血清 irisin 与 chemerin 在非肥胖型初诊 2 型糖尿病患者中的变化

王亚楠　范志宏　罗　静　丁明辉　武少华　景田涛　张晓艳

摘　要　目的　探讨血清鸢尾素(irisin)、趋化素(chemerin)与 2 型糖尿病之间的关系。**方法**　选取 50 例初次确诊的 2 型糖尿病(T2DM 组)患者以及 50 例正常糖耐量者(NGT 组)。酶联免疫吸附实验(ELISA)法测定血清 irisin、chemerin 水平,同时测定受试者身高、体质量、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、空腹血糖(FPG)、餐后 2h 血糖(2h PG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL－C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL－C),并计算体重指数(BMI)、胰岛 β 细胞功能指数(HOMA－β)、稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA－IR)。**结果**　T2DM 组与 NGT 组间的血清 irisin、chemerin 水平比较差异有统计学意义($P<0.01$);经 *Spearman* 相关分析,irisin 与 FPG、2h PG、HbA1c、FINS、HOMA－IR 呈负相关($P<0.01$),与 HDL－C 呈正相关($P<0.05$);chemerin 与 FPG、2h PG、HbA1c、FINS、HOMA－IR、LDL－C、TG 呈正相关($P<0.05$),与 HDL－C 呈负相关($P<0.05$);irisin 与 chemerin 呈负相关($P<0.05$)。进一步多元逐步回归分析发现,2h PG、HDL－C 是血清 irisin 水平的独立影响因素($P<0.05$),2h PG、HOMA－IR、TG 是血清 chemerin 水平的独立影响因素;*Logistic* 回归分析显示,血清 irisin 是影响糖代谢的保护因素($P<0.01$),chemerin 是影响糖代谢的危险因素($P<0.01$)。**结论**　初诊 T2DM 患者血清 irisin 水平较正常者降低,而 chemerin 较正常者升高,可能在机体胰岛素抵抗的发生、发展中发挥着一定的作用。

关键词　初诊 2 型糖尿病　鸢尾素　趋化素

中图分类号　R5　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2019.10.016

Changes of Serum Irisin and Chemerin in Newly Diagnosed Non－obese Type 2 Diabetes Mellitus.

Wang Yanan, Fan Zhihong, Luo Jing, et al. Department of Endocrine, The Second Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Shanxi 030001, China

Abstract　Objective　To investigate the relationship between serum irisin as well as chemerin and type 2 diabetes mellitus. **Methods**　Fifty patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM group) and 50 patients with normal glucose tolerance (NGT group) were selected. The levels of serum irisin and chemerin were measured by Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Meanwhile, All subjects were measured the height, body mass, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), fasting blood glucose (FPG), 2－hour postprandial blood glucose (2h PG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL－C), high density lipoprotein (HDL－C). And body mass index (BMI), pancreatic beta cell function index (HOMA－β), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA－IR) were also calculated. **Results**　There were significant differences in serum irisin and chemerin levels between T2DM group and NGT group ($P<0.01$). *Spearman* correlation analysis showed that irisin was negatively correlated with FPG, 2h PG, HbA1c, FINS, HOMA－IR ($P<0.01$), and positively correlated with HDL－C ($P<0.05$). Chemerin was positively correlated with FPG, 2h PG, HbA1c, FINS, HOMA－IR, LDL－C and TG ($P<0.05$), and negatively correlated with HDL－C ($P<0.05$). Irisin was negatively correlated with chemerin ($P<0.05$). Multiple stepwise regression analysis found that 2h PG and HDL－C were independent influencing factors of serum irisin level ($P<0.05$), 2h PG, HOMA－IR and TG were independent influencing factors of serum chemerin level ($P<0.05$). *Logistic* regression analysis showed that serum irisin was the protective factors of glucose metabolism ($P<0.01$), while chemerin was the risk factor of glucose metabolism ($P<0.01$). **Conclusion**　The level of serum irisin in newly diagnosed patients with T2DM is lower than that in normal subjects, while chemerin is higher than that in normal subjects, which may play a role in the occurrence and development of insulin resistance.

Key words　Type 2 diabetes mellitus; Irisin; Chemerin

基金项目:山西省科技攻关项目(20130313017－9)

作者单位:030001　太原,山西医科大学第二临床医学院、山西医科大学第二医院内分泌科(王亚楠、范志宏、武少华、景田涛、张晓艳),风湿科(罗静),核医学科(丁明辉)

通讯作者:范志宏,电子信箱:fanzhih618@163.com

糖尿病及其对眼、肾、神经、心脏、血管所造成的损害引起的各种并发症已成为患者致残及早亡的主要原因,也为家庭及国家带来沉重的经济负担。早期识别和干预在延迟和(或)预防 2 型糖尿病(T2DM)进展方面是至关重要的一步,需进行深入的探索。近年来大量研究表明,肌肉及脂肪组织所分泌的多种细胞因子,与机体代谢平衡及胰岛素抵抗(IR)间存在密切关联,细胞因子 irisin、chemerin 就是其中的两种。目前关于 irisin、chemerin 与初诊 2 型糖尿病之间的研究较少。本研究旨在检测血清 irisin、chemerin 水平在初诊 T2DM 患者体内的变化情况,以探讨两者之间的相关性及其与胰岛素抵抗的关系,为 irisin、chemerin 参与糖尿病的早期诊断与治疗做初步探索。

对象与方法

1. 研究对象:选取 2018 年 3 ~ 8 月就诊于山西医科大学第二医院内分泌科,经 OGTT 实验(75g 无水葡萄糖)确诊的初诊 2 型糖尿病患者(T2DM 组)50 例,其中,男性 25 例,女性 25 例,患者平均年龄 50.40 ± 11.47 岁;同期纳入笔者医院体检中心与其年龄、性别相匹配的正常糖耐量者(NGT 组)50 例,其中,男性 25 例,女性 25 例,患者平均年龄 50.88 ± 11.58 岁。T2DM 患者均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断及分型标准。各组均符合以下排除标准:肥胖(体重指数 BMI≥28kg/m^2)、院外曾予以降糖治疗的患者、其他类型糖尿病、糖尿病合并急性并发症、急慢性感染、心脑血管疾病、恶性肿瘤、妊娠、甲状腺疾病、严重肝、肾功能不全、应激状态等。

2. 研究方法:一般临床资料的采集:记录所有受试者的性别、年龄、身高、体重、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)。生化检测指标的测定:所有研究对象均过夜空腹 8h 以上,于次日清晨抽取静脉血,即刻 3000r/min 离心 5min 后留取血清,-70℃ 低温冰箱保存,待测;葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖(FPG)和餐后 2h 血糖(2h PG),放射免疫法测定空腹胰岛素(FINS),高效液相色谱法测定糖化血红蛋白(HbA1c),全自动生化仪测定总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL - C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL - C),酶联免疫分析法(ELISA)测定血清 irisin 和 chemerin。计算体重指数(BMI) = 体质量(kg)/身高^2(m^2);胰岛 β 细胞功能指数(HOMA - β) = FINS × 20/(FPG - 3.5);稳态模型评估胰岛素抵抗指数(HOMA - IR) = FPG × FINS/22.5。

3. 统计学方法:采用 SPSS 21.0 统计学软件对数据进行统计分析,以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示符合正态分布的计量资料,中位数和四分位数间距 M(Q25, Q75)表示非正态分布的计量资料。正态分布资料的两组间比较采用独立样本 t 检验,非正态分布资料的两组间比较采用非参数秩和检验。血清 irisin、chemerin 与各指标之间的相关性采用 *Spearman* 相关分析,主要影响因素分析采用多元逐步回归分析,通过 *Logistic* 回归模型评估 irisin、chemerin 与糖代谢的关系,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组间基本临床资料比较:两组间的性别、年龄、BMI、SBP、DBP、HOMA - β、TC 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),T2DM 组的 FPG、2h PG、FINS、HbA1c、HOMA - IR、TG、LDL - C 水平均明显高于 NGT 组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),HDL - C 水平明显低于 NGT 组($P < 0.05$,表 1)。

表 1 两组一般临床观察指标的比较[$\bar{x} \pm s$ 或 M(Q25,Q75)]

项目	NGT 组(n = 50)	T2DM 组(n = 50)
年龄(岁)	50.40 ± 11.47	50.88 ± 11.58
BMI(kg/m^2)	24.40(23.25, 25.97)	24.53(23.08, 25.85)
FPG(mmol/L)	4.98(4.74, 5.42)	8.10(6.43, 10.39)**
2h PG(mmol/L)	6.15(5.70, 6.80)	13.15(12.18, 13.93)**
HbA1c(%)	5.20(4.88, 5.60)	7.00(6.60, 8.05)**
FINS(mU/L)	5.11(3.41, 6.50)	11.95(9.60, 14.88)**
HOMA - β	64.47(40.68, 92.16)	49.85(31.40, 93.59)
HOMA - IR	1.21(0.89, 1.49)	4.55(3.27, 7.42)**
TC(mmol/L)	4.70 ± 0.70	4.75 ± 0.88
TG(mmol/L)	1.44(1.12, 1.69)	1.70(1.32, 2.20)**
HDL - C(mmol/L)	1.43(1.10, 2.08)	1.22(1.00, 1.70)*
LDL - C(mmol/L)	2.20 ± 0.64	2.66 ± 0.78**
SBP(mmHg)	124.16 ± 6.94	123.04 ± 11.48
DBP(mmHg)	76.00(70.00, 81.25)	79.00(70.00, 85.25)

与 NGT 组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

2. 两组间血清 irisin、chemerin 水平比较:T2DM 组的血清 irisin 水平明显低于 NGT 组(3.34 ± 0.59μg/ml vs 3.99 ± 0.71μg/ml,$P < 0.01$);chemerin 水平明显高于 NGT 组[237.77(200.74, 279.95)ng/ml vs 120.08(99.64, 136.82)ng/ml,$P < 0.01$]。

表 2 两组间血清 irisin、chemerin 的水平比较

[$\bar{x} \pm s$ 或 M(Q25,Q75)]

组别	n	irisin(μg/ml)	chemerin(ng/ml)
NGT 组	50	3.99 ± 0.71	120.08(99.64,136.82)
T2DM 组	50	3.34 ± 0.59*	237.77(200.74, 279.95)*

与 NGT 组比较,* $P < 0.01$

3. irisin、chemerin 与相关指标的 *Spearman* 相关分析(表 3):*Spearman* 相关分析显示,irisin 与 FPG、2h PG、HbA1c、FINS、HOMA－IR 呈负相关,与 HDL－C 呈正相关;chemerin 与 FPG、2h PG、HbA1c、FINS、HOMA－IR、LDL－C、TG 呈正相关,与 HDL－C 呈负相关;irisin 与 chemerin 呈负相关。

表 3　irisin、chemerin 与其他指标的相关性分析

项目	irisin		chemerin	
	相关系数(r_s)	P	相关系数(r_s)	P
年龄(岁)	－0.144	0.153	0.062	0.542
BMI(kg/m^2)	－0.006	0.949	0.036	0.718
FPG(mmol/L)	－0.304	0.002	0.637	0.000
2h PGmmol/L)	－0.323	0.001	0.673	0.000
HbA1c(%)	－0.307	0.002	0.752	0.000
FINS(mU/L)	－0.415	0.000	0.705	0.000
HOMA－β	－0.057	0.574	－0.127	0.207
HOMA－IR	－0.336	0.001	0.761	0.000
TC(mmol/L)	－0.112	0.269	－0.32	0.749
TG(mmol/L)	－0.096	0.351	0.290	0.003
LDL－C(mmol/L)	－0.189	0.060	0.211	0.036
HDL－C(mmol/L)	0.252	0.011	－0.204	0.042
SBP(mmHg)	0.158	0.117	－0.053	0.599
DBP(mmHg)	0.104	0.302	0.140	0.161
chemerin(ng/ml)	－0.256	0.010	－	－

4. 多元逐步回归分析血清 irisin、chemerin 的影响因素:分别以血清 irisin、chemerin 为因变量,以年龄、BMI、FPG、2h PG、FINS、HbA1c、HOMA－IR、HOMA－β、TG、TC、LDL－C、HDL－C、SBP、DBP 为自变量,行多元逐步回归分析,结果显示 2h PG、HDL－C 是血清 irisin 水平的独立影响因素($P<0.01$ 或 $P<0.05$),回归方程为 $Y=3.812-0.052X_1+0.292X_2$($X_1$=2h PG,$X_2$=HDL－C)。2h PG、HOMA－IR、TG 是血清 chemerin 水平的独立影响因素($P<0.01$ 或 $P<0.05$),回归方程为 $Y=27.698+10.880X_1+4.532X_2+18.114X_3$($X_1$=2h PG,$X_2$=HOMA－IR,$X_3$=TG)。在初诊 T2DM 患者中,多元逐步回归分析结果显示,FINS 是血清 chemerin 的独立影响因素($P<0.05$),回归方程为 $Y=222.049+1.119X_1$(X_1=FINS),而在 NGT 人群中这种关系则不存在。

5. 糖尿病相关因素的 *Logistic* 回归分析(表 4):以是否存在糖代谢异常为因变量,行二分类 *Logistic* 回归分析结果显示,血清 irisin 是影响糖代谢的保护因素(OR=0.265, 95% CI:0.126～0.556, $P<0.01$),血清 chemerin 是影响糖代谢的危险因素(OR=1.088, 95% CI:1.047～1.131, $P<0.01$)。校正年龄、BMI 为混杂因素后,差异仍有统计学意义。

表 4　irisin、chemerin 的 *Logistic* 回归分析

项目		β	SE	P	OR	95% CI
未校正混杂因素	irisin	－1.328	0.378	0.000	0.265	0.126～0.556
	chemerin	0.084	0.020	0.000	1.088	1.047～1.131
校正年龄、BMI 为混杂因素	irisin	－1.342	0.382	0.000	0.216	0.124～0.552
	chemerin	0.085	0.020	0.000	1.089	1.046～1.133

讨　　论

肥胖症及其相关病症,包括胰岛素抵抗(IR)和 2 型糖尿病正在全球范围内增加,研究表明脂肪组织可以分泌大量对胰岛素敏感度和代谢有正负作用的脂肪因子,对这些脂肪因子作用及其机制的研究有可能成为开发新型糖尿病治疗药物的潜在靶点。

irisin 是一种主要由脂肪和肌肉组织分泌的肽,在体育锻炼或寒冷刺激下,受过氧化物酶体增殖受体 γ 辅助激活因子 α(PGC－1α)调控,由Ⅲ型纤连蛋白域蛋白 5(FNDC5)裂解而成[1]。Duan 等[2]研究发现,给糖尿病小鼠模型腹腔注射不同浓度的重组 irisin 后,小鼠的血糖均显著降低,其中 1.0mg/kg 为降低血糖的最佳剂量,且与对照组(0.9% NaCl 处理的糖尿病小鼠)比较,经 1.0mg/kg irisin 注射治疗后,糖尿病小鼠口服葡萄糖耐量明显提高,血清胰岛素含量显著升高,能量及代谢相关基因表达亦显著增加;提示 irisin 通过诱导能量和代谢基因的表达,可在一定程度上降低胰岛素缺乏型糖尿病小鼠的血糖水平。Bostrom 等[1]将表达 FNDC5 的腺病毒转染至通过喂食高脂肪饮食而变得肥胖和 IR 的小鼠体内后,也发现能量消耗增加,体重下降,葡萄糖耐量提高,空腹胰岛素减少。这些实验表明 irisin 可改善 IR。目前研究表明,irisin 改善 IR 的可能机制有转化白色脂肪组织为棕色脂肪组织,促进骨骼肌和心脏葡萄糖摄取,改善肝脏糖脂代谢及促进胰岛 β 细胞再生等[3]。

本研究发现,与对照组比较,初诊 T2DM 组的血清 irisin 水平显著下降,这与以往研究结果一致[4,5]。*Spearman* 相关分析显示,血清 irisin 水平和 FPG、2h

PG、HbA1c、FINS、HOMA－IR 呈负相关，进一步行多元逐步回归分析显示 2h PG 是 irisin 的独立危险因素，提示 irisin 与糖尿病的发生、发展密切相关，且下降水平可能受血糖高低影响。本实验发现，irisin 与 BMI 之间无显著相关性，而既往研究中关于 irisin 与 BMI 之间的关系存在争议，可能归因于研究中分析的不同人群，因为有些肥胖者可能患有代谢性疾病，而本实验纳入人群中并不含肥胖患者（BMI ≥ 28kg/m^2）[4,6～9]。

2007 年 Bozaoglu 等发现脂肪组织高表达 Chemerin，其作为无活性的相对分子质量为 18000 的前体蛋白 pro－chemerin 被分泌，通过凝血、纤溶和炎症级联反应的纤溶酶、羧肽酶、丝氨酸蛋白酶水解去除羧基端氨基酸，形成相对分子质量为 16000 的具有生物活性的 chemerin[10]。目前许多研究已将其与糖脂代谢、IR 及各种炎性标志物疾病联系起来。有研究用腺病毒介导的短发夹 RNA 敲除成熟脂肪细胞中的趋化因子表达，导致葡萄糖稳态和 IR 发病机制中重要的表达基因减少，提示 chemerin 可能间接参与 IR[11]。给予外源性 chemerin 可加重肥胖/糖尿病小鼠葡萄糖不耐受，降低血清胰岛素水平，并降低组织葡萄糖摄取，但对血糖正常小鼠的葡萄糖耐量、胰岛素水平以及组织葡糖糖摄取则无明显影响，表明 chemerin 可能是通过降低血清胰岛素水平和组织中葡萄糖摄取来加重葡萄糖不耐受[10]。

有研究表明，在男性人群中，T2DM 患者与 NGT 对比，其血清 chemerin 水平是升高的[12]。另一项研究则发现对照组和 T2DM 女性受试者之间的 chemrin 水平没有差异，而 T2DM 男性受试者的血清 chemerin 水平显著低于对照组[13]。也有研究发现 T2DM 患者与 NGT 患者之间的 chemerin 水平比较差异无统计学意义[14]。这些研究结果的不同可能是由研究群体内糖尿病患者病程长短不同、治疗差异、地区差异而引起。本研究发现，与对照组比较，初诊 T2DM 的血清 chemerin 水平是升高的。相关分析显示 chemerin 水平与 FPG、2h PG、HbA1c、FINS、HOMA－IR 呈正相关，多元逐步回归分析显示，2hPG、HOMA－IR 是血清 chemerin 的独立危险因素，提示血清 chemerin 与 IR 可能存在一定关联，并受糖代谢的影响。进一步研究初诊 T2DM，多元回归分析显示 FINS 是这类人群中血清 chemerin 的独立危险因素，即随着 FINS 的增加，chemerin 水平亦增加，考虑因 2 型糖尿病的始发因素为 IR 而非胰岛素绝对缺乏，机体会产生更多的胰岛素来保证自身正常糖代谢，进而可能会应激性产生更多的 chemerin 来降低血清胰岛素水平。

糖尿病患者较血糖正常者动脉粥样硬化发生率高，病情进展快，而 LDL－C 是最重要的致粥样硬化因子，HDL－C 则可以通过胆固醇逆向转运机制清除动脉壁的胆固醇、防止动脉粥样硬化的发生。有实验显示，irisin 使脂肪细胞中脂质积累减少[15]；chemerin 与内脏脂肪组织呈正相关，无论在糖尿病还是非糖尿病人群[16]。本研究发现，初诊 T2DM 组的 LDL－C、TG 均明显高于 NGT 组，HDL－C 水平明显低于 NGT 组；*Spearman* 相关分析显示，irisin 与 HDL－C 呈正相关；chemerin 与 LDL－C、TG 呈正相关，与 HDL－C 呈负相关，提示 irisin、chemerin 可能参与糖尿病患者的脂代谢调节，进而在糖尿病大血管并发症的发生、发展中起重要作用。

国内外关于 irisin 及 chemerin 在同一疾病中的研究报道少见。本实验通过 *Logistic* 回归分析发现，irisin 是影响糖代谢的保护因素，而 chemerin 则为影响糖代谢的危险因素，且 *Spearman* 相关分析发现，irisin 与 chemerin 呈负相关，这提示 irisin 与 chemerin 可能共同参与 2 型糖尿病的发展，并在 2 型糖尿病时存在相互作用。但相关机制尚不明确，需要进一步研究。

综上所述，本研究观察了初诊 T2DM 患者血清 irisin、chemerin 与正常糖耐量对照者之间的变化，并分析了其与糖脂代谢指标的相关关系。然而本研究也存在一定不足，样本量较少，未纳入运动因素、肥胖差异等不同分组对脂肪因子水平产生的影响，可能会对研究结果造成偏差，因此，希望以后能通过更大样本量的研究进行深入地探讨。

参考文献

1 Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, *et al*. A PGC1－α－dependent myokine that drives brown－fat－like development of white fat and thermogenesis[J]. Nature, 2012,481(7382):463－468

2 Duan H, Ma B, Ma X, *et al*. Anti－diabetic activity of recombinant irisin in STZ－induced insulin－deficient diabetic mice[J]. Int J Biol Macromol, 2016,84:457－463

3 Gizaw M, Anandakumar P, Debela T. A review on the role of irisin in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus[J]. J Pharmacopuncture, 2017,20(4):235－242

4 Choi Y, Kim M, Bae KH, *et al*. Serum irisin levels in new－onset type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Prac, 2013,100(1):96－101

5 Xiang L, Xiang G, Yue L, *et al*. Circulating irisin levels are positively associated with endothelium－dependent vasodilation in newly diagnosed type 2 diabetic patients without clinical angiopathy[J]. Atherosclerosis, 2014,235(2):328－333

（转第 57 页）