

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.09.018

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220314.2003.036.html\(2022-03-16\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220314.2003.036.html(2022-03-16))

基于促代谢因子探讨卡格列净对 2 型糖尿病 胰岛素抵抗的影响*

薛汝月¹, 刘新宇^{2△}(1. 锦州医科大学研究生学院, 辽宁锦州 121001; 2. 锦州医科大学附属
第一医院内分泌科, 辽宁锦州 121000)

[摘要] **目的** 分析卡格列净治疗后 2 型糖尿病(T2DM)患者促代谢因子、血清尿酸(SUA)和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)的变化,探讨卡格列净改善胰岛素抵抗(IR)的机制。**方法** 将 82 例 T2DM 患者分为 A 组和 B 组;其中 A 组 40 例接受二甲双胍治疗,B 组 42 例接受二甲双胍联合卡格列净治疗,另选取同期健康体检者 78 例作为对照组。A 组和 B 组治疗 3 个月,检测两组促代谢因子、SUA、HOMA-IR、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(Fins)、血脂、血压等指标。**结果** B 组促代谢因子、SUA 及 HOMA-IR 水平比 A 组下降明显。经 Pearson 相关性分析发现,促代谢因子与体重指数(BMI)、甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、FPG、Fins、HOMA-IR 呈正相关($r=0.802, 0.472, 0.351, 0.456, 0.484, 0.747$ 和 $0.674, P<0.05$); SUA 与 BMI、Fins、HOMA-IR 呈正相关($r=0.786, 0.745$ 和 $0.669, P<0.05$);促代谢因子与 SUA 呈正相关($r=0.674, P=0.000$)。**结论** 卡格列净能改善 IR,可能与促代谢因子、SUA 密切相关。

[关键词] 2 型糖尿病;促代谢因子;血清尿酸;胰岛素抵抗**[中图法分类号]** R587.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)09-1524-06

Effect of canagliflozin on insulin resistance in type 2 diabetes mellitus based on betatrophin*

XUE Ruyue¹, LIU Xinyu^{2△}(1. Department of Graduate School, Jinzhou Medical University, Jinzhou,
Liaoning 121001, China; 2. Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital
of Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121000, China)

[Abstract] **Objective** To observe the changes of betatrophin, serum uric acid (SUA) and insulin resistance index (HOMA-IR) after canagliflozin treatment in the patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), and to explore the mechanism of canagliflozin in improving insulin resistance (IR). **Methods** Eighty-two patients with T2DM were randomly divided into the group A ($n=40$) and group B ($n=42$). Other 78 subjects undergoing the physical examination in the same period were selected as the control group. The group A received the metformin treatment for 3 months, and the group B received the combined treatment of metformin and canagliflozin. The observation group was treated for 3 months. The indexes of betatrophin, SUA, HOMA-IR, fasting blood glucose (FPG), fasting insulin (Fins), blood lipid and blood pressure were measured in the two groups. **Results** The levels of betatrophin, SUA and HOMA-IR in the group B were significantly decreased compared with those in the group A. The Pearson correlation analysis showed that betatrophin was positively correlated with BMI, TG, TC, LDL-C, FPG, Fins and HOMA-IR ($r=0.802, 0.472, 0.351, 0.456, 0.484, 0.747$ and 0.674), SUA was positively correlated with BMI, Fins and HOMA-IR ($r=0.786, 0.745$ and 0.669), and betatrophin was positively correlated with SUA ($r=0.674, P=0.000$). **Conclusion** Canagliflozin can improve IR, which may be closely related to betatrophin and SUA.

[Key words] type 2 diabetes mellitus; betatrophin; SUA; insulin resistance

* 基金项目:辽宁省自然科学基金指导计划(2019-ZD-0822);辽宁省教育厅自然科学基金项目(JYTJCZR2020064);辽宁省教育厅自然科学基金项目(JYTJCZR2020078)。作者简介:薛汝月(1994—),硕士,主要从事 2 型糖尿病的研究。△ 通信作者, E-mail: xxy-005@163.com。

糖尿病已成为继心脑血管疾病、肿瘤后的又一严重危害大众健康的慢性非传染性疾病,其患病率、发病率及致死率高,并发症多,给社会及家庭带来沉重的经济和生活负担^[1]。中国 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患病人数已高居全球首位^[2],最新的流行病学调查显示中国 18 岁及以上成年人糖尿病患病率达 12.8%,糖尿病前期患病率达 35.2%^[1]。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是引起 T2DM 主要的病因之一^[3],导致机体对胰岛素生理作用反应性及敏感性降低,从而导致血糖水平升高,出现糖尿病、冠心病、肥胖症、代谢综合征等多种代谢紊乱性疾病^[4]。IR 与促代谢因子关系密切,促代谢因子是一种主要存在肝脏中的新型分泌性糖蛋白,通过促进胰岛 β 细胞增殖及激活胰岛素信号通路,改善 IR^[5-6]。IR 与血清尿酸(SUA)关系密切,SUA 升高会引起机体对葡萄糖的摄取下降、利用率降低,发生 IR^[7]。钠葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(sodium glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT2i)是最近发现的一种新型降糖药,通过抑制近端肾小管钠葡萄糖协同转运蛋白 2(sodium glucose cotransporter 2, SGLT2)减少肾脏对葡萄糖的重吸收,降低肾糖阈,增加尿糖排泄,从而降低血糖^[8]。SGLT2i 能否改善 IR 及改善 IR 的机制尚不明确,所以本研究通过临床治疗,观察应用卡格列净后促代谢因子、SUA、HOMA-IR 的变化,明确卡格列净能否改善 IR,并初步探讨其改善 IR 的机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将锦州医科大学附属第一医院门诊及住院 T2DM 患者 82 例作为观察组,分为 A 组和 B 组;其中 A 组 40 例接受二甲双胍治疗,B 组 42 例接受二甲双胍联合卡格列净治疗,另选取同期在锦州医科大学附属第一医院体检者 78 例作为对照组。纳入标准:T2DM 患者符合 2016 年美国糖尿病协会(ADA)诊断标准。排除标准:(1)1 型糖尿病、继发性糖尿病、妊娠期糖尿病或其他特殊类型糖尿病;(2)合并恶性感染、严重炎症反应,处于酮症、高渗性昏迷、急性心脑血管疾病等应激状态;(3)心、肝、肾各器官严重功能障碍

或处于衰竭状态。研究对象均签署知情同意书,并通过医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案

A 组接受 500~2 000 mg/d 二甲双胍治疗,B 组接受 500~2 000 mg/d 二甲双胍联合 100~300 mg/d 卡格列净治疗,两组患者均治疗 3 个月。

1.2.2 检测指标

记录患者性别、年龄、身高、体重、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(Fins)及血清尿酸(SUA)。按照稳态评估法计算 HOMA-IR,即 $HOMA-IR = FPG \times Fins / 22.5$ 。由同一医务人员测量身高、体重、SBP 和 DBP,并计算 BMI。

1.2.3 促代谢因子检测

采用酶联免疫吸附试验测定促代谢因子水平(试剂盒购自上海沪峰生物公司),严格按照试剂盒说明书操作。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 或中位数和四分位数 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,比较采用配对 t 检验或秩和检验;计数资料用例数(百分比)表示,比较采用 χ^2 检验,相关分析采用 Pearson 法,绘制 ROC 曲线,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组临床资料比较

观察组与对照组 BMI、SBP、DBP、TG、HbA1C、FPG、Fins、HOMA-IR、Scr、SUA、促代谢因子比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组均高于对照组高,见表 1。

2.2 A、B 两组的临床资料比较

两组性别构成比、年龄、BMI、SBP、DBP、TG、TC、HDL-C、LDL-C、HbA1C、FPG、Fins、HOMA-IR、Scr、SUA、促代谢因子比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 1 观察组与对照组临床资料比较

项目	观察组($n=82$)	对照组($n=78$)	$t/\chi^2/z$	P
男/女(n)	43/39	41/37	0.467	0.675
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	55.80 ± 4.46	55.79 ± 4.69	-0.037	0.402
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	25.65 ± 1.68	22.16 ± 1.97	6.053	0.017
SBP($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	143.67 ± 9.46	122.63 ± 9.65	3.407	0.014
DBP($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	83.68 ± 8.50	75.17 ± 9.10	4.729	0.048

续表 1 观察组与对照组临床资料比较

项目	观察组($n=82$)	对照组($n=78$)	$t/\chi^2/z$	P
TG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	2.24±0.16	1.22±0.15	1.901	0.003
TC($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	4.82±0.70	4.31±0.69	0.293	0.052
HDL-C($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	1.36±0.26	1.29±0.32	0.503	0.051
LDL-C($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	3.29±0.70	2.07±0.41	0.732	0.311
HbA1C($\bar{x}\pm s$, %)	6.88±0.43	4.84±0.42	6.963	0.003
FPG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	9.60±0.25	5.48±0.35	8.246	0.013
Fins[mU/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	12.27(11.18, 15.33)	10.38(5.82, 11.48)	1.793	0.013
HOMA-IR[$M(P_{25}, P_{75})$]	4.95(4.09, 6.53)	2.61(2.17, 3.60)	4.476	0.000
SCr($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)	68.39±7.51	63.27±7.67	2.196	0.030
SUA($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)	358.93±71.43	276.44±84.84	35.872	0.000
促代谢因子($\bar{x}\pm s$, pg/mL)	843.92±79.43	312.43±119.73	57.960	0.000

表 2 A、B 两组患者临床资料比较

项目	A 组($n=40$)	B 组($n=42$)	$t/\chi^2/z$	P
男/女(n)	21/19	22/20	0.571	0.787
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	55.70±6.92	55.02±7.21	0.091	0.412
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	26.00±3.87	25.95±3.27	0.063	0.942
SBP($\bar{x}\pm s$, mm Hg)	143.53±10.45	140.25±10.47	1.402	0.172
DBP($\bar{x}\pm s$, mm Hg)	86.10±5.36	85.95±5.88	1.712	0.091
TG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	2.34±1.06	2.22±1.02	0.634	0.952
TC($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	4.98±1.18	4.18±1.24	0.445	0.774
HDL-C(mmol/L)	1.29±0.31	1.19±0.21	0.487	0.823
LDL-C(mmol/L)	2.95±0.48	2.85±0.88	0.004	0.992
HbA1C($\bar{x}\pm s$, %)	6.92±0.69	6.83±0.65	0.204	0.665
FPG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	9.22±1.62	9.14±1.58	0.207	0.682
Fins[mU/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	12.65(11.60, 14.53)	12.27(11.18, 14.32)	0.409	0.073
HOMA-IR[$M(P_{25}, P_{75})$]	5.06(4.13, 7.17)	4.95(4.09, 6.53)	0.091	0.927
SCr($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)	66.39±7.51	63.27±7.67	4.131	0.413
SUA($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)	358.93±71.43	346.99±90.28	0.112	0.911
促代谢因子($\bar{x}\pm s$, pg/mL)	838.52±62.90	833.92±76.43	0.418	0.677

2.3 A、B 两组患者治疗前后促代谢因子、HOMA-IR 和 SUA 的比较

两组患者治疗前促代谢因子、HOMA-IR 和 SUA

差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗后促代谢因子、HOMA-IR 和 SUA 水平均下降($P<0.05$)，B 组比 A 组下降更明显($P<0.05$)，见表 3。

表 3 两组患者治疗前后促代谢因子及 HOMA-IR 的变化

组别 n	促代谢因子($\bar{x}\pm s$, pg/mL)		SUA($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)		HOMA-IR[$M(P_{25}, P_{75})$]	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组 40	838.52±62.90	765.04±76.43 ^a	358.93±71.43	312.99±83.28 ^a	5.06(4.13, 7.17)	4.20(3.70, 5.50) ^a
B 组 42	833.92±76.43	644.79±63.21 ^{ab}	346.99±90.28	257.56±67.43 ^{ab}	4.95(4.09, 6.53)	3.0(2.40, 4.30) ^{ab}

^a: $P<0.05$, 与治疗前比较; ^b: $P<0.05$, 与 A 组治疗后比较。

2.4 促代谢因子、SUA 与各临床指标的相关性分析

Pearson 相关分析提示, 促代谢因子与 BMI、TG、

TC、LDL-C、FPG、Fins、HOMA-IR 呈正相关($P<0.05$)。SUA 与 BMI、Fins、HOMA-IR 呈正相关

($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 促代谢因子、SUA 与临床资料的相关性

项目	促代谢因子		SUA	
	r	P	r	P
年龄	0.050	0.539	0.024	0.770
BMI	0.802	0.004	0.786	0.004
SBP	0.033	0.673	0.034	0.657
DBP	0.060	0.534	0.034	0.654
TG	0.472	0.005	0.038	0.465
TC	0.351	0.004	0.101	0.356
HDL-C	0.003	0.970	0.003	0.956
LDL-C	0.456	0.005	0.023	0.324
HbA1C	0.045	0.625	0.034	0.201
FPG	0.484	0.021	0.024	0.103
Fins	0.747	0.003	0.745	0.004
HOMA-IR	0.674	0.003	0.669	0.005
Scr	0.053	0.532	0.056	0.554

2.5 促代谢因子、SUA 与 HOMA-IR 的相关性

促代谢因子与 HOMA-IR 呈正相关($r = 0.674$, $P = 0.000$), 直线回归方程 $Y = 0.019X - 8.942$ ($R^2 = 0.626$, $P = 0.000$)。SUA 与 HOMA-IR 呈正相关($r = 0.669$, $P = 0.000$), 直线回归方程 $Y = 0.018X - 1.136$ ($R^2 = 0.447$, $P = 0.000$), 见图 1、2。

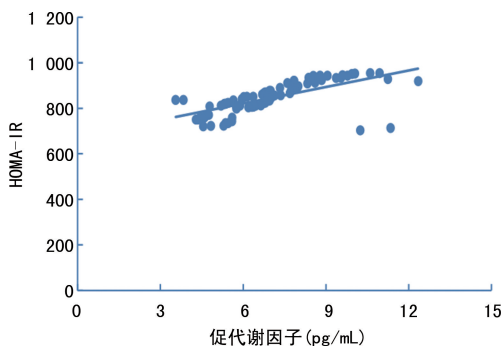


图 1 促代谢因子与 HOMA-IR 相关性散点图

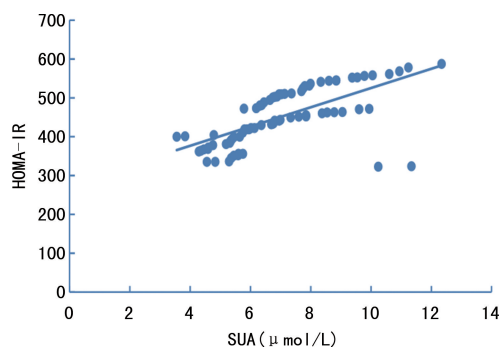


图 2 SUA 与 HOMA-IR 相关性散点图

2.6 促代谢因子与 SUA 的相关性

促代谢因子与 SUA 呈正相关($r = 0.674$, $P =$

0.000), 直线回归方程 $Y = 0.82X - 242.189$ ($R^2 = 0.454$, $P = 0.000$), 见图 3。

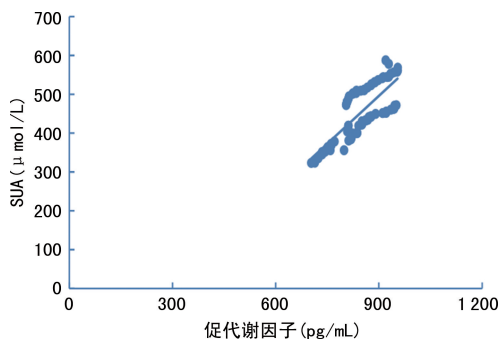


图 3 促代谢因子与 SUA 相关性散点图

3 讨论

T2DM 是一种以慢性高血糖为表现的代谢异常性疾病, 其主要发病机制是胰岛素抵抗导致的胰岛素缺乏^[9]。近年来 T2DM 患病人数不断增多, 我国已成为患病人数最多的国家^[10]。促代谢因子是最近发现的一种蛋白, 它与胰岛素抵抗和脂质代谢有关^[11]。研究^[12]显示, 高尿酸血症通过加剧胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能缺陷, 诱发和加重了糖代谢紊乱。SGLT2i 是一种新型降糖药, 它不依赖胰岛 β 细胞降糖, 而是通过抑制近端肾小管吸收葡萄糖, 增加尿糖排泄, 从而降低血糖^[13]。胰岛素抵抗在糖尿病的发生及发展过程发挥重要作用, 改善胰岛素抵抗是治疗糖尿病的重要方法, SGLT2i 能否改善胰岛素抵抗及改善胰岛素抵抗的机制目前尚不清楚, 所以研究 SGLT2i 对胰岛素抵抗的影响及其机制对指导临床用药具有重要作用。

本研究发现促代谢因子与 IR 密切相关。促代谢因子与 BMI、TG、TC、LDL、Fins、FPG、HOMA-IR 呈正相关, 表明促代谢因子与糖脂代谢密切相关。这与其他学者^[6]研究结果一致。同时, 本研究发现卡格列净联合二甲双胍组与二甲双胍组相比, 前者的促代谢因子、HOMA-IR 水平低于后者, 说明卡格列净可以更好地降低促代谢因子水平及改善 IR。促代谢因子水平的下降可以激活 GSK-3 β /PGC-1 α 信号通路, 增强胰岛素信号转导通路活性, 增加胰岛素敏感性。推测卡格列净通过降低促代谢因子水平, 激活 GSK-3 β /PGC-1 α 信号通路, 改善 IR。

本研究发现, SUA 与 IR 密切相关, SUA 与 BMI、Fins、HOMA-IR 呈正相关, 这与曹雯等^[14]的研究结果一致。近年来, 有研究^[15]表明, SUA 是 IR 的独立危险因素, 动物实验^[16]也证实, 高尿酸血症可诱导大鼠发生 IR。炎症可诱导胰岛素受体底物 (IRS) 丝氨酸/苏氨酸磷酸化, 阻碍 IRS 酪氨酸磷酸化, 导致 IRS 与胰岛素受体结合能力下降, 干扰胰岛素激活的 IR/IRS/PI3K/Akt 信号通路^[17], 抑制葡萄糖转运蛋

白 4 (GLUT4) 蛋白表达或细胞膜转位, 从而减弱胰岛素的生理作用, 最终导致 IR^[18]。徐宛玲等^[19]证实 SUA 可通过诱导炎性反应抑制胰岛素受体底物 1 (IRS1)/蛋白激酶 B (Akt) 信号通路和 GLUT4 蛋白表达参与 IR 的发生。近期进行的临床及动物实验, 证明 SGLT2i 具有抗炎作用^[20-23], 同时本研究发现卡格列净联合二甲双胍组与单纯二甲双胍组相比, 前者的 SUA 及 HOMA-IR 水平低于后者, 说明卡格列净可以更好地降低血 SUA 水平及改善 IR。SGLT2i 促进肾脏排糖同时, 有促尿酸排泄功能, 其机制包括: (1) SGLT2i 治疗后近端肾小管腔内葡萄糖排泄增强, 通过顶端膜上钠葡萄糖转运蛋白 9 (GLUT9) 亚型 2 促进细胞内尿酸盐的交换, 导致尿酸盐分泌增加; 同时 SGLT2i 抑制肾小管重吸收葡萄糖, 导致尿中葡萄糖增加, 进而抑制集合管中 GLUT9 亚型 2 介导的尿酸重吸收。(2) SGLT2i 通过降低血清胰岛素水平, 减少尿酸盐转运蛋白 1 (URAT1) 对尿酸的重吸收。推测卡格列净通过降低 SUA 水平, 抑制炎性反应, 增强 IRS-1/Akt 信号通路和促进 GLUT4 蛋白表达, 最终改善 IR^[24]。

HOMA-IR 升高是促代谢因子水平升高和 SUA 水平升高的共同点, 其与促代谢因子、SUA 均呈正相关。有研究发现即使在年轻、无疾病的受试者中, 黄嘌呤氧化还原酶活性与 HOMA-IR 呈正相关, 代谢综合征 (包括 T2DM) 可能会进一步增加黄嘌呤氧化还原酶活性^[25]。黄嘌呤氧化还原酶能催化尿酸的形成, 推测促代谢因子可能参与黄嘌呤氧化还原酶催化尿酸生成的过程, 进而影响胰岛素抵抗。

综上所述, 本研究表明卡格列净联合二甲双胍比单独使用二甲双胍治疗 IR 效果更好, 卡格列净改善 IR 的作用机制可能是: (1) 卡格列净通过降低促代谢因子水平, 增强 GSK-3 β /PGC-1 α 信号通路, 改善 IR; (2) 卡格列净通过降低 SUA 水平, 抑制炎性反应, 增强 IRS-1/Akt 信号通路和促进 GLUT4 蛋白表达, 最终改善 IR。

参考文献

- [1] MIN C, GOVINDASAMY R, UMADEVI S. Insights on the current status and advancement of diabetes mellitus type 2 and to avert complications: an overview [J]. *Biotechnol Appl Biochem*, 2020, 67(6): 920-928.
- [2] HAOXIN L, JUN L V, CANQING Y. The Association between age at initiation of alcohol consumption and type 2 diabetes mellitus: a cohort study of 0.5 million persons in China [J]. *Am J Epidemiol*, 2020, 189(12): 1478-1491.
- [3] RODEN M, SHULMAN G I. The integrative biology of type 2 diabetes [J]. *Nature*, 2019, 576(7785): 51-60.
- [4] 刘妍, 常丽萍, 高怀林. 胰岛素抵抗的发病机制研究进展 [J]. *世界中医药*, 2021, 16(11): 1671-1674.
- [5] YI P, PARK J S, MELTON D A. Retraction notice to: betatrophin: a hormone that controls pancreatic β cell proliferation [J]. *Cell*, 2013, 153: 747-758.
- [6] HAO Q A, ZHENG H Z, CAO H. Down-regulation of betatrophin enhances insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus through activation of the GSK-3 β /PGC-1 α signaling pathway [J]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44(9): 1857-1868.
- [7] DOU L S, HWA T D, REN H S. Association between serum uric acid level and components of the metabolic syndrome [J]. *J Chin Med Assoc*, 2006, 69(11): 512-516.
- [8] RHONA J, OLALEKAN U, EWEN C. Canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin monotherapy for treating type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation [J]. *Health Technol Assess*, 2017, 21(2): 1-18.
- [9] LING C. Epigenetic regulation of insulin action and secretion-role in the pathogenesis of type 2 diabetes [J]. *Int Med*, 2020, 288(2): 158-167.
- [10] WANG L, GAO P, ZHANG M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013 [J]. *JAMA*, 2017, 317(24): 2515-2523.
- [11] MOHAMED A F, JEHAD A, JAAKKO T. ANGPTL8 (betatrophin) role in diabetes and metabolic diseases [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2017, 33(8): 1671-1674.
- [12] ABREUA E, FONSECA M J, SANTOS A C. Association between hyperuricemia and insulin resistance [J]. *Acta Med Port*, 2011: 65-74.
- [13] YOSHIFUMI S. SGLT2 Inhibitors: the star in the treatment of type 2 diabetes? [J]. *Diseases*, 2020, 8(2): 1671-1674.
- [14] 曹雯, 孙洪平, 范尧夫, 等. 2 型糖尿病患者血尿酸水平与胰岛素抵抗的相关性分析 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2020, 40(3): 145-149.

- [15] LI C, HSIEH M C, CHANG S J. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2013, 40(3):210-216.
- [16] ZHI L, YUZHANG Z, TIANLIANG H, et al. High uric acid induces insulin resistance in cardiomyocytes in vitro and in vivo [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2):145-149.
- [17] COPPS K D, WHITE M F. Regulation of insulin sensitivity by serine/threonine phosphorylation of insulin receptor substrate proteins IRS1 and IRS2[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(10):2565-2582.
- [18] KOREN-GLUZER M, AVIRAM M, HAYEK T. Paraoxonase(PON1) reduces insulin resistance in mice fed a high-fat diet, and promotes GLUT4 overexpression in myocytes, via the IRS-1/Akt pathway[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 229:71-78.
- [19] 徐宛玲, 刘辉, 袁磊. 高尿酸诱导 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素抵抗及其机制研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 25(7):644-648.
- [20] NAKANO S, KATSUNO K, ISAJI M, et al. Remogliflozin etabonate improves fatty liver disease in diet-induced obese male mice[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2015, 5(3):190-198.
- [21] QIANG S, NAKATSU Y, SENO Y, et al. Treatment with the SGLT2 inhibitor lu seogliflozin improves nonalcoholic steatohepatitis in a rodent model with diabetes mellitus[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2015, 7:104-111.
- [22] XU L, NAGATA N, NAGASHIMADA M, et al. SGLT2 Inhibition by empagliflozin promotes fat utilization and browning and attenuates inflammation and it is ul in resistance by polarizing M2 macrophages in diet-induced obese mice[J]. *E Bio Med*, 2017, 20:137-149.
- [23] OBEIDAT A A, AHMAD M N, HADDAD F H, et. Leptin and uric acid as predictors of metabolic syndrome in Jordanian adults[J]. *Nutr Res Pract*, 2016, 10(4):411-417.
- [24] 孔晓燕, 鲁一兵. SGLT2 抑制剂对 2 型糖尿病患者血尿酸水平的影响[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2020, 40(2):97-99.
- [25] WASHIO K W, KUSUNOKI Y, MURASE T, et al. Xanthine oxidoreductase activity is correlated with insulin resistance and subclinical inflammation in young humans[J]. *Metabolism*, 2017, 70:51-56.

(收稿日期:2021-10-08 修回日期:2022-03-05)

(上接第 1523 页)

- [15] YASUI Y, TAKAO M, MIYAMOTO W, et al. Simultaneous surgery for chronic lateral ankle instability accompanied by only subchondral bone lesion of talus[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2014, 134(6):821-827.
- [16] TAKAO M, OCHI M, NAITO K, et al. Arthroscopic drilling for chondral, subchondral, and combined chondral-subchondral lesions of the talar dome[J]. *Arthroscopy*, 2003, 19(5):524-530.
- [17] LI H, HUA Y, LI H, et al. Treatment of talus osteochondral defects in chronic lateral unstable ankles: small-sized lateral chondral lesions had good clinical outcomes [J]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2018, 26(7):2116-2122.
- [18] LEE M, KWON J W, CHOI W J, et al. Comparison of outcomes for osteochondral lesions of the talus with and without chronic lateral ankle instability[J]. *Foot Ankle Int*, 2015, 36(9):1050-1057.
- [19] GOTZE C, NIEDER C, FELDER H, et al. AMIC for traumatic focal osteochondral defect of the talar shoulder: a 5 years follow-up prospective cohort study[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2021, 22(1):638-645.
- [20] CASARI F A, GERMANN C, WEIGELT L, et al. The role of magnetic resonance imaging in autologous matrix-induced chondrogenesis for osteochondral lesions of the talus: analyzing MOCART 1 and 2. 0 [J]. *Cartilage*, 2020, 31(8):5734-5745.

(收稿日期:2021-09-18 修回日期:2022-03-05)