 rs1862513 位点等位基因 (基因型) 频率分布

	男	女	合计	χ^2	P 值
等位基因					
C (%)	209 (33.1)	430 (36.5)	639 (35.0)	1.5122	0.2188
G (%)	423 (66.9)	766 (63.5)	1189 (65.0)		
基因型					
CC (%)	31 (9.8)	73 (12.2)	104 (10.9)	1.6519	0.4378
CG (%)	147 (46.5)	284 (47.5)	431 (47.6)		
GG (%)	138 (43.7)	241 (40.3)	379 (41.5)		

表 2-2~表 2-4 所示, 为 rs1862513 各基因型在研究人群中的基本特征。无论男性女性, GG 基因型组吸烟率均略高于其他两组, 各基因型个体的吸烟率相差较大, 但未见统计学差异。男性女性各基因型间饮酒率差异不大。男性女性均有 CG 和 GG 基因型组的糖尿病患病率显著高于 CC 基因型组 ($P<0.05$, 组内两两比较 $P<0.01$)。

表 2- 2 rs1862513 位点各基因型下人群特征 (总体)

	合计 (%) N=914	rs1862513 基因型			P 值
		CC (%) N=104	CG (%) N=431	GG (%) N=379	
基线 (2005 年)					
男性	316 (34.6)	31 (29.8)	147 (34.1)	138 (36.4)	0.4380
年龄 (岁)	59.2 ± 7.6	59.2 ± 7.9	59.1 ± 7.5	59.4 ± 7.8	0.8064
吸烟, n (%)	275 (30.1)	23 (22.1)	128 (29.7)	124 (32.7)	0.1100
饮酒, n (%)	214 (23.4)	25 (24.0)	99 (23.0)	90 (23.7)	0.9540
BMI, kg/m ²					
正常, n (%)	405 (44.3)	42 (40.4)	198 (45.9)	165 (43.5)	0.7750
超重, n (%)	231 (25.3)	27 (26.0)	110 (25.5)	94 (24.8)	
肥胖, n (%)	278 (30.4)	35 (33.7)	123 (28.5)	120 (31.7)	
高血压, n (%)	433 (47.4)	54 (51.9)	204 (47.3)	175 (46.2)	0.5820
糖尿病, n (%)	173 (18.9)	11 (10.6)	79 (18.3)	83 (21.9)	0.0300
脑卒中, n (%)	108 (11.8)	14 (13.5)	49 (11.4)	45 (11.9)	0.8380
体重 (kg)	65.4 ± 11.1	64.5 ± 9.9	65.6 ± 11.3	65.4 ± 11.2	0.6199
2010 年					
复查体重 (kg)	64.7 ± 11.1	63.8 ± 9.6	64.8 ± 11.2	64.7 ± 11.3	0.6993
体重变化量 (kg)	-0.8 ± 4.2	-0.7 ± 3.9	-0.9 ± 4.1	-0.7 ± 4.4	0.7970

表 2-3 rs1862513 位点各基因型下人群特征（男性）

	合计 (%) N=316	rs1862513 基因型			P 值
		CC (%) N=31	CG (%) N=147	GG (%) N=138	
基线 (2005 年)					
年龄 (岁)	58.4 ± 8.5	60.4 ± 9.3	58.5 ± 8.5	57.8 ± 8.4	0.2861
吸烟, n (%)	174 (55.1)	15 (48.4)	83 (56.5)	76 (55.1)	0.7140
饮酒, n (%)	160 (50.6)	16 (51.6)	74 (50.3)	70 (50.7)	0.9910
BMI, kg/m ²					
正常, n (%)	142 (44.9)	14 (45.2)	67 (45.6)	61 (44.2)	0.4050
超重, n (%)	68 (21.5)	4 (12.9)	37 (25.2)	27 (19.6)	
肥胖, n (%)	106 (33.5)	13 (41.9)	43 (29.3)	50 (36.2)	
高血压, n (%)	135 (42.7)	11 (35.5)	69 (46.9)	55 (39.9)	0.3340
糖尿病, n (%)	61 (19.3)	3 (9.7)	28 (19.0)	30 (21.7)	0.3050
脑卒中, n (%)	47 (14.9)	4 (12.9)	21 (14.3)	22 (15.9)	0.8780
体重 (kg)	71.1 ± 11.1	67.1 ± 10.3	72.2 ± 11.1	70.9 ± 11.1	0.0638
2010 年					
复查体重 (kg)	70.6 ± 10.9	66.5 ± 10.6	71.2 ± 11.1	70.8 ± 10.7	0.0867
体重变化量 (kg)	-0.5 ± 4.1	-0.5 ± 4.2	-0.9 ± 4.3	-0.1 ± 3.9	0.2245

表 2-4 rs1862513 位点各基因型下人群特征（女性）

	合计 (%) N=598	rs1862513 基因型			P 值
		CC (%) N=73	CG (%) N=284	GG (%) N=241	
基线 (2005 年)					
年龄 (岁)	59.7 ± 7.1	58.6 ± 7.2	59.3 ± 6.9	60.3 ± 7.2	0.1127
吸烟, n (%)	101 (16.9)	8 (11.0)	45 (15.8)	48 (19.9)	0.1630
饮酒, n (%)	54 (9.0)	9 (12.3)	25 (8.8)	20 (8.3)	0.5650
BMI, kg/m ²					
正常, n (%)	263 (44.0)	28 (38.4)	131 (46.1)	104 (43.2)	0.7890
超重, n (%)	163 (27.3)	23 (31.5)	73 (25.7)	67 (27.8)	
肥胖, n (%)	172 (28.8)	22 (30.1)	80 (28.2)	70 (29.0)	
高血压, n (%)	298 (49.8)	43 (58.9)	135 (47.5)	120 (49.8)	0.2230
糖尿病, n (%)	112 (18.7)	8 (11.0)	51 (18.0)	53 (22.0)	0.0960
脑卒中, n (%)	61 (10.2)	10 (13.7)	28 (9.9)	23 (9.5)	0.5700
体重 (kg)	62.4 ± 9.8	63.3 ± 9.6	62.3 ± 9.8	62.2 ± 10.0	0.6738
2010 年					
复查体重 (kg)	61.5 ± 9.8	62.6 ± 9.0	61.5 ± 9.8	61.2 ± 10.1	0.5673
体重变化量 (kg)	-0.9 ± 4.3	-0.7 ± 3.7	-0.8 ± 4.1	-1.0 ± 4.6	0.8354

4.2 不同特征人群抵抗素水平的变化情况分析

表 3-1 ~表 3-4 为人群不同特征抵抗素水平的变化及差值比较。对总人群的分析结果显示: 2005 年各基因型个体血浆抵抗素浓度间的差异具有临界显著性 ($P=0.0565$), 2010 年时差异缩小并不再具有统计学显著性。无论 2005 年和 2010 年, 女性个体血浆抵抗素浓度始终高于男性 ($P<0.01$), 且女性 5 年间血浆抵抗素浓度增长显著 ($P<0.001$), 而男性不显著。与 2005 年相比, 2010 年的血浆抵抗素水平增加 0.30 ng/ml ($P<0.001$), 其中除 GG 基因型、基线年龄为 40~49 岁和 70 岁以上、男性、饮酒、肥胖、患糖尿病、体重减少 (大于 5 kg) 以及腰围减少 (大于 5 cm) 等因素外, 其他因素抵抗素的增加量 (或减少量) 均具有统计学差异 ($P<0.05$)。体重减少和腰围减少分别表现为相应血浆抵抗素浓度减少 0.4 ng/ml 和 0.12 ng/ml , 但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。基因型分组中, CC 基因型抵抗素浓度增长最多, 从 2005 年的平均 3.02 ng/ml 增长到 2010 年的 3.46 ng/ml , 增长显著 ($P=0.0255$), 仍低于携带 CG、GG 基因型的人群血浆抵抗素平均浓度, 但差异无统计学意义 ($P=0.8984$)。总人群中饮酒者的血浆抵抗素浓度基本不变, 无论 05 年或 10 年, 不饮酒者血浆抵抗素浓度均显著高于饮酒者 ($P<0.05$), 且不饮酒的抵抗素浓度增长较快, 增加量有统计学意义 ($P=0.0001$); 基线肥胖者基线抵抗素浓度较高, 但增长不明显, 超重者和正常体重者抵抗素增长有统计学意义 ($P<0.05$), 超重肥胖者血浆抵抗素浓度显著高于正常体重者 ($P<0.001$)。高血压患者的血浆抵抗素浓度在 05 年和 10 年均显著高于未患病者, 但两者增长量相差不大。糖尿病患者的血浆抵抗素基础值较非糖尿病者高 ($P<0.05$), 但增长不显著, 非糖尿病者血浆抵抗素浓度增长较多 ($P<0.001$)。体重基本不变 (5 kg 以内) 和增加 (大于 5 kg) 者抵抗素均明显增加 ($P<0.05$), 抵抗素浓度增长前后差值的组间比较结果显示差异显著 ($P<0.0040$), 尤其以体重增加者的抵抗素增长最快。腰围增加 (大于 5 cm) 者的血浆抵抗素浓度增加幅度最大 ($P<0.0001$), 增长量也最高, 2010 年的横断面比较显示, 腰围增加和基本不变者的血浆抵抗素浓度显著高于腰围减少者 ($P<0.05$)。(表 3-1)

对 CC 基因型调查对象的分析显示, 该基因型个体整体血浆抵抗素浓度明显增加 ($P=0.0255$), 其中体重增加者和腰围增加者的血浆抵抗素浓度增加显著, 分别增加 1.44 ng/ml ($P=0.0061$) 和 0.66 ng/ml ($P=0.0107$)。该基因型高血压患者 2005 年的血浆抵抗素浓度显著高于未患病者 ($P=0.0056$), 5 年间未患病者的抵抗素浓度增长较快 ($P=0.0022$), 2010 年高血压患者的血浆抵抗素浓度仍略高于未患病者, 但无统计学差异。(表 3-2)

对 CG 基因型调查对象的分析显示, 该基因型个体整体血浆抵抗素浓度增加非常显著 ($P=0.0001$), 50-69 岁年龄组在 5 年中的血浆抵抗素浓度显著增加 ($P<0.05$), 无论

男性女性、是否吸烟、是否饮酒和是否有高血压，血浆抵抗素浓度均表现为显著增加（以上均为 $P<0.05$ ），基线体重为超重的个体，5 年中的血浆抵抗素浓度增加非常显著（ $P=0.0008$ ），未患糖尿病和未患脑卒中的个体抵抗素增加显著（均为 $P<0.05$ ），体重减少的个体血浆抵抗素浓度虽略有下降，但未发现统计学意义，体重基本不变和增加的个体 5 年中血浆抵抗素浓度增加较多。腰围基本不变和增加的个体，血浆抵抗素浓度均显著增加（均为 $P<0.05$ ）。（表 3-3）

对 GG 基因型调查对象的分析显示，整体的血浆抵抗素浓度变化 5 年来未见显著差别（ $P=0.2767$ ）。除女性、不饮酒者的血浆抵抗素浓度显著增加外（均为 $P<0.05$ ），其他各组均未见显著性差异。此外，05 年和 10 年均显示，正常体重者的血浆抵抗素浓度均显著低于超重肥胖者（ $P<0.0001$ ）。（表 3-4）

表 3-1 总人群不同特征抵抗素的变化情况

特征分类	分组	例数	抵抗素浓度 (ng/ml)						差值组间 比较 P 值
			2005 年	P 值	2010 年	P 值	差值	P 值	
基因型	CC	104	3.02	0.0565	3.46	0.8984	0.44	0.0255	0.2740
	CG	431	3.10		3.49		0.39	0.0001	
	GG	379	3.40		3.55		0.15	0.2767	
基线年龄	40-49 岁	122	2.97	0.2037	3.02	0.0369	0.05	0.7260	0.6106
	50-59 岁	316	3.27		3.56		0.28	0.0355	
	60-69 岁	388	3.31		3.66		0.35	0.0044	
	70 岁以上	88	2.94		3.37		0.43	0.1229	
性别	男	316	2.98	0.0097	3.23	0.0044	0.25	0.0814	0.6301
	女	598	3.34		3.66		0.32	0.0005	
吸烟	是	275	2.86	0.0004	3.28	0.0400	0.42	0.0028	0.2967
	否	639	3.37		3.61		0.24	0.0094	
饮酒	是	214	2.96	0.0287	3.16	0.0075	0.20	0.2702	0.5101
	否	700	3.30		3.62		0.33	0.0001	
基线体重#	正常	278	2.40	<.0001	2.69	<.0001	0.29	0.0185	0.8421
	超重	405	3.25		3.59		0.34	0.0062	
	肥胖	231	4.14		4.37		0.23	0.1547	
高血压	无	481	3.02	0.0019	3.27	0.0004	0.25	0.0252	0.4833
	有	433	3.43		3.79		0.35	0.0014	
脑卒中	无	806	3.20	0.4703	3.46	0.0411	0.26	0.0016	0.1903
	有	108	3.35		3.92		0.57	0.0194	
糖尿病	无	741	3.13	0.0085	3.47	0.1948	0.33	<.0001	0.3099
	有	173	3.58		3.71		0.13	0.5353	
体重变化量 (kg) *	减少	100	3.45	0.0617	3.05	0.0661	-0.40	0.1789	0.0040
	基本不变	741	3.23		3.59		0.36	<.0001	
	增加	73	2.74		3.39		0.65	0.0132	
腰围变化量 (cm) +	减小	52	2.99	0.6726	2.87	0.0174	-0.12	0.7855	0.1364
	基本不变	467	3.21		3.43		0.21	0.0475	
	增加	395	3.25		3.70		0.45	<.0001	
合计		914	3.22		3.51		0.30	0.0001	

注：*，体重减少，定义为 2010 年较 2005 年减少大于 5 kg；基本不变，定义为两年变化量在 -5 ~ 5 kg；
体重增加，定义为 2010 年较 2005 年增加大于 5 kg。

+, 腰围减少，定义为 2010 年较 2005 年减少大于 5 cm；基本不变，定义为两年变化量在 -5 ~ 5 cm；
腰围增加，定义为 2010 年较 2005 年增加大于 5 cm。

#, 两两比较 $P < 0.05$ 。

表 3-2 人群不同特征抵抗素的变化情况 (CC)

特征分类	分组	例数	抵抗素浓度 (ng/ml)				差值组间			
			2005 年	P 值	2010 年	P 值	差值	P 值	比较 P 值	
基线年龄	40-49 岁	18	2.92	0.9879	3.30	0.9282	0.37	0.2702	0.9261	
	50-59 岁	34	2.99		3.60		0.61			0.0742
	60-69 岁	44	3.08		3.39		0.31			0.3596
	70 岁以上	8	3.07		3.60		0.53			0.4660
性别	男	31	2.63	0.1331	3.43	0.9199	0.80	0.0605	0.2156	
	女	73	3.19		3.47		0.28			0.1873
吸烟	是	23	2.61	0.1949	3.29	0.5990	0.68	0.1229	0.5014	
	否	81	3.14		3.51		0.37			0.0942
饮酒	是	25	2.48	0.0696	3.13	0.2922	0.66	0.1464	0.5150	
	否	79	3.20		3.56		0.36			0.0900
基线体重#	正常	35	2.27	0.0035	2.94	0.0888	0.67	0.0306	0.2950	
	超重	42	3.25		3.81		0.56			0.1033
	肥胖	27	3.66		3.59		-0.07			0.8486
高血压	无	50	2.54	0.0056	3.27	0.2925	0.73	0.0022	0.1404	
	有	54	3.47		3.63		0.16			0.5937
脑卒中	无	90	2.92	0.1151	3.38	0.2241	0.46	0.0305	0.7652	
	有	14	3.70		3.99		0.29			0.5794
糖尿病	无	93	2.93	0.0915	3.36	0.0830	0.43	0.0358	0.9501	
	有	11	3.86		4.33		0.47			0.4766
体重变化量 (kg) *	减少	12	3.02	0.0377	2.62	0.1423	-0.40	0.4185	0.1004	
	基本不变	83	3.18		3.62		0.45			0.0477
	增加	9	1.63		3.07		1.44			0.0061
腰围变化量 (cm) +	减小	7	2.01	0.2760	2.00	0.0384	-0.01	0.9895	0.5093	
	基本不变	47	3.09		3.36		0.26			0.4228
	增加	50	3.10		3.76		0.66			0.0107
合计		104	3.02		3.46		0.43		0.0255	

注: *, 体重减少, 定义为 2010 年较 2005 年减少大于 5 kg; 基本不变, 定义为两年变化量在 -5 ~ 5 kg; 体重增加, 定义为 2010 年较 2005 年增加大于 5 kg。

+, 腰围减少, 定义为 2010 年较 2005 年减少大于 5 cm; 基本不变, 定义为两年变化量在 -5 ~ 5 cm; 腰围增加, 定义为 2010 年较 2005 年增加大于 5 cm。

#, 两两比较 $P < 0.05$ 。

表 3-3 人群不同特征抵抗素的变化情况 (CG)

特征分类	分组	例数	抵抗素浓度 (ng/ml)				差值组间比较		
			2005 年	P 值	2010 年	P 值	差值	P 值	
基线年龄	40-49 岁	55	2.92	0.4508	2.99	0.1791	0.07	0.7726	0.6926
	50-59 岁	156	3.16		3.61		0.45	0.0137	
	60-69 岁	179	3.18		3.62		0.44	0.0055	
	70 岁以上	41	2.74		3.14		0.40	0.2298	
性别	男	147	2.71	0.0011	3.24	0.0886	0.53	0.0036	0.3505
	女	284	3.30		3.63		0.32	0.0099	
吸烟	是	128	2.57	<.0001	3.21	0.0857	0.63	0.0004	0.1277
	否	303	3.32		3.61		0.29	0.0205	
饮酒	是	99	2.59	0.0013	3.29	0.3167	0.70	0.0027	0.1028
	否	332	3.25		3.55		0.30	0.0084	
基线体重#	正常	123	2.33	<.0001	2.65	<.0001	0.32	0.0530	0.3050
	超重	198	3.01		3.57		0.56	0.0008	
	肥胖	110	4.11		4.29		0.18	0.3671	
高血压	无	227	2.86	0.0031	3.19	0.0034	0.33	0.0131	0.5395
	有	204	3.37		3.83		0.46	0.0038	
脑卒中	无	382	3.05	0.1486	3.40	0.0153	0.34	0.0010	0.1760
	有	49	3.45		4.23		0.78	0.0559	
糖尿病	无	352	3.02	0.0479	3.41	0.1139	0.39	0.0003	0.9886
	有	79	3.46		3.85		0.39	0.1792	
体重变化量 (kg) *	减少	51	3.42	0.3041	3.32	0.8284	-0.11	0.7935	0.1517
	基本不变	343	3.08		3.51		0.43	<.0001	
	增加	37	2.86		3.57		0.71	0.0620	
腰围变化量 (cm) +	减小	26	2.58	0.2940	2.98	0.4518	0.40	0.5927	0.8279
	基本不变	233	3.15		3.49		0.34	0.0136	
	增加	172	3.11		3.57		0.47	0.0011	
合计		431	3.10		3.49		0.39	0.0001	

注: *, 体重减少, 定义为 2010 年较 2005 年减少大于 5 kg; 基本不变, 定义为两年变化量在 -5 ~ 5 kg; 体重增加, 定义为 2010 年较 2005 年增加大于 5 kg。

+, 腰围减少, 定义为 2010 年较 2005 年减少大于 5 cm; 基本不变, 定义为两年变化量在 -5 ~ 5 cm; 腰围增加, 定义为 2010 年较 2005 年增加大于 5 cm。

#, 两两比较 $P < 0.05$ 。

表 3-4 人群不同特征抵抗素的变化情况 (GG)

特征分类	分组	例数	抵抗素浓度 (ng/ml)				差值组间		
			2005 年	P 值	2010 年	P 值	差值	P 值	比较 P 值
基线年龄	40-49 岁	49	3.03	0.4812	2.95	0.1572	-0.08	0.7355	0.6603
	50-59 岁	126	3.49		3.48		-0.01	0.9803	
	60-69 岁	165	3.51		3.78		0.27	0.2218	
	70 岁以上	39	3.13		3.58		0.45	0.3865	
性别	男	138	3.35	0.7338	3.17	0.0140	-0.18	0.4561	0.0699
	女	241	3.43		3.77		0.34	0.0427	
吸烟	是	124	3.21	0.2534	3.36	0.2666	0.15	0.5222	0.9846
	否	255	3.50		3.64		0.15	0.3804	
饮酒	是	90	3.49	0.6934	3.02	0.0111	-0.47	0.1611	0.0119
	否	289	3.38		3.72		0.34	0.0201	
基线体重#	正常	120	2.51	<.0001	2.65	<.0001	0.14	0.4970	0.6173
	超重	165	3.54		3.57		0.03	0.8907	
	肥胖	94	4.31		4.68		0.37	0.2239	
高血压	无	204	3.32	0.4559	3.35	0.0631	0.03	0.8910	0.3391
	有	175	3.50		3.79		0.29	0.1083	
脑卒中	无	334	3.44	0.3862	3.55	0.9607	0.11	0.4574	0.4359
	有	45	3.13		3.57		0.44	0.2256	
糖尿病	无	296	3.33	0.2589	3.57	0.7802	0.24	0.1090	0.2303
	有	83	3.65		3.49		-0.16	0.6371	
体重变化量 (kg) *	减少	37	3.63	0.4758	2.83	0.0833	-0.81	0.1535	0.0704
	基本不变	315	3.42		3.66		0.25	0.0892	
	增加	27	2.95		3.25		0.31	0.5052	
腰围变化量 (cm) +	减小	19	3.92	0.5253	3.03	0.1020	-0.88	0.2096	0.1119
	基本不变	187	3.32		3.36		0.04	0.8144	
	增加	173	3.44		3.81		0.38	0.0674	
合计		379	3.40		3.55		0.15	0.2767	

注: *, 体重减少, 定义为 2010 年较 2005 年减少大于 5 kg; 基本不变, 定义为两年变化量在-5 ~ 5 kg; 体重增加, 定义为 2010 年较 2005 年增加大于 5 kg。

+, 腰围减少, 定义为 2010 年较 2005 年减少大于 5 cm; 基本不变, 定义为两年变化量在-5 ~ 5 cm; 腰围增加, 定义为 2010 年较 2005 年增加大于 5 cm。

#, 两两比较 $P < 0.05$ 。

4.3 不同体重和腰围变化分组与抵抗素浓度变化间关系的分析

表 4-1 和表 4-2 为抵抗素基因 rs1862513 位点下 CC、CG 和 GG 基因型对应的 2005~2010 年间血浆抵抗素浓度前后差值对应不同腰围、体重的趋势分析。如表 4-1 所示, 总人群中, 按照体重减少、基本不变、体重增加的顺序, 抵抗素在 5 年中的变化量由减少逐渐变为增加, 平均变化量为 0.3 ng/ml, 呈显著上升趋势 ($P=0.0019$); 整体上按照腰围减少、基本不变、腰围增加的顺序, 抵抗素的血浆浓度也呈显著增加趋势 ($P=0.0474$)。腰围基本不变组的血浆抵抗素浓度的变化量按体重增加量变化的顺序, 总体呈显著上升趋势 ($P=0.0128$)。男性组的分析显示, 随着体重增加组的腰围增加量增加, 血浆抵抗素的增加量也变大, 趋势分析显示, 呈显著增加趋势 ($P=0.0055$), 但未发现其整体体重变化和腰围变化与抵抗素浓度变化的关联。女性组按照体重减少、基本不变、体重增加的顺序, 血浆抵抗素的 5 年来的变化量呈显著增大趋势 ($P=0.0001$); 体重基本不变组的抵抗素增加量变化也按上述顺序呈显著增长趋势 ($P=0.0005$), 其他分组则未见显著性差异。(表 4-1)

表 4-2 所示, 为 CC 基因型、CG 基因型和 GG 基因型下抵抗素血浆浓度变化与同期体重和腰围的变化关系。CC 基因型个体整体上随着体重的增加, 血浆抵抗素的生长量也在增加, 趋势有统计学意义 ($P=0.0321$)。其他分组均未发现统计学差异。CG 基因型整体上只有腰围基本不变组随体重增加量的增大, 抵抗素血浆浓度的生长量呈上升趋势 ($P=0.0139$), 其他组未发现显著改变。GG 基因型个体, 整体血浆抵抗素的增加量随腰围增加量的增大而增高, 趋势检验显示仅有边缘性显著 ($P=0.0527$); 抵抗素体重增加组的血浆抵抗素浓度随着腰围增加量的增大 ($P=0.0219$), 其他未发现显著性差异。(表 4-2)

表 4-1 抵抗素水平、同期体重和腰围的变化关系（总人群）

腰围变化	体重减少		基本不变		体重增加		合计		趋势 检验 P 值
	例 数	抵抗素变化 (ng/ml)	例 数	抵抗素变化 (ng/ml)	例 数	抵抗素变化 (ng/ml)	例 数	抵抗素变化 (ng/ml)	
总计									
腰围减少	32	-0.10 ± 3.97	20	-0.16 ± 1.60	0	-	52	-0.12 ± 3.25	0.9494
基本不变	62	-0.62 ± 2.45	396	0.36 ± 2.22	9	-0.35 ± 3.83	467	0.21 ± 2.31	0.0128
腰围增加	6	0.21 ± 1.17	325	0.39 ± 2.32	64	0.79 ± 1.85	395	0.45 ± 2.24	0.1883
合计	100	-0.40 ± 2.97	741	0.36 ± 2.25	73	0.65 ± 2.19	914	0.30 ± 2.35	0.0019
趋势检验 P 值		0.7211		0.5280		0.1446		0.0474	
男性									
腰围减少	20	0.64 ± 4.57	11	-0.61 ± 1.90	0	-	31	0.19 ± 3.84	0.3950
基本不变	17	-0.14 ± 1.51	192	0.22 ± 2.21	5	-1.94 ± 3.58	214	0.14 ± 2.22	0.5829
腰围增加	0	-	46	0.38 ± 2.97	25	0.98 ± 1.57	71	0.59 ± 2.57	0.3475
合计	37	0.28 ± 3.49	249	0.21 ± 2.35	30	0.49 ± 2.24	316	0.25 ± 2.49	0.7626
趋势检验 P 值		0.5060		0.3264		0.0055		0.2902	
女性									
腰围减少	12	-1.33 ± 2.42	9	0.39 ± 0.98	0	-	21	-0.59 ± 2.09	0.0592
基本不变	45	-0.80 ± 2.71	204	0.48 ± 2.24	4	1.65 ± 3.53	253	0.28 ± 2.39	0.0005
腰围增加	6	0.21 ± 1.17	279	0.39 ± 2.20	39	0.67 ± 2.03	324	0.42 ± 2.17	0.4357
合计	63	-0.80 ± 2.56	492	0.43 ± 2.20	43	0.76 ± 2.16	598	0.32 ± 2.27	0.0001
趋势检验 P 值		0.2480		0.6885		0.3955		0.1055	

表 4-2 各基因型抵抗素水平、同期体重和腰围的变化关系

腰围变化	体重减少		基本不变		体重增加		合计		趋势 检验 P 值
	例 数	抵抗素变化 (ng/ml)	例 数	抵抗素变化 (ng/ml)	例 数	抵抗素变化 (ng/ml)	例 数	抵抗素变化 (ng/ml)	
CC									
腰围减少	3	-0.76±1.03	4	0.56±1.18	0	-	7	-0.01±1.25	0.1838
基本不变	9	-0.28±1.85	37	0.38±2.35	1	0.86	47	0.26±2.23	0.4090
腰围增加	0	-	42	0.49±1.80	8	1.52±1.23	50	0.66±1.75	0.1320
合计	12	-0.40±1.65	83	0.45±2.02	9	1.44±1.17	104	0.43±1.96	0.0321
趋势检验 P 值		0.6825		0.8865		0.6293		0.2471	
CG									
腰围减少	16	0.74±4.62	10	-0.14±1.77	0	-	26	0.40±3.76	0.5743
基本不变	33	-0.51±1.62	195	0.47±2.07	5	0.74±3.56	233	0.34±2.07	0.0139
腰围增加	2	-0.25±0.05	138	0.42±1.82	32	0.70±2.04	172	0.47±1.85	0.3694
合计	51	-0.11±2.90	343	0.43±1.96	37	0.71±2.24	431	0.39±2.12	0.0612
趋势检验 P 值		0.2106		0.8218		0.9743		0.6222	
GG									
腰围减少	13	-0.98±3.47	6	-0.68±1.58	0	-	19	-0.88±2.95	0.8426
基本不变	20	-0.95±3.64	164	0.21±2.37	3	-2.56±4.73	187	0.04±2.60	0.3203
腰围增加	4	0.44±1.43	145	0.33±2.83	24	0.66±1.76	173	0.38±2.68	0.6244
合计	37	-0.81±3.37	315	0.25±2.58	27	0.31±2.35	379	0.15±2.66	0.0624
趋势检验 P 值		0.5857		0.4938		0.0219		0.0527	

4.4 抵抗素浓度变化量与体重和腰围变化及其他影响因素的多因素分析

表 5-1 ~ 表 5-13 为抵抗素浓度变化量与体重变化及其他影响因素的多因素分析, 其中体重和腰围变化量作为两个并列的因素, 故对这两个因素分别进行多因素调整。

表 5-1 所示, 为本次多因素回归分析所涉及的变量及其取值。以 2005 ~ 2010 年血浆抵抗素的变化量为因变量, 通过单因素分析发现可能对抵抗素浓度变化有影响的因素, 随后将这些因素作为混杂因素放入回归方程中, 对主要因素基因型、体重变化量和腰围变化量进行调整。其中可能影响血浆抵抗素浓度变化的因素为: 性别(男、女), 基线年龄(岁), 基线体重(kg), 基线腰围(cm), 是否吸烟, 是否饮酒, 是否患高血压, 是否患脑卒中以及是否患糖尿病。

表 5-1 多元回归分析变量说明

变量名	取值
因变量	
抵抗素变化量	ng/ml
自变量	
基因型	1 = CC, 2 = CG, 3 = GG
体重变化量	kg
腰围变化量	cm
性别	1 = 男, 2 = 女
基线年龄	岁
基线体重	kg
基线腰围	cm
吸烟	1 = 吸, 2 = 不吸
饮酒	1 = 饮酒, 2 = 不饮酒
高血压	1 = 有, 2 = 无
脑卒中	1 = 有, 2 = 无
糖尿病	1 = 有, 2 = 无

4.4.1 抵抗素浓度变化量与体重和腰围变化的共显性模型

表 5-2 为等位基因 C 和等位基因 G 的共显性模型下, 分别分析血浆抵抗素浓度受体重变化量和腰围变化量的影响。在上述模型的回归分析中, 以等位基因 CC 为参考, 设置哑变量进入方程。表 5-2 所示, 调整基线体重、基线年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、脑卒中、糖尿病等各个混杂因素调整后, 体重变化量的回归系数具有统计学意义, 但其对抵抗素浓度变化的贡献相对较小, 其他因素不变的情况下, 体重每增加 1 kg 会使血浆抵抗素浓度增加 0.0689 ng/ml; 调整基线腰围、基线年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、脑卒中、糖尿病等各个混杂因素调整后, 腰围变化量的回归系数具有统计学意义, 但其单位变化量对抵抗素浓度变化的贡献相对较小, 其他因素不变的情况下, 腰围每增加 1 cm 会使血浆抵抗素浓度分别增加

0.0379 ng/ml。

表 5-2 抵抗素与体重变化量及各协变量关系的多因素分析（共显性模型）

	参数估计	标准差	t 值	P 值
体重变化分析 ^a				
CC	Ref	-	-	-
CG	-0.0320	0.2557	-0.12	0.9006
GG	-0.2959	0.2600	-1.14	0.2554
体重变化量	0.0689	0.0190	3.62	0.0003
腰围变化分析 ^b				
CC	Ref	-	-	-
CG	-0.0248	0.2567	-0.10	0.9231
GG	-0.2971	0.2610	-1.14	0.2553
腰围变化量	0.0379	0.0133	2.86	0.0043

注：a，调整基线体重、基线年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、脑卒中、糖尿病。

b，调整基线腰围、基线年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、脑卒中、糖尿病。

4.42 抵抗素浓度变化量与体重和腰围变化的隐性模型

表 5-3 所示，为以等位基因 C 为主的隐性模型，以等位基因 GG 和等位基因 CG/CC2 个分组形式进行多因素调整，分别分析血浆抵抗素浓度受体重变化量和腰围变化量的影响。分析显示，个体携带等位基因 C 对血浆抵抗素浓度的增加有正向作用，即在其他变量值相对不变，在调整体重和调整腰围的模型中对血浆抵抗素浓度的增加分别贡献了 0.2700 ng/ml 和 0.2770 ng/ml，且该值具有临界显著性（分别为 $P=0.0859$ 和 $P=0.0797$ ）。调整基线体重、基线年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、脑卒中、糖尿病等各混杂因素后，体重变化量的回归系数具有统计学意义（ $\beta=0.0689$ ， $P=0.0003$ ），但对抵抗素浓度变化量的贡献值相对较小，即其他因素不变的情况下，体重每增加 1 kg 会使血浆抵抗素浓度分别增加 0.0689 ng/ml；调整基线腰围、基线年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、脑卒中、糖尿病等各混杂因素后，腰围变化量的回归系数具有统计学意义（ $\beta=0.0380$ ， $P=0.0043$ ），但对抵抗素浓度变化量的贡献值相对小于体重变化量，即其他因素不变的情况下，腰围每增加 1cm 会使血浆抵抗素浓度增加 0.0380ng/ml。

表 5-3 抵抗素与体重和腰围变化量及各协变量关系的多因素分析（隐性模型）

	参数估计	标准差	t 值	P 值
体重变化分析 ^a				
GG	Ref	-	-	-
CC/CG	0.2700	0.1570	1.72	0.0859
体重变化量	0.0689	0.0190	3.62	0.0003
腰围变化分析 ^b				
GG	Ref	-	-	-
CC/CG	0.2770	0.1579	1.75	0.0797
腰围变化量	0.0380	0.0133	2.86	0.0043

注：a，调整基线体重、基线年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、脑卒中、糖尿病。

b，调整基线腰围、基线年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、脑卒中、糖尿病。

4.43 抵抗素浓度变化量与体重和腰围变化的显性模型

表 5-4 所示，为以等位基因 G 为显性的显性模型下以等位基因 CC 和等位基因 CG / GG2 分组的形式进行多因素调整，分别分析血浆抵抗素浓度受体重变化量和腰围变化量的影响。结果显示，携带等位基因 G 对血浆抵抗素浓度的增加有负向作用，即在其他变量值相对不变，在调整体重和调整腰围的模型中，对血浆抵抗素浓度的增加分别贡献了-0.1531ng/ml 和-0.1499ng/ml，但二者均不具有统计学显著性（分别为 $P=0.5313$ 和 $P=0.5415$ ）。调整调整基线体重、基线年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、脑卒中、糖尿病等各混杂因素后，体重变化量的回归系数具有统计学意义（ $\beta=0.0682$ ， $P=0.0004$ ），但对抵抗素浓度的贡献值相对较小，即其他因素不变的情况下，体重每增加 1 kg 会使血浆抵抗素浓度增加 0.0682 ng/ml；调整基线腰围、基线年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、脑卒中、糖尿病等各混杂因素后，腰围变化量的回归系数具有统计学意义（ $\beta=0.0369$ ， $P=0.0055$ ），但对抵抗素浓度变化量的贡献值相对小于体重变化量，即其他因素不变的情况下，腰围每增加 1cm 会使血浆抵抗素浓度增加 0.0369ng/ml。

表 5-4 抗生素与体重变化量及各协变量关系的多因素分析（显性模型）

	参数估计	标准差	t 值	P 值
体重变化分析 ^a				
CC	Ref	-	-	-
GG/CG	-0.1531	0.2445	-0.63	0.5313
体重变化量	0.0682	0.0191	3.58	0.0004
腰围变化分析 ^b				
CC	Ref	-	-	-
GG/CG	-0.1499	0.2454	-0.61	0.5415
腰围变化量	0.0369	0.0133	2.78	0.0055

注：a，调整基线体重、基线年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、脑卒中、糖尿病。

b，调整基线腰围、基线年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、脑卒中、糖尿病。

4.44 抗生素浓度变化量与体重和腰围变化的各基因型分层分析

表 5-5 为 CC 基因型、CG 基因型和 GG 基因型个体 2005~2010 年血浆抗生素浓度变化分别与同期体重变化和腰围变化多因素回归模型。调整调整基线体重、基线年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、脑卒中、糖尿病等各混杂因素后，各基因型下体重变化量的回归系数均具有统计学意义 ($P < 0.05$)，其中 CC 基因型回归系数为 $\beta = 0.1969$ ，远大于 CG 基因型和 GG 基因型下体重变化量的回归系数（分别为 $\beta = 0.0512$ 和 $\beta = 0.0653$ ）。将 CC、CG 和 GG 基因型的回归系数进行比较后，结果显示，三者回归系数的差异具有临界显著性 ($P = 0.0586$)。进一步两两比较显示，CC 基因型组与 CG 基因型组之间有临界显著性 ($P = 0.0180$)，和 GG 基因型组的回归系数之间也具有临界显著性 ($P = 0.0350$)，CC 基因型组和 GG 基因型组之间的比较则无显著性差异 ($P = 0.6665$)，即 CC 基因型的体重变化量的回归系数显著大于 CG 基因型和 GG 基因型，CG 基因型和 GG 基因型之间则无统计学差异，说明 CC 基因型下体重变化 1 kg 对抗生素浓度变化量的贡献远大于 CG 基因型和 GG 基因型下个体体重变化 1kg 的贡献值。

调整基线腰围、基线年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、脑卒中、糖尿病等各混杂因素后仅 CC 基因型下腰围变化量的回归系数具有统计学显著性 ($\beta = 0.0656$, $P = 0.0464$)，在 GG 基因型下仅有临界显著性 ($\beta = 0.0417$, $P = 0.0706$)，在 CG 基因型下则无统计学显著性 ($\beta = 0.0271$, $P = 0.1328$)。

表 5-5 抵抗素与体重变化量及各协变量关系的多因素分析

变量	参数估计	标准差	t 值	P 值
CC 基因型 (n = 104)				
体重变化量 ^a	0.1969	0.0516	3.81	0.0002
腰围变化量 ^b	0.0656	0.0325	2.02	0.0464
CG 基因型 (n = 431)				
体重变化量 ^a	0.0512	0.0259	1.97	0.0492
腰围变化量 ^b	0.0271	0.0180	1.51	0.1328
GG 基因型 (n = 380)				
体重变化量 ^a	0.0653	0.0320	2.04	0.0416
腰围变化量 ^b	0.0417	0.0230	1.81	0.0706

注：a，调整基线体重、基线年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、脑卒中、糖尿病，CC、CG 和 GG 体重变化量的回归系数比较 $P = 0.0586$ ；其中两两比较 CC vs CG $P = 0.0180$ ，CC vs GG $P = 0.0350$ ，CG vs GG $P = 0.6665$ 。

b，调整基线腰围、基线年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、脑卒中、糖尿病，CC、CG 和 GG 回归系数比较 $P = 0.3940$ ；其中两两比较 CC vs CG $P = 0.4884$ ，CC vs GG $P = 0.8617$ ，CG vs GG $P = 0.1832$ 。

4.45 抵抗素浓度变化量与体重和腰围变化的性别基因型的分层分析

表 5-6 和表 5-7 为按性别分层下 CC 基因型、CG 基因型和 GG 基因型个体 2005~2010 年血浆抵抗素浓度变化分别与同期体重变化和腰围变化多因素回归模型。表 5-6 所示，男性整体的体重变化量和腰围变化量的回归系数均无统计学显著性；调整调整基线体重、基线年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、脑卒中、糖尿病等各混杂因素后，各基因型分组中，仅 CC 基因型下体重变化量的回归系数均具有统计学意义 ($P < 0.05$)，并且 CC 基因型回归系数为 $\beta = 0.2906$ ，大于 CG 基因型和 GG 基因型下体重变化量的回归系数(分别为 $\beta = 0.0386$ 和 $\beta = -0.0690$)。将 CC、CG 和 GG 基因型的回归系数进行比较后，结果显示，三者回归系数的差异无统计学显著性 ($P = 0.1615$)。

调整基线腰围、基线年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、脑卒中、糖尿病等各混杂因素后男性仅 CC 基因型下腰围变化量的回归系数具有临界显著性($\beta = 0.1630$ ， $P = 0.0501$)，回归系数远大于 CG 基因型和 GG 基因型下腰围变化量的回归系数(分

别为 $\beta = 0.0423$ 和 $\beta = -0.0184$)。将 CC、CG 和 GG 基因型的回归系数进行比较后, 结果显示, 三者回归系数的差异无统计学显著性 ($P = 0.3528$)。

表 5-7 所示, 女性整体的体重变化量和腰围变化量的回归系数均有非常显著的统计学意义 (分别为 $\beta = 0.0956$, $P < 0.0001$ 和 $\beta = 0.0415$, $P = 0.0052$); 调整基线体重、基线年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、脑卒中、糖尿病等各混杂因素后, 各基因型分组中, 女性 CC、GG 基因型下体重变化量的回归系数均具有非常显著的统计学意义 (分别为 $\beta = 0.2021$, $P = 0.0008$ 和 $\beta = 0.1110$, $P = 0.0023$), 回归系数均大于 CG 基因型下体重变化量的回归系数 ($\beta = 0.0562$)。将 CC、CG 和 GG 基因型的回归系数进行比较后, 结果显示, 三者回归系数的差异无统计学显著性 ($P = 0.0954$)。

调整基线腰围、基线年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、脑卒中、糖尿病等各混杂因素后女性仅在 GG 基因型下腰围变化量的回归系数均统计学显著性 (分别为 $\beta = 0.0594$, $P = 0.0208$), 回归系数与 CG 基因型和 CC 基因型下腰围变化量的回归系数差别不大。将 CC、CG 和 GG 基因型的回归系数进行比较后, 结果显示, 三者回归系数的差异无统计学显著性 ($P = 0.4172$)。

表 5-6 抗生素与体重变化量及各协变量关系的多因素分析（男性）

变量	参数估计	标准差	t 值	P 值
全人群 (n=316)				
体重变化量 ^a	0.0144	0.0363	0.40	0.6926
腰围变化量 ^b	0.0306	0.0285	1.08	0.2831
CC 基因型 (n=31)				
体重变化量 ^c	0.2906	0.1161	2.50	0.0202
腰围变化量 ^d	0.1630	0.0786	2.07	0.0501
CG 基因型 (n=147)				
体重变化量 ^c	0.0386	0.0459	0.84	0.4018
腰围变化量 ^d	0.0423	0.0376	1.13	0.2624
GG 基因型 (n=138)				
体重变化量 ^c	-0.0690	0.0646	-1.07	0.2877
腰围变化量 ^d	-0.0184	0.0501	-0.37	0.7135

注：a，调整基因型，基线体重、基线年龄、吸烟、饮酒、高血压、脑卒中、糖尿病。

b，调整基因型，基线腰围、基线年龄、吸烟、饮酒、高血压、脑卒中、糖尿病。

c，调整基线体重、基线年龄、吸烟、饮酒、高血压、脑卒中、糖尿病，CC、CG 和 GG 体重变化量的回归系数比较 $P=0.1615$ 。

d，调整基线腰围、基线年龄、吸烟、饮酒、高血压、脑卒中、糖尿病，CC、CG 和 GG 回归系数比较 $P=0.3528$ 。

表 5-7 抵抗素与体重变化量及各协变量关系的多因素分析（女性）

变量	参数估计	标准差	t 值	P 值
全人群 (n = 598)				
体重变化量 ^a	0.0956	0.0223	4.28	<.0001
腰围变化量 ^b	0.0415	0.0148	2.80	0.0052
CC 基因型 (n = 73)				
体重变化量 ^c	0.2021	0.0572	3.54	0.0008
腰围变化量 ^d	0.0542	0.0355	1.53	0.1316
CG 基因型 (n = 284)				
体重变化量 ^c	0.0562	0.0324	1.73	0.0841
腰围变化量 ^d	0.0204	0.0208	0.98	0.3287
GG 基因型 (n = 241)				
体重变化量 ^c	0.1110	0.0361	3.08	0.0023
腰围变化量 ^d	0.0594	0.0255	2.33	0.0208

注：a，调整基因型，基线体重、基线年龄、吸烟、饮酒、高血压、脑卒中、糖尿病。

b，调整基因型，基线腰围、基线年龄、吸烟、饮酒、高血压、脑卒中、糖尿病。

c，调整基线体重、基线年龄、吸烟、饮酒、高血压、脑卒中、糖尿病，CC、CG 和 GG 体重变化量的回归系数比较 $P = 0.0954$ ；其中两两比较 CC vs CG $P = 0.0368$ ，CC vs GG $P = 0.1588$ ，CG vs GG $P = 0.2331$ 。

d，调整基线腰围、基线年龄、吸烟、饮酒、高血压、脑卒中、糖尿病，CC、CG 和 GG 回归系数比较 $P = 0.4172$ 。

5. 讨论

5.1 rs1862513 基因型分布情况

本次研究对象为平均年龄为 59.2 ± 7.6 岁的中国北京市石景山区中老年人, 共计 914 人。研究人群中 rs1862513 位点等位基因频率 C 为 639 (35.0%), G 为 1189 (65.0%)。基因型频率 CC 基因型为 104 (10.9%), CG 基因型为 431 (47.2%), GG 基因型频数为 379 (41.5%)。Hardy-Weinberg 平衡检验得卡方值 1.2500, $P=0.2636 > 0.05$, 基因型分布满足孟德尔遗传平衡。据 HapMap 报告显示, G 等位基因在中国汉族人群中占 57.8%, 欧洲人群中占 65.0%, 日本人群中占 67.0%, 基因型频率为中国汉族人群 G/G 28.9% C/G 57.8% C/C 13.3%, 欧洲 G/G 43.3% C/G 43.3% C/C 13.3%, 日本人群中 G/G 45.5% C/G 43.2% C/C 11.4%^[37]。根据报告, 不同国家人群 rs1862513 位点不同基因型的基因型频率和基因频率分布不同, G 等位基因在中国汉族人群中最低。本次研究人群为中国北京地区居民, G 等位基因频率为 65.0%, 高于报告中的中国人群基因频率, 与欧洲人群基因频率分布接近, 基因型频率与欧洲和日本人群分布情况接近。

5.2 rs1862513 各基因型血浆抵抗素浓度变化与体重和腰围变化的关系

超重和肥胖是高血压、冠心病等心血管系统疾病的重要危险因素^[46, 47], 研究显示, 肥胖与人群冠状动脉病变的发生发展有关^[48]。抵抗素作为一种脂肪细胞因子, 在小鼠等啮齿类动物, 研究显示肥胖会引起抵抗素水平的升高^[11, 22]。然而, 抵抗素的来源在人类和鼠类等啮齿类动物之间存在巨大差异。在鼠类等啮齿类动物, 抵抗素主要来源于脂肪细胞, 在小鼠, 抵抗素基因几乎只在白色脂肪组织中表达; 而在人类, 抵抗素在脂肪组织中表达极低, 在前脂肪细胞、内皮细胞、血管平滑肌细胞等间质来源细胞中表达也很低, 而在外周血单核细胞和巨噬细胞中表达最为丰富^[11, 23-25]。由于抵抗素在人和动物间存在的巨大种群差别, 使得动物试验的结果很难直接推论到人类。目前关于人类中抵抗素与肥胖的关系仍存在较大争议。一些研究结果认为, 人类抵抗素与肥胖的关系密切^[49-52], 而另一些研究则得出了相反的结论^[53-57]。目前这些研究大多样本量较小且多为横断面研究, 无法动态地观察自然人群中抵抗素水平变化与体重变化的关系。在本次研究中, 我们通过随访, 综合考虑了血浆抵抗素浓度变化与同期体重和腰围变化量的关系, 并通过抵抗素基因 rs1862513 位点下 CC、CG 和 GG 等位基因的多重分析、比较, 目前主要结果如下:

不论 2005 年或 2010 年, CC, CG 或 GG 基因型, 均有超重肥胖个体的血浆抵抗素水平显著高于体重正常者, 且抵抗素浓度变化与体重和腰围变化密切相关。与 2005 年相比, 研究人群 2010 年的血浆抵抗素水平在体重减少超过 5 kg 的个体略有降低, 在体重变化在 5 kg 以内的个体略有升高, 而在体重增加超过 5 kg 的个体则

显著增加,而且在控制了吸烟、饮酒、基线体重、基线年龄和既往病史等因素后,各基因型下血浆抵抗素浓度变化与同期体重变化间仍存在显著的关联:腰围减小5 cm 以上个体的血浆抵抗素水平也有小幅下降,腰围基本不变和腰围增加的个体则显著增加,而且在控制了吸烟、饮酒、基线腰围、基线年龄和既往病史等因素后,除CG基因型个体外,其他基因型下血浆抵抗素浓度变化与同期腰围变化间仍存在显著的关联。

本研究显示,男性和女性在不同基因型下的血浆抵抗素浓度有差别且与体重变化和腰围变化关联程度不同,女性更加敏感。分析显示,单因素下女性腰围变化量与抵抗素浓度变化量关联不显著,调整多因素后仅在整体和GG基因型下有显著关联,而单因素下女性体重变化与抵抗素浓度变化量关联显著,在调整多因素后为非常显著;男性则除CC基因型个体外,其他基因型个体以及整体上均未表现出体重变化和腰围变化与抵抗素浓度变化的统计学关联。因而与男性相比,女性个体血浆抵抗素浓度对体重变化更敏感,类似的研究结果在国内外也有报道^[49-51],究其原因,可能与腹部脂肪的堆积关系较大。本次研究人群的平均年龄为 59.2 ± 7.6 岁,其中男性平均年龄为 58.4 ± 8.5 岁,女性则为 59.7 ± 7.1 岁,基线年龄较大。国外文献报道此年龄段的女性由于绝经期雌激素量的改变,可导致整体和腹部脂肪组织的增加^[58]。研究显示,虽然人体皮下脂肪组织(subcutaneous adipose tissue, SCAT)约占脂肪总量80%,内脏脂肪组织(visceral adipose tissue, VAT)在女性体内仅占5%~8%,但其VAT量随着年龄增长而增长^[59],并且研究证实随着脂肪在体内的积聚,增生肥大的脂肪细胞可释放出包括抵抗素在内的大量脂肪细胞因子^[60],从而进一步影响抵抗素的表达^[61]。

另外本研究结果显示,调查对象存在腰围基本不变甚至减少,同时体重基本不变,但血浆抵抗素水平却上升的现象;总体上来看,人群体重有所减少,但总体抵抗素水平却有所增加。考虑到此次研究主要基于中老年人群,有研究显示,中老年人群随着生理性衰老过程,体密度持续降低,瘦体重逐渐下降,脂肪含量则逐渐增多^[62],具体表现则是四肢肌肉萎缩,腹部脂肪堆积增加,腰围变大,VAT比重增加,体重相对不变甚至减轻,故中老年人群体重和腰围的变化直接反映了身体成分的变化,体重和腰围两者结合可反映其身体脂肪含量的增加,与此同时身高不再增加甚至降低,故提示本研究如果单纯以BMI的大小来衡量老年人的身体状况可能误差较大,因此本研究中采用体重变化作为指标。但还需注意到在多因素调整中,在经过对生活习惯(吸烟、饮酒)和既往病史(高血压、脑卒中、糖尿病)等各项危险因素调整后,尤其是按性别分层后,腰围变化量的作用减弱,而体重变化量在多数情况下(女性的全基因型,男性的CC基因型)仍然具有较大的回归系数和显著的统计学意义,进一步说明体重变化这一指标比腰围的敏感性要强。

本研究发现, CC 基因型下调查对象的血浆抵抗素水平对体重和腰围变化更加敏感。在以基因型共显性模型中, 不论体重变化的回归模型还是腰围变化的回归模型, 在以 CC 基因型为参照时, CG 等位基因和 GG 等位基因表现出更多的负向作用, 即具有 CG 基因型或 GG 基因型的调查对象, 随体重增加和/或腰围增加, 其血浆抵抗素浓度增幅较低, 并且 GG 基因型下个体的增幅要低于 CG 基因型个体。同样的, 在 C 等位基因的、G 等位基因的显性模型中, 携带 C 等位基因使得血浆抵抗素的浓度随体重和/或腰围的增加, 增长较快, 而携带 G 等位基因使得血浆抵抗素的浓度随体重和/或腰围的增加, 增长较慢。在各个基因型的分层分析中, 这一趋势更加明显: CC 基因型下, 体重变化量对抵抗素浓度变化的偏回归系数 $\beta = 0.1969$ ($P = 0.0002$), 腰围变化量对抵抗素浓度变化的偏回归系数 $\beta = 0.0656$ ($P = 0.0464$), 而同期 CG 基因型下, 体重变化量对抵抗素浓度变化的偏回归系数 $\beta = 0.0512$ ($P = 0.0492$), 腰围变化量对抵抗素浓度变化的偏回归系数 $\beta = 0.0271$ ($P = 0.1328$); GG 基因型下, 体重变化量对抵抗素浓度变化的偏回归系数 $\beta = 0.0653$ ($P = 0.0416$), 腰围变化量对抵抗素浓度变化的偏回归系数 $\beta = 0.0417$ ($P = 0.0706$)。三者回归系数的差异具有临界显著性 ($P = 0.0586$)。进一步两两比较显示, CC 基因型组与 CG 基因型组之间有临界显著性 ($P = 0.0180$, 两两比较需小于 0.0166), 和 GG 基因型组的回归系数之间也具有临界显著性 ($P = 0.0350$, 两两比较需小于 0.0166), 这说明 CC 基因型下调查对象的体重和腰围增加, 会大大提高血浆抵抗素浓度水平, 并且显著高于 CG 基因型和 GG 基因型调查对象。虽然人群中 CC 基因型个体数量最少, 但其敏感度最高, 故总人群中各危险因素对血浆抵抗素产生的影响效果, 与单独对携带 CC 基因型的群体产生的影响效果非常接近。

虽然具有 CC 基因型导致调查血浆抵抗素水平更容易受到体重变化的影响, 但 CC 基因型个体的血浆抵抗素水平却低于 CG 基因型和 GG 基因型。由于等位基因在人群中分布均匀, 在总研究人群中, 不同基因型间超重肥胖率并没有差异, 但血浆抵抗素平均水平有所不同。研究结果显示, GG 基因型肥胖个体的血浆抵抗素水平最高, 其次是 CG 基因型个体, 且两者都在 CC 基因型之上; 正常和超重的调查对象, 不同基因型之间抵抗素平均水平差别不大。一些国内外的研究同样得到了携带等位基因 G 的个体, 血浆抵抗素浓度也较高的结论^[33, 63, 64]。目前携带 G 等位基因个体具有较高基线抵抗素水平的原因尚不清楚, 有研究指出, G 等位基因可能通过活化抵抗素相关基因的转录过程, 从而促进抵抗素的表达^[65], 具体的机制尚在探索中。

5.3 本研究的主要特点

本研究具有一定的优势。首先, 本次研究是基于自然状态下的人群研究, 且有 2 次随访, 能够动态观察自然人群中血浆抵抗素水平受体重和/或腰围的影响, 这在

国内研究中尚属首次；其次，本研究在中国人群中首次利用随访数据，在 rs1862513 位点下分别研究 CC 基因型、CG 基因型和 GG 基因型在体重、腰围变化的情况下伴随的血浆抵抗素浓度的变化，为进一步研究各基因型的作用方式提供了线索和依据。

本研究的局限在于，本次研究所获得的样本量相对较小，亚组分析时可能会因为样本量不足导致统计效能不足；抵抗素两次测量虽然采用同一方法、同样的试剂，同样的仪器、操作环境和实验条件，尽可能做到测量的结果可比，但第一次的血标本保存时间过长，而且没有标准品提供对照；采集的血浆抵抗素冷藏过程中可能会有分解，可能导致 2005 年和 2010 年的血浆抵抗素的检测结果有所偏差；本研究仅针对 rs1862513 多态性位点进行了讨论，未涉及抵抗素基因与该位点连锁不平衡的其他位点是否同时产生影响；在研究过程中也存在一定局限性，本研究仅有两次随访，需要大样本前瞻性的队列研究以及长期干预研究的证实。

6. 小结

本研究采用横断面研究的方法，在 2005 年和 2010 年 2 次在北京市石景山区社区人群中进行随访，探讨抵抗素基因 rs1862513 位点各基因型下血浆抵抗素浓度变化与同期体重和腰围变化的关系。研究发现，（1）各基因型下血浆抵抗素浓度变化与同期体重变化间存在显著的关联；除 CG 基因型个体外，其他基因型下血浆抵抗素浓度变化与同期腰围变化间也存在显著的关联，并且上述体重变化与血浆抵抗素浓度变化的关联独立于各传统危险因素。（2）GG 基因型下个体血浆抵抗素浓度最高，而 CC 基因型组血浆抵抗素浓度更易受体重和腰围变化影响。（3）各基因型下女性个体的血浆抵抗素浓度对体重变化更敏感。

7. 参考文献

- [1] 国家心血管病中心,中国心血管病报告 2015[M]. 北京:中国大百科全书出版社,2016.
- [2] Moran AE, Roth GA, Narula J, et al.1990-2010 global cardiovascular disease atlas [J] Glob Heart.2014,9 (1):3-16.
- [3] Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J] The Lancet.2015,385 (9963):117-171.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 中国卫生和计划生育年鉴 2014. 北京: 中国协和医科大学出版社; 2015.
- [5] 王文, 隋辉, 陈伟伟.我国心血管病防治的现状与策略 [J] 医学研究杂志.2015,44

- (9):1-3.
- [6] Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J] *The Lancet*.2014,384 (9945):766-781.
- [7] 李晓燕, 姜勇, 胡楠, 等. 2010 年我国成年人超重及肥胖流行特征 [J] *中华预防医学杂志*.2012,46 (8).
- [8] Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies [J] *Lancet*.2008,371 (9612):569-578.
- [9] Ohtani N, Yoshimoto S, Hara E. Obesity and cancer: a gut microbial connection [J] *Cancer Res*.2014,74 (7):1885-1889.
- [10] Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease [J] *J Cardiol*.2014,63 (4):250-259.
- [11] Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes [J] *Nature*.2001,409 (6818):307-312.
- [12] Schwartz DR, Lazar MA. Human resistin: found in translation from mouse to man [J] *Trends Endocrinol Metab*.2011,22 (7):259-265.
- [13] 孙祯, 李希圣, 董学峰, 等. 抵抗素及其启动子-420C/G 多态性与肥胖、肥胖伴 2 型糖尿病的相关性 [J] *福建医药杂志*.2013 (04):1-3+49.
- [14] Yang RZ, Huang Q, Xu A, et al. Comparative studies of resistin expression and phylogenomics in human and mouse [J] *Biochem Biophys Res Commun*.2003,310 (3):927-935.
- [15] Kim KH, Lee K, Moon YS, et al. A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation [J] *J Biol Chem*.2001,276 (14):11252-11256.
- [16] Dalamaga M. Resistin as a biomarker linking obesity and inflammation to cancer: potential clinical perspectives [J] *Biomark Med*.2014,8 (1):107-118.
- [17] Verma S, Li SH, Wang CH, et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction [J] *Circulation*.2003,108 (6):736-740.
- [18] Hsu WY, Chao YW, Tsai YL, et al. Resistin induces monocyte-endothelial cell adhesion by increasing ICAM-1 and VCAM-1 expression in endothelial cells via p38MAPK-dependent pathway [J] *J Cell Physiol*.2011,226 (8):2181-2188.
- [19] 孙丽静, 王运兴, 刘林辉. 胰岛素抵抗素相关因素的新进展 [J] *医学综述*.2011

- (18):2724-2725.
- [20]高凌, 邓晨昕.肥胖的初诊2型糖尿病患者血浆抵抗素与胰岛素抵抗的相关性研究 [J] 中国糖尿病杂志.2010 (12):886-888.
- [21]Danese E, Montagnana M, Minicozzi AM, et al.The role of resistin in colorectal cancer [J] Clin Chim Acta.2012,413 (7-8):760-764.
- [22]Rajala MW, Qi Y, Patel HR, et al.Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting [J] Diabetes.2004,53 (7):1671-1679.
- [23]Fain JN, Cheema PS, Bahouth SW, et al.Resistin release by human adipose tissue explants in primary culture [J] Biochem Biophys Res Commun.2003,300 (3):674-678.
- [24]Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, et al.Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators [J] Biochem Biophys Res Commun.2003,300 (2):472-476.
- [25]Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, et al.Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans [J] Diabetes.2001,50 (10):2199-2202.
- [26]张林峰, 李莹, 赵连成, 等.血浆抵抗素水平与肥胖间关系的横断面研究[J]中国循环杂志.2010 (04):277-281.
- [27]Qi Q, Wang J, Li H, et al.Associations of resistin with inflammatory and fibrinolytic markers, insulin resistance, and metabolic syndrome in middle-aged and older Chinese [J] Eur J Endocrinol.2008,159 (5):585-593.
- [28]Bu J, Feng Q, Ran J, et al.Visceral fat mass is always, but adipokines (adiponectin and resistin) are diversely associated with insulin resistance in Chinese type 2 diabetic and normoglycemic subjects [J] Diabetes Res Clin Pract.2012,96 (2):163-169.
- [29]Tanaka Y, Abe Y, Oto Y, et al.Characterization of fat distribution in Prader-Willi syndrome: relationships with adipocytokines and influence of growth hormone treatment [J] Am J Med Genet A.2013,161a (1):27-33.
- [30]Jain SH, Massaro JM, Hoffmann U, et al.Cross-sectional associations between abdominal and thoracic adipose tissue compartments and adiponectin and resistin in the Framingham Heart Study [J] Diabetes Care.2009,32 (5):903-908.
- [31]Menzaghi C, Coco A, Salvemini L, et al.Heritability of serum resistin and its genetic correlation with insulin resistance-related features in nondiabetic Caucasians [J] J Clin Endocrinol Metab.2006,91 (7):2792-2795.

- [32]董晓巧, 俞文华, 张祖勇, 等.抵抗素基因-420C>G 位点多态性对脑出血患者血浆抵抗素水平的影响 [J] 心脑血管病防治.2012 (01):18-20.
- [33]Osawa H, Tabara Y, Ohashi J, et al.Is rs34861192 or rs1862513 a more promising variant for determining plasma resistin in an aged Japanese population? [J] Diabetologia.2010,53 (4):795-797.
- [34]Smith SR, Bai F, Charbonneau C, et al.A promoter genotype and oxidative stress potentially link resistin to human insulin resistance [J] Diabetes.2003,52 (7):1611-1618.
- [35]Liu R, He B, Gao F, et al.Association of the resistin gene promoter region polymorphism with Kawasaki disease in Chinese children [J] Mediators Inflamm.2012,2012:356362.
- [36]Osawa H, Tabara Y, Kawamoto R, et al.Plasma resistin, associated with single nucleotide polymorphism -420, is correlated with insulin resistance, lower HDL cholesterol, and high-sensitivity C-reactive protein in the Japanese general population [J] Diabetes Care.2007,30 (6):1501-1506.
- [37]InternationalHapmap Project[EB/OL]. :http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/cgi-perl/snp_details_B36?name=rs1862513&source=hapmap24_B36..2016-03-03:
- [38]Cho YM, Youn BS, Chung SS, et al.Common genetic polymorphisms in the promoter of resistin gene are major determinants of plasma resistin concentrations in humans [J] Diabetologia.2004,47 (3):559-565.
- [39]Rodriguez-Rodriguez L, Garcia-Bermudez M, Gonzalez-Juanatey C, et al.Lack of association between RETN rs1862513 polymorphism and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients [J] Clin Exp Rheumatol.2011,29 (1):19-25.
- [40]Beckers S, Peeters AV, Freitas F, et al.Analysis of genetic variations in the resistin gene shows no associations with obesity in women [J] Obesity (Silver Spring).2008,16 (4):905-907.
- [41]张林峰, 李莹, 赵连成, 等.吸烟与抵抗素水平关系的研究 [J] 中国分子心脏病学杂志.2010 (03):134-138.
- [42]Xie G, Myint PK, Zhao L, et al.Relationship between -592A/C polymorphism of interleukin-10 (IL-10) gene and risk of early carotid atherosclerosis [J] Int J Cardiol.2010,143 (1):102-104.
- [43]周北凡, 吴锡桂.心血管病流行病学调查方法手册[M].北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1997. [J].

- [44]刘曼云, 浩王, 赵连成, 等. ApoC-1 基因 rs4420638 多态性与颈动脉粥样硬化关系 [J] 中国动脉硬化杂志. 2014 (04):407-411.
- [45]SAS FAQ. How can I compare regression coefficients across three (or more) groups?[EB/OL].:UCLA: Statistical Consulting Group. From <http://www.ats.ucla.edu/stat/sas/faq/compreg3.htm>. 2016-03-03:
- [46]冯晶晶, 王增武, 王馨, 等. 江苏省社区高血压规范化管理效果及其影响因素分析 [J] 中国循环杂志. 2014 (05):352-355.
- [47]Sahakyan KR, Somers VK, Rodriguez-Escudero JP, et al. Normal-Weight Central Obesity: Implications for Total and Cardiovascular Mortality [J] Ann Intern Med. 2015, 163 (11):827-835.
- [48]张云, 姜莉, 华潞, 等. 30 岁以下年轻心肌梗死患者病例特点分析 [J] 中国循环杂志. 2013 (06):427-429.
- [49]Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans [J] J Clin Endocrinol Metab. 2003, 88 (11):5452-5455.
- [50]Piestrzeniewicz K, Luczak K, Komorowski J, et al. Resistin increases with obesity and atherosclerotic risk factors in patients with myocardial infarction [J] Metabolism. 2008, 57 (4):488-493.
- [51]李秀珍, 刘丽, 赵小媛, 等. 肥胖儿童血浆抵抗素变化及其临床意义 [J] 临床儿科杂志. 2005 (08):13-15.
- [52]甘华侠, 徐积兄, 刘建英, 等. 糖耐量减低者血浆抵抗素与肥胖的相关性研究 [J] 实用临床医学. 2007 (06):19-22.
- [53]Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N, et al. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects [J] J Clin Endocrinol Metab. 2003, 88 (10):4848-4856.
- [54]Heilbronn LK, Rood J, Janderova L, et al. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects [J] J Clin Endocrinol Metab. 2004, 89 (4):1844-1848.
- [55]Reinehr T, Roth CL, Menke T, et al. Resistin concentrations before and after weight loss in obese children [J] Int J Obes (Lond). 2006, 30 (2):297-301.
- [56]Iqbal N, Seshadri P, Stern L, et al. Serum resistin is not associated with obesity or insulin resistance in humans [J] Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2005, 9 (3):161-165.
- [57]Qi Q, Wang J, Li H, et al. Associations of resistin with inflammatory and fibrinolytic markers, insulin resistance, and metabolic syndrome in middle-aged and older

- Chinese [J] *Eur J Endocrinol*.2008,159 (5):585-593.
- [58] Stofkova A. Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity [J] *Endocr Regul*.2010,44 (1):25-36.
- [59] Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome [J] *Endocr Rev*.2000,21 (6):697-738.
- [60] Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases [J] *Eur Heart J*.2008,29 (24):2959-2971.
- [61] Sadashiv, Tiwari S, Paul BN, et al. Resistin gene expression in visceral adipose tissue of postmenopausal women and its association with insulin resistance [J] *Womens Health (Lond Engl)*.2012,8 (5):521-528.
- [62] 王红雨.安徽省老年人体质健康状况调查 [J] *现代预防医学*.2013,40 (22):4191-4194.
- [63] Onuma H, Tabara Y, Kawamura R, et al. A at single nucleotide polymorphism-358 is required for G at -420 to confer the highest plasma resistin in the general Japanese population [J] *PLoS One*.2010,5 (3):e9718.
- [64] 张超贤, 郭李柯. 抵抗素基因启动子-420C/G、细胞色素 P4501A1-MspI 多态性与吸烟的交互作用对非酒精性脂肪性肝病的影响 [J] *中国病理生理杂志*.2015 (03):485-491.
- [65] Norata GD, Ongari M, Garlaschelli K, et al. Effect of the -420C/G variant of the resistin gene promoter on metabolic syndrome, obesity, myocardial infarction and kidney dysfunction [J] *J Intern Med*.2007,262 (1):104-112.

第三部分 论文综述

抵抗素的研究进展

【摘要】经济社会的快速发展使人民的生活水平和生活方式发生了很大改变，心血管病、糖尿病等慢性病病人数量也在持续增加。肥胖，尤其是腹型肥胖，是上述慢性病的重要危险因素，通过分泌多种脂肪细胞因子参与到疾病的发生发展过程。抵抗素作为所分泌的细胞因子之一，将肥胖与胰岛素抵抗、炎症、动脉粥样硬化和癌症等代谢性疾病密切联系起来，但其在作用机制仍颇有争议。现就抵抗素在国内外最新的研究进展，进行综述，为进一步研究提供线索。

【关键词】抵抗素；脂肪因子

Progress of Study on Resistin

[Abstract] The developing economy has been bringing great changes in the life style of people in China, while the incidence and prevalence of chronic noncommunicable diseases like cardiovascular diseases, diabetes mellitus, etc. continue increasing. Adiposity, especially visceral obesity, is a key risk factor for these diseases. Adiposity plays an important role in the development and promotion of the diseases by secreting several kinds of adipocyte cytokines and resistin is one of them. Resistin has gradually appeared as an important link between obesity and other metabolic disorders, like insulin resistance, inflammatory, atherosclerosis and malignancies, but its mechanisms are still under debate. Now we reviewed the latest progress of study on resistin to provide a clue for further research.

[keyeords] Resistin;Adipocyte cytokines

抵抗素 (Resistin) 又称脂肪组织特异性分泌因子，质量为 12KDa、富含半胱氨酸，最初由 Steppan^[1] 等研究人员在研究胰岛素增敏剂噻唑烷二酮 (TZD) 衍生物的作用机制时，在小鼠体内发现。人的抵抗素基因位于 19 号染色体上，使用胰岛素增敏剂可使其产物水平降低，故将其产物命名为抵抗素^[2]。抵抗素在啮齿类动物模型中表现出与血糖平衡胰岛素的密切关系^[3]，提示其可能在 2 型糖尿病、冠心病、脑卒中、代谢综合征等的发病、预防及治疗中可能具有重要的作用。目前抵抗素在血糖调节、胰岛素敏感性和炎症等方面研究较多^[4]，随着对抵抗素生理作用认识的加深，开始以其作为生物标记物，探究其在肥胖个体患癌过程中产生的可能效应。本文现对抵抗素的最新进展进行综述，借此为进一步研究提供线索。

1. 抵抗素的结构与分布

抵抗素是抵抗素样分子家族 (Resistin-like molecules, RELMs) 的一员。RELMS

是一组由 105~117 个氨基酸残基组成的蛋白质，种类较少，其分泌与炎症过程有关^[5]，与家族之外的其他蛋白质缺乏明显的同源性^[6]。抵抗素的 mRNA 有 476 个碱基，编码区有 326 个碱基，编码 108 个氨基酸残基，其多个同型二聚体之间以二硫键连接，可分解为单体^[1,3]。研究显示，二硫键的生成和分解对抵抗素在人体内的存在形式（主要是二聚体，三聚体或多聚体）至关重要^[7]，但决定抵抗素在何种形式间互变的因素和机制目前尚未明了，可能与其生理作用与作用部位有关^[8]。人抵抗素与啮齿类动物抵抗素三维结构类似，但在基因水平和蛋白构成上差异较大，这些差别在 DNA、mRNA 和氨基酸序列上均有体现^[9]。此外，啮齿类动物和人类血清中虽都可以检测到抵抗素，不同的是，前者的抵抗素主要由白色脂肪组织分泌表达^[1,10]，后者抵抗素主要在巨噬细胞以及脂肪组织的炎症细胞及单核细胞中分泌，在血管平滑肌、骨骼肌及内皮细胞中无表达；人胎盘组织中也有抵抗素表达，主要是在滋养层细胞中有所分布，用于调节妊娠期胰岛素的敏感性^[11]。

2. 抵抗素与肥胖

在小鼠等啮齿类动物，研究显示肥胖会引起抵抗素水平的升高^[1,12]，抵抗素主要来源于脂肪细胞，小鼠的抵抗素基因几乎只在白色脂肪组织中表达。人体皮下脂肪组织（subcutaneous adipose tissue, SCAT）约占脂肪总量 80%，内脏脂肪组织（visceral adipose tissue, VAT）男性占 10%~20%，女性占 5%~8%，并随着年龄增长而增长^[13]，但人抵抗素在脂肪组织中表达极低，在前脂肪细胞、内皮细胞、血管平滑肌细胞等间质来源细胞中表达也很低，而在外周血单核细胞和巨噬细胞等炎症细胞中表达最为丰富^[1,14-16]。目前的研究认为，人体的肥胖是一种系统性的、慢性并且程度较低的炎症过程，随着脂肪在体内的积聚，脂肪组织释放出包括抵抗素在内的大量脂肪细胞因子，和其它细胞因子一起参与机体的炎症反应和代谢调节，从而参与机体疾病的发生发展^[17,18]。此外，与 SCAT 相比，VAT 和位于心外膜和纵膈的脂肪组织内有更多的炎症细胞和免疫细胞，是肥胖组织慢性炎症发生发展的主要区域^[19]。这些都提示了人抵抗素与肥胖存在关联的可能性。

目前国内外对抵抗素与肥胖关系的研究结果并不一致：国外有研究表明，在 2 型糖尿病患者中，经相关分析，抵抗素与身高体重指数（Body Mass Index, BMI）相关，抵抗素的表达水平和肥胖的严重程度密切相关^[20]。日本的一项研究中，研究人员通过外科手术摘除因 Prader-Willi 综合征而患有严重肥胖症的患者的 n 腹部脂肪后，也检测到抵抗素的降低^[21]。国内一般人群的横断面研究显示，在我国自然人群中，无论男性还是女性的血浆抵抗素水平不仅与 BMI 之间存在显著关联，与腰围之间也存在显著关联，而且，BMI 和腰围均高者其血浆抵抗素水平升高更为显著^[22]，对于 2 型糖尿病肥胖患者也有类似结论^[23]。除此之外，另一些研究结论则相反。国外研究人员 Jain 等^[24]指出不同腹性肥胖位点与抵抗素浓度关系不大；国

内 Qi 等^[25] 的研究仅提示抵抗素与 BMI、腰围间存在微弱的关联, 而且这种关联在控制年龄等其他危险因素后即显著减弱, 不再具有统计学意义。造成这些国内外研究结果不一的重要原因可能为研究大多样本量较小, 无法对可能的混杂因素(如除肥胖外, 年龄、性别、膳食、遗传等)进行有效的控制。此外, 更为重要的是由于横断面关联研究自身的特点, 这些研究无法动态地观察抵抗素水平变化与体重变化的关系。因此, 肥胖与抵抗素两者关系及其机制如何, 仍是有待进一步解决的问题。

3. 抵抗素与胰岛素抵抗和 2 型糖尿病

胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的机制之一, 抵抗素作为可能联系肥胖和 2 型糖尿病的纽带, 其引起胰岛素抵抗的机制为抵抗素抑制腺苷酸活化激酶的活化及磷酸化, 促使糖异生关键酶表达和肝糖原分解, 增加肝糖输出, 从而影响肝的糖代谢, 参与肝脏胰岛素抵抗^[26]。抵抗素减弱了胰岛素刺激细胞摄取葡萄糖、抑制脂肪组织形成的功能, 产生抗胰岛素、升高血糖的作用^[10]。另有文献提出抵抗素所致的胰岛素抵抗与游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)有关, 并且受脂肪组织分布部位影响。其中 VAT 血流和神经丰富, 使得其产生的 FFA 和细胞因子可直接通过门静脉入肝, 细胞代谢活性较 SCAT 强, 但含有更多胰岛素不敏感甚至有胰岛素抵抗的大体积脂肪细胞^[27]。大体积的脂肪细胞对 FFA 摄取率降低, 而肝脏高 FFA 是导致胰岛素抵抗的机制之一, 使得体内 VAT 总量与胰岛素抵抗密切相关^[28]。而腹前壁的 SCAT 相比四肢脂肪组织, 同样具有更高的 FFA 释放率^[28]。研究人员在向前体脂肪细胞转染抵抗素基因后, 脂肪细胞分化加快, 成熟脂肪细胞中脂滴数目和胆固醇含量增加^[29]。脂质积聚可导致脂肪分解同步增加, 使脂肪细胞内 FFA 含量显著增加, 并分泌入血而导致胰岛素抵抗的发生^[23]。此外, 脂肪组织在分化过程中也可促进抵抗素的表达^[30]。

目前抵抗素与 2 型糖尿病的关系仍有争议。国内张艳红等^[31] 检测了老年糖尿病患者 82 例, 健康者 30 例的空腹血浆抵抗素量, 发现空腹血抵抗素水平在老年 2 型糖尿病患者尤其是肥胖的患者中显著升高; Yin 等^[32] 采集了 38 个新诊断 2 型糖尿病病人和 35 名无糖尿病对照的唾液, 经检测唾液中抵抗素浓度前者显著高于后者。唾液抵抗素含量不受饮食活动的影响, 并且和血浆抵抗素含量直接相关, 因此可认为前者血浆抵抗素浓度高于后者。但是在国外研究中却得到阴性结果^[33], 他们测得血浆抵抗素含量在有心梗的 2 型糖尿病患者较无心梗的 2 型糖尿病患者显著增高, 但是未得到血浆抵抗素与年龄、性别、BMI 和胰岛素抵抗的相关结果。研究证实, 心梗后为修复梗死灶, 常常伴有炎症反应和巨噬细胞、单核细胞等炎症细胞浸润^[34], 而这些细胞是人抵抗素的重要来源, 故使得其他因素, 如 BMI、胰岛素抵抗等关联性减弱甚至消失; 同时, 在以老年糖尿病患者作为研究对象与正常人对照时, 对并发症进行严格控制异常困难, 而国内对普通糖尿病患者亦无法做到严格筛选, 混杂

控制也有待提高,所以尽管体外研究中虽已证实抵抗素与胰岛素抵抗存在关联^[1,35],但上述研究结论有待进一步探索求证。

4. 抵抗素与炎症

炎症是应激状态下的脂肪组织与免疫系统之间相互作用的结果,作用媒介为脂肪细胞因子^[36]。抵抗素作为脂肪因子中的一员,在炎症过程中起着重要的调节作用。抵抗素由巨噬细胞分泌,而巨噬细胞在脂肪组织增长过程中大量浸润脂肪组织间质,并与脂肪组织量正比^[37]。巨噬细胞等免疫细胞的大量浸润刺激脂肪组织细胞分泌炎性介质,共同诱导抵抗素基因大量表达^[38],目前已有研究证实,抵抗素与炎症介质之间的密切关系^[39,40]。抵抗素水平和血浆 CRP (C-reactive protein, CRP) 以及白介素-6 (IL-6) 的水平呈正相关。进一步的研究证明抵抗素通过核转录因子 NF- κ B 依赖的途径刺激巨噬细胞中致炎性因子肿瘤坏死因子 α 和 IL-12 的合成与分泌。通过对抵抗素和炎症在风湿性关节炎中的研究表明,抵抗素可能是触发其他致炎性因子,如肿瘤坏死因子 α 和 IL-6 的一个重要的调节因子,抵抗素对这些因子的作用可能通过核转录因子 NF- κ B 信号途径^[41]。

5. 抵抗素与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一个多因素共同作用的结果,始于血管壁的炎症改变,是冠心病、脑卒中等心血管病共同的病理基础。研究者认为,抵抗素与炎症和代谢改变的关系使得抵抗素可以起到提示动脉粥样硬化患病风险增加的作用^[42]。体外实验结果表明,抵抗素可促进血管内皮功能异常,以多种方式造成血管壁损伤,如抵抗素已被发现可通过降低紧密连接蛋白 ZO-1 和 occludin 的水平来增加血管内皮细胞单层渗透性^[43]。此外,抵抗素可促进炎症因子 TNF α , IL-6, IL-1 β 以及细胞间粘附分子,血管细胞黏附分子和单核细胞趋化蛋白的表达^[44],促进血管壁泡沫细胞形成^[45],而泡沫细胞形成则是动脉粥样硬化发生的关键一步。抵抗素还可通过刺激单核细胞浸润、促进内皮细胞和血管平滑肌细胞活化进一步加重血管壁炎症反应,加速动脉粥样硬化斑块发展^[46]。

目前多方研究已经证实上述结论,如 Sinan 等^[47]的研究显示,抵抗素与冠脉粥样硬化的发生发展及其严重性密切相关; Verma 等^[44]的研究显示,冠状动脉疾病 (coronary artery disease, CAD) 患者的血浆抵抗素水平不仅反映了冠状动脉硬化的程度,还反映了自身其它动脉硬化的程度; Reilly 等^[48]的研究显示抵抗素和动脉粥样硬化的定量指标即冠状动脉钙化定量指数正相关,抵抗素水平的升高在代谢综合征患者中可预测动脉粥样硬化的发生; Owens 等^[49]则发现,抵抗素在外周动脉病患者下肢搭桥术临床结局有一定的预测作用。

6. 抵抗素与癌症

随着对抵抗素认识的加深,近年来抵抗素被认为在癌症诊断和预后均可起到重要的标志物作用^[11],甚至是联系由肥胖激发的炎症反应和癌症发生发展之间的纽带^[50]。目前对此有多种机制:抵抗素可通过激活特定的信号传导通路来直接作用于癌细胞,这些通路诸如 TLR4 受体激活,均为促使癌症发生的重要一步^[51]。研究显示,与瘦素相似,抵抗素可通过磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 活化和 MAPK 途径,间接诱导癌细胞增殖,促进癌症发展^[52]。除上述间接作用外,抵抗素也可通过 NF- κ B 途径直接作用于癌细胞,即通过 NF- κ B 途径激活促炎性基因,诱导转录促炎性细胞因子 IL-1、IL-6 和 TNF α , 直接参与癌症的发生发展^[53]。此外,抵抗素可通过对细胞黏附分子作用来加强细胞间的相互作用,促进癌细胞转移^[54]。目前抵抗素与癌症关系的流行病学研究相对较少, Govindarajan 等^[55] 研究显示,利用噻唑烷二酮类 (一种抵抗素抑制剂) 可降低肺癌的发病风险,但其结果仍有待进一步证实。

7. 结语

抵抗素的发现为对肥胖、2 型糖尿病和胰岛素抵抗、动脉粥样硬化和癌症的内 在相关作用机制的认识带来了新的思路,而且作为可能的生物标志物,为多种疾病的诊断和预后也有一定的指示作用。目前在抵抗素的作用机制中还有很多未知的因素和待阐明的机制,随着对抵抗素研究的不断深入,以实验室研究为基础,进一步揭示抵抗素的产生及作用原理,为之后以其为目标进行定向治疗,开发新的治疗手段提供依据。

8. 参考文献

- [1] Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes [J] Nature. 2001, 409 (6818): 307-312.
- [2] 孙祯, 李希圣, 董学峰, 等. 抵抗素及其启动子-420C/G 多态性与肥胖、肥胖伴 2 型糖尿病的相关性 [J] 福建医药杂志. 2013 (04): 1-3+49.
- [3] Schwartz DR, Lazar MA. Human resistin: found in translation from mouse to man [J] Trends Endocrinol Metab. 2011, 22 (7): 259-265.
- [4] Stofkova A. Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity [J] Endocr Regul. 2010, 44 (1): 25-36.
- [5] Holcomb IN, Kabakoff RC, Chan B, et al. FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family [J] EMBO J. 2000, 19 (15): 4046-4055.
- [6] 张红明, 何作云. 抵抗素家族研究进展 [J] 中国微循环. 2006, 10 (5): 384-386.

- [7] Patel SD, Rajala MW, Rossetti L, et al. Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones [J] *Science*.2004,304 (5674):1154-1158.
- [8] Codoner-Franch P, Alonso-Iglesias E. Resistin: insulin resistance to malignancy [J] *Clin Chim Acta*.2015,438:46-54.
- [9] Yang RZ, Huang Q, Xu A, et al. Comparative studies of resistin expression and phylogenomics in human and mouse [J] *Biochem Biophys Res Commun*.2003,310 (3):927-935.
- [10] Kim KH, Lee K, Moon YS, et al. A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation [J] *J Biol Chem*.2001,276 (14):11252-11256.
- [11] Dalamaga M. Resistin as a biomarker linking obesity and inflammation to cancer: potential clinical perspectives [J] *Biomark Med*.2014,8 (1):107-118.
- [12] Rajala MW, Qi Y, Patel HR, et al. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting [J] *Diabetes*.2004,53 (7):1671-1679.
- [13] Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome [J] *Endocr Rev*.2000,21 (6):697-738.
- [14] Fain JN, Cheema PS, Bahouth SW, et al. Resistin release by human adipose tissue explants in primary culture [J] *Biochem Biophys Res Commun*.2003,300 (3):674-678.
- [15] Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators [J] *Biochem Biophys Res Commun*.2003,300 (2):472-476.
- [16] Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, et al. Resistin / Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans [J] *Diabetes*.2001,50 (10):2199-2202.
- [17] Kim JY, van de Wall E, Laplante M, et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue [J] *J Clin Invest*.2007,117 (9):2621-2637.
- [18] Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases [J] *Eur Heart J*.2008,29 (24):2959-2971.
- [19] Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease [J] *J Clin Invest*.2011,121 (6):2111-2117.
- [20] Bu J, Feng Q, Ran J, et al. Visceral fat mass is always, but adipokines (adiponectin and resistin) are diversely associated with insulin resistance in Chinese type 2 diabetic and normoglycemic subjects [J] *Diabetes Res Clin Pract*.2012,96

- (2):163-169.
- [21]Tanaka Y, Abe Y, Oto Y, et al.Characterization of fat distribution in Prader-Willi syndrome: relationships with adipocytokines and influence of growth hormone treatment [J] *Am J Med Genet A*.2013,161a (1):27-33.
- [22]张林峰, 李莹, 赵连成, 等.血浆抵抗素水平与肥胖间关系的横断面研究 [J] *中国循环杂志*.2010 (04):277-281.
- [23]高凌, 邓晨昕.肥胖的初诊 2 型糖尿病患者血浆抵抗素与胰岛素抵抗的相关性研究 [J] *中国糖尿病杂志*.2010 (12):886-888.
- [24]Jain SH, Massaro JM, Hoffmann U, et al.Cross-sectional associations between abdominal and thoracic adipose tissue compartments and adiponectin and resistin in the Framingham Heart Study [J] *Diabetes Care*.2009,32 (5):903-908.
- [25]Qi Q, Wang J, Li H, et al.Associations of resistin with inflammatory and fibrinolytic markers, insulin resistance, and metabolic syndrome in middle-aged and older Chinese [J] *Eur J Endocrinol*.2008,159 (5):585-593.
- [26]孙丽静, 王运兴, 刘林辉.胰岛素抵抗素相关因素的新进展 [J] *医学综述*.2011 (18):2724-2725.
- [27]Hoffstedt J, Arner E, Wahrenberg H, et al.Regional impact of adipose tissue morphology on the metabolic profile in morbid obesity [J] *Diabetologia*.2010,53 (12):2496-2503.
- [28]Hardy OT, Czech MP, Corvera S.What causes the insulin resistance underlying obesity? [J] *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*.2012,19 (2):81-87.
- [29]赵嘉咏, 王一飞, 胡红梅, 等.抵抗素在 3T3-L1 前脂细胞分化前后表达量的变化 [J] *中国糖尿病杂志*.2008 (01):7-9.
- [30]Luo Z, Zhang Y, Li F, et al.Resistin induces insulin resistance by both AMPK-dependent and AMPK-independent mechanisms in HepG2 cells [J] *Endocrine*.2009,36 (1):60-69.
- [31]张艳红, 王立, 杨伟.老年 2 型糖尿病患者血浆抵抗素水平与胰岛素抵抗的相关性研究 [J] *疑难病杂志*.2011 (05):342-344.
- [32]Yin J, Gao H, Yang J, et al.Measurement of salivary resistin level in patients with type 2 diabetes [J] *International Journal of Endocrinology*.2012,2012.
- [33]Korah TE, Ibrahim HH, Badr EA, et al.Serum resistin in acute myocardial infarction patients with and without diabetes mellitus [J] *Postgrad Med J*.2011,87 (1029):463-467.
- [34]Zhu M, Goetsch SC, Wang Z, et al.FoxO4 promotes early inflammatory response

- upon myocardial infarction via endothelial Arg1 [J] *Circ Res.*2015,117 (11):967-977.
- [35] Steppan CM, Brown EJ, Wright CM, et al. A family of tissue-specific resistin-like molecules [J] *Proc Natl Acad Sci U S A.*2001,98 (2):502-506.
- [36] Ferrante AW, Jr. Macrophages, fat, and the emergence of immunometabolism [J] *J Clin Invest.*2013,123 (12):4992-4993.
- [37] Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance [J] *J Clin Invest.*2003,112 (12):1821-1830.
- [38] Nagaev I, Bokarewa M, Tarkowski A, et al. Human resistin is a systemic immune-derived proinflammatory cytokine targeting both leukocytes and adipocytes [J] *PLoS One.*2006,1:e31.
- [39] Tang NP, Wang LS, Yang L, et al. A polymorphism in the resistin gene promoter is related to increased C-reactive protein levels in patients with coronary artery disease [J] *Clin Chem Lab Med.*2007,45 (11):1471-1475.
- [40] Ohmori R, Momiyama Y, Kato R, et al. Associations between serum resistin levels and insulin resistance, inflammation, and coronary artery disease [J] *J Am Coll Cardiol.*2005,46 (2):379-380.
- [41] Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, et al. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties [J] *J Immunol.*2005,174 (9):5789-5795.
- [42] Ding Q, White SP, Ling C, et al. Resistin and cardiovascular disease [J] *Trends Cardiovasc Med.*2011,21 (1):20-27.
- [43] Jamaluddin MS, Yan S, Lu J, et al. Resistin increases monolayer permeability of human coronary artery endothelial cells [J] *PLoS One.*2013,8 (12):e84576.
- [44] Verma S, Li SH, Wang CH, et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction [J] *Circulation.*2003,108 (6):736-740.
- [45] Hsu WY, Chao YW, Tsai YL, et al. Resistin induces monocyte-endothelial cell adhesion by increasing ICAM-1 and VCAM-1 expression in endothelial cells via p38MAPK-dependent pathway [J] *J Cell Physiol.*2011,226 (8):2181-2188.
- [46] Cho Y, Lee SE, Lee HC, et al. Adipokine resistin is a key player to modulate monocytes, endothelial cells, and smooth muscle cells, leading to progression of atherosclerosis in rabbit carotid artery [J] *J Am Coll Cardiol.*2011,57 (1):99-109.
- [47] Sinan UY, Canbolat IP, Baydar O, et al. Relationship between increased serum resistin level and severity of coronary artery disease [J] *Angiology.*2014,65

- (3):239-242.
- [48]Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, et al.Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans [J] *Circulation*.2005,111 (7):932-939.
- [49]Owens CD, Kim JM, Hevelone ND, et al.Novel adipokines, high molecular weight adiponectin and resistin, are associated with outcomes following lower extremity revascularization with autogenous vein [J] *J Vasc Surg*.2010,51 (5):1152-1159.
- [50]Danese E, Montagnana M, Minicozzi AM, et al.The role of resistin in colorectal cancer [J] *Clin Chim Acta*.2012,413 (7-8):760-764.
- [51]Tarkowski A, Bjersing J, Shestakov A, et al.Resistin competes with lipopolysaccharide for binding to toll-like receptor 4 [J] *J Cell Mol Med*.2010,14 (6B):1419-1431.
- [52]Kim HJ, Lee YS, Won EH, et al.Expression of resistin in the prostate and its stimulatory effect on prostate cancer cell proliferation [J] *BJU Int*.2011,108 (2 Pt 2):E77-83.
- [53]Howe LR, Subbaramaiah K, Hudis CA, et al.Molecular pathways: adipose inflammation as a mediator of obesity-associated cancer [J] *Clin Cancer Res*.2013,19 (22):6074-6083.
- [54]Yang CC, Chang SF, Chao JK, et al.Activation of AMP-activated protein kinase attenuates hepatocellular carcinoma cell adhesion stimulated by adipokine resistin [J] *BMC Cancer*.2014,14:112.
- [55]Govindarajan R, Ratnasinghe L, Simmons DL, et al.Thiazolidinediones and the risk of lung, prostate, and colon cancer in patients with diabetes [J] *J Clin Oncol*.2007,25 (12):1476-1481.

第四部分 致谢

时光荏苒，三年时光如白驹过隙，转瞬即逝。读研三年，一千多个日日夜夜，有过欢笑，有过泪水，有过痛楚，有过感悟，有过失败，也一直有着成长。谨在此，向所有关心我、支持我、帮助我的人表达最诚挚的谢意和最美好的祝福！

首先，衷心感谢我的导师张林峰教授。我是张老师的第一名学生，在三年的学习和工作中受到张老师无微不至的关照。张老师为人谦和，专业理论精深，科研思维明晰，学术作风严谨，而且眼光长远，平易近人，潜移默化地影响和提升了我的科研思维，帮助我一步步走上科研的道路。从我入学的第一稿综述到毕业的最后一稿论文，每一稿张老师都予以悉心指导，而且多次指明我学习的方向。谨在此，向我的导师张老师表示深切的谢意与祝福！同时感谢您3年来的耐心和包容，谢谢！

衷心感谢王增武教授对我工作生活上的指导和帮助！王老师渊博的学识、严谨细致的科研态度、平易近人的品格修养是我尊重和学习的榜样！

衷心感谢导师组赵连成教授和李莹教授对我学术和科研上的指导帮助，他们认真踏实、和善宽容的治学和做人态度让我一生受用！

衷心感谢陈祚老师、王馨老师、郭敏老师、邵澜老师、田野老师对我工作生活学习上的指导和帮助！

衷心感谢教育处牛雨老师、张瑞燕老师的辛勤培养，感谢他们一直以来对学生日常生活和学习中给予的无私关怀与帮助！

衷心感谢彭亚光师兄、郝光师兄给我的鼓励和帮助！感谢陈海燕、冯宝玉、韩超、庞艳蕾、聂静雨、温潇潇、赵天明、董莹、陈沛、周龙等同学朋友一直以来的陪伴和帮助，愿友谊长存！

特别感谢我的家人和亲友，是他们的关心与支持让我一步一步坚持至今，没有他们我将永远走不到这一步，感谢他们给予我生命并赋予其意义。

感谢大家，感谢帮助支持我的人们，我会不负众望，扬帆远航！谢谢！

第五部分 个人简历

个人简历

个人概况

姓名: 范国辉 性别: 男 民族: 汉
出生日期: 1990.10.27 户籍: 山东 政治面貌: 团员
毕业院校: 中国医学科学院北京协和医学院
专业: 流行病与卫生统计学 学历: 硕士研究生
联系电话: 15210546993 E-MAIL: fanguohui08@163.com
联系地址: 北京市门头沟区冯村西里阜外医院西山院区, 102308

职业应用能力

- 外语能力: CET-6
- 计算机能力: 熟练使用 SAS 软件进行数据清洗、宏编程和数据建模统计分析, 熟练使用 SPSS、Excel; 曾参加全国计算机等级考试三级(网络技术)、全国计算机等级考试二级、visual foxpro 等级考试, 并获得相应证书。熟练使用 office 系列办公软件, 熟悉 MySQL 数据库、C 语言, 了解 Linux 系统操作。

教育实习经历

- 2013 年 9 月—2016 年 6 月北京协和医学院, 国家心血管病中心-硕士, 。
- 2008 年 8 月-- 2013 年 6 月首都医科大学-本科, 完成临床医学、流行病与卫生统计学统计课程, 并先后在北京市安贞医院、丰台疾控实习。

项目经验

- 2015/02 -- 至今: 十二五行业基金新疆与西藏地区慢性病调查
- 2013/10 -- 2014/02: 十二五农村关键技术集成与应用示范研究
- 2013/09 -- 2016/05: 卫计委项目十二五中国重要心血管病患率调查

文章发表和获奖情况

- 范国辉,王增武,张林峰等.2013 年北方四区县农村高血压患病率、知晓率、治疗率和控制率调查[J].中华医学杂志, 2015,95(8):616-620.
- 范国辉,王增武,张林峰,等.吉林农村居民饮酒与血脂异常的关系研究[J].医学研究杂志,2015,44(1):28-32
- 范国辉, 张林峰, 李莹等.北京市石景山区人群血浆抵抗素浓度变化与同期体重变化的关系[J]. 中国循环杂志,2015,30(7):665-669
- 范国辉, 张林峰. 心源性猝死的流行病学研究进展[J].中华流行病学杂志,2015,36(1): 87-89.
- 范国辉, 张林峰, 李莹等.抵抗素基因 rs1862513 不同基因型下血浆抵抗素水平变化与同期体重变化间的关系研究 [J]. 分子心脏病学杂

志,2016,16(1):1597-1600.

- 王增武, 范国辉, 张林峰, 等.北方农村地区男性代谢综合征与饮酒关系研究[J]. 中华疾病控制杂志,2015,19(4):348-351.
 - 2014.9 中国高血压年会发言交流
 - 2014.11 血脂与心血管健康交流会获“优秀论文奖”
 - 2014.12 北京协和医学院二等奖学金
 - 2015.6 阜外医院社区防治部先进工作者
 - 2015.11 北京协和医学院三等奖学金
-

附件（独创性声明及学位论文版权使用授权书）

独创性声明

本人声明所呈交的学位论文是本人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。论文中除了特别加以标注和致谢的地方外，不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果，也不包含为获得其他教育机构的学位或证书而使用过的材料。与我一同工作的同志对本研究所做的任何贡献均已在论文中作了明确的说明并表示谢意。

学位论文作者签名：范国辉 签字日期：2016年5月20日

学位论文版权使用授权书

本学位论文作者完全了解 北京协和医学院 有关保存、使用学位论文的管理办法。有权保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和磁盘，允许论文被查阅和借阅。本人授权 北京协和医学院 可以将学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存、汇编学位论文。

（保密的学位论文在解密后适用本授权书）

学位论文作者签名：范国辉 导师签名：张林峰
签字日期：2016年5月20日 签字日期：2016年5月20日

学位论文作者毕业后去向：

工作单位：

电话：

通讯地址：

邮编：