

· 论著 ·

新发2型糖尿病患者血清Irisin与肾脏功能的相关性分析

杨梅丽 郑 凝*

天津市北辰医院内分泌代谢科 (天津 300400)

【摘要】目的 探讨新发2型糖尿病(T2DM)患者血清Irisin与肾脏功能的相关性。方法 招募40岁以上未确诊糖尿病的人群。根据糖耐量实验(OGTT)结果(世界卫生组织诊断标准)分为糖耐量正常(NGT)组与新发T2DM组。分别运用Pearson相关分析以及多重线性回归分析对Irisin与代谢指标的相关性进行统计学分析。用ELISA法测定血清Irisin。结果 新发T2DM患者血清Irisin较NGT组偏低, Pearson相关分析提示Irisin与肾小球滤过率(eGFR)、C-反应蛋白(CRP)密切相关。两组经多重线性回归分析后发现, eGFR独立于其它变量与Irisin呈正相关, 而CRP独立于其它变量与Irisin呈负相关。结论 新发T2DM患者血清Irisin较NGT偏低, 并且独立于其它变量与eGFR、CRP密切相关, 提示Irisin很可能在免疫炎症方面对肾功能发挥了一定的作用。

【关键词】Irisin; 肾脏功能; C-反应蛋白

【中图分类号】R587.1

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.06.018

The Association between Circulating Irisin and Renal Function in New-onset Type 2 Diabetes Mellitus

YANG Mei-li, ZHENG Ning*

Endocrinology and Metabolism Department, Beichen Hospital, Tianjin 300400, China.

Abstract: *Objective* To investigate the association between circulating irisin and renal function in new-onset type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Methods* Totally healthy subjects with undiagnosed diabetes aged more than 40 years were recruited, which were randomly assigned to NGT group and new-onset T2DM group, according to OGTT (World Health Organization diagnostic criteria). Pearson bivariate correlation and multiple linear regression analyses were used to analyze the correlation between irisin and metabolic indicators. Serum irisin was quantified by ELISA. *Results* Circulating irisin in new-onset T2DM was lower than NGT. Pearson correlation analysis suggested that eGFR and CRP was closely correlated with circulating irisin. Multiple linear regression showed that circulating irisin was positively correlated with eGFR, while negatively with CRP respectively independent of the other variables in NGT and T2DM. *Conclusions* Circulating irisin level in new-onset T2DM was lower, which was positively associated with eGFR and negatively with CRP in NGT and T2DM, suggesting that there were potential roles of irisin in renal function in terms of immuno-inflammatory responses.

Keywords: Irisin; Renal Function; C-reactive Protein

众所周知, 能量代谢失调是慢性肾脏病(CKD)的主要发病机制之一, 主要表现为多种细胞代谢调节紊乱, 包括糖代谢方面受损、蛋白质代谢方面改变、代谢性酸性物质堆积导致的酸中毒以及慢性炎症因子引起慢性炎症反应。CKD患者能量代谢失调可导致体重增加、超重、肥胖, 从而引发更高的死亡率, 其中发生的潜在机制仍不清楚。研究表明肾脏血流量减少、肾脏功能减退与肾氧耗降低、低代谢状态密切相关。CKD患者由于尿毒症毒素作用可导致糖氧化和胰岛素敏感性受损。大量的研究表明, Irisin作为运动激活物质, 并且是机体的能量代谢枢纽^[1-4], 为研究CKD患者能量代谢失衡奠定了理论基础^[5-6]。本研究旨在探讨新发2型糖尿病(T2DM)患者血清Irisin与肾脏功能的相关关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 招募40岁以上未确诊糖尿病且无其它慢性疾病的群体。根据糖耐量实验(OGTT)结果(世界卫生组织诊断标准)分为糖耐量正常(NGT)组与新发T2DM组。随机筛选40例确诊新发T2DM, 以及与性别相匹配的40例NGT群体(NGT 40例, 初发T2DM 40例)。空腹血糖受损者且/或糖耐量异常者均剔除。

1.2 方法 测定身高、体重(脱鞋)、腰围、臀围; 人体成份用INBODY S10测定; 测定空腹血糖(FPG), 饮75g无水葡萄糖溶于250mL水, 测定2小时血糖; 糖化血红蛋白用HLC-723G7测定; 生化指标、C-反应蛋白(CRP)用DXC800测定; 空腹胰岛素(FINS)用BECK及其试剂测定; 用ELISA试剂(PHOENIX PHARMACEUTICALS)(批内差异<10%, 批间差异<15%)检测血清Irisin。肾小球滤过率(eGFR)(mL/min/1.73m²): $175 \times (\text{血肌酐}^{-1.154}) \times (\text{年龄}^{-0.203}) \times 0.742$ (若女性)。胰岛素抵抗指数: $\text{HOMA-IR} = \text{FPG}(\text{mM}) \times \text{FINS}(\text{mU}) / 22.5$ 。胰岛素分泌指数: $\text{HOMA-}\beta = 20 \times \text{FINS}(\text{mU}) / (\text{FPG}(\text{mM}) - 3.5)$ 。

1.3 观察指标及评价标准 观察NGT对照组与新发T2DM组的基本代谢参数及血清Irisin水平, 并评估二者的相关性。

1.4 统计学方法 用SPSS 17.0进行统计分析。用t检验、 χ^2 检验进行组间比较; 计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示; 分别运用Pearson相关分析以及多重线性回归分析进行相关分析; $P < 0.05$ 有统计意义。

2 结果

2.1 新发T2DM组与NGT对照组的临床指标 见表1。

2.2 NGT对照组与新发T2DM组Irisin的相关分析 见表2。

2.3 Irisin的多重线性回归分析 见表3、表4。

3 讨论

众多研究认为, 运动不仅可以减少能量代谢相关性的慢性炎症反应^[7], 还可以增加机体的骨骼肌肌肉力量, 从而改善CKD患者的生活质量。体力活动减少、骨骼肌代谢受损和胰岛素抵抗均可导致能量消耗减少。能量代谢相关性的慢性炎症反应、酸性物质的堆积、尿毒血症的毒素蓄积等很可能是CKD患者发生胰岛素抵抗的主要原因。胰岛素抵抗不仅可以引起三大能源物质发生代谢紊乱, 还可以导致肾小球动静脉血流动力学发生动态变化、微量白蛋白生成增加等。腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)在调节能量代谢失衡方面发挥着重要作用, 同时也是防治以胰岛素抵抗为主的能量代谢紊乱性疾病的主要靶点。AMPK激活后通过调节脂代谢以改善胰岛素敏感性。增强AMPK磷酸化水平可以促使骨骼肌组织产生PGC-1 α 、FNDC5增多, 同时Irisin水平亦生成增多。

【第一作者】杨梅丽, 女, 医师, 主要研究方向: 内分泌代谢相关, E-mail: yangmeili51@126.com

【通讯作者】郑 凝, 男, 主任医师, 主要研究方向: 内分泌代谢相关, E-mail: bcyylaozheng@163.com

表1 两组临床指标的比较

	NGT	T2DM	P 值
n	40	40	
年龄 (岁)	50.12±5.48	50.83±5.47	0.839
腰围 (cm)	80.46±8.96	87.40±8.54	<0.001
臀围 (cm)	91.41±5.56	93.25±6.86	0.110
体重指数 (kg/m ²)	24.06±3.20	25.81±3.00	<0.05
收缩压 (mmHg)	122.01±13.67	134.21±16.11	<0.001
舒张压 (mmHg)	78.68±9.01	84.71±10.13	<0.05
总胆固醇 (mM)	5.26±1.25	5.41±1.10	0.481
甘油三酯 (mM)	1.24±0.64	2.28±1.76	<0.001
高密度脂蛋白 (mM)	1.31±0.27	1.32±0.26	0.987
低密度脂蛋白 (mM)	3.12±0.90	3.13±0.86	0.881
游离脂肪酸 (mM)	0.34±0.15	0.58±0.23	<0.001
空腹血糖(mM)	5.12±0.46	7.83±2.48	<0.001
2小时血糖 (mM)	5.86±1.09	15.70±4.26	<0.001
糖化血红蛋白 (%)	5.49±0.32	7.01±1.80	<0.001
胰岛素 (mU)	6.41±3.61	9.70±4.15	<0.001
胰岛素分泌指数	82.65±46.71	61.23±43.14	<0.05
胰岛素抵抗指数	1.47±0.88	3.21±1.30	<0.001
谷丙转氨酶(IU/L)	25.10±10.89	36.24±24.12	<0.05
谷草转氨酶 (IU/L)	22.68±5.30	27.24±14.39	<0.05
尿素 (mM)	4.68±1.20	4.72±0.99	0.667
肌酐 (μM)	62.23±14.03	58.23±13.86	0.123
尿酸 (μM)	257.76±76.83	302.49±76.89	<0.05
肾小球滤过率 (ml/min/1.73 m ²)	104.74±21.12	117.41±31.10	<0.05
骨骼肌量 (kg)	23.40±5.10	24.36±4.60	0.279
体脂肪量 (kg)	19.31±6.09	22.51±5.39	<0.05
体脂比 (%)	30.91±6.87	33.24±5.87	0.054
C-反应蛋白((mg/L))	0.42±0.19	9.34±2.12	<0.001
Irisin (ng/ml)	298.61±36.62	250..88 ±39.98	<0.001

表2 Irisin与临床指标的相关分析

	r	P 值
年龄 (岁)	-0.068	0.445
腰围 (cm)	0.071	0.498
臀围 (cm)	0.170	0.072
体重指数 (kg/m ²)	0.082	0.386
收缩压 (mmHg)	0.016	0.864
舒张压 (mmHg)	-0.081	0.391
总胆固醇 (mM)	0.102	0.341
甘油三酯 (mM)	0.138	0.122
高密度脂蛋白(mM)	0.069	0.410
低密度脂蛋白 (mM)	0.070	0.438
游离脂肪酸 (mM)	0.061	0.519
空腹血糖(mM)	0.163	0.068
2小时血糖 (mM)	0.078	0.398
糖化血红蛋白 (%)	0.212	0.051
胰岛素 (mU)	0.165	0.070
胰岛素分泌指数	0.161	0.081
胰岛素抵抗指数	0.182	0.055
谷丙转氨酶(IU/L)	0.002	0.990
谷草转氨酶 (IU/L)	-0.066	0.488
尿素 (mM)	-0.129	0.164
肌酐 (μM)	-0.130	0.158
尿酸 (μM)	0.049	0.611
肾小球滤过率 (ml/min/1.73m ²)	0.240	0.011
骨骼肌量 (kg)	0.021	0.840
体脂肪量 (kg)	0.020	0.852
体脂比 (%)	0.011	0.913
C反应蛋白(mg/L)	-0.201	0.031

表3 Irisin 与eGFR的多重线性回归分析

	NGT		T2DM	
	β	P value	β	P value
模型 1	0.320	0.049	0.230	0.010
模型 2	0.231	0.049	0.229	0.002
模型 3	0.302	0.048	0.221	0.013
模型 4	0.267	0.043	0.240	0.014
模型 5	0.330	0.044	0.199	0.000

注：模型1：矫正CRP变量；模型2：矫正肝功、肾功；模型3：矫正人体成份；模型4：矫正血脂；模型5：矫正血糖、胰岛功能。

表4 Irisin 与C-反应蛋白的多重线性回归分析

	NGT		T2DM	
	β	P 值	β	P 值
模型 1	-0.790	0.000	-0.972	0.000
模型 2	-0.812	0.000	-0.982	0.000
模型 3	-0.788	0.000	-0.980	0.000
模型 4	-0.816	0.000	-0.984	0.000
模型 5	-0.808	0.000	-0.975	0.000
模型 6	-0.780	0.000	-0.980	0.000
模型 7	-0.782	0.000	-0.979	0.000

注：模型1：矫正肾功；模型2：矫正肝功；模型3：矫正人体成份；模型4：矫正血脂；模型5：矫正血糖；模型6：矫正胰岛素；模型7：矫正血压等。

众多研究认为, AMPK活性的降低与CKD的发生息息相关。有关Irisin与肾脏功能的研究曾有报道^[8-10]。大多研究认为CKD患者血清Irisin水平很可能是由AMPK介导的, 同时也表明Irisin很可能参与了CKD的能量代谢调节。而本研究显示eGFR独立于其它变量与血清Irisin呈正相关, 充分表明Irisin很可能在CKD的能量稳态失调方面发挥了一定的作用, AMPK-PGC-1 α -FNDC5-Irisin轴可能参与了其中的能量代谢调节机制, 具体调控机制仍需进一步论证。

CRP被公认为胰岛素抵抗及糖尿病并发症的预测因子, 尤其是与糖尿病肾病的尿微量白蛋白浓度存在密切相关性^[11]。胰岛素抵抗通过激活脂肪组织分泌脂肪因子、激活骨骼肌组织分泌肌细胞因子, 在这些细胞因子的相互作用下来调控机体的能量代谢、免疫炎症反应等。譬如胰岛素抵抗促使脂肪组织生成致炎因子肿瘤坏死因子(TNF- α)增多, 它可以激活T细胞产生多种炎症因子。除此, 胰岛素抵抗时也可以增强血浆瘦素(LEP)水平的表达, 通过进一步增强CRP、TNF- α 等多种炎症因子水平的表达, 从而产生一系列交错复杂的免疫炎症反应。Irisin作为运动激活物、能量代谢的纽带, 被认为与炎症因子存在密切相关性^[12-15]。既往研究发现Irisin可通过减少TNF- α 、LEP的产生来调控胰岛素抵抗引起的炎症与抗炎性平衡。Irisin还可通过下调TLR4/MyD88通路以减少TNF- α 、白介素-6的生成以发挥潜在的抗炎特性。本研究显示CRP独立于其它变量与血清Irisin呈负相关, 提示Irisin在肾脏疾病的免疫炎症方面亦发挥了一定的作用。

本实验存在的不足: (1)样本量较小; (2)未考虑Irisin在不同分期的肾脏功能不全患者的表达水平。因此, 仍需大量的样本在肾功能不全的不同阶段以及在细胞学、基因学、蛋白质学等方面进一步探讨Irisin在此方面的作用机制。

综上所述, 新发T2DM患者血清Irisin较NGT偏低, 并且独立于其它变量与eGFR、CRP密切相关, 提示Irisin很可能在免疫炎症方面对肾功能发挥了一定的作用。

参考文献

- [1] 玄先法, 王玉新, 张以勤, 等. Irisin在老年2型糖尿病患者中表达及与血压等临床指标的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(10): 2039-2042.
- [2] Maalouf GE, El Khoury D. Exercise-Induced Irisin, the Fat Browning Myokine, as a Potential Anticancer Agent[J]. J. Obes, 2019, 2019: 6561726.
- [3] Korta P, Pocheč E, Mazur-Biały A. Irisin as a Multifunctional Protein: Implications for Health and Certain Diseases[J]. Medicina (Kaunas), 2019, 55(8): 485.
- [4] Huang L, Yan S, Luo L, et al. Irisin regulates the expression of BDNF and glycometabolism in diabetic rats[J]. Mol Med Rep, 2019, 19(2): 1074-1082.
- [5] 刘双, 张丽洁, 赵占正. Irisin在慢性肾脏病中的作用及机制[J]. 医学综述, 2021, 27(16): 3130-3136.
- [6] 孔祥波, 王坤, 彭锦程. 高血压患者血清Betatrophin、Irisin与尿微量白蛋白的相关性[J]. 实验与检验医学, 2020, 38(6): 1159-1161.
- [7] Flori L, Testai L, Calderone V. The "irisin system": From biological roles to pharmacological and nutraceutical perspectives[J]. Life Sci, 2021, 267: 118954.
- [8] Maciorkowska M, Musiałowska D, Małyszko J. Adropin and irisin in arterial hypertension, diabetes mellitus and chronic kidney disease[J]. Adv Clin Exp Med, 2019, 28(11): 1571-1575.
- [9] Zhang J, Bi J, Ren Y, et al. Involvement of GPX4 in irisin's protection against ischemia reperfusion-induced acute kidney injury[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(2): 931-945.
- [10] 丁慧, 潘艳, 郭亚玲, 等. 慢性肾脏病患者血清镁、鸢尾素水平变化及其与颈动脉钙化的相关性[J]. 山东医药, 2021, 61(6): 82-85.
- [11] Vulesevic B, Lavoie SS, Neagoe P, et al. CRP Induces NETosis in Heart Failure Patients with or without Diabetes[J]. Immunohorizons, 2019, 3(8): 378-388.
- [12] Wang FS, Kuo CW, Ko JY, et al. Irisin Mitigates Oxidative Stress, Chondrocyte Dysfunction and Osteoarthritis Development through Regulating Mitochondrial Integrity and Autophagy[J]. Antioxidants (Basel), 2020, 9(9): 810.
- [13] Li Q, Tan Y, Chen S, et al. Irisin alleviates LPS-induced liver injury and inflammation through inhibition of NLRP3 inflammasome and NF- κ B signaling[J]. J. Recept Signal Transduct Res, 2021, 41(3): 294-303.
- [14] 何就明, 杜广胜, 凌碧珍, 等. 血清Irisin、hs-CRP、TNF- α 水平与心衰程度的相关性研究[J]. 中国实用医药, 2021, 16(25): 23-25.
- [15] 桂菲, 石建邦, 刘晓峰, 等. 急性加重期慢性阻塞性肺疾病老年患者血清Irisin浓度变化及临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(10): 2070-2073.

(收稿日期: 2021-11-25)

(校对编辑: 谢诗婷)

(上接第37页)

针对性, 在护理工作过程中, 护理人员知道可能存在跌倒、坠床等风险, 但机械性执行医嘱, 未提前发现问题, 并作出反应; 另外, 护理人员不重视跌倒风险评估, 且不够重视跌倒高危患者的评估, 极易发生跌倒^[11]。预防干预措施预由疼痛管理、心理管理、生活指导、饮食管理等方式组成, 实施康复护理, 下肢肌肉功能衰退明显降低, 同时还可有效降低压疮、跌倒等并发症, 改善血液循环, 除此之外, 患者疼痛程度明显降低, 有效提高治疗依从性, 促进患者恢复^[12]。本研究中, 研究组护理后疼痛评分各指标均比对照组更优, 数据差异显示为 $P < 0.05$, 研究组肠鸣音恢复时间、肛门排气时间与首次下床时间均优于对照组, $P < 0.05$ 。

综上所述, 对冠心病PCI患者实施预防干预措施, 可有效降低患者术后不良反应发生率, 保障患者手术治疗效果, 促进患者快速康复, 有较高临床应用价值。

参考文献

- [1] 周汉京, 梁志金, 钟美容, 等. 中青年冠心病PCI术后患者社会功能现状及影响因素分析[J]. 中华现代护理杂志, 2020, 026(008): 1025-1031.
- [2] 付小琴, 欧思婷. 老年冠心病患者PCI术后实施多元化护理干预的效果[J]. 心血管病防治知识(下半月), 2020, 010(004): 49-51.
- [3] 王莹. 护理风险干预措施在冠心病PCI术后的应用效果观察[J]. 实用中西医结合临床, 2018, 18(2): 149-150.

- [4] 虞彬, 席建宏, 周贤惠. 延续护理干预对冠心病介入术后患者康复治疗认知效果[J]. 新疆医科大学学报, 2017, 40(008): 1118-1121.
- [5] 吴佳薇, 张璐. 延续性护理干预对PCI术冠心病患者生活质量及术后并发症的影响[J]. 健康研究, 2017, 037(006): 719-720.
- [6] 杨庆法, 王勇, 牛青坡, 等. MSCT在评估冠心病患者左心室功能中的应用[J]. 中国CT和MRI杂志, 2018, 16(5): 74-76, 106.
- [7] 马海鸿, 买买提明·马合木提, 谭娟. 双源CT、2D-STI在评估冠状动脉狭窄情况和左心室功能中的准确性及可行性研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21(4): 76-78.
- [8] 郑玉丹. AECG和CT诊断冠心病的临床价值分析[J]. 中国CT和MRI杂志, 2020, 18(7): 66-69.
- [9] 吴军, 张燕燕. 40岁以下冠心病患者临床及冠状动脉造影特点[J]. 罕少疾病杂志, 2019, 26(3): 16-18.
- [10] 李长青, 王伟, 张咏梅. 长春西汀联合常规药物治疗冠心病伴T2DM对患者脂代谢及血浆Lp-PLA2、hs-CRP水平的影响观察[J]. 罕少疾病杂志, 2021, 28(3): 46-47.
- [11] 洪碧云. 预见性护理联合心理干预对冠心病心肌缺血患者自我负担感受、心理状态及生活质量的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2020, 27(2): 99-102.
- [12] 吴军, 张燕燕. 40岁以下冠心病患者临床及冠状动脉造影特点[J]. 罕少疾病杂志, 2019, 26(3): 16-18.

(收稿日期: 2022-09-28)

(校对编辑: 谢诗婷)