

学校编码: 10384

分类号_____密级_____

学号: 32620141150566

UDC_____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

胎球蛋白 B (Fetuin B) 与代谢综合征
关系研究

Associations of Fetuin B with Metabolic Syndrome

王冬梅

指导教师姓名: 李志斌 副研究员

专业名称: 流行病学与卫生统计学

论文提交日期: 2017 年 5 月

论文答辩日期: 2017 年 5 月

学位授予日期: 2017 年 5 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2017 年 5 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下，独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果，均在文中以适当方式明确标明，并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外，该学位论文为(厦门市糖尿病研究所) 课题(组)的研究成果，获得(厦门市糖尿病研究所) 课题(组)经费或实验室的资助，在(厦门市糖尿病研究所) 实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称，未有此项声明内容的，可以不作特别声明。)

声明人(签名)：



2017年 5月 14 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文(包括纸质版和电子版)，允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

() 1.经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于
年 月 日解密，解密后适用上述授权。

(√) 2.不保密，适用上述授权。

(请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。)

声明人(签名)：



2017年 5月 14日

中文摘要

研究背景

代谢综合征是一组复杂的代谢紊乱症候群，指人体蛋白质、脂肪、碳水化合物等物质发生代谢紊乱的病理状态。其基本特点包括：糖代谢紊乱；高凝血、低纤溶血症；脂代谢紊乱；高血压；肥胖或超重；血管内皮功能障碍；高尿酸血症；微量白蛋白尿；高同型半胱氨酸血症等。目前代谢综合征的发病机制并不明确，大多认为由遗传因素与环境因素共同决定，其中中心性肥胖是代谢综合征的关键始动因素，胰岛素抵抗是发病的中心环节，慢性轻度炎症促进代谢综合征的发展。代谢综合征与心血管死亡率增加密切相关，这使本病的预后更加严重。根据美国第三次全国健康和营养调查，20 岁以上美国人口代谢综合征患病率约为 24%，我国尚缺乏相关大规模流行病学调查，以现有结果估算，20-74 岁人群代谢综合征患病率约为 17%，因此，该病已成为严重影响我国人民身心健康和国民经济、社会发展和稳定的重要公共卫生问题之一。

近年发现一种在肝脏特异性表达的蛋白——Fetuin B，在非酒精性脂肪肝、胰岛素抵抗等代谢紊乱情况下表达增加。Fetuin B 蛋白最早由 Olivier 等人在 1999 年发现；随着研究不断发展，其在能量代谢、癌症及生殖发育等多种病理生理过程中的作用不断被发现，其中最受关注的是其在糖脂代谢过程中的作用。动物、细胞实验发现，伴随脂肪肝和糖尿病，Fetuin B 水平显著升高，然而与此相关的人群研究则很匮乏。

本次研究对 1523 名普通社区居民进行横断面调查，包括问卷调查、体格检查及实验室检查等，收集研究对象的一般人口学及体格检查、生活方式资料，代谢综合征相关指标，通过检测血清 Fetuin B 水平，并对编码 Fetuin B 的 *FETUB* 基因常见变异（单核苷酸多态性，SNP）基因分型；最后运用分子细胞实验验证 Fetuin B 与代谢综合征的关系。

研究目的

通过横断面调查，测量该人群代谢综合征相关生物学指标，包括血压，腰围，臀围，甘油三酯，总胆固醇，高密度脂蛋白，低密度脂蛋白，空腹血糖，空腹胰

胰岛素, 肝脏脂肪含量及血清 Fetuin B 水平。目的一: 判断该人群代谢综合征发生情况及其与血清 Fetuin B 水平的关系; 目的二: 对四个 tag SNP (标签 SNPs) 位点进行基因分型, 分析其与代谢综合征的关联性; 目的三: 在分子细胞水平探讨 Fetuin B 与代谢综合征中肝脏脂肪含量的关系。为探索 Fetuin B 在肝内甘油三酯含量升高与代谢综合征关系中的作用供理论依据, 探究 Fetuin B 作为分子标志物在代谢综合征中的流行病学意义。

研究内容和方法

采用分子流行病学及分子生物学方法, 从人群, 细胞, 基因三个层面对代谢综合征与胎球蛋白 Fetuin B 之间的关系进行研究。

1. 分子流行病学研究: 研究对象来自福建省厦门市莲前社区 40 岁以上中心性肥胖人群 (男性腰围 ≥ 90 cm, 女性腰围 ≥ 80 cm), 共纳入 1523 例, 进行横断面调查。所有研究对象均具有正常认知和自主行动能力, 排除标准包括恶性肿瘤, 严重急、慢性并发症等。通过问卷调查掌握研究对象的人口统计学及生活方式等资料, 问卷调查及体格检查由统一培训的调查员进行, 并收集外周静脉血, 进行实验室生化检测。血清 Fetuin B 水平运用 ELISA 方法测定。

将上述数据录入 Stata 12.0 进行数据整理。连续性变量采用平均数 \pm 标准差表示, 其差异应用 t 检验或方差分析检验; 离散性变量采用构成比表示, 其差异应用卡方检验, Logistic 回归分析检验血清 Fetuin B 水平与 MS 的关系, 用 OR 值及 95% CI 表示关联强度。

2. 遗传流行病学研究 (*FETUB* 基因单核苷酸多态性与代谢综合征的关联性研究): *FETUB* 数据来自国际人类基因组单体型图计划 (The International HapMap Project) 三期数据中国北京汉族人口, 发布于 2010 年 8 月 28 日。应用 Haploview4.2 筛选 TagSNP, 设置筛选条件最小等位基因频率 $MAFs \geq 0.05$, 连锁不平衡参数 $r^2 \geq 0.8$ 。提取血液基因组 DNA, PCR 法检测 tagSNP 位点多态性。应用 Stata 12.0 软件对 *FETUB* 基因单个 SNPs 与 MS 的关系进行分析, SNP 位点的基因型分布采用频数百分比表示, 分析过程中, 首先应用共显性模型进行分析; 当存在显著性关系情况下, 分别应用显性模型、隐性模型及相加模型加以分析, 以探索最合适的模型。

3. 分子生物学研究: 应用 HepG2 细胞株, 对细胞进行棕榈酸、Fetuin B 蛋白

及二者共处理,研究肝内甘油三酯含量升高与 Fetuin B 水平的关联性。应用油红染色,甘油三酯检测,ELISA,qRT-PCR 等技术探讨 Fetuin B 蛋白与肝内甘油三酯含量升高的相互作用机制,并探究两者的上下游关系。

研究结果

本次横断面研究共纳入 1523 例研究对象,剔除含数据缺失及异常值 ($< \text{Mean}-2*\text{SD}$ 或 $> \text{Mean}+2*\text{SD}$) 的样本,最终分析纳入 1188 例 (78.00%); 其中男性 357 例 (30.05%), 女性 831 例 (69.95%), 平均年龄为 53.50 (± 7.03)。代谢综合征患者 752 例 (63.30%), 非代谢综合征患者 436 例 (36.70%)。

代谢综合征患者人群与非代谢综合征人群相比,男性比例明显增高,年龄显著增大,吸烟饮酒的情况更为普遍; 并且代谢综合征患者血压明显增高, BMI 显著增大,腰围、臀围及腰臀比更高; 血浆甘油三酯及总胆固醇水平显著增加,而高密度脂蛋白水平显著降低; 空腹血糖、空腹胰岛素、HOMA-IR、2h-PG 及 HbA1c 水平显著高于对照组。

代谢综合征患者血清 Fetuin B 水平明显高于非代谢综合征患者,对 Fetuin B 浓度进行单因素线性回归分析发现: 甘油三酯、总胆固醇、空腹胰岛素、HOMA-IR、HbA1c 水平与血清 Fetuin B 浓度呈显著正相关; 腰臀比、HDL、2h-PG 与血清 Fetuin B 成负相关。多元线性回归发现, Fetuin B 蛋白水平与甘油三酯,空腹胰岛素成正相关,与腰臀比成负相关。应用 Logistic 回归分析代谢综合征与 Fetuin B 蛋白的关联性,经过多种混杂因素的校正,结果显示 Fetuin B 水平每增加一个标准差,胰岛素抵抗风险增加 15.0% (95% CI: 1.010-1.312), 代谢综合征风险增加 15.6% (95% CI: 1.012-1.319)。

FETUB 基因位于人 3 号染色体 3q27,全长 17181bp。对 *FETUB* 基因 tag SNPs 进行筛选,共筛选出 4 个 tag SNP: rs1047115, rs3733159, rs6785067, rs4686434。对四个位点的多态性数据进行分析检验,结果表明, *FETUB* 四个常见遗传变异位点的基因型与代谢综合征没有显著性关联; 但与血清 Fetuin B 水平显著相关: rs3733159 为 A>C 突变,其中 CC 型 Fetuin B 浓度最高,然后依次为 AC 与 AA 型; rs1047115 为 T>G 突变位点,其中 GG 型 Fetuin B 浓度最高,然后为 GT 与 TT 型; rs6785067 为 G>A 突变位点,其中 GG 型 Fetuin B 浓度最高,然后为 AG 型与 AA 型; rs4686434 为 A>G 突变,其中 AA 型 Fetuin B 浓度最高,然后为

AG 型与 GG 型。

本研究同时随机选择 456 例人群样本应用 MRI 技术检测肝内甘油三酯含量，经检测肝内甘油三酯含量均数为 13.77%，最大值为 52.62%，最小值为 0.13%。肝内甘油三酯含量统计分析发现，根据血清 Fetuin B 浓度三分位数将研究对象分为三组，结果表明三组间甘油三酯水平存在显著差异，高血清 Fetuin B 浓度组肝内甘油三酯含量显著增高。

最后我们对 Fetuin B 蛋白参与肝内甘油三酯含量升高的机制进行了初步探讨。首先构建了棕榈酸诱导的肝细胞脂质蓄积模型，油红染色和细胞甘油三酯含量检测发现细胞出现显著的脂肪蓄积；qRT-PCR 检测发现脂肪合成相关基因的转录水平明显升高；并且脂肪蓄积模型 Fetuin B 蛋白的分泌增加。然而，油红染色及甘油三酯含量检测发现 Fetuin B 蛋白处理没有引起肝细胞脂滴量增加；qRT-PCR 检测脂肪代谢及脂肪合成相关基因的转录水平也未见明显变化。

研究结论

本研究中我们围绕胎球蛋白 Fetuin B 与代谢综合征的关系，运用分子流行病学和分子生物学方法，在人群与细胞水平探讨二者之间的关系。

在人群研究中，发现血清 Fetuin B 水平在代谢综合征患者中显著增高，同时血清 Fetuin B 与高血压、肥胖及胰岛素抵抗密切相关。并且，Fetuin B 水平每增加一个标准差，胰岛素抵抗风险将增加 15.0%（95% CI:1.010-1.312），代谢综合征风险将增加 15.6%（95% CI:1.012-1.319）。

FETUB 基因 tSNPs 基因型仅与 Fetuin B 浓度相关，而与代谢综合征无显著性关联。同时，血清 Fetuin B 水平与肝脏甘油三酯含量呈正相关，提示血清 Fetuin B 水平与非酒精性脂肪变性存在密切关联。因此，我们对 Fetuin B 蛋白与肝内甘油三酯含量升高关系进行了分子水平的研究。发现 Fetuin B 蛋白的分泌水平在脂质蓄积模型中显著增加；但在 Fetuin B 蛋白处理的肝细胞中，没有出现肝细胞脂质蓄积现象。

综合以上结论，我们认为血清 Fetuin B 水平与代谢综合征存在明显的相关性；然而是否作为肝内甘油三酯含量升高与代谢综合征的中间桥梁影响代谢综合征的发生仍需要进一步研究。

关键词：代谢综合征 Fetuin B 非酒精性脂肪肝 胰岛素抵抗

Abstract

Background

Metabolic syndrome is a group of complex metabolic disorders syndromes, refers to the protein, fat, carbohydrates in the pathological state of metabolic disorders. It has many essential characteristics including glucose metabolism disorders, high coagulation and low fibrinolysis, lipid metabolism disorders, hypertension, obesity or overweight, vascular endothelial dysfunction, hyperuricemia, microalbuminuria, homocysteine blood disease and so on. At present, the pathogenesis of metabolic syndrome is not clear, but most of investigators consider it is jointly determined by a group of genetic factors and environmental factors, of which central obesity is the key factor in metabolic syndrome, insulin resistance is the central part of the disease, and chronic light inflammation promotes the development of metabolic syndrome. Metabolic syndrome has been reported to be associated with increased pericardial fat, carotid stenosis and increased cardiovascular mortality, which makes the prognosis of the disease more severe. According to data from the third National Health and Nutrition Survey in the United States, the prevalence of metabolic syndrome is about 24%. There is no large-scale epidemiological survey data about metabolic syndrome in China. The estimated metabolic syndrome prevalence rate of 20-74 years people is about 17.14%, and it has caused a serious threat on people's physical and mental health, national economy, social development and stability.

In recent studies, a protein which is expressed in the liver-specific, named as Fetuin B, tends to experience a significant increase in the metabolic disorders of NAFLD and insulin resistance. Fetuin B was first discovered by Olivier et al. in 1999. With the continuous development of research, its function in metabolism, cancer, reproductive development and other pathophysiological processes was found, in which its role in the process of fat metabolism gets highest concerned. A large number of experiments have confirmed that there is a significant increase in Fetuin B levels associated with fatty liver and diabetes in animals and cell levels, whereas the relevant studies of large population levels are lagging behind.

Therefore, in this study we collected 1523 data about the general demographic and physical examination, lifestyle, metabolic syndrome-related indicators, serum Fetuin B levels, applying questionnaire, physical examination and laboratory examination.

And we performed a genetic association study between common genetic variants (single nucleotide polymorphism) of *FETUB* with metabolic syndrome. Then the association between Fetuin B and metabolic syndrome was confirmed by molecular cell experiments.

Objectives

We firstly aimed to determine the prevalence rate of metabolic syndrome in the obese population and its relationship with serum Fetuin B levels. Second, we aimed to determine the association between four tagging SNPs of *FETUB* with metabolic syndrome. Third, The relationship between Fetuin B and liver fat content was investigated at the molecular level. To explore the relationship of nonalcoholic fatty liver with metabolic syndrome, to research the epidemiological significance of Fetuin B in metabolic syndrome.

Methods

The relationship between metabolic syndrome and Fetuin B protein was studied in three levels: population, cell and gene by using the methods of epidemiology and molecular biology.

The populational epidemiology study: Subjects were recruited from the Lianqian Community health service center, Xiamen City, Fujian Province, including 1523 adults with central obesity (male waist circumference ≥ 90 cm and female waistline ≥ 80 cm) and age over 40 years. Through the questionnaire survey to collect data on the demographic and physical examination, lifestyle information by the trained investigators. Serum Fetuin B levels were tested by using ELISA method. Stata 12.0 was used to analyze the risk factors of Fetuin B levels and the association between metabolic syndrome and Fetuin B.

Single nucleotide polymorphism of *FETUB* gene: tagging SNPs of *FETUB* were selected by using Haploview4.2 with criterion of MAFs ≥ 0.05 and $r^2 > 0.8$. Genomic DNA was extracted and the genotypes of the tagging SNPs were detected by using PCR. The correlation between the SNP genotypes and the serum Fetuin B level and the related biomarkers of metabolic syndrome were analyzed.

Molecular cell study: The treatment of single palmitic acid, single Fetuin B protein and the treatment of both were respectively carried out in HepG2 cells to study the correlation of Fetuin B levels and nonalcoholic fatty liver disease. Study on the

interaction mechanism between Fetuin B and nonalcoholic fatty liver was carried out through oil red staining, triglyceride detection, ELISA and qRT-PCR.

Results

Among the 1188 subjects, there were 357 males (30.05%) and 831 females (69.95%), and the average age was 53.50 (± 7.03). There were 752 patients with metabolic syndrome (63.30%) and 436 patients without (36.70%).

Compared with those controls, subjects with metabolic syndrome had significantly higher in proportion of men, age, smoking, blood pressure, BMI, fasting blood glucose, fasting insulin, HOMA-IR, 2h-PG and HbA1c, and higher levels of plasma triglyceride and total cholesterol, but lower levels of high-density lipoprotein levels. Serum Fetuin B levels in subjects with MS was significantly higher than that of controls.

Linear regression analysis showed that triglyceride, total cholesterol, fasting insulin, HOMA-IR and HbA1c were positively, while the ratio of waist to hip, HDL and 2h-PG was negatively, associated with serum Fetuin B concentration. Multivariable step-by-step linear regression analysis showed that Fetuin B protein level was positively associated with triglyceride, fasting insulin and HDL, and negatively associated with waist-hip ratio. The association of metabolic syndrome and Fetuin B was analysed with Logistic regression with adjustment for a variety of confounding factors, and the results show that with the Fetuin B increasing each additional standard deviation, the risk of insulin resistance increased 1.150 times (95% CI: 1.010-1.312) and the risk of metabolic syndrome increased 1.156 times (95% CI: 1.012-1.319).

Four Tagging SNP (rs1047115, rs3733159, rs6785067 and rs4686434) were not significantly associated with metabolic syndrome and were significantly associated with the concentration of serum Fetuin B.

IHTG content of 456 samples were randomly detected by using MRI with the mean of IHTG of 13.77%. Serum Fetuin B were significantly associated with increased tertiles of IHTG content.

Finally, we explored the possible mechanism of Fetuin B involved in the nonalcoholic fatty liver outcome. First, a palmitic acid-induced lipid accumulation model of hepatocytes was established. Oil red staining and cell triglyceride test found

significant fat accumulation, and qRT-PCR showed that the transcription level of fat-synthesis genes was significantly increased, and the secretion of Fetuin B protein in the fat accumulation model increased. But oil-red staining and triglyceride test did not found that Fetuin B cause increased lipid levels in hepatocytes. And qRT-PCR detection did not found fat synthesis-related gene transcription level have significant difference.

Conclusions

In the population study, we found that the serum Fetuin B concentration were significant increased in those with metabolic syndromes and insulin resistance. And with the Fetuin B increasing each additional standard deviation, the risk of insulin resistance increased 1.150 times and the risk of metabolic syndrome increased 1.156 times. However, the genotype of four tagging SNPs of *FETUB* gene were only significantly associated with the concentration of Fetuin B but not with metabolic syndromes. The secretion of Fetuin B protein significantly increased in the lipid accumulation model of HepG2 cells, but there was no hepatocyte lipid accumulation in cells treated with Fetuin B.

In conclusion, serum Fetuin B was significantly associated risk of metabolic syndrome and may therefore play a linkage role between nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome.

Keywords: Metabolic syndrome; Fetuin B; non-alcoholic fatty liver disease; insulin resistance

缩 略 语

缩写	英文名称	中文名称
MS	Metabolic Syndrome	代谢综合征
NAFLD	Nonalcoholic Fatty Liver Disease	非酒精性脂肪肝
SNP	Single Nucleotide Polymorphism	单核苷酸多态性
Tag SNP	Tag Single Nucleotide Polymorphism	标签单核苷酸多态性
IR	Insulin Resistance	胰岛素抵抗
BMI	Body Mass Index	身体质量指数
OGTT	Oral Glucose Tolerance Test	口服糖耐量试验
WHO	The World Health Organization	世界卫生组织
IDF	International Diabetes Federation	国际糖尿病联盟
DM	Diabetes Mellitus	糖尿病
HWE	Hardy Weinberg equilibrium	哈迪温伯格平衡定律
IHTG	Intrahepatic Triglyceride	肝内甘油三酯含量
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁共振成像
FFA	Free Fatty Acid	游离脂肪酸
GWAS	Genome Wide Association Study	全基因组关联性研究
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay	酶联免疫吸附实验
LD	Linkage Disequilibrium	连锁不平衡
CHB	Chinese Han Beijing	中国北京汉族人口
MAF	Minor Allele Frequency	最小等位基因频率
2h-PG	2-hour Postprandial Blood Glucose	餐后 2 小时血糖

目 录

中文摘要.....	I
ABSTRACT.....	V
缩略语.....	IX
第一章 前言.....	1
1.1 代谢综合征的发病机制及表现.....	2
1.2 胰岛素抵抗与代谢综合征.....	3
1.3 非酒精性脂肪肝与代谢综合征.....	4
1.4 FETUIN B 蛋白与脂肪代谢紊乱.....	5
1.4.1 Fetuin A 蛋白与代谢性疾病.....	5
1.4.2 Fetuin B 蛋白的发现及其与 Fetuin A 蛋白及基因结构比较.....	6
1.4.3 Fetuin B 与代谢性疾病.....	7
1.4.4 Fetuin B 蛋白的其他生物学作用.....	8
1.5 研究的目的是和意义.....	10
技术路线图.....	11
第二章 血清 FETUIN B 水平与代谢综合征关系研究.....	12
2.1 研究方法.....	12
2.1.1 研究对象的选择和确定.....	12
2.1.2 信息采集.....	13
2.1.3 资料统计分析.....	15
2.2 结果.....	16
2.2.1 基线资料的描述.....	16
2.2.2 血清 Fetuin B 水平与代谢综合征关系研究.....	18
2.2.3 血清 Fetuin B 水平危险因素研究.....	22
2.3 结论及讨论.....	26
2.3.1 代谢综合征患者人群与非代谢综合征人群资料的描述及差异分析..	26
2.3.2 血清 Fetuin B 水平与代谢综合征关系.....	26
第三章 <i>FETUB</i> 基因变异与代谢综合征关联性研究.....	28
3.1 研究方法.....	28
3.1.1 研究对象的选择和确定.....	28

3.1.2 资料采集.....	28
3.1.3 资料统计分析.....	30
3.2 结果	30
3.2.1 <i>FETUB</i> 基因标签单核苷酸多态性(tSNPs) 选择及 tSNPs 基因型分析	30
3.2.2 <i>FETUB</i> 基因 tSNPs Hardy-Weinberg 平衡检验	32
3.2.3 <i>FETUB</i> 基因 tSNPs 与 MS 的关联性研究.....	33
3.3 结论及讨论.....	41
第四章 Fetuin B 蛋白参与肝内甘油三酯含量升高的机制研究 ..	43
4.1 研究方法	43
4.1.1 流行病学研究.....	43
4.1.2 机制研究.....	44
4.1.2.1 主要仪器与试剂.....	44
4.2 结果.....	51
4.2.1 Fetuin B 水平与肝脏甘油三酯 (IHTG) 含量关系研究	51
4.2.2 Fetuin B 蛋白参与肝内甘油三酯含量升高的机制研究	52
4.3 结论及讨论.....	56
总结与展望.....	58
参考文献.....	60
致谢.....	67
在学期间的研究成果.....	68

第一章 前言

代谢综合征(Metabolic Syndrome, MS)于 1999 年由世界卫生组织(The World Health Organization, WHO)首次提出^[1],是由遗传因素和环境因素共同决定,以胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)为核心的一组疾病的总称,是一组复杂的代谢紊乱症候群,通常包括五类由能量摄入过盛和肥胖引起的代谢紊乱状态:血脂异常,血压升高,血栓前状态,IR 及高血糖和前炎症状态(图 1-1)。^[2]在关于 MS 的各种诊断标准中,由国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)近年制定的诊断标准受到广泛认可,该标准有两部分组成:中心性肥胖作为一个关键组份为必须满足的条件;另外,血压升高,空腹血糖升高,甘油三酯水平升高,高密度脂蛋白胆固醇水平降低,四项中需同时满足两项^[3,4],这一标准适用于各项临床实践、流行病学调查及基础实验,因此至今仍被广泛应用。根据 Grundy SM 等人的调查研究,近年 MS 的全球患病率约 10%-40%^[4];2001 年亚洲国际心血管病合作组(The International Collaborative Study of Cardiovascular Disease in Asia)根据 IDF 推荐的中国人 MS 诊断标准^[5],调查发现我国 35 岁以上人口中,男性 MS 的患病率约为 9.8%,女性约为 17.8%^[6],由此可以预见,当前我国成年人 MS 的患病率应该比此更高。另外,MS 还是动脉粥样硬化等心血管疾病和 2 型糖尿病的危险因素,这使本病的预后更加严重,MS 已经成为我国重要的公共卫生问题之一,亟需制定全国 MS 防治策略和措施,以降低糖尿病、心脑血管疾病日益增长的社会负担。

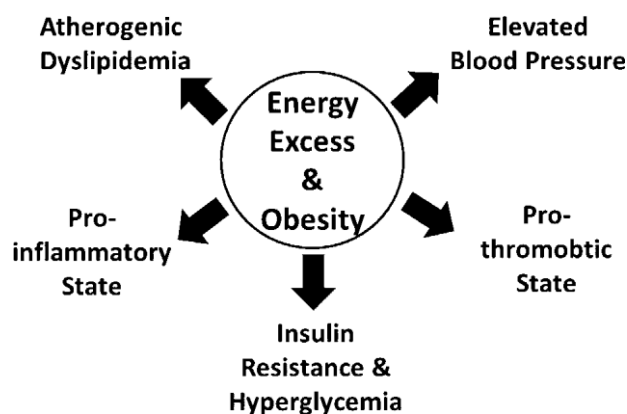


图 1-1 MS 的五大类表现^[7]

1.1 代谢综合征的发病机制及表现

MS 的发病机制至今仍不明确。最早提出的 MS 定义是以 IR、糖代谢异常为中心的 MS 定义；然而，最近提出的 MS 诊断标准反映了脂肪代谢异常在 MS 中的地位正逐渐超过 IR、糖代谢异常。早期研究认为，IR 是 MS 的病因^[8,9]，虽然 IR 诱导血糖增高是毋庸置疑的，但其对其他代谢紊乱状态的作用还不明确；由于大多数 MS 患者大都伴有肥胖的情况($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$)^[10]，已确定肥胖可引起多种代谢紊乱状态，同时中心性肥胖也是 MS 的必备条件，^[11]所以目前认为 MS 更可能是由肥胖、能量过盛引起的。肥胖通常被分为两类：中心性肥胖(又称为腹型肥胖，苹果型肥胖)和周围型肥胖(又称为梨形肥胖)。中心性肥胖多由于脂肪堆积于内脏造成；周围型肥胖由于脂肪堆积在皮下脂肪组织中，皮下脂肪组织以腿部最多，所以形成梨形肥胖。研究表明，与周围型肥胖相比，中心性肥胖个体 MS 的患病率更高。^[12,13]

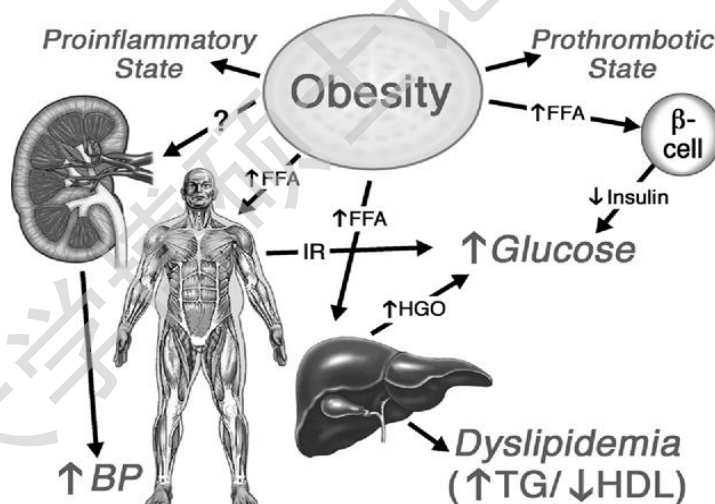


图 1-2 MS 的脂肪代谢紊乱中心论^[16]

同时，MS 患者还常伴有高血糖水平^[14]，血糖的升高主要是由于 IR 引起的，而 IR 也可归因于肌肉，肝脏，胰岛等组织的脂肪蓄积。除此之外，大多数的 MS 患者出现血脂异常^[15]，血压升高^[3]，血管内皮功能障碍^[15]，高凝血低纤溶血症^[16]及慢性炎症，整体来说，这些表现都直接或间接与肥胖和能量过盛相关^[14] (图 1-2)。一方面，肥胖患者脂肪组织增加，导致释放入血的游离脂肪酸和各种脂肪因子增加，进一步导致炎症反应和高凝血低纤溶血症；另一方面，肌肉中游离脂肪酸增加诱发 IR，并引起血糖升高。同时游离脂肪酸还可以通过脂毒性直

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库