

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.30.021

血清鸢尾素与 2 型糖尿病肾病的相关性研究

刘云涛, 简磊, 潘敬芳

(三峡大学仁和医院内分泌科, 湖北宜昌 443000)

[摘要] **目的** 探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者血清鸢尾素(Irisin)与糖尿病肾病(DN)的相关性。**方法** 选取新诊断的 40 例单纯 T2DM 患者(SDM 组)、41 例 T2DM 早期肾病患者(EDN 组)、42 例 T2DM 临床肾病患者(CDN 组),同时选取 40 例体检健康者为对照组(NC 组),采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定空腹血清 Irisin 水平。**结果** (1)4 组血清 Irisin 水平由高到低依次为:NC 组(320.48±107.03)ng/mL、SDM 组(291.53±101.01)ng/mL、EDN 组(278.54±93.48)ng/mL、CDN 组(209.12±88.53)ng/mL,差异有统计学意义($P<0.05$);(2)血清 Irisin 水平与胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),空腹胰岛素(FINS)、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平及尿清蛋白/肌酐(UAlb/Cr)比值呈负相关(r 值分别为-0.592,-0.610,-0.614,-0.638,-0.538,-0.552,-0.589,-0.561, $P<0.05$),与超氧化物歧化酶(SOD)、高密度脂蛋白(HDL)水平呈正相关(r 值为 0.578,0.556, $P<0.05$);(3)回归分析显示:HOMA-IR、UAlb/Cr 是 Irisin 的独立影响因素。**结论** DN 患者血清 Irisin 水平降低,血清 Irisin 与 DN 的严重程度相关。

[关键词] 鸢尾素;糖尿病,2 型;糖尿病肾病**[中图分类号]** R589.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)30-4243-03

Study on the correlation between serum Irisin and type 2 diabetic nephropathy

Liu Yuntao, Jian Lei, Pan Jingfang

(Department of Endocrinology, Renhe Hospital of China Three Gorges University, Yichang, Hubei 443000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the association of serum Irisin with diabetic nephropathy(DN) in patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM). **Methods** Totally 40 cases of patients with newly diagnosed T2DM(SDM group), 41 cases of patients with early diabetic nephropathy(EDN group), and 42 cases of patients with clinical diabetic nephropathy(CDN group) were selected, another 40 healthy individuals with normal glucose tolerance were selected as the controls(NC group). Serum Irisin was measured by using ELISA method. **Results** (1) The serum Irisin levels of four groups from high to low were: NC group(320.48±107.03)ng/mL, SDM group(291.53±101.01)ng/mL, EDN group(278.54±93.48)ng/mL, CDN group(209.12±88.53)ng/mL, and the difference was statistically significant($P<0.05$). (2) The correlation analysis showed that Irisin level was negatively correlated with insulin resistance index (HOMA-IR), fasting insulin (FINS), FPG, HbA1c, Scr, BUN, TNF- α and UAlb/Cr($r=-0.592, -0.610, -0.614, -0.638, -0.538, -0.552, -0.589, -0.561, P<0.05$), and positively correlated with superoxide dismutase (SOD) and HDL($r=0.578, 0.556, P<0.05$). (3) The regression analysis showed that UAlb/Cr and HOMA-IR were the independent influencing factors of Irisin. **Conclusion** The level of serum Irisin in DN patients is decreased, and the level of Irisin may be correlated with the severity of DN.

[Key words] Irisin; diabetes mellitus, type 2; diabetic nephropathy

鸢尾素(Irisin)是新进发现的一种由骨骼肌分泌的细胞因子,已证实其与糖、脂代谢相关^[1-2]。新近人体研究还发现,随着慢性肾脏疾病分级的增加,其水平逐渐降低^[3]。目前对 Irisin 的研究有限,且存在一定争议。本研究测定 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)及糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)患者空腹血清 Irisin 水平,旨在了解其与 DN 的相关性及影响因素,并为 T2DM 微血管病变的防治提供新的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 5 月至 2014 年 7 月本院门诊、肾内科、内分泌科门诊及住院部患者,体检中心体检者。40 例体检健康者纳入 NC 组,均经口服葡萄糖耐量试验(OGTT)排除 T2DM,平均年龄(56.32±4.78)岁,其中男 21 例,女 19 例。

40 例 1 年内新诊断的单纯 T2DM 患者纳入 SDM 组,平均年龄(55.61±4.61)岁,其中男 20 例,女 20 例。T2DM 早期肾病(EDN)患者 41 例纳入 EDN 组,平均年龄(54.23±5.28)岁,其中男 21 例,女 20 例,均肾功能正常,尿清蛋白/肌酐比值(UAlb/Cr)30~299 mg/24 h。T2DM 临床肾病患者(CDN)42 例纳入 CDN 组,平均年龄(56.78±5.36)岁,其中男 22 例,女 20 例,UAlb/Cr \geq 300 mg/24 h。所有 T2DM 患者均符合 1999 年世界卫生组织对 T2DM 的诊断标准,均糖尿病饮食,入选者通过谷氨酸脱羧酶等抗体检查、胰岛 β 细胞功能检查,并结合患者年龄、病史等临床特点排除 1 型糖尿病;入选者无糖皮质激素等药物服用史,无胰腺炎及胰腺手术史,无库欣综合征等内分泌疾病,妊娠者未进入本研究;入选者均排除其他类型肾病,3 个月内未发生糖尿病酮症酸中毒及其他急性并发症,排

除其他类型肾病。近 2 周末服用血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 类药物、血管紧张素受体拮抗剂 (ARB) 类药物、胰岛素增敏剂及其他影响尿蛋白的药物。

1.2 方法 相关生化指标测定: 受试者禁食 8 h 后于清晨抽取空腹肘静脉血测定空腹血糖 (FPG)、血脂、糖化血红蛋白 (HbA1c)。HbA1c 采用日本 Arkray 公司 HA-8160 HbA1c 分析仪及其配套试剂检测; FPG、肾功能、血脂使用美国雅培公司 ARCHITECT C8000 全自动生化分析仪检测。超氧化物歧化酶 (SOD) 试剂盒购自南京建成生物研究所, 采用羟胺法。肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 试剂盒购自安迪生物技术上海有限公司, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA)。抽血后开始留过夜 8 h 尿测定尿微量清蛋白排泄率 (UAER)。UAlb/Cr 采用罗氏 P800 全自动生化仪检测, 采用免疫散射法。Irisin 采用 ELISA, 使用美国 R&D 公司试剂盒, 批内变异系数 (CV) 及批间 CV 均小于 10%。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组均数比较用 t 检验, 多组均数间比较采用多因素方差分析, 指标间的相关性判断用 Pearson 等级相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组临床资料与临床生化指标比较

表 1 4 组间临床、生化指标的比较

组别	<i>n</i>	男/女 (<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 年)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 个月)	SBP ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	DBP ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	LDL ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	HDL ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	FPG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)
NC 组	40	21/19	56.32 \pm 4.78	—	119.56 \pm 11.42	70.65 \pm 7.24	1.61 \pm 0.41	4.86 \pm 0.82	2.23 \pm 0.68	1.44 \pm 0.57	5.42 \pm 0.67
SDM 组	40	20/20	55.61 \pm 4.61	10.73 \pm 2.97	123.55 \pm 11.10	72.79 \pm 7.28	1.92 \pm 0.52 ^a	4.89 \pm 0.84	2.57 \pm 0.74 ^a	1.22 \pm 0.51 ^a	8.22 \pm 1.02 ^b
EDN 组	41	21/20	54.23 \pm 5.28	33.56 \pm 6.93	125.48 \pm 12.03	74.76 \pm 7.27	1.96 \pm 0.47 ^a	4.93 \pm 0.85	2.63 \pm 0.78 ^a	1.19 \pm 0.47 ^a	10.87 \pm 1.54 ^{bc}
CDN 组	42	22/20	56.78 \pm 5.36	84.56 \pm 12.47	137.56 \pm 12.89 ^{bde}	77.58 \pm 7.54 ^{bde}	2.01 \pm 0.51 ^a	5.42 \pm 0.96 ^a	2.81 \pm 0.87 ^b	1.01 \pm 0.38 ^b	11.03 \pm 1.89 ^{bd}

续表 1 4 组间临床、生化指标的比较

组别	<i>n</i>	HbA1c ($\bar{x} \pm s$, %)	TNF- α ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	SOD ($\bar{x} \pm s$, u/mL)	FINS ($\bar{x} \pm s$, mU/L)	HOMA-IR ($\bar{x} \pm s$)	UAlb/Cr ($\bar{x} \pm s$, mg/24 h)	BUN ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	Scr ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	Irisin ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)
NC 组	40	5.28 \pm 0.42	36.5 \pm 6.6	108.75 \pm 10.32	8.33 \pm 1.78	2.81 \pm 2.26	27.15 \pm 5.78	4.78 \pm 2.12	78.97 \pm 18.71	320.48 \pm 107.03
SDM 组	40	7.67 \pm 0.47 ^b	39.4 \pm 9.8 ^a	100.23 \pm 9.42 ^a	10.28 \pm 2.04 ^b	4.56 \pm 2.53 ^b	29.43 \pm 6.45	4.79 \pm 2.15	79.23 \pm 19.12	291.53 \pm 101.01 ^a
EDN 组	41	8.10 \pm 0.41 ^b	45.2 \pm 10.3 ^{bc}	93.45 \pm 8.54 ^{bc}	11.23 \pm 1.96 ^{bc}	5.37 \pm 2.89 ^{bc}	186.56 \pm 18.56 ^{bd}	4.81 \pm 2.32	83.57 \pm 20.12	278.54 \pm 93.48 ^{bc}
CDN 组	42	8.74 \pm 0.52 ^{bc}	87.4 \pm 12.3 ^{bde}	59.43 \pm 6.52 ^{bde}	19.54 \pm 2.56 ^{bde}	9.78 \pm 3.45 ^{bde}	456.78 \pm 42.78 ^{bde}	6.81 \pm 2.34 ^{bde}	111.13 \pm 23.12 ^{bde}	209.12 \pm 88.53 ^{bde}

^a: $P < 0.05$, ^b: $P < 0.01$, 与 NC 组比较。^c: $P < 0.05$, ^d: $P < 0.01$, 与 SDM 组比较。^e: $P < 0.05$, 与 EDN 组比较; —: 无数据。

表 2 血清 Irisin 水平与其他观察指标的相关性

统计量	年龄	性别	SBP	DBP	TG	TC	LDL	HDL	病程
<i>r</i>	0.245	0.365	0.385	0.375	0.356	0.320	0.389	0.556	0.253
<i>P</i>	0.336	0.203	0.194	0.201	0.211	0.277	0.223	0.011	0.323

续表 2 血清 Irisin 水平与其他观察指标的相关性

项目	FPG	HbA1c	TNF- α	SOD	FINS	HOMA-IR	UAlb/Cr	BUN	Scr
<i>r</i>	-0.614	-0.638	-0.589	0.578	-0.610	-0.592	-0.561	-0.552	-0.538
<i>P</i>	0.004	0.002	0.009	0.012	0.005	0.008	0.011	0.013	0.019

较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); CDN 组尿素氮 (BUN)、血肌酐 (Scr) 水平及收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP) 均高于 SDM 组、EDN 组及 NC 组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); SDM 组、EDN 组、CDN 组低密度脂蛋白 (LDL)、FPG、HbA1c 水平均高于 NC 组, 高密度脂蛋白 (HDL) 水平低于 NC 组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); EDN 组、CDN 组 UAlb/Cr 比值高于 SDM 组 ($P < 0.01$); CDN 组 UAlb/Cr 比值高于 NC 组、SDM 组、EDN 组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); FPG、空腹胰岛素 (FINS)、SOD、TNF- α 水平及胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 在 4 组间比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 血清 Irisin 水平比较 4 组血清 Irisin 水平由高到低依次为: NC 组 (320.48 \pm 107.03) ng/mL、SDM 组 (291.53 \pm 101.01) ng/mL、EDN 组 (278.54 \pm 93.48) ng/mL、CDN 组 (209.12 \pm 88.53) ng/mL, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.3 相关性分析 血清 Irisin 水平与 HOMA-IR、FINS、FPG、HbA1c、Scr、BUN、TNF- α 、UAlb/Cr 呈负相关 (r 值分别为 -0.592、-0.610、-0.614、-0.638、-0.538、-0.552、-0.589、-0.561, $P < 0.05$), 与 SOD、HDL 呈正相关 (r 值分别为 0.578、0.556, $P < 0.05$), 见表 2。

2.4 回归分析 在 DN 患者中,以 Irisin 为因变量 Y,以年龄、FPG、HbA1c、HOMA-IR、SOD、TNF- α 、UAlb/Cr 等为自变量进行多元逐步回归分析,结果显示 HOMA-IR、UAlb/Cr 为影响 Irisin 水平的独立相关因素,回归方程 $Y = -0.758 \times X_1 - 0.328 \times X_2 + 328.829$ ($X_1 = \text{HOMA-IR}; X_2 = \text{UAlb/Cr}$)。见表 3。

表 3 血清 Irisin 水平影响因素的多元逐步回归分析

项目	回归系数	标准误	标准化回归系数	t	P
常数	328.829	9.176	—	-1.831	0.063
HOMA-IR	-0.758	0.123	-0.273	-2.266	0.022
UAlb/Cr	-0.328	0.063	-0.359	-2.598	0.009

3 讨 论

人体研究发现随着慢性肾脏疾病分级的增加,血清 Irisin 水平逐渐降低,Irisin 与 Scr、BUN 具有相关性^[3]。而本研究发现,随着 DN 程度的加重,Irisin 水平也逐渐降低,Irisin 与 Scr、BUN 具有相关性,且 UAlb/Cr 是 Irisin 的独立影响因素。提示低水平的 Irisin 参与了 DN 的发生。杨梅丽等^[2]研究认为 Irisin 可能对肾脏发挥了保护作用,但确切机制尚不明确。糖代谢异常是 DN 发生的重要原因。实验证实 Irisin 参与了糖代谢,能通过增加腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)的磷酸化调控葡萄糖摄取^[1]。新近人体研究发现,Irisin 可能在糖代谢中发挥了有益的作用,并且 T2DM 患者血清 Irisin 水平降低,而升高 Irisin 水平与降低 T2DM 的风险有关。本研究也发现,T2DM 患者血清 Irisin 水平降低,与 FPG、HbA1c 呈负相关,这与相关研究结果一致^[4-5],进一步说明 Irisin 在糖代谢中发挥了重要作用。笔者认为,Irisin 可能通过对糖代谢的影响,在 DN 中发挥了重要作用。已证实胰岛素抵抗在 DN 的发生中发挥了重要作用,且胰岛素抵抗可不依赖于血糖的异常而促进 DN 的发生^[6]。有研究发现,低水平的 Irisin 参与了胰岛素抵抗的发生^[7-8]。笔者研究也发现 Irisin 与 HOMA-IR、FINS 具有相关性,且 HOMA-IR 是 Irisin 的独立影响因素。这也进一步说明 Irisin 参与了胰岛素抵抗的发生。笔者推测,Irisin 通过胰岛素抵抗参与了 DN 的发生。

TNF- α 在 DN 的发生中发挥了重要作用。Bilski 等^[9]研究发现大鼠血清 Irisin 水平的上升伴随着血清 TNF- α 水平的下降。新近研究发现,Irisin 参与了炎症的调控,可下调 TNF- α 的表达,对 TNF- α 发挥了明显的抑制作用^[10-11]。而笔者研究发现,Irisin 与 TNF- α 具有相关性,这也说明 Irisin 与 TNF- α 关系密切。笔者认为,Irisin 通过影响 TNF- α 参与了 DN 的发生。氧化应激是 DN 的重要促进因素。已证实 Irisin 具有抗氧化应激的作用^[12],这一作用与抑制蛋白激酶 C(PKC)- β /尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶有关^[13]。笔者研究发现,Irisin 与 SOD 具有相关性,这进一步证实 Irisin 与氧化应激关系密切。笔者推测,Irisin 通过影响氧化应激参与了 DN 的发生。可能低水平的 Irisin 对 TNF- α 及氧化应激的抑制作用减弱促进了 DN 的发生。

ulates glucose uptake in skeletal muscle cells via AMPK [J]. *Mol Endocrinol*,2015,29(6):873-881.

[2] 杨梅丽,王宏涛,陈培红,等. Irisin 与超重/肥胖及相关代谢参数的研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*,2015,31(5):417-420.

[3] Wen MS,Wang CY,Lin SL,et al. Decrease in irisin in patients with chronic kidney disease[J]. *PLoS One*,2013,8(5):64025.

[4] Ebert T,Kralisch S,Wurst U,et al. Association of metabolic parameters and rs726344 in FNDC5 with serum irisin concentrations[J]. *Int J Obes*,2016(40):260-265.

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

[6] Filippone EJ,Gupta A,Farber JL. Normoglycemic diabetic nephropathy:the role of insulin resistance[J]. *Case Rep Nephrol Uro*,2014,4(2):137-143.

[7] Gamas L,Matafome P,Seiça R. Irisin and Myonectin Regulation in the Insulin Resistant Muscle: Implications to Adipose Tissue: Muscle Crosstalk [J]. *J Diabetes Res*,2015(2015):359159.

[8] Yang Z,Chen X,Chen Y,et al. Decreased irisin secretion contributes to muscle insulin resistance in high-fat diet mice[J]. *Int J Clin Exp Pathol*,2015,8(6):6490-6497.

[9] Bilski J,Mazur-Bialy AI,Brzozowski B,et al. Moderate exercise training attenuates the severity of experimental rodent colitis: the importance of crosstalk between adipose tissue and skeletal muscles [J]. *Mediat Inflamm*,2015(2015):605071.

[10] Moreno-Navarrete JM,Ortega F,Serrano M,et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance [J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2013,98(4):69-78.

[11] Gannon NP,Vaughan RA,Garcia-Smith R,et al. Effects of the exercise-inducible myokine irisin on malignant and non-malignant breast epithelial cell behavior invitro[J]. *Int J Cancer*,2015,136(4):197-202.

[12] Park MJ,Kim DI,Choi JH,et al. New role of irisin in hepatocytes: The protective effect of hepatic steatosis in vitro[J]. *Cell Signal*,2015,27(9):1831-1839.

[13] Zhu D,Wang H,Zhang J,et al. Irisin improves endothelial function in type 2 diabetes through reducing oxidative/nitrative stresses[J]. *J Mol Cell Cardiol*,2015,28(87):138-147.

(收稿日期:2016-03-21 修回日期:2016-07-14)

参考文献

[1] Lee HJ, Lee JO, Kim N, et al. Irisin, a novel myokine, reg-