

• 论 著 •

糖尿病、冠心病患者 Metrnl 水平与糖脂代谢指标和部分炎性标志物水平的关系^{*}

阚春婷, 曹长春

南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院有限公司/徐州医科大学附属宿迁市人民医院内分泌科, 江苏宿迁 223800

摘要:目的 分析 2 型糖尿病及冠心病患者血清 Metrnl 水平与糖脂代谢指标及部分炎性标志物水平的关系。方法 选取 2019 年 1—12 月于该院诊治的 2 型糖尿病及冠心病患者各 60 例分别纳入糖尿病组和冠心病组;另外,选取同期体检健康者 60 例作为对照组。对 3 组的年龄、性别等一般资料,空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)等糖脂代谢指标水平,超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素(IL)-1 β 、IL-8 等炎性标志物及 Metrnl 水平进行比较。纳入单因素分析中差异有统计学意义的指标,采用多因素 Logistic 回归模型分析疾病的影响因素;采用 Pearson 相关对 Metrnl 水平与各检测指标水平间的相关性进行分析。结果 糖尿病组和冠心病组体质指数、腰围及 TC、TG、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、hs-CRP、IL-1 β 、IL-8、FPG 明显大于或高于对照组($P < 0.05$),HDL-C、Metrnl 水平低于对照组($P < 0.05$);多因素 Logistic 分析显示:TC、LDL-C、FPG、HDL-C、Metrnl 水平是糖尿病的独立影响因素($P < 0.05$);TC、LDL-C、HDL-C、hs-CRP、IL-1 β 、IL-8 及 Metrnl 是冠心病的独立影响因素($P < 0.05$)。糖尿病患者 Metrnl 水平与 TC、LDL-C 及 FPG 呈负相关($r = -0.597$ 、 -0.642 、 -0.598 , $P < 0.05$),与 HDL-C 呈正相关($r = 0.595$, $P < 0.05$);冠心病患者 Metrnl 水平与 TC、LDL-C、hs-CRP、IL-1 β 及 IL-8 呈负相关($r = -0.661$ 、 -0.758 、 -0.741 、 -0.745 、 -0.716 , $P < 0.05$),与 HDL-C 水平呈正相关($r = 0.737$, $P < 0.05$)。结论 冠心病及 2 型糖尿病患者低血清 Metrnl 水平可能与患者体内糖脂代谢异常及部分炎性标志物水平升高有关。

关键词: 2 型糖尿病; 冠心病; Metrnl; 糖脂代谢; 炎性标志物

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.17.015

中图法分类号: R446.1

文章编号: 1673-4130(2021)17-2113-05

文献标志码: A

Relationship between Metrnl and glucose/lipid metabolism indicators and inflammatory markers in patients with diabetes mellitus or coronary heart disease^{*}

KAN Chunting, CAO Changchun

Department of Endocrinology, Suqian People's Hospital Co., Ltd. of Nanjing Gulou Hospital Group/Suqian People's Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Suqian, Jiangsu 223800, China

Abstract: **Objective** To analyze the relationship between Metrnl and glucose/lipid metabolism indicators and inflammatory cytokines in patients with diabetes mellitus or coronary heart disease(CHD). **Methods** A total of 60 patients with type 2 diabetes and 60 patients with CHD were enrolled in the study as the diabetes group and the CHD group respectively from January to December 2019 in the hospital, meanwhile 60 healthy people who had underwent healthy examination were enrolled as the control group. Age, gender and other general data, FPG, levels of glucose and lipid metabolism indicators such as total cholesterol (TC) and triacylglycerol (TG), inflammatory markers such as high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP), interleukin (IL)-1 β , IL-8, and Metrnl were compared among the three groups. The indicators with statistically significant difference in univariate analysis were included, and the risk factors of disease were analyzed by multivariate Logistic regression model; Pearson correlation was used to analyze the correlation between Metrnl and other indicators. **Results** The BMI, waist, circumference TC, TG, LDL-C, hs-CRP, IL-1 β , IL-8 and FPG in patients with diabe-

^{*} 基金项目:江苏省宿迁市指导性科技计划项目(Z2019169)。

作者简介:阚春婷,女,副主任医师,主要从事 2 型糖尿病和冠心病的相关研究。

本文引用格式:阚春婷,曹长春.糖尿病、冠心病患者 Metrnl 水平与糖脂代谢指标和部分炎性标志物水平的关系[J].国际检验医学杂志, 2021, 42(17): 2113-2117.

tes or CHD were significantly higher or bigger than those in the control group ($P < 0.05$), meanwhile HDL-C and Metrnl levels were significantly lower than the control group ($P < 0.05$); multivariate Logistic analysis showed that TC, LDL-C, FPG, HDL-C, and Metrnl levels were independent risk factors of diabetes ($P < 0.05$); TC, LDL-C, HDL-C, hs-CRP, IL-1 β , IL-8 and Metrnl were independent risk factors of CHD. In patients with type 2 diabetes, the Metrnl level was negatively correlated with TC, LDL-C and FPG ($r = -0.597, -0.642, 0.598, P < 0.05$), while positively correlated with HDL-C ($r = 0.595, P < 0.05$). In patients with CHD, the Metrnl level was negatively correlated with TC, LDL-C, hs-CRP, IL-1 β and IL-8 ($r = -0.661, -0.758, -0.741, -0.745, -0.716, P < 0.05$), and positively correlated with HDL-C ($r = 0.737, P < 0.05$).

Conclusion The low Metrnl levels in patients with CHD and type 2 diabetes may be related to abnormal glucose and lipid metabolism and increased levels of inflammatory cytokines.

Key words: type 2 diabetes; coronary heart disease; Metrnl; glucose/lipid metabolism; inflammatory markers

脂肪组织不仅仅是一个脂肪库,它还是最大的内分泌及旁分泌器官,可释放酶、激素及参与机体病理生理过程的各种细胞因子。其中的一些酶、激素及细胞因子具有抗炎作用,可调节机体代谢稳态及免疫反应,对动脉粥样硬化的病理过程有间接影响^[1-3]。有研究报道,一种新的分泌型脂肪细胞因子 Metrnl 可由肌肉运动或冷暴露脂肪组织诱导产生;产生的 Metrnl 可促进抗炎巨噬细胞的交替激活,并增加脂肪组织中产热基因的表达式,从而刺激小鼠能量消耗并提高糖耐量^[4]。Metrnl 将能量平衡及组织炎症的调节联系在了一起,其水平可能与包括 2 型糖尿病在内的代谢性炎症疾病的发病有关;另外,考虑到炎症在动脉粥样硬化中的核心作用以及 Metrnl 对炎症的抑制作用,血清 Metrnl 水平可能与冠心病的发病有关^[5-6]。但目前关于 2 型糖尿病患者 Metrnl 水平的研究结果并不完全一致^[7-9],且国内关于冠心病患者 Metrnl 水平的研究较少。因此,本研究对 2 型糖尿病及冠心病患者血清 Metrnl 水平与糖脂代谢指标及部分炎症标志物水平间的相关性进行了分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1—12 月于本院诊治的 2 型糖尿病及冠心病患者各 60 例分别纳入糖尿病组和冠心病组;另外,选取同期体检健康者 60 例作为对照组。糖尿病组纳入标准:(1)符合 2 型糖尿病诊断标准^[10];(2)临床资料完整。冠心病组纳入标准:(1)符合冠心病诊断标准^[11];(2)临床资料完整。排除标准:(1)同时患有糖尿病及冠心病者;(2)合并各种急、慢性感染患者;(3)合并严重心、脑、肾等器官功能障碍者;(4)合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病者;(5)长期服用免疫抑制剂及糖皮质激素者;(6)妊娠期及哺乳期女性;(7)合并严重精神系统疾病,不能配合本研究。纳入研究者均对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料的记录和标本采集 记录纳入研究者的年龄、性别、吸烟史、饮酒史、体质量指数(BMI)及腰围,于纳入研究次日抽取空腹静脉血标本并用于后续检测。

1.2.2 糖脂代谢指标的检测 采用美国雅培公司 Aeroset 全自动生化分析仪对空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平进行检测。

1.2.3 部分炎症标志物及 Metrnl 水平的检测 采用酶联免疫吸附法(ELISA)对患者血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素(IL)-1 β 及 IL-8 水平进行检测。检测仪器及试剂盒均为美国 R&D Systems 公司产品,操作过程严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理 所有数据均采用 SPSS22.0 软件进行分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 SNK- q 检验;两组间比较采用 t 检验。纳入单因素分析中差异有统计学意义的指标,采用多因素 Logistic 回归模型分析疾病的影响因素。采用 Pearson 相关分析 Metrnl 水平与各检测指标的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 糖尿病组及冠心病组 BMI 及腰围均大于对照组($P < 0.05$),而 3 组患者的年龄、性别、吸烟史、饮酒史等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 实验室指标比较 糖尿病组及冠心病组 TC、TG、LDL-C、hs-CRP、IL-1 β 、IL-8 水平均高于对照组($P < 0.05$),而 HDL-C、Metrnl 水平均低于对照组($P < 0.05$);糖尿病组 FBG 水平高于对照组($P < 0.05$);冠心病组 hs-CRP、IL-1 β 及 IL-8 水平均高于糖

尿病组($P<0.05$),而 FBG 水平低于糖尿病组($P<0.05$),见表 2。

表 1 3 组间一般资料比较($n=60$)

分组	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	性别(n)		BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	腰围($\bar{x}\pm s$,cm)	吸烟[n (%)]	饮酒[n (%)]
		男	女				
糖尿病组	63.48±8.17	35	25	23.89±2.75 ^a	85.34±7.51 ^a	29(48.33)	12(20.00)
冠心病组	65.09±8.72	38	22	23.46±2.85 ^a	84.29±7.82 ^a	30(50.00)	14(23.33)
对照组	64.95±8.36	33	27	22.12±2.68	81.17±7.96	27(78.33)	9(27.27)
F/χ^2	0.673	0.872		6.708	4.681	0.312	1.348
P	0.511	0.647		0.002	0.010	0.856	0.510

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

表 2 实验室指标比较($\bar{x}\pm s$, $n=60$)

分组	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	hs-CRP(mg/L)
糖尿病组	5.11±0.92 ^a	1.49±0.35 ^a	1.09±0.21 ^a	3.48±0.62 ^a	3.05±0.84 ^a
冠心病组	5.13±0.96 ^a	1.51±0.37 ^a	1.08±0.29 ^a	3.34±0.59 ^a	5.47±1.18 ^{ab}
对照组	4.25±0.69	1.31±0.25	1.35±0.29	2.83±0.57	2.32±0.76
F	20.245	6.785	19.868	19.922	182.895
P	<0.001	0.001	0.001	<0.001	<0.001

分组	IL-1β(pg/mL)	IL-8(pg/mL)	FBG(mmol/L)	Metrnl(pg/mL)
糖尿病组	1.32±0.35 ^a	10.94±1.59 ^a	6.05±0.98 ^a	85.23±11.79 ^a
冠心病组	1.46±0.38 ^{ab}	11.83±1.67 ^{ab}	5.34±0.41 ^b	82.51±10.86 ^a
对照组	1.12±0.27	9.97±1.35	5.25±0.32	99.85±15.74
F	15.468	21.819	28.082	31.018
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与糖尿病组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 糖尿病影响因素的 Logistic 分析 TC、LDL-C、FBG 是糖尿病的独立危险因素($OR>1$, $P<0.05$),而 HDL-C、Metrnl 是糖尿病的独立保护因素($OR<1$, $P<0.05$),见表 3。

2.4 冠心病影响因素的 Logistic 分析 TC、LDL-C、hs-CRP、IL-1β、IL-8 是冠心病的独立危险因素($OR>1$, $P<0.05$),而 HDL-C、Metrnl 是冠心病的独立保护因素($OR<1$, $P<0.05$),见表 4。

表 3 糖尿病影响因素的 Logistic 分析

影响因素	β	标准差	Wald	P	OR	95%CI	
						下限	上限
BMI	0.308	0.242	1.617	0.204	1.361	0.846	2.189
TC	1.922	0.822	5.468	0.019	6.837	1.365	34.246
TG	2.998	1.967	2.322	0.128	20.037	0.424	946.648
HDL-C	-8.113	3.164	6.576	0.005	0.005	0.000	0.148
LDL-C	2.651	1.260	4.430	0.035	14.174	1.200	167.410
hs-CRP	0.441	0.999	0.195	0.659	1.554	0.219	11.016
IL-1β	3.278	1.830	3.209	0.073	26.513	0.735	957.032
IL-8	0.741	0.424	3.056	0.080	2.099	0.914	4.819
Metrnl	-0.095	0.039	5.994	0.014	0.910	0.843	0.981
腰围	0.124	0.076	2.639	0.104	1.132	0.975	1.315
FBG	4.312	1.532	7.921	0.005	74.624	3.704	1 503.636

2.5 糖尿病患者 Metrnl 水平与糖脂代谢指标水平的相关性分析 Metrnl 水平与 TC、LDL-C、FBG 水平均呈负相关($r = -0.597$ 、 -0.642 、 -0.598 , $P < 0.05$),与 HDL-C 水平呈正相关($r = 0.595$, $P < 0.05$)。

2.6 冠心病患者 Metrnl 水平与糖脂代谢指标及部

分炎症标志物水平的相关性分析 Metrnl 水平与 TC、LDL-C、hs-CRP、IL-1 β 及 IL-8 水平均呈负相关($r = -0.661$ 、 -0.758 、 -0.741 、 -0.745 、 -0.716 , $P < 0.05$),与 HDL-C 水平呈正相关($r = 0.737$, $P < 0.05$)。

表 4 冠心病影响因素的 Logistic 分析

影响因素	β	标准差	Wald	P	OR	95%CI	
						下限	上限
BMI	0.704	0.390	3.251	0.071	2.021	0.941	4.344
TC	2.704	1.309	4.271	0.039	14.946	1.150	194.312
TG	-0.076	2.296	0.001	0.974	0.927	0.010	83.417
HDL-C	-6.785	2.782	5.950	0.015	0.005	0.001	0.264
LDL-C	2.495	1.222	4.165	0.041	12.116	1.104	132.987
hs-CRP	2.061	0.811	6.453	0.011	7.852	1.601	38.504
IL-1 β	4.141	2.067	4.015	0.045	62.853	1.095	3 608.932
IL-8	1.161	0.576	4.069	0.044	3.194	1.034	9.870
Metrnl	-0.137	0.070	3.868	0.049	0.872	0.760	1.000
腰围	-0.040	0.110	0.134	0.714	0.961	0.775	1.191
FBG	2.236	1.984	1.270	0.260	9.359	0.191	457.541

3 讨 论

Metrnl 在骨骼肌及白色脂肪组织中具有较高的表达水平,动物实验发现 Metrnl 可促进小鼠脂肪组织内巨噬细胞的活化,并可增加白色脂肪组织中抗炎及产热基因的表达,提示 Metrnl 能通过调节组织能量的稳态在炎症及代谢疾病的治疗中发挥作用^[12-14]。

有学者对 2 型糖尿病患者血清 Metrnl 水平进行了研究,但研究结果间存在矛盾。CHUNG 等^[9]、WANG 等^[15]发现 Metrnl 水平在 2 型糖尿病患者中较高;而 LEE 等^[5]、ZHENG 等^[6]发现,2 型糖尿病患者血清 Metrnl 水平较低,这与本研究的结果一致。本研究发现 2 型糖尿病患者 Metrnl 水平明显低于健康体检者,但与冠心病患者相比无明显差异。

LI 等^[16]报道,脂肪组织中的 Metrnl 过度表达可上调 PPAR γ 的表达,从而抑制脂肪组织炎症,促进脂肪细胞分化,激活脂质代谢,降低胰岛素抵抗程度;另外,有研究证实糖尿病患者血清 Metrnl 水平显著降低,并与葡萄糖水平及胰岛素抵抗程度呈负相关^[5]。本研究也证实了糖尿病患者血清 Metrnl 水平低于体检健康者,且 Metrnl 水平与 FBG 水平呈负相关。此外,本研究还发现 Metrnl 水平与糖尿病患者 TC、LDL-C 水平呈负相关,与 HDL-C 水平呈正相关,这可能与 Metrnl 上调脂肪细胞分化关键转录因子,促进脂质代谢基因激活,减少脂肪生成,促进脂肪降解

及脂质贮存有关。而本研究中冠心病患者 Metrnl 水平也与 TC、LDL-C 水平呈负相关,与 HDL-C 水平呈正相关。低 Metrnl 水平者可能具有更高的糖尿病及冠心病发病风险,Metrnl 可能是治疗代谢相关疾病的潜在作用靶点。

此外,本研究对冠心病患者血清 Metrnl 水平与部分炎症标志物水平进行了相关性分析,结果显示冠心病患者 Metrnl 水平明显低于体检健康者,且 Metrnl 水平与 hs-CRP、IL-1 β 及 IL-8 水平呈负相关。hs-CRP、IL-1 β 及 IL-8 是主要的促炎性因子,可加速动脉粥样硬化的发展进程,Metrnl 可能参与了血管内皮细胞的炎症反应,Metrnl 可促进 M2 巨噬细胞活化,抑制 IL-1 β 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等炎症细胞因子的表达,并能上调 IL-10 等抗炎基因。M2 巨噬细胞可抑制血管内皮细胞的动脉粥样硬化进程,起到保护及稳定斑块的作用,若 Metrnl 水平降低则可能抑制 M2 巨噬细胞的保护作用,并增强 M1 巨噬细胞的促炎性作用,从而加速动脉粥样硬化进程^[17]。此外,有研究通过构建内皮细胞敲除 Metrnl 的动脉粥样硬化小鼠模型发现内皮细胞缺乏 Metrnl 可加速动脉粥样硬化的发展^[18]。

综上所述,Metrnl 可能参与了糖脂代谢及血管内皮炎症反应的过程,与 2 型糖尿病、冠心病等代谢性炎症疾病的发生、发展有关,可作为临床干预的靶点。

但目前关于糖尿病患者 Metrnl 水平的研究结果仍存在一定矛盾,可能与纳入研究者的样本及人种差异相关。此外,本研究受纳入研究的样本量影响,可能具有一定局限性,而且本研究并未对冠心病及 2 型糖尿病患者 Metrnl 水平降低的原因进行分析,亦未对血管内皮细胞中 Metrnl 的具体作用机制进行探讨,故在后续的研究中应进一步行大样本量研究和更为扎实的基础理论研究。

志谢:徐州医科大学公共卫生学院统计学硕士胡伊依在统计方面给予了指导和帮助。

参考文献

- [1] LIU Z X,JI H H,YAO M P,et al. Serum Metrnl is associated with the presence and severity of coronary artery disease[J]. J Cell Mol Med,2019,23(1):271-280.
- [2] SHIBATA R,OUCHI N,OHASHI K,et al. The role of adipokines in cardiovascular disease[J]. J Cardiol,2017,70(4):329-334.
- [3] CHISTIakov D A,GRECHKO A V,MYASOEDOVA V A,et al. Impact of the cardiovascular system-associated adipose tissue on atherosclerotic pathology[J]. Atherosclerosis,2017,263:361-368.
- [4] WANG C,PAN Y,SONG J,et al. Serum Metrnl level is correlated with insulin resistance,but not with β -cell function in type 2 diabetics[J]. Med Sci Monit,2019,25:8968-8974.
- [5] LEE J H,KANG Y E,KIM J M,et al. Serum Meteorin-like protein levels decreased in patients newly diagnosed with type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract,2018,135:7-10.
- [6] ZHENG S L,LI Z Y,ZHANG Z,et al. Evaluation of two commercial enzyme-linked immunosorbent assay kits for the detection of human circulating Metrnl [J]. Chem Pharm Bull,2018,66(4):391-398.
- [7] DADMANESH M,AGHAJANI H,FADAEI R,et al. Lower serum levels of Meteorin-like/Subfatin in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus are negatively associated with insulin resistance and inflammatory cytokines [J]. PLoS One, 2018, 13 (9): e0204180.
- [8] EL-ASHMAWY H M,SELIM F O,HOSNY T,et al. Association of low serum Meteorin like (Metrnl) concentrations with worsening of glucose tolerance,impaired endothelial function and atherosclerosis[J]. Diabetes Res Clin Pract,2019,150:57-63.
- [9] CHUNG H S,HWANG S Y,CHOI J H,et al. Implications of circulating Meteorin-like (Metrnl) level in human subjects with type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract,2018,136:100-107.
- [10] 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):34-86.
- [11] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2007,35(3):195-206.
- [12] ZUO L,GE S,GE Y,et al. The adipokine Metrnl ameliorates chronic colitis in IL-10^{-/-} mice by attenuating mesenteric adipose tissue lesions during spontaneous colitis [J]. J Crohns Colitis,2019,13(7):931-941.
- [13] USHACH I,ARREVILLAGA-BONI G,HELLER G N,et al. Meteorin-like/Meteorin- β is a novel immunoregulatory cytokine associated with inflammation[J]. J Immunol,2018,201(12):3669-3676.
- [14] JUNG T W,LEE S H,KIM H C,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):1-11.
- [15] WANG K,LI F,WANG C,et al. Serum levels of Meteorin-like (Metrnl) are increased in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus and are associated with insulin resistance [J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 2337-2343.
- [16] LI Z Y,SONG J,ZHENG S L,et al. Adipocyte Metrnl antagonizes insulin resistance through PPAR γ signaling [J]. Diabetes,2015,64(12):4011-4022.
- [17] BORIES G F P,LEITINGER N. Macrophage metabolism in atherosclerosis[J]. FEBS Lett, 2017, 591 (19): 3042-3060.
- [18] 郑斯莉. Metrnl 对血管张力及动脉粥样硬化的影响及机制研究[D]. 上海:中国人民解放军海军军医大学,2018.

(收稿日期:2020-12-29 修回日期:2021-04-28)