

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.10.001
文章编号: 1005-8982 (2024) 10-0001-06

糖尿病专题·论著

血清 microRNA-155、microRNA-21、趋化素、瘦素与糖尿病肥胖患者胰岛素抵抗的相关性*

李檬¹, 崔曼², 李国霞¹, 隆毅³, 刘悦秋⁴

(山东中医药大学第二附属医院 1. 内分泌科, 2. 医务部, 3. 中医药数据中心,
4. 山东中医药大学, 山东 济南 250355)

摘要: **目的** 探讨糖尿病肥胖患者血清 microRNA-155(miR-155)、microRNA-21(miR-21)、趋化素、瘦素水平与胰岛素抵抗(IR)的相关性。**方法** 选取2022年1月—2023年4月山东中医药大学第二附属医院收治的138例2型糖尿病(T2DM)患者为研究对象,其中肥胖患者73例(肥胖组),非肥胖患者65例(非肥胖组)。肥胖组中有IR 45例(IR组),无IR 28例(非IR组)。收集患者一般资料,包括性别、体质量指数(BMI)、年龄、颈围(NC)、腰围(WC)、空腹血糖(FPG)、甘油三酯(TG)、空腹胰岛素(FINS)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、miR-155、miR-21、趋化素、瘦素、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)水平;通过多因素逐步 Logistic 回归模型分析 T2DM 肥胖患者发生 IR 的危险因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析 miR-155、miR-21、趋化素、瘦素诊断 T2DM 肥胖患者 IR 的效能;Pearson 法分析 miR-155、miR-21、趋化素、瘦素与 HOMA-IR 的相关性。**结果** 肥胖组 miR-155 相对表达量低于非肥胖组($P < 0.05$), miR-21、趋化素、瘦素、HOMA-IR 高于非肥胖组($P < 0.05$)。IR 组 miR-155 相对表达量低于非 IR 组($P < 0.05$), NC、WC、miR-21、趋化素、瘦素水平高于非 IR 组($P < 0.05$)。多因素逐步 Logistic 回归分析结果显示: NC [$\hat{OR}=1.416$ (95% CI: 1.038, 1.932)], WC [$\hat{OR}=1.227$ (95% CI: 1.049, 1.435)], miR-155 [$\hat{OR}=1.763$ (95% CI: 1.205, 2.579)], miR-21 [$\hat{OR}=1.932$ (95% CI: 1.356, 2.753)], 趋化素 [$\hat{OR}=2.074$ (95% CI: 1.492, 2.883)], 瘦素 [$\hat{OR}=1.628$ (95% CI: 1.246, 2.127)] 是 T2DM 肥胖患者发生 IR 的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, miR-155、miR-21、趋化素、瘦素诊断 T2DM 肥胖患者 IR 的曲线下面积分别为 0.865、0.909、0.874 和 0.871; 敏感性为 77.8% (95% CI: 0.614, 0.825)、86.7% (95% CI: 0.792, 0.917)、95.6% (95% CI: 0.713, 0.965) 和 80.0% (95% CI: 0.692, 0.917); 特异性为 85.7% (95% CI: 0.647, 0.903)、82.1% (95% CI: 0.732, 0.914)、75.0% (95% CI: 0.675, 0.928) 和 89.3% (95% CI: 0.656, 0.944)。miR-155 与 HOMA-IR 呈负相关($r = -0.573$, $P = 0.000$), miR-21、趋化素、瘦素与 HOMA-IR 均呈正相关($r = 0.531$ 、 0.558 和 0.568 , 均 $P = 0.000$)。**结论** T2DM 肥胖患者中 IR 较多, 且 miR-155、miR-21、趋化素、瘦素是 T2DM 肥胖患者发生 IR 的危险因素。

关键词: 糖尿病; 肥胖; microRNA-155; microRNA-21; 趋化素; 瘦素; 胰岛素抵抗

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

The associations of serum microRNA-155, microRNA-21, chemerin and leptin with insulin resistance in obese patients with diabetes mellitus*

Li Meng¹, Cui Man², Li Guo-xia¹, Long Yi³, Liu Yue-qiu⁴

(1. Department of Endocrinology, 2. Department of Medical Administration, 3. Traditional Chinese Medicine Data Center, The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, 4. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250355, China)

收稿日期: 2023-09-10

* 基金项目: 山东省中医药科技项目(No: M-2022160)

Abstract: Objective To investigate the associations of serum levels of microRNA-155 (miR-155), microRNA-21 (miR-21), chemerin and leptin with insulin resistance (IR) in obese patients with diabetes mellitus. **Methods** A total of 138 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) admitted to the Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine from January 2022 to April 2023 were selected, including 73 obese patients (obese group) and 65 non-obese patients (non-obese group). In the obese group, there were 45 cases with IR (IR group) and 28 cases without IR (non-IR group). The general data, including sex, body mass index (BMI), age, neck circumference (NC), waist circumference (WC), fasting plasma glucose (FPG), triglyceride (TG), fasting insulin (FINS), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), miR-155, miR-21, chemerin, leptin, and insulin resistance index (HOMA-IR), were collected. Multivariable stepwise Logistic regression was performed to analyze the risk factors for IR in obese patients with T2DM. The receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to determine the diagnostic values of miR-155, miR-21, chemerin and leptin for IR in obese patients with T2DM. Pearson correlation coefficients were used to analyze the correlations of miR-155, miR-21, chemerin and leptin with HOMA-IR. **Results** The level of miR-155 in the obese group was lower than that in the non-obese group ($P < 0.05$), while the levels of miR-21, chemerin and leptin as well as HOMA-IR in the obese group were higher than those in the non-obese group ($P < 0.05$). The level of miR-155 in the IR group was lower than that in the non-IR group ($P < 0.05$), while NC, WC and the levels of miR-21, chemerin and Leptin in the IR group were higher than those in the non-IR group ($P < 0.05$). Multivariable stepwise Logistic regression analysis showed that high NC [$\hat{OR} = 1.416$ (95% CI: 1.038, 1.932)], WC [$\hat{OR} = 1.227$ (95% CI: 1.049, 1.435)], and levels of miR-155 [$\hat{OR} = 1.763$ (95% CI: 1.205, 2.579)], miR-21 [$\hat{OR} = 1.932$ (95% CI: 1.356, 2.753)], chemerin [$\hat{OR} = 2.074$ (95% CI: 1.492, 2.883)] and leptin [$\hat{OR} = 1.628$ (95% CI: 1.246, 2.127)] were risk factors for IR in obese patients with T2DM ($P < 0.05$). ROC curve analysis revealed that the areas under the curves of miR-155, miR-21, chemerin and leptin in diagnosing IR in obese patients with T2DM were 0.865, 0.909, 0.874 and 0.871, with the sensitivities being 0.778 (95% CI: 0.614, 0.825), 0.867 (95% CI: 0.792, 0.917), 0.956 (95% CI: 0.713, 0.965) and 0.800 (95% CI: 0.692, 0.917), and the specificities being 0.857 (95% CI: 0.647, 0.903), 0.821 (95% CI: 0.732, 0.914), 0.750 (95% CI: 0.675, 0.928) and 0.893 (95% CI: 0.656, 0.944). The level of miR-155 was negatively correlated with HOMA-IR ($r = -0.573$, $P = 0.000$), while the levels of miR-21, chemerin and leptin were positively correlated with HOMA-IR ($r = 0.531$, 0.558 and 0.568, all $P = 0.000$). **Conclusion** IR is prevalent in obese patients with T2DM, and high levels of miR-155, miR-21, chemerin and leptin are risk factors for IR among these patients.

Keywords: diabetes mellitus; obesity; microRNA-155; microRNA-21; chemerin; leptin; insulin resistance

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是糖尿病中患病人数最多的一类,是一种以血糖水平持续升高为典型特征的代谢性疾病^[1-2]。T2DM的基本病因包括胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗(insulin resistance, IR),部分患者两者兼备^[3-4]。肥胖是T2DM的重要危险因素之一。研究认为,肥胖可介导IR、刺激炎症反应等途径,导致T2DM的发生^[5-7]。MicroRNA(miRNA)是一类长约22个核苷酸的非编码RNA,在肿瘤、炎症等疾病中表达异常^[8-9]。趋化素是一种参与炎症、组织代谢的脂肪因子,瘦素是一种脂肪组织分泌的激素,其含量与机体脂肪水平密切相关^[10-11]。以上指标与肥胖、炎症有关,推测其与IR存在一定联系,但其表达水平及具体机制尚待研究。为探究以上指标在T2DM肥胖患者胰岛素抵抗中的作用,本研究对T2DM肥胖患者血清microRNA-155(miR-155)、microRNA-21(miR-21)、趋化素、瘦素水

平及胰岛素抵抗情况进行分析,并分析其诊断T2DM肥胖患者胰岛素抵抗的价值,为临床诊疗提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年1月—2023年4月山东中医药大学第二附属医院收治的138例T2DM患者为研究对象。其中,肥胖[体质指数(body mass index, BMI) $\geq 28 \text{ kg/m}^2$]^[12]患者73例(肥胖组),非肥胖患者65例(非肥胖组)。肥胖组男性42例,女性31例;年龄51~72岁,平均(61.64 \pm 9.73)岁;病程2~8年,平均(5.03 \pm 1.42)年;有IR[胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance, HOMA-IR) $> 2.69 \text{ pmol/L}$]45例(IR组),无IR 28例(非IR组)。非肥胖组男性36例,女性29例;年龄50~73岁,平均(61.43 \pm 9.61)岁;病程2~7年,平均(4.66 \pm 1.37)年。

肥胖组与非肥胖组性别、年龄、病程等一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经医院医学伦理委员会审批通过 (伦理批号: 2021-045 号), 所有受试者签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①依据《中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版)》^[13] 确诊为 T2DM; ②年龄 ≥ 18 岁; ③初诊、初治患者。

1.2.2 排除标准 ①严重心、肝等器官疾病; ②自身免疫性疾病; ③恶性肿瘤; ④急性、慢性感染; ⑤接受过糖尿病或减肥治疗; ⑥妊娠或哺乳期女性。

1.3 一般资料收集

包括性别、BMI、年龄、颈围 (neck circumference, NC)、腰围 (waist circumference, WC)、空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、甘油三酯 (Triglyceride, TG)、空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、趋化素、瘦素水平, 并计算 $HOMA-IR = FPG \times FINS / 22.5$ 。

1.4 实时荧光定量聚合酶链反应检测 miR-155、miR-21 的表达

1.4.1 miR-155 收集患者诊疗过程中剩余的血液样本 3 mL, 使用 RNA 提取试剂盒 (北京艾德莱生物科技有限公司) 提取 RNA, 通过 miRNA cDNA 第一链合成试剂盒 (北京百奥莱博科技有限公司) 逆转录合成 cDNA。以 cDNA 为模板, 进行实时荧光定量聚合酶链反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR), 引物序列见表 1。反应条件: 97.5 °C 预变性 8 min, 97 °C 变性 30 s, 62.8 °C 退火 25 s, 65 °C 延伸 30 s, 共 40 个循环。以 cel-miR-39 为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-155 相对表达量。

1.4.2 miR-21 逆转录合成 cDNA 步骤同 1.4.1。以 cDNA 为模板, 进行 qRT-PCR, 引物序列见表 1。反应条件: 95 °C 预变性 3 min, 95 °C 变性 15 s, 60 °C 退火 30 s, 共 40 个循环。U6 作为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法

计算 miR-21 相对表达量。

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	引物序列	长度/bp
miR-155	正向: 5'-TGCTAATCGTGATAGGGG-3'	62
	反向: 5'-GAACATGTCTGCGTATCTC-3'	
cel-miR-39	正向: 5'-CAGAGTCACCGGTTGTAAT-3'	58
	反向: 5'-CCAGTGCCTGTCGTGGAGTC-3'	
miR-21	正向: 5'-ATCCAGTGCCTGTCCTG-3'	20
	反向: 5'-TGCTTAGCTTATCAGACTG-3'	
U6	正向: 5'-TAGATCGTATAGCTAT-3'	18
	反向: 5'-TAAGCTAGCTAGCTAGCTA-3'	

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验; 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; 影响因素的分析用多因素逐步 Logistic 回归模型; 绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线; 相关性分析用 Pearson 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肥胖组与非肥胖组血清指标比较

肥胖组与非肥胖组 miR-155、miR-21、趋化素、瘦素、HOMA-IR 比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 肥胖组 miR-155 相对表达量低于非肥胖组, miR-21、趋化素、瘦素、HOMA-IR 高于非肥胖组。见表 2。

2.2 IR 组与非 IR 组 T2DM 肥胖患者临床资料比较

IR 组与非 IR 组性别、BMI、年龄、FPG、TG、FINS、HDL-C 水平比较, 经 t 或 χ^2 检验, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。IR 组与非 IR 组 NC、WC、miR-155、miR-21、趋化素、瘦素水平比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); IR 组 miR-155 相对表达

表 2 肥胖组与非肥胖组血清指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-155	miR-21	趋化素/($\mu\text{g/L}$)	瘦素/($\mu\text{g/L}$)	HOMA-IR
肥胖组	73	0.43 \pm 0.13	12.76 \pm 4.13	182.65 \pm 37.12	13.54 \pm 1.05	5.41 \pm 1.69
非肥胖组	65	0.87 \pm 0.25	7.72 \pm 2.51	117.39 \pm 31.54	10.92 \pm 1.27	2.78 \pm 0.91
<i>t</i> 值		13.173	8.533	11.058	13.258	11.183
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

量低于非 IR 组,NC、WC、miR-21、趋化素、瘦素水平 高于非 IR 组。见表 3。

表 3 IR 组与非 IR 组 T2DM 肥胖患者临床资料比较

组别	n	男/女/ 例	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	NC/(cm, $\bar{x} \pm s$)	WC/(cm, $\bar{x} \pm s$)	FPG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
IR 组	45	25/20	28.94 ± 0.85	62.46 ± 10.17	37.45 ± 2.51	94.16 ± 10.82	9.48 ± 3.21	2.16 ± 0.71
非 IR 组	28	17/11	28.59 ± 0.52	60.39 ± 11.08	35.49 ± 2.76	89.07 ± 9.75	9.06 ± 3.34	2.27 ± 0.68
χ^2/t 值		0.188	1.960	0.817	3.122	2.028	0.535	0.654
P 值		0.665	0.054	0.417	0.003	0.046	0.594	0.515

组别	FINS/(mIU/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	miR-155 ($\bar{x} \pm s$)	miR-21 ($\bar{x} \pm s$)	趋化素/(μ g/L, $\bar{x} \pm s$)	瘦素/(μ g/L, $\bar{x} \pm s$)
IR 组	10.65 ± 3.19	1.12 ± 0.35	0.36 ± 0.05	14.28 ± 1.52	208.46 ± 10.33	13.92 ± 0.61
非 IR 组	10.03 ± 3.26	1.20 ± 0.38	0.49 ± 0.04	9.97 ± 1.26	167.29 ± 8.95	13.07 ± 0.44
χ^2/t 值	0.801	0.919	11.627	12.551	17.403	6.402
P 值	0.426	0.361	0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 T2DM 肥胖患者发生 IR 的危险因素

以是否发生 IR 为因变量(否=0,是=1),以单因素中差异有统计学意义的指标:NC、WC、miR-155、miR-21、趋化素、瘦素(实测值)为自变量,进行多因素逐步 Logistic 回归分析($\alpha_{入}=0.05, \alpha_{出}=0.10$),结果显示:NC [$\hat{OR}=1.416$ (95% CI: 1.038, 1.932)],

WC [$\hat{OR}=1.227$ (95% CI: 1.049, 1.435)],miR-155 [$\hat{OR}=1.763$ (95% CI: 1.205, 2.579)],miR-21 [$\hat{OR}=1.932$ (95% CI: 1.356, 2.753)],趋化素 [$\hat{OR}=2.074$ (95% CI: 1.492, 2.883)],瘦素 [$\hat{OR}=1.628$ (95% CI: 1.246, 2.127)]是 T2DM 肥胖患者发生 IR 的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 T2DM 肥胖患者发生 IR 的危险因素

自变量	b	S _b	Wald χ^2	P 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
NC	0.348	0.158	4.820	0.028	1.416	1.038	1.932
WC	0.204	0.080	6.544	0.011	1.227	1.049	1.435
miR-155	0.567	0.194	8.529	0.003	1.763	1.205	2.579
miR-21	0.659	0.181	13.294	0.000	1.932	1.356	2.753
趋化素	0.729	0.168	18.845	0.000	2.074	1.492	2.883
瘦素	0.487	0.136	12.759	0.000	1.628	1.246	2.127

2.4 miR-155、miR-21、趋化素、瘦素诊断 T2DM 肥胖患者 IR 的效能

ROC 曲线分析结果显示,miR-155、miR-21、趋化素、瘦素诊断 T2DM 肥胖患者 IR 的曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.865、0.909、0.874 和 0.871; 敏感性为 77.8% (95% CI: 0.614, 0.825)、86.7% (95% CI: 0.792, 0.917)、95.6% (95% CI: 0.713, 0.965) 和 80.0% (95% CI: 0.692, 0.917); 特异性为 85.7% (95% CI: 0.647, 0.903)、82.1% (95% CI: 0.732, 0.914)、75.0% (95% CI: 0.675, 0.928) 和 89.3% (95% CI: 0.656, 0.944)。见图 1 和表 5。

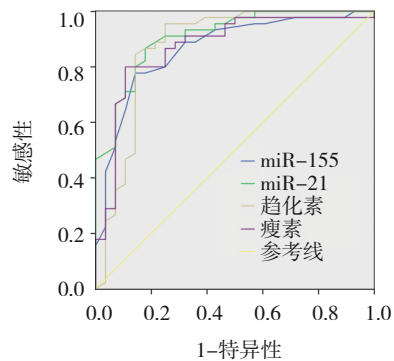


图 1 miR-155、miR-21、趋化素、瘦素诊断 T2DM 肥胖患者 IR 的 ROC 曲线

表 5 miR-155、miR-21、趋化素、瘦素诊断 T2DM 肥胖患者 IR 的效能分析

指标	最佳截断值	AUC	95% CI		S_b	P 值	敏感性/ %	95% CI		特异性/ %	95% CI	
			下限	上限				下限	上限		下限	上限
miR-155	0.445	0.865	0.778	0.952	0.045	0.000	77.8	0.614	0.825	0.857	0.647	0.903
miR-21	12.515	0.909	0.842	0.976	0.034	0.000	86.7	0.792	0.917	0.821	0.732	0.914
趋化素	179.910 $\mu\text{g/L}$	0.874	0.775	0.973	0.050	0.000	95.6	0.713	0.965	0.750	0.675	0.928
瘦素	13.645 $\mu\text{g/L}$	0.871	0.781	0.961	0.046	0.000	80.0	0.692	0.917	0.893	0.656	0.944

2.5 miR-155、miR-21、趋化素、瘦素与 IR 的相关性

Pearson 相关性分析结果显示, miR-155 与 HOMA-IR 呈负相关($r = -0.573$, $P = 0.000$), miR-21、趋化素、瘦素与 HOMA-IR 均呈正相关($r = 0.531$ 、 0.558 和 0.568 , 均 $P = 0.000$)。

3 讨论

随着经济发展及人们生活习惯的改变, 肥胖发生率日趋上升。肥胖对心血管系统、消化系统、内分泌系统等均会造成损害, 导致心脏病、糖尿病、动脉粥样硬化等疾病的发生。肥胖与 T2DM 的发生关系密切, 肥胖患者脂肪细胞体积变大、数目增多, 导致脂肪细胞膜上胰岛素受体数目明显减少, 对胰岛素敏感性下降, 出现 IR。出现 IR 后, 需要更多胰岛素维持机体血糖正常, 胰岛 β 细胞负担加重, 随着时间推移, 胰岛 β 细胞功能受损, 胰岛素分泌不足, 最终导致 T2DM 的发生^[14-16]。对 T2DM 肥胖患者, 不仅要给予双胍类、磺脲类等药物进行降血糖治疗, 还需要给予降血脂、控制体重等治疗^[17]。

以往临床以 BMI 为肥胖指标, 但近年来 NC、WC 在肥胖评估中的价值逐渐体现。NC 是衡量上半身皮下脂肪堆积情况的间接指标; WC 可反映腹部皮下脂肪及内脏脂肪堆积情况, 是腹型肥胖的独立危险因素。本研究结果表明, NC、WC 是 T2DM 肥胖患者发生 IR 的危险因素, 推测其原因可能是高 NC、WC 患者通常有肥胖现象, 进而导致机体炎症、氧化应激等水平升高, 介导 IR 发生。本研究结果显示, 肥胖组 miR-155 相对表达量低于非肥胖组, miR-21、HOMA-IR 高于非肥胖组; IR 组 miR-155 相对表达量低于非 IR 组, miR-21 相对表达量高于非 IR 组, 提示 miR-155、miR-21 与 T2DM 肥胖及 IR 有关。miRNA 在细胞生长、发育过程中具有多种作用, 主要通过破坏靶 mRNA 的稳定性、抑制靶 mRNA 的翻译来发挥作用^[18-19]。近来不少研究报道, miRNA 在 T2DM 发

生、发展中存在异常表达^[20-21]。陈华玲等^[22]的研究报道, T2DM 肥胖患者 miR-155 相对表达量低于正常水平, 且 miR-155 与 HOMA-IR 呈负相关, 与本研究结果有相似之处。推测其原因可能是 miR-155 可刺激胰高血糖素样肽 1 表达升高, 通过中枢性的食欲抑制, 减少进食量, 进而抑制动脉粥样硬化、肥胖的发生、发展, 改善胰岛 β 细胞对胰岛素抗性的适应性; 当其表达下降时, 则会导致肥胖、T2DM 的发生。国外有研究报道, miR-155 在 T2DM 中低表达, 可能与脂肪组织、胰岛素敏感性有关^[23]。黄晓燕等^[24]研究报道, miR-155 可能通过调控 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3 的表达来参与免疫反应, 引起糖尿病。miR-21 在哺乳动物中广泛表达, 目前证实了在肿瘤、炎症、糖尿病等疾病中水平异常升高^[25-27]。国外有研究报道, 胰岛 β 细胞 miR-21 通过 miR-21-Pdcd4-AP-1 依赖性途径上调 Glut2 蛋白表达, 增强葡萄糖摄取, 促进胰岛素分泌^[28]。推测出现 IR 的患者 miR-21 升高的原因可能是为了降低血糖, 促使胰岛 β 细胞 miR-21 代偿性升高。

另外, 本研究结果显示, 肥胖组趋化素、瘦素水平高于非肥胖组, IR 组趋化素、瘦素水平高于非 IR 组, 提示趋化素、瘦素与 T2DM 肥胖及 IR 有关。趋化素是一种促炎脂肪因子, 高表达于脂肪组织中。有研究报道, 趋化素在 T2DM 中表达水平显著高于正常水平^[29]。趋化素水平上升后, 单核细胞浸润, 局部分化为巨噬细胞, 因此趋化素可通过刺激炎症及肥胖来介导 IR 发生。瘦素可通过作用于中枢神经系统中的受体来调控新陈代谢, 当机体脂肪含量上升时, 抑制进食并加快新陈代谢。蒋丹丹等^[30]的动物实验结果显示, 瘦素受体基因敲除后, 大鼠表现出明显肥胖、葡萄糖耐量受损及 IR, 提示瘦素与肥胖、IR 存在一定联系。

本研究中相关性分析结果显示, miR-155 与 HOMA-IR 呈负相关, miR-21、趋化素、瘦素与 HOMA-IR 呈正相关, 证实 miR-155、miR-21、趋化素、

瘦素与 IR 存在一定关系。

综上所述, T2DM 肥胖患者 miR-155、miR-21、趋化素、瘦素与 IR 密切相关, miR-155 与 IR 呈负相关, miR-21、趋化素、瘦素与 IR 呈正相关。

参 考 文 献 :

- [1] ANDRÉ P, PROCTOR G, DRIOLLET B, et al. The role of overweight in the association between the Mediterranean diet and the risk of type 2 diabetes mellitus: a mediation analysis among 21 585 UK biobank participants[J]. *Int J Epidemiol*, 2020, 49(5): 1582-1590.
- [2] MOTALA A A, MBANYA J C, RAMAIYA K, et al. Type 2 diabetes mellitus in sub-Saharan Africa: challenges and opportunities[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2022, 18(4): 219-229.
- [3] 周琼, 彭葆坤, 周松兰, 等. 初诊断早发 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能分析[J]. *重庆医学*, 2022, 51(6): 945-948.
- [4] WANG M, TANG X J, LI L, et al. C1q/TNF-related protein-6 is associated with insulin resistance and the development of diabetes in Chinese population[J]. *Acta Diabetol*, 2018, 55(12): 1221-1229.
- [5] KLEIN S, GASTALDELLI A, YKI-JÄRVINEN H, et al. Why does obesity cause diabetes?[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(1): 11-20.
- [6] AL-SULAITI H, DIBOUN I, AGHA M V, et al. Metabolic signature of obesity-associated insulin resistance and type 2 diabetes[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 348.
- [7] FERNANDEZ C J, GEORGE A S, SUBRAHMANYAN N A, et al. Epidemiological link between obesity, type 2 diabetes mellitus and cancer[J]. *World J Methodol*, 2021, 11(3): 23-45.
- [8] ALI SYEDA Z, LANGDEN S S S, MUNKHZUL C, et al. Regulatory mechanism of MicroRNA expression in cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1723.
- [9] SZABO G. Exosomes and MicroRNA-223 at the intersection of inflammation and fibrosis in NAFLD[J]. *Hepatology*, 2021, 74(1): 5-8.
- [10] FISCHER T F, BECK-SICKINGER A G. Chemerin - exploring a versatile adipokine[J]. *Biol Chem*, 2022, 403(7): 625-642.
- [11] PEREIRA S, CLINE D L, GLAVAS M M, et al. Tissue-specific effects of leptin on glucose and lipid metabolism[J]. *Endocr Rev*, 2021, 42(1): 1-28.
- [12] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 肥胖症基层诊疗指南(实践版·2019)[J]. *中华全科医师杂志*, 2020, 19(2): 102-107.
- [13] 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]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(7): 447-498.
- [14] 付林, 杨杨, 张同存. 2 型糖尿病免疫发病机制研究进展[J]. *中国糖尿病杂志*, 2021, 29(5): 393-396.
- [15] 王向红, 邹秀兰, 贺茜. IKKε 及 TBK1 在肥胖、糖尿病及 NAFLD 中的作用机制研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2021, 46(10): 1051-1055.
- [16] 武强, 刘梦, 柯文才, 等. 2 型糖尿病及腹型肥胖患者血清 CRT3 水平与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2019, 35(9): 761-764.
- [17] 牟伦盼, 蒋建家, 张雅萍, 等. 达格列净与利格列汀对口服降糖药控制不佳的超重或肥胖 2 型糖尿病患者的疗效和安全性比较[J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(3): 190-195.
- [18] 郝大海, 龚明. miRNA 作用机制研究进展[J]. *基因组学与应用生物学*, 2020, 39(8): 3647-3657.
- [19] 谭超, 陈路, 陈赛, 等. miRNA-101 抑制 A549 细胞增殖作用机制探讨[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2021, 28(1): 48-55.
- [20] 叶莺, 刘小华, 严延生. 2 型糖尿病患者血浆 microRNA 差异表达及生物信息学分析[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2021, 38(6): 536-540.
- [21] 蔡辉耀, 杨鑫娜, 陈丽君, 等. 2 型糖尿病患者血清 miR-21-5p 与肠道菌群失调及炎症状态的关系研究[J]. *中国病原生物学杂志*, 2020, 15(11): 1344-1347.
- [22] 陈华玲, 杨进红, 朱瑞, 等. 2 型糖尿病合并肥胖患者内脏脂肪面积胰岛素抵抗与 miR-155 表达的关系[J]. *安徽医学*, 2023, 44(1): 62-67.
- [23] JANKAUSKAS S S, GAMBARDELLA J, SARDU C, et al. Functional role of miR-155 in the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications[J]. *Noncoding RNA*, 2021, 7(3): 39.
- [24] 黄晓燕, 陈积雄, 郑丕媚, 等. 儿童 1 型糖尿病外周血中微小 RNA-155 和 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子 3 的表达关系及临床意义[J]. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27(8): 597-601.
- [25] DENG Z M, CHEN G H, DAI F F, et al. The clinical value of miRNA-21 in cervical cancer: a comprehensive investigation based on microarray datasets[J]. *PLoS One*, 2022, 17(4): e0267108.
- [26] ZOU Y, ZHOU Q X, ZHANG Y F. MicroRNA-21 released from mast cells-derived extracellular vesicles drives asthma in mice by potentiating airway inflammation and oxidative stress[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(7): 7475-7491.
- [27] FOUAD M, SALEM I, ELHEFNAWY K, et al. MicroRNA-21 as an early marker of nephropathy in patients with type 1 diabetes[J]. *Indian J Nephrol*, 2020, 30(1): 21-25.
- [28] LIU R L, LIU C L, HE X Z, et al. MicroRNA-21 promotes pancreatic β cell function through modulating glucose uptake[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3545.
- [29] 杨志宏, 张小妮, 王小娟, 等. 血清超敏 C 反应蛋白、chemerin、TG、及瘦素联合检测在 2 型糖尿病中的临床诊断价值研究[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(5): 833-837.
- [30] 蒋丹丹, 曹兰凤, 许朝霞, 等. 瘦素受体基因敲除 SD 大鼠的表型及病理观察[J]. *中国实验动物学报*, 2019, 27(3): 331-338.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 李檬, 崔曼, 李国霞, 等. 血清 microRNA-155、microRNA-21、趋化素、瘦素与糖尿病肥胖患者胰岛素抵抗的相关性[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(10): 1-6.

Cite this article as: LI M, CUI M, LI G X, et al. The associations of serum microRNA-155, microRNA-21, chemerin and leptin with insulin resistance in obese patients with diabetes mellitus[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(10): 1-6.