

血清 Metrnl 蛋白水平与 2 型糖尿病胰岛 B 细胞功能及胰岛素抵抗的关系

牛兆霞¹, 杨美荣¹, 牛永菡¹, 卢娜²

1. 青岛市胶州中心医院内分泌科, 山东 青岛 266300; 2. 青岛阜外心血管病医院保健办, 山东 青岛 266034

摘要: **目的** 探讨 2 型糖尿病患者血清 Metrnl 蛋白水平与胰岛 B 细胞功能及胰岛素抵抗(IR)的关系。**方法** 纳入 2018 年 1 月至 2019 年 1 月内分泌科诊断的 59 例 2 型糖尿病(T2DM)患者和 30 例正常糖耐量(NGT)者,收集两组的一般临床资料,采用 ELISA 法测定其血清中 Metrnl 的水平;通过 Logistic 回归分析影响血清 Metrnl 水平的相关因素,观察血清 Metrnl 水平与 IR 的关系。**结果** T2DM 组与 NGT 组患者相比,空腹血糖、餐后血糖、糖化血红蛋白、三酰甘油表达水平显著增高($P < 0.01$),高密度脂蛋白胆固醇表达水平显著降低($P < 0.01$)。与 NGT 组相比,T2DM 组患者的血清 Metrnl 水平显著升高($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示胰岛素抵抗指数(HOMA2-IR)和胰岛素敏感指数(HOMA2-S)是 T2DM 患者 Metrnl 水平的相关影响因素($P < 0.05$)。**结论** 2 型糖尿病患者中血清 Metrnl 水平显著升高且与 IR 有关。

关键词: 2 型糖尿病; Metrnl; 胰岛素抵抗; B 细胞功能

中图分类号: R 587.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2020)09-1204-04

Associations of serum Metrnl level with islet B cell function and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus

NIU Zhao-xia*, YANG Mei-rong, NIU Yong-han, LU Na

* Department of Endocrinology, Jiaozhou Central Hospital of Qingdao, Qingdao, Shandong 266300, China

Corresponding author: LU Na, E-mail: luna750616@163.com

Abstract: Objective To investigate the associations of serum levels of Meteorin-like (Metrnl) with islet B cell function and insulin resistance (IR) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Fifty-nine T2DM patients (T2DM group) and 30 patients with normal glucose tolerance (NGT group) from January 2018 to January 2019 were selected. The general clinical data were collected, and the serum level of Metrnl was detected by ELISA. Logistic regression analysis was used to observe the correlation between serum Metrnl level and IR. **Results** Compared with NGT group, the levels of FGB, postprandial blood glucose (PBG), glycosylated hemoglobin (GHB), TG and serum Metrnl significantly increased ($P < 0.01$, $P < 0.05$), and HDL-C significantly decreased in T2DM group ($P < 0.01$). Logistic regression analysis showed that serum Metrnl level was positively correlated with HOMA2-IR and negatively correlated with HOMA2-S ($P < 0.05$). **Conclusion** In the patients with type 2 diabetes mellitus, serum Metrnl level significantly increases and is related to IR.

Key words: Type 2 diabetes mellitus; Meteorin-like; Insulin resistance; Islet B cell function

Fund program: Natural Science Foundation of Shandong Province (ZR2014HM059)

胰岛 B 细胞功能障碍和胰岛素抵抗(IR)是 2 型糖尿病(T2DM)发生的两个主要原因。再生胰岛 B 细胞和改善 IR 是治疗 T2DM 的两个关键方向^[1]。研究表明,慢性全身性炎症在 B 细胞功能障碍和 IR 的发生和发展中具有重要作用,同时 T2DM 也被视为一

种炎症性疾病。近年来有学者发现了一种新的分泌型脂肪肌动蛋白 Metrnl,其分泌与肌肉运动或刺激脂肪组织有关^[2]。当机体 Metrnl 水平提高时,可促进抗炎巨噬细胞的选择性活化,并增加脂肪组织中产热基因的表达,随后刺激能量输出并改善小鼠的葡萄糖

耐量^[3]。由于 Metrn1 与能量稳态调节和组织炎症相关,因此其可能对包括 T2DM 在内的代谢炎症性疾病具有治疗作用。之前有关 T2DM 患者 Metrn1 水平研究尚未明确。同时,T2DM 患者中, Metrn1 水平与胰岛 B 细胞功能和 IR 的关系尚缺乏研究。故本研究探讨血清中 Metrn1 水平与胰岛 B 细胞功能和 IR 的关系,为临床诊治提供新思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 1 月至 2019 年 1 月青岛市胶州中心医院内分泌科诊断为 T2DM 的 59 例住院患者(T2DM 组),所有患者均病程 ≥ 1 年,并且纳入 30 例年龄、性别、体质指数(BMI)与其相匹配的正常糖耐量(NGT)者。采用中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)标准进行糖尿病诊断^[4]。排除标准:(1)其他类型的糖尿病患者;(2)严重的心血管疾病;(3)重度脑血管疾病;(4)严重的肝脏疾病;(5)严重肾脏疾病。本研究经医院伦理委员会批准,且所有参加者均已签署知情同意书。

1.2 临床数据收集 通过电子病历系统记录和提取患者 BMI 及血压。禁食 10 h 后,采集血液样本检测空腹血糖、餐后血糖、尿酸、高密度脂蛋白胆固醇、三酰甘油和糖化血红蛋白水平。通过双能 X 射线吸收法(DEXA)测定体脂百分比和内脏脂肪组织(VAT)面积。

1.3 ELISA 法测定 Metrn1 表达水平 采集患者血液样本后,通过 ELISA 试剂盒(中国库萨比奥生物技术),严格按照生产商说明书测定血清中 Metrn1 蛋白表达水平。

1.4 HOMA2 模型评估胰岛 B 细胞功能及 IR 情况 所有受试者均口服 75 g 葡萄糖进行糖耐量试验(OGTT)。并在 0 和 120 min 时采集患者血液,测量血糖和 C 肽水平。使用 HOMA2 模型(www.OCDEM.ox.ac.uk),通过胰岛 B 细胞功能指数(HOMA2-B)测定基础胰岛 B 细胞功能;通过 C 肽

释放试验 AUC0-2 测定一般胰岛 B 细胞功能。通过胰岛素抵抗指数(HOMA2-IR)和胰岛素敏感指数(HOMA2-S)测定胰岛素敏感性。

1.5 统计学方法 所有数据通过 SPSS 22.0 软件进行统计分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料采用中位数(四分位数)表示,组间比较采用 *Z* 检验。变量间的关系采用 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者的一般临床资料 NGT 组、T2DM 组患者的性别、年龄、BMI、收缩压、舒张压比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

2.2 Metrn1 与 T2DM 的关系 与 NGT 组相比,T2DM 组患者的空腹血糖、餐后血糖、糖化血红蛋白、三酰甘油水平显著增高($P < 0.01$),高密度脂蛋白胆固醇水平显著降低($P < 0.01$)。与 NGT 组相比,T2DM 组的血清 Metrn1 水平显著升高($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 影响 T2DM 患者 Metrn1 水平的相关因素分析 Logistic 单因素回归分析显示,HOMA2-S、HOMA2-IR 是 T2DM 患者 Metrn1 水平的相关影响因素($P < 0.05$)。Logistic 多因素回归分析亦显示,HOMA2-S、HOMA2-IR 是 T2DM 患者 Metrn1 水平的相关影响因素($P < 0.05$)。见表 3、表 4。

表 1 研究对象的一般临床资料 ($\bar{x} \pm s$)

项目	NGT 组($n=30$)	T2DM 组($n=59$)	t/χ^2 值	<i>P</i> 值
性别(男/女,例)	12/18	25/34	0.050	0.962
年龄(岁)	56.03 \pm 9.06	55.93 \pm 9.63	0.047	0.945
BMI 指数	25.98 \pm 2.24	25.92 \pm 3.31	0.089	0.925
收缩压(mm Hg)	139.27 \pm 22.20	141.76 \pm 23.01	0.488	0.627
舒张压(mm Hg)	78.63 \pm 14.11	82.58 \pm 15.66	1.162	0.248
体脂百分比(%)	-	31.76 \pm 6.12	-	-
内脏脂肪指数(cm^2)	-	146.52 \pm 41.51	-	-

表 2 NGT 组及 T2DM 组中病理参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	NGT 组($n=30$)	T2DM 组($n=59$)	<i>t/Z</i> 值	<i>P</i> 值
空腹血糖(mmol/L)	5.30 \pm 0.30	8.25 \pm 2.41	6.66	<0.001
餐后血糖(mmol/L)	5.72 \pm 0.82	17.22 \pm 3.92	15.851	<0.001
糖化血红蛋白(%)	4.91 \pm 0.35	8.61 \pm 1.80	11.122	<0.001
空腹 C 肽 [ng/ml, $M(P_{25}, P_{75})$]	-	1.44 (0.99, 2.01)	-	-
三酰甘油 [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	0.94 (0.71, 1.09)	1.66 (1.03, 2.49)	3.385	<0.001
高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	1.41 \pm 0.26	1.12 \pm 0.35	4.006	<0.001
尿酸($\mu\text{mol/L}$)	288.83 \pm 76.08	293.00 \pm 81.01	0.234	0.171
血清 Metrn1 [pg/ml, $M(P_{25}, P_{75})$]	132.02 (104.93 ~ 195.92)	210.30 (105.94 ~ 323.91)	2.326	0.010

表 3 单因素回归分析影响 T2DM 患者 Metrn1 水平的相关因素

项目	β	SE	Wald	OR	95% CI	P 值
空腹 C 肽	3.638	37.092	4.307	38.014	-34.685 ~ 110.714	0.299
AUC0-2	2.346	12.575	2.846	10.443	-14.204 ~ 35.090	0.400
HOMA2-B	-0.320	0.438	2.403	0.726	-1.585 ~ 0.133	0.096
HOMA2-S	-1.071	0.855	5.616	2.918	-4.593 ~ 0.557	0.044
HOMA2-IR	3.385	15.217	8.036	29.513	-0.312 ~ 55.337	0.043

表 4 多因素回归分析影响 T2DM 患者 Metrn1 水平的相关因素

项目	β	SE	Wald	OR	95% CI	P 值
空腹 C 肽	4.231	43.502	6.033	68.803	-16.459 ~ 154.066	0.111
AUC0-2	2.541	13.799	3.112	12.693	-14.314 ~ 39.700	0.350
HOMA2-B	-0.308	1.220	2.032	0.735	-1.657 ~ 0.188	0.116
HOMA2-S	-1.161	1.562	6.039	3.192	-6.254 ~ -0.129	0.041
HOMA2-IR	3.546	15.683	10.689	34.659	3.921 ~ 65.397	0.028

3 讨论

T2DM 是一种常见的慢性,无法彻底治愈且终生进行性的疾病,其与胰岛素减退、胰岛素抵抗有着密切关联^[5]。T2DM 患者血糖升高,会导致组织糖基化,继而发生急性代谢紊乱,可导致全身多器官损害。研究报告表明,全世界的糖尿病患病率正在快速增长。据估计,到 2025 年,将有 5.4% 的人口罹患该病,因此,进一步探究其发生机制具有重要意义^[6]。

Metrn1 是一种新发现的脂肪肌动蛋白,其主要由白色脂肪组织和骨骼肌分泌^[7]。在小鼠中,它能以嗜酸性粒细胞依赖性的方式增加 IL-4 的表达,促进抗炎性巨噬细胞的交替激活,并增加白色脂肪组织中产热基因的表达^[2]。由于 Metrn1 可以诱导巨噬细胞活化并促进褐色/米色脂肪生热^[3],因此它可能在 T2DM 等代谢性炎症疾病中具有一定的治疗作用。

相关研究表明在小鼠体内, Metrn1 可通过过氧化物酶增生激活受体 r(PPAR δ) 途径抑制脂肪炎症并促进白色脂肪细胞的分化、增殖和脂质代谢,这是其产生 IR 活性的原因^[8-9]。Metrn1 还通过小鼠骨骼肌中的腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)或 PPAR δ 依赖性途径减轻脂质诱导的炎症和 IR^[10]。因此,当缺乏 Metrn1 时,机体可能没有足够的能力减轻 IR,从而导致 T2DM 的发生。

与之相反的是,有学者的研究显示 T2DM 患者中血清 Metrn1 水平较高^[11], Metrn1 的过表达可能通过抑制人脂肪细胞的分化,从而降低 PPAR δ 的表达水平,进而导致脂肪组织炎症产生和高胰岛素血症^[12]。此外, T2DM 中较高水平的 Metrn1 可能是抵抗如胰岛素或瘦素等代谢应激的防御机制^[11]。这些结果表明, Metrn1 对 T2DM 患者 IR 的影响有待进一步探究。

由于 Metrn1 调控炎症反应^[3,11],而炎症可导致 B 细胞功能障碍进而引起 T2DM^[13],因此本研究还探

究了血清 Metrn1 水平与 B 细胞功能的关系。在此次研究中,由于 T2DM 组部分患者使用了胰岛素,所以测量了空腹 C 肽和 HOMA2-B 来观察基础 B 细胞功能,通过 AUC0-2 观察一般 B 细胞功能。结果显示血清 Metrn1 水平与 B 细胞功能相关指标之间没有显著相关性,表明 Metrn1 可能不通过调节 B 细胞功能而对 T2DM 产生影响。

综上所述, HOMA2-S、HOMA2-IR 是 T2DM 患者 Metrn1 水平的相关因素。这种新发现的脂肪肌动蛋白可能与 IR 密切相关,这提示对于 T2DM 患者尤其是出现 IR 的患者,检测血清 Metrn1 水平可有助于临床诊断。

参考文献

- [1] Madsen KS, Chi Y, Metzendorf MI, et al. Metformin for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 12: CD008558.
- [2] Rao RR, Long JZ, White JP, et al. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis[J]. Cell, 2014, 157(6): 1279 - 1291.
- [3] Zheng SL, Li ZY, Song J, et al. Metrn1: a secreted protein with new emerging functions[J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(5): 571.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292 - 344.
- [5] Unnikrishnan R, Anjana RM, Amutha A, et al. Younger-onset versus older-onset type 2 diabetes: Clinical profile and complications[J]. J Diabetes Complicat, 2017, 31(6): 971 - 975.
- [6] 何春秀, 郝桂荣, 张会君, 等. 老年 2 型糖尿病患者医学应对方式及影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(5): 525 - 529, 539.
- [7] Li ZY, Zheng SL, Wang P, et al. Subfatin is a novel adipokine and unlike meteorin in adipose and brain expression[J]. CNS Neurosci Ther, 2014, 20(4): 344 - 354.

- cemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American diabetes association (ADA) and the European association for the study of diabetes (EASD) [J]. *Dia Care*, 2018, 41 (12): 2669 - 2701.
- [2] 黄倩, 张玲, 李佳芮, 等. 利拉鲁肽联合胰岛素强化治疗难治性 2 型糖尿病效果观察[J]. *山东医药*, 2018, 58(10): 86 - 88.
- [3] 刘颖. 维格列汀联合格列美脲治疗难治性 2 型糖尿病的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(18): 2019 - 2022.
- [4] 李超杰, 陈慧敏, 濮先明. 利拉鲁肽联合胰岛素强化治疗难治性 2 型糖尿病的临床疗效观察[J]. *青岛医药卫生*, 2019, 51(4): 256 - 259.
- [5] 熊盛池, 王瑶, 熊利, 等. 西格列汀联合恩格列净治疗难治性糖尿病效果及对血清 IL-4、IL-6 及 TNF- α 水平的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(16): 3904 - 3906.
- [6] Papakitsou I, Vougiouklakis G, Elisaf MS, et al. Differential pharmacology and clinical utility of dapagliflozin in type 2 diabetes[J]. *Clin Pharmacol; Adv Appl*, 2019, 11: 133 - 143.
- [7] 范国治, 郝慧斌, 杨昱, 等. 2013 版《中国 2 型糖尿病防治指南》解读[J]. *中国临床医生杂志*, 2015, 43(10): 92 - 94.
- [8] 王文惠. 安达唐治疗难治性 2 型糖尿病疗效观察[J]. *糖尿病新世界*, 2018, 21(15): 71 - 72, 84.
- [9] 陈晓蕾, 贾农, 杨林, 等. 胰岛素治疗血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者联合达格列净的疗效及安全性[J]. *糖尿病新世界*, 2017, 20(22): 64 - 66.
- [10] 周飞, 陈文璞, 刘付贞, 等. 达格列净联合胰岛素治疗 2 型糖尿病的临床观察[J]. *广东医科大学学报*, 2018, 36(5): 534 - 536.
- [11] 甄霞, 顾红燕, 文祯, 等. 达格列净联合胰岛素治疗特定 2 型糖尿病住院患者的疗效与安全性分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(4): 385 - 389.
- [12] Baruah MP, Kalra S, Department of Endocrinology Excelcare Hospitals Guwahati Assam India, et al. Comparative efficacy and safety among sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in type 2 diabetes-results from a retrospective single-centre study [J]. *Eur Endocrinol*, 2019, 15(2): 113.
- [13] 刘玉萍, 刘焯, 邱小玉, 等. 新型降糖药达格列净的临床研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(18): 1896 - 1899.
- [14] Wilding JPH, Woo V, Rohwedder K, et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(2): 124 - 136.
- [15] 方文军, 李晓永, 冯绮文, 等. 达格列净干预 2 型糖尿病胰岛素治疗血糖控制不佳患者的临床观察[J]. *内科理论与实践*, 2018, 13(3): 153 - 157.
- [16] 张岩, 陈琰, 石雪, 等. 达格列净联合门冬胰岛素 30 治疗 2 型糖尿病的临床疗效[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(7): 1488 - 1492.
- [17] 韦佳琛, 李嫚, 张渭涛, 等. 达格列净对糖尿病患者血糖和 β 细胞功能的影响[J]. *西南国防医药*, 2018, 28(7): 675 - 677.
- [18] 秦晓丹, 屈丹, 周红. 精蛋白锌重组赖脯胰岛素混和注射液 (25R) 和阿卡波糖联合强化生活方式干预治疗血糖控制不佳的肥胖 2 型糖尿病作用观察[J]. *当代医学*, 2019, 25(26): 167 - 168.
- [19] Yanai H, Hakoshima M, Adachi H, et al. Effects of six kinds of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on metabolic parameters, and summarized effect and its correlations with baseline data [J]. *J Clin Med Res*, 2017, 9(7): 605 - 612.
- [20] Hao ZH, Huang X, Shao HL, et al. Effects of dapagliflozin on serum uric acid levels in hospitalized type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control: a randomized controlled trial [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2018, 14: 2407 - 2413.

收稿日期: 2020 - 03 - 19 编辑: 王娜娜

(上接第 1206 页)

- [8] Li ZY, Song J, Zheng SL, et al. Adipocyte metrn1 antagonizes insulin resistance through PPAR γ signaling [J]. *Diabetes*, 2015, 64(12): 4011 - 4022.
- [9] Ushach I, Arrevillaga-Boni G, Heller GN, et al. Meteorin-like/meteorin- β is a novel immunoregulatory cytokine associated with inflammation [J]. *J Immunol*, 2018, 201(12): 3669 - 3676.
- [10] Jung TW, Lee SH, Kim HC, et al. METRNL attenuates lipid-induced inflammation and insulin resistance via AMPK or PPAR δ -dependent pathways in skeletal muscle of mice [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(9): 122.
- [11] Chung HS, Hwang SY, Choi JH, et al. Implications of circulating Meteorin-like (Metrn1) level in human subjects with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 136: 100 - 107.
- [12] Löffler D, Landgraf K, Rockstroh D, et al. METRNL decreases during adipogenesis and inhibits adipocyte differentiation leading to adipocyte hypertrophy in humans [J]. *Int J Obes*, 2017, 41(1): 112.
- [13] Hu F, Qiu XH, Bu SZ. Pancreatic islet dysfunction in type 2 diabetes mellitus [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2020, 126(3): 235 - 241.

收稿日期: 2020 - 02 - 14 编辑: 王娜娜