

2 型糖尿病合并肥胖患者血清 Irisin 和 SFRP5 水平变化的研究

张灿 李宝新 郭淑芹 常文龙 王嵩 姚琪 张云良

【摘要】 目的 探讨 2 型糖尿病合并肥胖患者血清鸢尾素 (Irisin) 和分泌型卷曲相关蛋白 5 (SFRP5) 水平的变化。方法 选取 2015 年 10 月至 2016 年 12 月在保定市第一中心医院内分泌住院的 195 例 2 型糖尿病患者,根据体重指数分为糖尿病正常体重组 ($n = 71$)、糖尿病超重组 ($n = 70$)、糖尿病肥胖组 ($n = 54$),同期体检体重指数正常的健康受试者为对照组 ($n = 50$),分别比较 4 组一般资料、血清 Irisin 及 SFRP5 水平的差异,采用 Spearman 相关性分析法分析血清 Irisin 和 SFRP5 与体重指数、腰臀比、血脂、血糖的相关性,多元逐步回归分析血清 Irisin 和 SFRP5 与相关代谢指标的关系。结果 与糖尿病正常体重组和糖尿病超重组相比,糖尿病肥胖组空腹胰岛素 (FINS)、稳态模型评估-胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 明显增加 ($\chi^2 = 17.85, 19.63, P$ 均 < 0.05),血清 Irisin、SFRP5 水平明显下降 ($F = 51.70, 15.13, P$ 均 < 0.05)。Spearman 相关性分析显示,血清 Irisin 水平与体重指数、腰臀比、总胆固醇、甘油三酯、FINS、HOMA-IR 呈负相关 ($r = -0.77 \sim -0.23, P$ 均 < 0.05),与高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C)、SFRP5 呈正相关 ($r = 0.20, 0.22, P$ 均 < 0.01);血清 SFRP5 水平与体重指数、腰臀比、糖尿病病程、甘油三酯、低密度脂蛋白-胆固醇、HbA1c、FINS、HOMA-IR 呈负相关 ($r = -0.38 \sim -0.13, P$ 均 < 0.05),与 HDL-C、Irisin 呈正相关 ($r = 0.17, 0.22, P$ 均 < 0.05)。多元逐步回归分析显示体重指数、腰臀比、FINS 与血清 Irisin 呈显著负相关 ($\beta = -0.04, -2.75, -2.27, P$ 均 < 0.05),体重指数与血清 SFRP5 呈显著负相关 ($\beta = -1.14, P < 0.05$)。结论 2 型糖尿病合并肥胖时血清 Irisin 和 SFRP5 水平均显著降低,二者可能在糖尿病合并肥胖的发病中发挥一定作用。

【关键词】 2 型糖尿病;肥胖症;Irisin;分泌型卷曲相关蛋白 5

基金项目:国家自然科学基金 (81500644);河北省医学科学研究重点课题计划 (20160282);保定市科学技术研究与发展指导计划 (17ZF036)

The changes of serum Irisin and SFRP5 levels in obese patients with type 2 diabetes mellitus Zhang Can*, Li Baoxin, Guo Shuqin, Chang Wenlong, Wang He, Yao Qi, Zhang Yunliang. * Chengde Medical College, Chengde 067000, China

Corresponding author: Zhang Yunliang, Email: nfmzyl@163.com

【Abstract】 Objective To study the changes of serum Irisin and secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5) levels in obese patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** A total of 195 patients with type 2 diabetes hospitalized in the Department of Endocrinology of the First Central Hospital of Baoding City from October 2015 to December 2016 were divided into diabetic normal weight group ($n = 71$), diabetic overweight group ($n = 70$) and diabetic obesity group ($n = 54$) according to body mass index (BMI). Another 50 healthy subjects with normal BMI in the same period were included as control group ($n = 50$). The general information and serum Irisin and SFRP5 levels were compared among 4 groups. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between serum Irisin, SFRP5 and BMI, waist to hip ratio (WHR), blood lipid and blood glucose. Multiple stepwise regression analysis was used to analyze the relationship between serum Irisin, SFRP5 and related metabolic indexes. **Results** Compared with diabetic normal weight group and diabetic overweight group, fasting insulin (FINS) and homeostasis model assessment-

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2018.01.001

作者单位:067000 承德医学院 (张灿、姚琪);071000 保定市第一中心医院内分泌科 (李宝新、郭淑芹、常文龙、王嵩、张云良)

通信作者:张云良, Email: nfmzyl@163.com

insulin resistance index (HOMA-IR) were increased ($\chi^2 = 17.85, 19.63$, all $P < 0.05$), whereas the levels of serum Irisin and SFRP5 were declined ($F = 51.70, 15.13$, all $P < 0.05$) in diabetic obesity group. Spearman correlation analysis showed that serum Irisin was negatively correlated with BMI, WHR, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), FINS, and HOMA-IR ($r = -0.77, -0.23$, all $P < 0.05$), but positively correlated with high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) and SFRP5 ($r = 0.20, 0.22$, all $P < 0.01$); SFRP5 was negatively correlated with BMI, WHR, the course of diabetes, TG, low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), HbA1c, FINS, HOMA-IR ($r = -0.38, -0.13$, all $P < 0.05$), and positively correlated HDL-C and Irisin ($r = 0.17, 0.22$, all $P < 0.05$). Multiple stepwise regression analysis showed that BMI, WHR and FINS were significantly negatively associated with serum Irisin ($\beta = -0.04, -2.75, -2.27$, all $P < 0.05$), and BMI was significantly negatively associated with serum SFRP5 ($\beta = -1.14, P < 0.05$).

Conclusion Serum Irisin and SFRP5 levels are decreased in diabetic patients with obesity, and may play important roles in the occurrence and development of diabetes accompanied with obesity.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Obesity; Irisin; Secreted frizzled related protein 5

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81500644); Hebei Medical Science Research Project (20160282); Baoding Science and Technology Research and Development Project (17ZF036)

近年来随着饮食结构和生活方式的改变,2型糖尿病与肥胖已成为常见的内分泌代谢性疾病。肥胖可加重胰岛素抵抗,增加糖尿病的发病风险和血糖控制难度,同时糖尿病患者的体重也不易管理。鸢尾素 (Irisin) 和分泌型卷曲相关蛋白 5 (SFRP5) 是最近发现的由脂肪细胞分泌的,与糖、脂代谢相关的因子^[1-2]。二者都参与能量代谢,但在 2 型糖尿病合并肥胖患者体内的表达尚不明确。本研究旨在以不同体重指数的 2 型糖尿病患者为研究对象,探讨血清 Irisin 和 SFRP5 水平的变化,并分析二者与体重指数、血糖、血脂的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象与分组 选取 2015 年 10 月至 2016 年 12 月在保定市第一中心医院内分泌住院的 2 型糖尿病患者 195 例,其中男性 96 例,女性 99 例,均符合 1999 年 WHO 糖尿病的诊断标准^[3]。同时要求年龄在 40~70 岁,无严重急、慢性并发症,无严重肝、肾功能不全。对照组为同期在医院体检的 50 名体重指数正常的健康受试者。分组标准:所有受试者依次进行身高、体重的测定,计算体重指数,根据 WHO 对肥胖的诊断标准^[4]将受试者分为对照组 ($19 \text{ kg/m}^2 \leq \text{体重指数} < 25 \text{ kg/m}^2$),男性 25 名,女性 25 名;糖尿病正常体重组 ($19 \text{ kg/m}^2 \leq \text{体重指数} < 25 \text{ kg/m}^2$) 71 例,男性 35 例,女性 36 例;糖尿病超重组 ($25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{体重指数} < 30 \text{ kg/m}^2$) 70 例,男性 33 例,女性 37 例;糖尿病肥胖组 (体重指数 \geq

30 kg/m^2) 54 例,男性 28 例,女性 26 例。本研究获得保定市第一中心医院伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 病史采集和体格检查 记录受试者的年龄、糖尿病病程等一般资料,测量身高、体重、腰围、臀围,并计算体重指数以及腰臀比。

1.2.2 生化指标检测 所有受试者均于前夜禁食 10 h,次日晨起、空腹、安静状态下采集外周血 10 ml (避免溶血),置入真空非抗凝玻璃试管中。标本置于室温下 30~60 min,待血液凝固后用离心机 (4000 r/min , $r = 20 \text{ cm}$) 离心 5 min。将离心血清分为两份,一份测定血糖、血脂等生化指标,另一份保存于 -80°C 冰箱中冰冻保存。空腹血糖、谷丙转氨酶 (ALT)、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C)、肌酐采用日立全自动 7600 生化分析仪进行检测; HbA1c 用全自动 HA8180 糖化分析仪测定;空腹胰岛素 (FINS) 采用电化学发光法 (德国 Cobas6000-E601) 测定,计算稳态模型评估-胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) = 空腹血糖 (mmol/L) \times 空腹胰岛素 (mU/L) / 22.5。

1.2.3 血清 Irisin、SFRP5 检测 血清 Irisin、SFRP5 用 ELISA 进行检测,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司 (Elabscien),均严格按照试剂盒说明书步骤进行, Irisin 的有效检测范围为 6~280 ng/L,

SFRP5 的有效检测范围为 3 ~ 80 ng/L, 批内差异 < 6%, 批间差异 < 10%。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析, 正态分布的计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示; 非正态分布的数据以用中位数或四分位间距 [$M(P25, P75)$] 表示, 组间比较采用单因素方差分析, 组间计量资料均数比较采用多因素方差分析, Spearman 相关性分析法分析血清 Irisin 和 SFRP5 与体重指数、腰臀比、血脂、血糖、年龄之间的相关性, 多元逐步回归分析血清 Irisin 和 SFRP5 与相关代谢指标的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料及血糖控制情况的比较 与对照组相比, 糖尿病正常体重组年龄、体重指数和腰臀

比差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 具有可比性。糖尿病正常体重组、糖尿病超重组、糖尿病肥胖组之间年龄、糖尿病病程匹配, 体重指数、腰臀比逐渐增加 (P 均 < 0.05)。与糖尿病正常体重组和超重组相比, 糖尿病肥胖组 FINS、HOMA-IR 明显增加 (P 均 < 0.05), 见表 1。

2.2 各组血脂、肌酐、ALT、血清 Irisin 和 SFRP5 水平比较 与糖尿病正常体重组、糖尿病超重组相比, 糖尿病肥胖组总胆固醇、甘油三酯水平升高, HDL-C 水平降低 (P 均 < 0.05)。糖尿病正常体重组、糖尿病超重组及糖尿病肥胖组血清 Irisin 水平依次降低 ($P < 0.05$)。与糖尿病正常体重组相比, 糖尿病肥胖组和糖尿病超重组血清 SFRP5 水平均下降, 其中, 糖尿病肥胖组 SFRP5 水平更低 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 对照组及糖尿病各组一般资料及血糖控制情况的比较 [$\bar{x} \pm s, M(P25, P75)$]

组别	例数	年龄(岁)	体重指数(kg/m ²)	腰臀比	糖尿病病程(年)
对照组	50	56.52 ± 6.00	22.56 ± 1.42	0.83 ± 0.04	-
糖尿病正常体重组	71	58.39 ± 8.31	22.91 ± 1.37	0.84 ± 0.04	6.70 ± 3.11
糖尿病超重组	70	56.91 ± 7.97	27.44 ± 1.55 ^{ab}	0.87 ± 0.03 ^{ab}	7.14 ± 3.05
糖尿病肥胖组	54	56.33 ± 7.50	31.52 ± 1.85 ^{abc}	0.91 ± 0.04 ^{abc}	6.37 ± 3.42
F 值		0.98	426.34	73.01	76.44
P 值		0.41	0.00	0.00	0.00

组别	例数	FPG(mmol/L)	HbA1c(%)	FINS(mU/L)	HOMA-IR
对照组	50	5.28 ± 0.36	5.22 ± 0.64	10.47(5.42, 15.78)	2.59(1.26, 3.70)
糖尿病正常体重组	71	9.34 ± 3.54 ^a	9.33 ± 2.07 ^a	10.48(8.66, 15.48)	4.36(3.11, 5.63)
糖尿病超重组	70	9.01 ± 2.78 ^a	8.58 ± 1.84 ^a	13.53(8.17, 21.75) ^a	5.47(2.96, 8.45)
糖尿病肥胖组	54	9.17 ± 3.31 ^a	9.12 ± 1.97 ^a	19.71(12.60, 29.93) ^{abc}	8.18(4.73, 11.30) ^{abc}
F 值(或 χ^2 值)		24.39	62.59	17.85	19.63
P 值		0.00	0.00	0.00	0.00

注: FPG:空腹血糖; FINS:空腹胰岛素; HOMA-IR:稳态模型评估-胰岛素抵抗指数; 与对照组相比, ^a $P < 0.05$; 与糖尿病正常体重组相比, ^b $P < 0.05$; 与糖尿病超重组相比, ^c $P < 0.05$

表 2 对照组及糖尿病各组血脂、肌酐、ALT、血清 Irisin 和 SFRP5 水平比较 [$\bar{x} \pm s, M(P25, P75)$]

组别	例数	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
对照组	50	4.66 ± 0.72	1.25 ± 0.37	1.19 ± 0.18	2.62 ± 0.51
糖尿病正常体重组	71	4.91 ± 0.84	1.37 ± 0.42	1.08 ± 0.16 ^a	2.90 ± 0.47 ^a
糖尿病超重组	70	5.26 ± 0.77 ^{ab}	2.12 ± 0.50 ^{ab}	1.06 ± 0.19 ^a	3.25 ± 0.67 ^{ab}
糖尿病肥胖组	54	5.61 ± 0.78 ^{abc}	3.73 ± 1.69 ^{abc}	0.99 ± 0.14 ^{abc}	3.18 ± 0.83 ^{ab}
F 值		15.30	93.47	12.97	11.90
P 值		0.00	0.00	0.00	0.00

组别	例数	肌酐(μmol/L)	ALT(U/L)	Irisin(ng/L)	SFRP5(ng/L)
对照组	50	70.16 ± 13.55	23.81 ± 4.93	61.44(33.73, 81.64)	37.72 ± 11.88
糖尿病正常体重组	71	69.55 ± 13.63	22.07 ± 6.29	60.02(26.67, 78.23)	35.85 ± 11.74
糖尿病超重组	70	72.81 ± 14.64	24.01 ± 6.92	29.84(12.81, 52.09) ^{ab}	31.27 ± 9.49 ^{ab}
糖尿病肥胖组	54	70.10 ± 10.60	22.86 ± 6.22	17.48(9.92, 27.33) ^{abc}	25.53 ± 7.70 ^{abc}
F 值(或 χ^2 值)		0.83	1.38	51.70	15.13
P 值		0.48	0.25	0.00	0.00

注: TC:总胆固醇; TG:甘油三酯; HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇; LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇; ALT:谷丙转氨酶; Irisin:鸢尾素; SFRP5:分泌型卷曲相关蛋白 5; 与对照组相比, ^a $P < 0.05$; 与糖尿病正常体重组相比, ^b $P < 0.05$; 与糖尿病超重组相比, ^c $P < 0.05$

2.3 血清 Irisin 和 SFRP5 水平与各因素 Spearman 相关性分析 Spearman 相关性分析显示,血清 Irisin 水平与体重指数、腰臀比、总胆固醇、甘油三酯、FINS、HOMA-IR 呈负相关(P 均 < 0.05),与 HDL-C、SFRP5 呈正相关(P 均 < 0.01);血清 SFRP5 水平与体重指数、腰臀比、糖尿病病程、甘油三酯、LDL-C、HbA1c、FINS、HOMA-IR 呈负相关(P 均 < 0.05),与 HDL-C、Irisin 呈正相关(P 均 < 0.01),见表 3。

2.4 多元逐步回归分析 分别以血清 Irisin、SFRP5 为因变量,体重指数、腰臀比、糖尿病病程、血脂、FINS、HOMA-IR 为自变量,进行多元逐步回归分析,结果显示:体重指数、腰臀比、FINS 与血清 Irisin 呈显著负相关,体重指数与血清 SFRP5 呈显著负相关,见表 4。

2 讨论

近些年 2 型糖尿病和肥胖的患病率显著升高,并且两者相互影响,相互促进。在糖尿病和肥胖患者体内均易出现脂代谢异常,脂肪组织除参与能量代谢调节外,还具有一定的分泌功能,可以分泌 Irisin、SFRP5 等因子,进而参与内分泌的调节。本研究主要探讨糖尿病合并肥胖患者体内 Irisin、SFRP5 的水平变化,以及它们与体重指数、血脂、血糖相关指标的关系。

表 3 血清 Irisin 和 SFRP5 与各因素 Spearman 相关性分析

指标	Irisin		SFRP5	
	r 值	P 值	r 值	P 值
年龄	0.06	> 0.05	0	> 0.05
体重指数	-0.55	< 0.01	-0.38	< 0.01
腰臀比	-0.50	< 0.01	-0.29	< 0.01
糖尿病病程	-0.06	> 0.05	-0.15	< 0.05
TC	-0.23	< 0.01	-0.92	> 0.05
TG	-0.54	< 0.01	-0.31	< 0.01
HDL-C	0.20	< 0.01	0.17	< 0.01
LDL-C	-0.10	> 0.05	-0.13	< 0.01
FPG	-0.12	> 0.05	-0.05	> 0.05
HbA1c	-0.12	> 0.05	-0.15	< 0.05
Ln(FINS)	-0.77	< 0.01	-0.21	< 0.01
Ln(HOMA-IR)	-0.68	< 0.01	-0.21	< 0.01
Ln(Irisin)	-	-	0.22	< 0.01
SFRP5	0.22	< 0.01	-	-

注: TC:总胆固醇;TG:甘油三酯;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;FPG:空腹血糖;HOMA-IR:稳态模型评估-胰岛素抵抗指数;Irisin:鸢尾素;SFRP5:分泌型卷曲相关蛋白 5;血清 Irisin、FINS、HOMA-IR 进行对数转换

由脂肪组织分泌的“肌因子”——血清 Irisin,是 III 型纤连蛋白域蛋白 5 基因编码的 I 型膜蛋白,运动诱导骨骼肌产生过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 协同刺激因子-1 α (PGC-1 α),促进血清 Irisin 的表达,提高解耦联蛋白-1 的生物活性,进而使白色脂肪棕色化,增加产热,加快能量代谢^[5]。Kristensen 等^[6]研究发现,存在胰岛素抵抗的肥胖者骨骼肌内 PGC-1 α 所诱导的线粒体氧化磷酸化减少。有研究报道,在肥胖人群中血清 Irisin 水平较健康人群明显下降^[7]。在本研究中,糖尿病肥胖组和糖尿病超重组的体重指数、腰臀比和血清 Irisin 水平显著低于糖尿病正常体重组,血清 Irisin 水平与体重指数、腰臀比、总胆固醇、甘油三酯呈负相关,可以推测血清 Irisin 水平下降可能参与肥胖/超重的发生,并且可能具有一定的保护作用。当发生 2 型糖尿病时,血清 Irisin 水平降低,说明 2 型糖尿病与 Irisin 的分泌有关,目的是代偿在 2 型糖尿病患者骨骼肌中出现的胰岛素抵抗,Irisin 通过调控糖代谢,进而改善胰岛素抵抗^[8]。Zhang 等^[9]研究发现,2 型糖尿病患者 Irisin 水平低于健康对照组。血清 Irisin 水平的升高可以在一定程度上保护胰岛 β 细胞功能^[10]。本研究中 Spearman 相关性分析显示,血清 Irisin 与糖尿病病程、FINS、HOMA-IR 呈负相关,说明血清 Irisin 可能通过降低血清胰岛素水平,改善胰岛素抵抗,进而参与 2 型糖尿病患者血糖的调节。多元逐步回归分析显示,体重指数、腰臀比、FINS 与血清 Irisin 呈显著负相关,进一步说明 2 型糖尿病合并肥胖时,血清 Irisin 含量的变化可能与两者密切相关,可能由于两者的协同作用,血清 Irisin 显著下降,从而调节糖、脂代谢。

SFRP5 是一种主要由白色脂肪组织分泌的抗炎症脂肪因子,属于 SFRP 家族中的一员。Tan 等^[11]通过对肥胖儿童的横断面研究和生活方式干预,发现肥胖儿童 SFRP5 水平显著降低,与体重指数、腰围、HOMA-IR 呈负相关。在纵向研究中,生活方式干预后,体重显著减轻,同时 SFRP5 水平显著升高。进一步研究显示,体重指数下降与 SFRP5 水平升高显著相关,表明血清 SFRP5 水平受体重指数的影

表 4 多元逐步回归分析血清 Irisin、SFRP5 的影响因素

因变量	自变量	β 值	SE 值	β' 值	t 值	P 值	95% CI
Ln(Irisin)	体重指数	-0.04	0.02	-0.16	-2.36	< 0.05	-2.54 ~ -1.99
	腰臀比	-2.75	1.14	-0.16	-2.41	< 0.05	-4.99 ~ -0.50
	FINS	-2.27	0.14	-0.66	-16.31	< 0.01	-0.07 ~ -0.01
SFRP5	体重指数	-1.14	0.17	-0.39	-6.61	< 0.01	-1.48 ~ -0.80

注:FINS:空腹胰岛素;Irisin:鸢尾素;SFRP5:分泌型卷曲相关蛋白 5;血清 Irisin 进行对数转换

响。在本研究中,糖尿病肥胖组 SFRP5 水平较糖尿病其他两组显著降低,血清 SFRP5 水平与体重指数、腰臀比、甘油三酯、LDL-C 呈负相关,提示血清 SFRP5 可能是一种与肥胖对立的脂肪因子,其可作为肥胖的预测指标之一。肥胖可以引起促炎因子表达增强,抗炎因子表达能力下降,逐渐发展成为一种慢性、低度炎性反应状态,从而促进全身代谢紊乱和心血管疾病的发生^[12]。SFRP5 作为 Wnt 信号通路的抑制剂,与具有促炎作用的 Wnt 的跨膜受体 Wnt5 竞争拮抗 Wnt 信号通路的转导,从而抑制其下游的非经典信号途径,由此抑制 c-Jun 氨基末端激酶途径,从而增加胰岛素敏感性,减轻胰岛素抵抗^[13-14]。也有研究显示,葡萄糖通过磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号转导通路抑制 SFRP5 的表达,从而促进胰岛 β 细胞增殖^[15]。本研究中,不同体重指数的糖尿病患者之间血清胰岛素和血脂水平不同,SFRP5 与 HbA1c、空腹胰岛素、HOMA-IR 呈负相关,提示 SFRP5 可能通过负性调节血清胰岛素水平,从而参与糖、脂代谢。

综上所述,血清 Irisin 和 SFRP5 在糖尿病合并肥胖患者中显著下降,并与体重指数、血清胰岛素相关,表明血清 Irisin 和 SFRP5 可能参与 2 型糖尿病及肥胖的代谢,并与血脂、血清胰岛素相关,同时这两个因子很可能成为人类防治糖尿病及肥胖的靶点药物。后续研究可以通过干预糖尿病合并肥胖患者的生活方式,减轻体重,降低体重指数,继续观察血清 Irisin 以及 SFRP5 的表达变化。但是,血清 Irisin 以及 SFRP5 在肥胖以及 2 型糖尿病患者中的表达情况需要大样本人群的证实,并且其参与糖、脂代谢的具体机制还需要进一步的研究。

参 考 文 献

- [1] Al-Daghri NM, Mohammed AK, Al-Attas OS, et al. SNPs in FNDC5 (irisin) are associated with obesity and modulation of glucose and lipid metabolism in Saudi subjects[J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15:54. DOI:10.1186/s12944-016-0224-5.
- [2] Carstensen-Kirberg M, Hatzigeorgaki E, Tsiavou A, et al. Sfrp5 associates with beta-cell function in humans[J]. *Eur J Clin Invest*, 2016, 46(6):535-543. DOI:10.1111/eci.12629.
- [3] 张云良,殷俏,郭淑芹,等. 2 型糖尿病患者视网膜病变与视黄醇结合蛋白 4 和胰岛素抵抗的相关性研究[J]. *微循环杂志*, 2016, 26(2):56-59. DOI:10.3969/j.issn.1005-1740.2016.02.014.
- [4] 中华医学会内分泌学分会. 中国 2 型糖尿病合并肥胖综合管理专家共识[J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 32(8):662-666. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2016.08.001.
- [5] 田文霞,周华丽,李成江. 2 型糖尿病患者血清鸢尾素水平与胰岛素抵抗的相关性[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(9):655-659. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.09.007.
- [6] Kristensen JM, Skov V, Petersson SJ, et al. A PGC-1 α - and muscle fibre type-related decrease in markers of mitochondrial oxidative metabolism in skeletal muscle of humans with inherited insulin resistance[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(5):1006-1015. DOI:10.1007/s00125-014-3187-y.
- [7] Jang HB, Kim HJ, Kang JH, et al. Association of circulating irisin levels with metabolic and metabolite profiles of Korean adolescents [J]. *Metabolism*, 2017, 73:100-108. DOI:10.1016/j.metabol.2017.05.007.
- [8] Leung PS. The potential of irisin as a therapeutic for diabetes [J]. *Future Med Chem*, 2017, 9(6):529-532. DOI:10.4155/fmc-2017-0035.
- [9] Zhang C, Ding Z, Lv G, et al. Lower irisin level in patients with type 2 diabetes mellitus: a case-control study and meta-analysis [J]. *J Diabetes*, 2016, 8(1):56-62. DOI:10.1111/1753-0407.12256.
- [10] 陈恺情,卜瑞芳. Irisin--可否让代谢性疾病治疗进入新时代 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2016, 36(1):38-41, 51. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2016.01.009.
- [11] Tan X, Wang X, Chu H, et al. SFRP5 correlates with obesity and metabolic syndrome and increases after weight loss in children [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, 81(3):363-369. DOI:10.1111/cen.12361.
- [12] Nakamura K, Fuster JJ, Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease [J]. *J Cardiol*, 2014, 63(4):250-259. DOI:10.1016/j.jjcc.2013.11.006.
- [13] 李宏刚,张美真,谭新睿,等. 血清分泌型卷曲相关蛋白 5 水平与儿童代谢综合征的关系 [J]. *中国儿童保健杂志*, 2016, 24(7):678-681. DOI:10.11852/zgetbjzz2016-24-07-03.
- [14] 朱云霞,钟远. 分泌型卷曲相关蛋白 5 与肥胖及相关代谢性疾病的研究进展 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2016, 24(4):371-373. DOI:10.3969/j.issn.1006-6187.2016.04.020.
- [15] Guan B, Li W, Li F, et al. Sfrp5 mediates glucose-induced proliferation in rat pancreatic β -cells [J]. *J Endocrinol*, 2016, 229(2):73-83. DOI:10.1530/JOE-15-0535.

(收稿日期:2017-05-08)