

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.10.008

❖ 临床研究 ❖

# 肺结核合并糖尿病患者 Apelin、Visfatin 与胰岛素抗性的相关性

许艳艳<sup>1</sup>, 冯武端<sup>1</sup>, 符永霞<sup>2</sup>, 朱雨亭<sup>1</sup>

(海南医学院第二附属医院, 1. 感染病与热带病科三病区·感染病区; 2. 内分泌科, 海南 海口 570311)

**【摘要】目的:** 探讨肺结核(TB)合并糖尿病(DM)患者爱帕琳肽(Apelin)、内脏脂肪素(Visfatin)与胰岛素抗性的相关性。**方法:** 选取 150 例 TB 患者作为研究对象, 根据有无 DM 分为 TB 合并 DM 组( $n=61$ )和单纯 TB 组( $n=89$ )。对比两组患者 Apelin、Visfatin 与空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)水平; 采用 Pearson 相关性分析 Apelin、Visfatin 与其余各指标间的关系, 并绘制散点图。**结果:** TB 合并 DM 组 Apelin、Visfatin、FPG、FINS 及 HOMA-IR 水平均高于单纯 TB 组( $P<0.05$ )。相关性分析显示, Apelin、Visfatin 与 FPG、FINS 和 HOMA-IR 均呈正相关( $P<0.05$ )。**结论:** 血清 Apelin、Visfatin 水平在 TB 合并 DM 患者中显著升高, 并与 IR 关系密切, Apelin、Visfatin 可能参与了 TB 合并 DM 的病理过程。

**【关键词】** 肺结核; 糖尿病; Apelin; Visfatin; 胰岛素抵抗

**【中图分类号】** R521 **【文献标志码】** A

## Correlation between Apelin, Visfatin and insulin resistance in patients with pulmonary tuberculosis combined with diabetes mellitus

XU Yan-yan<sup>1</sup>, FENG Wu-duan<sup>1</sup>, FU Yong-xia<sup>2</sup>, ZHU Yu-ting<sup>1</sup>

(1. Department of Infectious Diseases and Tropical Diseases III; 2. Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570311, Hainan, China)

**【Abstract】Objective:** To analyze the correlation between Apelin, Visfatin and insulin resistance in patients with pulmonary tuberculosis combined with diabetes. **Methods:** 150 TB patients were divided into the TB combined DM group ( $n=61$ ) and the simple TB group ( $n=89$ ) according to the presence of DM. The levels of Apelin and Visfatin with fasting blood glucose (FPG), fasting insulin (FINS), and insulin resistance index (HOMA-IR) were compared between the two groups, and the relationship between each index was analyzed by Pearson correlation, and the scatter diagram was drawn. **Results:** The levels of Apelin, Visfatin, FPG, FINS and HOMA-IR in the TB combined with DM group were higher than those in the simple TB group ( $P<0.05$ ). The correlation analysis results showed that Apelin and Visfatin were positively correlated with FPG, FINS and HOMA-IR ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The serum levels of Apelin and Visfatin are significantly increased in patients with TB combined with DM and are closely related to IR. Apelin and Visfatin may be involved in the pathological process of TB combined with DM.

**【Key words】** Pulmonary tuberculosis; Diabetes mellitus; Apelin; Visfatin; Insulin resistance

肺结核 (Tuberculosis, TB) 为糖尿病 (Diabetes mellitus, DM) 的机会性感染之一, TB 可加剧胰岛素抵抗 (Insulin resistance, IR), 加重 DM<sup>[1]</sup>。因此两病并存时常形成恶性循环, 增加治疗难度<sup>[2]</sup>。目前研究<sup>[3]</sup>发现, 脂肪细胞具有内分泌作用, 可合成分泌大量脂肪因子, 参与糖脂能量代谢、血压和体液平衡及氧化应激等机体多种病理生理过程。爱帕琳肽 (Apelin) 是血管紧张素受体样蛋白质 J 受体 (angiotensin receptor-like protein J receptor, APJR) 的内源性配体, 可通过 APJ 参与胰岛素敏感性调节<sup>[4]</sup>。而

内脏脂肪素 (Visfatin) 是近年一种具有类胰岛素活性的新型脂肪因子, 可与胰岛素受体结合并激活其信号通路, 模拟胰岛素作用, 参与 DM 进程<sup>[5]</sup>。已有研究证实了 Apelin、Visfatin 与 DM 的关系, 但在合并 TB 的 DM 患者中, 两者与 IR 关系的临床价值仍值得进行探索, 本研究就该方面进行探讨。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月至 2021 年 11 月海南医学院

基金项目: 海南省卫生健康行业科研项目 (21A200262)

作者简介: 许艳艳 (1985 -), 女, 主治医师。E-mail: xuyanyan20220818@163.com

通讯作者: 朱雨亭。E-mail: zhuyuting570311@163.com

第二附属医院收治的 150 例 TB 患者作为研究对象,其中男性 84 例,女性 66 例。年龄( $58.96 \pm 8.17$ )岁。根据有无 DM 分为 TB 合并 DM 组( $n = 61$ )和单纯 TB 组( $n = 89$ )。两组患者体质指数(BMI)等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。本研究已经医院伦理委员会审批通过,所有患者均已知情并签署知情同意书,符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》。

表 1 两组患者一般资料比较[ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

组别	性别		年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	TB 病程(年)
	男	女			
TB 合并 DM 组( $n = 61$ )	37(60.66)	24(39.34)	$58.39 \pm 8.23$	$24.28 \pm 3.31$	$2.17 \pm 1.18$
单纯 TB 组( $n = 89$ )	47(52.81)	42(47.19)	$58.51 \pm 8.32$	$24.86 \pm 3.43$	$2.36 \pm 1.24$
$t/\chi^2$ 值	0.904		0.087	1.032	0.940
$P$ 值	0.342		0.931	0.304	0.349

## 1.2 方法

**1.2.1 Apelin、Visfatin 水平检测** 抽取所有患者空腹肘静脉血 5 mL,离心后取上清液。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 Apelin(武汉益普生物科技有限公司)和 Visfatin(北京凯诗源生物科技有限公司)水平。检测步骤:(1)稀释标准品:按试剂盒说明操作;(2)在 37 °C 下温育 15 min;(3)弃去孔中液体,并向其中加入洗涤液,混匀;(4)随后加入 HRP 标记的抗体 50  $\mu$ L,温育;(5)重复步骤(3);(6)在孔内加入显色剂 A 和 B 各 50  $\mu$ L,混匀,避光显色;(7)加入终止液 50  $\mu$ L;(8)在 450 nm 波长依序测量各孔的吸光度(OD 值)。

**1.2.2 空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)水平检测** 抽取所有患者空腹肘静脉血 5 mL,离心后取上清液。FPG 检测仪器为贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪。FINS 采用 ELISA 检测,试剂盒购自江苏博深生物科技有限公司,货号:BS-E7687H2。检测步骤同 Apelin、Visfatin 水平检测步骤。HOMA-IR 计算方法<sup>[8]</sup>: $HOMA-IR = (FPG \times FINS) / 22.5$ 。

## 1.3 统计学分析

采用 SPSS22.0 软件对本研究数据进行统计分析。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用独立样本 $\chi^2$ 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验;利用 Pearson 相关性分析各指标间的关系,并绘制散点图。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组 Apelin、Visfatin 水平比较

TB 合并 DM 组 Apelin、Visfatin 水平均高于单纯 TB 组( $P < 0.05$ )。见表 2。

纳入标准:(1)满足 TB 诊断标准<sup>[6]</sup>,痰涂片检查或者结核杆菌培养阳性,有结核病的局部呼吸道症状和全身症状,螺旋 CT 下可见肺部病灶。(2)合并 DM 组患者还需满足符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年)》糖尿病诊断标准<sup>[7]</sup>且分型属于 2 型糖尿病。排除标准:(1)菌种鉴定结果为非结核性分枝杆菌的患者;(2)合并恶性肿瘤者;(3)合并艾滋病等其它传染性疾病;(4)合并免疫抑制性疾病者。

表 2 两组 Apelin、Visfatin 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	Apelin(ng/mL)	Visfatin( $\mu$ g/mL)
TB 合并 DM 组( $n = 61$ )	$5.69 \pm 0.74$	$42.66 \pm 5.17$
单纯 TB 组( $n = 89$ )	$4.32 \pm 0.59$	$32.28 \pm 6.58$
$t$ 值	12.584	10.35
$P$ 值	$< 0.001$	$< 0.001$

### 2.2 两组 FPG、FINS 和 HOMA-IR 水平比较

TB 合并 DM 组 FPG、FINS 和 HOMA-IR 均高于单纯 TB 组( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组 FPG、FINS 和 HOMA-IR 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	FPG(mmol/L)	FINS(mIU/L)	HOMA-IR
TB 合并 DM 组( $n = 61$ )	$10.13 \pm 1.65$	$19.12 \pm 3.74$	$6.88 \pm 0.27$
单纯 TB 组( $n = 89$ )	$7.47 \pm 1.38$	$14.81 \pm 3.26$	$4.93 \pm 0.20$
$t$ 值	10.702	7.488	50.796
$P$ 值	$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$

### 2.3 Apelin 与 FPG、FINS 和 HOMA-IR 的相关性

Apelin 与 FPG、FINS 和 HOMA-IR 均呈正相关关系( $P < 0.05$ )。见表 4 及图 1。

表 4 Apelin 与 FPG、FINS 和 HOMA-IR 的相关性分析

指标	Apelin	
	$r$ 值	$P$ 值
FPG	0.240	0.003
FINS	0.229	0.005
HOMA-IR	0.198	0.015

### 2.4 Visfatin 与 FPG、FINS 和 HOMA-IR 的相关性

Visfatin 与 FPG、FINS 和 HOMA-IR 均呈正相关关系( $P < 0.05$ )。见表 5 及图 2。

表 5 Visfatin 与 FPG、FINS 和 HOMA-IR 的相关性分析

指标	Visfatin	
	$r$ 值	$P$ 值
FPG	0.329	$< 0.001$
FINS	0.316	$< 0.001$
HOMA-IR	0.358	$< 0.001$

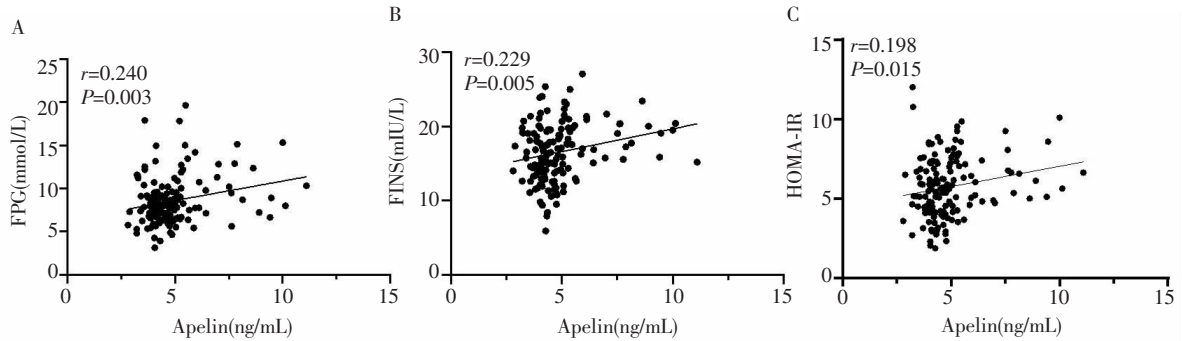


图 1 Apelin 与 FPG、FINS 和 HOMA-IR 的相关性分析散点图

A. Apelin 与 FPG 的相关性分析散点图; B. Apelin 与 FINS 的相关性分析散点图; C. Apelin 与 HOMA-IR 的相关性分析散点图。

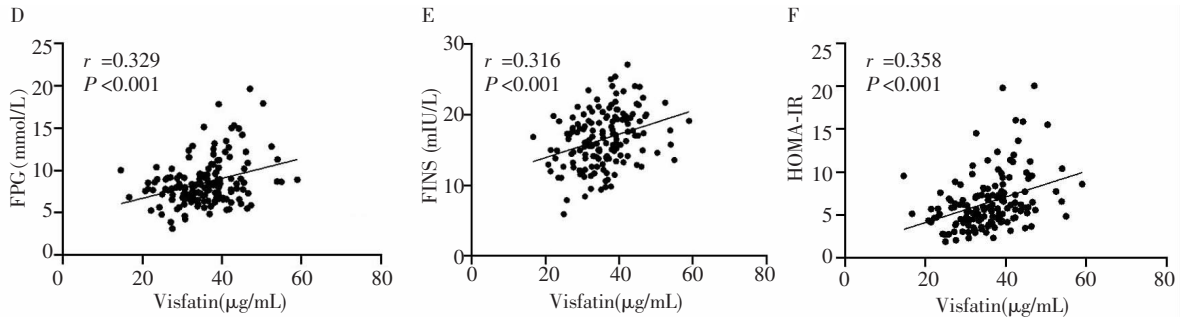


图 2 Visfatin 与 FPG、FINS 和 HOMA-IR 的相关性分析散点图

A. Visfatin 与 FPG 的相关性分析散点图; B. Visfatin 与 FINS 的相关性分析散点图; C. Visfatin 与 HOMA-IR 的相关性分析散点图。

### 3 讨论

DM 患者患 TB 的概率超过健康人群的 2~4 倍,其原因在于 DM 导致的微血管病变可引起肺部通气血流比值异常,而血液和组织中糖含量增高又可造成酸性环境,这有利于结核分枝杆菌入侵和增殖。DM 会影响 TB 的治疗,给疾病的防控和治疗带来了巨大挑战<sup>[9-10]</sup>。目前临床研究发现 IR 与 DM 大血管、微血管病变等并发症关系密切,因此 IR 在 TB 合并 DM 临床发展中发挥促进作用<sup>[11]</sup>。故研究细胞因子与 IR 的关系,可为 TB 合并 DM 的发病机制和防止措施提供新的方向。

既往鲜有研究报道 Apelin、Visfatin 在 TB 合并 DM 的变化及与 IR 间的关系,本研究结果显示, TB 合并 DM 组 Apelin、Visfatin 水平均高于单纯 TB 组,且 Apelin、Visfatin 与 FPG、FINS 和 HOMA-IR 呈正相关关系( $P < 0.05$ )。这与韩伟等<sup>[12]</sup>研究结果基本一致,提示血清 Apelin、Visfatin 水平升高可能通过影响 IR,参与 TB 并发 DM 的过程。有学者<sup>[13]</sup>指出,Apelin 与糖脂代谢密切相关,可通过调节炎症反应和细胞免疫参与 DM、代谢综合征等疾病进程。因此本研究中 Apelin 在 TB 合并 DM 组患者中的异常原因可能是在 IR 状态下,随着 FINS 的增加,脂肪细胞大量分泌 Apelin 而促使该因子在血清中的水平显著升高<sup>[14]</sup>。并且,Apelin 水平与胰岛素间存在反馈调节机制。在 DM 患者中,高胰岛素水平可促

使 Apelin 生成,而 Apelin 又可抑制因血液高糖状态下刺激的胰岛素升高<sup>[15]</sup>。同时,Apelin 与孤儿 G 蛋白偶联受体 APJ 共同组成的 Apelin/APJ 系统能够以自分泌或旁分泌的方式诱导内皮细胞增殖,促进新生血管形成<sup>[16]</sup>。因此,本研究推测 Apelin 通过参与 DM 微血管病变而在 TB 合并 DM 的发生中发挥作用。

Visfatin 是与肥胖和 DM 有关的一个肽类激素。因为 TB 与 DM 间存在恶性循环,所以两病共存的患者 IR 更为剧烈<sup>[17]</sup>。既往研究<sup>[18]</sup>发现,Visfatin 不仅可控制葡萄糖在体内的摄取与释放,降低血浆胰岛素浓度;还能与胰岛素受体结合使其磷酸化,进而激活丝裂原活化蛋白激酶和蛋白激酶 B 的信号转导通路,起到类胰岛素作用。因此,当 FPG 增高和 IR 加剧时,Visfatin 可作为补偿机制代偿性升高,这可能也是本研究中 Visfatin 在 TB 合并 DM 患者中显著升高的原因。另外,在动物研究中也发现,将 Visfatin 注入 DM 鼠体内,可以改善其体内的 IR,升高其 FPG、FINS 水平,维持糖和脂肪的代谢紊乱<sup>[19]</sup>。这也进一步说明 Visfatin 与胰岛素有相同的特征,且机体的 IR 程度与 Visfatin 表达存在相互关系,两者协同稳定糖脂代谢。本研究中, Pearson 相关性分析结果提示, Apelin 和 Visfatin 与 TB 合并 DM 患者 IR 存在紧密联系,这也为 TB 合并 DM 患者的诊治提供一些新的靶点。

综上,血清 Apelin、Visfatin 水平在 TB 合并 DM

患者中显著升高,并与 IR 关系密切,Apelin、Visfatin 可能参与了 TB 合并 DM 的病理过程。

#### 参考文献

- [1] Hernández-Solís A, Camerino GA, Colín MY, *et al.* Pulmonary mycosis in patients with diabetes mellitus. Clinical characteristics and risk factors [J]. *Revista Iberoamericana De Micología*, 2020, 37(2):53-57.
- [2] 陈小君,潘靖南,张小英. 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗水平与冠状动脉病变复杂程度的相关性分析[J]. *现代实用医学*, 2022, 34(12):1618-1620.
- [3] Sahakyan S, Petrosyan V, Abrahamyan L. Diabetes mellitus and treatment outcomes of pulmonary tuberculosis: a cohort study[J]. *International Journal of Public Health*, 2020, 65(1):37-43.
- [4] 刘书苑,张岩,马红,等. 新诊断 2 型糖尿病患者血清 Pannexin-1、Apelin、RBP4、VEGF 水平与糖脂代谢和胰岛素抵抗的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(23):4492-4496.
- [5] 赖鹏斌,魏文锋,李彦,等. 内脂素通过激活胰岛素受体底物 1/胰岛素受体底物 2 信号调节胰岛  $\beta$ Tc6 细胞功能、胰十二指肠肠同源框因子 1 及过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  表达的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2020, 28(6):453-460.
- [6] 中华医学会结核病学分会. 肺结核诊断和治疗指南[J]. *中国实用乡村医生杂志*, 2013, 20(2):7-11.
- [7] 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):292-344.
- [8] Hewage S, Somasundaram N, Ratnasamy V, *et al.* Active screening of patients with diabetes mellitus for pulmonary tuberculosis in a tertiary care hospital in Sri Lanka[J]. *PLoS One*, 2021, 16(4):e0249787.
- [9] 张国栋,丁雷,朱英斌,等. 活动期肺结核患者血浆 miR-29 家族及血清、外周血单个核细胞中  $\gamma$  干扰素的表达及意义[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(11):1131-1135.
- [10] 杨文君,张晓燕. 卒中后抑郁的非药物治疗研究进展[J]. *四川精神卫生*, 2022, 35(5):471-476.
- [11] Ponnana M, Pydi S, Gaddam S. Enumeration of lymphocyte subsets during follow-up in the pulmonary tuberculosis patients with co morbid diabetes mellitus [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2020, 510:566-572.
- [12] 韩伟,崔秀琴,孙冰,等. 老年肺结核合并糖尿病患者外周血中 Apelin、Visfatin、Vaspin 表达变化及意义[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(7):1408-1411.
- [13] 孔玉玲,石国素,刘慧丽,等. 妊娠期糖尿病孕妇血清脂肪因子 Apelin 水平与糖脂代谢相关性[J]. *中国计划生育学杂志*, 2021, 29(12):2650-2654.
- [14] 卓小岸,欧阳艳红,廖卫,等. 急性肺栓塞患者血清 Apelin-13、Copeptin 及 D-D 水平与疾病严重程度和预后的相关性研究[J]. *临床肺科杂志*, 2020, 25(2):205-208.
- [15] Kodiatte A, John M, Jacob JJ. Diabetes mellitus and prediabetes among patients with tuberculosis in a single North Indian tertiary care centre[J]. *The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*, 2020, 50(3):242-246.
- [16] 王伟,张静,浦春. 妊娠糖尿病患者血清、脐血及胎盘组织中 Visfatin 和 Chemerin 的表达与胰岛素抵抗发生机制的研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(1):21-27.
- [17] 邵义男,路强,杨晓静. 高糖环境下内脏脂肪素在人视网膜色素上皮细胞中的作用[J]. *国际眼科杂志*, 2020, 20(12):2028-2033.
- [18] 安振国,马庆海. 高血压并发颈动脉粥样硬化患者脂肪因子和氧化应激与胰岛素抵抗的相关性[J]. *医学检验与临床*, 2021, 32(5):47-50.
- [19] Ugarte-Gil C, Alisjahbana B, Ronacher K, *et al.* Diabetes mellitus among pulmonary tuberculosis patients from 4 tuberculosis-endemic countries: the TANDEM study[J]. *Clinical Infectious Diseases*; an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 2020, 70(5):780-788.

(收稿日期:2023-02-03

修回日期:2023-05-22)