

内分泌腺疾病及代谢病临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002099

Irisin 水平变化在 T2DM 患者二甲双胍治疗中与动脉粥样硬化指标的关系研究

张佳新¹, 刘师伟², 李欣³

(1. 山西医科大学研究生学院, 太原 030001; 2. 山西白求恩医院内分泌科, 太原 030032;

3. 太原市中心医院内分泌科, 太原 030009)

【摘要】目的:探索二甲双胍干预对初诊 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者血清 Irisin 水平的影响及其延缓动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的作用。**方法:**将 120 例初诊 T2DM 患者随机分为 2 组, 每组 60 例, 2 组均予二甲双胍治疗 6 个月, 低剂量组二甲双胍(250 mg, tid), 高剂量组二甲双胍(500 mg, tid), 超声检测治疗前后患者颈动脉内中膜厚度(carotid intima-media thickness, CIMT), 检测治疗前后血清基质金属蛋白酶 9(matrix metallo protein 9, MMP9)水平, 并比较 2 组治疗前后血清 Irisin、空腹血糖(fast blood glucose, FBG)、三酰甘油(triacylglycerol, TAG)及体质指数(body mass index, BMI)等其他生化指标水平。**结果:**治疗前, 2 组患者基线资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前相比, 低剂量组治疗后血清 Irisin 水平明显升高(215.17 ± 89.96 vs. 356.66 ± 102.32 , $P<0.05$), 高剂量组治疗后 CIMT 明显改善(1.43 ± 0.89 vs. 1.10 ± 1.21 , $P<0.05$), 血清 Irisin 水平明显升高(238.17 ± 67.96 vs. 389.43 ± 93.43 , $P<0.05$), 2 组 MMP9 及氧化应激水平均明显降低($P<0.05$)。与低剂量组相比, 高剂量组治疗前后 MMP9 及丙二醛(malondialdehyde, MDA)减少更明显, 血清 Irisin 水平升高更明显, 差异有统计学意义($P<0.05$)。相关性分析结果显示, 6 个月后高剂量组 Δ CIMT 与血清 Δ Irisin 水平呈负相关, 与 Δ BMI、 Δ FPG、 Δ TC 及氧化应激水平变化呈正相关。 Δ MMP9 与血清 Δ Irisin 水平呈负相关, 与 Δ FBG 及氧化应激水平变化呈正相关。 Δ Irisin 水平与氧化应激水平变化呈负相关。进一步分别以高剂量组 Δ CIMT 及 Δ MMP9 为因变量, 以其他相关因素为自变量进行多元线性逐步回归分析。结果显示 Δ Irisin 与氧化应激水平变化是 Δ CIMT 及 Δ MMP9 的独立影响因素。**结论:**初诊 T2DM 患者使用二甲双胍在降糖治疗同时能延缓颈动脉粥样硬化进展, 部分原因可能与升高 Irisin 水平及改善氧化应激有关。

【关键词】2 型糖尿病; 二甲双胍; Irisin; 动脉粥样硬化; 氧化应激**【中图分类号】**R587.2**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2019-01-29

Relationship between the changes in irisin level and atherosclerosis indices in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin

Zhang Jiaxin¹, Liu Shiwei², Li Xin³

(1. Department of Graduate School, Shanxi Medical University; 2. Department of Endocrinology, Shanxi Bethune Hospital; 3. Department of Endocrinology, Taiyuan Central Hospital)

【Abstract】Objective: To explore the effect of metformin intervention on serum irisin levels in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its role in delaying atherosclerosis (AS). **Methods:** One hundred and twenty patients with newly diagnosed T2DM were randomly divided into two groups, namely low-dose group and high-dose group, with 60 cases in each group. Both

作者介绍: 张佳新, Email: drzhangjiaxin@163.com,

研究方向: 胰岛素抵抗与代谢综合征。

通信作者: 刘师伟, Email: lswspring6@aliyun.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 81471025); 山西省回国留学人员科研资助项目(编号: 2015-109); 山西省科技成果转化引导专项资助项目(编号: 201604D131003); 山西省留学回国人员科技活动择优资助项目(编号: 2017); 白求恩·默克糖尿病研究基金资助项目(编号: G2017044); 山西省自然科学基金资助项目(编号: 201701D121150)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190430.0911.004.html>
(2019-05-05)

the low-dose group (250 mg, tid) and the high-dose group (500 mg, tid) were treated with metformin for 6 months. Carotid intima-media thickness (CIMT) was measured by ultrasound. The levels of matrix metallo protein 9 (MMP9) and other biochemical indexes such as fast food glucose (FBG), triacylglycerol (TAG) and body mass index (BMI) were compared before and after treatment. **Results:** Before treatment, there was no significant difference in baseline data between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the low-dose group had a significantly increased level of serum irisin (215.17 ± 89.96 vs. 356.66 ± 102.32 , $P<0.05$),

while the high-dose group showed a significant improvement in CIMT (1.43 ± 0.89 vs. 1.10 ± 1.21 , $P < 0.05$) in addition to a significant increase in serum Irisin level (238.17 ± 67.96 vs. 389.43 ± 93.43 , $P < 0.05$). Meanwhile, there were significant reductions in the levels of MMP-9 and oxidative stress in both groups ($P < 0.05$). Compared with the low-dose group, the high-dose group had significantly greater reductions in MMP9 and malondialdehyde and a significantly greater increase in serum Irisin ($P < 0.05$). Correlation analysis showed that after 6 months, Δ CIMT in the high dose group was negatively correlated with serum Δ Irisin, and positively correlated with Δ BMI, Δ FBG, Δ TG and change of oxidative stress level. Δ MMP9 was negatively correlated with serum Δ Irisin and positively correlated with Δ FPG and change in oxidative stress level. Δ Irisin was negatively correlated with the change in oxidative stress level. Furthermore, multivariate linear stepwise regression analysis was performed with Δ CIMT and Δ MMP9 in the high-dose group as dependent variables, and other related factors as independent variables. The results showed that Δ Irisin and change in oxidative stress level were independent influencing factors for Δ CIMT and Δ MMP9. **Conclusion:** Metformin can delay the progression of carotid atherosclerosis in patients newly diagnosed with T2DM, partly due to the elevated irisin level and improved oxidative stress.

[Key words] type 2 diabetes mellitus; metformin; irisin; atherosclerosis; oxidative stress

糖尿病及其并发症给国家及社会带来沉重负担。作为治疗 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的一线药物,二甲双胍不仅可以改善患者糖代谢状态,也可改善患者心血管功能^[1]。目前关于二甲双胍改善心血管功能的研究不断涌现,但是相关机制不明^[2-3]。Irisin 是 2012 年新发现的肌肉因子^[4]。有研究表明,血清 Irisin 及氧化应激水平与 T2DM 颈动脉粥样硬化明显相关,且 Irisin 可改善 T2DM 氧化应激水平^[5-6]。颈动脉内中膜厚度(carotid intima-media thickness, CIMT)测量已被广泛用于检测早期动脉粥样硬化。基质金属蛋白酶 9(matrix metalloprotein 9, MMP9)能够破坏纤维帽结构的完整性并造成斑块稳定性降低,是评价斑块性质的重要指标。本研究旨在探索二甲双胍干预对 T2DM 患者血清 Irisin 水平的影响及其延缓动脉粥样硬化进展的评估。

1 对象与方法

1.1 对象

选择 2016 年 9 月至 2018 年 9 月山西白求恩医院收治的 120 名初诊 T2DM 患者作为研究对象。纳入标准:年龄 > 18 岁;按照 WHO(1999)糖尿病的诊断标准。①具有典型症状,空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 或餐后血糖 ≥ 11.1 mmol/L;②没有典型症状,仅空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 或餐后血糖 ≥ 11.1 mmol/L,重复一次,仍达以上值者,可以诊断为糖尿病。③没有典型症状,仅空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 或餐后血糖 ≥ 11.1 mmol/L,糖耐量试验 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L 者可以确诊糖尿病。④无严重的急慢性并发症,既往未接受口服降糖药或胰岛素治疗。排除标准:既往诊断为 T2DM 且接受降糖治疗者;1 型糖尿病及其他类型糖尿病;心脑血管疾病、恶性肿瘤、严重全身感染、

自身免疫性疾病、慢性肝肾疾病、精神疾病;甲状腺功能异常等急性疾病史;怀孕或哺乳期妇女;1 个月内有外科手术史的 T2DM 患者。另外, Irisin 受多种因素的影响,尤其需要排除药物的干扰^[7-9]。因此,近半年服用辛伐他汀、 Ω -3 脂肪酸的患者及二氢杨梅素提取物为主要成分的保健品服用者需排除在外。

1.2 方法

按随机数字表法将 120 例研究对象分为 2 组,每组 60 例,2 组均予盐酸二甲双胍(商品名:格华止)治疗 6 个月,低剂量组二甲双胍(250 mg, tid),高剂量组二甲双胍(500 mg, tid)。低剂量组男 32 例,女 28 例,年龄 42~78 岁,平均年龄 (55.89 ± 11.57) 岁;高剂量组男 31 例,女 29 例;年龄 41~79 岁,平均年龄 (57.89 ± 9.77) 岁。治疗前后均进行超声 CIMT 检测及血清 Irisin 水平、还原型谷胱甘肽 (glutathione, GSH)、丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 和 MMP9 及其他生化指标检测。该研究得到山西医科大学附属大医院的机构审查委员会 (Institution Review Board, IRB) 的批准。试验前告知研究对象试验的性质、目的及可能产生的不良反应,并填写知情同意书。

1.2.1 简易体脂参数测量 专人测量身高、体质量、腰围(waist, W)、臀围(hip, H),并计算体质指数(body mass index, BMI)和腰臀比(waist-to-hip ratio, WHR)。安静坐位测量收缩压(systolic blood pressure, SBP)和舒张压(diastolic blood pressure, DBP)3 次,取平均值。

1.2.2 标本采集 隔夜空腹采集静脉血,留取 10 mL 血样注入抗凝试管中,待测糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c),其余血样注入非抗凝试管中,室温静置 30 min 后,3 000 r/min ($r = 8.8$ cm)离心 15 min,分离血清,留取 2 mL 血清冻存于 -70 °C 冰箱中,待测 Irisin、MDA、GSH 和 MMP9 浓度,其余血清用于测定空腹血糖(fast blood glucose, FBG)、空腹血清胰岛素(fasting insulin, FINS)、三酰甘油(triacylglycerol, TAG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇

醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。

1.2.3 生化代谢指标检测 葡萄糖氧化酶法测血糖;酶法测 TC、TAG、HDL-C 和 LDL-C;放射免疫分析方法测空腹血清胰岛素;高效液相色谱法测定 HbA1c 水平;酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 法检测 Irisin、GSH、MDA 及 MMP9 水平。稳态模型胰岛素抵抗指数 (insulin resistance of homeostasis model assessment, HOMA-IR) = (FINS × FBG) / 22.5。

1.2.4 CIMA 检测 采用 PHILIP-iE33 彩色多普勒超声诊断仪进行检测,探头频率为 11 MHz。受检者取仰卧位,头偏向对侧,充分暴露颈部,下颌微仰,充分暴露检查侧的颈动脉,先左侧后右侧。探头置于颈部,纵横切面扫描颈总动脉、颈内动脉、颈外动脉,观察中内膜厚度。CIMA 测定:在颈总动脉近分叉处远端 10 mm 处,远离皮肤侧的管腔内膜界面与中层外膜界之间的距离为 CIMA。左右颈总动脉各测 3 次,取平均值。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验。2 组间率的比较采用卡方检验。两两比较若方差齐采用 SNK-*q* 检验,若方差不齐采用 Dunnett's *T3* 法。连续性变量应用 Pearson 相关分析,等级变量应用 Spearman 相关分析。多因素分析采用多元逐步线性回归分析。

2 结果

2.1 治疗前 2 组基线资料比较

治疗前 2 组患者基线资料比较,BMI、WHR、FBG、HbA1c、HOMA-IR、SBP、DBP、TC、TAG、LDL-C、HDL-C、CIMA、血清

Irisin、MMP9、MDA 及 GSH 水平差异无统计学意义,具有可比性 ($P > 0.05$),见表 1。

表 1 2 组基线资料比较

参数	低剂量组 (<i>n</i> =60)	高剂量组 (<i>n</i> =60)	<i>P</i> 值	<i>t</i> 值
年龄(岁)	55.89 ± 11.57	57.89 ± 9.77	0.065	0.183
性别(男/女)	32/28	31/29	0.357	0.965
BMI(kg/m ²)	25.61 ± 3.67	25.01 ± 4.21	0.425	0.832
W(cm)	85.0 ± 15.2	85.1 ± 17.2	0.758	-0.033
WHR	0.8 ± 0.4	0.7 ± 0.6	0.317	1.074
FBG(mmol/L)	8.3 ± 1.9	8.2 ± 1.7	0.598	0.304
HOMA-IR	4.2 ± 1.4	4.0 ± 1.7	0.454	0.703
HbA1c(%)	8.2 ± 1.3	8.6 ± 1.5	0.176	-1.561
SBP(mmHg)	138 ± 36	136 ± 44	0.552	0.273
DBP(mmHg)	86 ± 10	88 ± 12	0.359	-0.992
TC(mmol/L)	5.4 ± 1.9	5.8 ± 1.7	0.235	-1.215
TAG(mmol/L)	3.2 ± 1.5	3.3 ± 1.8	0.557	-0.331
HDL-C(mmol/L)	1.3 ± 0.6	1.2 ± 0.7	0.458	0.840
LDL-C(mmol/L)	3.1 ± 0.5	2.9 ± 0.5	0.059	2.191
CIMA(mm)	1.39 ± 0.81	1.43 ± 0.89	0.751	-0.257
MMP9(ng/mL)	429.11 ± 176.65	438.23 ± 208.34	0.762	-0.259
MDA(μmol/L)	62.34 ± 8.23	60.23 ± 7.45	0.198	1.472
GSH(ng/mL)	3.87 ± 1.23	3.56 ± 1.45	0.365	1.263
Irisin(μg/L)	215.17 ± 89.96	238.17 ± 77.96	0.151	-1.497

2.2 2 组治疗前后一般资料及糖脂代谢指标比较

与治疗前相比,低剂量组 FPG、HbA1c、HOMA-IR 降低,高剂量组 BMI、W、FBG、HbA1c、HOMA-IR 均降低,且差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

表 2 2 组治疗前后临床和生化相关指标比较

参数	低剂量组 (<i>n</i> =60)			高剂量组 (<i>n</i> =60)		
	基线值	6个月后	<i>P</i> 值	基线值	6个月后	<i>P</i> 值
年龄(岁)	55.89 ± 11.57			57.89 ± 9.77		
性别(男/女)	32/28			31/29		
BMI(kg/m ²)	25.61 ± 3.67	25.31 ± 3.34	0.532	25.01 ± 4.21	23.95 ± 5.25 ^a	0.037
W(cm)	85.00 ± 15.20	83.9 ± 16.3	0.522	85.1 ± 17.2	83.4 ± 11.1 ^a	0.048
WHR	0.80 ± 0.40	0.6 ± 0.8	0.137	0.8 ± 0.3	0.6 ± 1.2	0.801
SBP(mmHg)	138 ± 36	136 ± 42	0.632	136 ± 44	134 ± 34	0.532
DBP(mmHg)	86 ± 10	84 ± 14	0.231	88 ± 16	86 ± 12	0.393
FBG(mmol/L)	8.30 ± 1.90	7.3 ± 3.6 ^a	0.001	8.2 ± 1.7	6.7 ± 4.1 ^a	0.000
HOMA-IR	4.20 ± 1.40	3.5 ± 3.2 ^a	0.049	4.0 ± 1.8	3.0 ± 4.1 ^a	0.013
HbA1c(%)	8.20 ± 1.30	7.3 ± 2.4 ^a	0.000	8.4 ± 1.7	7.0 ± 2.2 ^a	0.000
TC(mmol/L)	5.40 ± 1.90	5.3 ± 2.1	0.732	5.8 ± 1.2	5.7 ± 2.7	0.932
TAG(mmol/L)	3.20 ± 1.50	3.1 ± 1.3	0.632	3.3 ± 1.8	3.2 ± 1.8	0.902
HDL-C(mmol/L)	1.30 ± 0.60	1.4 ± 0.7	0.243	1.2 ± 0.1	1.2 ± 1.1	0.312
LDL-C(mmol/L)	3.10 ± 0.50	2.6 ± 0.6	0.000	2.9 ± 0.5	2.7 ± 1.0	0.065
CIMA(mm)	1.39 ± 0.81	1.22 ± 0.98	0.135	1.43 ± 0.89	1.10 ± 1.21 ^a	0.002
MMP9(ng/ml)	429.11 ± 176.65	376.22 ± 203.12 ^a	0.004	438.23 ± 208.34	365.23 ± 184.10 ^a	0.000
MDA(μmol/L)	62.34 ± 8.23	54.23 ± 5.45 ^a	0.000	60.23 ± 6.45	50.23 ± 9.23 ^a	0.000
GSH(ng/mL)	3.87 ± 1.23	4.21 ± 1.22 ^a	0.005	3.56 ± 1.45	4.12 ± 1.65 ^a	0.006
Irisin(μg/L)	215.17 ± 89.96	356.66 ± 102.3 ^a	0.000	238.17 ± 67.96	389.43 ± 93.43 ^a	0.000

注:a,与治疗前相比, $P < 0.05$

2.3 2 组治疗前后 Δ CIMT、 Δ MMP9、 Δ Irisin 及氧化应激指标变化比较

与治疗前相比,低剂量组治疗后血清 Irisin 水平明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。与治疗前相比,高剂量组治疗后 CIMT 明显改善,血清 Irisin 水平明显升高,2 组 MMP9、氧化应激水平均明显降低($P<0.05$),见表 3。与低剂量组相比,高剂量组治疗前后 MMP9 及 MDA 水平降低更明显,血清 Irisin 水平升高更明显,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 2 组治疗前后 Δ CIMT、 Δ MMP9、 Δ Irisin 及氧化应激指标变化

参数	低剂量组	高剂量组	P 值	t 值
Δ CIMT(mm)	-0.16 ± 0.58	-0.37 ± 0.64	0.067	1.883
Δ MMP9(ng/mL)	-43.23 ± 90.23	-79.23 ± 83.24	0.045	2.272
Δ MDA(μ mol/L)	-7.63 ± 4.65	-10.43 ± 5.35	0.004	3.060
Δ GSH(ng/mL)	0.24 ± 1.09	0.46 ± 1.13	0.321	-1.085
Δ Irisin(μ g/L)	135.34 ± 75.23	159.24 ± 85.43	0.044	-2.307

注: Δ 值为治疗 6 个月的值减去基线值

2.4 相关性分析

治疗 6 个月后,高剂量组患者 Δ CIMT 与 Δ BMI、 Δ FBG、 Δ TAG、 Δ MDA 呈正相关(r 分别为 0.281、0.296、0.302、0.339, $P<0.05$),与 Δ GSH 及 Δ Irisin 呈负相关(r 为 -0.338、-0.432, $P<0.05$); Δ MMP9 与 Δ FBG、 Δ MDA 呈正相关(r 分别为 0.386、0.204, $P<0.05$),与 Δ GSH 及 Δ Irisin 呈负相关(r 分别为 -0.197、-0.332, $P<0.05$); Δ Irisin 与 Δ MDA 呈负相关(r 为 -0.251, $P<0.05$),与 Δ GSH 呈正相关(r 为 0.279, $P<0.05$),且 Δ Irisin 与 Δ FBG、 Δ HOMA-IR、 Δ HbA1c、 Δ TAG 呈负相关($P<0.05$),见表 4。

表 4 各指标性间相关性分析

参数	Δ CIMT $r(P)$ 值	Δ MMP9 $r(P)$ 值	Δ Irisin $r(P)$ 值
Δ BMI	0.281(0.038 ^a)	0.174(0.125)	-0.154(0.241)
Δ W	0.143(0.285)	0.026(0.682)	-0.112(0.357)
Δ WHR	0.123(0.326)	0.054(0.527)	-0.105(0.426)
Δ SBP	0.153(0.245)	0.162(0.237)	-0.108(0.413)
Δ DBP	0.167(0.213)	0.121(0.339)	-0.116(0.339)
Δ FBG	0.296(0.025 ^a)	0.386(0.003 ^b)	-0.258(0.049 ^a)
Δ HOMA-IR	0.164(0.225)	0.124(0.314)	-0.262(0.048 ^a)
Δ HbA1c	0.142(0.291)	0.013(0.827)	-0.274(0.040 ^a)
Δ TC	0.111(0.362)	0.165(0.219)	-0.132(0.302)
Δ TAG	0.302(0.013 ^a)	0.147(0.251)	-0.285(0.032 ^a)
Δ HDL-C	0.154(0.241)	0.176(0.118)	0.032(0.629)
Δ LDL-C	0.102(0.462)	0.154(0.241)	-0.012(0.879)
Δ MDA	0.339(0.011 ^b)	0.284(0.035 ^a)	-0.251(0.043 ^b)
Δ GSH	-0.338(0.005 ^b)	-0.297(0.025 ^a)	0.279(0.038 ^b)
Δ Irisin	-0.432(0.000 ^b)	-0.332(0.016 ^b)	

注: a, $P<0.05$; b, $P<0.01$

2.5 多元线性逐步回归分析

进一步以高剂量组 Δ CIMT 及 Δ MMP9 为因变量,以相关因素为自变量行多元线性逐步回归分析。结果显示 Δ Irisin 是 Δ CIMT 及 Δ MMP9 的独立影响因素。 Δ FBG($\beta=0.127$, $P=0.000$)、 Δ MDA($\beta=0.032$, $P=0.012$)是 Δ CIMT 的独立影响因素(表 5)。 Δ MDA($\beta=0.143$, $P=0.036$)及 Δ GSH($\beta=-0.093$, $P=0.02$)是 Δ MMP9 的独立影响因素(表 6)。

表 5 Δ CIMT 与各相关参数的多元线性逐步回归分析

参数	β 值	SE	t 值	P 值
常量	-0.121	0.118		0.011
Δ FBG	0.127	0.153	3.463	0.000
Δ MDA	0.032	0.002	2.634	0.012
Δ Irisin	-0.027	0.132	-2.436	0.014

表 6 Δ MMP9 与各相关参数的多元线性逐步回归分析

参数	β 值	SE	t 值	P 值
常量	-54.242	23.739		0.026
Δ MDA	0.143	1.763	2.216	0.036
Δ GSH	-0.093	9.183	-2.285	0.026
Δ Irisin	-0.008	0.105	-2.721	0.013

3 讨论

糖尿病心血管并发症是糖尿病患者死亡的主要原因之一。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是 T2DM 血管病变的主要病理基础,因此,在糖尿病治疗中延缓动脉粥样硬化进展对预防糖尿病患者心血管事件非常重要。

二甲双胍是糖尿病治疗的一线用药。目前研究表明,二甲双胍除降糖外,还可改善血脂、血压等。UKPDS 研究已证实二甲双胍可降低糖尿病合并 AS 患者的死亡率^[10]。也有研究显示,二甲双胍治疗可以明显降低患有代谢综合征和 T2DM 患者的 CIMT,延缓 T2DM 患者 AS 进展^[11-12]。本研究结果中,二甲双胍在降糖治疗的同时,可以降低初诊 T2DM 患者的 CIMT。基质金属蛋白酶是参与细胞外基质降解的内肽酶,在细胞外基质动态平衡、组织重塑、修复等病理生理过程中起重要作用。MMP9 通过降解细胞外基质使动脉粥样硬化斑块易于破裂。MMP9 在糖尿病动脉粥样硬化血管病变中表达升高且基质降解活性增高^[13]。本研究结果显示,二甲双胍治疗后初诊 T2DM 患者的 MMP9 水平明显降低,对于增加纤维帽的完整性、降低斑块破裂风险、减少大血管并发症的发生具有重要意义。众所周知,二甲双

胍的浓度与疾病治疗的效果相关。本研究结果显示,高剂量组治疗后 CIMT 及 MMP9 的降低明显高于低剂量组,表明适当提高二甲双胍药物浓度可优化心血管保护效应,提高治疗有效率。本研究结果显示,空腹血糖降低是 CIMT 及 MMP9 降低的独立影响因素。因此,对于初诊 T2DM 患者,应严格按照诊治指南加强临床营养干预及规范用药策略,预防疾病进展及并发症的发生。

Irisin 是 2012 年发现的由肌肉分泌的一种具有改善糖脂代谢的因子^[4],同时也是一种脂肪细胞因子。研究表明,Irisin 可增加白色脂肪组织解耦联蛋白 1(uncoupling protein 1,UCP1)的表达,使白色脂肪组织棕色化,增加脂肪组织生热作用及能量消耗,并可通过 PI3K/Akt 和 AMPK 信号通路改善肝脏、肌肉胰岛素抵抗(insulin resistance,IR),维持血糖平衡^[4]。本研究团队前期研究结果显示,伴有代谢综合征(metabolic syndrome,MS)的 T2DM 患者血清 Irisin 水平明显下降,Vaspin 和氧化应激水平升高,Irisin、Vaspin 与 MS 的临床表型相关,并可作为其预测指标^[15]。临床研究表明,低水平的血清 Irisin 与内皮功能障碍有关。肥胖患者显著降低的血清 Irisin 水平与内皮依赖的舒张功能呈正相关^[16]。在 T2DM 患者中,有大血管病变的患者 Irisin 水平明显降低^[17]。利用高分辨率的超声评价血流介导的血管舒张也表明,新诊断 T2DM 患者降低的血清 Irisin 水平与内皮依赖的舒张功能密切相关^[18]。此外,Irisin 具有保护细胞的功能。Irisin 可通过 ERK、AMPK-PI3K-Akt-eNOS 信号通路,抑制高糖诱导的血管内皮细胞的凋亡^[19-22]。然而,Irisin 目前尚在研究之中,其广泛应用还需要大量临床试验。例如,上市的其他降糖药物可促进 Irisin 的分泌,同时在保护心血管功能方面具有一定疗效,对糖尿病心血管病变的治疗开拓了新的思路。

研究表明,二甲双胍能刺激肥胖小鼠骨骼肌及循环中的 Irisin 分泌,并且过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1(peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1,PGC-1)是该过程中的关键调节剂^[23]。二甲双胍在伴有代谢综合征的艾滋病患者中可增加血清 Irisin 水平^[24]。二甲双胍延缓 T2DM 动脉粥样硬化进展是否与其对 Irisin 水平的影响有关尚不清楚。本研究结果显示,二甲双胍干

预后可明显升高血清 Irisin 水平。相关性研究发现,二甲双胍治疗 T2DM 患者后血清 Irisin 水平变化与 CIMT 及 MMP9 变化呈负相关。结合前述基础研究不难看出,Irisin 对糖尿病血管病变具有保护作用,其机制可能是通过稳定动脉粥样硬化斑块。进一步多元线性逐步回归分析显示,二甲双胍干预后血清 Irisin 水平升高是 CIMT 及 MMP9 降低的影响因素,提示二甲双胍改善动脉粥样硬化进展与血清 Irisin 水平变化相关。

氧化应激可造成机体组织细胞及蛋白和核酸等生物大分子的损伤。MDA、GSH 水平在氧化应激过程中具有明显变化,常用来反映氧化应激水平。研究表明,氧化应激与糖尿病大血管并发症密切相关,抑制氧化应激可以改善血管内皮损伤^[19]。有研究显示,高糖/高脂能够增加人脐静脉内皮细胞氧化应激,促进细胞凋亡,Irisin 可通过减轻氧化应激而发挥内皮细胞保护作用^[26]。同时,二甲双胍可以激活 AMPK 通路,抑制氧化应激反应、减少血管内皮中单核细胞和白细胞的黏附、抑制单核细胞向巨噬细胞分化、抑制泡沫细胞形成和减少血管平滑肌细胞增殖等^[27]。本研究结果显示,与二甲双胍干预前相比,干预后 T2DM 患者氧化应激水平明显降低,且高剂量组变化更明显。二甲双胍干预 T2DM 患者后 CIMT 及 MMP9 的降低与氧化应激水平降低呈明显正相关,Irisin 水平变化与氧化应激水平变化呈负相关。因此,二甲双胍发挥心血管保护效应可能是由于氧化应激水平的降低,也可能是升高的 Irisin 对氧化应激水平的抑制作用。多元逐步线性回归分析显示,二甲双胍干预后氧化应激水平降低是 CIMT 及 MMP9 降低的独立影响因素,推测二甲双胍改善动脉粥样硬化进展与氧化应激水平降低有关。

综上所述,二甲双胍治疗后糖尿病患者血清 Irisin 水平升高,氧化应激状态改善,同时延缓动脉粥样硬化进展,该结果对防治糖尿病患者心血管事件具有参考意义。对于新诊断的糖尿病患者,加强临床营养治疗并配合规范化降糖药物可以及时控制血糖,并调节机体脂肪细胞因子分泌及氧化应激水平,从而延缓动脉粥样硬化进展及糖尿病大血管并发症的发生。由于本研究样本量小,观察时间仅 6 个月,仍需长期大样本量的前瞻性研究来验证,且二甲双胍减少 T2DM 患者 CIMT 从而延缓其动脉粥

样硬化的发生发展是否与氧化应激改善及 Irisin 水平有关,还需进一步基础研究来明确。

参 考 文 献

- [1] Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement—executive summary[J]. Endocr Pract, 2013, 19(3):536–557.
- [2] Tseng CH. Metformin and risk of hypertension in Taiwanese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(13): e008860.
- [3] Slater RE, Strom JG, Methawasin M, et al. Metformin improves diastolic function in an HFpEF-like mouse model by increasing titin compliance[J]. J Gen Physiol, 2019, 151(1):42–52.
- [4] Lee HJ, Lee JO, Kim N, et al. Irisin, a novel myokine, regulates glucose uptake in skeletal muscle cells via AMPK[J]. Mol Endocrinol, 2015, 29(6):873–881.
- [5] Hou N, Han F, Sun X. The relationship between circulating irisin levels and endothelial function in lean and obese subjects[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2015, 83(3):339–343.
- [6] 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, 87:138–147.
- [7] Gouni-Berthold I, Berthold HK, Huh JY, et al. Effects of lipid-lowering drugs on irisin in human subjects *in vivo* and in human skeletal muscle cells *ex vivo*[J]. PLoS One, 2013, 8(9):e72858.
- [8] Agh F, Mohammadzadeh-Honarvar N, Djalali M, et al. Omega-3 fatty acid could increase one of myokines in male patients with coronary artery disease; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Arch Iran Med, 2017, 20(1):28–33.
- [9] Zhou Q, Chen K, Liu P, et al. Dihydromyricetin stimulates irisin secretion partially via the PGC-1 α pathway[J]. Mol Cell Endocrinol, 2015, 412:349–357.
- [10] No authors listed. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UK-PDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group[J]. Lancet, 1998, 352(9131):854–865.
- [11] Katakami N, Yamasaki Y, Hayaishi-Okano R, et al. Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2004, 47(11):1906–1913.
- [12] Matsumoto K, Sera Y, Abe Y, et al. Metformin attenuates progression of carotid arterial wall thickness in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2004, 64(3):225–228.
- [13] Zayani Y, El Golli N, Zidi W, et al. Inflammations mediators and circulating levels of matrix metalloproteinases; biomarkers of diabetes in Tunisians metabolic syndrome patients[J]. Cytokine, 2016, 86:47–52.
- [14] Zhang Y, Li R, Meng Y, et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling[J]. Diabetes, 2014, 63(2):514–525.
- [15] 刘师伟, 王明明, 杜芳, 等. 2 型糖尿病患者血清 Irisin 和 Vaspin 水平与代谢综合征临床表型的关系[J]. 中华临床营养杂志, 2017, 25(1):34–40.
- [16] Hou N, Han F, Sun X. The relationship between circulating irisin levels and endothelial function in lean and obese subjects[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2015, 83(3):339–343.
- [17] Zhang M, Chen P, Chen S, et al. The association of new inflammatory markers with type 2 diabetes mellitus and macrovascular complications; a preliminary study[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(11):1567–1572.
- [18] Xiang L, Xiang G, Yue L, et al. Circulating irisin levels are positively associated with endothelium dependent vasodilation in newly diagnosed type 2 diabetic patients without clinical angiopathy[J]. Atherosclerosis, 2014, 235(2):328–333.
- [19] Song H, Wu F, Zhang Y, et al. Irisin promotes human umbilical vein endothelial cell proliferation through the ERK signaling pathway and partly suppresses high glucose-induced apoptosis[J]. PLoS One, 2014, 9(10):e110273.
- [20] Lu J, Xiang G, Liu M, et al. Irisin protects against endothelial injury and ameliorates atherosclerosis in apolipoprotein E-null diabetic mice[J]. Atherosclerosis, 2015, 243(2):438–448.
- [21] 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.
- [22] 李欣. Irisin 对高脂高糖作用下人脐静脉内皮细胞胰岛素抵抗相关通路的作用研究[D]. 太原:山西医科大学, 2017:20–31.
- [23] Yang Z, Chen X, Chen Y, et al. PGC-1 mediates the regulation of metformin in muscle irisin expression and function[J]. Am J Transl Res, 2015, 7(10):1850–1859.
- [24] Suman S, Wong K, Fitch KV, et al. Effects of lifestyle modification and metformin on irisin and FGF21 among HIV-infected subjects with the metabolic[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2015, 82(5):678–685.
- [25] Brandes RP, Kreuzer J. Vascular NADPH oxidases; molecular mechanisms of activation[J]. Cardiovasc Res, 2005, 65(1):16–27.
- [26] Liu S, Du F, Li X, et al. Effects and underlying mechanisms of irisin on the proliferation and apoptosis of pancreatic β cells[J]. PLoS One, 2017, 12(4):e0175498.
- [27] Wan X, Huo Y, Johns M, et al. 5' -AMP-activated protein kinase-activating transcription factor 1 cascade modulates human monocyte-derived macrophages to atheroprotective functions in response to heme or metformin[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2013, 33(11):2470–2480.

(责任编辑:唐秋姗)