

老年糖尿病患者血清 Irisin 和 PEDF 水平检测在早期肾损伤风险筛查中的应用价值

魏欣辉, 刘 艳 (宝鸡市人民医院老年病科, 陕西宝鸡 721000)

摘要: **目的** 研究老年糖尿病患者血清鸢尾素 (Irisin)、色素上皮衍生因子 (pigment epithelium-derived factor, PEDF) 在早期肾损伤风险筛查中的应用价值。 **方法** 收集 2018 年 3 月~2020 年 9 月 102 例糖尿病患者, 根据病情将 102 例患者分为 A 组 (28 例, 单纯糖尿病)、B 组 [24 例, 早期糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN)] 及 C 组 (50 例, 临床 DN)。比较三组血清 Irisin 和 PEDF 水平。根据肾小球滤过率 (eGFR) 是否 $<60\text{ml/min} \cdot 1.73\text{m}^2$, 记录肾损伤发生率。采用 Cox 风险回归模型分析糖尿病肾损伤的独立影响因素, 以受试者工作曲线 (receiver operating characteristic, ROC) 分析血清 Irisin, PEDF 预测肾损伤的价值。 **结果** A、B 和 C 三组患者血清 Irisin, PEDF 水平比较, 差异均有统计学意义 ($F=34.47, 48.64$, 均 $P<0.05$)。102 例糖尿病患者中, 30 例发生肾损伤, 发生率为 29.41%。血清 Irisin (95%CI=0.24~0.65, HR=0.40, $P<0.01$)、血清 PEDF (95%CI=1.77~2.30, HR=2.02, $P<0.01$) 是老年糖尿病早期肾损伤的独立影响因素。血清 Irisin 和 PEDF 联合检测判断老年糖尿病患者发生肾损伤风险的 AUC 为 0.77 (95%CI=0.66~0.88, $P<0.01$), 敏感度和特异度分别为 0.85 和 0.59。 **结论** 血清 Irisin, PEDF 参与老年糖尿病病理进程, 血清 Irisin 与 PEDF 联合检测作为早期筛查老年糖尿病患者发生肾损伤风险的方法, 敏感度高。

关键词: 血清鸢尾素; 血清色素上皮衍生因子; 老年糖尿病; 肾损伤

中图分类号: R587.1; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2021) 02-085-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.02.020

Application Value of Serum Irisin and PEDF in Screening Early Renal Injury Risk in Elderly Patients with Diabetes Mellitus

WEI Xin-hui, LIU Yan (Department of Geriatrics, Baoji People's Hospital, Shaanxi Baoji 721000, China)

Abstract: **Objective** To study the application value of serum Irisin and pigment epithelium-derived factor (PEDF) in screening early renal injury risk in elderly patients with diabetes mellitus. **Methods** There were 102 patients with diabetes mellitus from March 2018 to September 2020 were collected, 102 patients were divided into group A (28 cases, simple diabetes), group B [24 cases, early diabetic nephropathy (DN)] and group C (50 cases, clinical DN), which accorded to the condition, the serum Irisin and PEDF levels were compared of the three groups. The incidence of renal injury was recorded, which accorded to whether the estimated glomerular filtration rate (eGFR) was $<60\text{ml/min} \cdot 1.73\text{m}^2$. The Cox risk regression model was used to analyze the independent influencing factors of diabetic kidney injury. The receiver operating characteristic (ROC) were used to analyze the value of serum Irisin and PEDF in predicting renal injury. **Results** There were significant differences in serum Irisin and PEDF levels between group A, group B and group C ($F=34.47, 48.64$, all $P<0.05$). There were 30 cases of renal injury in 102 cases of diabetic patients, the incidence rate was 29.41%. The serum Irisin (95%CI=0.24~0.65, HR=0.40, $P<0.01$) and PEDF (95%CI=1.77~2.30, HR=2.02, $P<0.01$) were independent risk factors of early renal injury in elderly diabetic patients. The AUC of combined detection of serum Irisin and PEDF to determine the risk of renal injury in elderly diabetic patients was 0.77 (95%CI=0.66~0.88, $P<0.01$), the sensitivity and specificity were 0.85 and 0.59 respectively. **Conclusion** The serum Irisin and PEDF are involved in the pathological process of senile diabetes mellitus, the combined detection of serum Irisin and PEDF have high sensitivity as an early screening method for renal injury risk in elderly diabetic patients.

Keywords: serum irisin; serum PEDF; senile diabetes mellitus; renal injury

随着糖尿病病理进展, 疾病可累及肾脏, 造成肾损伤, 并最终导致终末期肾病等严重后果^[1]。但肾损伤早期缺乏特异性临床表现, 误诊和漏诊率较高, 在确诊时多已处于临床糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 阶段, 失去最佳治疗时机^[2-3]。鸢

尾素 (Irisin) 为新型肌因子, 参与糖脂代谢过程, 色素上皮衍生因子 (pigment epithelium-derived factor, PEDF) 为神经营养因子, 既往多关注其在视网膜细胞中的作用^[4-5]。但随着研究深入, 发现 PEDF 与糖尿病相关^[6]。因而, 推测血清 Irisin,

作者简介: 魏欣辉 (1983-), 男, 本科, 主治医师, 研究方向: 内分泌, E-mail: baijweixinhui@163.com。

通讯作者: 刘艳 (1985-), 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 内分泌, E-mail: 82896042@qq.com。

PEDF可能有助于老年糖尿病诊治。但有关二者的临床应用缺乏专项报道。本研究纳入102例糖尿病患者,探讨血清 Irisin, PEDF在老年糖尿病患者肾损伤早期筛查中的应用价值。报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集2018年3月~2020年9月102例糖尿病患者,根据病情将102例患者分为A组[28例,单纯糖尿病,尿微量清蛋白/肌酐(urinary albumin-to-creatinine ratio, ACR) < 30 μ l/mg]、B组(24例,早期DN, 30 μ l/mg \leq ACR \leq 300 μ l/mg)及C组(50例,临床DN, ACR > 300 μ l/mg)。本研究经由我院伦理委员会审批,患者自愿加入且均签署知情书。102例糖尿病患者中,30例发生肾损伤,发生率为29.41%。肾损伤组和无肾损伤组老年糖尿病患者基本资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

纳入标准:糖尿病诊断参照中华医学会指南标准^[7];临床病例资料完整;年龄 ≥ 65 岁;排除标准:1型糖尿病患者;并发原发性肾小球肾炎、肾病综合征者;甲状腺功能异常、肾上腺功能异常者;并发有严重心肺基础疾病者。

表1 两组基本资料比较

指标	肾损伤组 (n=30)	无肾损伤组 (n=72)	χ^2	P
性别				
男	18 (60.00)	54 (75.00)	2.30*	0.13
女	12 (40.00)	18 (25.00)		
年龄(岁)	70.71 \pm 5.32	69.64 \pm 4.69	1.01	0.32
体重指数(kg/m ²)	20.68 \pm 1.47	21.03 \pm 1.52	1.07	0.29
基础疾病				
高血压	17 (56.67)	44 (61.11)	0.17	0.68
脂肪肝	10 (33.33)	29 (40.28)	0.43	0.51

1.2 仪器与试剂 采用西门子 ADVIA2400型全自动血液生化分析仪,血清 Irisin, PEDF试剂盒均由上海博研生物工程研究中心提供。

表2 三组血清 Irisin, PEDF 结果比较

项目	A组(n=28)	B组(n=24)	C组(n=50)	F	P
血清 Irisin (ng/ml)	360.21 \pm 41.18	312.76 \pm 45.29 [*]	262.08 \pm 57.42 ^{**}	34.47	<0.01
血清 PEDF (mg/L)	3.63 \pm 0.84	4.27 \pm 0.93 [*]	5.94 \pm 1.21 ^{**}	48.64	<0.01

注:与A组比较,* $P < 0.05$;与B组比较,** $P < 0.05$ 。

2.2 两组实验室指标比较 见表3。肾损伤组患者血清 Irisin 显著低于无肾损伤组,血清 PEDF 显著高于无肾损伤组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。老年糖尿病肾损伤组 mALB, Cys-C, β 2-MG 及 VEGF 水平显著高于无肾损伤组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

1.3 方法 采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测患者血清 Irisin, PEDF。具体步骤:取清晨空腹肘静脉血5ml,冷冻保存备用。参照杜姝姝等^[8]的研究方法,稀释样品浓度10, 20, 40, 80及120 μ l/L,每个加样孔50 μ l,另设置空白对照组。依次进行温浴、隔夜洗涤、加酶、温浴洗涤及显色处理。采用 Texan Fame ELISA 系统测定血清 Irisin, PEDF 水平,450nm 波长,记录吸光度(A)值。

根据慢性肾脏病流行病学合作组(chronic kidney disease epidemiology collaboration, CKD-EPI)公式计算患者肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)^[9]。以 eGFR < 60ml/min \cdot 1.73 m²为存在肾损伤,记录肾损伤发生率,记为肾损伤组,未发生者记为无肾损伤组。收集两组患者血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血清胱抑素(Cystatin C, Cys-C)、 β 2微球蛋白(β 2-microglobulin, β 2-MG)及尿微量清蛋白(urinary microalbumin, mALB)。

1.4 统计学分析 选用 SPSS 20.0 软件包对数据进行统计学分析,符合正态分布时,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间行重复测量方差分析,两两比较行 LSD-t 检验,两组间比较行独立样本 t 检验,计数资料以频数(频率)表示,组间行 χ^2 检验,影响因素采用 Cox 风险回归模型分析,预测价值采用受试者工作曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析,以曲线下面积(area under curve, AUC) > 0.75 为准确性高, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清 Irisin, PEDF 比较 见表2。A, B, C 三组患者血清 Irisin 和 PEDF 水平比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。各组间两两比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

2.3 老年糖尿病患者并发肾损伤的影响因素分析 见表4。将可能影响老年糖尿病患者发生肾损伤的相关因素纳入 Cox 风险模型,分析结果显示血清 Irisin 和 PEDF 是老年糖尿病患者发生肾损伤的独立影响因素($P < 0.05$)。

表3 两组实验室指标比较

项目	肾损伤组 (n=30)	无肾损伤组 (n=72)	t	P
血清 Irisin (ng/ml)	287.43 ± 57.79	339.02 ± 72.15	3.48	P<0.01
血清 PEDF (mg/L)	5.82 ± 1.16	4.37 ± 0.95	6.57	P<0.01
空腹血糖 (mmol/L)	8.75 ± 1.33	8.60 ± 1.28	0.53	0.60
HbA1c (%)	5.03 ± 1.17	5.32 ± 1.24	1.09	0.28
mALB (mg/L)	12.61 ± 3.16	7.32 ± 2.57	8.84	P<0.01
Cys-C (mg/L)	1.50 ± 0.37	1.31 ± 0.43	2.11	0.04
β_2 -MG (mg/L)	8.07 ± 1.48	5.94 ± 0.98	8.54	P<0.01
VEGF (pg/ml)	149.14 ± 31.26	108.45 ± 20.39	7.78	P<0.01

表4 老年糖尿病患者并发肾损伤的高危因素分析

指标	Cox 单因素分析			Cox 多因素分析		
	β	HR (95% CI)	P	β	HR (95% CI)	P
血清 Irisin	-0.75	0.47 (0.33~0.66)	0.00	-0.93	0.40 (0.24~0.65)	<0.01
血清 PEDF	0.83	2.29 (1.32~3.98)	<0.01	0.70	2.02 (1.77~2.30)	<0.01
mALB	1.15	3.17 (2.46~4.10)	<0.01	0.73	2.08 (0.95~4.56)	0.07
Cys-C	0.30	1.35 (0.70~2.61)	0.38			
β_2 -MG	0.53	1.70 (1.17~2.48)	<0.01	0.25	1.29 (0.67~2.47)	0.44
VEGF	0.58	1.78 (0.801~3.97)	0.16			

2.4 血清 Irisin, PEDF 判断老年糖尿病患者肾损伤风险价值分析 见表5。以血清 Irisin 和 PEDF 水平为检验变量,以是否发生肾损伤为状态变量,绘制 ROC,见图1。分析结果显示血清 Irisin 和血清 PEDF 联合判断老年糖尿病患者肾损伤风险的 AUC 为 0.77 (95%CI=0.66~0.88, $P<0.01$), 敏感度为 0.85, 特异度为 0.59。

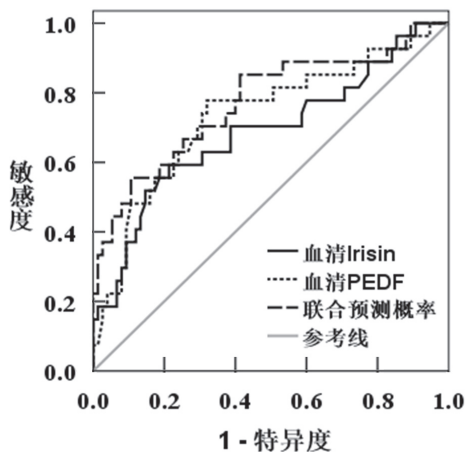


图1 血清 Irisin 和 PEDF 判断老年糖尿病患者发生肾损伤的 ROC 分析

表5 血清 Irisin, PEDF 判断肾损伤的 ROC 预测价值

指标	AUC	SE	P	95%CI	敏感度	特异度
血清 Irisin	0.69	0.07	<0.01	0.56~0.81	0.59	0.78
血清 PEDF	0.73	0.06	<0.01	0.61~0.85	0.78	0.68
联合预测概率	0.77	0.06	<0.01	0.66~0.88	0.85	0.59

3 讨论

早期发现糖尿病肾损伤并给予积极治疗可延缓甚至逆转肾功能障碍,这对改善糖尿病患者预后具有重要意义。Irisin 是由 SPIEGLMAN 等发现的新型肌肉因子,人与小鼠 Irisin 氨基酸序列一致^[10]。研究显示 Irisin 可促进小鼠白色脂肪组织棕色化和解偶联蛋白 1 合成,进而提高小鼠胰岛素敏感性^[11]。同时,外源性注射 Irisin 可明显改善小鼠餐后 2h 血糖,纠正胰岛素抵抗^[12]。Irisin 主要受运动调控,对于老年糖尿病患者,尤其是 DN 和终末期肾病患者,肌肉力量降低,部分患者存在进行性肌肉减少症^[13],这直接造成 Irisin 分泌减少。因而,当血清 Irisin 出现显著性变化时,多提示糖尿病累及肾脏,病情进展。本研究也显示 A, B, C 不同病情糖尿病患者血清 Irisin 水平差异显著,提示 Irisin 参与糖尿病肾损伤的病理进程。另外,氧化应激是糖尿病病理进展的重要环节,在长期高血糖环境刺激下,使活性氧类成分显著增加,破坏肾小球基底膜过滤屏障,进而促进血管紧张素 II 的形成,加快肾小球微血管病变^[14]。而 Irisin 能抑制核因子 NF- κ B 诱导型一氧化氮合酶信号通路,以减轻氧化应激。Li 等^[15]还认为 Irisin 可通过促进腺苷酸活化蛋白激酶磷酸化,增加丝氨酸/苏氨酸酶表达,以减轻氧化应激,延缓糖尿病进程,降低肾损伤风险。因而,对于老年糖尿病患者,监测血清 Irisin 有助于早期筛查肾损伤机率。

PEDF 具有抗氧化应激、抗新生血管生成及抗

炎作用,正常生理情况下 PEDF 在肾组织中高表达,对保护肾正常结构和维持肾功能具有重要作用。而 PEDF 与 VEGF 表达失衡则是肾损伤和肾纤维化的重要病理机制^[16]。肖艳新等^[17]认为 PEDF 可通过调控 VEGF,抑制肾小球微小血管的异常增生,达到缓解肾损伤作用。另外,张丽等^[18]还认为 PEDF 对烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸活性具有调节作用,抑制线粒体活性氧类的合成,进而达到抗氧化应激作用。本研究显示 A, B, C 三组患者血清 PEDF 表达水平逐渐增加,提示血清 PEDF 与糖尿病肾损伤的病理进程具有显著相关性。这可能是因随着糖尿病的发生发展,机体处于血脂代谢紊乱和长期的氧化应激状态,肝脏大量分泌 PEDF 并进入血液循环,这是对氧化应激和脂质代谢紊乱的适应性保护反应。CHLOE 等^[19]还认为血清 PEDF 水平升高是肾血管内皮细胞损伤的代偿性反应现象,这对肾损伤等高风险患者可能具有预警作用。研究结果也显示血清 PEDF 有助于判断肾损伤风险,可为临床早期干预提供依据。本研究采用 Cox 分析因素分析,结果进一步证实血清 Irisin 与 PEDF 在筛查老年糖尿病患者肾损伤风险中的作用,而联合检测的 AUC 达 0.77,敏感度达 0.85,提示二者联合检测有助于进一步提高早期筛查的准确性,这对于临床早期干预具有指导价值。

综上,血清 Irisin, PEDF 与糖尿病病理进程相关,血清 Irisin, PEDF 有助于早期判断肾损伤风险。

参考文献:

- [1] 赵耕. 2 型糖尿病患者血清网膜素-1 水平与肾损伤程度关系的研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(1): 115-117.
ZHAO Geng. Study on the relationship between serum omentin-1 level and degree of kidney injury in patient with type 2 diabetic nephropathy [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(1): 115-117.
- [2] AL-RUBEAN K, SIDDIQUI K, AL-GHONAIM M A, et al. Assessment of the diagnostic value of different biomarkers in relation to various stages of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. [J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 2684.
- [3] MAFI A, AGHADAVOD E, MIRHOSSEINI N, et al. The effects of expression of different microRNAs on insulin secretion and diabetic nephropathy progression [J]. Journal of Cellular Physiology, 2018, 234(1): 42-50.
- [4] 张宁, 张银辉, 吴正林, 等. 尿蛋白电泳评估肾损伤临床价值的探讨 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(5): 64-69.
ZHANG Ning, ZHANG Yin-hui, WU Zhenglin, et al. Study on clinical value of urinary protein electrophoresis of assessing renal injury [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(5): 64-69.
- [5] CAO Jing, MURAT C, AN Weijun, et al. Human umbilical tissue-derived cells rescue retinal pigment epithelium dysfunction in retinal degeneration [J]. Stem Cells (Dayton, Ohio), 2016, 34(2): 367-379.
- [6] WOLF G. New insights into the pathophysiology of diabetic nephropathy: from haemodynamics to molecular pathology [J]. European Journal of Clinical Investigation, 2004, 34(12): 785-796.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(10): 893-942.
Chinese Diabetes Society. Chinese guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus (2013 Edition) [J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2014, 30(10): 893-942.
- [8] 杜姝姗, 周婷婷, 郭常辉. 二肽基肽酶-4 抑制剂利格列汀治疗对 2 型糖尿病患者血清色素上皮细胞衍生因子水平的影响 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(8): 696-699.
DU Shushan, ZHOU Tingting, GUO Changhui. Effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors linagliptin on the expression of serum pigment epithelium-derived factor in type 2 diabetes patients [J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2015, 31(8): 696-699.
- [9] DELANAYE P, CAVALIER E, KRZESINSKI J M. Estimated glomerular filtration rate [J]. Annals of Internal Medicine, 2007, 146(1): 74-75.
- [10] JEDRYCHOWSKI M P, WRANN C D, PAULO J A, et al. Detection and quantitation of circulating human Irisin by tandem mass spectrometry [J]. Cell Metabolism, 2015, 22(4): 734-740.
- [11] TIANO J P, SPRINGER D A, RANE S G. SMAD3 negatively regulates serum irisin and skeletal muscle FNDC5 and peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1- α (PGC-1 α) during exercise [J]. The Journal of Biological Chemistry, 2015, 290(18): 11431.
- [12] LIU Tongyan, SHI Changxiang, GAO Run, et al. Irisin inhibits hepatic gluconeogenesis and increases glycogen synthesis via the PI3K/Akt pathway in type 2 diabetic mice and hepatocytes [J]. Clinical Science (London, England : 1979), 2015, 129(10): 839-850.
- [13] HU Wenchao, WANG Rui, LI Jun, et al. Association of irisin concentrations with the presence of diabetic nephropathy and retinopathy [J]. Annals of Clinical Biochemistry, 2016, 53(Pt 1): 67-74.
- [14] 苏洋, 梅秋雁. 血浆 NGAL, Cys C 和尿 NAG/Crea 联合检测对早期糖尿病肾病诊断价值的研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(1): 99-101, 105.
SU Yang, MEI Qiuyan. Study on combined determination plasma NGAL, Cys C and urinary NAG/Crea for the diagnosis of early diabetic nephropathy [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(1): 99-101, 105.
- [15] LI Dongjie, HUANG Fang, LU Wenjie, et al. Metformin promotes irisin release from murine skeletal muscle independently of AMP-activated protein kinase activation [J]. Acta Physiologica (Oxford, England), 2015, 213(3): 711-721.