

胰岛素样生长因子结合蛋白2在非酒精性脂肪肝早期诊断中的价值

童诚, 强晖, 肖明兵, 张艳, 周国雄, 倪润洲

童诚, 强晖, 肖明兵, 张艳, 周国雄, 倪润洲, 南通大学附属医院消化科 江苏省南通市 226001

作者贡献分布: 强晖与童诚对此文所作贡献均等; 此课题由强晖、童诚、张艳、周国雄及倪润洲设计; 研究过程由童诚与肖明兵操作完成; 研究所用新试剂及分析工具由肖明兵提供; 数据分析由童诚完成; 本论文写作由童诚与强晖完成。

通讯作者: 强晖, 副主任医师, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院消化科. huiqiangnt@163.com

电话: 0513-85051821

收稿日期: 2009-03-09 修回日期: 2009-04-12

接受日期: 2009-04-20 在线出版日期: 2009-06-08

Value of insulin-like growth factor binding protein 2 in early diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease

Cheng Tong, Hui Qiang, Ming-Bing Xiao, Yan Zhang, Guo-Xiong Zhou, Run-Zhou Ni

Cheng Tong, Hui Qiang, Ming-Bing Xiao, Yan Zhang, Guo-Xiong Zhou, Run-Zhou Ni, Department Of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Hui Qiang, Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China. huiqiangnt@163.com

Received: 2009-03-09 Revised: 2009-04-12

Accepted: 2009-04-20 Published online: 2009-06-08

Abstract

AIM: To study the value of quantitative determination of insulin-like growth factor binding protein 2 in the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD).

METHODS: ELISA was used to measure the serum IGFBP2 of patients with NAFLD, chronic hepatitis, and hepatic cirrhosis, primary carcinoma of the liver and healthy adults. The results were statistically analyzed.

RESULTS: The serum IGFBP2 was significantly higher in NAFLD group than in other groups ($6.89 \pm 2.37 \mu\text{g/L}$, $4.86 \pm 1.97 \mu\text{g/L}$ vs $1.77 \pm 1.56 \mu\text{g/L}$, $1.67 \pm 1.36 \mu\text{g/L}$, $1.76 \pm 1.52 \mu\text{g/L}$, $1.52 \pm 1.43 \mu\text{g/L}$, all $P < 0.05$). The serum IGFBP2 in mild NAFLD group was significantly higher

than in middle or severe NAFLD groups ($P < 0.05$).

CONCLUSION: The study suggests that screening test of serum IGFBP2 is a useful marker for recognizing the stage and degree of NAFLD.

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Insulin-like growth factor binding protein 2; Enzyme-linked immunosorbent assay

Tong C, Qiang H, Xiao MB, Zhang Y, Zhou GX, Ni RZ. Value of insulin-like growth factor binding protein 2 in early diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(16): 1669-1671

摘要

目的: 探讨血清胰岛素样生长因子结合蛋白2(insulin-like growth factor binding protein 2, IGFBP2)定量检测对非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)的诊断价值。

方法: 采用ELISA定量检测非酒精性脂肪肝患者与慢性肝炎、肝硬化、原发性肝癌以及健康成人血清中IGFBP2水平, 并进行统计学分析。

结果: 轻度和中重度脂肪肝组患者血清中IGFBP2水平显著高于健康成人组、慢性肝炎组、肝硬化与原发性肝癌组水平($6.89 \pm 2.37 \mu\text{g/L}$, $4.86 \pm 1.97 \mu\text{g/L}$ vs $1.77 \pm 1.56 \mu\text{g/L}$, $1.67 \pm 1.36 \mu\text{g/L}$, $1.76 \pm 1.52 \mu\text{g/L}$, $1.52 \pm 1.43 \mu\text{g/L}$, 均 $P < 0.05$), 且轻度脂肪肝组显著高于中重度脂肪肝组($P < 0.05$)。

结论: 监测IGFBP2水平有助于早期诊断非酒精性脂肪肝及了解病变严重程度。

关键词: 非酒精性脂肪肝; 胰岛素样生长因子结合蛋白2; 酶联免疫吸附试验

童诚, 强晖, 肖明兵, 张艳, 周国雄, 倪润洲. 胰岛素样生长因子结合蛋白2在非酒精性脂肪肝早期诊断中的价值. *世界华人消化杂志* 2009; 17(16): 1669-1671
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/1669.asp>

■背景资料

随着生活水平的提高, NAFLD的发病率也日益增高, 寻求NAFLD及评价其严重程度, 且简单、实用的诊断手段已经成为世界范围内的研究热点。

■同行评议者

王炳元, 教授, 中国医科大学附属第一医院消化内科

■ 研发前沿

目前NAFLD在炎症、脂质代谢、氧化应激、细胞凋亡等领域已经有了一定的进展。

0 引言

近年来随着生活水平的不断改善,非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)发病率呈上升趋势,全球的发病率大约为20%^[1]。NAFLD已成为导致慢性肝病的重要原因之一,目前认为,其与向心性肥胖、2-型糖尿病/胰岛素抵抗、高甘油三酯血症等密切相关^[2]。NAFLD是环境与遗传等多种因素共同作用的疾病。

1 材料和方法

1.1 材料 入选病例均为南通大学附属医院就诊患者,其中NAFLD组83例、慢性肝炎组23例、肝硬化组22例、肝癌组20例以及健康成人30例,其中NAFLD患者组分为轻度脂肪肝组32例和中、重度脂肪肝组51例。非酒精性脂肪肝诊断及分级根据中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组2006-02讨论修订的标准^[3]。

1.2 方法 标注采集,采取静脉血液,分离血清后置于-20℃冰箱待检。血清胰岛素样生长因子结合蛋白2(insulin-like growth factor binding protein 2, IGFBP2)采取ELISA法测定,试剂盒由美国ADL公司提供。肝功能、血脂、血糖由南通大学附属医院检验科检测。

统计学处理 结果采用mean±SD表示,采用Stata7.0统计软件, *t*检验,以 $P<0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 轻度脂肪肝、中重度脂肪肝以及健康成人肝功能、血脂和血糖水平 轻度脂肪肝和中重度脂肪肝组血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)以及血糖均显著高于健康成人组($P<0.05$)。中重度脂肪肝组ALT、TG及血糖显著高于轻度脂肪肝组($P<0.05$)。轻度脂肪肝组AST、TC与中重度脂肪肝组比较无统计学意义(表1)。

2.2 脂肪肝与其他肝病血清IGFBP2的差别 轻度脂肪肝和中重度脂肪肝组血清IGFBP2均显著高于慢性肝炎、肝硬化、肝癌组($P<0.05$)。慢性肝炎、肝硬化、肝癌及健康成人组间两两比较血清IGFBP2,无统计学意义(表2)。

如以IGFBP2 $\geq 3 \mu\text{g/L}$ 诊断脂肪肝,则检测IGFBP2诊断脂肪肝敏感性为77.1%(64/83),特异性为75.8%(72/95),阳性预测值为73.6%(64/87),阴性预测值为79.1%(72/91)。定量血清IGFBP2在

区分轻度脂肪肝和中重度脂肪肝时,敏感性为56.25%(18/32)特异性为56.86%(29/51)。

3 讨论

NAFLD是目前最常见的肝脏疾病,在我国成人NAFLD的患病率约为15.35%^[4],国外报道儿童NAFLD的患病率为3%-10%^[5]。NAFLD临床及病理诊断分型有3型:单纯性脂肪肝、脂肪性肝炎和脂肪性肝炎相关性肝硬化^[6]。NAFLD为代谢综合征的一部分,是代谢综合征在肝脏的具体表现。NAFLD临床表现通常缺如或呈亚临床经过,仅一部分患者表现为乏力、消化不良、肝区隐痛和肝脾肿大等非特异性症状及体征。临床常规生化检查如AST、ALT、GGT等诊断NAFLD敏感性均较低。影像学如B超, CT诊断NAFLD虽然有助于检测脂肪肝,但在早期敏感性较低,只有30%左右^[7]。肝活检依然是诊断脂肪肝的金标准。目前尚缺乏早期诊断脂肪肝及了解脂肪肝严重程度,且敏感性和特异性均较高的无创性血清学检测指标。

IGFBP是由6种与胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)高亲和力结合蛋白组成的家族,是一种可以与IGF结合的分泌性蛋白,其通过IGF调节细胞的生长、分化、凋亡、黏附和运动,以及运载蛋白的功能^[8-9]。IGFBP2在外周循环中的量仅次于IGFBP1,在IGFBP家族中位居第二^[10],其具体的生物学作用目前依然很少了解。国外报道在肥胖人群血清中IGFBP2表达降低,实验显示在肥胖发生过程中,白色前脂细胞分泌IGFBP2,其通过负向调节IGFs,对肥胖的发生具有保护作用^[11]。此外在神经系统恶性肿瘤、消化系统恶性肿瘤、乳腺癌以及组织胚胎发育等过程中,IGFBP2也发挥重要作用^[12-14]。但其在脂肪肝中的研究国内外尚未见相关报道。我们前期通过基因芯片技术筛选脂肪肝相关基因,发现IGFBP2在不同致病因素诱导的脂肪肝大鼠动物模型中表达均增加。并且免疫组化结果显示IGFBP2在脂肪变性的肝细胞及胞外基质中均表达增加。IGFBP2可能为脂肪肝发生的保护因素,其主要通过对抗胰岛素抵抗,脂肪的积聚。本实验结果可能提示,在脂肪肝发生早期,脂肪变性的肝细胞分泌IGFBP2代偿性升高,其主要通过抑制IGFs的生物学作用阻碍脂肪肝的进一步发展。如脂肪肝发生的始动因素(向心性肥胖、2-型糖尿病、高甘油三酯血症)不消除,肝细胞在进一步脂肪变性的过程

表 1 轻度脂肪肝组、中重度脂肪肝组和健康成人生化指标比较 (mean ± SD)

分组	n	AST(U/L)	ALT(U/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	血糖(mmol/L)
健康成人	30	16.78 ± 9.53	15.23 ± 10.62	1.26 ± 0.83	3.34 ± 0.48	4.63 ± 0.72
轻度脂肪肝	32	28.20 ± 11.15 ^a	28.95 ± 13.61 ^{ad}	2.27 ± 0.91 ^{ad}	4.20 ± 1.09 ^a	6.14 ± 1.46 ^{ad}
中重度脂肪肝	51	37.60 ± 12.67 ^a	44.20 ± 16.55 ^a	2.89 ± 1.02 ^a	4.61 ± 2.05 ^a	8.56 ± 2.18 ^a

^aP<0.05 vs 健康成人组; ^dP<0.01 vs 中重度脂肪肝组。

表 2 脂肪肝与其他肝病血清IGFBP2比较 (mean ± SD)

分组	n	年龄(岁)	IGFBP2(μg/L)
健康成人	30	54.3 ± 13.6	1.77 ± 1.56
轻度脂肪肝	32	56.2 ± 15.8	6.89 ± 2.37 ^{ad}
中重度脂肪肝	51	51.8 ± 15.4	4.86 ± 1.97 ^a
慢性肝炎	23	53.2 ± 14.8	1.67 ± 1.36
肝硬化	22	57.8 ± 13.2	1.76 ± 1.52
原发性肝癌	20	53.6 ± 15.3	1.52 ± 1.43

^aP<0.05 vs 健康成人组; ^dP<0.01 vs 中重度脂肪肝组。

中逐步失去分泌IGFBP2的能力, 使IGFBP2分泌量减少, 其抑制IGFs生物学作用的调节能力降低, 使其对抗胰岛素抵抗及脂肪积聚的作用下, 其具体机制目前尚不清楚, 有待于进一步探讨。检测血清IGFBP2有助于早期诊断NAFLD, 但在区分脂肪肝轻重度时, 敏感性及特异性均不理想, 有待于进一步扩大样本量及改进试验方法。

4 参考文献

- 1 Patrick L. Nonalcoholic fatty liver disease: relationship to insulin sensitivity and oxidative stress. Treatment approaches using vitamin E, magnesium, and betaine. *Altern Med Rev* 2002; 7: 276-291
- 2 Utzschneider KM, Kahn SE. Review: The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4753-4761
- 3 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南. *中华肝病杂志* 2006; 14: 161-162
- 4 范建高, 朱军, 李建新, 李锐, 戴菲, 宋晓敏, 陈兰, 李峰, 陈世耀. 上海市成人脂肪肝患病率及其危险因素流行病学调查. *中华肝病杂志* 2005; 13: 83-88
- 5 Shneild BL, Gonzalez-perata R, Roberts EA. Controversies in the management of pediatric liver disease: Hepatitis B, C and NAFLD: Summary

- of a single topic conference. *Hepatology* 2006; 44: 1344-1354
- 6 Ramesh S, Sanyal AJ. Evaluation and management of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2005; 42 Suppl: S2-S12
- 7 Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, Swarowsky AM, Toneto MG, Glock L, Repetto G. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2004; 14: 635-637
- 8 Honegger B, Galic M, Wittwer F, Brogiolo W, Hafen E, Stocker H. Imp-L2, a putative homolog of vertebrate IGF-binding protein 7, counteracts insulin signaling in *Drosophila* and is essential for starvation resistance. *J Biol* 2008; 7: 10
- 9 Wood AW, Duan C, Bern HA. Insulin-like growth factor signaling in fish. *Int Rev Cytol* 2005; 243: 215-285
- 10 Sanghera DK, Ortega L, Han S, Singh J, Ralhan SK, Wander GS, Mehra NK, Mulvihill JJ, Ferrell RE, Nath SK, Kamboh MI. Impact of nine common type 2 diabetes risk polymorphisms in Asian Indian Sikhs: PPARG2 (Pro12Ala), IGF2BP2, TCF7L2 and FTO variants confer a significant risk. *BMC Med Genet* 2008; 9: 59
- 11 Wheatcroft SB, Kearney MT, Shah AM, Ezzat VA, Miell JR, Modo M, Williams SC, Cawthorn WP, Medina-Gomez G, Vidal-Puig A, Sethi JK, Crossey PA. IGF-binding protein-2 protects against the development of obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 285-294
- 12 Schlueter PJ, Royer T, Farah MH, Laser B, Chan SJ, Steiner DF, Duan C. Gene duplication and functional divergence of the zebrafish insulin-like growth factor 1 receptors. *FASEB J* 2006; 20: 1230-1232
- 13 Schmetzer O, Moldenhauer G, Riesenberg R, Pires JR, Schlag P, Pezzutto A. Quality of recombinant protein determines the amount of autoreactivity detected against the tumor-associated epithelial cell adhesion molecule antigen: low frequency of antibodies against the natural protein. *J Immunol* 2005; 174: 942-952
- 14 Morris JK, George LM, Wu T, Wald NJ. Insulin-like growth factors and cancer: no role in screening. Evidence from the BUPA study and meta-analysis of prospective epidemiological studies. *Br J Cancer* 2006; 95: 112-117

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

同行评价

本文选题尚好, 实用性较强, 对临床医师有很好的参考价值。