

· 论 著 ·

# 血清 GDF-15、chemerin、PTX3 水平与 2 型糖尿病患者肥胖、胰岛素抵抗及炎症的关系及其预测效能的构建与评价\*

袁 茜<sup>1</sup>, 梁 淳<sup>1△</sup>, 刘 娜<sup>2</sup>, 张 蕾<sup>1</sup>

邯郸市中心医院; 1. 检验科; 2. 内分泌二科, 河北邯郸 056004

**摘要:**目的 探讨血清生长分化因子-15(GDF-15)、趋化素(chemerin)、正五聚蛋白 3(PTX3)水平与 2 型糖尿病(T2DM)患者肥胖、胰岛素抵抗及炎症因子的关系,并进行预测效能的构建及评价。**方法** 选取 2020 年 2 月至 2022 年 9 月该院收治的 T2DM 患者 231 例作为 T2DM 组。另选取同期来该院体检的健康者 100 例作为对照组。采用酶联免疫吸附试验法检测并比较两组血清 GDF-15、chemerin、PTX3 水平,收集两组临床资料并进行比较。采用 Pearson 相关性分析及多元线性回归分析血清 GDF-15、chemerin、PTX3 水平与肥胖、胰岛素抵抗及炎症指标的关系。采用多因素 Logistic 回归评估 T2DM 发生的独立危险因素,并构建血清 GDF-15、chemerin、PTX3 联合预测模型,绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价其对 T2DM 发生的预测效能。**结果** 与对照组比较,T2DM 组体重指数(BMI)、腰臀比(WHR)、收缩压、总胆固醇、甘油三酯、空腹血糖、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-6、GDF-15、chemerin、PTX3 均升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Pearson 相关性分析显示,T2DM 组血清 GDF-15、chemerin、PTX3 水平与 BMI、WHR、FINS、HOMA-IR、IL-1 $\beta$ 、IL-6 呈正相关( $P < 0.05$ )。多元线性回归分析显示,BMI、FINS、HOMA-IR、IL-1 $\beta$ 、IL-6 与血清 GDF-15、chemerin、PTX3 水平呈正相关( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果发现,血清 GDF-15、chemerin、PTX3 水平升高是影响 T2DM 发生的独立危险因素( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示,血清 GDF-15、chemerin、PTX3 联合预测模型预测效能较好,其曲线下面积及灵敏度、特异度、准确度均高于各指标单独应用。**结论** T2DM 患者血清 GDF-15、chemerin、PTX3 水平升高,且其水平随着 T2DM 患者肥胖、胰岛素抵抗及炎症反应程度的加重而增加,该研究所构建的联合预测模型预测效能较好,对 T2DM 发生具有较高的预测价值。

**关键词:** 2 型糖尿病; 生长分化因子-15; 趋化素; 正五聚蛋白 3; 胰岛素抵抗

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.03.012

**中图法分类号:** R587.1

**文章编号:** 1673-4130(2024)03-0320-06

**文献标志码:** A

## Relationship between serum GDF-15, chemerin, PTX3 levels and obesity, insulin resistance and inflammation in patients with type 2 diabetes mellitus and the construction and evaluation of their predictive efficacy\*

YUAN Xi<sup>1</sup>, LIANG Chun<sup>1△</sup>, LIU Na<sup>2</sup>, ZHANG Lei<sup>1</sup>

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Second Department of Endocrinology, Handan Central Hospital, Handan, Hebei 056004, China

**Abstract: Objective** To explore the relationship between serum growth differentiation factor-15 (GDF-15), chemerin, pentraxin 3 (PTX3) levels and obesity, insulin resistance and inflammatory factors in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), and to construct and evaluate the predictive efficacy. **Methods** A total of 231 T2DM patients admitted to the hospital from February 2020 to September 2022 were selected as T2DM group. Another 100 healthy subjects who came to the hospital for physical examination during the same period were selected as the control group. Serum GDF-15, chemerin and PTX3 levels of the two groups were detected and compared by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Clinical data of the two groups were collected and compared. Pearson correlation analysis and multiple linear regression were used to analyze the relationship between serum GDF-15, chemerin, PTX3 levels and obesity, insulin resistance and inflammation. Multivariate Logistic regression was used to evaluate the independent risk factors for T2DM development, and the com-

\* 基金项目: 河北省 2020 年度医学科学研究课题计划(20201473)。

作者简介: 袁茜, 女, 副主任技师, 主要从事生化检验研究。△ 通信作者, E-mail: liangchun6561@163.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20231213.1621.008.html>(2023-12-14)

combined prediction model of serum GDF-15, chemerin and PTX3 was constructed, and receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to evaluate its predictive efficacy for T2DM development. **Results** Compared with the control group, body mass index (BMI), waist-to-hip ratio (WHR), systolic blood pressure, total cholesterol, triglyceride, fasting blood glucose, fasting insulin (FINS), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, GDF-15, chemerin and PTX3 were all increased in T2DM group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that serum GDF-15, chemerin and PTX3 levels were positively correlated with BMI, WHR, FINS, HOMA-IR, IL-1 $\beta$  and IL-6 in T2DM group ( $P < 0.05$ ). Multiple linear regression analysis showed that BMI, FINS, HOMA-IR, IL-1 $\beta$  and IL-6 were positively correlated with serum GDF-15, chemerin and PTX3 levels ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that the increase of serum GDF-15, chemerin and PTX3 levels was an independent risk factor for T2DM development ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis results showed that the combined prediction model of serum GDF-15, chemerin and PTX3 had better prediction efficiency, and its area under the curve, sensitivity, specificity and accuracy were higher than those applied alone. **Conclusion** The levels of GDF-15, chemerin and PTX3 in serum of T2DM patients are elevated, and their levels increase with the exacerbation of obesity, insulin resistance and inflammatory response in T2DM patients. The combined prediction model constructed in this study has good predictive efficacy and has high predictive value for the occurrence of T2DM.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus; growth differentiation factor-15; chemerin; pentraxin 3; insulin resistance

2 型糖尿病 (T2DM) 是一种血糖异常升高的慢性代谢疾病, 临床症状包括烦渴、频尿、不明原因的体重减轻等, 随着人们饮食结构的改变及生活方式的转变, 糖尿病的患病率逐年上升, 给患者和社会带来巨大的医疗负担<sup>[1-2]</sup>。胰岛素抵抗是 T2DM 主要的病理因素之一, 但其具体机制尚未完全明确<sup>[3]</sup>。T2DM 患者血糖长期过高易导致脂代谢和血液流变学异常, 而肥胖是高血糖和胰岛素抵抗的主要影响因素, 其发生发展主要与全身慢性低度炎症状态有关, 相关研究也显示肥胖及炎症与胰岛素抵抗的发生有关<sup>[4]</sup>。因此探寻与 T2DM 发生发展有关且影响代谢、炎症及胰岛素抵抗的生物标志物, 有利于对病情及预后的评估, 以指导临床治疗。生长分化因子-15 (GDF-15) 是转化生长因子  $\beta$  超家族成员, 参与机体代谢和体重的调控, 研究发现 GDF-15 在代谢综合征患者中的水平异常升高, 且与机体炎症和血脂密切相关<sup>[5-6]</sup>。趋化素 (chemerin) 属于脂肪因子, 参与炎症、脂肪生成、血管生成和能量代谢, 导致肥胖, 还能够调节脂肪分化, 在白色脂肪、肝脏及胎盘中有较多表达, 而胰岛素抵抗通常发生在白色脂肪及肝脏中<sup>[7-8]</sup>。正五聚蛋白 3 (PTX3) 是受炎症信号刺激而表达的急性时相蛋白, 参与免疫、炎症反应及血管重塑的调节, 其在 T2DM 肾病患者体内随着肾损害程度的加重而升高<sup>[9-10]</sup>。因此, 本研究探讨血清 GDF-15、chemerin、PTX3 与 T2DM 患者肥胖、胰岛素抵抗及炎症的关系, 并进行预测效能的构建及评价, 以期为临床指导 T2DM 治疗及预后预测提供参考。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2020 年 2 月至 2022 年 9 月本

院收治的 T2DM 患者 231 例作为 T2DM 组。选取同期来本院体检的健康者 100 例作为对照组。T2DM 诊断标准参照《中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)》<sup>[11]</sup>。肥胖诊断标准参照《中国 2 型糖尿病合并肥胖综合管理专家共识》<sup>[12]</sup>。T2DM 组纳入标准: (1) 符合 T2DM 及肥胖诊断标准, 且为初次确诊; (2) 年龄  $\geq 18$  岁; (3) 入院前未使用影响糖脂代谢、抗炎等相关药物; (4) 对本研究知情同意且愿意配合。排除标准: (1) 哺乳期或妊娠期女性; (2) 存在糖尿病急性并发症; (3) 存在严重的心肝肾功能障碍、甲状腺疾病、自身免疫性疾病; (4) 3 个月内发生严重低血糖事件或患糖尿病酮症酸中毒; (5) 合并恶性肿瘤; (6) 临床资料不完整。T2DM 组中男 120 例、女 111 例; 年龄 40~74 岁, 平均 (57.45  $\pm$  11.32) 岁; 体重指数 (BMI) 24.8~32.0 kg/m<sup>2</sup>, 平均 (28.90  $\pm$  2.40) kg/m<sup>2</sup>; 腰臀比 (WHR) 0.78~1.20, 平均 (0.94  $\pm$  0.07); 吸烟史 55 例, 饮酒史 47 例。对照组中男 58 例、女 42 例, 年龄 45~71 岁, 平均 (56.32  $\pm$  9.85) 岁, BMI 19.6~24.9 kg/m<sup>2</sup>, 平均 (23.01  $\pm$  1.56) kg/m<sup>2</sup>, WHR 0.57~0.82, 平均 (0.72  $\pm$  0.04), 吸烟史 15 例, 饮酒史 18 例。两组性别、年龄、吸烟史及饮酒史占比比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。本研究已获得本院伦理委员会批准 (批号: 20190367)。

## 1.2 方法

**1.2.1 临床资料收集** 收集两组性别、年龄、吸烟史、饮酒史、收缩压、舒张压、BMI、WHR 等临床资料。

**1.2.2 血清 GDF-15、chemerin、PTX3 水平检测** 采集受试者外周空腹静脉血, 3 000 r/min 离心 15 min, 离心半径 12 cm, 留取上层血清, 保存于 -80  $^{\circ}$ C 待检。

使用酶联免疫吸附试验法检测血清 GDF-15、chemerin、PTX3 水平。GDF-15、PTX3 试剂盒均购自武汉赛培生物科技有限公司; chemerin 试剂盒购自上海研启生物科技有限公司。将目标抗体置于培养板中, 分别加入标准品和样品, 经磷酸盐缓冲液洗涤, 加入辣根过氧化物酶标记的抗生物素反应, 四甲基联苯胺显色, 使用酶标分析仪(型号: DNM-9602, 北京普朗新技术有限公司)测量 150 nm 波长处的吸光度值, 计算目标样品浓度。GDF-15 正常范围 < 1 200 ng/L, 本院健康者检测范围为 chemerin: 32.02~106.00  $\mu\text{g/L}$ 、PTX3: 3.149~17.220  $\mu\text{g/L}$ 。

**1.2.3 血糖、血脂指标检测** 使用罗氏 C311 全自动生化分析仪[购自罗氏诊断产品(上海)有限公司]检测空腹胰岛素(FINS)和空腹血糖(FPG)水平。计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),  $\text{HOMA-IR} = \text{FINS} \times \text{FPG} / 22.5$ 。采用罗氏 C311 全自动生化分析仪检测总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。血脂四项正常范围为 TC: 2.90~5.17 mmol/L、TG: 0.56~1.70 mmol/L、HDL-C: 男性 0.96~1.15 mmol/L, 女性 0.90~1.55 mmol/L、LDL-C: 0~3.4 mmol/L。

**1.2.4 炎症指标检测** 采用酶联免疫吸附试验法检测白细胞介素(IL)-6、IL-1 $\beta$  水平, 试剂盒均购自上海抚生实业有限公司, 检测方法具体步骤参考 1.2.2。

参考范围为 IL-6: 0~7 pg/mL, IL-1 $\beta$ : 0~5 pg/mL。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析。计量资料均以  $\bar{x} \pm s$  描述, 采用独立样本  $t$  检验或校正  $t$  检验; 计数资料以  $[n(\%)]$  描述, 采用  $\chi^2$  检验。Pearson 相关性分析及多元线性回归分析血清 GDF-15、chemerin、PTX3 水平与肥胖、胰岛素抵抗及炎症指标的关系。采用多因素 Logistic 回归评估 T2DM 发生的独立危险因素, 并构建血清 GDF-15、chemerin、PTX3 联合预测模型, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线对其进行预测效能评估。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 T2DM 组与对照组临床资料比较** T2DM 组与对照组的性别、年龄、吸烟史、饮酒史、HDL-C、LDL-C、舒张压比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 与对照组比较, T2DM 组 BMI、WHR、收缩压、TC、TG、FPG、FINS、HOMA-IR、IL-1 $\beta$ 、IL-6、GDF-15、chemerin、PTX3 均升高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 血清 GDF-15、chemerin、PTX3 水平与肥胖、胰岛素抵抗及炎症的相关性分析** Pearson 相关性分析显示, T2DM 组血清 GDF-15、chemerin、PTX3 水平与 BMI、WHR、FINS、HOMA-IR、IL-1 $\beta$ 、IL-6 呈正相关( $P < 0.05$ )。见表 2。多元线性回归分析显示, BMI、FINS、HOMA-IR、IL-1 $\beta$ 、IL-6 与血清 GDF-15、chemerin、PTX3 水平呈正相关( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 1 T2DM 组与对照组临床资料比较

项目	T2DM 组( $n=231$ )	对照组( $n=100$ )	$t/\chi^2$	$P$
性别 $[n(\%)]$			1.028	0.311
男	120(51.95)	58(58.00)		
女	111(48.71)	42(42.00)		
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	57.45 $\pm$ 11.32	56.32 $\pm$ 9.85	0.866	0.387
吸烟史 $[n(\%)]$	55(23.81)	15(15.00)	3.248	0.072
饮酒史 $[n(\%)]$	47(20.09)	18(18.00)	0.243	0.622
收缩压( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)	124.33 $\pm$ 12.56	110.36 $\pm$ 12.33	9.343	<0.001
舒张压( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)	77.50 $\pm$ 9.00	75.86 $\pm$ 9.01	1.522	0.129
BMI( $\bar{x} \pm s$ , $\text{kg/m}^2$ )	28.90 $\pm$ 2.40	23.01 $\pm$ 1.56	22.555	<0.001
WHR( $\bar{x} \pm s$ )	0.94 $\pm$ 0.07	0.72 $\pm$ 0.04	29.403	<0.001
FPG( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	10.40 $\pm$ 2.89	5.01 $\pm$ 1.10	15.561	<0.001
FINS( $\bar{x} \pm s$ , mU/L)	11.58 $\pm$ 2.20	7.22 $\pm$ 1.88	18.079	<0.001
HOMA-IR( $\bar{x} \pm s$ )	6.12 $\pm$ 2.40	1.55 $\pm$ 0.80	21.101	<0.001
IL-1 $\beta$ ( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)	15.01 $\pm$ 8.20	3.33 $\pm$ 1.20	18.586	<0.001
IL-6( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)	0.86 $\pm$ 0.21	0.40 $\pm$ 0.05	20.705	<0.001
TC( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	4.90 $\pm$ 1.25	4.20 $\pm$ 1.01	4.944	<0.001
TG( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	2.40 $\pm$ 0.60	1.20 $\pm$ 0.40	18.308	<0.001
LDL-C( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	2.62 $\pm$ 0.78	2.50 $\pm$ 0.70	1.325	0.186

续表 1 T2DM 组与对照组临床资料比较

项目	T2DM 组 (n=231)	对照组 (n=100)	t/χ <sup>2</sup>	P
HDL-C( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	1.18 ± 0.32	1.21 ± 0.45	0.688	0.492
GDF-15( $\bar{x} \pm s$ , ng/L)	1 466.30 ± 350.50	712.32 ± 140.50	20.690	<0.001
chemerin( $\bar{x} \pm s$ , μg/L)	125.25 ± 28.40	78.69 ± 15.33	15.441	<0.001
PTX3( $\bar{x} \pm s$ , μg/L)	17.36 ± 5.50	10.02 ± 3.01	12.550	<0.001

表 2 Pearson 相关性分析

项目	GDF-15		chemerin		PTX3	
	r	P	r	P	r	P
BMI	0.376	0.004	0.348	0.008	0.408	0.001
WHR	0.312	0.010	0.301	0.015	0.311	0.010
FINS	0.423	<0.001	0.355	0.060	0.412	<0.001
HOMA-IR	0.577	<0.001	0.580	<0.001	0.572	<0.001
IL-1β	0.550	<0.001	0.475	<0.001	0.440	<0.001
IL-6	0.480	<0.001	0.392	0.005	0.523	<0.001

表 3 多元线性回归分析

项目	GDF-15		chemerin		PTX3	
	β	P	β	P	β	P
BMI	0.311	0.010	0.142	0.026	0.268	<0.001
WHR	0.142	0.027	0.113	<0.001	0.159	0.010
FINS	0.134	0.006	0.042	0.010	0.134	0.005
HOMA-IR	0.021	<0.001	0.122	0.012	1.159	<0.001
IL-1β	0.045	0.005	0.055	<0.001	0.032	0.010
IL-6	0.066	<0.001	0.131	0.010	0.055	0.002

**2.3 影响 T2DM 发生的多因素 Logistic 回归分析**  
进一步将受试者资料数据纳入多因素 Logistic 回归分析模型(全模法),因变量为 T2DM 发生情况(哑变

量赋值: T2DM = 1, 否 = 0), 以 GDF-15、chemerin、PTX3 等 3 指标为自变量(连续数值原型输入), 控制协变量为 BMI、WHR、FINS、HOMA-IR、IL-1β、IL-6 等。多因素 Logistic 回归分析结果发现, 血清 GDF-15、chemerin、PTX3 水平升高是影响 T2DM 发生的独立危险因素(P < 0.05)。见表 4。

**2.4 血清 GDF-15、chemerin、PTX3 及其联合预测模型对 T2DM 发生的预测效能分析** 进一步探讨血清 GDF-15、chemerin、PTX3 对 T2DM 发生的预测效能: 以 T2DM 组(231 例)为阳性样本, 以对照组(100 例)为阴性样本, 行 ROC 曲线分析。ROC 曲线分析结果显示: 血清 GDF-15、chemerin、PTX3 单独应用对 T2DM 发生的具有一定预测效能, 其曲线下面积(AUC)及其 95%CI 分别为 0.775(0.726~0.819)、0.801(0.754~0.843)、0.786(0.737~0.829)。进一步建立血清 GDF-15、chemerin、PTX3 这 3 个指标联合预测的 Log P 风险评估/预测模型, 以其  $\ln(P/1-P) = -7.157 + 0.110 \times \text{GDF-15} + 0.056 \times \text{chemerin} + 0.081 \times \text{PTX3}$  虚拟概率量指标, 再行 ROC 曲线分析。ROC 曲线分析结果显示: 血清 GDF-15、chemerin、PTX3 联合预测模型预测效能较好, 其 AUC 及灵敏度、特异度、准确度均高于各指标单独应用。见表 5、图 1。

表 4 影响 T2DM 发生的多因素 Logistic 回归分析

项目	β	SE	Waldχ <sup>2</sup>	P	OR	95%CI
GDF-15 升高	0.110	0.030	13.444	<0.001	1.116	1.012~1.233
chemerin 升高	0.056	0.017	12.250	<0.001	1.058	1.020~1.132
PTX3 升高	0.081	0.025	10.498	0.002	1.084	1.025~1.201
常量	-7.157	2.321	6.612	0.001	-	-

注: - 表示无数据。

表 5 血清 GDF-15、chemerin、PTX3 对 T2DM 发生的预测效能比较

指标	AUC(95%CI)	阈值	灵敏度	特异度	约登指数	准确度
GDF-15	0.775(0.726~0.819)	678.200 ng/L	0.550	0.910	0.460	0.657
chemerin	0.801(0.754~0.843)	116.300 μg/L	0.632	0.860	0.492	0.701
PTX3	0.786(0.737~0.829)	16.400 μg/L	0.662	0.820	0.482	0.650
联合预测模型(Log P)	0.953(0.924~0.973)	0.643	0.896	0.930	0.826	0.906

注: 阈值均按临床习惯适当取整, 联合预测模型的阈值系依据  $\ln(P/1-P)$  模型(含常数项) 计算所得。



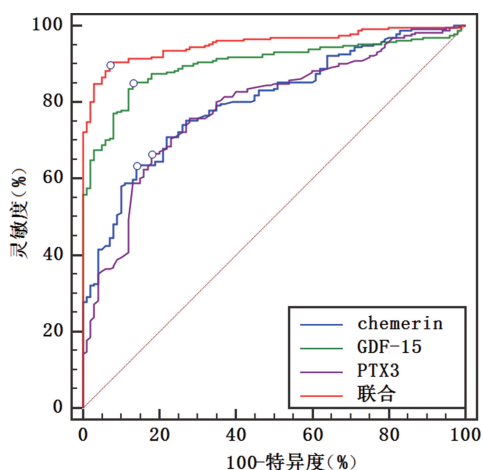


图 1 血清 GDF-15、chemerin、PTX3 及其联合预测模型预测 T2DM 发生的 ROC 曲线

### 3 讨论

胰岛素作为机体重要的血糖激素,在肝脏、肌肉和脂肪组织中对葡萄糖的摄取和利用发挥重要作用,多数胰岛素抵抗由遗传因素、环境因素及不良生活方式相互作用而引起<sup>[13]</sup>。脂肪组织的堆积,特别是分布于皮下组织和内脏周围的白色脂肪组织可释放多种促炎因子,如 IL-6、IL-1 $\beta$ ,使肝脏和肌肉对胰岛素的敏感性降低,对血糖和脂肪酸的利用能力减退,进而诱发糖尿病<sup>[14-15]</sup>。因此明确 2 型糖尿病患者肥胖、胰岛素抵抗及炎症的关系对临床 T2DM 治疗方案的制订具有重要意义。

本研究结果显示,与对照组比较,T2DM 组 BMI、WHR、收缩压、TC、TG、FPG、FINS、HOMA-IR、IL-1 $\beta$ 、IL-6、GDF-15、chemerin、PTX3 均升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),Pearson 相关性分析显示,T2DM 组血清 GDF-15、chemerin、PTX3 水平与 BMI、WHR、FINS、HOMA-IR、IL-1 $\beta$ 、IL-6 呈正相关( $P < 0.05$ ),这说明血清 GDF-15、chemerin、PTX3 水平的异常升高可能与 T2DM 的发生有关。GDF-15 可在细胞应激及二甲双胍影响下大量分泌,引起体重减轻、厌食及新陈代谢的改变<sup>[16]</sup>。有研究显示,GDF-15 的唯一受体是胶质细胞源性神经营养因子家族  $\alpha$  受体,二者结合后与后脑中受体络氨酸激酶募集,减少动物模型的食物摄入量和体重<sup>[17]</sup>。此外 GDF-15 还可干扰树突状细胞的激活和成熟,抑制树突状细胞对 T 细胞的诱导和激活,阻断免疫细胞外渗和肿瘤浸润,这说明 GDF-15 可能通过参与脑中受体络氨酸激酶的募集,影响 T2DM 患者的低脂代谢从而参与肥胖的发生,并通过影响树突状细胞的分化,影响 T2DM 的炎症水平<sup>[18]</sup>。chemerin 是脂肪起源的信号分子之一,在人体的脂肪和肝脏组织中含最高,能够维持脂肪生长过程中的克隆和扩增功能,并在葡萄糖稳态中具有一定的作用<sup>[19]</sup>。有研究证实,chemerin 在受肥胖影响的人群外周组织及循环中的水平升高,且在小鼠动物模型中,血浆 chemerin 水平因高脂肪的影

响和葡萄糖稳态的失衡而上调,这说明 chemerin 可能参与 T2DM 的发生<sup>[20-21]</sup>。PTX3 也被称为肿瘤坏死因子  $\alpha$  诱导蛋白 5,与 CRP 属同源,是先天免疫系统的可溶性模式识别受体,对反映机体组织急性损伤及局部炎症状态的作用与 CRP 同样敏感<sup>[22]</sup>。

本研究结果显示,多因素 Logistic 回归分析结果发现,血清 GDF-15、chemerin、PTX3 水平升高是影响 T2DM 发生的独立危险因素( $P < 0.05$ );ROC 曲线分析结果显示,血清 GDF-15、chemerin、PTX3 联合预测模型预测效能较好,其 AUC 及灵敏度、特异度、准确度均高于各指标单独应用,说明构建的风险预测模型对 T2DM 发生的预测效能较好,血清 GDF-15、chemerin、PTX3 具有作为 T2DM 的生化标志物使用价值。GDF-15、chemerin、PTX3 均可通过不同机制参与调节炎症、肥胖及胰岛素抵抗,从而影响糖尿病的发生。因此,在今后 T2DM 的病情研究中,可通过检测 GDF-15、chemerin、PTX3 水平对 T2DM 进行病情评估,以指导临床治疗。

综上所述,T2DM 患者血清 GDF-15、chemerin、PTX3 水平升高,且其水平随着 T2DM 患者肥胖、胰岛素抵抗及炎症反应程度的加重而增加,本研究所构建的联合预测模型预测效能较好,对 T2DM 发生具有较高的预测价值。

### 参考文献

- [1] TINAJERO M G, MALIK V S. An update on the epidemiology of type 2 diabetes; a global perspective[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2021, 50(3): 337-355.
- [2] LU J, WANG C, SHEN Y, et al. Time in range in relation to all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes: a prospective cohort study[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(2): 549-555.
- [3] LEE S H, PARK S Y, CHOI C S. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies[J]. *Diabetes Metab J*, 2022, 46(1): 15-37.
- [4] KEANE K N, CALTON E K, CARLESSI R, et al. The bioenergetics of inflammation: insights into obesity and type 2 diabetes[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2017, 71(7): 904-912.
- [5] PATSALOS A, HALASZ L, MEDINA-SERPAS M A, et al. A growth factor-expressing macrophage subpopulation orchestrates regenerative inflammation via GDF-15[J]. *J Exp Med*, 2022, 219(1): e20210420.
- [6] 麦云妮, 李骄阳, 张卓, 等. 代谢综合征患者血清生长分化因子 15 与炎症、血脂谱的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(5): 400-404.
- [7] HELFER G, WU Q F. Chemerin, a multifaceted adipokine involved in metabolic disorders[J]. *J Endocrinol*, 2018, 238(2): R79-R94.
- [8] 闫丽丽, 吕骥, 贾红玉, 等. 非酒精性脂肪性肝合并 2 型糖尿病患者血清 chemerin 水平变化及其相关性分析[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(20): 3968-3972. (下转第 329 页)

- J Environ Res Public Health, 2021, 18(17): 8962.
- [8] KHATRI P, KLEINDORFER D O, DEVLIN T, et al. Effect of alteplase vs aspirin on functional outcome for patients with acute ischemic stroke and minor nondisabling neurologic deficits: the prisms randomized clinical trial[J]. JAMA, 2018, 320(2): 156-166.
- [9] EDWARDS O, BURRIS A, LUA J, et al. Influence of haptoglobin polymorphism on stroke in sickle cell disease patients[J]. Genes(Basel), 2022, 13(1): 144-147.
- [10] KAISER M, THURNER E M, MANGGE H, et al. Haptoglobin polymorphism and prostate cancer mortality[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 131-135.
- [11] 董哲毅. 触珠蛋白与糖尿病肾病的关系研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(1): 84-88.
- [12] SOMER S, LEVY A P. The role of haptoglobin polymorphism in cardiovascular disease in the setting of diabetes[J]. Int J Mol Sci, 2020, 22(1): 287-293.
- [13] COSTA L B X, MARTINS G L, DUARTE R C F, et al. Evaluation of serum haptoglobin levels and Hp1-Hp2 polymorphism in the haptoglobin gene in patients with atrial fibrillation[J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(8): 7359-7365.
- [14] 宋敏, 郭锐. 血清触珠蛋白、血管性血友病因子水平与脑梗死患者静脉溶栓后早期神经功能恶化的相关性研究[J]. 皖南医学院学报, 2022, 41(2): 131-134.
- [15] MADKOUR M I, HASSAN R E, SHERIF N M, et al. Haptoglobin polymorphism modulates cardiometabolic impacts of four consecutive weeks, dawn to sunset Ramadan intermittent fasting among subjects with overweight/obesity[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 190(7): 110-124.
- [16] SOEJIMA M, KODA Y. Haptoglobin polymorphisms in Latin American populations[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 137-141.
- [17] 廖涛, 刘超. 触珠蛋白与急性脑梗死患者病情程度及预后相关性分析[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(10): 1292-1295.
- [18] WAN B N, ZHOU S G, WANG M, et al. Progress on haptoglobin and metabolic diseases[J]. World J Diabetes, 2021, 12(3): 206-214.
- [19] CHANG X, DORAJOO R, HAN Y, et al. Interaction between a haptoglobin genetic variant and coronary artery disease(CAD) risk factors on CAD severity in Singaporean Chinese population[J]. Mol Genet Genomic Med, 2020, 8(10): 1450-1458.
- [20] 张俊湖, 张国荣, 胡铭, 等. 不同病情急性缺血性脑卒中患者血清过氧化还原蛋白 1、钙调蛋白、触珠蛋白水平与预后的关系分析[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(24): 4789-4792.

(收稿日期: 2023-06-26 修回日期: 2023-11-29)

(上接第 324 页)

- [9] 黄景明, 徐朝阳, 史煜波, 等. 2 型糖尿病肾病患者正五聚蛋白 3 和超敏 C 反应蛋白及  $\gamma$ -谷氨酰转移酶的检测及其临床意义[J]. 中国全科医学, 2012, 15(33): 3845-3847.
- [10] LI B, TIAN X, GUO S, et al. Pentraxin-3 and adiponectin as inflammatory markers of early renal damage in type 2 diabetes patients[J]. Int Urol Nephrol, 2020, 52(11): 2145-2152.
- [11] 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]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [12] 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, 8(11): 662-666.
- [13] TONG Y, XU S, HUANG L, et al. Obesity and insulin resistance: pathophysiology and treatment[J]. Drug Discov Today, 2022, 27(3): 822-830.
- [14] GONZALEZ-FRANQUESA A, GAMA-PEREZ P, KULLIS M, et al. Remission of obesity and insulin resistance is not sufficient to restore mitochondrial homeostasis in visceral adipose tissue[J]. Redox Biol, 2022, 10(54): 102353.
- [15] 刘翔哈, 李国生, 李欣宇, 等. 小檗碱抑制 TGF- $\beta$ 1 通路诱导内脏白色脂肪组织棕色化改善 2 型糖尿病地鼠脂诱发性胰岛素抵抗的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(7): 694-699.
- [16] AL-KURAI SHY H M, AL-GAREEB A I, ALEXIOU A, et al. Metformin and growth differentiation factor 15 (GDF15) in type 2 diabetes mellitus: a hidden treasure[J]. J Diabetes, 2022, 14(12): 806-814.
- [17] WANG D, DAY E A, TOWNSEND L K, et al. GDF15: emerging biology and therapeutic applications for obesity and cardiometabolic disease[J]. Nat Rev Endocrinol, 2021, 17(10): 592-607.
- [18] WISCHHUSEN J, MELERO I, FRIDMAN W H. Growth/differentiation factor-15(GDF-15): from biomarker to novel targetable immune checkpoint[J]. Front Immunol, 2020, 11(5): 951.
- [19] FISCHER T F, BECK-SICKINGER A G. Chemerin-exploring a versatile adipokine[J]. Biol Chem, 2022, 403(7): 625-642.
- [20] YUN H, DUMBELL R, HANNA K, et al. The chemerin-CMKLR1 axis is functionally important for central regulation of energy homeostasis[J]. Front Physiol, 2022, 13(5): 897105.
- [21] LÉNIZ A, GONZÁLEZ M, BESNÉ I, et al. Role of chemerin in the control of glucose homeostasis[J]. Mol Cell Endocrinol, 2022, 49(541): 111504.
- [22] 杨莹, 蔡绍哲, 王秋菊, 等. 系统性红斑狼疮患者血浆正五聚蛋白-3 和成纤维细胞生长因子 2 的表达与疾病活动相关性研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2021, 25(3): 176-180.

(收稿日期: 2023-06-02 修回日期: 2023-11-29)